

Université de Montréal

Première partie : Synthèse énantiosélective d'amines α -tertiaires.

Deuxième partie : Synthèse d'halogénocyclopropylméthanol.

par

Alexandre Gagnon

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

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

Août 2000

© Alexandre Gagnon, 2000



QD

3

U54

2001

v. 005

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des Arts et des Sciences

Cette thèse intitulée :

Première partie : Synthèse énantiosélective d'amines α -tertiaires

Deuxième partie : Synthèse d'halogénocyclopropylméthanol

Présentée par :
Alexandre Gagnon

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Stephen Hanessian	président-rapporteur
André Charette	directeur de recherche
Richard Giasson	membre du jury
Louis Barriault	examineur externe
Hélène Lebel	remplaçant examinateur
Jean-Christophe Leroux	représentant du doyen

Thèse acceptée le : _____

*Cette thèse est dédiée à ma mère,
qui m'a enseigné à aller
jusqu'au bout de mes rêves*

Sommaire

Cette thèse présente les développements accomplis dans la synthèse énantiosélective d'amines α -tertiaires et d'halogénocyclopropylméthanol. Dans un premier temps, une nouvelle réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines a été développée. Cette méthodologie permet l'accès aux amines α -tertiaires racémiques contenant des groupements alkyles et aryles dans des rendements appréciables. Une version stéréosélective employant des complexes de titane chiraux a par la suite été développée. Il a ainsi été démontré que des complexes chiraux de titane possédant des ligands de type tétrahydrodioxolane diméthanol et de type binol permettent l'addition énantiosélective d'organomagnésiens sur des cétiminates. Ceci constitue le premier exemple de stéréodifférenciation faciale de cétiminates. Des complexes bimétalliques de binaphthols ont aussi permis l'accès aux amines α -tertiaires par la réaction asymétrique de double addition nucléophile sur des cyanohydrines. La structure du premier intermédiaire, soit la magnésio cétiminate, a été déterminée par diffraction de rayons X. Il a ainsi été démontré que l'iminate a une géométrie Z où le magnésium est chélaté par l'éther. Des études mécanistiques spectroscopiques ont permis de proposer des états de transition en accord avec les stéréosélectivités obtenues dans le cas des complexes de thddolates de titane et de binaphtholates de titane. Ces états de transition impliquent une activation de l'iminate par complexation avec le titane et une livraison du groupement alkyle par un alkyle titane.

Dans un deuxième temps, la cyclopropanation d'halogénopropénols a été investiguée. Ces études ont été motivées par l'isolation de la Callipeltoside A, un macrolide marin comportant une unité chlorocyclopropane. La réaction de cyclopropanation asymétrique de divers halogénopropénols a été effectuée à l'aide du dioxaborolane, un promoteur

chiral. Il a ainsi été démontré que l'énantiosélectivité est dictée par des effets stériques plutôt qu'électroniques. Le fragment nécessaire à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A, soit le chlorocyclopropylméthanol, a été préparé par cette méthodologie avec une excellente énantiométrie. La synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A a par la suite été réalisée en quatre étapes seulement. Les réactions clés sont la cyclopropanation asymétrique du chloropropénol et un couplage de Suzuki.

La réaction d'halogénocyclopropanation d'alcools allyliques par des carbénoïdes halogénés a ensuite été investiguée. Divers bromo- et iodocyclopropanes ont ainsi été préparés. La diastéréosélectivité dépend en grande partie du substrat et est très élevée dans certains cas. Des études sur la formation des carbénoïdes halogénés nous ont finalement mené à la préparation fortuite d'un cyclopropylzinc. Afin d'expliquer cette espèce, un carbénoïde de type *gem*-dimétallique est proposé. Ce cyclopropylzinc pourra donner facilement accès à plusieurs dérivés par simple fonctionnalisation chimique. Les informations obtenues sur la réaction d'halogénocyclopropanation d'alcools allyliques pourront être utilisées dans le développement d'une version asymétrique en présence d'un promoteur chiral.

MOTS-CLÉS : Amines α -tertiaires
Double addition nucléophile
Cyanohydrines
Complexes chiraux
Halogénocyclopropanes
Cyclopropylzinc
Promoteur chiral
Carbénoïdes halogénés
Callipeltoside A

Table des matières

	Page
Sommaire	I
Table des matières	III
Liste des figures	X
Liste des tableaux	XIII
Liste des schémas	XVI
Liste des graphiques	XXII
Liste des abréviations	XXIII
Remerciements	XXVII
Annexe I	XXIX
PREMIÈRE PARTIE	
	SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE
	D'AMINES α-TERTIAIRES
	1
CHAPITRE I	<i>Accès aux amines α-tertiaires et importance en chimie organique et pharmaceutique</i>
	1
1.1	Introduction
	1
1.2	Synthèse d'amines α -tertiaires par addition nucléophile sur des imines et dérivés d'imines
	5
1.2a	Addition de cyanure : réaction asymétrique de Strecker
	5
1.2b	Addition d'énolates
	8
1.2c	Addition d'organométalliques sur des imines et dérivés d'imines
	10
1.3	Synthèse d'amines α -tertiaires par double addition nucléophile sur des nitriles et cyanohydrines
	22

1.4	Synthèse d'amines α -tertiaires par alkylation d'équivalents de glycine	23
1.4a	Méthodes diastéréosélectives d'alkylation d'énolates	24
1.4b	Méthodes énantiosélectives d'alkylation d'énolates	26
1.5	Autres méthodes de synthèse d'amines α -tertiaires	31
1.6	Conclusions	34

CHAPITRE II *Développement d'une nouvelle réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines catalysée par un acide de Lewis* 35

2.1	Objectifs de recherche	35
2.2	Précédents	37
2.3	Optimisation des conditions de double addition nucléophile sur une cyanohydrine catalysée par un acide de Lewis	46
2.3a	Optimisation de la première addition nucléophile	46
2.3b	Recherche de l'acide de Lewis optimal	52
2.3c	Optimisation des conditions réactionnelles de double addition	58
2.3d	Exploration du second nucléophile	59
2.4	Application de la méthodologie à la synthèse d'amines α -tertiaires	62
2.5	Conversion d'un β -aminoalkoxyde en acide α -aminé α,α -disubstitué	64
2.6	Conclusions	65

CHAPITRE III	<i>Développement d'une version énantiosélective de double addition nucléophile sur des cyanohydrines</i>	66
3.1	Objectifs de recherche	66
3.2	Ligands chiraux dérivés de l'acide tartrique	66
3.2a	Les complexes de titane-tétraaryles dioxolane diméthanols (TADDOL)	67
3.2b	Les complexes de titane-tétrahydrodioxolanes diméthanols (THDDOL)	69
3.2c	Les complexes de titane-2,3-dibenzyloxybutane-1,4-diolate	75
3.2d	Cartographie des complexes de titane-heptanediolate	77
3.3	Le binaphthol et ses dérivés	81
3.3a	Les complexes de titane-binaphthol	81
3.3b	Les complexes de titane-(binaphthols substitués)	84
3.3c	Les complexes bimétalliques de binaphthol	86
3.4	Autres types de complexes de titane	89
3.5	Optimisation des conditions réactionnelles	92
3.5a	Impact du nombre d'équivalents d'acide de Lewis sur le rendement et la sélectivité	92
3.5b	Simplification de la procédure	95
3.6	Application de la double addition nucléophile asymétrique à la synthèse d'amines α -tertiaires	97
3.7	Exploration de l'addition asymétrique d'allylmagnésiens sur cétimines	99
3.8	Conclusions	102

CHAPITRE IV	<i>Études mécanistiques sur la réaction de Double addition nucléophile sur des cyanohydrines</i>	103
4.1	Objectifs de recherche	103
4.2	Caractérisation du premier intermédiaire	103
4.3	Études mécanistiques par React-IR™	110
4.3a	Étude spectroscopique sur la première addition nucléophile	110
4.3b	Étude spectroscopique sur l'activation de la cétiminate par des acides de Lewis	113
4.4	Étude sur la nature du second nucléophile	116
4.5	Mécanisme proposé	119
4.6	Conclusions et travaux futurs	125
	<i>Conclusions sur la première partie</i>	126
DEUXIÈME PARTIE	SYNTHÈSE D'HALOGÉNO-CYCLOPROPYLMÉTHANOLS	127
CHAPITRE V	<i>Accès aux halogénocyclopropanes et importance en chimie organique</i>	127
5.1	Composés synthétiques et naturels d'intérêt pharmacologique comportant une unité halogénocyclopropane	128
5.2	Propriétés physiques et chimiques des halogénocyclopropanes	132
5.3	Méthodes de synthèse d'halogénocyclopropanes	135

5.3a	Addition de carbènes halogénés sur des oléfines	135
5.3b	Addition de carbénoïdes halogénés sur des oléfines	142
5.3c	Cyclopropanation d'halogénoalcènes	144
5.3d	Autres méthodes	145
5.4	Méthodes stéréosélectives de synthèse d'halogénocyclopropanes	147
5.4a	Substrats chiraux	147
5.4b	Auxiliaires chiraux	148
5.4c	Additifs chiraux	150
5.5	Réactivité des halogénocyclopropanes	151
5.5a	Ouverture de cycle	151
5.5b	Formation de cyclopropènes	152
5.5c	Réduction et métallation des liens carbone-halogène	153
5.5d	Réactions de couplage	155
5.5e	Autres réactions	156
5.6	Conclusion	158

CHAPITRE VI	<i>Cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols et application à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A</i>	159
6.1	Introduction	159
6.2	Développement d'une méthodologie plus générale de cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols : antécédants	160
6.3	Cyclopropanation asymétrique du <i>E</i> -3-chloropropénol : synthèse du fragment <i>trans</i> -chlorocyclopropylméthanol de la Callipeltoside A	164
6.3a	Cyclopropanation racémique du <i>E</i> -3-chloropropénol	164

6.3b	Cyclopropanation asymétrique du <i>E</i> -3-chloropropénol	167
6.4	Exploration de la réaction de cyclopropanation de dihalogénopropénols	171
6.5	Effet de la position et de la nature de l'halogène de l'alcool allylique dans la réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau	175
6.6	Application de la réaction de cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A	177
6.6a	Découverte de la Callipeltoside A et synthèses partielles rapportées	177
6.6b	Disconnections proposées	180
6.6c	Synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A	182
6.7	Conclusions	197

CHAPITRE VII *Étude de la réaction
d'halogénocyclopropanation et
exploration de la réactivité des
carbénoides halogénés* 198

7.1	Antécédants et objectifs de recherche	198
7.2	Étude de la réaction d'halogénocyclopropanation	202
7.2a	Optimisation des conditions	202
7.2b	Origine de la diastéréosélectivité	205
7.3	Application de la réaction d'halogénocyclopropanation à d'autres substrats	207
7.4	Proposition d'un mécanisme et d'un état de transition pour la réaction d'halogénocyclopropanation	209

7.5	Recherche du mécanisme menant au cyclopropane non halogéné	210
7.6	Utilisation d'autres halogénocarbénoides dans la réaction d'halogénocyclopropanation	215
7.7	Retour sur l'origine du cyclopropane non halogéné dans la réaction d'halogénocyclopropanation : analyse des différents mécanismes	218
7.8	Conclusions	225
	<i>Conclusions sur la deuxième partie</i>	227
	Partie expérimentale	228
	Notes générales	229
	Partie expérimentale 1	232
	Partie expérimentale 2	279
	Notes et références	321

Liste des figures

	Page
Figure 1. Amines α -tertiaires d'intérêt pharmaceutique.	1
Figure 2. Antagonistes synthétiques des mGluRs comportant l'unité aminée α -tertiaire.	2
Figure 3. Amines α -tertiaires utilisées comme immunosupresseurs.	3
Figure 4. Structure générale d'une amine α -tertiaire.	4
Figure 5. Modèle d'état de transition proposé pour la procédure d'Ellman-Tang.	9
Figure 6. Modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'allylzinciques sur une oxime dérivée de l'éthylpyruvate.	14
Figure 7. Modèle d'état de transition proposé pour l'addition nucléophile sur une imine dérivée du phénylglycinol.	17
Figure 8. Modèle d'état de transition proposé dans l'addition nucléophile de bromure d'allyle magnésium sur une sulfinylimine chirale.	20
Figure 9. Modèle d'état de transition postulé pour la réaction d'Ellman-Cogan.	21
Figure 10. Cartographie des complexes de titane-heptanediolate.	78
Figure 11. Projection de la chiralité axiale des groupements aryles vers le centre métallique dans les complexes de TADDOL-titane.	78
Figure 12. Représentation Chem-3D™ des complexes de TADDOL et de THDDOL.	79
Figure 13. a) Modèle d'induction de Seebach. b) Application du modèle dans la réaction d'addition nucléophile sur une cétiminate.	80
Figure 14. Angle de torsion Ti-O-C-H _{ax} ω .	81

Figure 15.	Projection de la chiralité vers le centre réactionnel par une substitution du binaphthol en 3,3'.	84
Figure 16.	Activation simultanée de l'iminate (E) et du nucléophile (Nuc) par un complexe bimétallique de binaphthol comportant un site acide (A) et un site basique (B).	86
Figure 17.	Effet de la grosseur du groupement R lors de l'interaction entre le complexe de titane et la cétiminate.	99
Figure 18.	Diagramme de l'ORTEP de l'iminate 282 .	106
Figure 19.	ORTEP de la cétiminate 282 .	107
Figure 20.	Empilement de spectres IR accumulés lors de l'addition nucléophile de bromure de méthylmagnésium sur la cyanohydrine 169 .	111
Figure 21.	Variation de la bande à 1679 cm^{-1} en fonction du temps lors de la formation de la cétiminate 282 .	112
Figure 22.	Variation de l'intensité de la bande C=N (1679 cm^{-1}) en fonction du temps lors de l'addition de divers acides de Lewis sur l'iminate 282 .	115
Figure 23.	Composés synthétiques comportant une unité halogénocyclopropyle.	128
Figure 24.	Dérivés difluorocyclopropyles homonucléosides.	129
Figure 25.	Analogues fluorés de CCGs.	130
Figure 26.	Dérivés fluorés de l'AAC.	130
Figure 27.	IC ₅₀ de dérivés cyclopropyles de l'épothilone A et B.	131
Figure 28.	Structure de la Callipeltoside A, un produit naturel marin contenant une unité halogénocyclopropyle.	132
Figure 29.	Changements conformationnels induits par l'incorporation de fluors dans un biscyclopropane.	133
Figure 30.	Effets du fluor sur la force des liens du cyclopropane.	133
Figure 31.	Effet du chlore sur le déplacement chimique et sur les constantes de couplage en RMN ¹ H.	134

Figure 32.	Effet de groupements alkyles sur le déplacement chimique du proton géminale à l'halogène.	135
Figure 33.	Diastéréosélectivité observée lors de l'halogénocyclopropanation avec une oxazolidinone comme auxiliaire chiral.	149
Figure 34.	Modèle d'état de transition postulé pour la réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau (CACJ).	161
Figure 35.	Structure de la Callipeltoside A et modèle Chem 3D™.	162
Figure 36.	Illustration des effets stériques et électroniques lors de l'introduction d'halogènes sur un alcène.	171
Figure 37.	Effet stérique causé par l'introduction d'un halogène en position 2.	176
Figure 38.	Structure et numérotation de la Callipeltoside A.	178
Figure 39.	Étude spectroscopique sur la formation du (triiodométhyl)éthylzinc.	217
Figure 40.	Encombrement stérique imposé par la présence des iodes sur le bis(triiodométhyl)zinc lors de l'halogénocyclopropanation.	218

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1. Addition nucléophile sur des <i>N</i> -alkylidène sulfénamides selon la procédure de Davis.	12
Tableau 2. Addition nucléophile sur des <i>N</i> -acylimines selon la procédure de Lipshutz.	13
Tableau 3. Addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur une imine chirale dérivée du phénylglycinol.	16
Tableau 4. Addition diastéréosélective sur une imine chirale masquée sous forme d'oxazolidine.	16
Tableau 5. Addition nucléophile sur une imine cyclique selon la procédure d'Harwood.	17
Tableau 6. Addition nucléophile sur des imines selon la procédure de Miginiac.	19
Tableau 7. Addition nucléophile d'organolithiens sur une <i>tert</i> -butylsufinyle imine chirale selon la procédure d'Ellman-Cogan.	21
Tableau 8. Alkylation de bis-lactiméthers selon la méthode de Schöllkopf.	24
Tableau 9. Alkylation d'imidazolidinones selon la méthode de Seebach.	26
Tableau 10. Double alkylation de bases de Schiff selon la méthode de Maruoka.	29
Tableau 11. Alkylation d'énolates selon la procédure de Kawabata.	31
Tableau 12. Double addition nucléophile sur nitriles et cyanohydrines.	39
Tableau 13. Double addition nucléophile sur des nitriles non fonctionnalisés.	40
Tableau 14. Double addition nucléophile sur des cyanohydrines selon la procédure de Chastrette.	41

Tableau 15.	Double addition nucléophile selon la méthode de Charette-Mellon.	45
Tableau 16.	Optimisation de la température de la première addition nucléophile.	47
Tableau 17.	Vérification de la stabilité de l'iminate et optimisation du temps de réaction.	47
Tableau 18.	Optimisation de la concentration de la réaction.	48
Tableau 19.	Optimisation de la vitesse moyenne d'addition du premier nucléophile.	49
Tableau 20.	Cétones générées suite à l'addition d'organomagnésiens sur diverses cyanohydrines.	50
Tableau 21.	Acides de Lewis testés dans la réaction de double addition nucléophile sur cyanohydrines.	54
Tableau 22.	Variation du second nucléophile dans la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines.	60
Tableau 23.	Application de la méthodologie de double addition nucléophile sur cyanohydrines à la synthèse d'amines α -tertiaires.	62
Tableau 24.	Catalyse par des complexes de titane-TADDOL.	68
Tableau 25.	Catalyse par des complexes de titane-THDDOL.	71
Tableau 26.	Influence des substituants du dioxolane dans les THDDOLs.	73
Tableau 27.	Impact de la suppression des groupements alkyles du dioxolane.	74
Tableau 28.	Influence d'une augmentation du degré de liberté du ligand.	76
Tableau 29.	Catalyse par des complexes de binaphthol-titane.	83
Tableau 30.	Catalyse par des complexes de binaphthols substitués.	85
Tableau 31.	Catalyse par des binaphtholates bimétalliques.	89
Tableau 32.	Catalyse par divers complexes de titane.	90
Tableau 33.	Application de la réaction de double addition nucléophile à la synthèse de diverses amines α -tertiaires.	98

Tableau 34.	Addition de bromure d'allylmagnésium sur une cétiminate.	100
Tableau 35.	Longueurs et angles de liaisons sélectionnées pour l'iminate 282 .	108
Tableau 36.	Sélectivités <i>syn</i> / <i>anti</i> obtenues dans les halogénocyclopropanations.	137
Tableau 37.	Halogénocyclopropanation sous conditions photochimiques.	139
Tableau 38.	Halogénocyclopropanation sous les conditions de Furukawa.	142
Tableau 39.	Halogénocyclopropanation utilisant le bromoforme.	143
Tableau 40.	Cyclopropanation d'iodopropénols.	145
Tableau 41.	Rayons de Van der Waals de quelques atomes.	163
Tableau 42.	Cyclopropanation racémique du <i>E</i> -chloropropénol.	167
Tableau 43.	Cyclopropanation asymétrique du <i>E</i> -3-chloropropénol.	169
Tableau 44.	Cyclopropanation de <i>trans</i> -2,3-dihalogénopropénols.	173
Tableau 45.	Effet de la position et de la nature de l'halogène sur l'efficacité de la cyclopropanation asymétrique.	175
Tableau 46.	Oxydation et réaction de Corey-Fuchs «one pot» sur le <i>trans</i> -chlorocyclopropylméthanol.	184
Tableau 47.	Optimisation des conditions réactionnelles d'iodocyclopropanation utilisant le diéthylzinc et l'iodoforme.	203
Tableau 48.	Application de la réaction d'halogénocyclopropanation à la synthèse de divers halogénopropénols.	207

Liste des schémas

	Page
Schéma 1. Stratégies de synthèse d'amines α -tertiaires.	5
Schéma 2. Synthèse d' α -amino nitriles α,α -disubstitués par une réaction de Strecker sur une cétimine.	6
Schéma 3. Réaction de Strecker diastéréosélective selon la procédure d'Ohfuné et Moon.	6
Schéma 4. Réaction de Strecker asymétrique selon la procédure de Ma.	7
Schéma 5. Réaction de Strecker asymétrique catalysée par une base de Schiff selon la procédure de Vachal-Jacobsen.	8
Schéma 6. Synthèse d'amines α -tertiaires par addition d'énolates de titane sur une sulfinyle imine chirale selon la procédure d'Ellman-Tang.	9
Schéma 7. Réaction secondaire de déprotonation en alpha de l'imine.	10
Schéma 8. Mélange d'isomères générés lors de la préparation de cétimines.	10
Schéma 9. Problème de ségrégation de l'acide de Lewis dans l'addition nucléophile sur des imines.	11
Schéma 10. Stratégie de double addition nucléophile sur des nitriles menant aux amines α -tertiaires.	22
Schéma 11. Synthèse d'acides aminés α,α -disubstitués par la méthode de Schöllkopf.	24
Schéma 12. Principe d'auto régénération de centres stéréogéniques de Seebach.	25
Schéma 13. Double alkylation d'énolates de bases de Schiff dérivées de la glycine selon la procédure de Maruoka.	29

Schéma 14.	Stratégie employée par Vedejs dans l'alkylation de bases de Schiff.	30
Schéma 15.	Stratégie employée par Charette-Côté dans la synthèse de l'acide coronamique.	32
Schéma 16.	Stratégie de Kazmaier dans la synthèse d'acides α -aminés α,α -disubstitués.	33
Schéma 17.	Analyse rétrosynthétique des 1,2-aminoalcools 1,1-dialkylés.	36
Schéma 18.	Stratégie de double addition nucléophile adoptée.	37
Schéma 19.	Addition de bromure d'allyle magnésium sur un nitrile.	38
Schéma 20.	Réaction de déprotonation en alpha de l'iminate.	40
Schéma 21.	Produits obtenus suite à une double addition nucléophile d'organolithiens sur une cyanohydrine.	42
Schéma 22.	Stratégie de double addition diastéréosélective selon la procédure de Charette-Mellon.	45
Schéma 23.	Produit de condensation isolé lors de l'addition d'un nucléophile très basique.	52
Schéma 24.	Produit de dimérisation obtenu lors de l'addition de Et_2Zn .	61
Schéma 25.	Mécanisme postulé pour la dimérisation de l'iminate.	61
Schéma 26.	Mécanisme d'élimination d'hydrure- β chez les alkyles titanes.	63
Schéma 27.	Transformation de la β -alkoxycarbinamine en acide α -aminé α,α -disubstitué.	65
Schéma 28.	Modèles postulés pour l'induction avec le complexe de titane-triol.	91
Schéma 29.	Cycle catalytique «théorique» impliquant un acide de Lewis stœchiométrique de ségrégation (AL) d'amine dianion.	95
Schéma 30.	Formation du bis(binaphtholate)titane par pompage.	96

Schéma 31.	Comparaison de méthodes de formation du binaphtholate de diisopropoxyde de titane.	97
Schéma 32.	Transformation d'une allyle carbinamine en acide β,β -dialkylé β -aminé.	100
Schéma 33.	Équilibres postulés suite à l'addition séquentielle d'un organomagnésien et d'un acide de Lewis sur une cyanohydrine.	104
Schéma 34.	Modèle d'état de transition postulé dans l'addition d'organocériens sur une cétiminate dérivée d'une cyanohydrine chirale.	109
Schéma 35.	Addition nucléophile d'organomagnésiens allyliques sur une iminate chirale.	109
Schéma 36.	Mécanismes possibles d'induction de chiralité avec le bis(binaphtholate) de titane.	114
Schéma 37.	Mécanisme proposé pour la double addition nucléophile sur une cyanohydrine catalysée par un complexe de titane chiral.	120
Schéma 38.	a) Modèle d'état de transition proposé par Seebach pour l'addition d'organotitanes de type TADDOL. b) Modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'organométalliques sur une cétiminate en présence de complexes de THDDOL-titane.	122
Schéma 39.	a) Modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'organotitanates sur des aldéhydes. b) Modèle d'état de transition proposé pour l'addition nucléophile sur des cétimines en présence de binaphtholates de titane.	124
Schéma 40.	Mécanismes proposés dans les réactions d'halogénocyclopropanation avec un carbène et un carbénoïde.	138
Schéma 41.	Difluorocyclopropanation par la méthode de Dolbier.	141

Schéma 42.	Stratégie employée pour la synthèse d'un dérivé cyclopropané de l'épothilone A.	141
Schéma 43.	Génération de cyclopropyles anions par désilylation de TMS-cyclopropanes.	155
Schéma 44.	Différence de réactivité des difluorocyclopropanes sélénoxydes et des analogues non halogénés.	157
Schéma 45.	Comparaison des réactions de cyclopropanation asymétrique avec auxiliaire chiral et avec promoteur chiral.	160
Schéma 46.	Carbénoides utilisés dans la cyclopropanation d'halopropénols.	165
Schéma 47.	Comparaison des deux procédures utilisées pour la cyclopropanation du <i>E</i> -propénol.	168
Schéma 48.	Approche rétrosynthétique du Callipeltose rapportée par Giuliano.	179
Schéma 49.	Approche rétrosynthétique adoptée par Hoye et Zhao.	179
Schéma 50.	Approche rétrosynthétique adoptée par Velázquez et Olivo.	180
Schéma 51.	Disconnection adoptée pour la Callipeltoside A	180
Schéma 52.	Rétrosynthèse du fragment C13-C22.	181
Schéma 53.	Ester obtenu lors de l'oxydation du <i>trans</i> -chlorocyclopropylméthanol sous les conditions de Ley.	183
Schéma 54.	Produits secondaires générés lors de la transformation du dibromoalcène en alcool propargylique.	185
Schéma 55.	Rétrosynthèse modifiée proposée.	187
Schéma 56.	Parcours mécanistiques menant aux isomères <i>E</i> et <i>Z</i> lors de l'addition radicalaire d'hydrure de tributylétain sur le propiolate d'éthyle.	189
Schéma 57.	Mécanisme proposé pour la réaction de Shen et Wang.	191

Schéma 58.	Produits secondaires postulés lors du couplage au palladium du dihalogénoalcène.	193
Schéma 59.	Rétrosynthèse du fragment C15-C22.	194
Schéma 60.	Produit d'homocouplage isolé lors du couplage de Stille.	195
Schéma 61.	Résumé de la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A.	197
Schéma 62.	Analyse rétrosynthétique d'un halogénocyclopropylméthanol.	198
Schéma 63.	Relations stéréochimiques relatives des centres stéréogéniques d'un halogénocyclopropylméthanol suite à l'halogénocyclopropanation.	199
Schéma 64.	Génération et structure de carbènes dihalogénés.	200
Schéma 65.	Préparation de carbénoïdes halogénés selon la méthode de Köbrich.	200
Schéma 66.	Cyclopropanation intramoléculaire.	205
Schéma 67.	Mécanisme proposé pour la réaction d'halogénocyclopropanation.	209
Schéma 68.	Hypothèse de formation du phénylcyclopropylméthanol <i>via</i> une décomposition de l'iodocyclopropylméthanol.	211
Schéma 69.	Mécanisme envisageable de déshalogénation radicalaire de l'iodocyclopropane.	212
Schéma 70.	Expériences d'irradiation d'iodocyclopropanes en présence de diéthylzinc.	213
Schéma 71.	Mécanisme postulé pour la décomposition de l'iodophénylcyclopropylméthanol.	215
Schéma 72.	Stratégie de synthèse de diiodocyclopropanes.	216
Schéma 73.	Origine du cyclopropane non halogéné.	219
Schéma 74.	Analyse des mécanismes pouvant mener au cyclopropylzinc.	221

- Schéma 75. Mécanisme postulé pour la formation du cyclopropylzincique impliquant un carbénoïde de type *gem*-dimétallique. 223
- Schéma 76. Utilisations synthétiques du cyclopropylzinc. 225

Liste des graphiques

	Page
Graphique 1. Rendement et énantiosélectivité en fonction du nombre d'équivalents de bis(binaphtholate) de titane.	93
Graphique 2. Conversion en fonction de la nature de l'halogène dans la cyclopropanation de <i>E</i> -2,3-dihalogénopropénols.	174
Graphique 3. Ratio des produits formés lors de l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamylique en fonction du temps.	210

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	pouvoir rotatoire <small>raie D du sodium</small>
Å	Angström
Ac	acétyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
AL	acide de Lewis
anh.	anhydre
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
Bn	benzyle
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyle
br	large («broad»)
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/mL
°C	degré Celsius
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
<i>c</i> -Hex	cyclohexyle
conc.	concentré
COSY	«Correlated spectroscopy»
δ	déplacement chimique
d	doublet ou densité
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
de	excès diastéréomérique
DEPT	«Distortionless enhancement by polarization transfer»

DET	tartrate de diéthyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane ou éthylène glycol diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dq	douplet de quadruplet
dt	douplet de triplet
<i>E</i>	entgegen
ee	excès énantiomérique
EI	«electron impact»
éq.	équivalent
Et	éthyle
FAB	«fast atom bombardment»
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
h	heure
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
Hz	hertz
IR	infrarouge
LAH	tétrahydruure de lithium et d'aluminium
<i>J</i>	constante de couplage
m	multiplet
M	molaire ou ion moléculaire
MAB	«metastable atom bombardment»
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre

min	minute
mmHg	millimètre de mercure
mmoles	millimoles
μL	microlitre
NaHMDS	hexaméthylidisilylazane de sodium
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	«Nuclear Overhauser Effect» spectroscopy
Ph	phényle
ppm	partie par million
<i>p</i> -TSOH	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
pyr	pyridine
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qn	quintuplet
réf	référence
rdt	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
SM	spectre de masse à basse résolution
SMHR	spectre de masse à haute résolution
sln.	solution
T	température
t	triplet
TADDOL	tétraaaryldioxolanediméthanol

TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
T.éb.	tempérarute d'ébullition
T.fus.	température de fusion
THDDOL	tétrahydrodioxolanediméthanol
THF	tétrahydrofuranne
TIPS	triisopropylsilyle
T.M.	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TMSCI	chlorure de triméthylsilyle
t.p.	température de la pièce
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
T _r	temps de rétention
Z	zusammen

Remerciements

L'accomplissement de ces travaux de recherche découle de multiples discussions et réflexions avec mes collègues, amis et amies ainsi qu'avec mon entourage, sans qui le résultat n'aurait pas été possible.

J'aimerais d'abord exprimer ma sincère reconnaissance au Professeur André B. Charette qui m'a accueilli dans son groupe de recherche au tout début de ma carrière. Sa très grande rigueur scientifique a été une stimulation constante vers l'excellence et le dépassement de soi.

J'aimerais aussi sincèrement remercier tous les membres du groupe avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de travailler au laboratoire. Ils ont permis d'établir une ambiance stimulante à travers d'innombrables échanges et discussions. J'aimerais spécialement remercier le Dr Jean-François Marcoux qui m'a guidé et aidé dans mes importants choix de carrière, le Dr Christophe Mellon qui m'a assisté dans le démarrage de mon projet, le Dr Peter Chua pour ses critiques constructives et pour ses conseils incontournables et la Dr Hélène Lebel qui a eu la patience de me montrer les techniques de laboratoire à mes débuts. J'aimerais aussi remercier Christian Brochu, Patrick Lacombe et le Dr Gregory Bydlinski pour leurs idées et leur aide précieuse. Ces collègues ont été des modèles d'excellence et une source d'inspiration remarquable.

Je ne pourrais par ailleurs pas passer sous silence l'aide et le soutien de mes deux collègues, ami et amie André Beauchemin et Carmela Molinaro, avec qui j'ai eu l'immense joie et le privilège d'effectuer ces études. Ils ont joué un rôle majeur dans la réalisation de ces travaux de par leur grande compétence, leur professionnalisme et leur soutien.

Je tiens aussi à remercier Marc Janes, Alessandro Boezio, David St-Martin, Michel Grenon, Éric Jolicoeur, Claude Legault, Ryan Wurz, Jonathan Martel, Jean-Emmanuel Bouchard, Jean-François Fournier et Sébastien Francoeur pour leurs idées et les discussions, mais aussi pour l'atmosphère qu'ils ont permis d'instaurer dans le groupe.

Par ailleurs, je voudrais remercier le Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour les conseils et pour l'aide apportée dans les expériences de RMN. De plus, je tiens à remercier Francine Gariépy-Bélanger du laboratoire de diffraction des rayons-X, Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier mécanique et électronique et le personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse élémentaire.

J'aimerais aussi remercier tous ceux qui ont participé à la lecture et relecture de cet ouvrage et qui m'ont permis d'arriver au résultat final. Un remerciement tout spécial est dédié à Martine Latreille pour la correction du français et pour l'acharnement à comprendre les états de transitions et les mécanismes de réactions.

Je suis également très reconnaissant au CRSNG et au FCAR pour l'aide financière apportée tout au long de mes études qui m'a permis de me consacrer entièrement à ma recherche.

Finalement, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à ma famille, à mes amis et amies ainsi qu'à ma mère et mon père qui m'ont constamment supporté et encouragé tout au long de mes études. Mes derniers remerciements vont à toi Martine pour ton support, ton aide et pour ta très grande compréhension dans la réalisation de ce grand rêve!

PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE D'AMINES α -TERTIAIRES

CHAPITRE I

Accès aux amines α -tertiaires et importance en chimie organique et pharmaceutique

1.1 Introduction

Les amines α -tertiaires ont connu un essor considérable au cours des dernières années. Ce phénomène est partiellement dû au fait que divers composés naturels ou synthétiques d'intérêt pharmaceutique¹ ainsi que plusieurs catalyseurs comportent cette unité.² Par exemple, les amines α -tertiaires, tel que l'amine 1 (figure 1), ont été reconnues comme drogues sympathomimétiques résistantes au processus de déamination par oxydation et hydrolyse de l'amine.³ Les sympathomimétiques stimulent les récepteurs α - et β -adrénergiques et sont employés comme vasopresseurs dans le traitement de l'anaphylaxie ainsi que comme stimulants cardiaques, bronchodilatateurs et vasoconstricteurs.⁴ Certaines amines α -tertiaires propargyliques (2)⁵ et certains aminothiols (3)⁶ ont aussi fait l'objet d'études pharmacologiques (figure 1).

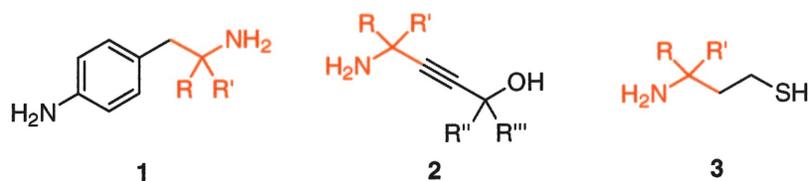


Figure 1. Amines α -tertiaires d'intérêt pharmaceutique.

Les récepteurs glutamiques métabotropiques (mGluRs) sont une classe d'acides aminés récepteurs excitatoires couplés aux protéines-G, responsables de la transmission d'un signal cellulaire *via* la production d'un second messenger. Les acides α -aminés α,α -disubstitués 4,⁷ 5,⁸ 6⁹ et 7⁹ sont des produits synthétiques comportant l'unité aminée α -tertiaire et agissant comme antagonistes des mGluRs (figure 2).

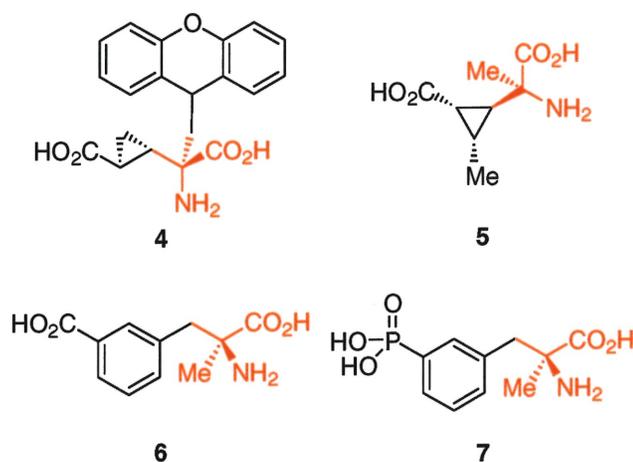


Figure 2. Antagonistes synthétiques des mGluRs comportant l'unité aminée α -tertiaire.

Les amines α -tertiaires, telle la myriocine (8), un métabolite isolé du fungi *Isaria sinclairii*,¹⁰ sont utilisées comme immunosuppresseurs suite à des greffes de peau, des greffes cardiaques ou rénales (figure 3). Les dérivés 9 et 10 (figure 3) ont été élaborés à partir de la myriocine, par des modifications chimiques basées sur des études de relation structure-activité (SAR).¹¹ Il a de plus été déterminé que le composé 9 possède une activité plus élevée que la céphalosporine A,¹² drogue utilisée contre la plupart des coques gram-positifs, contre le gonocoque, le colibacille, le *klebsiella pneumoniae* et le *proteus mirabilis*.¹³

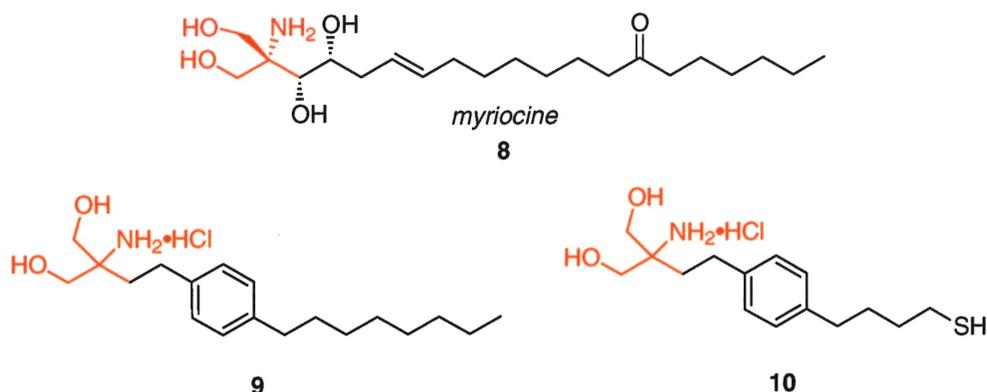
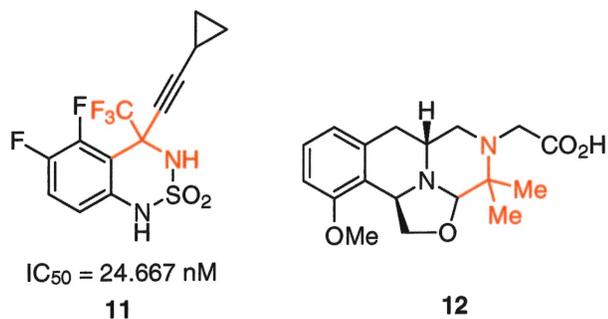


Figure 3. Amines α -tertiaires utilisées comme immunosuppresseurs.

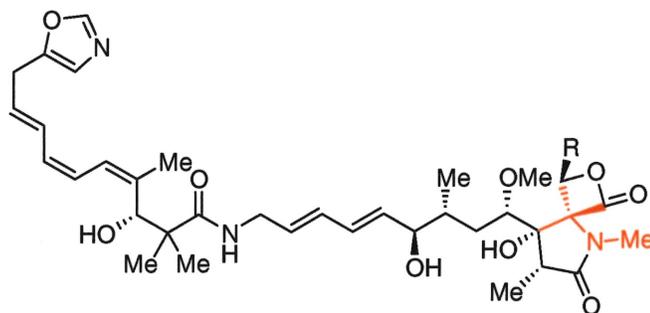
L'efavirenz (SustivaTM), la delavirdine (Rescriptor[®]) et la nevirapine (Viramune[®]) sont utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).¹⁴ Ces drogues agissent au niveau de la transcriptase inverse en se liant à un site allostérique de l'enzyme.¹⁴ Le dérivé **11** a été préparé dans l'optique de trouver un inhibiteur non-nucléotidique de la transcriptase inverse plus puissant.¹⁵

Certains agents antitumoraux, tel le dérivé **12**, incorporent aussi une unité aminée α -tertiaire.¹⁶ Les composés de ce type agissent comme agents alkylants de l'ADN en générant *in situ* un iminium.



$IC_{50} = 24.667 \text{ nM}$

L'oxazolomycine **13** et la 16-méthylloxazolomycine **14** ont été isolées de *Streptomyces* et sont des antibiotiques incorporant une unité aminée α -tertiaire.¹⁷ Ces composés démontrent une activité biologique contre les cellules P-388 de la leucémie, contre les tumeurs Ehrlich ascites et contre les bactéries gram-positives.



13 R = H : oxazolomycine
14 R = Me : 16-méthylloxazolomycine

Les amines α -tertiaires (**15**), parfois appelées carbinamines tertiaires ou amines α,α -disubstituées, possèdent un centre quaternaire fonctionnalisé¹⁸ et conséquemment, leur synthèse constitue un défi de taille pour les chimistes (figure 4).

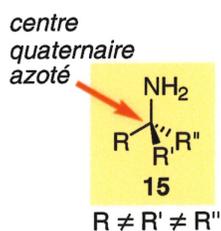


Figure 4. Structure générale d'une amine α -tertiaire.

Plusieurs approches ont été explorées dans la synthèse d'amines α -tertiaires (**15**). Mentionnons l'addition nucléophile sur des cétimines et

dérivés (16), la double addition nucléophile sur des nitriles (17)¹⁹ et l'alkylation d'énolates équivalents de glycine (18) (schéma 1).

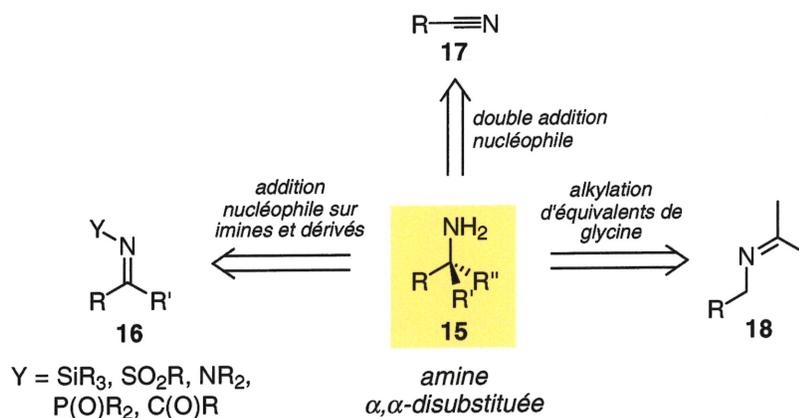


Schéma 1. Stratégies de synthèse d'amines α -tertiaires.

Ce chapitre présente un résumé des méthodes de synthèse d'amines α -tertiaires, classées selon le schéma précédent.

1.2 Synthèse d'amines α -tertiaires par addition nucléophile sur des imines et dérivés d'imines²⁰

1.2a Addition de cyanure : réaction asymétrique de Strecker²¹

Les acides α -aminés α,α -disubstitués (20), souvent retrouvés dans la nature,²² constituent une classe plus spécifique d'amines α -tertiaires. Ces substrats servent d'inhibiteurs enzymatiques²³ et leur incorporation dans des peptides accroît leur stabilité face à l'hydrolyse et induit des changements conformationnels importants.²⁴ Beaucoup d'efforts ont conséquemment été investis dans le développement de méthodes efficaces, générales et peu coûteuses de synthèse d'acides α -aminés α,α -disubstitués. La réaction de Strecker, soit l'addition de cyanure sur une imine, est une méthode classique

permettant d'accéder aux acides α -aminés.²⁰ Des versions impliquant des cétimines (**16**), plutôt que des aldimines, et menant à des centres aminés quaternaires ont cependant été rapportées seulement au cours des dernières années (schéma 2).

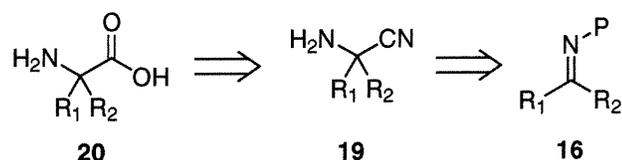


Schéma 2. Synthèse d' α -amino nitriles α,α -disubstitués par une réaction de Strecker sur une cétimine.

Ohfuné et Moon ont rapporté en 1994 une version asymétrique de la réaction de Strecker, utilisant une imine chirale (**22**) dérivée de la phénylalanine (schéma 3).²⁵ Cette procédure implique la condensation d'une aminocétone (**21**) pour générer *in situ* une base de Schiff cyclique (**22**) qui subit alors une attaque diastéréosélective du cyanure. La présence du groupement benzyle permet de bloquer une face de l'imine, menant majoritairement à un diastéréoisomère (**23a**).

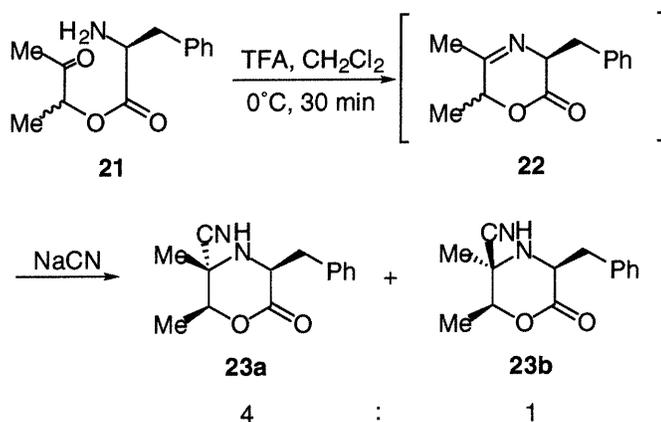


Schéma 3. Réaction de Strecker diastéréosélective selon la procédure d'Ohfuné et Moon.

Un second exemple de réaction de Strecker asymétrique utilisant un auxiliaire chiral, publié en 1999 par Ma et collaborateurs, consiste à effectuer l'addition de cyanure sur une imine chirale (**26**) dérivée du phénylglycinol (**25**) (schéma 4).²⁶ Un mélange de diastéréoisomères (**27a**) et (**27b**) est cependant obtenu dans un rendement de 77%. Même si les deux composés sont séparables par chromatographie sur silice, la méthode demeure peu attrayante étant donné la faible stéréosélectivité (33% d.e.). Par ailleurs, l'auxiliaire ne peut être récupéré puisqu'une hydrogénolyse est nécessaire afin de cliver le groupement benzyle.

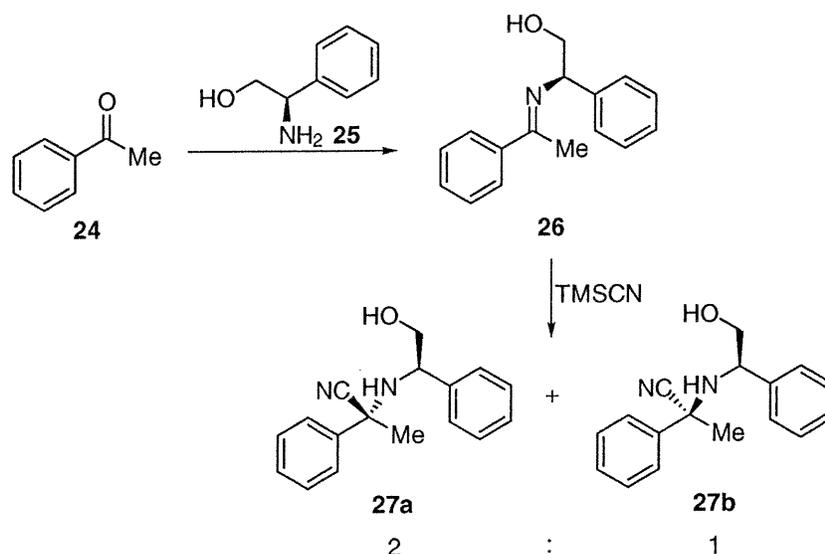


Schéma 4. Réaction de Strecker asymétrique selon la procédure de Ma.

Jacobsen et Vachal ont rapporté en 2000 l'usage d'une base de Schiff (**28**) comme catalyseur pour l'addition de cyanure sur des cétimines (**16**).²⁷ La procédure génère des amino-nitriles (**19**) avec d'excellentes énantiosélectivités et rendements (schéma 5). La réaction ne nécessite que de 0.02 équivalent de catalyseur et peut être effectuée sur l'échelle du gramme. La plus grande limitation réside dans le fait que des cétimines comprenant un groupement aryle doivent être utilisées. Effectivement, lorsque des dialkyles imines sont

soumises aux conditions réactionnelles, les énantiosélectivités chutent considérablement.²⁸

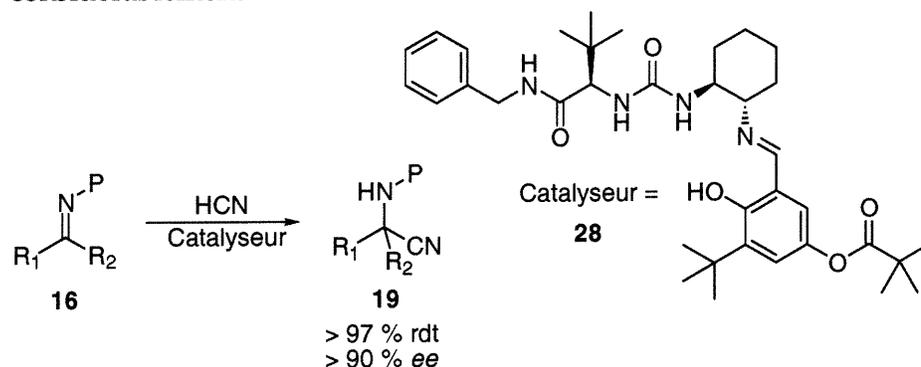
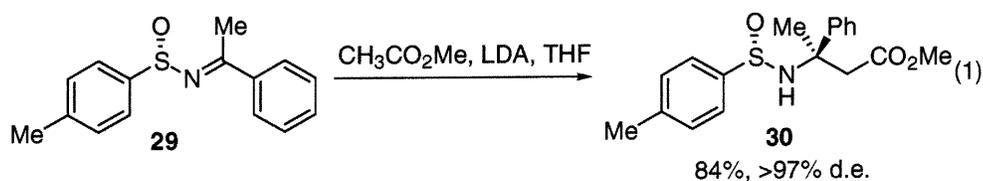


Schéma 5. Réaction de Strecker asymétrique catalysée par une base de Schiff selon la procédure de Vachal-Jacobsen.

1.2b Addition d'énolates

L'addition d'énolates sur une cétime mène à un acide β-aminé β,β-disubstitué.²⁹ Les premiers développements dans cette approche ont été rapportés par Davis en 1996 alors que l'addition d'un énolate de lithium sur une sulfinyle imine chirale (**29**) permet la synthèse de l'amine α-tertiaire (**30**) correspondante avec un excellent rendement et une très bonne sélectivité (équation 1).³⁰



Une version impliquant une *tert*-butylsulfinyle imine a ensuite été rapportée par Ellman et Tang en 1999.³¹ La méthodologie implique l'addition diastéréosélective d'énolates de titane (**34**) sur une sulfinyle imine chirale (**33**) (schéma 6). Les diastéréosélectivités, de même que les rendements, sont

excellents et la méthode est générale pour des substrats possédant des groupements aryles ou alkyles.

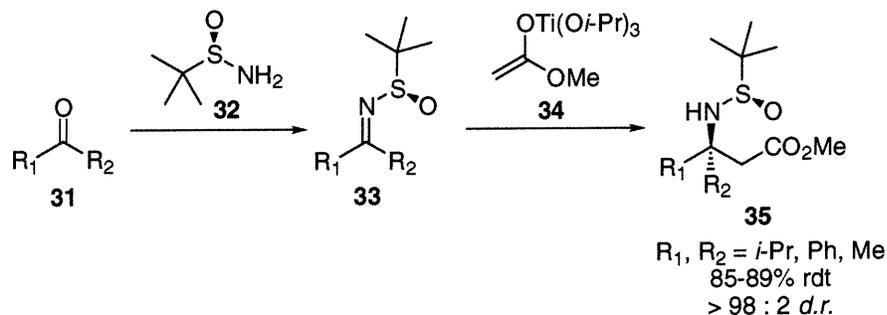


Schéma 6. Synthèse d'amines α -tertiaires par addition d'énolates de titane sur une sulfinyle imine chirale selon la procédure d'Ellman-Tang.

Le modèle d'état de transition postulé (figure 5) est de type Zimmerman-Traxler et positionne le groupement le plus volumineux de l'imine (R_2) en position équatoriale. L'oxygène de la sulfinyle imine chélate le métal de l'énolate, rigidifiant ainsi l'état de transition et permettant l'attaque diastéréosélective de l'énolate sur la face de l'imine opposée au *tert*-butyle.

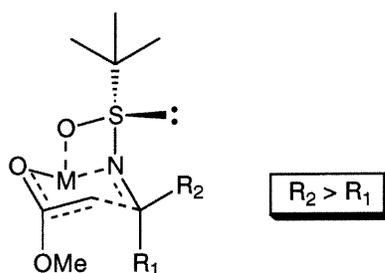


Figure 5. Modèle d'état de transition proposé pour la procédure d'Ellman-Tang.

1.2c Addition d'organométalliques sur des imines et dérivés d'imines

L'addition de réactifs organométalliques sur des cétimines (**16**) pose plusieurs problèmes. Premièrement, étant donné la faible électrophilie des imines, la réaction de déprotonation en alpha du C=N est souvent observée (schéma 7).³²

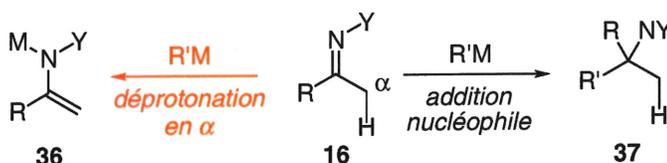


Schéma 7. Réaction secondaire de déprotonation en alpha de l'imine.

Deuxièmement, la synthèse des cétimines de départ entraîne souvent la formation d'un mélange difficilement séparable d'isomères *E* et *Z* et requiert conséquemment la présence de deux groupements R et R' (composé **31**) de taille différente (schéma 8).



Schéma 8. Mélange d'isomères générés lors de la préparation de cétimines.

Afin d'accroître le caractère électrophile des imines, les additions nucléophiles sont souvent effectuées en présence d'un acide de Lewis (AL^{*}). Cependant, la grande basicité du produit généré (**40**) rend la stratégie de catalyse asymétrique difficile puisque l'amidure peut ségréguer le catalyseur (**39**), empêchant l'acide de Lewis d'être libéré (schéma 9).

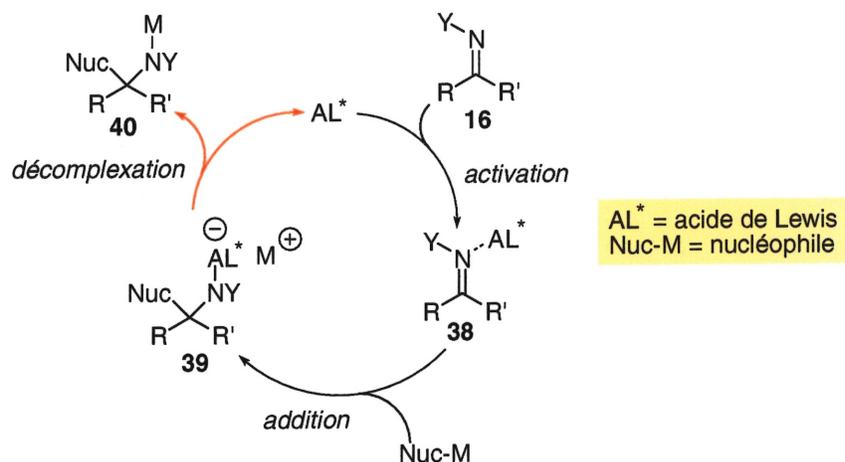
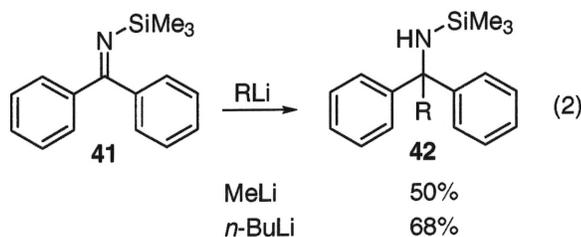
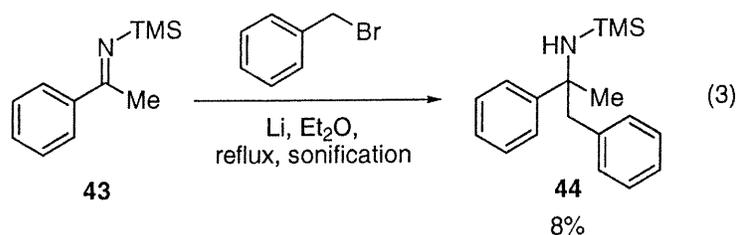


Schéma 9. Problème de ségrégation de l'acide de Lewis lors de l'addition nucléophile sur des imines (L'étape problématique est illustrée en rouge).

Les premiers développements d'additions nucléophiles sur des imines ont été effectués lors de l'addition d'organolithiens sur des *N*-silyles imines. Il a ainsi été démontré que ces réactifs peuvent facilement s'additionner sur des cétimines *N*-silylées (41) pour mener aux carbinamines tertiaires (42) correspondantes avec de modestes rendements (équation 2).³³ Dans cette publication, seule une diarylimine dérivée de la benzophénone, où la déprotonation en alpha est impossible, est utilisée.



L'utilisation d'une *N*-silyle imine comportant des protons énolisables, telle celle dérivée de l'acétophénone (43), ne donne effectivement pas de bons résultats (équation 3).³⁴



Plusieurs dérivés d'imines ont été testés dans l'addition nucléophile d'organométalliques. Par exemple, Davis a rapporté en 1977 que l'addition d'organolithiens sur des *N*-alkylidènesulfénamides (45) mène aux amines correspondantes (46) avec des rendements acceptables (tableau 1).³⁵

Tableau 1. Addition nucléophile sur des *N*-alkylidènesulfénamides selon la procédure de Davis.

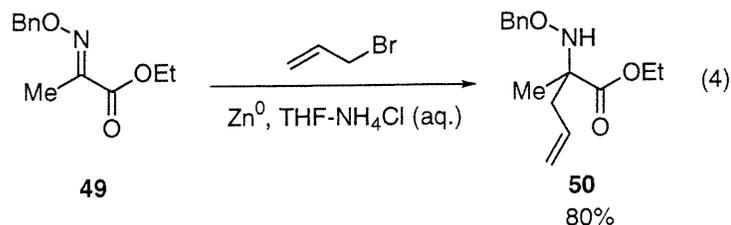
Entrée	R	R'	R''	Rdt
1	Me	Me	<i>n</i> -Bu	57%
2	Me	Me	Ph	61%
3	Me	Me	<i>t</i> -Bu	43%
4	Me	Et	Ph	83%
5	Me	Ph	Me	59%
6	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	Me		68%

Des *N*-acyles imines (**47**) donnent aussi d'excellents résultats lors de l'addition d'organométalliques, tel que démontré par Lipschutz en 1986.³⁶ La présence du groupement acétyle permet d'activer l'imine et de stabiliser la charge négative formée, facilitant ainsi l'addition nucléophile. Plusieurs dérivés (**48**) sont accessibles par cette méthode et les rendements sont généralement acceptables (tableau 2). La conversion en acide aminé requiert toutefois le clivage des deux liens amides, nécessitant des conditions rudes.

Tableau 2. Addition nucléophile sur des *N*-acyles imines selon la procédure de Lipschutz.

Entrée	R	R'M	Rdt
1	<i>n</i> -Bu	PhLi	87%
2		(vinyl)Li	78%
3	Ph	Me ₂ Cu(CN)Li ₂	71%
4		PhLi	82%
5		<i>s</i> -BuLi	61%
6	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -BuLi•CeCl ₃	75%
7		TMS—≡—Li	56%

L'addition nucléophile sur des oximes dérivées de cétones a été investiguée par Hanessian et Yang en 1996.³⁷ Il a ainsi été démontré que l'addition d'allylzincinques sur une oxime (**49**), préparée à partir de l'éthylpyruvate, génère l'amine correspondante (**50**) dans un rendement de 80% (équation 4).



Cette méthode implique la formation de l'organozincique *in situ* par la réaction du zinc métallique et du bromure d'allyle. Des conditions biphasiques employant l'eau et le THF sont utilisées, constituant un pas vers des réactions plus écologiques. Le modèle d'état de transition proposé est de type Zimmerman-Traxler et implique une chélation du zinc par le doublet libre de l'azote (figure 6).

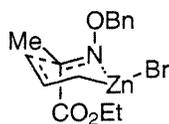
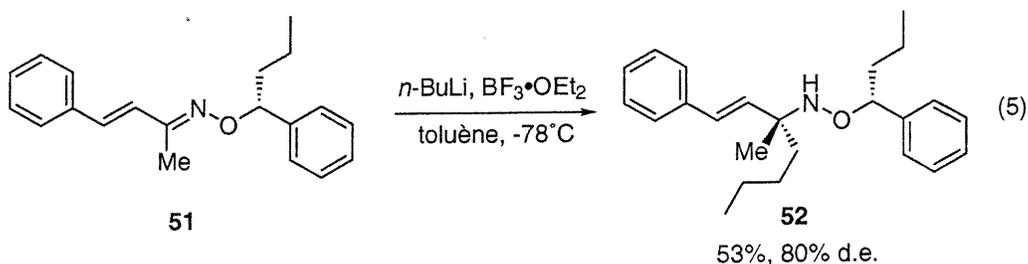
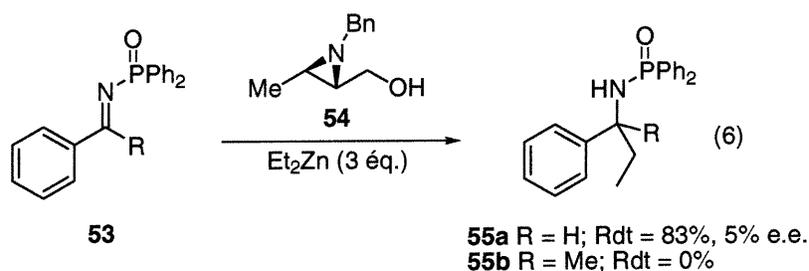


Figure 6. Modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'allylzinciques sur une oxime dérivée de l'éthylpyruvate.

Moody a par la suite rapporté l'addition nucléophile 1,2-d'organolithiens sur une oxime chirale α,β -insaturée (51), activée par la présence d'un acide de Lewis de bore.³⁸ La diastéréosélectivité obtenue est toutefois modeste, rendant la méthode peu utile (équation 5).

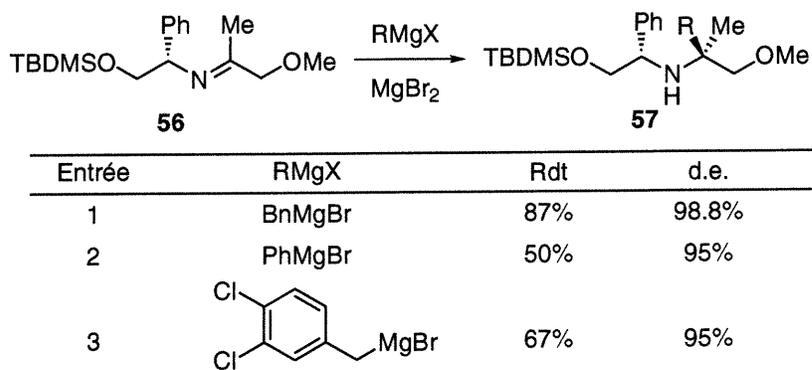


Les phosphinoylimines (**53**) ont été utilisées par Andersson dans la synthèse d'amines α -tertiaires.³⁹ La procédure consiste en une addition de diéthylzinc, catalysée par un amino alcool chiral (**54**) (équation 6). Contrairement aux aldimines où l'amine (**55a**) est générée dans des rendements appréciables, l'addition sur des cétimines ne fonctionne pas (**55b**) et le produit de départ est récupéré.



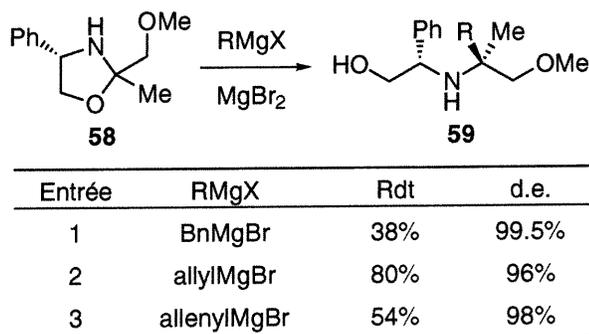
Comme nous l'avons vu précédemment, l'usage de dérivés d'imines (*N*-silyles imines, *N*-sulfényles imines, *N*-acétyles imines, oximes et *N*-phosphinoyles imines) facilite parfois l'addition nucléophile en activant le substrat par effet inductif ou en stabilisant la charge négative formée. Les imines non fonctionnalisées peuvent tout de même subir une addition nucléophile d'organométalliques sous certaines conditions. La présence d'un substituant chiral sur l'imine permet par ailleurs d'effectuer stéréosélectivement l'addition. Spero a, par exemple, démontré que l'addition sur des cétimines (**56**) dérivées du phénylglycinol mène aux produits d'addition correspondants (**57**) avec d'excellentes diastéréosélectivités (tableau 3).⁴⁰

Tableau 3. Addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur une imine chirale dérivée du phénylglycinol.



Lorsque le groupement alcool du phénylglycinol n'est pas protégé, une oxazolidine (**58**) est générée. L'addition nucléophile sur ce substrat mène aussi aux produits d'addition (**59**) désirés avec de très bonnes diastéréosélectivités (tableau 4).

Tableau 4. Addition diastéréosélective sur une imine chirale masquée sous forme d'oxazolidine.



Le modèle d'état de transition postulé dans les deux cas implique une chélation du bromure de magnésium par l'azote de l'imine et par l'oxygène de l'éther méthylique (figure 7). L'attaque du nucléophile se fait alors sur la face opposée au phényle, soit sur la face *Si* de l'imine.

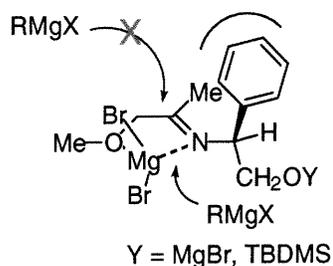
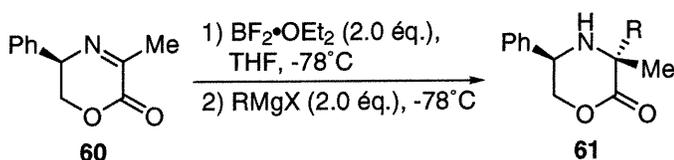


Figure 7. Modèle d'état de transition proposé pour l'addition nucléophile sur une imine dérivée du phénylgycolol.

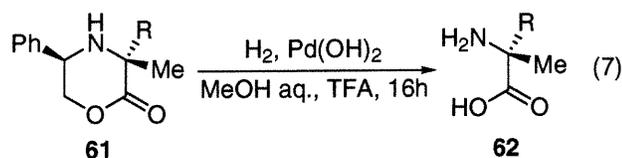
Des imines cycliques permettent aussi la synthèse d'amines α -tertiaires par une réaction d'addition nucléophile, tel que démontré par Harwood en 1996.⁴¹ Dans ce système, l'imine (**60**) est une forme cyclique du pyruvate. L'addition est facilitée par la présence d'un acide de Lewis de bore et l'attaque se fait sur la face *Re*, soit celle opposée au groupement phényle. La méthode est générale pour plusieurs substrats (tableau 5).

Tableau 5. Addition nucléophile sur une imine cyclique selon la procédure d'Harwood.

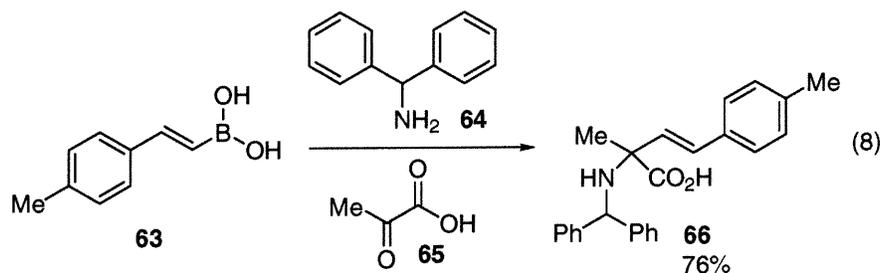


Entrée	R	Rdt
1	Et	95%
2	<i>n</i> -Hex	48%
3	<i>i</i> -Pr	48%
4	<i>t</i> -Bu	20%
5	<i>i</i> -Bu	49%
6	Bn	55%
7	Ph—≡	57%

La conversion du produit d'addition (61) en acide aminé (62) implique cependant la destruction de la partie chirale, tel qu'indiqué à l'équation 7.

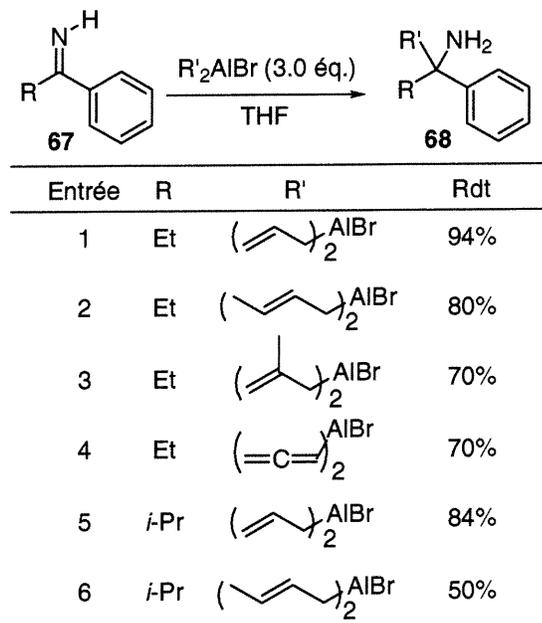


Petasis apporta une importante contribution en 1997 en démontrant la possibilité d'effectuer l'addition de vinylboranes (63) sur une cétimine générée *in situ* par la condensation d'une amine secondaire (64) et d'un cétoacide (65).⁴² Un seul exemple de formation d'amine α -tertiaire a cependant été rapporté (équation 8).

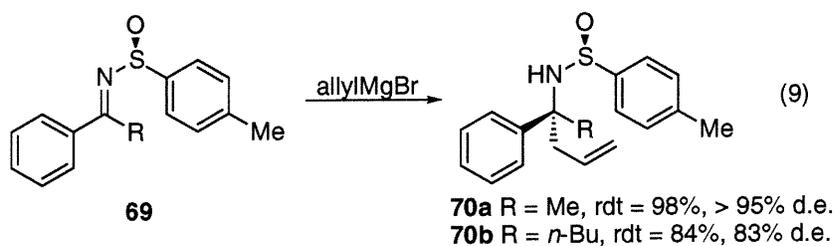


Les carbinamines peuvent être préparées par l'addition nucléophile sur des *N*-métallo cétimines, tel que démontré par Miginiac.⁴³ Cette procédure génère *in situ* la métallo cétimine et seulement l'addition de réactifs allyliques peut être effectuée (tableau 6). L'addition sur ces électrophiles faibles est facilitée par un mécanisme de type aza-Claisen impliquant l'allylmétal.

Tableau 6. Addition nucléophile sur des imines selon la procédure de Miginiac.



Plusieurs articles sont parus faisant état de l'addition nucléophile sur des sulfinyles imines.⁴⁴ Par exemple, Hua a rapporté en 1991 que l'addition de bromure d'allyle magnésium sur des sulfinyles imines chirales (**69**) mène aux produits désirés (**70**) avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (équation 9).⁴⁵



Le modèle d'état de transition proposé est cyclique de type Zimmerman-Traxler et implique une chélation du magnésium par l'azote et l'oxygène de la sulfonylimine (figure 8). L'attaque se fait sur la face opposée au groupement aryle.

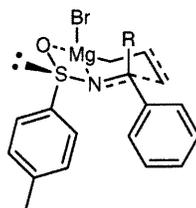
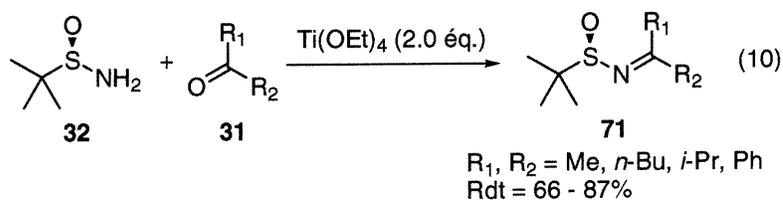


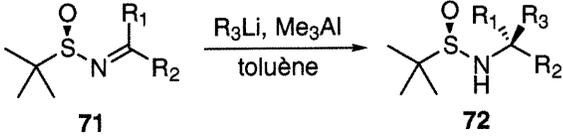
Figure 8. Modèle d'état de transition proposé dans l'addition nucléophile de bromure d'allyle magnésium sur une sulfonylimine chirale.

En 1999, Ellman et Cogan ont publié une version employant une *tert*-butylsulfonylimine (**71**).⁴⁶ Ces imines sont synthétisées par une condensation de la sulfonylamine (**32**) sur la cétone correspondante (**31**) (équation 10). La procédure exige des groupements structurellement différents, mais est toutefois très générale.



L'addition de plusieurs type d'organolithiens peut être effectuée efficacement, tel qu'indiqué au tableau 7. La présence du triméthylaluminium permet d'augmenter les rendements mais affecte peu la diastéréosélectivité.

Tableau 7. Addition nucléophile d'organolithiens sur une *tert*-butylsufinyle imine chirale selon la procédure d'Ellman-Cogan.



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt	d.r.
1	Me	<i>i</i> -Pr	Ph	93%	97 : 3
2	Me	Ph	<i>n</i> -Bu	86%	98 : 2
3	Me	<i>n</i> -Bu	Ph	93%	89 : 11
4	<i>n</i> -Bu	Ph	Me	100%	99 : 1
5	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	Me	82%	91 : 9

Le modèle d'état de transition proposé est similaire à celui de Hua (figure 9) et implique une chélation du lithium par l'oxygène de la sulfonimide. La complexation de l'azote par l'aluminium permet d'obtenir une espèce activée plus électrophile. L'addition se fait sur la face opposée au groupement *tert*-butyle.

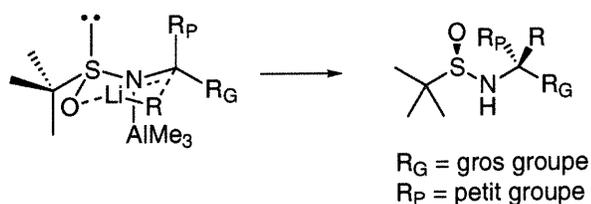


Figure 9. Modèle d'état de transition postulé pour la réaction d'Ellman-Cogan.

1.3 Synthèse d'amines α -tertiaires par double addition nucléophile sur des nitriles et cyanohydrines

Les nitriles (17) peuvent servir de précurseurs aux amines α -tertiaires (15) dans une réaction de double addition nucléophile (schéma 10).

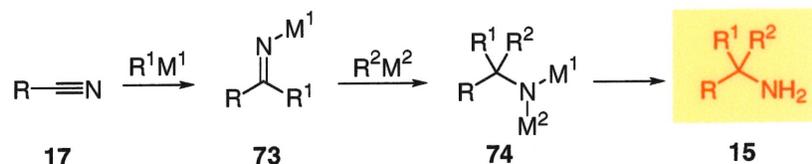
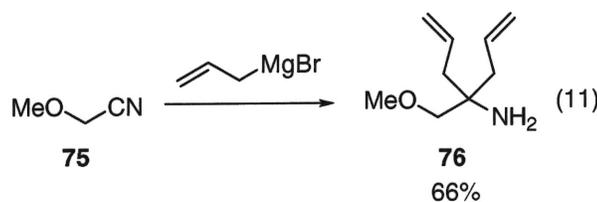


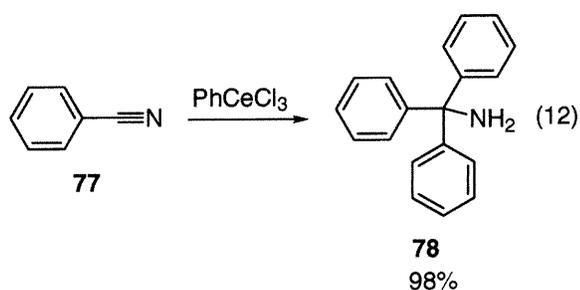
Schéma 10. Stratégie de double addition nucléophile sur des nitriles menant aux amines α -tertiaires.

Cette approche mène cependant à une espèce hautement instable (74) puisque doublement chargée et ne peut être réalisée que sous certaines conditions. Par exemple, la double addition d'organométalliques allyliques peut être efficacement effectuée sur une cyanohydrine (75), tel que démontré par Allen et Henze en 1939 (équation 11).⁴⁷



Dans le cas des réactifs allyliques, l'addition est favorisée par un état de transition cyclique à six membres de type métalla-Claisen. La double addition de nucléophiles de type alkyle simple peut aussi être effectuée, mais requiert toutefois l'usage d'organométalliques hautement réactifs tels des organolithiens.⁴⁸

Giganek amena une percée majeure dans le domaine de la double addition nucléophile sur des nitriles en démontrant la possibilité d'utiliser des organocériens comme réactifs.⁴⁹ À titre d'exemple, l'addition de chlorure de phénylcérium sur le benzonitrile (77) mène à la carbinamine correspondante (78) dans un rendement de 98% (équation 12).



Pour faire suite à ce survol, la première section du chapitre deux présentera en détails les développements et les particularités de la réaction de double addition nucléophile sur des nitriles et des cyanohydrines.

1.4 Synthèse d'amines α -tertiaires par alkylation d'équivalents de glycine

La préparation d'amines α -tertiaires par alkylation d'énolates équivalents à la glycine est une méthode possédant beaucoup d'antécédants dans la littérature. Une grande partie des procédures utilisant un substrat chiral ont été effectuées au cours des années 80 par des pionniers comme Seebach, Schöllkopf et Obrecht.⁵⁰ Le développement de versions asymétriques en présence d'additifs chiraux s'est principalement fait au cours des années 90 par plusieurs chercheurs et a atteint son apogée dernièrement avec des méthodes telles que celles établies par Trost, Maruoka et Vedejs. Dans les deux approches, la stratégie consiste à bloquer une des faces de l'énolate prochiral, permettant une alkylation stéréosélective.

1.4a Méthodes diastéréosélectives d'alkylation d'énolates

Schöllkopf a été parmi les premiers à travailler sur la mise au point d'un système chiral permettant l'alkylation stéréosélective d'énolates.⁵¹ La méthode emploie un bis-lactiméther chiral (**79**) dérivé d'un acide aminé naturel. L'énolate **80** est formé par déprotonation avec une base forte et l'alkylation se fait sur la face opposée au groupement méthyle (schéma 11).

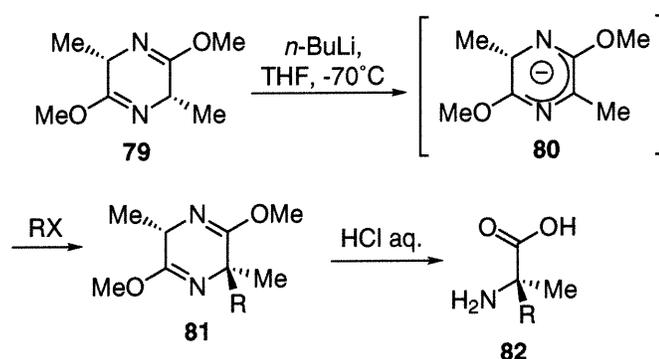


Schéma 11. Synthèse d'acides aminés α,α -disubstitués par la méthode de Schöllkopf.

La méthode est générale pour plusieurs agents alkylants et les diastéréosélectivités sont excellentes (tableau 8).

Tableau 8. Alkylation de bis-lactiméthers **79** selon la méthode de Schöllkopf.

Entrée	R	Rdt	d.e.
1	Bn	88%	93%
2	2-naphthyl-CH ₂	88%	92%
3	3-pyridyl-CH ₂	91%	95%
4	allyle	88%	92%
5	Et	81%	95%

Le principal désavantage de la méthode réside dans le fait que des conditions rudes sont requises pour libérer le produit (82) désiré. Par ailleurs, cette méthode génère deux acides aminés qui peuvent potentiellement être difficilement séparables.

Seebach a développé une méthode de synthèse d'acides α -aminés α,α -dialkylés reposant sur le principe d'auto régénération de chiralité.⁵² Ce concept implique la transposition d'un centre stéréogénique vers un second centre stéréogénique (composé 83 vers 84). Le centre original est alors détruit (composé 85) et reformé stéréosélectivement (composé 86) dans une réaction subséquente grâce au centre préalablement transposé (schéma 12).

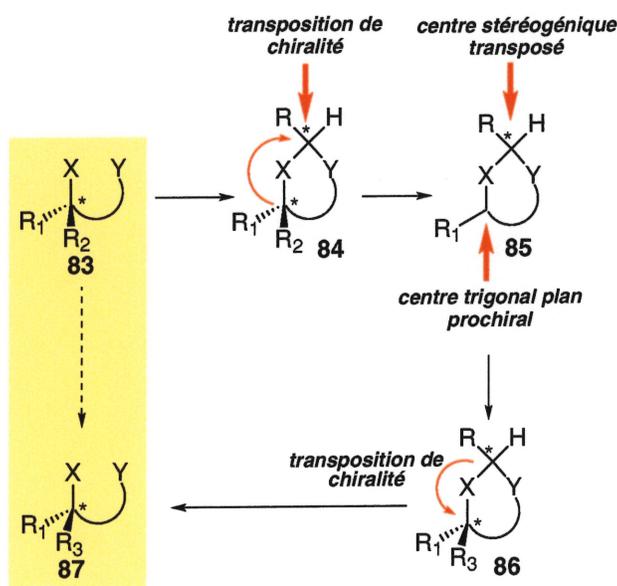
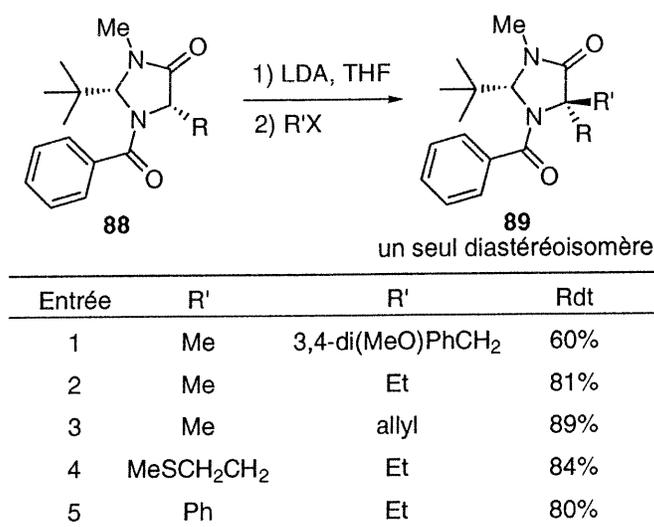


Schéma 12. Principe d'auto régénération de centres stéréogéniques de Seebach.

Cette approche a été appliquée en utilisant, entre autre, une imidazolidinone (88), dérivée d'un acide aminé naturel, qui est énoalisée par l'action d'une base forte. L'alkylation se fait ensuite sur la face la moins

encombrée, soit celle opposée au groupement *tert*-butyle, pour ainsi mener au produit dialkylé correspondant (89). La méthode est générale pour plusieurs groupements alkyles, tel que démontré au tableau 9, et donne le produit attendu sous la forme d'un seul diastéréoisomère.⁵³

Tableau 9. Alkylation d'imidazolidinones selon la méthode de Seebach.

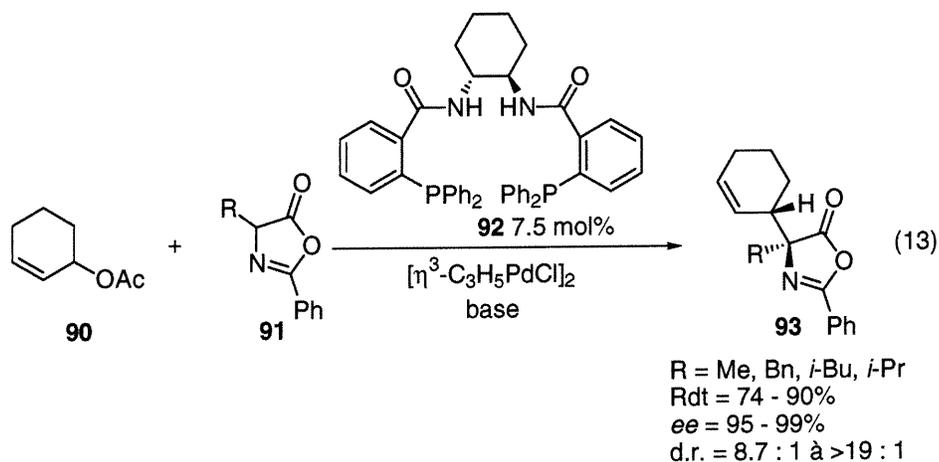


Un désavantage non négligeable de la méthode réside dans les conditions nécessaires afin de fragmenter le produit pour libérer l'acide aminé désiré. Effectivement, un reflux, dans un tube scellé, dans l'acide hydrochlorique 6N est requis pour effectuer cette transformation, empêchant l'utilisation de groupements sensibles.⁵³

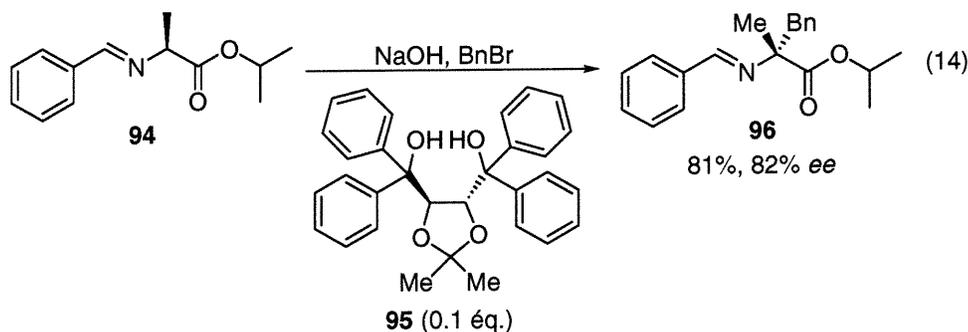
1.4b Méthodes énantiosélectives d'alkylation d'énolates

Dans un contexte moderne de synthèse asymétrique, des méthodes utilisant une source de chiralité en quantité substœchiométrique sont souhaitables. L'approche impliquant l'alkylation d'énolates équivalents de la

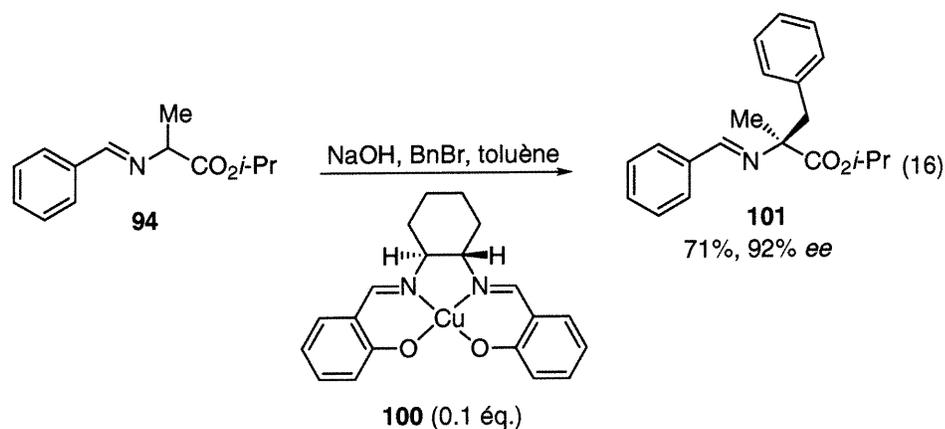
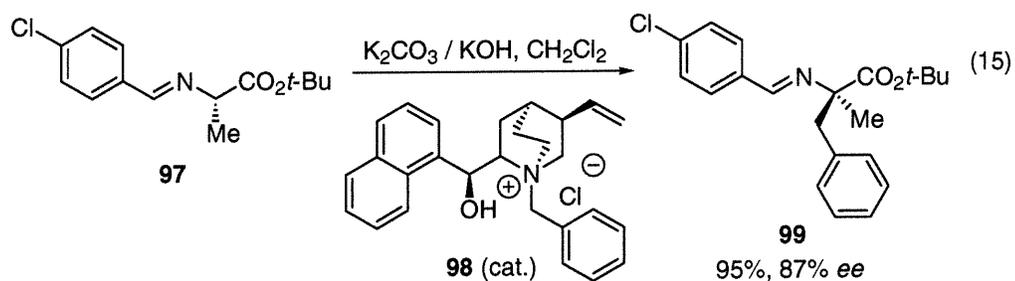
glycine a vu naître plusieurs méthodes d'induction asymétrique catalytique. Trost amena une importante contribution dans ce domaine en publiant une méthode d'alkylation asymétrique d'azlactones (**91**) en présence d'un ligand chiral (**92**) et d'un complexe de palladium (équation 13).⁵⁴ Cette procédure est générale pour plusieurs substrats et donne d'excellents rendements, diastéréosélectivités et énantiosélectivités.



L'énolisation de bases de Schiff⁵⁵ (**94**) suivi de l'alkylation énantiosélective par des agents alkylants a été effectuée en présence de TADDOL (**95**) pour donner le produit dialkylé correspondant (**96**) avec des énantiosélectivités modestes (équation 14).⁵⁶ Il est proposé que le diol chiral (**95**) complexe l'énolate de sodium, créant un environnement chiral autour de ce dernier et permettant l'attaque stéréosélective sur le bromure de benzyle.



D'autres sources de chiralité ont été utilisées dans l'alkylation des bases de Schiff, tel qu'un ammonium chiral dérivé de la cinchonidine (**98**) (équation 15)⁵⁷ et un complexe de cuivre dérivé du salen (**100**) (équation 16).⁵⁸ Les deux méthodes permettent la préparation de dérivés dialkylés (composés **99** et **101**) avec des énantiosélectivités appréciables.



Maruoka a publié récemment une version d'alkylation d'énolates de bases de Schiff (**102**) employant un sel d'ammonium chiral (**104**) dérivé d'un binaphthyle (schéma 13).⁵⁹

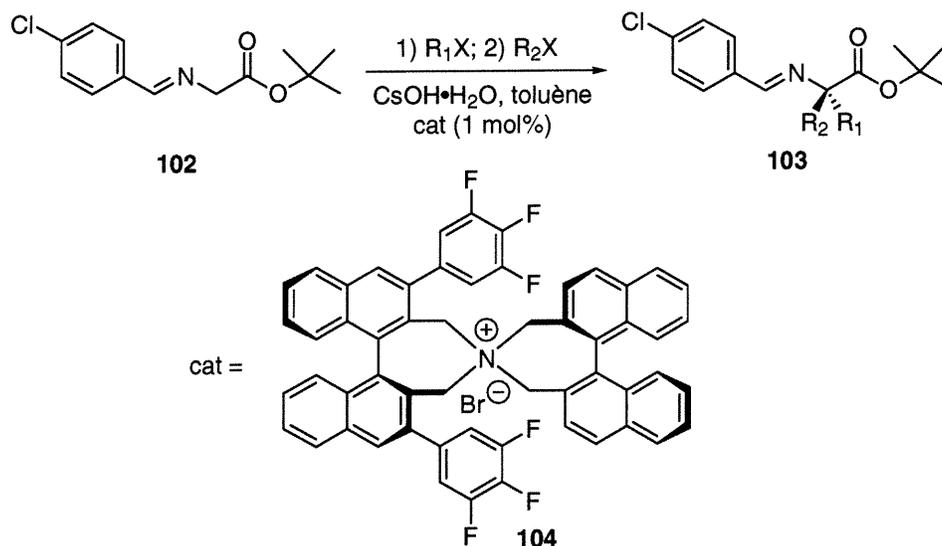


Schéma 13. Double alkylation d'énolates de bases de Schiff dérivées de la glycine selon la procédure de Maruoka.

Tel qu'illustré au tableau 10, la méthode est générale pour plusieurs agents alkylants allyliques ou benzyliques. Dans tous les cas, les rendements obtenus sont acceptables et les énantiosélectivités sont excellentes.

Tableau 10. Double alkylation de bases de Schiff selon la méthode de Maruoka.

Entrée	R ₁ X	R ₂ X	Rdt	ee
1			80%	98%
2			60%	97%
3			58%	96%
4			74%	92%

Vedejs a développé une procédure unique d'induction de chiralité dans la réaction d'alkylation d'énolates dérivés de la glycine reposant sur la transposition d'un centre asymétrique vers un centre métallique (composé **105** vers **106**).⁶⁰ Cette procédure permet l'induction asymétrique, par un atome de bore stéréogénique, lors de l'attaque nucléophile de l'énolate (schéma 14). Ce centre stéréogénique métallique, formé sous l'effet du centre déjà présent dans la base de Schiff, maintient un environnement chiral lors de l'alkylation de l'imine. Cette approche est équivalente à l'auto régénération de centres stéréogéniques de Seebach,⁵² à l'exception que la chiralité est formée *in situ* et détruite lors du parachèvement, ne requérant ainsi aucune étape supplémentaire.

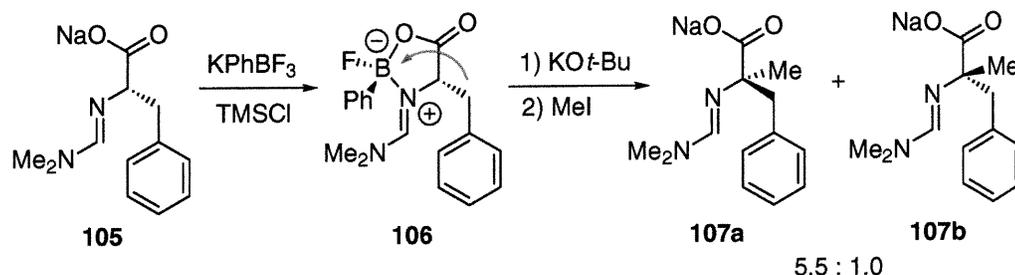


Schéma 14. Stratégie employée par Vedejs dans l'alkylation de bases de Schiff.

Toutes ces stratégies reposent sur le principe qu'un énolate est planaire, achiral et prochiral et qu'en absence de chiralité externe, l'alkylation mène à un mélange racémique. Kawabata a cependant démontré qu'un centre stéréogénique peut se «remémorer» sa stéréochimie lors du processus d'énolisation et d'alkylation.⁶¹ Cela est possible si des groupements adéquats sont présents sur l'amine, puisque l'azote devient alors un centre stéréogénique temporaire (**108**). La procédure permet la préparation de plusieurs dérivés méthylés (**109**), tel qu'indiqué au tableau 11. Même si les

énantiosélectivités sont modestes, cette procédure amène un concept intéressant de «mémorisation» de chiralité.

Tableau 11. Alkylation d'énolates selon la procédure de Kawabata.

1) KHMDS
2) MeI, THF / toluène

Entrée	R	Rdt	ee
1	PhCH ₂	96%	81%
2		83%	93%
3		94%	79%
4		95%	80%
5		88%	76%
6	<i>i</i> -Pr	81%	87%
7	<i>i</i> -Bu	78%	78%

1.5 Autres méthodes de synthèse d'amines α -tertiaires

L'acide coronamique est un produit naturel retrouvé dans certains fruits et est un précurseur à l'éthylène,⁶² une hormone présente chez certaines plantes et responsable du mûrissement du fruit.⁶³ Ce composé est constitué d'une unité cyclopropyle comportant un centre aminé quaternaire. Plusieurs

synthèses ont été rapportées dans la littérature. Par exemple, Charette et Côté ont préparé les quatre isomères de l'acide coronamique par cyclopropanation d'un alcool allylique fixé à un auxiliaire chiral de type β -D-glucopyranose (110).⁶⁴ L'étape clé consiste en un réarrangement de Curtius d'un azidure d'acyle (113) en amine α -tertiaire (114) (schéma 15).

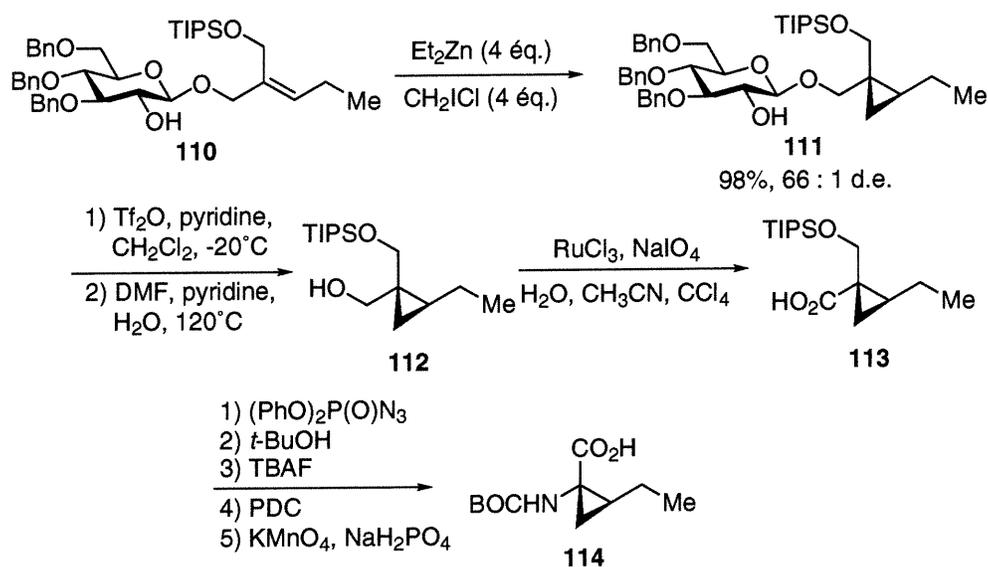
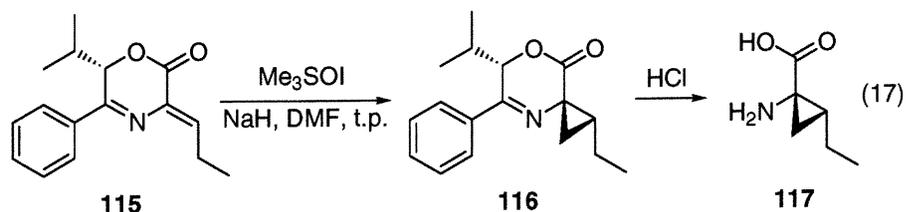


Schéma 15. Stratégie employée par Charette-Côté dans la synthèse de l'acide coronamique.

La cyclopropanation d'acides déhydroaminés chiraux (115) a permis à Nájera de préparer directement l'acide cyclopropyle aminé 116 (équation 17). Quelques étapes suffisent ensuite à transformer le produit en acide (-)-allo-norcoronamique 117. Le fragment chiral peut de plus être récupéré.⁶⁵



Les centres aminés quaternaires ont aussi été préparés par des réactions de réarrangement de type Claisen (schéma 16).⁶⁶ La méthode développée par Kazmaier utilisant cette approche consiste à effectuer le réarrangement sur l'anion d'ester allylique d'un acide aminé (119) en présence d'un acide de Lewis.

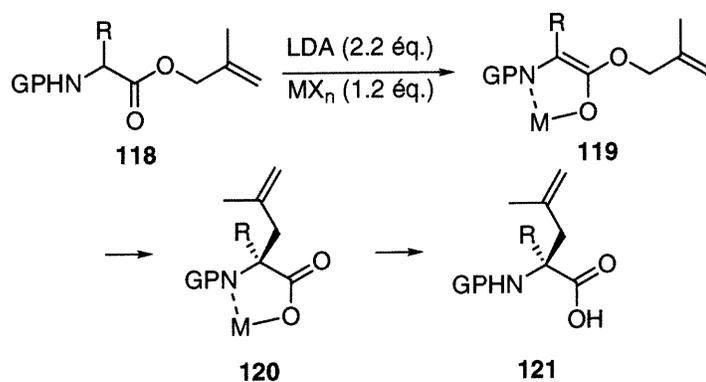


Schéma 16. Stratégie de Kazmaier dans la synthèse d'acides α -aminés α,α -disubstitués.

D'autres méthodes existent pour la synthèse d'amines α -tertiaires cycliques, mais le sujet ne sera pas traité davantage.^{67a}

1.6 Conclusions

En somme, nous avons vu plusieurs méthodes permettant la formation de centres aminés quaternaires, telles les additions sur des imines et dérivés, les doubles additions nucléophiles, les alkylations d'énolates de base de Schiff et les réarrangements. Malgré les immenses développements auxquels nous avons assisté au cours des dernières années, des méthodes efficaces et générales permettant l'introduction de groupements alkyles et aryles variés et utilisant une source de chiralité externe manquent toujours. La méthode de double addition nucléophile présente un potentiel considérable dans la génération de centres aminés quaternaires stéréogéniques puisqu'un seul substrat peut mener à plusieurs dérivés dialkylés de type aryles ou alkyles. Cependant, comparativement aux autres stratégies présentées, cette approche a été peu explorée. Nous avons donc entrepris des recherches visant, d'une part, à améliorer le processus de double addition nucléophile et, d'autre part, à développer une version énantiosélective. Le chapitre II présentera une revue plus complète sur les doubles additions nucléophiles sur des nitriles ainsi que nos résultats obtenus dans ce domaine. Le chapitre III illustrera le cheminement effectué vers une version énantiosélective alors que le chapitre IV conclura avec quelques études mécanistiques sur cette réaction.

CHAPITRE II

Développement d'une nouvelle réaction de double addition nucléophile sur cyanohydrines catalysée par un acide de Lewis

2.1 Objectifs de recherche

L'importance des 1,2-aminoalcools (122) et de leurs dérivés en chimie organique, pharmaceutique et bio-organique justifie pleinement que des efforts soient investis dans le développement de nouvelles approches menant à ces importants synthons.² L'incorporation d'un centre quaternaire azoté à l'intérieur de ces unités représente toutefois une difficulté considérable et peu de méthodes efficaces et générales permettent l'accès à ces composés. Une grande partie des approches existantes implique l'alkylation d'un énolate^{56,57,60,67} (123) et exclut donc la possibilité d'introduire des groupements aryles dans le fragment synthétisé (approche *a*). D'autres voies impliquent l'addition d'organométalliques sur des cétimines⁴⁶ (124) (approche *b*) et requièrent la synthèse de différents précurseurs lorsque la nature du groupement R est variée. Par ailleurs, étant donné la ressemblance entre les produits de départ, les produits désirés et les sous-produits générés, ces méthodes exigent souvent des purifications fastidieuses. Pour ces raisons, l'approche adoptée consiste plutôt à effectuer une double addition nucléophile sur un nitrile (125) de manière à générer l'amine α -tertiaire désirée (approche *c*).

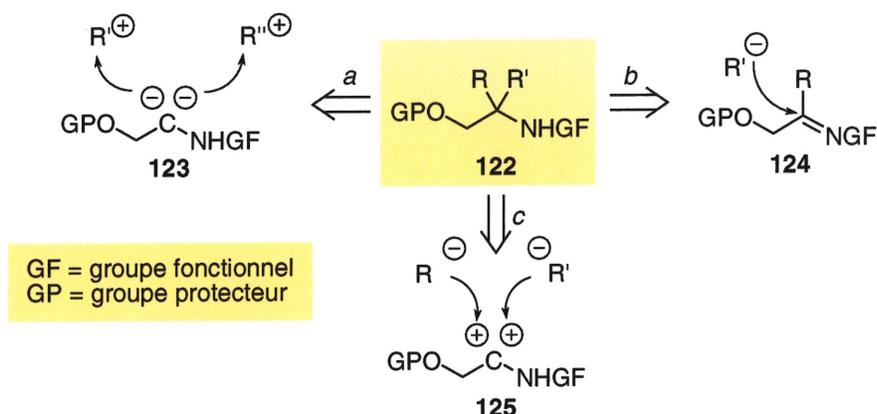


Schéma 17. Analyse rétrosynthétique des 1,2-aminoalcools 1,1-dialkylés.

La stratégie adoptée est ambitieuse puisqu'elle consiste en l'addition stéréosélective de deux différents nucléophiles sur un nitrile (126), impliquant conséquemment une métallocétimine (127) comme intermédiaire (schéma 18). Les objectifs du projet de recherche visant le développement de cette approche sont multiples. Tout d'abord, la première addition nucléophile menant à la métallocétimine (127) doit être complète, puisqu'un mélange d'amines serait autrement obtenu. Deuxièmement, un acide de Lewis (AL) doit efficacement promouvoir la seconde addition nucléophile sur l'iminate, de telle sorte que cette addition soit beaucoup plus rapide que l'addition non catalysée. Troisièmement, l'acide de Lewis doit permettre la discrimination faciale sur la cétimine prochirale lors de la seconde addition nucléophile. La méthode doit aussi répondre à des critères techniques tels que la purification, puisque le produit d'addition doit être facilement séparable des sous-produits de la réaction. Finalement, l'adduit (130) obtenu suite à la double addition nucléophile doit être facilement transformable en aminoalcool ou en un dérivé tel qu'un acide aminé (131).

Le choix d'un nitrile α -oxygéné (126) comme substrat repose sur trois principes, soient l'activation du nitrile par le groupement éther *via* un effet inductif, l'augmentation de la stabilité de l'iminate générée (127) par une chélation du magnésium et une diminution des conformères par une augmentation de la rigidité de l'intermédiaire 128.

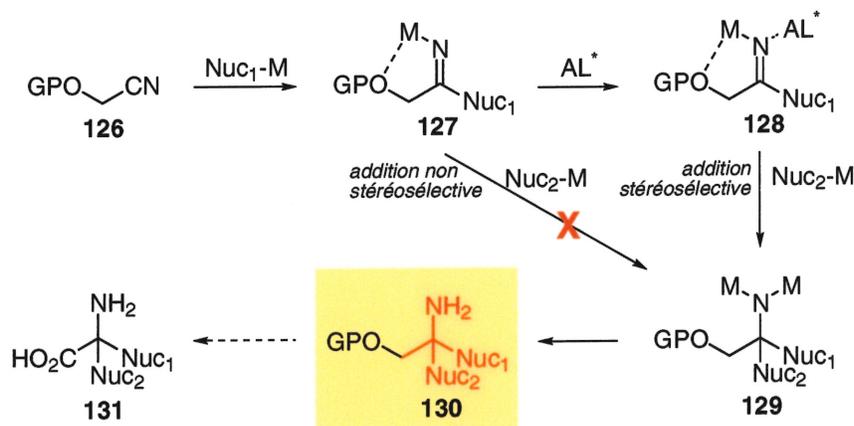


Schéma 18. Stratégie de double addition nucléophile adoptée.

2.2 Précédents

La réaction de double addition nucléophile sur un nitrile n'est pas un processus favorisé puisqu'une amine dianion (129) en résulte. Il est plutôt connu que l'addition d'organométalliques sur ces substrats génère une iminate, qui est ensuite hydrolysée à la cétone correspondante.⁶⁸ Il n'est donc pas surprenant de ne retrouver que très peu d'exemples de double addition nucléophile sur un nitrile dans la littérature. Le premier cas rapporté remonte à 1939 alors qu'Allen et Henze ont obtenu, suite à l'addition de bromure d'allyle magnésium sur l'éthoxyacétonitrile (132), une carbinamine (134),⁶⁹ plutôt que la cétone attendue (133) (schéma 19).⁴⁷ Ce résultat fût rationalisé

par une plus grande réactivité des allyles métaux, quoiqu'il est maintenant admis que l'explication réside plutôt dans un état de transition cyclique à six membres de type métalla aza-Claisen, facilitant l'addition.

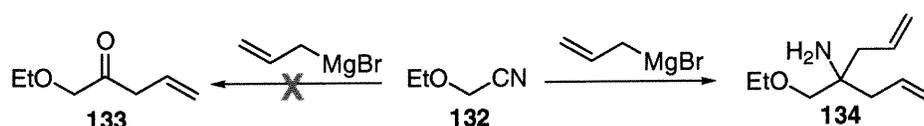
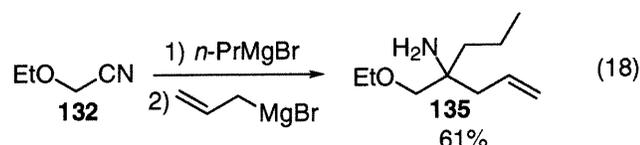


Schéma 19. Addition de bromure d'allyle magnésium sur un nitrile.

Tel qu'illustré dans cette même publication, il est aussi possible d'effectuer l'addition séquentielle de deux différents nucléophiles sur une cyanohydrine (132) lorsque le deuxième nucléophile est de type allyle (équation 18).⁴⁷

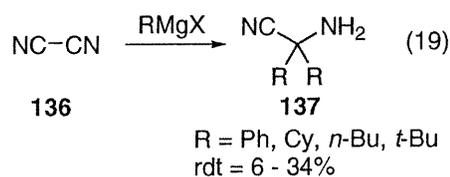


La méthodologie a ensuite été appliquée à des α -cétonitriles,⁷⁰ des β -alkoxynitriles,⁷¹ ainsi que des nitriles non-activés (tableau 12).⁷² Par l'analyse de ces résultats, on remarque que la présence d'un groupement électro-attracteur permet d'obtenir de meilleurs rendements (entrées 1 à 6 vs entrée 7). L'éloignement du groupement électro-attracteur diminue toutefois l'efficacité de la double addition (entrée 2 vs entrées 5 et 6).

Tableau 12. Double addition nucléophile sur nitriles et cyanohydrines.
$$\begin{array}{c}
 \text{RCN} \xrightarrow[2) \text{R}''\text{MgBr}]{1) \text{R}'\text{MgBr}} \begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R}'' \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{R} \quad \text{NH}_2 \end{array} \\
 \mathbf{17} \qquad \qquad \qquad \mathbf{15}
 \end{array}$$

Entrée	R	R'	R''	Rdt
1	PhCO	Me	allyle	85%
2	EtOCH ₂ CH ₂	allyle	allyle	33%
3	allyle	allyle	allyle	52%
4	<i>n</i> -Bu	allyle	allyle	56%
5	<i>n</i> -BuOCH ₂	allyle	allyle	59%
6	<i>n</i> -BuOCH ₂	<i>n</i> -Bu	allyle	54%
7	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	0%

Le double addition nucléophile peut aussi être effectuée sur le cyanogène (**136**), de manière à générer des α -aminonitriles (**137**).⁷³ Les rendements obtenus sont toutefois très bas (équation 19), ne permettant conséquemment pas l'usage de cette réaction en synthèse.



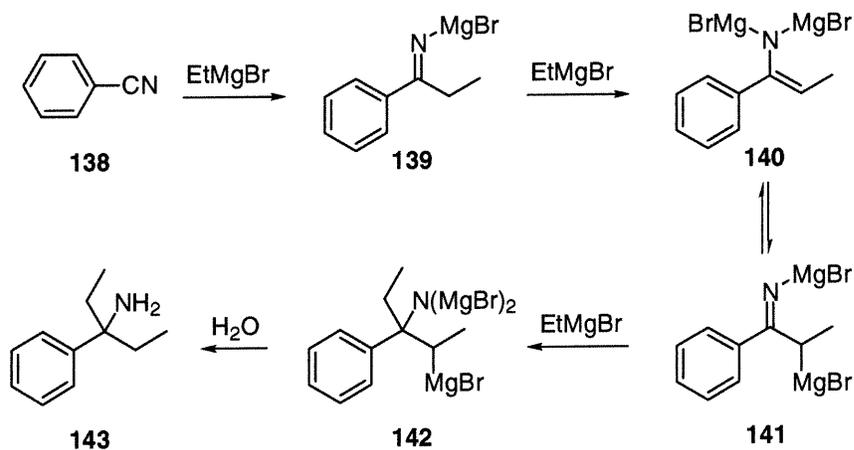
Vingt ans plus tard, Alvernhe et Laurent ont rapporté une étude plus exhaustive de double addition nucléophile sur des nitriles non activés (**17**) où le second nucléophile n'est pas un allylmétal.⁷⁴ Une fois de plus, les rendements obtenus en carbinamines (**15**) sont modestes et la cétone, provenant de l'hydrolyse de l'iminate, est le produit majeur isolé la plupart du temps (tableau 13), démontrant la nécessité d'un groupement activant sur le substrat de départ.

Tableau 13. Double addition nucléophile sur des nitriles non fonctionnalisés.
$$\text{R-CN} \xrightarrow{\text{R'MgX}} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}'\text{C}-\text{NH}_2 \\ | \\ \text{R}' \end{array}$$

17 15

Entrée	R	R'	Rdt
1	Ph	Me	40%
2	Ph	Et	60%
3	Et	Et	25%
4	Me	Ph	10%

Des études mécanistiques ont démontré que le deuxième équivalent d'organomagnésien effectue une réaction secondaire de déprotonation en alpha de l'iminate (**139**) plutôt qu'une réaction d'addition nucléophile sur le lien C=N (schéma 20). La seconde addition s'effectuerait sur l'espèce dianionique **141**.

**Schéma 20.** Réaction de déprotonation en alpha de l'iminate.

La seconde addition peut aussi se produire lorsque le deuxième nucléophile est un organolithien, tel que démontré en 1977 par Chastrette.⁷⁵

Les carbinamines **15** sont ainsi obtenues avec de faibles rendements (tableau 14) et la présence d'aziridines **144** comme produits secondaires vient compliquer la purification de l'amine α,α -dialkylée (**15**) désirée.

Tableau 14. Double addition nucléophile sur des cyanohydrines selon la procédure de Chastrette.

$$\text{RCN} \xrightarrow[2) \text{R}''\text{M}]{1) \text{R}'\text{MgX}} \text{R}'\text{C}(=\text{O})\text{R}' + \text{R}'\text{C}(\text{R}')(\text{R}'')\text{NH}_2 + \text{R}'\text{C}(\text{R}')\text{N}(\text{R}'')\text{H} + \text{R}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$$

	17			31	15	144	145
Entrée	RCN	R'MgX	R''M	RCOCHR'	Carbinamine	Aziridine	R''COCHR'
1	MeOCH ₂ CN	<i>n</i> -MgBr	<i>n</i> -BuLi	27%	53%	15%	3%
2		EtMgBr	<i>n</i> -BuLi	15%	63%	21%	1%
3		PhMgBr	<i>n</i> -BuLi	17%	62%	0%	2%
4		<i>n</i> -BuMgBr	PhLi	43%	10%	0%	traces
5	MeOCH ₂ CN	<i>n</i> -BuMgBr	<i>i</i> -PrLi	45%	13%	2%	traces
6		<i>i</i> -PrMgBr	<i>i</i> -PrLi	46%	0%	0%	9%
7		<i>n</i> -BuMgBr	<i>n</i> -BuLi	40%	53%	0%	7%
8	<i>n</i> -Bu	EtMgBr	<i>n</i> -BuLi	78%	0%	0%	0%

Plusieurs produits secondaires sont obtenus lors de la double addition nucléophile sur des cyanohydrines et la proportion de ces produits augmente davantage si deux organolithiens sont utilisés (schéma 21). Ainsi, le premier nucléophile peut additionner sur la cyanohydrine **75** pour générer la cétimine correspondante **150** ou effectuer une déprotonation en alpha du nitrile pour générer l'anion **146**. Cet anion **146** peut alors condenser sur une seconde cyanohydrine **75** et mener au produit **148** ou être hydrolysé en nitrile **75** lors du parachèvement.

L'iminate **150**, générée par l'addition de l'organolithien sur le nitrile **75**, subit normalement l'attaque du second nucléophile pour mener à l'amine dianion **152**. Si l'addition n'est pas complète, l'imine-anion **150** sera hydrolysée en cétone **151**. Étant très instable, l'amine dianion **152** peut expulser le groupement alkyle entrant pour régénérer l'iminate de départ **150** ou bien expulser l'autre fragment pour générer une nouvelle iminate **154**. Cette iminate **154** pourra à son tour subir une attaque nucléophile pour générer une nouvelle amine dianion **155** qui mènera à l'amine **15**. Elle pourra aussi mener à la cétone **145** par simple hydrolyse.

Une autre voie de décomposition possible pour la première amine dianion **152** consiste à former l'aziridine **149** par expulsion du méthoxyde de lithium.

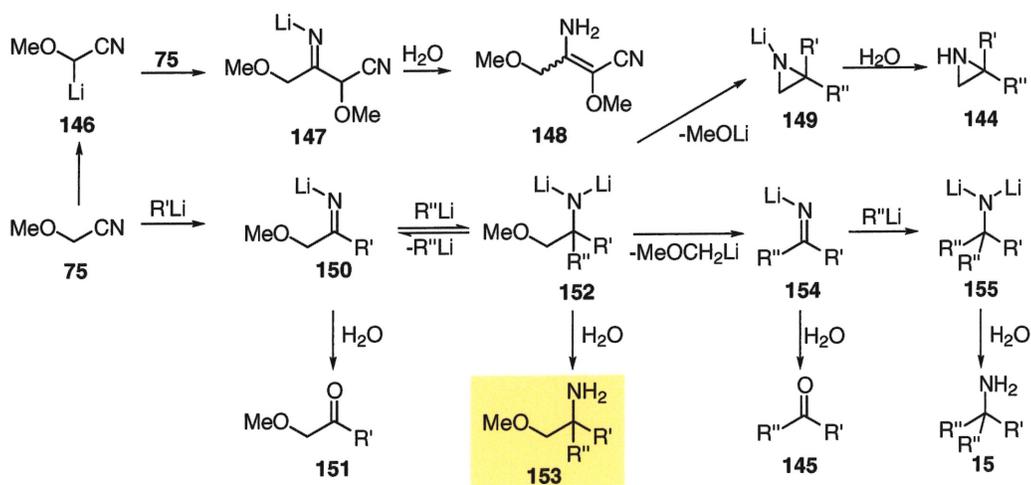
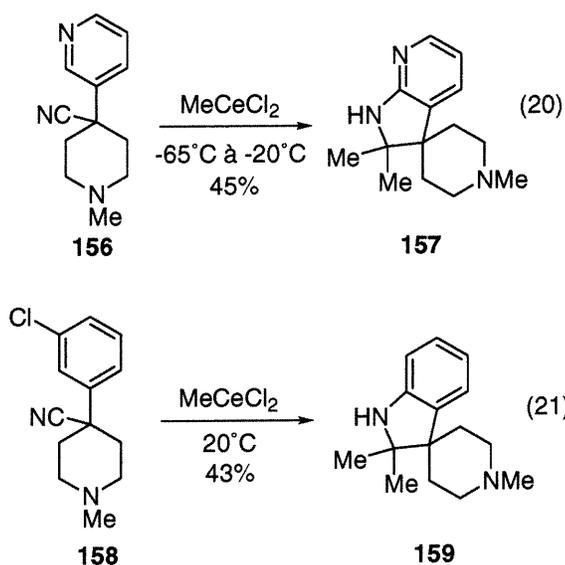
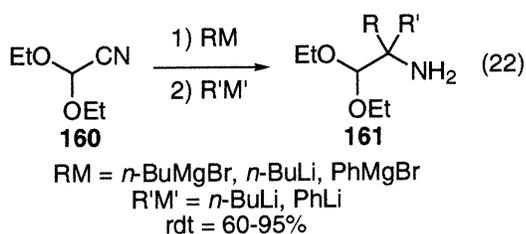


Schéma 21. Produits obtenus suite à une double addition nucléophile d'organolithiens sur une cyanohydrine.

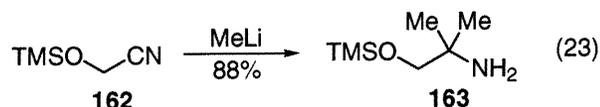
Il est parfaitement clair que des réactifs fortement basiques entraînent la formation de plusieurs produits secondaires, rendant la méthode peu attrayante. De plus, l'instabilité de l'amine dianion générée vient compliquer le processus. Ciganek a entre autre démontré que cette espèce est assez nucléophile pour effectuer une réaction intramoléculaire de Chichibabin à basse température et suffisamment basique pour générer un benzyne (équations 20 et 21).⁴⁹



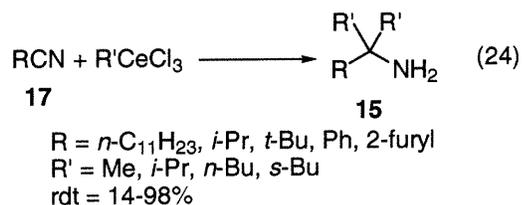
L'usage d'un acétal (**160**) permet de minimiser la déprotonation en α . Par cette approche, plusieurs α -amino acétals (**161**) ont été obtenus avec d'excellents rendements (équation 22).⁷⁶



La réaction de double addition nucléophile peut aussi être effectuée sur des cyanohydrines *O*-silylées (**162**), tel que démontré par Amouroux et Axiotis en 1981 (équation 23).⁴⁸ Le fait que les deux groupements alkyles introduits soient identiques constitue toutefois une importante limitation et, de plus, des réactifs très nucléophiles et basiques sont toujours requis.

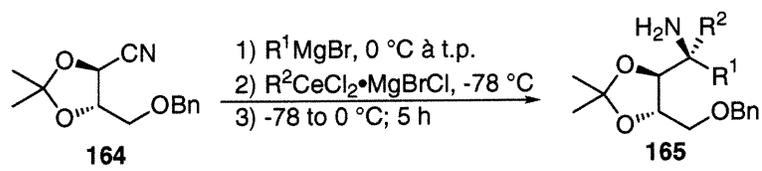


Ciganek a mené une importante contribution en 1992 en démontrant la possibilité d'effectuer une double addition nucléophile sur des nitriles (**17**) en utilisant des organocériens (équation 24).⁴⁹ Ces réactifs, beaucoup plus doux que les organolithiens, sont considérablement moins basiques, mais demeurent d'excellents nucléophiles. Effectivement, l'addition sur l'iminate s'effectue à une vitesse comparable à l'addition sur le nitrile et il est conséquemment impossible d'arrêter le processus à l'iminate.



Charette et Mellon ont publié en 1998 la première version asymétrique de double addition nucléophile sur des nitriles.⁷⁷ Dans cette méthode, une cyanohydrine chirale (**164**) peu coûteuse et facile à préparer subit une addition séquentielle d'un organomagnésien suivi d'un organocérien, pour générer une amine α -tertiaire (**165**) avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités (tableau 15).

Tableau 15. Double addition nucléophile selon la méthode de Charette-Mellon.



Entrée	R ¹	R ²	Rdt	Ratio
1	Me	Et	44%	24 : 1
2	Et	Me	63%	32 : 1
3	Me	Ph	75%	21 : 1
4	Ph	Me	89%	> 40 : 1
5	Me	<i>o</i> -C ₆ H ₅	62%	14 : 1
6	Ph	Allyl	66%	39 : 1
7	Et	PhCH ₂ CH ₂	87%	> 40 : 1

L'induction est rationalisée par un chélate (166) impliquant un oxygène de l'acétonide et le magnésium de la cétime où l'addition s'effectue sur la face la moins encombrée (schéma 22).

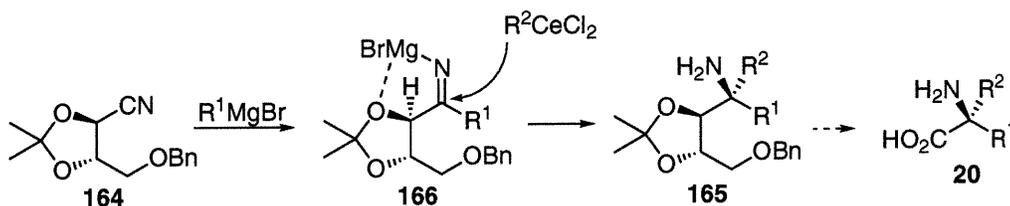


Schéma 22. Stratégie de double addition diastéréosélective selon la procédure de Charette-Mellon.

En somme, le potentiel de la double addition nucléophile est considérable puisqu'un centre quaternaire aminé est formé et que les produits générés sont d'une très grande utilité dans plusieurs domaines de la chimie. L'absence d'une version énantiosélective de cette réaction constitue

une motivation suffisante pour entâmer un projet de recherche visant à combler cette lacune.

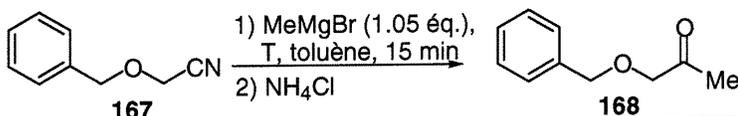
2.3 Optimisation des conditions de double addition nucléophile sur une cyanohydrine catalysée par un acide de Lewis

2.3a Optimisation de la première addition nucléophile

Avant d'explorer les conditions de double addition nucléophile sur des cyanohydrines, il est essentiel de bien cerner les limites de la première addition. En effet, il est impératif de s'assurer que le premier nucléophile additionné génère la métalloimine de façon quantitative, car des traces de cyanohydrines mèneraient à une amine symétrique lors de l'addition du second nucléophile. De plus, les produits secondaires générés dans la première addition doivent être minimisés par un choix optimal de la température d'addition, de la concentration, de la durée de la réaction et de la vitesse d'addition du réactif. Christophe Mellon, de notre groupe de recherche, a démontré que le meilleur solvant pour cette réaction est le toluène. L'usage de dichlorométhane ou de THF entraîne la formation de produits secondaires, alors que l'usage d'éther ne permet pas de solubiliser convenablement les produits formés.

Des expériences d'addition de bromure de méthylmagnésium sur le benzyloxyacétonitrile (**167**) démontrent que la température d'addition ne semble pas avoir d'effet majeur sur la conversion en 1-benzyloxypropan-2-one (**168**) (tableau 16). Des traces d'alcool benzylique (BnOH) provenant du produit de départ sont observées lors de cette addition. Il est possible qu'une attaque S_N2 en alpha du nitrile induise le déplacement de l'alkoxyde pour générer, suite au parachèvement, l'alcool observé.

Tableau 16. Optimisation de la température de la première addition nucléophile.^a

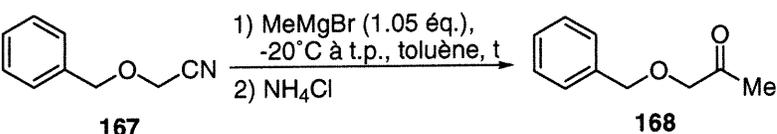


Entrée	T (°C)	Nitrile	Cétone	BnOH
1	-72 à t.p.	0%	97%	3%
2	-20 à t.p.	0%	100%	0%
3	t.p.	0%	96%	4%

^a Conversions calculées par RMN ¹H par rapport au substrat de départ.

L'iminate générée semble remarquablement stable puisque la cétone **168** est retrouvée quantitativement, même après trois jours d'agitation à t.p. (tableau 17). Cette stabilité laisse croire qu'une chélation intramoléculaire du magnésium par le groupement éther a effectivement lieu, tel que postulé initialement (voir section 2.1).

Tableau 17. Vérification de la stabilité de l'iminate et optimisation du temps de réaction.^a



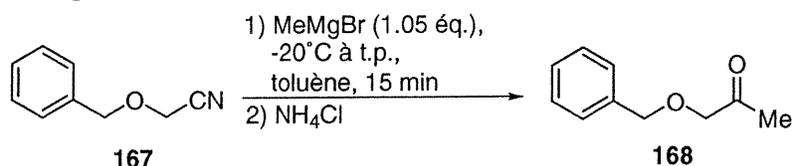
Entrée	t (h)	Nitrile	Cétone	BnOH
1	0.25	0%	100%	0%
2	24	0%	100%	0%
3	48	0%	100%	0%
4	72	0%	100%	0%

^a Conversions calculées par RMN ¹H par rapport au substrat de départ.

Des expériences effectuées à différentes concentrations ont ensuite démontré qu'une concentration d'environ 0.1M est appropriée (tableau 18).⁶⁸ Toutefois, les conversions ne varient pratiquement pas lorsque la

concentration est changée, sauf lorsque les réactifs sont très dilués (entrée 1). La faible conversion obtenue à 0.007M laisse supposer un mécanisme trimoléculaire impliquant un état de transition contenant deux molécules d'organomagnésien et une cyanohydrine. La dilution aurait ainsi un effet majeur sur la cinétique de cette addition étant donné l'ordre de réaction du réactif de Grignard. À l'opposé, le déplacement de l'alkoxyde par le nucléophile impliquerait un mécanisme bimoléculaire de type S_N2 qui serait moins affecté par la concentration, expliquant la quantité importante d'alcool benzylique obtenue.

Tableau 18. Optimisation de la concentration de la réaction.^a



Entr\u00e9e	conc (M)	Nitrile	C\u00e9tone	BnOH
1	0.007	0%	81%	19%
2	0.039	0%	100%	0%
3	0.079	0%	100%	0%
4	0.11	0%	100%	0%

^a Conversions calcul\u00e9es par RMN ¹H par rapport au substrat de d\u00e9part.

Le dernier param\u00e8tre \u00e0 v\u00e9rifier est la vitesse d'addition du nucl\u00e9ophile. En effet, il est logique de croire qu'une addition trop rapide g\u00e9n\u00e8rerait un exc\u00e8s local de r\u00e9actif, entra\u00eenant des r\u00e9actions secondaires sur l'iminate form\u00e9e. \u00c0 l'inverse, une addition excessivement lente permettrait \u00e0 l'iminate de r\u00e9agir avec elle-m\u00eame ou avec le nitrile de d\u00e9part. Le tableau 19 montre toutefois qu'\u00e0 vitesse raisonnable, les conversions ne sont pas affect\u00e9es.

Cependant, lorsque la vitesse d'addition devient trop grande, la proportion d'alcool benzylique augmente jusqu'à 10%.

Tableau 19. Optimisation de la vitesse moyenne d'addition du premier nucléophile.^a

1) MeMgBr (1.05 éq.),
v, -20°C à t.p.,
toluène, 15 min
2) NH₄Cl

Entrée	Vitesse moyenne			
	d'addition v (μL/s)	Nitrile	Cétone	BnOH
1	1	0%	98%	2%
2	2	0%	98%	2%
3	5	0%	96%	4%
4	50	0%	90%	10%

^a Conversions calculées par RMN ¹H par rapport au substrat de départ.

Les quatre tableaux précédents montrent bien que la première addition nucléophile est très efficace, peu importe la température, le temps de réaction, la concentration ou la vitesse d'addition. Mais qu'en est-il de la nature du nucléophile? Pour répondre à cette question, plusieurs essais ont été effectués avec différents réactifs de Grignard et les rendements ont été calculés pour les cétones correspondantes, isolées après hydrolyse acide (tableau 20).

Tableau 20. Cétones générées suite à l'addition d'organomagnésiens sur diverses cyanohydrines.^{a,b}

$$\text{GPO-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{toluène, 0}^\circ\text{C}]{\text{RMgBr (1.05 \text{ \u00e9q.})}} \text{GPO-CH}_2\text{-C(=O)R}$$

75 GP = Me
167 GP = Bn
169 GP = (2-Np)CH₂

Entr\u00e9e	GP	R	Compos\u00e9	Rdt
1	Bn	Me	168	96%
2	(2-Np)CH ₂	Me	170	96%
3	Bn	Et	171	100%
4	(2-Np)CH ₂	Et	172	100%
5	Bn	<i>n</i> -Pr	173	100%
6	Bn	<i>i</i> -Bu	174	85%
7	Bn	PhCH ₂ CH ₂	175	80%
8	Me	PhCH ₂ CH ₂	176	69%
9	Me	<i>n</i> -Bu	177	34%
10	Bn	<i>i</i> -Pr	178	85%
11	Bn	Cy	179	43%
12	Bn	<i>t</i> -Bu	180	7%
13	Bn	Bn	181	44%
14	Bn	Ph	182	76%

^a Les rendements sont calcul\u00e9s pour les c\u00e9tones pures isol\u00e9es apr\u00e8s chromatographie sur silice. ^b Les c\u00e9tones proviennent de l'hydrolyse des iminates qui sont g\u00e9n\u00e9r\u00e9es par l'addition de 1.05 \u00e9quivalents d'organomagn\u00e9sien (en solution dans le THF) sur la cyanohydrine dans le tolu\u00e8ne (0.1M) \u00e0 0\u00b0C.

Trois cyanohydrines ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es dans cette table, soit le m\u00e9thoxyac\u00e9tonitrile (**75**, GP = Me), le benzyloxyac\u00e9tonitrile (**167**, GP = Bn) et le (2-naphthal\u00e9nyl)m\u00e9thoxyac\u00e9tonitrile (**169**, GP = (2-Np)CH₂). Le m\u00e9thoxyac\u00e9tonitrile **75** g\u00e9n\u00e8re cependant des c\u00e9tones de masses mol\u00e9culaires inf\u00e9rieures aux analogues aryl\u00e9s **167** et **169**, diminuant le rendement par une volatilit\u00e9 accrue des produits obtenus (entr\u00e9e 8 *vs* 7 et entr\u00e9e 9). Le (2-

naphthalényl)méthoxyacétonitrile **169** réagit de façon identique au benzyloxyacétonitrile **167** (entrée 2 *vs* 1 et 4 *vs* 3).

De façon générale, les organométalliques de type alkyle sp^3 primaires donnent des conversions complètes avec des rendements presque toujours quantitatifs (entrées 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7). Les nucléophiles de type alkyle sp^3 secondaires donnent des rendements acceptables (entrée 10). Le bromure de cyclohexylmagnésium donne toutefois un faible rendement (entrée 11), possiblement pour des raisons d'encombrement stérique. Un cas particulier est celui impliquant le bromure de *tert*-butyle magnésium (entrée 12); étant donné sa très grande basicité et sa grosseur, ce nucléophile génère plusieurs produits secondaires de condensation et donne un très faible rendement en cétone **180**. En accord avec des résultats de la littérature,⁷⁸ l'addition d'un nucléophile stabilisé par résonance, comme le bromure de benzyle magnésium (entrée 13), donne un faible rendement en cétone **181**. Des nucléophiles aromatiques peuvent aussi être utilisés (entrée 14).

Les organométalliques vinyliques (sp^2) et alcyniques (sp) n'ont pas donné de résultats satisfaisants et ne peuvent être utilisés comme premiers nucléophiles. Le bromure d'allyle magnésium ne peut être utilisé comme premier nucléophile puisque l'addition sur l'iminate est aussi rapide que sur la cyanohydrine, tel que démontré par Henze et collaborateurs.⁴⁷

Lorsque le nucléophile est très basique, comme dans le cas du bromure de *tert*-butylmagnésium, la déprotonation en alpha du nitrile devient importante et l'anion généré (**183**) peut condenser sur une autre cyanohydrine (**167**) pour mener au dimère **185**, tel qu'illustré au schéma 23.

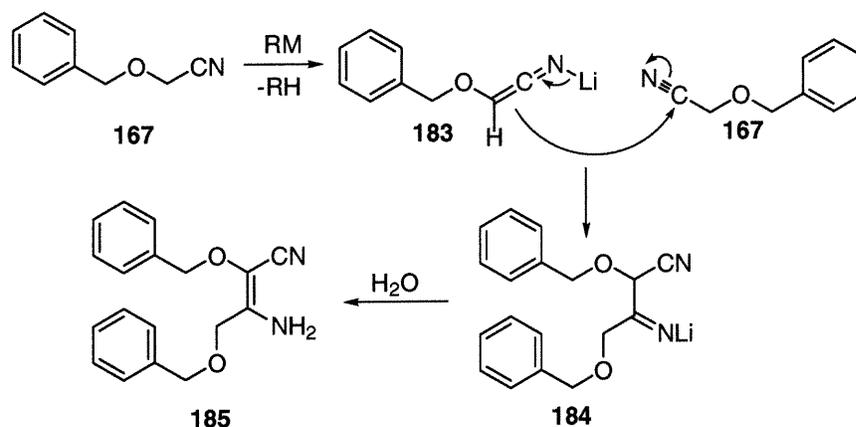
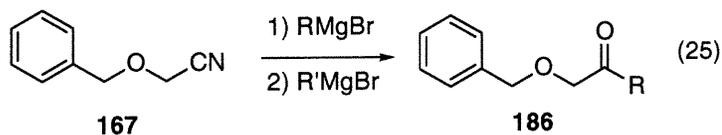


Schéma 23. Produit de condensation isolé lors de l'addition d'un nucléophile très basique.

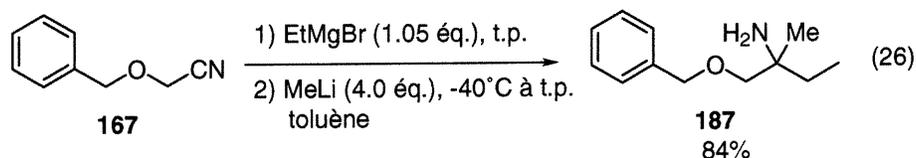
Le benzyloxyacétonitrile (167) sera utilisé dans la plupart des expériences puisque l'alcool pourra être facilement libéré par clivage du groupement benzyle, permettant facilement la transformation du produit obtenu en dérivés.

2.3b Recherche de l'acide de Lewis optimal

Des expériences de double addition nucléophile sur le benzyloxyacétonitrile 167 en absence d'acide de Lewis montrent clairement que le processus de double addition n'est pas favorisé lorsque les deux nucléophiles sont des organomagnésiens. Dans ces conditions, la cétone 186 est isolée comme produit majoritaire (équation 25).

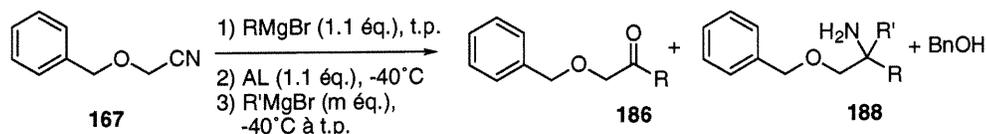


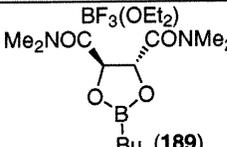
Cependant, si le deuxième nucléophile est un organolithien, l'amine **187** provenant de la double addition est isolée dans un rendement de 84% (équation 26). La seconde addition requiert cependant quatre équivalents de l'organolithien afin d'être efficace.



Dans le but de favoriser la seconde addition, l'iminate doit être activée et l'usage d'un acide de Lewis est essentiel. Plusieurs acides de Lewis ont donc été testés dans la réaction de double addition nucléophile sur le benzyloxyacétonitrile (tableau 21). Une procédure typique implique d'abord la formation de l'iminate par l'addition d'un équivalent d'organomagnésien sur la cyanohydrine (**167**). L'activation est ensuite effectuée à basse température par l'ajout d'un équivalent d'acide de Lewis (AL). Le second nucléophile est additionné et le mélange est lentement réchauffé à t.p. sur une période approximative de huit heures. Un parachèvement à l'ammoniaque permet d'isoler les produits de réaction (**186** et **188**).

Tableau 21. Acides de Lewis testés dans la réaction de double addition nucléophile sur cyanohydrines.



Entrée	RMgBr^a	AL ^b	R'MgBr (m éq.) ^c	Cétone : Amine : BnOH^d
1	MeMgBr	$\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$	PhMgBr (1.1)	100 : 0 : 0
2	EtMgBr	 (189)	MeMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
3	EtMgBr	AlMe_3	MeMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
4	EtMgBr	SnCl_4	MeMgBr (5.0)	100 : 0 : 0
5	EtMgBr	SnCl_2	MeMgBr (3.0)	100 : 0 : 0
6	MeMgBr	ZnCl_2	PhMgBr (1.1)	100 : 0 : 0
7	EtMgBr	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	MeMgBr (3.1)	57 : 43 : 0
8	EtMgBr	LaCl_3	MeMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
9	MeMgBr	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{-Bu})_4$	EtMgBr (2.1)	57 : 43 : 0
10	MeMgBr	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{-Pr})_4$	EtMgBr (3.1)	42 : 23 : 35
11	MeMgBr	$\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$	EtMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
12	EtMgBr	$\text{TiCl}_4 \cdot (\text{THF})_2$	MeMgBr (3.1)	20 : 67 : 13
13	EtMgBr	TiBr_4	MeMgBr (3.1)	8 : 72 : 20
14	EtMgBr	TiI_4	MeMgBr (3.1)	59 : 25 : 16
15	MeMgBr	$\text{CITi}(\text{O}^i\text{-Pr})_3$	EtMgBr (3.1)	19 : 81 : 0
16	EtMgBr	$\text{CITi}(\text{O}^i\text{-Pr})_3$	MeMgBr (3.1)	8 : 92 : 0
17	MeMgBr	Cp_2TiCl	PhMgBr (4.0)	100 : 0 : 0
18	MeMgBr	Cp_2TiCl_2	PhMgBr (4.0)	100 : 0 : 0
19	EMgBr	$(^i\text{-PrO})_2\text{Ti}=\text{O}$	MeMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
20	MeMgBr	Cp_2ZrCl_2	EtMgBr (1.1)	100 : 0 : 0
21	MeMgBr	ZrCl_4	EMgBr (4.1)	100 : 0 : 0
22	MeMgBr	$\text{Zr}(\text{O}^i\text{-Pr})_4 \cdot ^i\text{-PrOH}$	EtMgBr (2.1)	51 : 49 : 0
23	EtMgBr	$\text{Mn}(\text{OAc})_2$	MeMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
24	EtMgBr	MnO_2	MeMgBr (3.1)	100 : 0 : 0
25	MeMgBr	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	EtMgBr (3.1)	100 : 0 : 0

^a Les organomagnésiens RMgBr sont en solution dans le THF. ^b Lorsque l'acide de Lewis est liquide, celui-ci est seringué directement dans la réaction. Les acides de Lewis solides sont préalablement mis en solution dans le toluène et canulés sur l'iminate. ^c Les organomagnésiens R'MgBr sont en solution dans le THF. ^d Les ratios sont calculés par RMN ^1H par comparaison avec le produit de départ.

Du tableau 21 se dégagent beaucoup d'informations. Tout d'abord, les acides de Lewis de bore ne permettent pas la seconde addition (entrées 1 et 2), même si une publication rapportant l'addition d'allyles boronates sur des imines laissait présager un certain degré d'activation.⁷⁹ Le dioxaborolane **189** semblait de plus être un choix idéal d'acide de Lewis où le bore activerait l'iminate et où les groupements amides dirigerait l'attaque du nucléophile par complexation (entrée 2). Cependant, tout comme le trifluoroborane, aucune amine n'a été détectée. Il n'est donc pas surprenant que le trichlorure d'aluminium, qui est dans la même famille que le bore, ne donne pas de double addition (entrée 3).

Il est bien connu que des *N*-silyles imines peuvent subir des additions nucléophiles d'organométalliques.⁸⁰ L'activation de la métalloimine par un acide de Lewis à base d'étain pourrait donc suffisamment augmenter l'électrophilie de l'iminate pour permettre la seconde addition, sans toutefois créer un lien covalent N-Sn, comme dans le cas du silicium. Les résultats avec le chlorure d'étain (II) et (IV) sont par contre décevants puisqu'aucune amine n'est détectée (entrées 4 et 5).

Les organozinciques peuvent, sous certaines conditions, s'ajouter sur une imine.^{37, 81} Cependant, le chlorure de zinc (II) n'a donné aucune amine, laissant supposer l'absence d'activation de l'iminate (entrée 6).

Il est bien connu qu'un acide de Lewis de scandium peut activer une imine dans une réaction d'addition nucléophile⁸² et c'est effectivement ce qui se produit dans la réaction de double addition nucléophile sur une cyanohydrine. L'ajout d'un équivalent de triflate de scandium (III) permet d'obtenir 43% d'amine (entrée 7). Le trichlorure de lanthane ne donne toutefois pas de double addition (entrée 8).

Christophe Mellon de notre groupe de recherche a fait l'intéressante découverte que les complexes de titane peuvent grandement faciliter la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines.⁸³ Afin de compléter l'étude, divers complexes de titane ont été expérimentés et on note qu'un alkoxyde encombré tel le tétra(*tert*-butoxyde) de titane donne une conversion de 43% alors que le tétra(isopropoxyde) de titane donne une conversion de 23% (entrées 9 et 10). Mellon avait postulé la formation d'alkyles titanés afin d'expliquer l'isomérisation d'isopropyltitane en *n*-propyltitane *via* une réaction d'élimination d'hydrure- β ⁸⁴, menant à l'addition d'un groupement propyle linéaire. Basé sur cette isomérisation, il est possible que dans le cas du tétra(*tert*-butoxyde) de titane, qui est plus encombré que le tétra(isopropoxyde) de titane, l'élimination d'hydrure- β soit ralentie, menant à une meilleure conversion en amine. Il n'est pas surprenant que l'addition de groupements alkyles possédant des hydrogènes en bêta ne soit pas efficace, puisque des résultats négatifs avaient déjà été rapportés par Yamamoto dans l'addition de tels nucléophiles sur des imines en présence de catalyseurs de titane.⁸⁵

Les complexes de titane possédant des ligands amidures (des anions d'amines) ont la particularité de stabiliser des groupements alkyles ayant des hydrogènes en position bêta.⁸⁶ Conséquemment, si un alkyle titane est formé, la réaction secondaire d'élimination d'hydrure- β devrait être suffisamment ralentie pour permettre une bonne conversion vers la carbinamine. Cependant, le tétrakis(diéthylamidure) de titane (IV) ne génère pas de produit de double addition nucléophile (entrée 11).

L'acidité de Lewis a ensuite été variée dans les complexes de titane et il en résulte qu'un complexe plus acide tel que le tétrachlorure de titane bis(tétrahydrofuranne) de même que le chlorotris(isopropoxyde) de titane et le tétrabromure de titane donnent de meilleures conversions (entrées 12, 13,

15 et 16). Le tétraiodure de titane donne cependant des conversions inférieures (entrée 14). La présence de ligands cyclopentadiényle vient complètement inhiber la seconde addition, comme le démontrent les entrées 17 et 18. L'oxodi(isopropoxyde) de titane ne donne pas d'amine, possiblement à cause de son caractère acide affaibli par la présence du ligand oxo (entrée 19).

Les complexes de zirconium se comportent de façon similaire aux complexes de titane⁸⁷ et dans la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines, ils ont le potentiel d'activer l'iminate pour permettre la deuxième attaque nucléophile. En effet, le tétraisopropoxyde de zirconium isopropanol solvato donne une conversion de 49% (entrée 22). Tout comme dans le cas des complexes de titane, si les alkoxydes sont remplacés par des cyclopentadiényles, la conversion devient nulle (entrée 20). Le même effet est observé si des ligands chlorures sont utilisés (entrée 21).

Les oxydes de manganèse n'ont pas la réputation d'être de bons acides de Lewis et ils ne font pas exception dans la réaction étudiée ici puisque la cétone est retrouvée suite à l'addition du deuxième nucléophile (entrées 23 et 24).⁸⁸

Au cours des dernières années, les complexes de lanthanide ont connu un essor considérable et leur usage en catalyse dans des réactions impliquant des imines a été grandement exploité.⁸⁹ Malgré cela, le triflate d'ytterbium n'a montré aucun pouvoir activant dans la réaction de double addition nucléophile (entrée 25).

En somme, les meilleurs acides de Lewis sont ceux à base de titane ou de zirconium. Toutefois, le prix⁹⁰ et la masse moléculaire élevée des complexes de zirconium⁹¹ complique leur usage. Les complexes de titane

demeurent donc le choix idéal d'acide de Lewis pour la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines puisque ces composés sont non seulement abordables, mais aussi très peu toxiques.⁹²

2.3c Optimisation des conditions réactionnelles de double addition

La variation de la température lors de l'addition du complexe de titane montre qu'une température trop élevée entraîne une décomposition de l'iminate alors qu'une trop basse température ne permet pas une bonne conversion vers l'amine. La température optimale pour l'addition du complexe de titane est donc de -40°C . Un réchauffement du milieu réactionnel suite à l'addition de l'acide de Lewis n'est pas souhaitable car une décomposition du substrat est alors observée. La température d'addition du second nucléophile est cruciale car une addition trop rapide à haute température génère plusieurs produits secondaires. Un lent réchauffement à partir de -40°C , soit la température d'addition de l'acide de Lewis, jusqu'à la température de la pièce est idéal. Une agitation à t.p. suit alors, permettant de bonnes conversions dans la plupart des cas (*vide infra*).

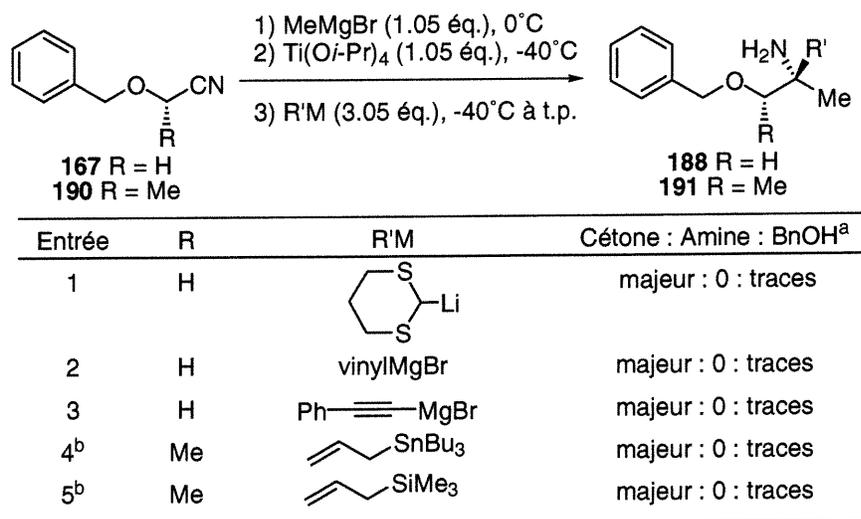
Le parachèvement se fait à l'aide d'ammoniaque, permettant l'hydrolyse de l'amine dianion en amine neutre et l'hydrolyse de l'iminate en cétone. Le complexe de titane est complètement détruit dans ces conditions pour générer l'oxyde de titane qui forme une solution colloïdale blanche. L'ammoniaque semble favoriser la destruction des différents complexes de titane en procurant des ligands azotés forts de même qu'une bonne source de protons. L'amine peut ensuite être séparée des sous-produits de la réaction par simple extraction acide.

2.3d Exploration du second nucléophile

Il est bien connu que les allyles métaux et les organolithiens peuvent s'additionner sur des iminates (voir section 2.2). Les allyles métaux réagissent par la position terminale (position γ) en passant par un état de transition cyclique à six membres de type métalla aza-Claisen. De plus, leur basicité est grandement réduite dû à leur résonance, empêchant ainsi la déprotonation en alpha du C=N. En ce qui concerne les organolithiens, la capacité à attaquer une iminate peu électrophile s'explique par leur grande réactivité.

Nous avons par ailleurs démontré que des complexes de titane peuvent promouvoir l'addition d'organomagnésiens sur des iminates. Ces mêmes complexes seraient-ils en mesure de promouvoir l'addition d'autres types de nucléophiles? Le tableau 22 démontre que l'anion d'un dithiane (entrée 1), qu'un bromure de vinylmagnésium (entrée 2) et qu'un acétylénure de magnésium (entrée 3) ne génèrent pas d'amine dans les conditions réactionnelles développées pour la double addition d'organomagnésiens. Les allyles étains⁸² et allyles silanes^{29,93} sont réputés pour s'additionner sur des imines en présence d'acides de Lewis. Ils n'ont toutefois pas la capacité de réagir ainsi sur des iminates qui ne sont pas assez électrophiles pour permettre ce processus (entrées 4 et 5).

Tableau 22. Variation du second nucléophile dans la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines.



^a Ratio déterminé par RMN ¹H par comparaison avec le nitrile de départ. ^b Réaction effectuée sans acide de Lewis.

Hou a démontré que l'addition de diéthylzinc sur des iminiums en présence de tétraisopropoxyde de titane génère l'amine correspondante avec de faibles rendements.^{80b} Dans notre cas, lorsque le deuxième nucléophile est le diéthylzinc, un résultat surprenant est observé. En effet, le produit de condensation de l'énaminatate sur l'iminate est obtenu pour donner, après hydrolyse, la β -céto-carbinamine (192) correspondante (schéma 24). Ce produit décompose lors de la purification et doit conséquemment être réduit en aminoalcool pour donner le produit **193** dans un rendement de 84%.

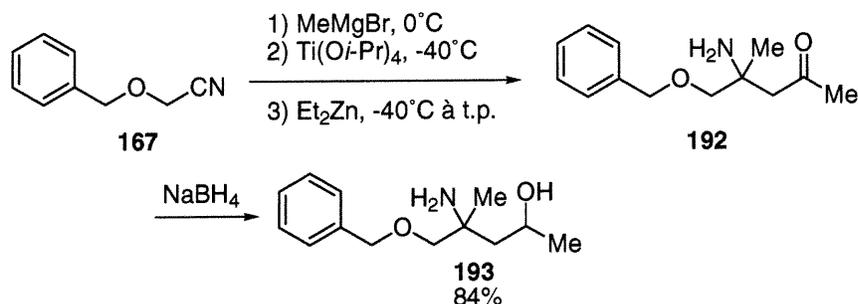


Schéma 24. Produit de dimérisation obtenu lors de l'addition de Et₂Zn.

Ce produit semble de toute évidence provenir de l'addition d'une énaminante (195) sur une cétiminate (194) (schéma 25). Le tétraisopropoxyde de titane, sous l'action de diéthylzinc, génèrerait une espèce réduite, probablement suite à une élimination réductive par un mécanisme semblable à celui proposé par Sato.⁹⁴ Ce titane subirait une addition oxydante dans le lien carbone-oxygène de l'iminate pour générer un nouveau nucléophile qui additionnerait sur la cétiminate.

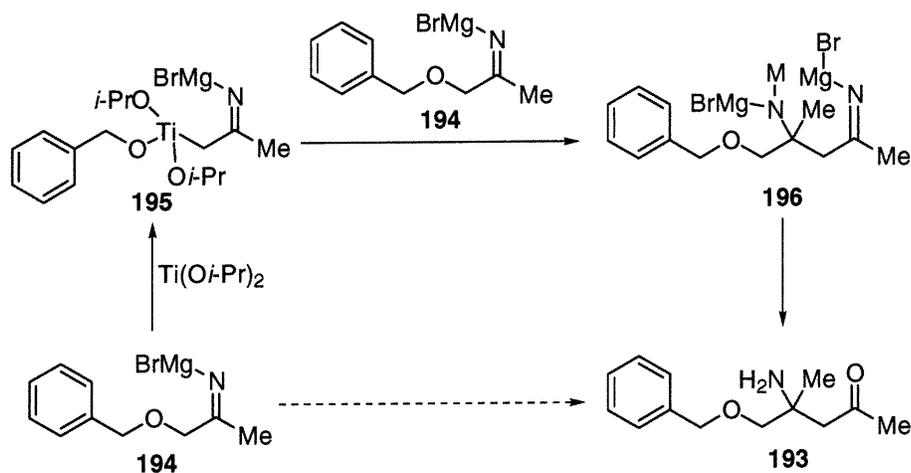


Schéma 25. Mécanisme postulé pour la dimérisation de l'iminate.

2.4 Application de la méthodologie à la synthèse d'amines α -tertiaires

La méthodologie de double addition nucléophile sur des cyanohydrines a été appliquée à la synthèse de diverses amines α -tertiaires, tel qu'illustré au tableau 23. La table a été construite à l'aide de l'isopropoxyde de titane puisque cet acide de Lewis donnait généralement de meilleurs résultats que son analogue contenant des *tert*-butoxydes.

Tableau 23. Application de la méthodologie de double addition nucléophile sur cyanohydrines à la synthèse d'amines α -tertiaires.

75 GP = Me
167 GP = Bn
169 GP = (2-Np)CH₂

Entrée	GP	R	T (°C)	R'	Composé	n (éq.)	Rdt ^f
1 ^a	Bn	Me	25	Et	187	3.05	15%
2 ^b	Bn	Me	25	Me	197	—	96%
3 ^c	Bn	Et	25	Et	198	—	72%
4	Bn	Et	25	Me	187	3.05	78%
5 ^d	Bn	Et	25	Me	187	3.05	45%
6 ^e	Bn	Et	25	Me	187	1.05	100%
7	(2-Np)CH ₂	Et	25	Me	199	3.05	73%
8	Bn	PhCH ₂ CH ₂	25	Me	200	3.05	63%
9	Me	PhCH ₂ CH ₂	0	Me	201	3.05	92%
10	Bn	<i>i</i> -Pr	25	Me	202	3.05	43%
11	Bn	Me	25	Ph	203	1.05	60%
12	Bn	Me	0	Bn	204	3.05	5%

^a Conversions évaluées par RMN ¹H par comparaison avec la phénanthrène comme étalon interne. ^b Addition d'un équivalent de Ti(Oi-Pr)₄ suivi de trois équivalents de MeMgBr. ^c Addition de trois équivalents de EtMgBr suivi d'un équivalent de Ti(Oi-Pr)₄. ^d ClTi(Oi-Pr)₃ utilisé à la place du Ti(Oi-Pr)₄. ^e La solution est refluxée suite à l'addition du second nucléophile. ^f Rendements calculés sur l'amine pure isolée après une simple extraction acide.

Lorsque le deuxième nucléophile est un alkyle de magnésium comportant des protons en position bêta, le rendement en carbinamine est très bas (entrée 1). Ce résultat s'explique par la dégradation d'un alkyle titane (205) *via* une réaction d'élimination d'hydrure- β , détruisant le réactif et empêchant ainsi l'attaque nucléophile.

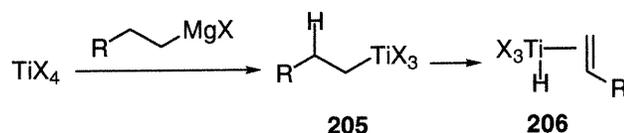


Schéma 26. Mécanisme d'élimination d'hydrure- β chez les alkyles titanes.

Lorsque le deuxième nucléophile est le bromure de méthyle magnésium, le rendement en amine **197** devient presque quantitatif (entrée 2). De plus, la synthèse de cette amine symétrique est grandement facilitée au niveau expérimental puisque le complexe de titane est d'abord ajouté à la cyanohydrine, suivi de trois équivalents du nucléophile (note b).

La double addition de bromure d'éthyle magnésium est aussi possible, mais le protocole doit être légèrement modifié afin d'éviter les réactions secondaires d'élimination d'hydrures- β . Effectivement, l'addition de trois équivalents de bromure d'éthyle magnésium suivi de l'addition du complexe de titane donne l'amine **198** dans un rendement de 72% (entrée 3).

Tel que mentionné plus haut, l'addition de bromure de méthyle magnésium comme deuxième nucléophile donne l'amine avec de bons rendements. Lorsque le premier nucléophile est le bromure d'éthyle magnésium, le rendement en amine **187** est de 78% (entrée 4) et il est de 100% si le mélange réactionnel est reflué suite à la seconde addition nucléophile (entrée 6). Toutefois, si le chlorotris(isopropoxyde) de titane est utilisé comme

acide de Lewis, le rendement chute à 45% (entrée 5). La cyanohydrine **169** permet l'addition séquentielle des groupements éthyle et méthyle dans un rendement similaire au dérivé benzylé (entrée 7).

Lorsque le bromure de phénéthyle magnésium est utilisé comme premier nucléophile, l'amine (**200**) est générée avec un rendement de 63% pour le benzyloxyacétonitrile (**167**) (entrée 8) et avec un rendement de 92% (**201**) pour le méthoxyacétonitrile (**75**) (entrée 9). L'encombrement moindre du méthyle comme groupe protecteur expliquerait la hausse de rendement. L'utilisation d'un alkyle secondaire sp^3 comme premier nucléophile donne un rendement acceptable en amine **202** (entrée 10). Le deuxième nucléophile peut aussi être aromatique, comme le démontre l'entrée 11.

Un nucléophile benzylique devrait donner de très bons rendements en amine puisque la réaction d'élimination d'hydrures- β est alors impossible. Leur faible nucléophilie semble par contre empêcher l'addition et l'amine **204** n'est obtenue qu'à 5% seulement (entrée 12).

En somme, cette méthodologie permet de synthétiser des amines α,α -disubstituées où les groupements introduits sont des alkyles primaires, secondaires ou aromatiques. De plus, des amines symétriques peuvent être facilement synthétisées par la double addition du même nucléophile. Par ailleurs, une simple extraction acide permet d'obtenir l'amine pure.

2.5 Conversion d'un β -aminoalkoxyde en acide α -aminé α,α -disubstitué

La conversion de l' α -alkoxycarbinamine en acide aminé est rapidement et facilement réalisée en seulement trois étapes. La transformation est effectuée sur le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine **187** (schéma 27) en protégeant d'abord la fonction amine en dérivé *tert*-

butoxycarbonyle (**207**). L'encombrement imposé par le centre quaternaire requiert toutefois deux cycles de protection et, de plus, la réaction doit être effectuée dans un tube scellé à reflux de méthanol.⁹⁵ L'alcool est ensuite libéré par hydrogénolyse et oxydé à l'aide du permanganate de potassium. L'acide aminé **208** est ainsi obtenu dans un rendement global de 94%.

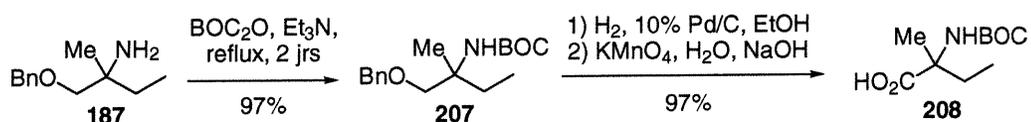


Schéma 27. Transformation d'un β -alkoxycarbinamine en acide α -aminé α,α -disubstitué.

2.6 Conclusions

Une nouvelle réaction de double addition nucléophile sur cyanohydrines a été découverte. L'activation de l'iminate par un acide de Lewis est nécessaire afin que la seconde addition s'effectue. Les complexes de titane ont le pouvoir d'effectuer cette activation. Le premier nucléophile peut être un organomagnésien de type alkyle sp^3 primaire ou secondaire alors que le second nucléophile peut être de type sp^3 primaire ou aromatique. Des amines symétriques peuvent être facilement synthétisées par cette méthode. Nous verrons au chapitre suivant le développement d'une version énantiosélective de cette réaction et le chapitre IV présentera des études mécanistiques visant à déterminer les espèces impliquées dans ce processus.

CHAPITRE III

Développement d'une version énantiosélective de double addition nucléophile sur des cyanohydrines

3.1 Objectifs de recherche

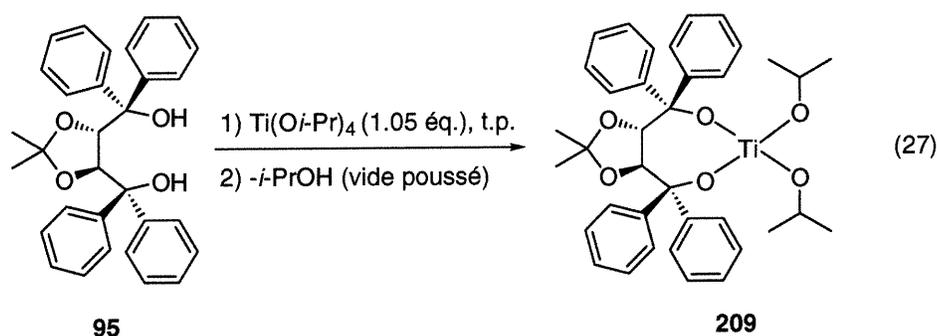
Au deuxième chapitre, une nouvelle méthode de double addition nucléophile sur des cyanohydrines reposant sur l'activation d'une cétiminate par un acide de Lewis de titane a été développée.⁹⁶ Cette réaction constitue une importante découverte puisqu'*a priori*, le processus ne devrait pas être favorisé, considérant qu'il implique la formation d'une amine dianion. La présence de ligands chiraux sur le titane devrait permettre l'addition énantiosélective du second nucléophile, donnant ainsi accès aux amines α -tertiaires énantio-pures. Dans ce chapitre, nos résultats de recherche dans le domaine de l'addition asymétrique d'organométalliques sur des cétiminates seront présentés.

3.2 Ligands chiraux dérivés de l'acide tartrique

L'acide tartrique est un excellent précurseur à la synthèse de ligands chiraux puisqu'il est peu dispendieux, qu'il est disponible sous les deux formes énantiomériques et qu'il mène à des ligands de symétrie C_2 . De plus, les réactions utilisées pour transformer l'acide tartrique en ligands chiraux sont, pour la plupart, des réactions de protection et de déprotection ou des réactions simples de transformation de groupements fonctionnels.

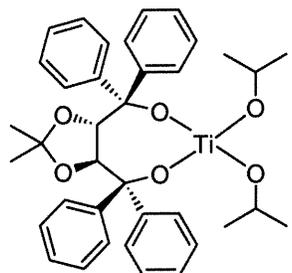
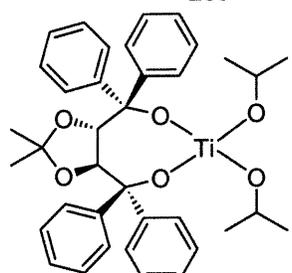
3.2a Les complexes de titane-tétraaryles dioxolane diméthanols (TADDOL)

Parmi les ligands les plus utilisés dans les complexes de titane, on retrouve les tétraarylesdioxolane diméthanols (TADDOL's).⁹⁷ Ces ligands, ont toutefois une masse moléculaire élevée ainsi qu'un encombrement stérique considérable à proximité du centre réactionnel, ce qui laisse entrevoir une cinétique lente dans la réaction de double addition nucléophile. Néanmoins, le complexe de taddolate de titane **209** a été préparé selon une méthode rapportée par Seebach,⁹⁸ en mélangeant un équivalent de TADDOL (**95**) avec un équivalent de tétraisopropoxyde de titane. L'isopropanol généré est retiré par distillation azéotropique sous vide poussé (équation 27). Afin de s'assurer de l'absence d'isopropanol, le processus de distillation azéotropique sous vide est répété une fois supplémentaire et le complexe **209** est mis en solution dans le toluène et utilisé tel quel.



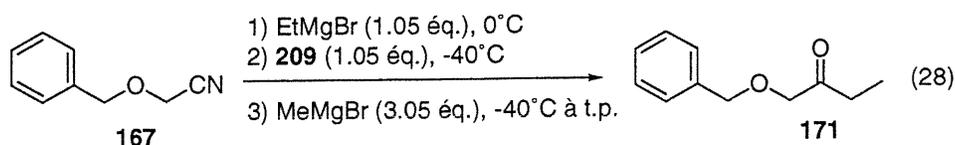
Le complexe de taddolate de titane **209** a été testé dans la réaction de double addition nucléophile sur le benzyloxyacétonitrile **167**, sans toutefois donner l'amine **187** désirée (tableau 24).

Tableau 24. Catalyse par des complexes de titane-TADDOL.^a

Entrée	TiL ₄	n (éq.)	Rdt ^b	Ratio (R : S) ^c
1		1.05	0%	—
2		2.05	0%	—

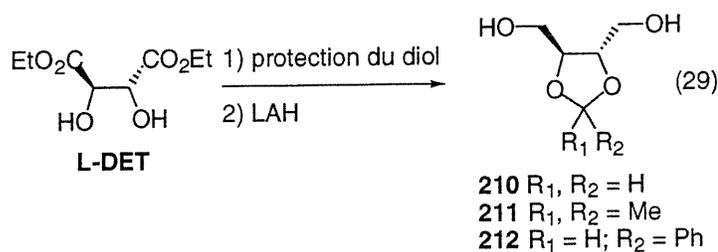
^a Dans une procédure typique, la cétimine est générée par l'addition d'un équivalent de bromure d'éthyle magnésium (en solution dans le Et₂O) sur la cyanohydrine **167** dans le toluène (0.1 M) à 0°C. L'acide de Lewis **209**, en solution dans le toluène (0.1M), est canulé à -40°C sur la cétimine. Le second nucléophile (en solution dans le Et₂O) est ajouté goutte-à-goutte à -40°C. La solution est lentement réchauffée à t.p. et la réaction est arrêtée par l'ajout d'ammoniaque aqueux. ^b Le rendement est calculé suite à une extraction acide. ^c Le ratio est calculé par RMN ¹³C sur le dérivé camphore sulfonyle correspondant.⁹⁹

Le seul produit isolé de la réaction est, dans ce cas-ci, la 1-benzyloxybut-2-one (**171**) (équation 28) provenant de l'hydrolyse de l'iminate, indiquant clairement que la seconde addition ne se produit pas, probablement dû à l'encombrement stérique imposé par les groupements aryles du complexe **209**.



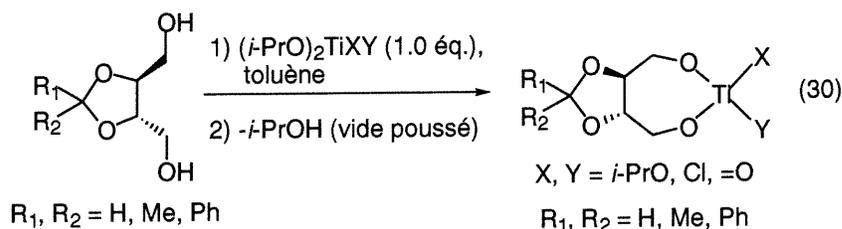
3.2b Les complexes de titane tétrahydrodioxolanes dim\u00e9thanols (THDDOL)

Suite aux r\u00e9sultats obtenus avec le complexe de ditaddolate de titane (**209**), il \u00e9tait imp\u00e9ratif d'exp\u00e9rimer les analogues non aryl\u00e9s, c'est-\u00e0-dire les t\u00e9trahydrodioxolanes dim\u00e9thanols (THDDOL). La synth\u00e8se de ces ligands est tr\u00e8s exp\u00e9ditive et implique simplement une protection du diol du tartrate de di\u00e9thyle (**DET**) suivi d'une r\u00e9duction des groupements esters \u00e0 l'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) (équation 29). La variation des groupements R_1 et R_2 permet la pr\u00e9paration des ligands **210**, **211** et **212**.

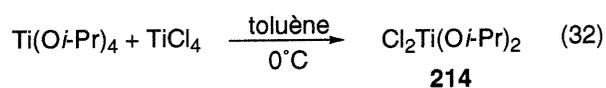
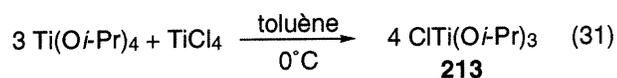


La synth\u00e8se des complexes de thddolate de titane a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e selon la m\u00eame proc\u00e9dure que pour le taddolate de titane (**209**), soit en m\u00e9langeant le diol avec le complexe de titane appropri\u00e9 et en retirant l'isopropanol

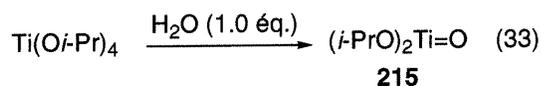
généralisé par distillation azéotrope sous vide poussé (équation 30). Les complexes de bis(thddolate) de titane sont synthétisés en mélangeant deux équivalents de diol et un équivalent de tétraisopropoxyde de titane.



Les acides de Lewis de titane requis, soient le chlorotris(isopropoxyde) de titane (**213**) et le dichlorobis(isopropoxyde) de titane (**214**), sont préparés par l'échange de ligands entre le tétrachlorure de titane et le tétraisopropoxyde de titane à basse température dans les proportions appropriées (équations 31 et 32).¹⁰⁰



Le diisopropoxyde d'oxotitane (**215**) est préparé par hydrolyse contrôlée du tétraisopropoxyde de titane, suivi d'une filtration du complexe poudreux blanc (équation 33).¹⁰¹



L'encombrement réduit de ces complexes devrait faciliter la seconde addition nucléophile et c'est effectivement ce qui est observé (tableau 25).

Tableau 25. Catalyse par des complexes de titane-THDDOL.^a

$$\text{Ar-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{3) MeMgBr (3.05 \text{ \u00e9q.)}, -40^\circ\text{C \u00e0 t.p., tolu\u00e8ne}]{\begin{array}{l} \text{1) EtMgBr (1.05 \u00e9q.)}, 0^\circ\text{C} \\ \text{2) TiL}_4 \text{ (1.05 \u00e9q.)}, -40^\circ\text{C} \end{array}} \text{Ar-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(Me)-NH}_2$$

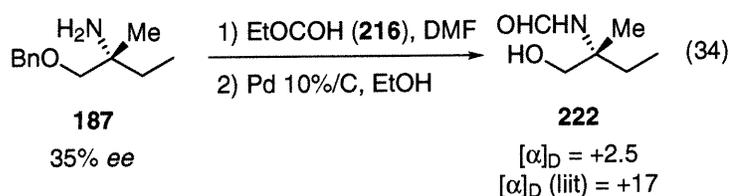
167 : Ar = Ph
169 : Ar = 2-Np

187 : Ar = Ph
199 : Ar = 2-Np

Entr\u00e9e	TiL ₄	Ar	Rdt	Ratio (R : S)
1a			45%	4.3 : 1.0
1b	216		27%	3.3 : 1.0
2			22%	1.2 : 1.0
3a			26%	1.3 : 1.0
3b			16%	1.3 : 1.0
	218			
4a			58%	4.4 : 1.0
4b			13%	3.5 : 1.0
	219			
5			34%	1.4 : 1.0
6			<3%	—
	220			
			<3%	—
	221			

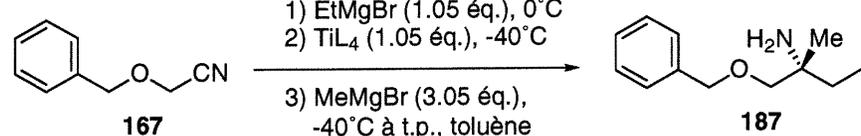
^a Voir tableau 24 pour d\u00e9tails exp\u00e9rimentaux.

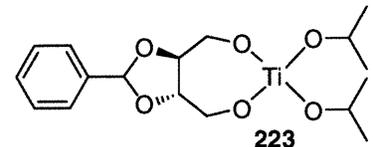
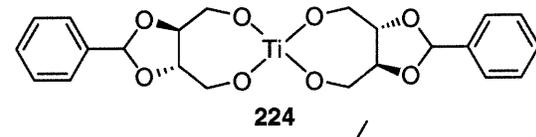
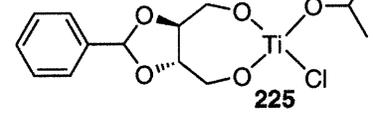
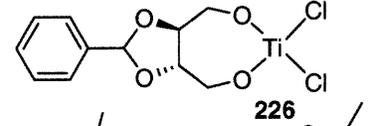
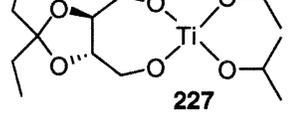
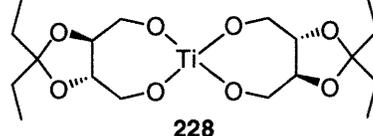
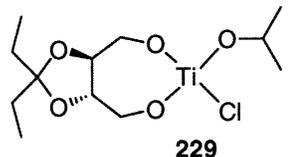
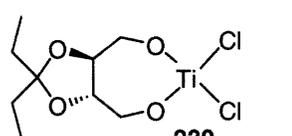
Dans cette série, le complexe de diisopropoxyde(THDDOL)titane (**216**) donne la meilleure sélectivité (entrée 1a). Le remplacement des isopropoxydes par des éthoxydes (**217**) (entrée 2), par le diol (**218**) (entrée 3) ou des chlorures (**220**) (entrée 5) diminue l'efficacité. Le remplacement d'un alkoxyde par un chlorure augmente le rendement (**219**), mais n'affecte pas l'énantiosélectivité (entrée 4a). Tout comme dans la version achirale,¹⁰² l'oxyde de titane **221** donne un très faible rendement (entrée 6). Le naphthylméthoxyacétonitrile **169** donne des sélectivités comparables au benzyloxyacétonitrile **167**, mais avec des rendements inférieurs (entrées 1b, 3b et 4b). La stéréochimie de l'amine **187** est déterminée par dérivatisation et par comparaison avec un produit connu dans la littérature (**222**).¹⁰³ (équation 34).



L'influence des substituants en position 2 sur le dioxolane a ensuite été étudiée (tableau 26) et on observe que le remplacement de l'acétonide par un benzylidène ou par un 2, 2-diéthyle dioxolane permet de générer l'amine dans des rendements et des sélectivités comparables à l'acétonide. Cette position du ligand semble donc avoir très peu d'effets sur la stéréosélectivité de la seconde attaque. Une fois de plus, les meilleurs acides de Lewis dans cette série sont les complexes possédant un diol et deux isopropoxydes (**223** et **227**) (entrées 1 et 5). Les bis(thddolates) de titane (**224** et **228**) donnent, comme précédemment, des résultats inférieurs à ceux obtenus avec les monothddolates de titane (entrées 2 et 6). Le remplacement de la symétrie C_2 par une symétrie C_1 a peu d'effets sur les sélectivités (entrées 1 à 4), laissant croire que les substitutants du dioxolane ont seulement un rôle géométrique dans le complexe en figeant celui-ci dans une conformation précise.¹⁰⁴

Tableau 26. Influence des substituants du dioxolane dans les THDDOLs.^a

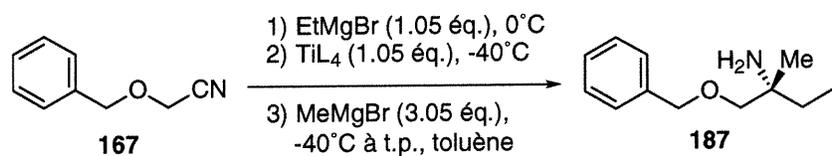


Entrée	TiL ₄	Rdt	Ratio (R : S)
1		41%	3.3 : 1.0
2		50%	1.3 : 1.0
3		29%	1.7 : 1.0
4		27%	1.3 : 1.0
5		36%	3.3 : 1.0
6		22%	1.1 : 1.0
7		37%	4.4 : 1.0
8		23%	1.6 : 1.0

^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux.

Puisque les substituants en position 2 sur le THDDOL ne semblent pas avoir d'impact sur la sélectivité ou le rendement, ceux-ci ont été retirés pour être remplacés par des hydrogènes (tableau 27). Cette modification permet de réduire la masse moléculaire du ligand en ne conservant que les éléments structuraux qui semblent impliqués dans l'induction. Toutefois, *cette transformation entraîne une baisse drastique d'efficacité lors de la seconde addition. La présence de substituants en position 2 est donc essentielle pour atteindre une bonne énantiosélectivité, même si la variation de la taille de ces groupements a peu d'effets sur le ratio obtenu.* Ces substituants seraient donc responsables d'une certaine rigidité conformationnelle du complexe.

Tableau 27. Impact de la suppression des groupements alkyles du dioxolane.^a



Entrée	TiL ₄	Rdt	Ratio (R : S)
1		37%	1.2 : 1.0
2		14%	1.2 : 1.0
3		29%	1.2 : 1.0

^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux.

3.2c Les complexes de titane-2,3-dibenzyloxybutane-1,4-diolate

La présence de substituants sur le dioxolane en position 2 est nécessaire dans le processus de discrimination faciale de la seconde attaque nucléophile. Qu'arrive-t-il cependant si le degré de liberté du ligand est augmenté? En d'autres termes, qu'elles sont les sélectivités si un ligand de type 2,3-dibenzyloxybutane-1,4-diol est utilisé?

Le tableau 28 démontre qu'un complexe préparé à partir d'un ligand ne possédant pas de dioxolane génère de faibles énantiosélectivités et des rendements médiocres (entrées 1 et 2). La baisse de sélectivité est cependant moins grande si le complexe possède une acidité accrue par la présence d'un ou de plusieurs ligands chlorures (complexes **236** et **237** respectivement) (entrées 3 et 4). Des facteurs conformationnels semblent donc être impliqués dans les complexes de titane et l'absence de groupements alkyles en position 2 (tableau 27) ou l'absence de dioxolane (tableau 28) génère un mélange quasi racémique de l'amine **187**.

Tableau 28. Influence d'une augmentation du degré de liberté du ligand.^a

Entrée	TiL ₄	Rdt	Ratio (<i>R</i> : <i>S</i>)
1	 234	46%	1.2 : 1.0
2	 235	20%	1.1 : 1.0
3	 236	51%	1.6 : 1.0
4	 237	30%	1.5 : 1.0

^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux.

3.2d Cartographie des complexes de titane-heptanediolate

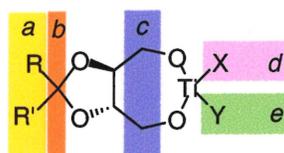
Les résultats accumulés avec les différents complexes de titane permettent d'extraire des généralités quant à l'effet de changements structuraux sur le ligand. Premièrement, la présence de substituants en position 2 sur le dioxolane est essentielle, puisque s'ils sont remplacés par des hydrogènes, une baisse drastique de sélectivité est observée (figure 10, *a*). Les deux substituants peuvent être des groupements méthyles ou des éthyles (symétrie C_2) et peuvent aussi être différents, comme dans le cas du benzylidène (symétrie C_1). Ces derniers sont probablement responsables d'une rigidité conformationnelle du complexe de titane, tel que démontré par Seebach en 1994 sur les additions nucléophiles sur des aldéhydes.¹⁰⁴

Deuxièmement, la présence d'un groupement dioxolane est vitale, confirmant la nécessité d'avoir une bonne rigidité conformationnelle du ligand (figure 10, *b*). Effectivement, des ligands de type 2,3-dibenzylxybutane-1,4-diolate donnent de moins bonnes sélectivités que les analogues de type acétonide ou benzylidène.

Troisièmement, la présence de groupements aryles sur les alcools terminaux inhibent complètement la seconde addition nucléophile (figure 10, *c*). Les ligands classiques de type TADDOL ne sont donc pas appropriés dans la réaction étudiée ici. Ces groupements aryles doivent ainsi être remplacés par des hydrogènes, comme dans le cas des ligands de type THDDOL.

L'influence des deux autres ligands sur le titane (figure 10, *d* et *e*) est plus subtil et les résultats varient beaucoup d'un cas à l'autre. Néanmoins, il est possible de dégager certaines tendances. Tout d'abord, lorsque le bis heptanediolate est utilisé, les sélectivités chutent considérablement. Par contre, lorsque les deux groupements sont des alkoxydes, de meilleurs

résultats sont la plupart du temps obtenus. Les complexes comportant un alkoxyde et un chlorure donnent des performances similaires, mais les sélectivités baissent énormément lorsque deux chlorures sont utilisés.



a, b : Contrôle conformationnel / affecte l'énantiosélectivité
c : Relai chiral / doit être un méthylène
d, e : Contrôle de l'acidité de Lewis / affecte principalement le rendement

Figure 10. Cartographie des complexes de titane-heptanediolate.

Il est important à ce stade de mentionner que les TADDOLs induisent une stéréosélectivité par la présence des groupements aryles.¹⁰⁵ En effet, alors que deux groupements aryles sont en position pseudo-axiale, les deux autres sont en position pseudo-équatoriale. Les groupements aryles pseudo-axiaux projettent alors une chiralité vers le centre réactionnel métallique (figure 11).

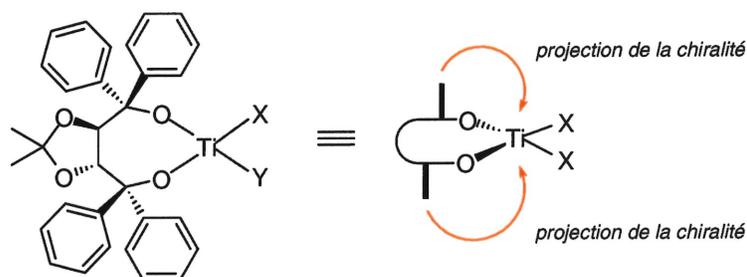


Figure 11. Projection de la chiralité axiale des groupements aryles (indiquée par les flèches rouges) vers le centre métallique dans les complexes de TADDOL-titane.

Un modèle Chem-3D™ permet de voir l'effet du remplacement des groupements aryles par de simples hydrogènes (figure 12). Dans les structures, les hydrogènes, autres que sur les portions méthanoliques, ont été omis pour plus de clarté. Les complexes sont vus de face et les ligands avants ont été omis pour permettre de mieux apprécier le positionnement des groupements axiaux.

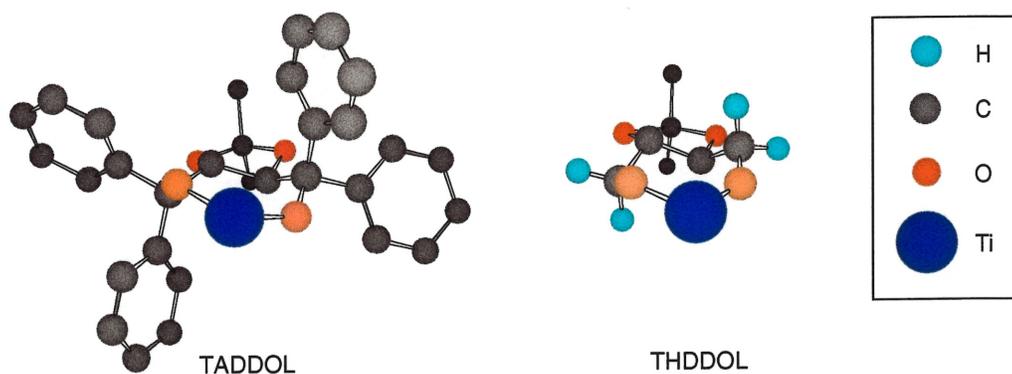


Figure 12. Représentation Chem-3D™ des complexes de TADDOL et de THDDOL. Les hydrogènes des acétonides et des phényles ainsi que les ligands avants ont été omis pour plus de clarté.

L'absence des groupements aryles sur un ligand de type dioxolane-diméthanol devrait ainsi mener à une perte totale de stéréosélectivité, ce qui n'est toutefois pas observé dans notre cas. *Il est donc tout à fait remarquable que les ligands de type THDDOLs puissent induire une telle sélectivité dans une réaction de formation de centre quaternaire fonctionnalisé.*

Quoique le mécanisme d'induction faciale ne soit pas complètement élucidé, il est intéressant de constater que le modèle de Seebach pour l'addition d'alkylzincs sur des aldéhydes en présence de taddolates de titane (figure 13a)¹⁰⁴ s'applique aussi dans l'addition énantiosélective

d'organomagnésiens sur des cétiminates (figure 13b). Dans le modèle de Seebach, l'aldéhyde se complexe au titane et le conformère majoritaire (A), soit celui minimisant les interactions entre l'hydrogène de l'aldéhyde et les groupements aryles du ligand, subit l'attaque du nucléophile par l'avant, soit sur la face *Si* (point de vue du lecteur).

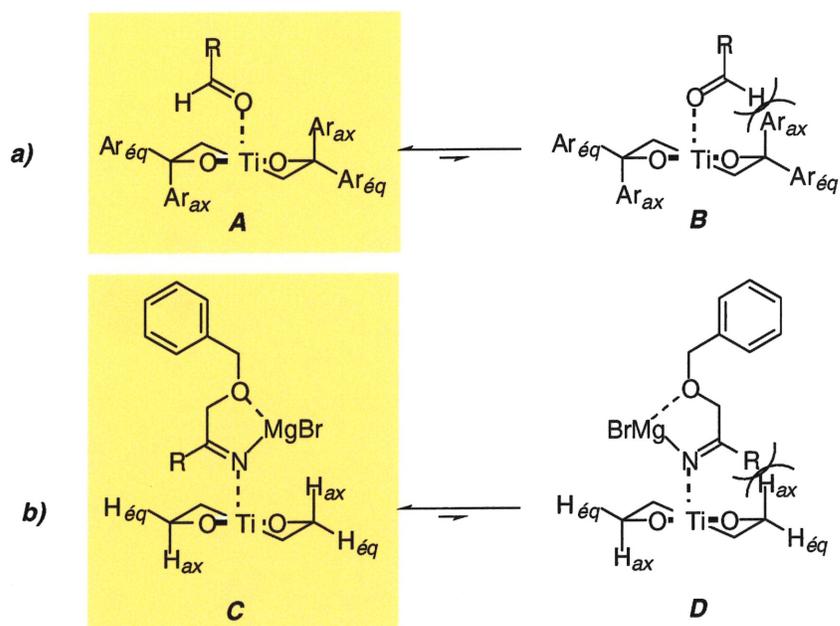


Figure 13. a) Modèle d'induction de Seebach. b) Application du modèle dans la réaction d'addition nucléophile sur une cétiminate.

Dans le cas de l'addition nucléophile énantiosélective sur des cétiminates, les groupements aryles du ligand sont remplacés par des hydrogènes. Il est toutefois possible que la présence du groupement alkyle R de la cétiminate soit responsable d'une interaction stérique suffisamment grande pour permettre une stéréodifférenciation faciale lors de l'attaque du nucléophile. Le conformère majoritaire C subirait donc l'attaque du nucléophile par l'avant. Ce modèle d'état de transition est en accord avec la sélectivité observée.

L'éloignement des hydrogènes axiaux dans les ligands ne possédant pas de substituants sur le dioxolane (tableau 27) et dans les ligands n'ayant pas de dioxolane (tableau 28) induit un agrandissement de l'angle de torsion ω , entraînant une baisse de sélectivité (figure 14).

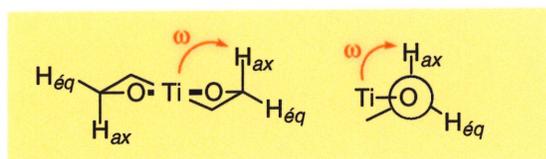
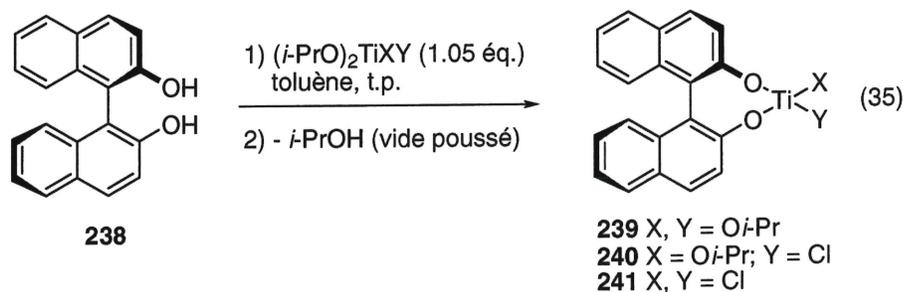


Figure 14. Angle de torsion Ti-O-C-H_{ax} ω .

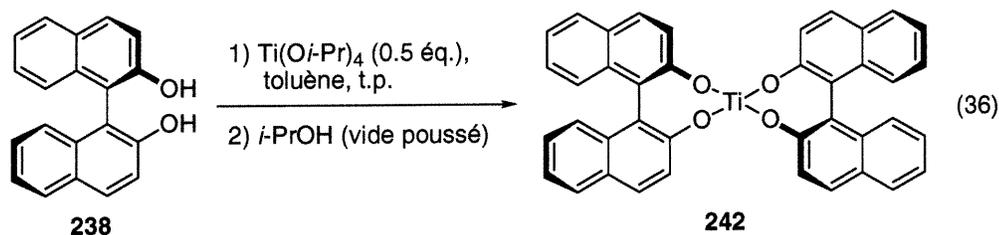
3.3 Le binaphthol et ses dérivés

3.3a Les complexes de titane-binaphthol

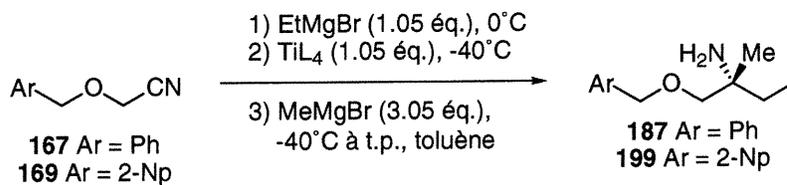
Les complexes de binaphtholates de titane ont beaucoup été utilisés en catalyse asymétrique.¹⁰⁶ Le binaphthol (**238**), de symétrie C_2 , possède une chiralité axiale distante du centre réactionnel et ses complexes de titane **239**, **240** et **241** sont faciles à préparer et sont considérablement stables.¹⁰⁷ Le binaphthol **238** est synthétisé selon une procédure rapportée par Toda¹⁰⁸ et ensuite résolu par une méthode rapportée dans la littérature.¹⁰⁹ Les complexes de titane **239**, **240** et **241** sont préparés selon une procédure de Mikami¹¹⁰, à l'exception que l'isopropanol est retiré par distillation azéotropique sous vide poussé (équation 35).

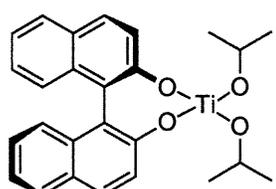
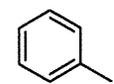
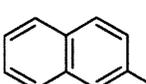
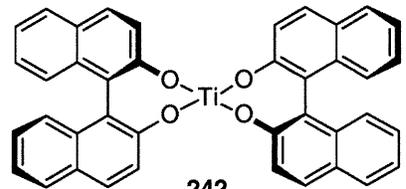
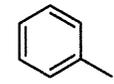
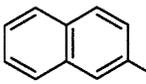
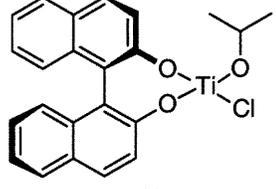
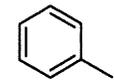
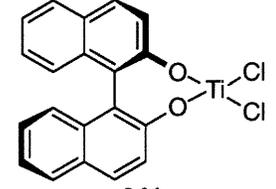
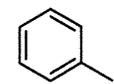


Le bis(binaphthol)titane **242** est préparé en mélangeant deux équivalents de binaphthol **238** et un équivalent de tétraisopropoxyde de titane (équation 36). L'isopropanol est retiré sous vide poussé par deux cycles de pompage.



Dans la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines, ces complexes permettent la seconde addition pour générer les carbinamines correspondantes avec de bonnes sélectivités et des rendements appréciables (tableau 29). La variation au niveau des deux autres ligands sur le titane ou au niveau du groupement protecteur de la cyanohydrine apporte peu de changements dans l'énantiosélectivité et dans le rendement. Le meilleur complexe, c'est-à-dire celui donnant une bonne énantiosélectivité et un rendement acceptable, est le bis(binaphtholate) de titane **242** (entrée 2). Le binaphtholate de dichlorotitane **241** donne une meilleure énantiosélectivité, mais le rendement est considérablement plus bas, ce qui en fait un moins bon choix (entrée 4).

Tableau 29. Catalyse par des complexes de binaphthol-titane.^a

Entr\u00e9e	TiL ₄	Ar	Rdt	Ratio (R : S)
1	 239		73%	3.1 : 1.0
			69%	4.0 : 1.0
2	 242		71%	4.4 : 1.0
			49%	4.0 : 1.0
3	 240		58%	3.0 : 1.0
4	 241		21%	6.1 : 1.0

^a Voir tableau 24 pour d\u00e9tails exp\u00e9rimentaux.

3.3b Les complexes de titane-(binaphthols substitués)

La substitution du binaphthol en positions 3,3' permet de projeter la chiralité du ligand vers le centre réactionnel, tel qu'illustré à la figure 15.

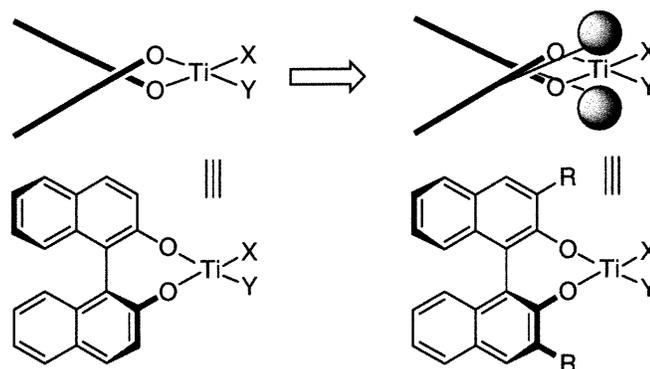


Figure 15. Projection de la chiralité vers le centre réactionnel par une substitution du binaphthol en 3,3'.

Une conséquence inhérente à cette substitution est une augmentation de l'encombrement à proximité du centre réactionnel. Pour cette raison, le 3,3'-bis(triphénylsilyl)binaphtholbis(chloro)titane **244** ne permet pas la seconde addition et la cétone est ainsi récupérée suite au parachèvement (tableau 30, entrée 1). Les groupements aromatiques procurent une bonne projection de la chiralité sans toutefois trop encombrer le centre réactionnel. À cette fin, le 3,3'-diphénylbinaphthol **243** est préparé, selon une procédure de la littérature¹¹¹, par une diméthylation du binaphthol (**238**) suivi d'une ortholithiation et d'un piégeage du dianion avec le triéthylborate pour générer le diacide boronique correspondant. Un couplage de Suzuki avec le bromobenzène donne le binaphthol disubstitué (**243**) désiré (équation 37). Le complexe **245** formé à partir de ce ligand donne des sélectivités légèrement plus basses (entrée 2) que dans le cas du binaphthol non-substitué **241**. Cependant, il est intéressant de constater que, tout comme le (*R*)-binaphtholate de dichlorotitane **241**, le (*S*)-3,3'-diphénylbinaphtholate de

dichlorotitane **245** donne l'amine *R*. En d'autres termes, *une substitution en 3,3' entraîne une inversion de sélectivité.*

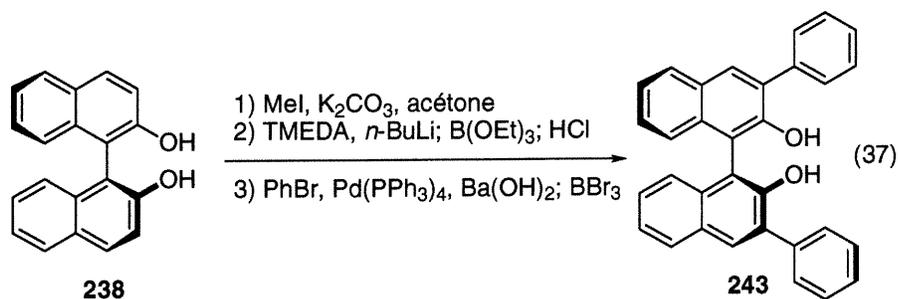


Tableau 30. Catalyse par des complexes de binaphthols substitués.^a

Entrée	TiL ₄	Rdt	Ratio (<i>R</i> : <i>S</i>)
	<p>1) EtMgBr (1.05 éq.), 0°C 2) TiL₄ (1.05 éq.), -40°C 3) MeMgBr (3.05 éq.), -40°C à t.p., toluène</p> <p>167 187</p>		
1	<p>244</p>	0%	—
2	<p>245</p>	58%	2.4 : 1.0

^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux.

3.3c Les complexes bimétalliques de binaphthol

Shibasaki a récemment démontré la possibilité d'activer simultanément un nucléophile et un électrophile en utilisant des complexes bimétalliques de binaphthol.¹¹² Dans le cas de la double addition nucléophile sur cyanohydrines, le modèle de double activation consiste à activer l'iminate (l'électrophile, E) à l'aide d'un métal (site acide, A) et à activer l'organométallique (le nucléophile, Nuc) par une interaction alkoxyde-métal (site basique, B) (figure 16). Le degré d'induction devrait ainsi dépendre de plusieurs facteurs tels l'acidité du site A qui peut être modulée par un choix approprié du métal. L'angle ϕ entre les sites acide et basique est un autre facteur qui peut être modulé par une substitution du binaphthol en position 3,3' ou en 6,6'. Le site basique peut être varié en utilisant divers alkoxydes ou en utilisant un éther ou un polyéther.

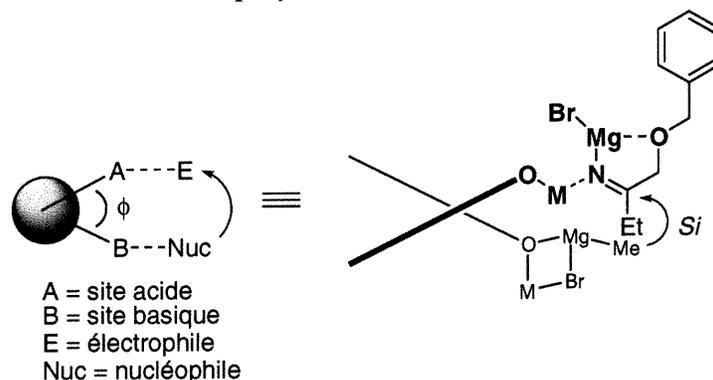
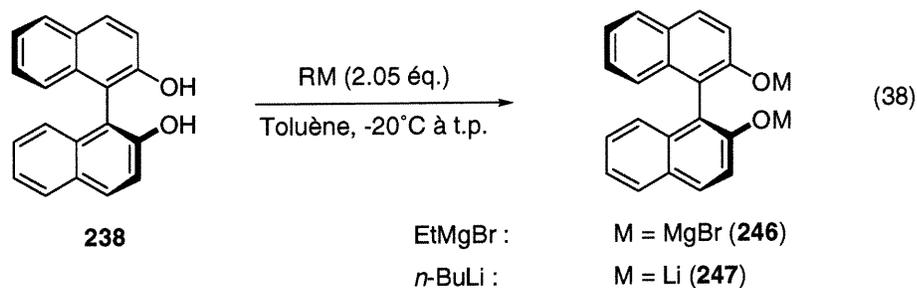
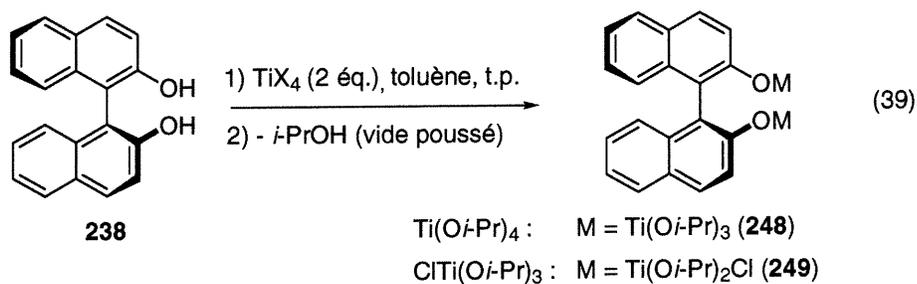


Figure 16. Activation simultanée de l'iminate (E) et du nucléophile (Nuc) par un complexe bimétallique de binaphthol comportant un site acide (A) et un site basique (B).

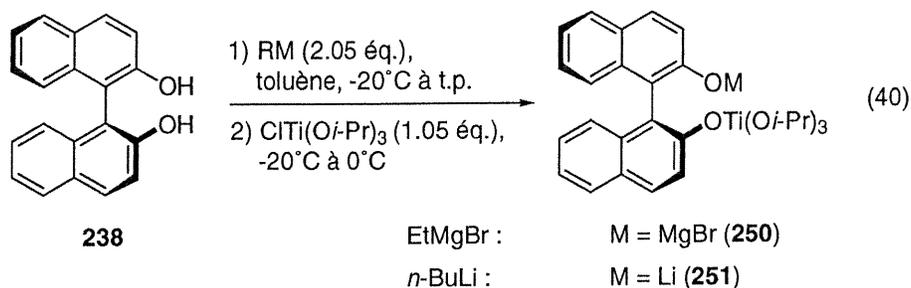
La synthèse des binaphtholates de magnésium (246) et de lithium (247) s'effectue facilement en déprotonant le binaphthol 238 avec le bromure d'éthyle magnésium ou le *n*-butyllithium respectivement (équation 38).



Les complexes de binaphtholate de bis(triisopropoxyde) de titane (**248**) et de bis(chlorodiisopropoxyde) de titane (**249**) sont pr\u00e9par\u00e9s de la m\u00eame fa\u00e7on que pour les complexes monom\u00e9talliques, \u00e0 l'exception que deux \u00e9quivalents de complexes de titane sont ajout\u00e9s au binaphthol **238** (\u00e9quation 39).



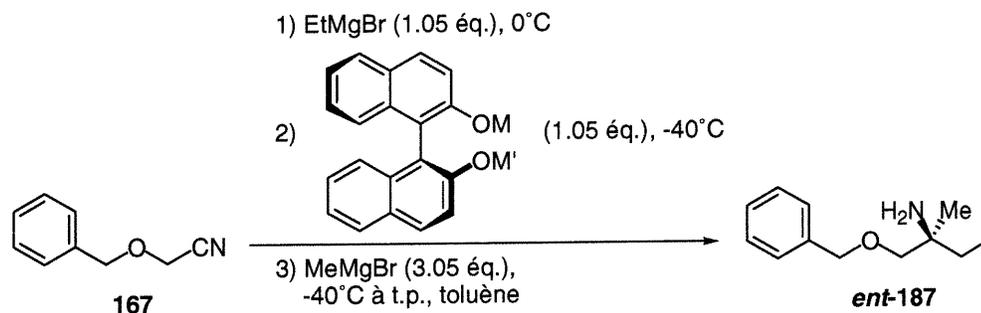
Les complexes bim\u00e9talliques mixtes de binaphtholate **250** et **251** sont pr\u00e9par\u00e9s \u00e0 partir des binaphtholates de magn\u00e9sium **246** et de lithium **247**, en leur ajoutant un \u00e9quivalent de chloro(triisopropoxyde) de titane (\u00e9quation 40).



Les complexes bimétalliques ont été expérimentés et ceux-ci ont le potentiel de promouvoir l'addition nucléophile sur l'iminate (tableau 31). Un des métaux doit être un titane, car autrement, la seconde addition ne s'effectue pas (entrées 1 et 2). Les meilleures sélectivités sont obtenues lorsque le binaphtholate de dititane **248** est utilisé (entrée 3).

Dans tous ces complexes, un titanate serait formé (activation du nucléophile) alors que la cétiminate serait activée par le second métal. Quoique le mode d'induction ne soit pas trivial, la stéréochimie obtenue est concordante avec le modèle présenté. De plus, considérant que des atropisomères opposés ont été utilisés dans le cas des complexes bimétalliques, il en découle que *la stéréosélectivité faciale est la même que pour les complexes monométalliques de binaphthol*.¹¹³

Tableau 31. Catalyse par des binaphtholates bimétalliques.^a



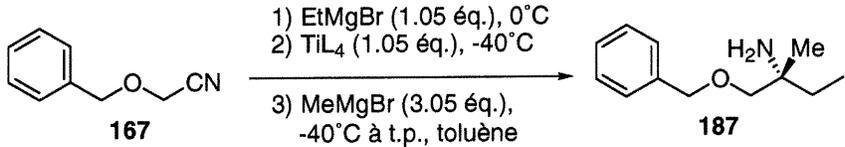
Entrée	M	M'	Composé	Rdt	ratio (R : S)
1	MgBr	MgBr	246	0%	—
2	Li	Li	247	0%	—
3	Ti(O<i>i</i>-Pr)₃	Ti(O<i>i</i>-Pr)₃	248	58%	1.0 : 4.9
4	TiCl(O <i>i</i> -Pr) ₂	TiCl(O <i>i</i> -Pr) ₂	249	28%	1.0 : 1.5 ^b
5	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃	MgBr	250	49%	1.0 : 3.1
6	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃	Li	251	36%	1.0 : 3.7

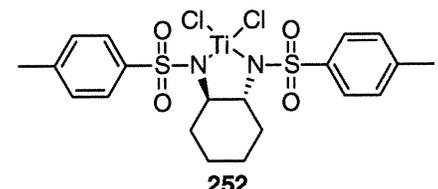
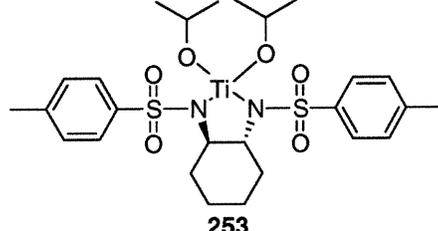
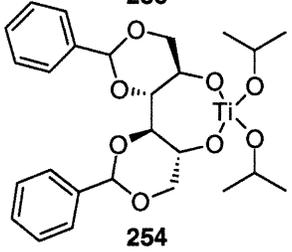
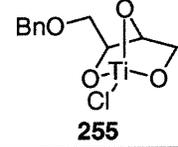
^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux. ^b La solution est réchauffée à t.p. après l'addition du complexe de titane

3.4 Autres types de complexes de titane

Des complexes de tosyldiamine-titane¹¹⁴ (**252** et **253**) de même qu'un complexe formé à partir d'un dérivé de *D*-mannose (**254**) ont donné un mélange quasi racémique de l'amine **187** (tableau 32, entrées 1, 2 et 3).

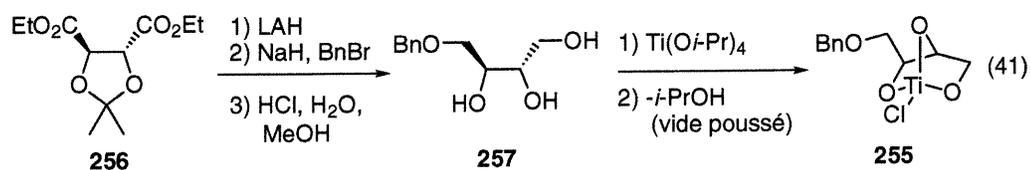
Tableau 32. Catalyse par divers complexes de titane.^a



Entrée	TiL ₄	Rdt	Ratio (R : S)
1	 252	10%	1.0 : 1.1
2	 253	72%	1.0 : 1.1
3	 254	50%	1.0 : 1.3
4	 255	39%	1.0 : 1.6

^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux.

Afin d'augmenter la stéréosélectivité, le complexe **255** formé à partir d'un triol-éther (**257**) a été synthétisé (équation 41).¹¹⁵



Ce complexe (**255**) comporte une bonne acidité de Lewis, dû à la présence du chlorure, et un encombrement réduit, offrant un espace appréciable pour la chélation de l'iminate (schéma 28). L'organomagnésien peut être chélaté par l'éther benzylique (**259**) pour effectuer une addition sur la face *Re* et ainsi mener à l'isomère minoritaire *ent*-**187** ou réagir sur le centre métallique pour former un organotitane (**260**). Le groupement méthyle de l'organotitane peut ensuite être délivré sur la face *Si* de l'iminate pour donner l'isomère majoritaire **187**.

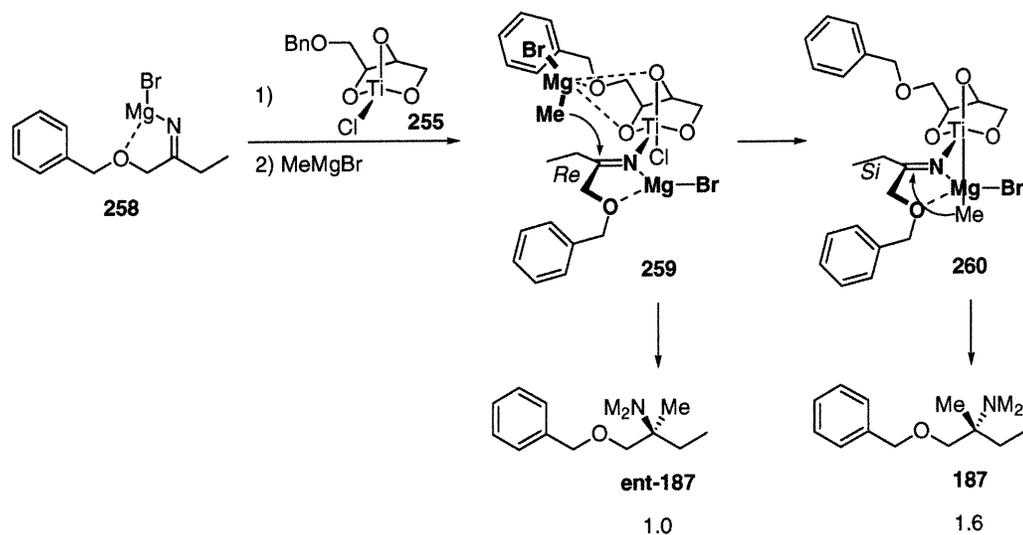


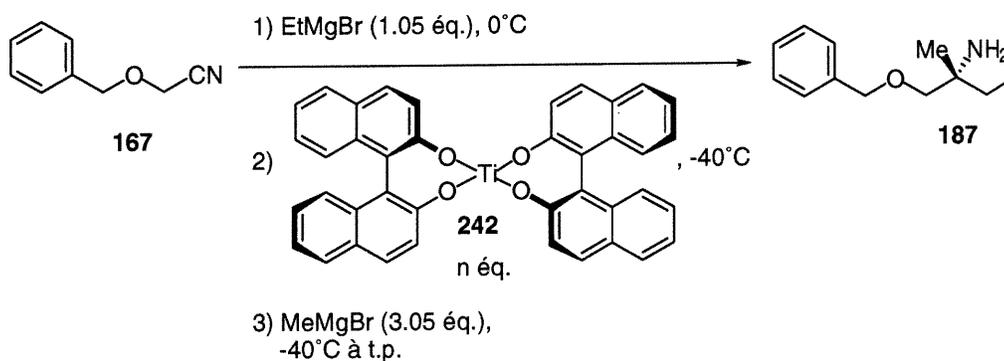
Schéma 28. Modèles postulés pour l'induction avec le triolate de titane.

Les sélectivités obtenues sont toutefois décevantes puisqu'un ratio de 1.6 : 1.0 est obtenu, ce qui est nettement inférieur à celles obtenues avec les complexes de binaphtholate de titane.

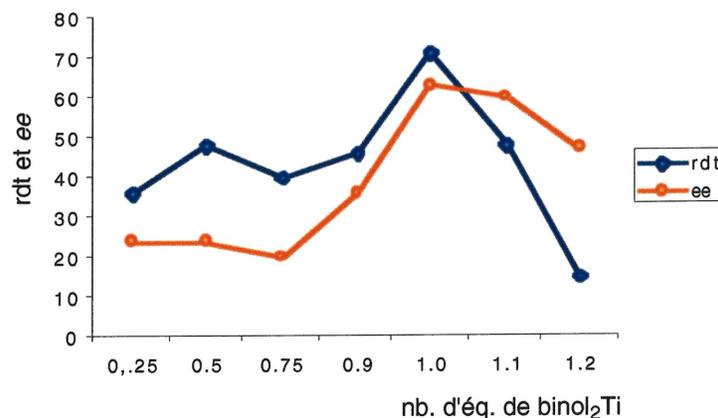
3.5 Optimisation des conditions réactionnelles

3.5a Impact du nombre d'équivalents d'acide de Lewis sur le rendement et la sélectivité

Dans l'optique de rendre la réaction substœchiométrique en titane et de comprendre davantage le mécanisme de la réaction, l'impact du nombre d'équivalents d'acide de Lewis **242** sur le rendement et l'énantiosélectivité de l'amine **187** a été étudié (graphique 1).



Graphique 1. Rendement et énantiosélectivité en fonction du nombre d'équivalents de bis(binaphtholate) de titane.



Quelques tendances peuvent être tirées à partir de ce graphique. Premièrement, le rendement varie dans le même sens que l'énantiosélectivité. Deuxièmement, la procédure optimale implique 1.0 équivalent de catalyseur de titane (242), ce qui laisse supposer que l'acide de Lewis de titane demeure sur l'amine dianion suite à la seconde addition nucléophile. Si le catalyseur est utilisé en quantité substœchiométrique, alors le rendement et l'énantiosélectivité diminuent. Le même phénomène est observé si plus d'un équivalent est utilisé. Cette baisse d'efficacité dans le cas où plus d'un équivalent de catalyseur est utilisé est quelque peu intrigante et difficilement explicable. Toutefois, il est possible qu'un alkyle titane formé dans ces conditions soit différent et que sa réactivité soit affectée. Par ailleurs, malgré toutes les précautions prises au niveau expérimental, il est envisageable que des traces d'isopropanol restent complexées au titane, diminuant ainsi le rendement par destruction d'une partie de l'organomagnésien. Évidemment, plus le nombre d'équivalents de catalyseur est élevé, plus les traces d'isopropanol sont importantes et plus le rendement s'en trouve affecté.

Par ailleurs, ce graphique démontre clairement que, sous ces conditions, la réaction ne peut être effectuée avec une quantité substœchiométrique d'acide de Lewis. Afin de diminuer le nombre d'équivalents d'acide de Lewis sans affecter l'efficacité de la réaction, un second acide de Lewis (AL) doit venir remplacer le titane sur l'amine dianion (261) de manière à libérer le catalyseur (242). Cependant, cet acide de Lewis (AL) ne doit pas promouvoir l'addition sur l'iminate (258), car un produit racémique (262) serait généré (schéma 29). Cette approche comporte toutefois un problème fondamental puisque l'acide de Lewis stœchiométrique (AL) de ségrégation d'amine dianion doit nécessairement être plus fort que le bis(binaphtholate) de titane (242). Autrement, l'amine dianion, qui est un ligand très fort considérant sa double charge localisée sur un atome, n'effectuera pas le transfert vers l'acide de Lewis achiral (261 vers 262). Cependant, si l'acide de Lewis achiral (AL) est plus fort que le catalyseur de titane (242), il risque de promouvoir l'addition racémique sur l'iminate (258). Le choix des acides de Lewis est donc excessivement difficile et l'approche stœchiométrique semble donc la meilleure solution dans le contexte de la double addition nucléophile.

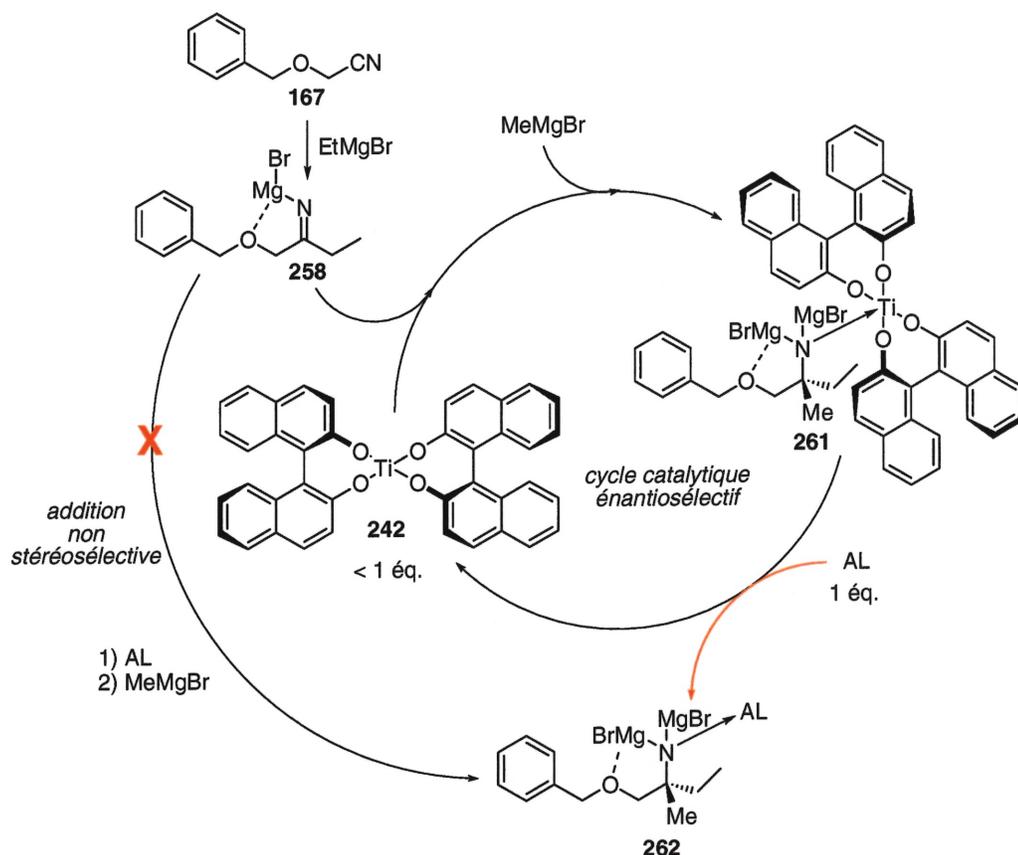


Schéma 29. Cycle catalytique «théorique» impliquant un acide de Lewis stœchiométrique de ségrégation (AL) d'amine dianion.

3.5b Simplification de la procédure

La procédure optimale découlant des expériences menées ci-haut implique la préformation d'un bis(binaphtholate) de titane (**242**), qui est mis en solution dans le toluène et canulé sur l'iminate (**258**). Le deuxième nucléophile est ensuite additionné sur le mélange de l'iminate (**258**) et du

catalyseur (242). La formation du bis(binaphtholate) de titane 242 requiert toutefois beaucoup de temps puisque l'isopropanol formé suite à l'échange avec le binaphthol (238) doit être retiré à l'aide de deux cycles de pompage sous vide poussé (schéma 30).

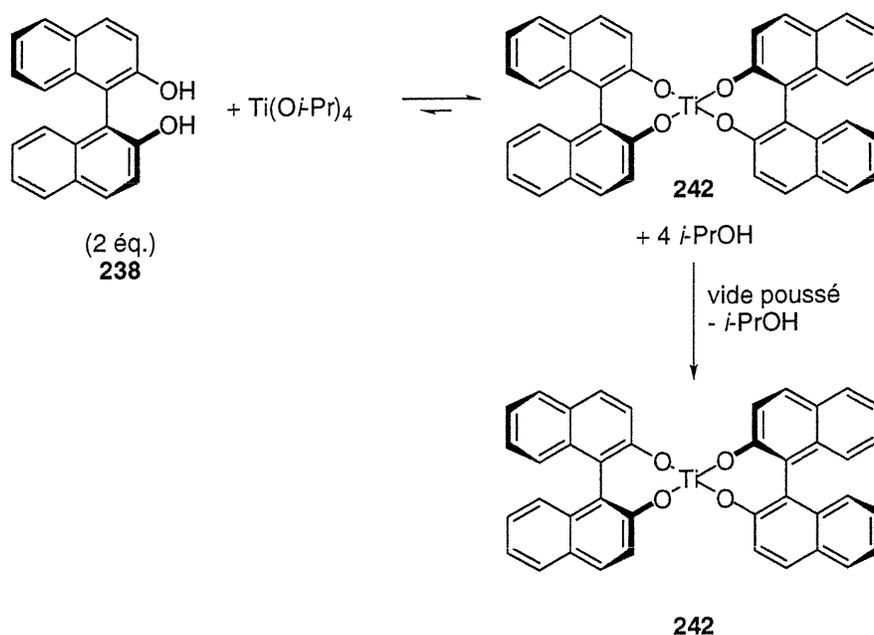


Schéma 30. Formation du bis(binaphtholate) de titane par pompage.

Dans le cas du bis(isopropoxyde) de (binaphthol)titane (239), l'addition de deux équivalents supplémentaires d'organomagnésien devrait permettre de neutraliser l'isopropanol en formant deux équivalents d'isopropoxyde de magnésium. Mais quel sera l'effet de ces alkoxydes sur l'efficacité de la réaction? L'expérimentation montre que l'effet est en fait bénéfique puisque l'addition d'un équivalent de tétraisopropoxyde de titane sur l'iminate suivi de l'addition d'un équivalent de binaphthol 238 et de cinq équivalents de bromure de méthyle magnésium améliore le rendement et la sélectivité faciale (schéma 31).

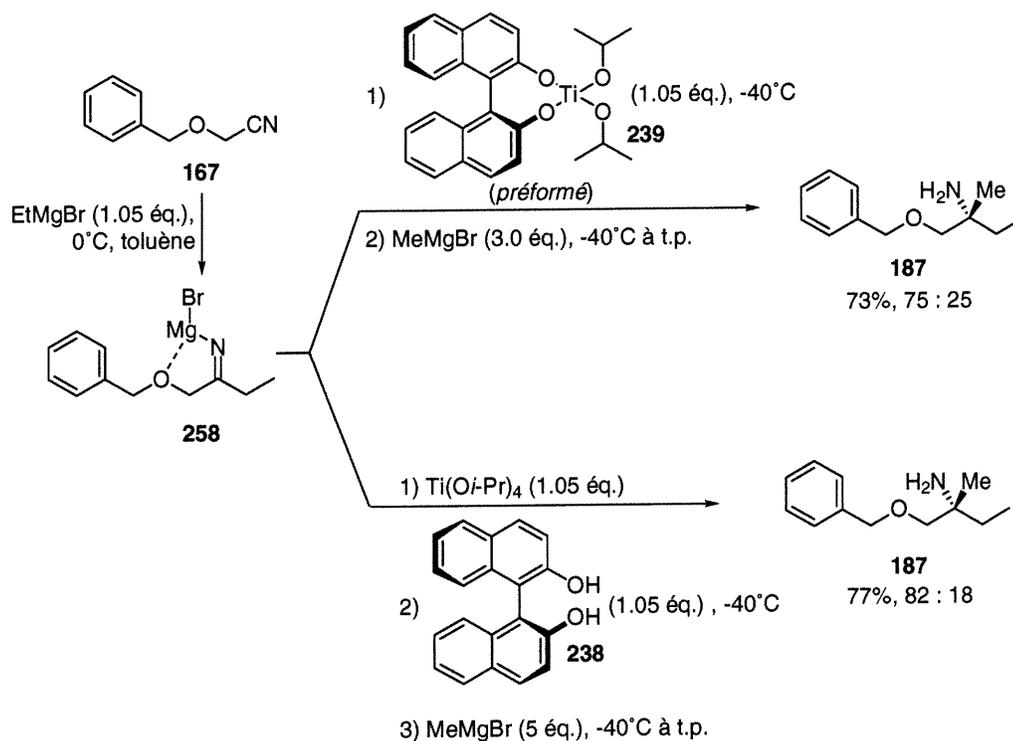


Schéma 31. Comparaison de méthodes de formation du binaphtholate de diisopropoxyde de titane.

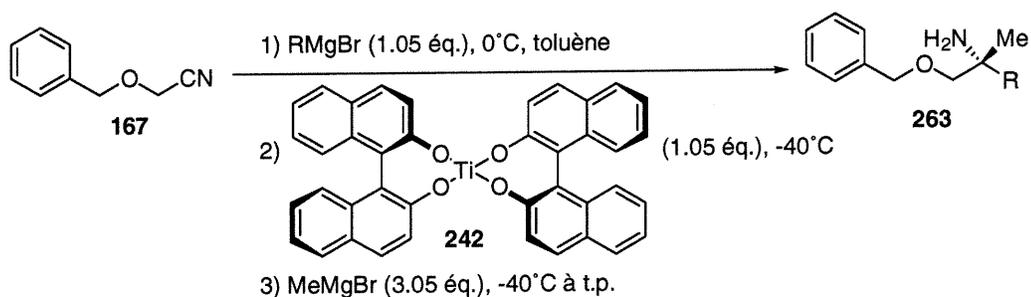
3.6 Application de la double addition nucléophile asymétrique à la synthèse d'amines α -tertiaires

La procédure de double addition nucléophile a ensuite été appliquée à la synthèse d'autres carbinamines. On sait que le premier nucléophile peut être varié sans que le rendement ne soit trop affecté.¹¹⁷ Cependant, puisque la réaction semble impliquer un alkyle titane ou titanate,¹¹⁶ des nucléophiles possédant des hydrogènes en position bêta ne peuvent être utilisés car une élimination d'hydrures- β s'effectuerait, détruisant ainsi le réactif. Le nucléophile de choix est donc le bromure de méthyle magnésium, puisque cet organomagnésien est suffisamment nucléophile pour attaquer le titane et que

la réaction d'élimination d'hydrures- β est impossible. Par ailleurs, le benzylmagnésien, ne possédant pas d'hydrogène en β , pourrait théoriquement être utilisé, mais sa faible nucléophilie n'en permet pas l'addition sur l'iminate. La combinaison (RMgX / MeMgBr) mène donc, après dérivatisation, aux acides α -aminés α -méthylés, composés importants pour l'industrie pharmaceutique.¹¹⁹

Le tableau 33 démontre que plusieurs carbinamines (**263**) peuvent être obtenues par cette méthode. Les rendements varient toutefois considérablement selon la grosseur du groupement alkyle introduit en premier sur la cyanohydrine (**167**). Effectivement, plus celui-ci est volumineux, plus l'interaction entre le complexe de titane et la cétimine sera grande et plus le rendement sera affecté (figure 17).

Tableau 33. Application de la réaction de double addition nucléophile à la synthèse de diverses amines α -tertiaires.^a



Entrée	R	Composé	Rdt	Ratio (<i>R</i> : <i>S</i>)
1	Et	187	71%	4.4 : 1.0
2	<i>i</i> -Pr	202	23%	3.4 : 1.0
3	PhCH ₂ CH ₂	200	38%	3.2 : 1.0
4	<i>n</i> -Bu	264	24%	1.8 : 1.0

^a Voir tableau 24 pour détails expérimentaux.

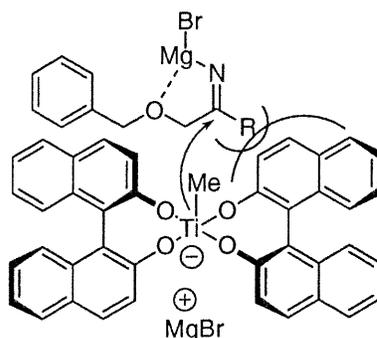


Figure 17. Effet de la grosseur du groupement R lors de l'interaction entre le complexe de titane et la cétimine.

L'énantiosélectivité faciale dépend de la facilité avec laquelle l'organotitanate peut différencier les deux faces énantiotopiques de l'iminate. Cette différenciation dépend de la nature des groupements présents sur la cétimine puisque des groupements de taille différente donneront une bonne stéréosélectivité, alors que des groupements de taille similaire mèneront à un faible ratio. La sélectivité faciale augmente donc dans l'ordre *n*-butyle < phénéthyle \approx isopropyle < éthyle.

3.7 Exploration de l'addition asymétrique d'allylmagnésiens sur cétimines

Il est bien connu que les allylmagnésiens peuvent s'additionner efficacement sur des iminates.⁴⁷ Les rendements rapportés dans la littérature sont toutefois peu élevés pour un tel processus et, pour cette raison, l'addition non stéréosélective d'allylmagnésiens a été rapidement explorée avant d'investiguer l'approche énantiosélective. Le tableau 34 démontre que le rendement en carbinamine lors de l'addition d'allylmagnésium sur une cétimine est presque toujours quantitatif, peu importe la nature des groupements alkyles présents sur la cétimine.

Tableau 34. Addition de bromure d'allylmagnésium sur une cétiminate.^a

$\text{GPO-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[2) \text{ allylMgBr (3.05 \text{ \u00e9q.)}, -40^\circ\text{C \u00e0 t.p., tolu\u00e8ne}]{1) \text{ RMgBr (1.05 \u00e9q.)}, 0^\circ\text{C}}$
 $\text{GPO-CH}_2\text{-CH(R)-CH}_2\text{-CH=CH}_2$

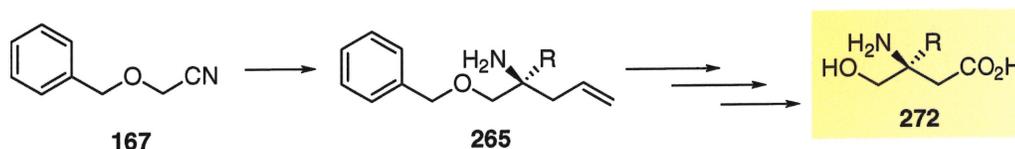
265

PG = Me : **75**
 PG = Bn : **167**

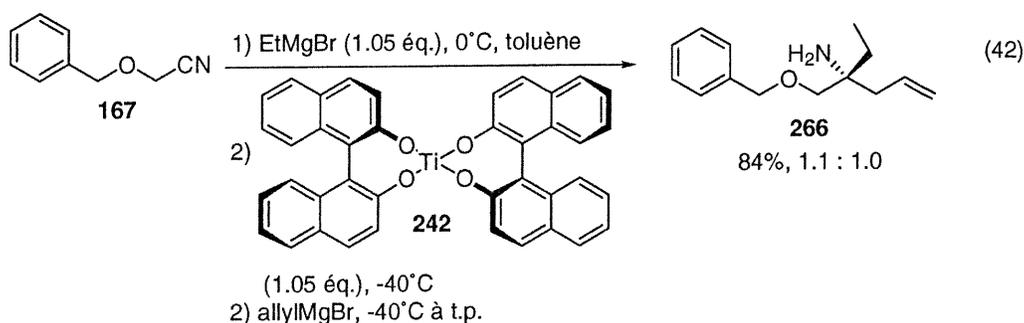
Entr\u00e9e	Nitrile	R	Amine	Rdt ^b
1	167	Et	266	93%
2	167	allyle	267	100%
3	167	PhCH ₂ CH ₂	268	95%
4	167	Ph	269	100%
5	75	PhCH ₂ CH ₂	270	82%
6	75	Ph	271	100%
7	75	allyle	76	100%

^a Une proc\u00e9dure typique implique l'addition du premier r\u00e9actif de Grignard (en solution dans le Et₂O) \u00e0 0\u00b0C sur la cyanohydrine, en solution dans le tolu\u00e8ne (0.1M), suivi de l'addition du bromure d'allyle magn\u00e9sium (dans le Et₂O) \u00e0 -40\u00b0C. La solution est r\u00e9chauff\u00e9e \u00e0 t.p. et la r\u00e9action est arr\u00eat\u00e9e par l'ajout de HCl aqueux. ^b Les rendements sont calcul\u00e9s suite \u00e0 une extraction acide de l'amine **265**.

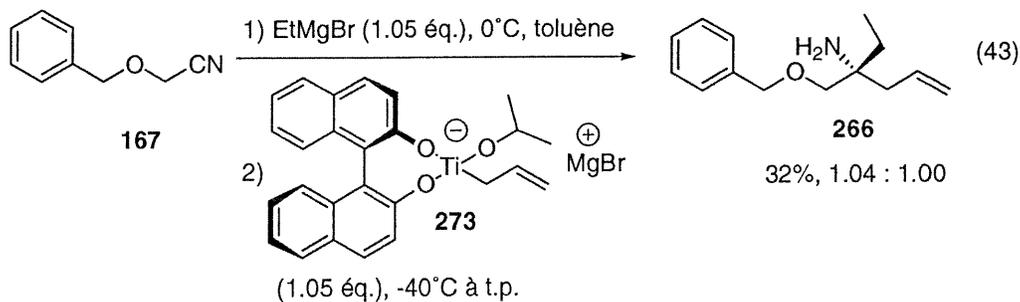
Maintenant que nous savons que le processus d'addition d'allylmagn\u00e9sium est tr\u00e8s efficace, une version \u00e9nantios\u00e9lective peut \u00eatre explor\u00e9e. Advenant que cette version donne de bons r\u00e9sultats, des γ -hydroxy acides β,β -dialkyl\u00e9s β -amin\u00e9s (**272**) pourraient \u00eatre g\u00e9n\u00e9r\u00e9s \u00e0 partir des carbinamines (**265**) obtenues suite \u00e0 la double addition nucl\u00e9ophile sur la cyanohydrine **167** (sch\u00e9ma 32).

**Sch\u00e9ma 32.** Transformation d'une allyle carbinamine en acide β,β -dialkyl\u00e9 β -amin\u00e9.

La première approche expérimentée est simplement une extension de la méthode développée ci-haut où un binaphtholate de titane (**242**) est additionné sur une cétiminate, suivi de l'addition de l'allylmétal (équation 42). Le processus est très efficace au niveau du rendement obtenu, cependant, le fait que la carbinamine **266** soit générée sous la forme d'un mélange quasi racémique laisse supposer que l'addition non catalysée est plus rapide que celle impliquant l'acide de Lewis.



Afin de minimiser l'addition non catalysée du bromure d'allylmagnésium, l'allylbinaphtholisopropoxyde de titane **273** a été préformé et additionné sur la cétiminate (équation 40). Le processus demeure toutefois inefficace et laisse supposer que l'addition implique un mécanisme différent de celui où des alkyles non allyliques sont additionnés.



3.8 Conclusions

En somme, une nouvelle réaction de double addition nucléophile énantiosélective sur des cyanohydrines a été développée. Cette réaction comporte des éléments remarquables, tels l'induction d'un centre asymétrique quaternaire fonctionnalisé par des complexes chiraux de titane. *Cette méthodologie constitue donc le premier exemple de stéréodifférenciation faciale de cétones.* Il a par ailleurs été démontré que des complexes de titane de type THDDOL permettent la formation d'un nouveau centre stéréogénique, ce qui est exceptionnel considérant l'absence de substituants sur les alcools terminaux du ligand. Quoique cette réaction ne soit pas à son plein potentiel, beaucoup de progrès ont été effectués et la porte est maintenant ouverte pour des modifications menant à une méthode plus efficace. Afin d'y arriver, une bonne compréhension du mécanisme est nécessaire. Le chapitre IV présentera donc quelques études mécanistiques visant à comprendre le mécanisme de la réaction asymétrique de double addition nucléophile sur des cyanohydrines.

CHAPITRE IV

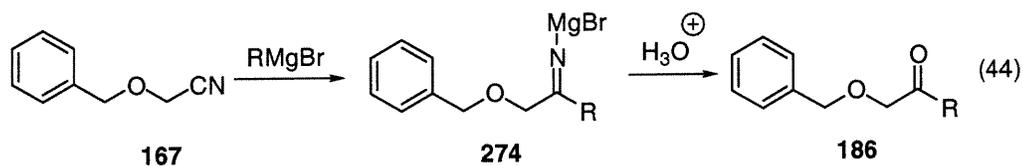
Études mécanistiques sur la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines

4.1 Objectifs de recherche

Tel que démontré au troisième chapitre, des complexes de titane chiraux de THDDOL¹²⁰ et de binaphthol permettent la réaction de double addition nucléophile stéréosélective sur des cyanohydrines.¹²¹ Cette réaction constitue le premier exemple énantiosélectif de stéréodifférenciation faciale de cétones. Cependant, les ratios énantiomériques obtenus n'étant pas suffisamment élevés, des études mécanistiques s'imposaient afin de mieux comprendre le processus d'induction de chiralité. Ce chapitre présente donc quelques expériences mécanistiques qui permettent de mieux cerner les espèces en jeu dans la réaction de double addition nucléophile sur cyanohydrines.

4.2 Caractérisation du premier intermédiaire

L'addition d'un organomagnésien (RMgBr) sur une cyanohydrine (167) génère une cétiminate (274) qui, après hydrolyse, mène à la cétone correspondante (186) (équation 44).^{68c} La géométrie de cette cétiminate est toutefois cruciale dans le processus d'induction chirale.



Effectivement, l'addition d'un organomagnésien (RMgBr) sur la cyanohydrine **167** peut potentiellement mener aux cétiminates **275** et **276** (schéma 33). Il a par contre été rapporté qu'une tautomérisation de métallo-imine en métallo-énamine n'est pas favorisée, excluant donc les métallo-énamines des équilibres considérés.¹²²

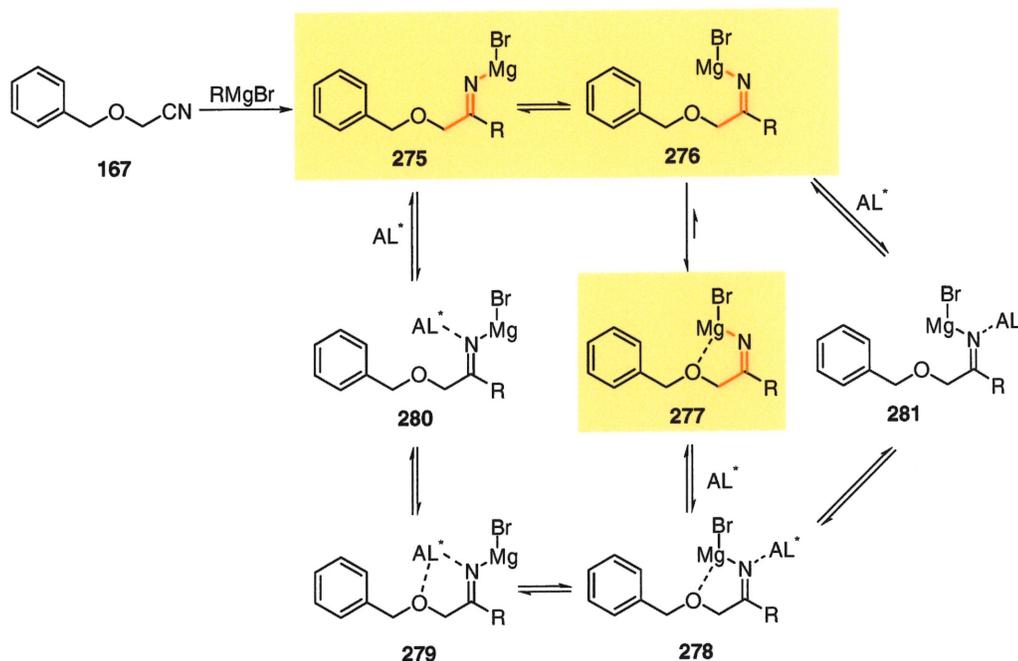


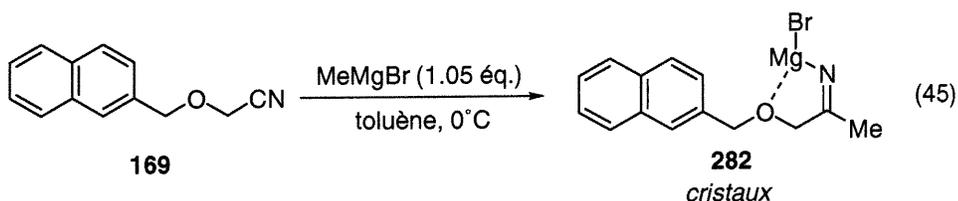
Schéma 33. Équilibres postulés suite à l'addition séquentielle d'un organomagnésien et d'un acide de Lewis sur une cyanohydrine.

L'isomérisation *E/Z* des imines est cependant un processus connu pour ce type de composés.¹²³ Un équilibre entre les cétiminates **275** et **276** a donc possiblement lieu. Toutefois, il est probable que l'équilibre soit déplacé vers l'iminate **276** puisqu'une complexation du magnésium par l'éther benzylique s'effectue par la suite pour mener à l'iminate **277**. L'iminate **277** serait donc thermodynamiquement plus stable et serait l'espèce majoritaire suite à l'addition de l'organomagnésien RMgBr.

L'ajout d'un acide de Lewis de titane (AL*) vient créer plusieurs autres équilibres. La cétimine 275 peut en effet être complexée par cet acide pour mener au complexe 280 et ensuite à l'espèce 279.¹²⁴ La cétimine 276 peut quant à elle mener au complexe 281 et ensuite au complexe 278. Ce dernier pourrait aussi provenir directement de l'espèce 277.

Plusieurs équilibres sont donc possibles lors de l'addition de l'acide de Lewis et l'espèce majoritaire dépend probablement de l'acidité du complexe. En effet, puisqu'un équilibre des deux isomères peut exister pour des imines, le métal le plus acide se retrouvera possiblement coordonné simultanément à l'iminate et à l'éther benzylique.

Afin de connaître la structure exacte de l'iminate, des tentatives de cristallisation ont été effectuées sur l'espèce générée par l'addition de bromure de méthyle magnésium sur le benzyloxyacétonitrile (167). Cependant, suite à plusieurs essais de cristallisation infructueux, le groupement protecteur a été changé. Afin d'augmenter les interactions moléculaires entre le solvant de cristallisation (dans ce cas-ci, le toluène) et entre les molécules elles-mêmes, la cyanohydrine 169 a été utilisée et le dérivé naphthyle (282) a été cristallisé avec succès (équation 45).



Le 1-(2-naphthylméthyloxy)propan-2-iminato-bromomagnésium (282) précipite lors de l'addition du bromure de méthyle magnésium sur le (2-naphthylméthyloxy)acétonitrile (169) dans le toluène à 0°C et doit

conséquemment être dissout par l'ajout d'un solvant complexant tel que le THF. La solution homogène ainsi obtenue est introduite dans une boîte à gants et placée à -15°C sous argon. Après un mois, des cristaux sont obtenus et analysés par diffraction de rayons X. L'analyse doit être faite à -53°C sous un jet d'azote gazeux froid afin de ralentir l'hydrolyse de l'iminate.

La figure 18 montre un diagramme de la structure analysée par diffraction de rayons X alors que la figure 19 présente l'ORTEP correspondant à la cétiminate.¹²⁵

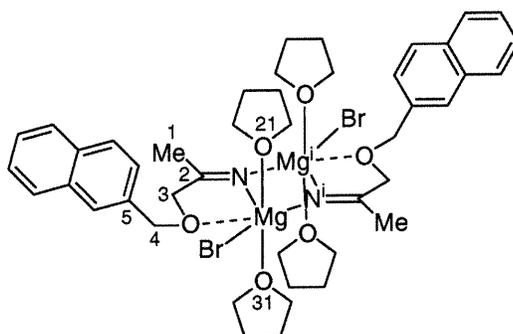


Figure 18. Diagramme de l'ORTEP de l'iminate 282.

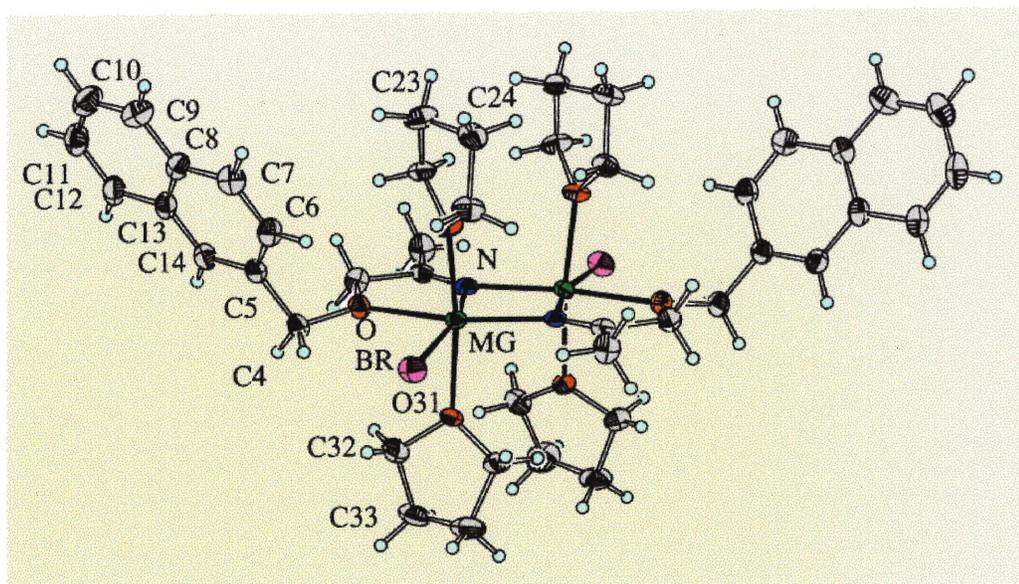


Figure 19. ORTEP de la cétimate 282.

Le (Z)-bis- μ -[1-(2-naphthylméthyloxy)propan-2-iminato-*O,N:N*]bis [bromobis(tétrahydrofuranne-*O*)magnésium] ditoluène solvate (282) cristallise sous forme de dimère possédant un axe de symétrie $C2/c$ passant au centre des atomes $N-Mg-N^i-Mg^i$. Des molécules désordonnées de toluène sont retrouvées dans de longs canaux le long de l'axe a . Le magnésium adopte une géométrie octaédrique où deux sites sont occupés par des molécules de THF. La longueur du lien $Mg-N^i$ de 2.090(3) Å et l'angle $C2-N-Mg$ de 119.5(3)° confirment la stéréochimie *Z* de l'iminate. En effet, une stéréochimie *E* impliquerait un angle de 144.7(3)° ($C2-N-Mg^i$), ce qui est trop élevé pour un atome hybridé sp^2 . La longueur du lien $O-Mg$ de 2.229(3)Å et la géométrie octaédrique du magnésium démontrent que l'oxygène de l'éther est chélaté au métal, appuyant la stéréochimie *Z* de l'iminate. Finalement, les atomes $C1-C2-N-Mg-O$ formant le cycle à cinq sont tous dans un même plan (déviations de 0.02Å). Le tableau 35 illustre quelques longueurs de liaisons et quelques angles représentatifs pour l'iminate 282.

Tableau 35. Longueurs et angles de liaisons sélectionnées pour l'iminate **282**.

<i>longueurs de liaisons sélectionnées (Å)</i>		<i>angles sélectionnées (°)</i>			
Br-Mg	2.693(2)	N ⁱ -Mg-N	84.11(14)	O21-Mg-Br	115.3(2)
Mg-N ⁱ	2.090(3)	N ⁱ -Mg-O21	93.97(12)	O31-Mg-Br	83.86(8)
Mg-N	2.129(3)	N-Mg-O21	94.93(11)	O-Mg-Br	92.46(10)
Mg-O21	2.148(3)	N ⁱ -Mg-O31	92.89(11)	C1-O-Mg	87.64(8)
Mg-O31	2.180(3)	N-Mg-O31	92.39(11)	C4-O-Mg	131.0(2)
Mg-O	2.229(3)	O21-Mg-O31	170.45(11)	C2-N-Mg ⁱ	144.7(3)
O-C1	1.436(4)	N ⁱ -Mg-O	158.78(12)	C2-N-Mg	119.5(3)
OC4	1.447(4)	N-Mg-O	74.68(12)	Mg ⁱ -N-Mg	95.81(14)
N-C2	1.217(4)	O21-Mg-O	87.37(11)	O-C1-C2	108.3(3)
C1-C2	1.526(5)	O31-Mg-O	88.65(11)	N-C2-C3	126.5(4)
C2-C3	1.525(5)	N ⁱ -Mg-Br	108.75(11)	N-C2-C1	122.1(3)
C4-C5	1.504(5)	N-Mg-Br	166.72(9)	C3-C2-C1	111.4(3)

Ce rayon X donne des informations importantes sur le premier intermédiaire de la réaction puisqu'il permet de s'assurer d'une bonne rigidité de l'iminate et d'appuyer la géométrie Z proposée pour celle-ci. Toutefois, l'iminate majoritaire en solution pourrait avoir la géométrie opposée et un mélange des deux formes pourrait aussi exister.

La stéréochimie Z est aussi en accord avec l'induction observée par Christophe Mellon, de notre groupe de recherche, dans la réaction de double addition nucléophile sur un nitrile chiral (**164**) dérivé de l'acide tartrique (schéma 34).⁷⁷ En effet, une addition de l'organocérien sur la face *Re* de la cétiminate **166** permet d'expliquer la stéréochimie du centre stéréogénique aminé de l'amine **165**.

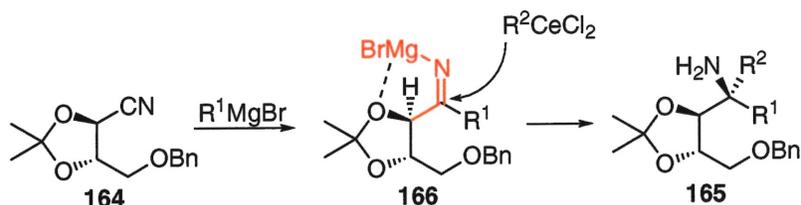


Schéma 34. Modèle d'état de transition postulé dans l'addition d'organocériens sur une cétiminate dérivée d'une cyanohydrine chirale.

Une iminate Z permet aussi d'expliquer la stéréochimie obtenue suite à l'addition de bromure d'allyle magnésium sur une cétiminate **283** dérivée de la cyanohydrine chirale **190**, tel qu'effectué par Marc Janes de notre groupe de recherche (schéma 35).⁹⁶ Effectivement, le modèle d'état de transition (**284**) à six membres de type Zimmerman-Traxler où l'attaque sur l'iminate Z (**283**) se fait sur la face opposée au méthyle est en accord avec la stéréochimie du centre stéréogénique aminé formé (**285**).

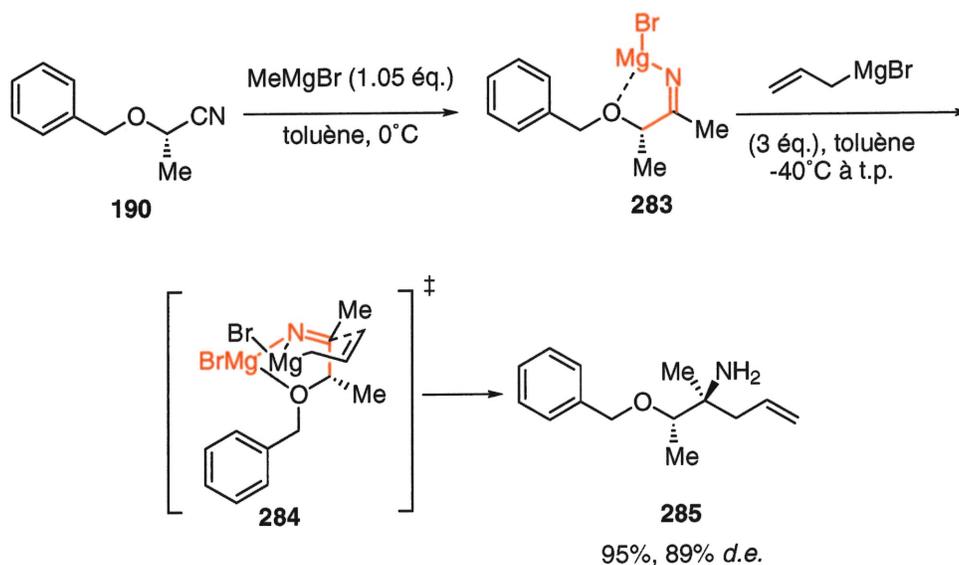


Schéma 35. Addition nucléophile d'organomagnésiens allyliques sur une iminate chiralisée.

La rigidité de l'iminate Z (**282**) diminue le nombre de conformations, permettant ainsi une meilleure stéréodifférenciation faciale lors de l'attaque du second nucléophile. La stéréochimie Z de l'iminate démontre qu'une pré-complexation par l'acide de Lewis chiral AL* ne peut se faire que dans une relation E puisque le doublet libre s'y trouve. Toutefois, étant donné les équilibres potentiels entre les isomères E et Z, une isomérisation de l'iminate complexée est envisageable.

Enfin, cette structure constitue la première caractérisation de magnésioiminate, puisque seulement des iminates de lithium¹²⁶ et de sodium¹²⁷ ont été rapportées auparavant.

4.3 Études mécanistiques par React-IR™

4.3a Étude spectroscopique sur la première addition nucléophile

Nous savons déjà que la première addition est très efficace et que plusieurs organomagnésiens peuvent être utilisés.¹²⁸ Afin d'en apprendre plus sur cette étape, des études par React-IR™ ont été effectuées.

Le React-IR™ est un appareil qui permet de suivre une réaction en temps réel par l'introduction d'une sonde infrarouge directement dans la solution. Des spectres IR sont enregistrés à raison de deux par minute et un empilement de tous les spectres permet de voir la variation de certaines bandes en fonction du temps.

Le naphthylméthoxyacétonitrile (**169**) est dissout dans le toluène (solution 0.015M) et le ballon réactionnel est plongé dans un bain à 0°C. L'acquisition est lancée et après 10 accumulations (t = 250 sec.), le bromure de

méthyle magnésium est lentement ajouté goutte-à-goutte pour graduellement générer la cétiminate **282** (figure 20).

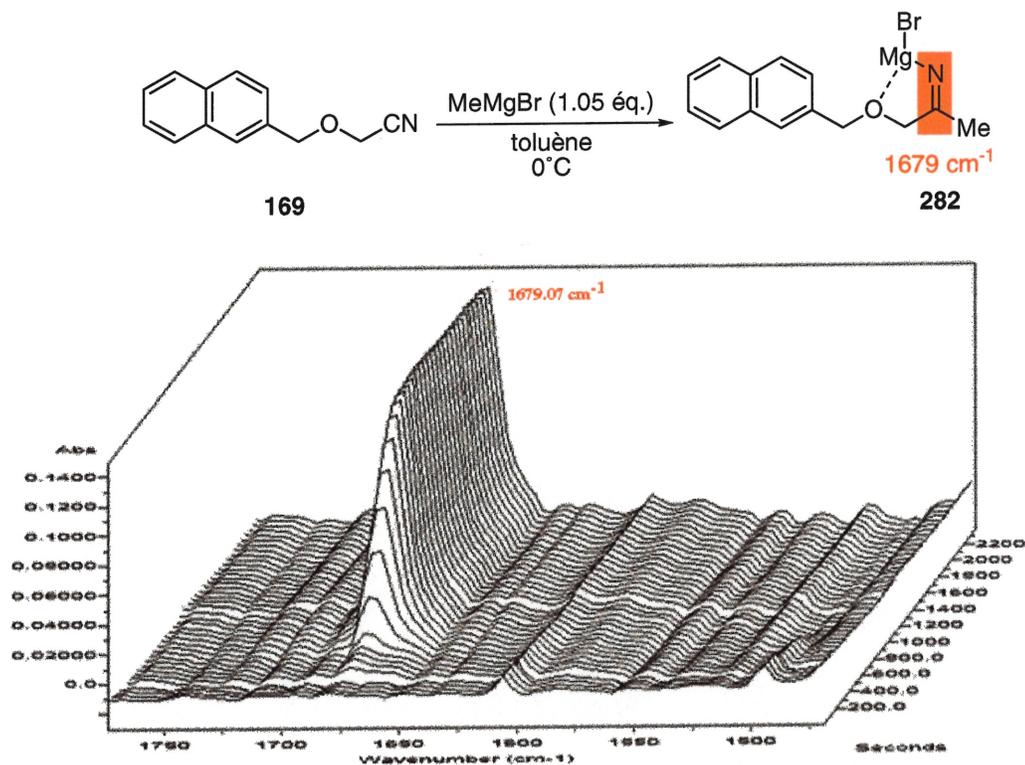


Figure 20. Empilement de spectres IR accumulés lors de l'addition nucléophile de bromure de méthylmagnésium sur la cyanohydrine **169**.

L'absorption de la bande à 1679 cm^{-1} , correspondant à l'élongation du lien C=N, est suivie en fonction du temps (figure 21). Une augmentation de l'absorbance de cette bande implique une plus grande concentration de l'iminate¹²⁹ et la pente de cette variation est proportionnelle à la vitesse de formation de l'espèce générée.¹³⁰

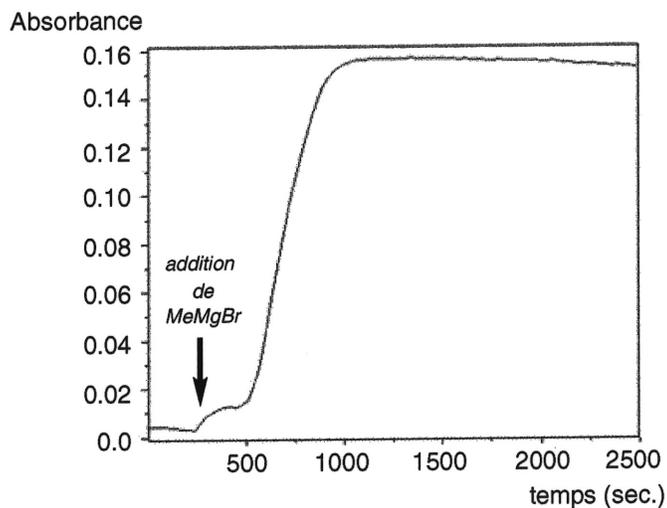
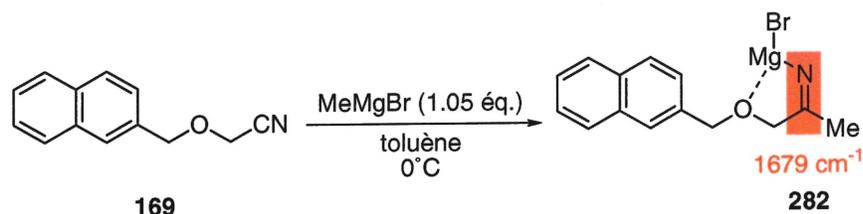


Figure 21. Variation de la bande à 1679 cm^{-1} en fonction du temps lors de la formation de la cétiminate **282**.

Il est intéressant de constater que la bande reliée à l'élongation du lien $\text{C}=\text{N}$ n'entame pas sa progression vers le maximum d'absorbance dès le début puisqu'une période «d'induction» semble avoir lieu après l'addition de l'organomagnésien ($t = 250$ à 500 s). Il est probable que cette période d'induction découle de la nécessité de détruire les agrégats d'organomagnésiens, ceux-ci se retrouvant sous la forme de dimères en solution.¹³¹ L'addition se fait ensuite très rapidement pour atteindre le maximum d'absorbance correspondant à une addition complète, tel que confirmé par CCM.

4.3b Étude spectroscopique sur l'activation de la cétiminate par des acides de Lewis

Nous savons jusqu'ici que l'addition du premier réactif de Grignard sur la cyanohydrine génère quantitativement la cétiminate correspondante et que celle-ci possède probablement une stéréochimie *Z*. Lors de l'addition de l'acide de Lewis chiral de titane, quelle proportion de l'iminate se complexe à celui-ci? Est-ce que cette complexation est réversible? Ces questions sont de première importance puisque l'induction sera fonction de l'espèce chirale impliquée dans l'état de transition.

Il est probable que l'addition de l'organomagnésien (RMgBr) sur le benzyloxyacétonitrile (**167**) mène irréversiblement à la cétiminate **277** (schéma 36, réaction *A*). Lors de l'ajout du bis(binaphtholate) de titane **242**, l'iminate **277** pourrait être en équilibre entre la forme complexée **286** et la forme non complexée **277** (équilibre *B*). L'iminate **286** pourrait ensuite isomériser vers l'iminate **287** (équilibre *C*). L'addition du bromure de méthylmagnésium (MeMgBr) peut générer l'alkyle titanate complexé à l'iminate (**289**) (réaction *D*) qui peut alors fragmenter pour redonner l'iminate libre **277** (équilibre *F*) ou qui peut délivrer le groupement méthyle par une migration d'alkyle-1,3 (réaction *E*). L'addition du méthyltitanate **288** sur l'iminate **277** (réaction *G*) permet un contrôle par réactif chiral alors que l'addition de cet organotitanate (**288**) sur l'iminate complexée (**286**) permet une double induction asymétrique (réaction *H*). Il est aussi envisageable que l'organomagnésien (MeMgBr) additionne tout simplement sur le lien C=N de la cétiminate complexée **286** (étape *I*). Tous ces mécanismes peuvent par ailleurs se produire sur l'isomère **287**.

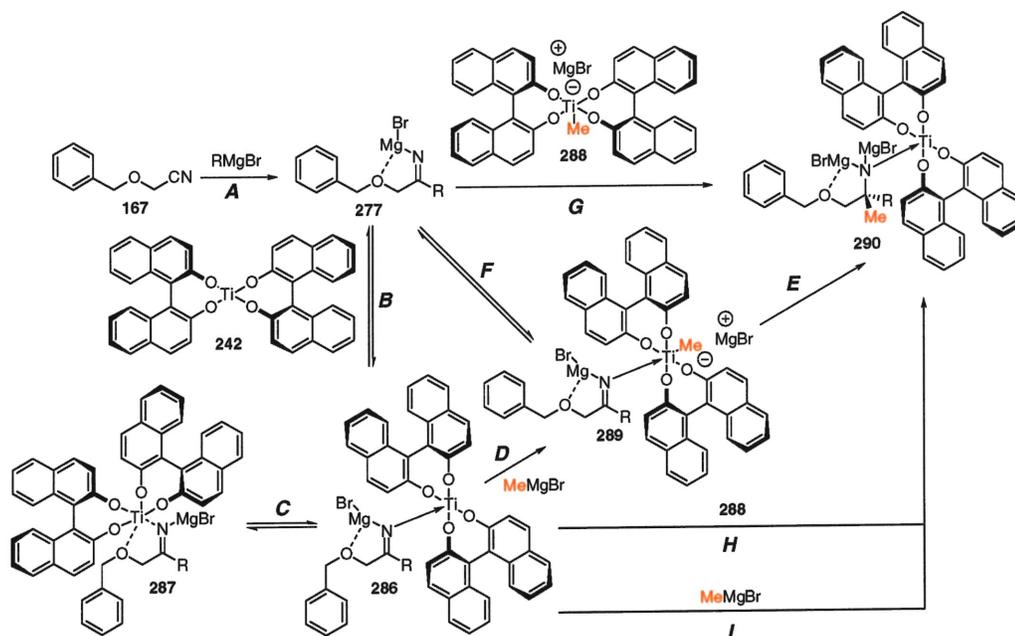


Schéma 36. Mécanismes possibles d'induction de chiralité avec le bis(binaphtholate) de titane.

Tous ces équilibres compliquent considérablement l'étude du mécanisme de la double addition nucléophile sur des cyanohydrines et il n'est pas trivial de savoir si une des voies est favorisée comparativement aux autres. Cependant, plusieurs évidences expérimentales convergent vers la formation d'un alkyle titane ou alkyle titanate,¹³² permettant ainsi d'écarter la voie *I* qui implique l'addition d'un organomagnésien.

Afin de connaître plus précisément le mécanisme d'induction de chiralité lors de l'attaque sur la cétimine, l'effet de l'addition d'un acide de Lewis a été étudié par spectroscopie IR. Pour ce faire, l'iminate **282** a été générée selon le protocole énoncé ci-haut pour ensuite être mise en présence de divers acides de Lewis.

Il est bien connu que l'acidité d'un complexe de titane peut être modulée par la variation du nombre de ligands chlorures présents, puisque plus celui-ci est élevé, plus le complexe est acide.¹³³ Le tétraisopropoxyde de titane $[\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4]$, le chlorotris(isopropoxyde) de titane $[\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3]$, le dichlorobis(isopropoxyde) de titane $[\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2]$, le trichloroisopropoxyde de titane $[\text{Cl}_3\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})]$ et le tétrachlorure de titane $[\text{TiCl}_4]$ ont donc été testés. L'isopropoxyde d'aluminium $[\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3]$ a été utilisé comme standard, pour fins de comparaisons.

L'imate 282 est préparée de façon conventionnelle et au sixième spectre, l'acide de Lewis est lentement additionné. La variation de l'absorption de la bande C=N à 1679 cm^{-1} est analysée pour chaque acide de Lewis (figure 22).

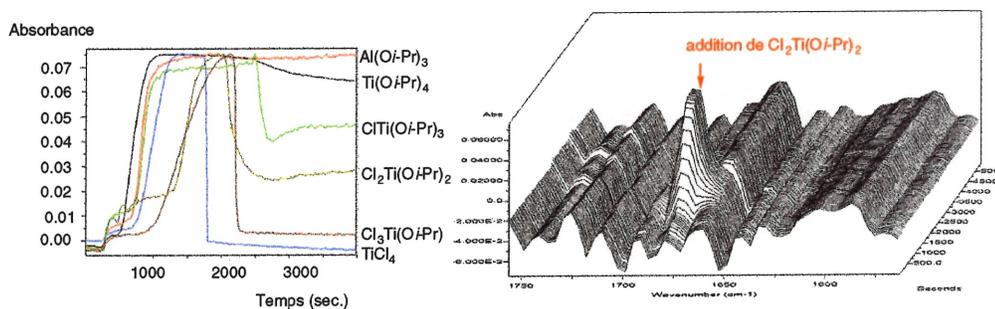


Figure 22. Variation de l'intensité de la bande C=N (1679 cm^{-1}) en fonction du temps lors de l'addition de divers acides de Lewis sur l'imate 282.

Suite à ces études, il apparaît évident que l'ajout d'acides de Lewis a un effet non négligeable sur l'absorption de la bande reliée au lien double C=N. Par ailleurs, l'effet sur l'absorbance est d'autant plus grand que le nombre de chlorures sur le complexe de titane est élevé. Cependant, l'analyse attentive de l'empilement des spectres ne permet pas d'identifier de nouvelle bande C=N qui pourrait être associée à l'iminate complexée. De plus, l'analyse est compliquée par la présence de plusieurs bandes entre 1200 cm^{-1} et 975 cm^{-1} reliées aux isopropoxydes. Il se pourrait donc que le coefficient d'absorption ϵ de l'iminate complexée soit trop faible pour que la bande soit visible. Alternativement, la bande reliée à l'iminate complexée pourrait se trouver en dessous de la bande reliée à l'iminate libre.

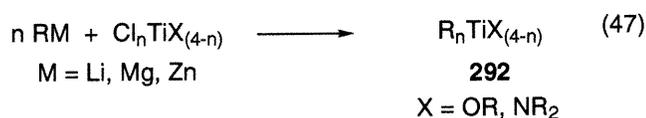
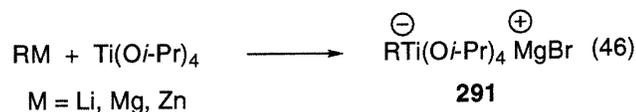
Lorsque la réaction est arrêtée par l'ajout de HCl aqueux, la cétone correspondant à l'imine est retrouvée quantitativement, démontrant que le phénomène se produisant lors de l'ajout de l'acide de Lewis est non destructif. La seule exception est le cas du tétrachlorure de titane qui mène à une décomposition de l'iminate.

4.4 Étude sur la nature du second nucléophile

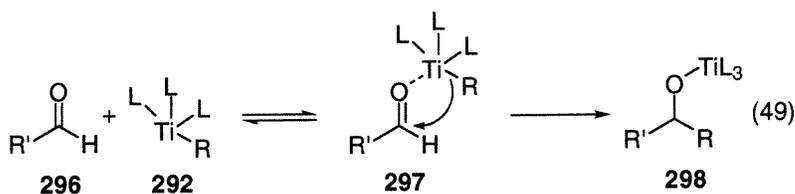
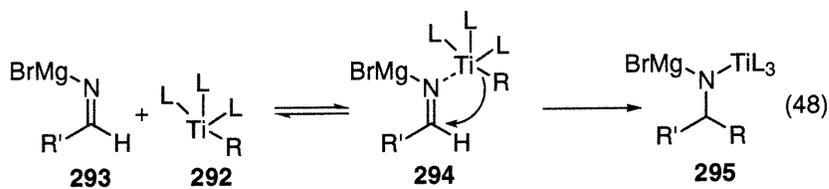
Quelques informations pertinentes sur la première addition nucléophile sur les cyanohydrines ont été accumulées jusqu'ici. Nous savons que l'addition de l'organomagnésien requiert une certaine période d'induction et que cette addition mène probablement à l'iminate de stéréochimie Z. Nous savons par ailleurs que l'addition d'un acide de Lewis de titane a un effet non négligeable et que cet effet est non destructif.

Cependant, que se passe-t-il lors de l'addition du second organomagnésien? La question doit être traitée différemment pour chaque complexe de titane puisque le nombre de groupements alkyles pouvant être

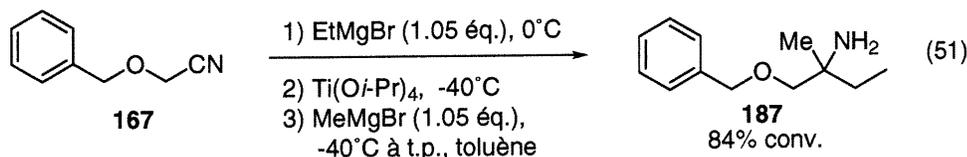
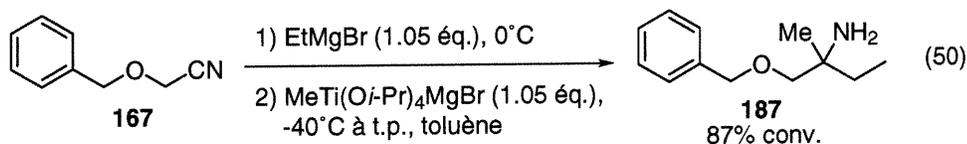
introduits varie selon le nombre de chlorures. En effet, l'addition d'organométalliques sur un tétraalkoxyde de titane mène à un complexe de type ate (**291**) où aucun ligand n'est éjecté (équation 46), alors que l'addition d'organométalliques sur un polychlorotitane mène à l'organotitane correspondant (**292**) (équation 47).¹³⁴



La chélation de l'iminate par un complexe ate, tel **291**, semble peu probable puisque ce complexe, chargé négativement, possède une acidité considérablement réduite.¹³⁵ Par contre, un complexe neutre (L₃TiR), tel **292**, pourrait complexer l'iminate **293** pour mener à l'iminate activée **294** et permettre la formation du lien C-C (**295**) (équation 48). Un modèle d'état de transition similaire a été proposé dans le cas de l'addition d'organotitanes (L₃TiR) sur des aldéhydes **296** (équation 49).¹³⁶



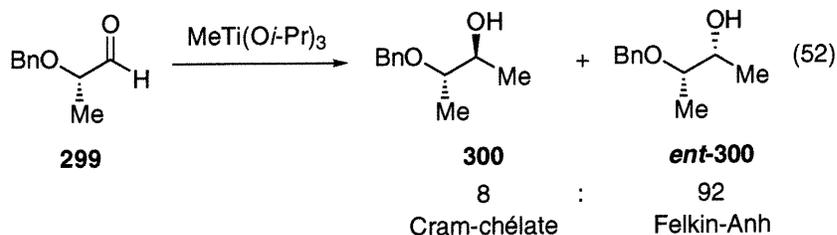
Une expérience de contrôle a été effectuée afin d'étudier l'espèce impliquée dans la seconde addition. Dans cette expérience, un alkyle titanate est préformé et additionné sur la cétimine dérivée de la cyanohydrine **167** (équation 50). Le résultat est comparé à l'addition séquentielle de l'acide de titane et du réactif de Grignard sur la même cyanohydrine **167** (équation 51).



Les conversions sont à toutes fins pratiques identiques pour les deux procédures. Dans le cas de l'organotitanate (équation 50), le déplacement du groupement méthyle ou d'un alkoxyde par l'iminate est peu probable. L'addition du méthyle tétraisopropoxyde titanate ($\text{MeTi(Oi-Pr)}_4 \cdot \text{MgBr}$) sur la cyanohydrine **167** mène donc à l'amine **187** avec un conversion de 87%. L'addition du bromure de méthyle magnésium (MeMgBr) à un mélange de l'iminate et du tétraisopropoxyde de titane Ti(Oi-Pr)_4 (équation 50) donne sensiblement le même résultat.

Par ailleurs, il a été rapporté dans la littérature que l'addition du méthyltris(isopropoxyde) de titane (MeTi(Oi-Pr)_3) sur un aldéhyde chiral **299** mène au produit de non-chélation *ent-300* (équation 52).¹³⁷ Ce résultat démontre clairement que le méthyltris(isopropoxyde) de titane (MeTi(Oi-Pr)_3) ne peut être chélaté *simultanément* par l'aldéhyde et l'éther benzylique. Il

apparaît donc peu probable que le méthyltitanate $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_4 \cdot \text{MgBr}$ puisse complexer l'iminate.



4.5 Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé pour la double addition nucléophile doit tenir compte de tous les résultats accumulés précédemment. Tout d'abord, une période d'induction précède la première addition sur la fonction nitrile, qui s'effectue par la suite très rapidement. La présence de la fonction éther a un rôle inductif dans cette addition puisque l'addition sur des nitriles non activés donne de très faibles rendements en cétone.¹³⁸ Par ailleurs, le rayon X obtenu pour le premier intermédiaire appuie la stéréochimie *Z* de l'iminate. De plus, l'ajout d'acides de Lewis sur l'iminate engendre un impact sur l'absorbance de la liaison C=N. Puisque la cétone est retrouvée suite à un parachèvement acide, l'effet des acides de Lewis est non destructif. Les réactions secondaires d'élimination d'hydrures- β suggèrent par ailleurs un alkyltitane ou un alkyltitanate comme espèce réactive. Finalement, puisque la réaction nécessite une quantité stœchiométrique de l'acide de Lewis, l'amine dianion piège probablement le complexe de titane.

Le mécanisme proposé pour l'addition énantiosélective d'organométalliques sur les cétimines est basé sur le mécanisme retrouvé dans la littérature pour l'addition d'organotitane sur des aldéhydes.¹⁰⁴ Ce mécanisme implique l'addition de l'organomagnésien (RMgBr) sur la cyanohydrine **167** pour mener à la cétimine **301** de stéréochimie *Z*.

L'addition du complexe chiral de titane **302** mènerait à l'iminate complexée **303**. La stéréochimie de celle-ci dépendrait de l'acidité de Lewis du complexe de titane. L'addition du second organomagnésien mènerait au titanate **304** et la formation du lien C-C s'effectuerait par la suite par une migration du groupement méthyle. L'hydrolyse de l'amine dianion **305** mènerait finalement à l'amine **263** (schéma 37).

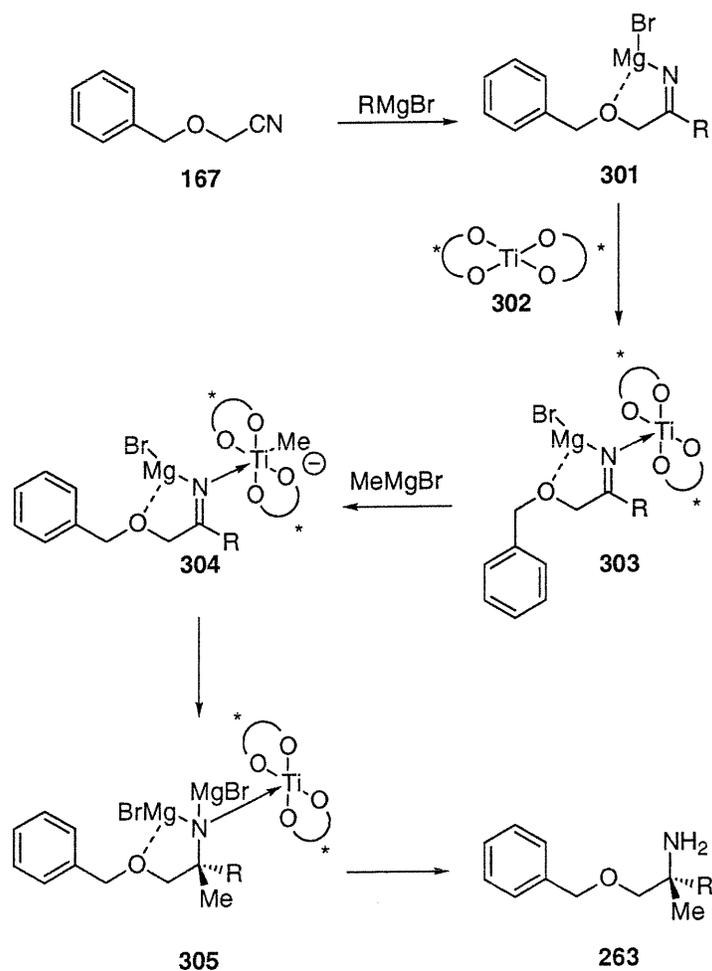


Schéma 37. Mécanisme proposé pour la double addition nucléophile sur une cyanohydrine catalysée par un complexe de titane chiral.

Le mécanisme de stéréodifférenciation faciale de l'iminate est plus difficile à rationaliser au niveau moléculaire. Beaucoup d'efforts ont été investis par plusieurs groupes de recherche afin d'élucider la structure des complexes de titane.¹⁰⁴ Le problème devient toutefois considérablement plus complexe lorsque des substrats sont chélatés au titane et peu d'états de transition démontrant clairement l'induction chirale d'un processus sont proposés dans la littérature.¹³⁹

Dans le cas des complexes de type taddolate, le modèle d'état de transition de Seebach **306** est en accord avec la stéréochimie du centre stéréogénique aminé formé (schéma 38a).¹⁰⁴

Dans le cas de l'addition nucléophile sur des cétimines (schéma 38b), l'état de transition implique une complexation de l'iminate sur le titane, menant aux conformères **308** et **309**. Le conformère minoritaire **309** menant à l'attaque sur la face *Re* subit toutefois une forte interaction stérique déstabilisante entre le groupement alkyle de l'iminate et l'hydrogène axial du THDDOL. L'attaque se fait donc préférentiellement *via* le conformère **308** exposant la face *Si* de l'imine, menant ainsi à l'amine *R*, conformément aux résultats obtenus au chapitre trois. Par ailleurs, cet état de transition permet de constater pourquoi le complexe de TADDOL ne permet pas la seconde addition. Effectivement, le remplacement des hydrogènes axiaux du THDDOL par des groupements plus volumineux tels des aryles empêche la complexation de l'iminate, menant à la cétone correspondante après hydrolyse. Finalement, cet état de transition permet de rationaliser les effets induits par des variations de groupements protecteurs du diol-1,2. Ces changements affectent l'angle de torsion ω entre l'hydrogène axial et le titane, modifiant l'environnement chiral autour de l'iminate.

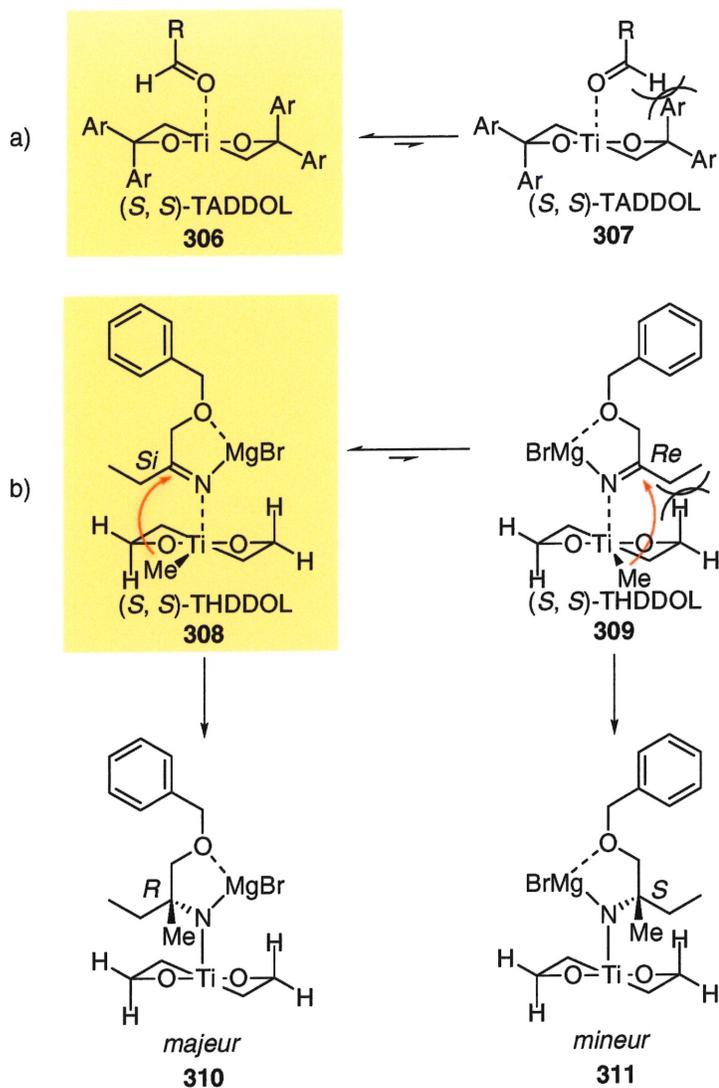


Schéma 38. a) Modèle d'état de transition proposé par Seebach pour l'addition d'organotitane de type TADDOL. b) Modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'organométalliques sur une cétiminate en présence de complexes de THDDOL-titane.

Le modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'organomagnésiens sur des aldéhydes en présence de binaphtholates de titane (schéma 39a) ne peut pas être transposé à la réaction d'addition nucléophile sur des cétimines. Effectivement, ce modèle implique l'addition sur la face *Re* lorsque l'induction est induite par des complexes de binol-*R*. Cette stéréosélectivité faciale est contraire à celle observée pour de tels complexes.

Cependant, les isomères de l'iminate étant possiblement en équilibre, il est envisageable que le complexe de bis(binaphtholate) de titane induise une isomérisation de l'iminate *Z* (313) vers l'iminate *E* (315) (schéma 39b). Le complexe de titane 315 permettrait ainsi la migration du groupement alkyle sur la face *Si* de l'iminate.

Il faut toutefois rappeler que les nombreux équilibres compliquent considérablement l'étude du mécanisme d'addition d'organomagnésiens sur des cétimines. Néanmoins, le modèle proposé dans le cas des binaphtholates de titane est en accord avec la stéréochimie observée.

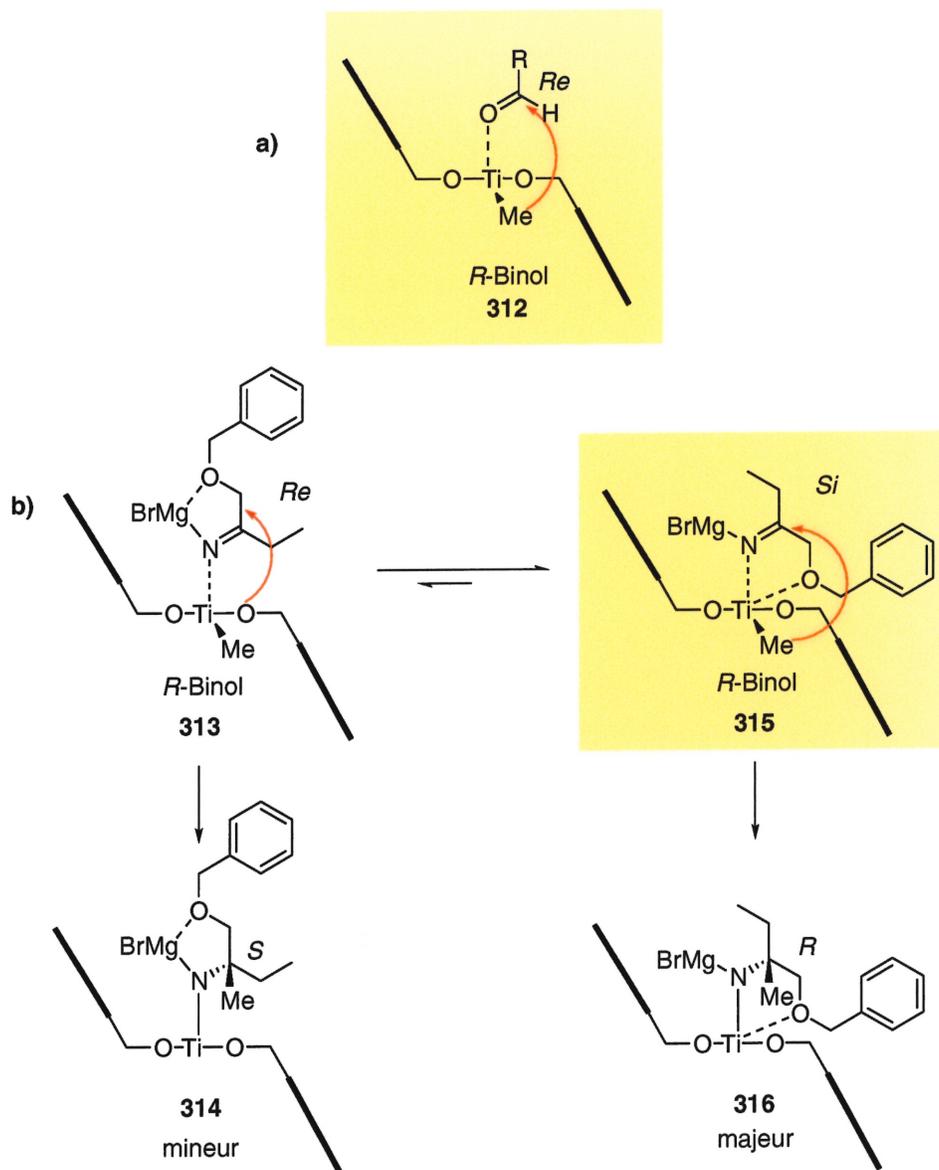


Schéma 39. a) Modèle d'état de transition proposé pour l'addition d'organotitanates sur des aldéhydes. b) Modèle d'état de transition proposé pour l'addition nucléophile sur des cétiminates en présence de binaphtholates de titane.

4.6 Conclusions et travaux futurs

En conclusion, des études mécanistiques ont permis de démontrer qu'une iminate de stéréochimie Z est générée lors de la première addition nucléophile sur la cyanohydrine et que cette addition, quoique nécessitant une courte période d'induction, est très rapide. L'analyse de l'ensemble des résultats permet de proposer des états de transition pour les complexes de THDDOL-titane et de binaphtholates de titane.

L'amélioration de la méthode exige la mise au point de ligands azotés chiraux qui permettront de réduire ou d'inhiber la réaction d'élimination d'hydrures- β . Des modifications apportées au substrat, tel que l'introduction d'un groupement alkoxyde en *ortho* sur l'aromatique, pourraient améliorer les stéréosélectivités en formant un état de transition encore plus rigide. Des études cinétiques plus poussées permettant de déterminer l'ordre de chacun des réactifs dans l'étape limitante amèneraient par ailleurs des informations pertinentes dans l'étude du mécanisme. Ces travaux ouvrent toutefois la porte à une chimie nouvelle de stéréodifférenciation faciale sur des cétones.

Conclusions sur la première partie

Nous avons vu, dans la première partie du présent ouvrage, plusieurs méthodes permettant l'accès aux amines α -tertiaires. Le potentiel de la réaction de double addition nucléophile sur des cyanohydrines nous a poussé à étudier cette réaction. Il a ainsi été démontré que l'ajout de complexes de titane facilite grandement cette réaction, permettant l'accès à plusieurs amines α -tertiaires racémiques. L'étude d'une version stéréosélective a par la suite été entreprise et il a ainsi été démontré que plusieurs complexes chiraux de titane, dont les THDDOLates et les binaphtholates de titane, peuvent promouvoir l'addition énantiosélective d'organomagnésiens sur des cétones. Des études mécanistiques nous ont permis de comprendre davantage le mécanisme de cette nouvelle réaction, constituant le premier exemple de stéréodifférenciation faciale de cétones. Cependant, la venue de méthodologies comme celles de Maruoka et Ellman nous a forcé à mettre de côté l'étude de cette intéressante réaction. Néanmoins, la porte est maintenant ouverte pour le développement d'une version plus efficace de double addition nucléophile énantiosélective sur des nitriles.

DEUXIÈME PARTIE : SYNTHÈSE D'HALOGÉNOCYCLOPROPYLMÉTHANOLS

CHAPITRE V

Accès aux halogénocyclopropanes et importance en chimie organique

Les cyclopropanes halogénés,¹⁴⁰ de par leurs propriétés physiques et chimiques particulières, sont d'un intérêt considérable pour l'industrie pharmaceutique (*vide infra*). Ces composés sont aussi d'une grande utilité en chimie organique puisqu'ils permettent d'accéder facilement à d'autres groupements fonctionnels (*vide infra*). Cependant, contrairement aux cyclopropanes non-halogénés,¹⁴¹ peu de méthodes de synthèse stéréosélective efficaces et générales sont connues. Le manque d'attention portée envers ce type de composés trouve peut-être son origine dans le fait qu'un seul produit naturel contenant un halogénocyclopropane ait été découvert jusqu'à ce jour.¹⁴² Néanmoins, depuis la première publication sur le sujet en 1954, les chimistes n'ont jamais cessé d'étudier cette fascinante classe de produits organiques.¹⁴³

Ce chapitre présente donc un survol des propriétés physiques et chimiques des cyclopropanes halogénés ainsi qu'un résumé des méthodes de synthèse connues permettant d'y accéder. Quelques produits synthétiques d'intérêt pharmacologique incorporant une unité halogénocyclopropyle seront présentés, de même qu'un composé naturel fascinant isolé d'un organisme marin. Un bref aperçu de la réactivité des cyclopropanes halogénés conclura le chapitre.

5.1 Composés synthétiques et naturels d'intérêt pharmacologique comportant une unité halogénocyclopropane

Plusieurs composés synthétiques d'intérêt pharmaceutique comportent une unité cyclopropyle. La substitution d'un hydrogène par un halogène sur un cycle à trois membres affecte souvent les propriétés chimiques et physiques du composé, modifiant ainsi le potentiel biologique recherché.¹⁴⁴ La plupart des efforts ont cependant été investis dans la synthèse de dérivés fluorés puisque ces halogènes permettent de modifier la distribution électronique du composé, sans toutefois affecter sa taille.¹⁴⁵ À titre d'exemple, Taguchi a rapporté en 1993 la synthèse d'un acide fluorocyclopropyle quinoline carboxylique (**317**), un agent utilisé dans le traitement d'infections multiples.¹⁴⁶ En 1996, Boger a effectué la synthèse d'un analogue dihalogéné du (+)-duocarmicine, soit le F₂CBI (**318**), un antibiotique antitumoral, incorporant une unité difluorocyclopropyle.¹⁴⁷ Une diminution énorme de la cytotoxicité a ainsi été observée, malheureusement accompagnée d'une baisse d'efficacité.

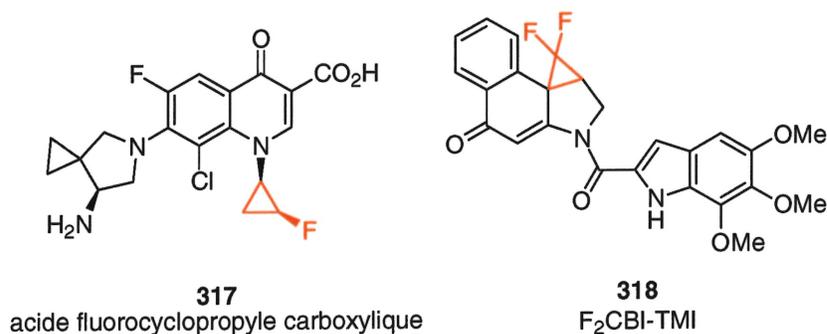


Figure 23. Composés synthétiques comportant une unité halogénocyclopropyle.

Au cours des dernières années, l'industrie pharmaceutique s'est grandement intéressée aux analogues de nucléosides comme agents thérapeutiques dans la lutte au VIH. Les effets secondaires et la toxicité de drogues comme le ddI, le ddC et l'AZT ont amené Csuk et Eversmann à effectuer la synthèse des dérivés fluorés des nucléosides **319** et **320**.¹⁴⁸ Des tests préliminaires ont toutefois indiqué une certaine cytotoxicité associée à ces dérivés. Des synthèses énantiosélectives permettront prochainement de connaître le potentiel biologique et la toxicité propre à chaque énantiomère.

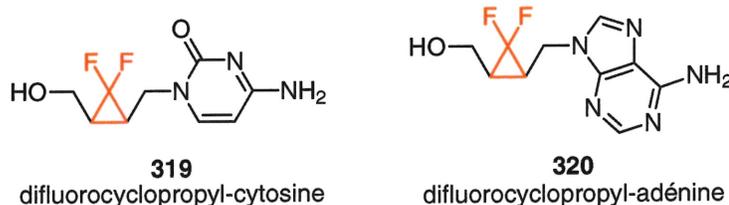


Figure 24. Dérivés difluorocyclopropyles homonucléosides.

Les 2-(2-carboxycyclopropyl)glycines (CCGs) sont des analogues à conformation restreinte du neurotransmetteur *L*-glutamate (figure 25). Étant donné leurs propriétés géométriques uniques, les dérivés CCGs sont utilisés pour élucider les pré-requis conformationnels du *L*-glutamate (forme étendue ou forme repliée) dans l'interaction avec des récepteurs glutamiques. En 1998, Taguchi et collaborateurs ont effectué la synthèse d'analogues fluorés (**322** et **323**) dans le but d'augmenter l'acidité des fonctions acides et d'évaluer l'importance de ces groupements dans l'activité biologique (figure 25).¹⁴⁹ Le potentiel des *L*-F₂CCGs à induire une dépression des réflexes spinaux a ainsi été calculé comme étant trois fois plus élevé que les dérivés non fluorés.

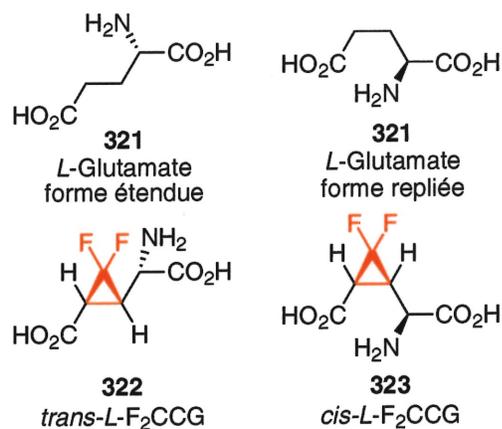


Figure 25. Analogues fluorés de CCGs.

L'introduction d'unités halogénocyclopropyles s'est aussi faite au niveau des acides aminocyclopropanes carboxyliques (ACC),¹⁵⁰ composés retrouvés dans diverses plantes (figure 26). Ainsi, la synthèse de l'acide fluoro aminocyclopropane carboxylique¹⁵¹ (324) et de l'acide difluoro aminocyclopropane carboxylique¹⁵² (325) a été rapportée dans la littérature à la fin des années quatre-vingt-dix. Ces dérivés ont été synthétisés dans le but d'en modifier les propriétés biologiques par la présence de groupements électro-attracteurs peu volumineux, mais aucuns tests biologiques n'ont été effectués par les auteurs.

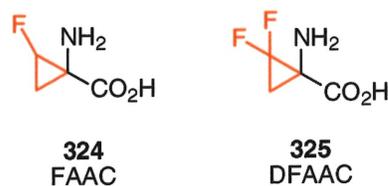
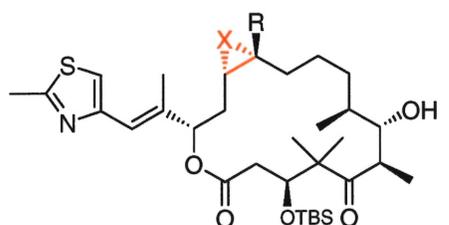


Figure 26. Dérivés fluorés de l'AAC.

Récemment, des chercheurs ont été en mesure d'augmenter l'activité biologique de l'épothilone A (**326**) et B (**327**) en remplaçant l'époxyde par un cyclopropane (figure 27).¹⁵³ La synthèse de ces dérivés a nécessité l'usage de dihalocyclopropanes comme précurseurs. Ces dérivés halogénés ont par le fait même été testés, sans toutefois donner les résultats escomptés.



R = H; X = O : Épothilone A (**326**)

R = Me; X = O : Épothilone B (**327**)

Entrée	X	R	IC ₅₀ ^a
1	O	H	4.4 nM
2	CH ₂	H	1.4 nM
3	O	Me	0.8 nM
4	CH ₂	Me	0.7 nM
5	CCl ₂	Me	1.9 nM
6	CBr ₂	Me	3.8 nM

^a Cellules HCT-116

Figure 27. IC₅₀ de dérivés cyclopropyles de l'épothilone A et B.

Tel que mentionné précédemment, un seul produit naturel contenant une unité halogénocyclopropyle a été rapporté jusqu'à ce jour, soit la Callipeltoside A (**328**) (figure 28).¹⁵⁴ Ce macrocycle, isolé d'une éponge marine extraite sur la côte est de la Nouvelle-Calédonie, inhibe la prolifération des cellules KB et P388 et protège les cellules infectées par le virus du VIH. Jusqu'à présent, aucune synthèse totale de la Callipeltoside A n'a été rapportée. Cependant, une synthèse de l'unité glycosidique a été publiée par Giuliano¹⁵⁵ et des progrès effectués dans la synthèse de la partie centrale ont été effectués par Hoyer¹⁵⁶ et par Olivo.¹⁵⁷

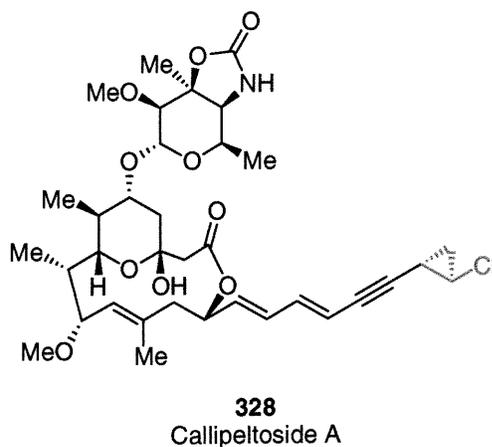


Figure 28. Structure de la Callipeltoside A, un produit naturel marin contenant une unité halogénocyclopropyle.

5.2 Propriétés physiques et chimiques des halogénocyclopropanes

La présence d'halogènes sur l'unité cyclopropyle peut changer drastiquement la conformation d'énergie minimale d'un composé. Par exemple, Itoh a démontré, par minimisation à l'aide de calculs théoriques MO (PM3), que la configuration la plus stable du bicyclopropane 1,6-bis(hydroxyméthyl)-2,2,5,5-tétrafluorobicyclopropane **329** est considérablement différente de celle de son analogue non halogéné **330** (figure 29).¹⁵⁸

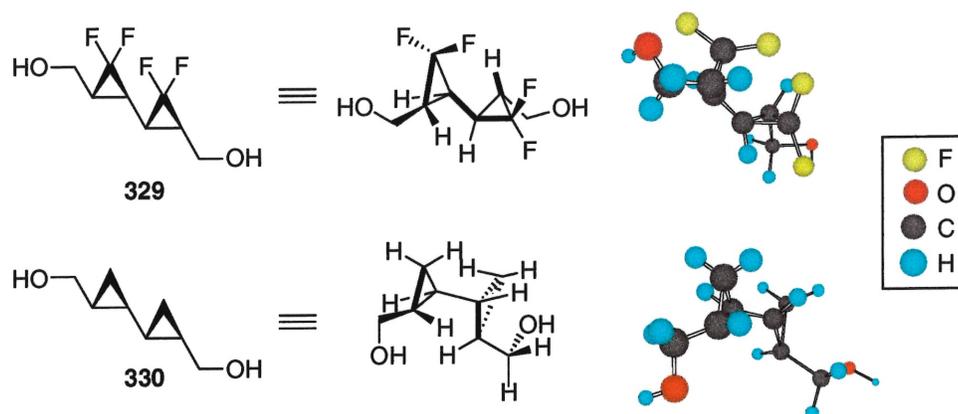


Figure 29. Changements conformationnels induits par l'incorporation de fluors dans un bicyclopentane.

Par ailleurs, il a aussi été démontré par O'Neal et Benson que l'introduction de fluors sur un cyclopropane¹⁵⁹ augmente l'énergie de tension de cycle de 4.5 à 5 kcal/mol par fluor, facilitant ainsi le bris des liens C-C.¹⁶⁰ Alors que des calculs effectués par Gunter prédisaient l'affaiblissement général des liens C-C d'un fluorocyclopropane,¹⁶¹ des calculs effectués par Hoffmann prédisent plutôt un affaiblissement du lien C-C opposé au lien C-F et un renforcement des deux autres liens C-C (figure 30).¹⁶²

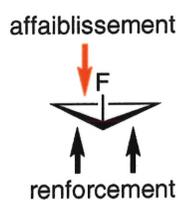


Figure 30. Effets du fluor sur la force des liens du cyclopropane.

Les calculs d'Hoffmann ont finalement été corroborés par l'analyse des liens d'un fluorocyclopropane puisque la longueur du lien C-C opposé au

fluor est de 1.553 Å, ce qui représente un allongement de 2.58% par rapport à la valeur de 1.514 Å généralement admise pour un cyclopropane. En ce qui concerne la longueur des liens C-C adjacents au fluor, elle a été déterminée comme étant de 1.464 Å, soit 3.30% plus courte que la valeur normale.¹⁶³

Les propriétés spectroscopiques de résonance magnétique nucléaire ^1H des halogénocyclopropanes ont fait l'objet d'une publication en 1963 où il a été démontré que la présence d'un halogène déblindé les protons *syn* à l'halogène et modifie la valeur des constantes de couplage $^2J_{gem}$, $^3J_{cis}$ et $^3J_{trans}$ (figure 31).¹⁶⁴ La variation des déplacements chimiques serait due à un changement au niveau de la distribution électronique des liens alors que la variation des constantes de couplage serait induite par un changement des angles de liens H-C-H ($^2J_{gem}$) ou H-C-C-H ($^3J_{cis}$ et $^3J_{trans}$) selon le cas.

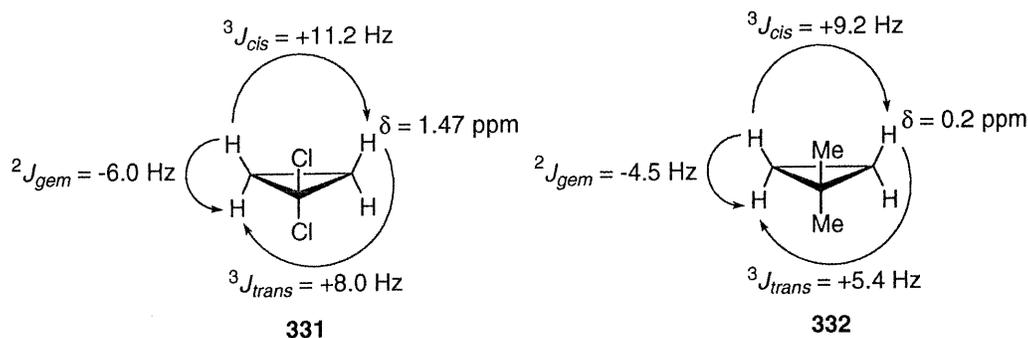


Figure 31. Effet du chlore sur le déplacement chimique et sur les constantes de couplage en RMN ^1H .

Par ailleurs, pour des raisons d'anisotropie causée par les groupements alkyles, il a été observé que le proton géminal à l'halogène est plus déblindé lorsqu'il est *syn* à un groupement alkyle (333) que lorsqu'il est *trans* (334) (figure 32).¹⁶⁵

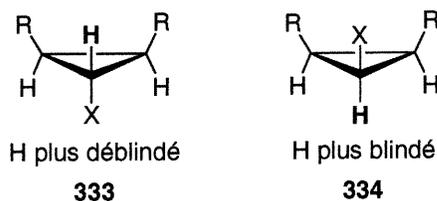


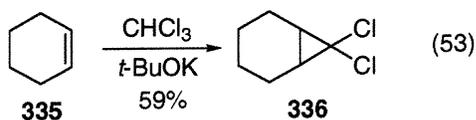
Figure 32. Effet de groupements alkyles sur le déplacement chimique du proton géminale à l'halogène.

En somme, la présence d'halogènes sur un cyclopropane en modifie les propriétés électroniques et physiques. Ces altérations entraînent ainsi des changements dans leur réactivité ou dans leurs interactions avec d'autres composés tels des récepteurs biologiques.

5.3 Méthodes de synthèse d'halogénocyclopropanes

5.3a Addition de carbènes halogénés sur des oléfines¹⁶⁶

La première méthode de synthèse de cyclopropanes halogénés remonte à 1954 alors que Doering et Hoffmann rapportèrent la cyclopropanation du cyclohexène (335) par l'action du *tert*-butoxyde de potassium sur le chloroforme (équation 53).¹⁶⁷



Fait intéressant, l'objet de l'étude ne portait alors pas sur la synthèse d'halogénocyclopropanes, mais visait plutôt à prouver l'existence de carbènes en les piégeant efficacement avec un substrat adéquat.¹⁶⁸ Cette expérience constitua non seulement le premier exemple d'halogénocyclopropanation,

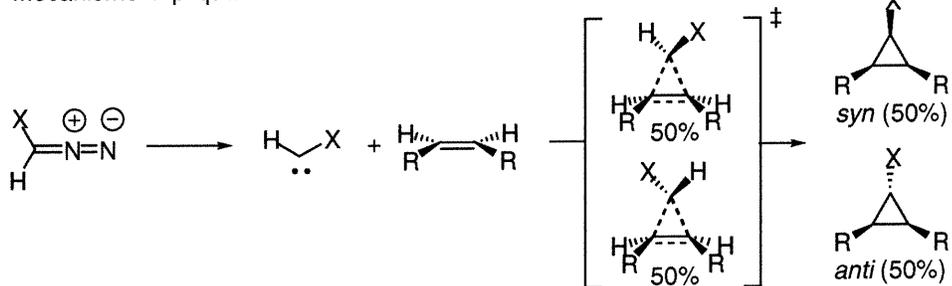
Lors de la formation des monohalogénocyclopropanes, la diastéréosélectivité du centre formé doit être considérée. Il a été démontré que les cyclopropanes halogénés préparés à partir d'halogénodiazos donnent un mélange équimolaire des composés *syn* (339) / *anti* (340). Toutefois, la combinaison d'organolithiens et d'halométhanés mène à des sélectivités modestes en faveur du composé *syn* (339) (tableau 36).

Tableau 36. Sélectivités *syn* / *anti* obtenues dans les halogénocyclopropanations.

Entrée	Oléfine	CH ₂ Cl ₂ /RLi	ClCHN ₂	BrCHN ₂
1		1.6 : 1	1.0 : 1.0	—
2		3.2 : 1	1.0 : 1.0	1.0 : 1.0
3		5.5 : 1	1.0 : 1.0	1.0 : 1.0
4		3.4 : 1	1.0 : 1.0	1.0 : 1.0

Des espèces différentes sont proposées pour les deux méthodes. Dans le cas des diazos, des carbènes libres sont générés par décomposition thermique alors que dans le cas des organolithiens, des carbénoïdes métalliques interviennent dans le mécanisme (schéma 40). L'absence de stéréosélectivité dans le cas des carbènes libres demeure toutefois difficile à expliquer.

Mécanisme impliquant un carbène libre



Mécanisme impliquant un carbénoïde

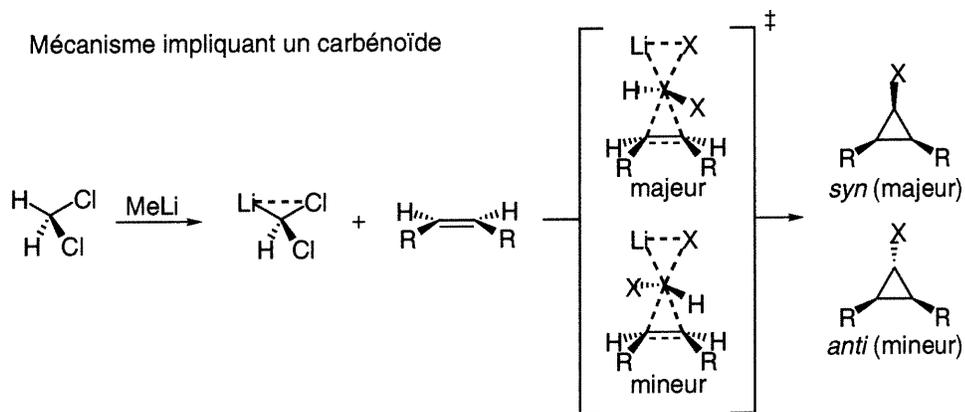
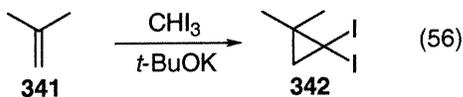


Schéma 40. Mécanismes proposés dans les réactions d'halogénocyclopropanation avec un carbène et un carbénoïde.

La première synthèse efficace d'iodocyclopropane remonte à 1966 alors que Rao prépara divers diiodocyclopropanes à partir d'iodoforme en présence d'une base forte (équation 56).¹⁷⁴ Cette réaction repose sur l'addition d'un carbène libre hautement instable et fortement encombré par la présence des deux iodes.



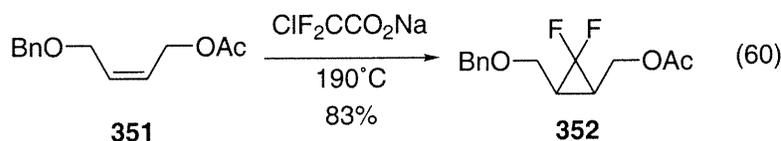
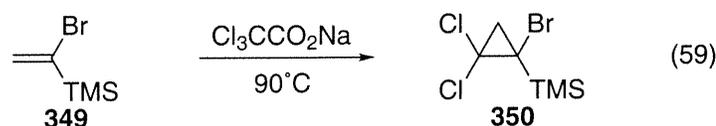
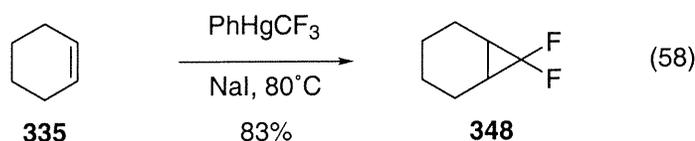
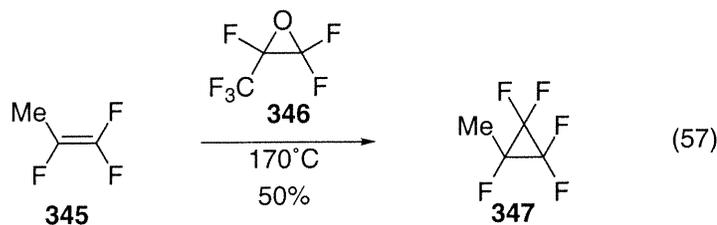
Sous des conditions photochimiques, il est aussi possible de générer des carbènes halogénés à partir de polyhalométhanés (tableau 37).¹⁷⁵ Plusieurs halonorcaranes (**343** et **344**) ont ainsi été synthétisés, mais, dans tous les cas, les rendements de même que les sélectivités rapportées sont très faibles.

Tableau 37. Halogénocyclopropanation sous conditions photochimiques.

The reaction scheme shows cyclohexene (335) reacting with CHXYZ under light (hv) to produce two products: a syn-halonorcarane (343) and an anti-halonorcarane (344). In the syn product, both hydrogens on the cyclopropane ring are on the same side, and the halogen X is on the opposite side. In the anti product, the hydrogens are on opposite sides, and the halogen X is on the same side as one of them.

Entrée	CHXYZ	X	Rdt (%)	syn : anti
1	CHBr ₂	F	9	1 : 1
2	CHClBr ₂	Cl	8	1 : 1
3	CHBr ₃	Br	9	1 : 2
4	CHIBr ₂	Br	21	3 : 4
5	CHI ₃	I	39	1 : 2

La génération de carbènes halogénés par dégradation thermique de précurseurs hautement réactifs a été rapportée dans la littérature à plusieurs reprises. Notons entre autre, l'oxyde d'hexafluoropropylène (**346**) de Sargent (équation 57),¹⁷⁶ le trifluorométhyl(phénylmercure) (PhHgCF₃) de Seyferth (équation 58),¹⁷⁷ le trichloro acétate de sodium (Cl₃CCO₂Na) de Billups (équation 59)¹⁷⁸ et le chlorodifluoroacétate de sodium (ClF₂CCO₂Na) (équation 60).¹⁷⁹



D'autres générateurs de difluorocarbènes¹⁸⁰ ont aussi été rapportés tel que le méthyl(trifluorométhyl)étain,¹⁸¹ le triiodure de trifluorométhylgermanium,¹⁸² le triiodure de trifluorométhylfer tétracarbonyle,¹⁸³ le bromure de triphényl(bromodifluorométhyl)-phosphonium¹⁸⁴ et le tris(trifluorométhyl)difluorophosphorane.¹⁸⁵ Toutefois, l'usage de ces réactifs a été limité par la toxicité des produits ou la difficulté à les préparer. Des méthodes moins utilisées pour générer des halogénocarbènes tel l'usage d'un potentiel voltamétrique sur une électrode de zinc¹⁸⁶ ou la décomposition de diazirines¹⁸⁷ ont aussi été rapportées dans la littérature.

Les cyclopropanes difluorés¹⁸⁸ ont reçu et continuent de recevoir une attention particulière.¹⁵⁸ Récemment, Dolbier Jr. et collaborateurs ont développé un générateur de carbènes difluorés¹⁸⁹ peu toxique et pratique d'usage, permettant la difluorocyclopropanation de plusieurs alcènes

électroniquement riches ou pauvres (schéma 41).¹⁹⁰ Le carbène est généré *in situ* par l'addition d'une quantité substœchiométrique de fluorure de sodium sur un ester silylé fluoré.¹⁹¹

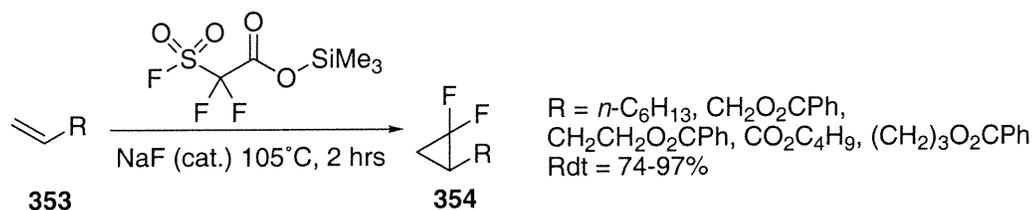


Schéma 41. Difluorocyclopropanation par la méthode de Dolbier.

L'utilité des cyclopropanes halogénés a été très bien illustrée dernièrement par Kim et collaborateurs¹⁵³ dans la synthèse d'un dérivé des épéthilones A et B. Dans cette approche, l'époxyde de l'épéthilone A est remplacé par un cyclopropane (**356**). Cependant, les méthodes classiques de cyclopropanation ayant échouées, les chercheurs ont contourné le problème en effectuant d'abord une dibromocyclopropanation (**357**) suivi d'une réduction du dibromocyclopropane à l'hydruure d'étain (schéma 42).

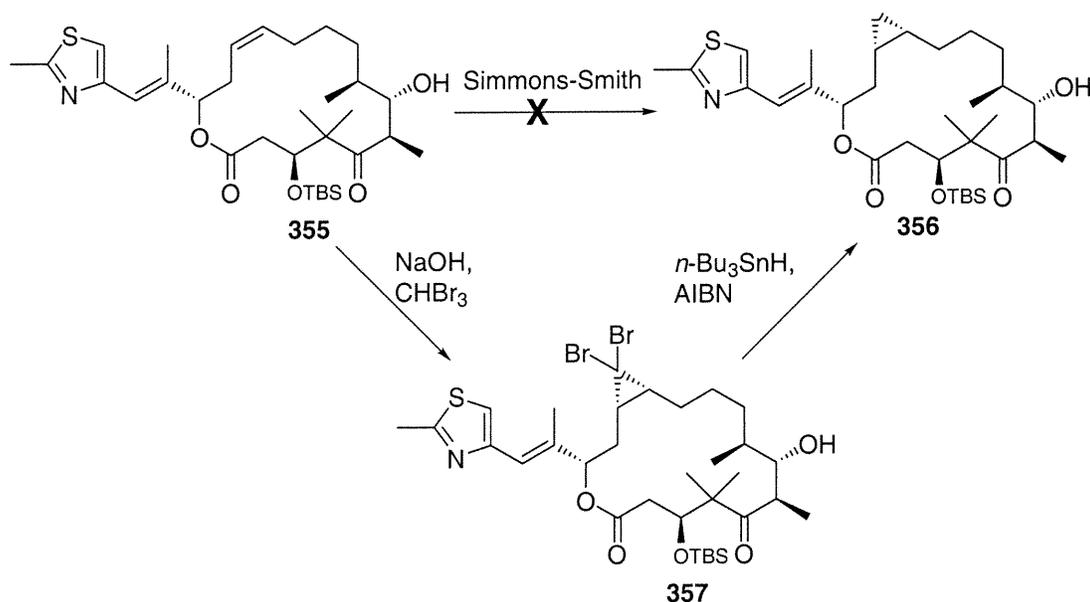


Schéma 42. Stratégie employée pour la synthèse d'un dérivé cyclopropané de l'épéthilone A.

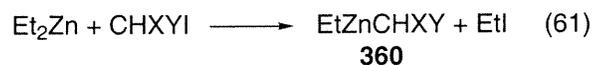
5.3b Addition de carbénoïdes halogénés sur des oléfines

En 1971, Furukawa amena une importante contribution dans le domaine des halogénocyclopropanations en démontrant que des halogénocarbénoïdes de zinc¹⁹² peuvent être préparés à partir de diéthylzinc et d'un polyhalométhane.¹⁹³ Plusieurs halogénonorcaranes (**358** et **359**) ont été synthétisés par cette méthode (tableau 38). Des sélectivités en faveur du composé *endo* (**358**) ont été observées pour les dérivés fluoro, chloro et bromo alors que des sélectivités en faveur du composé *exo* (**359**) ont été obtenues pour les dérivés iodés.

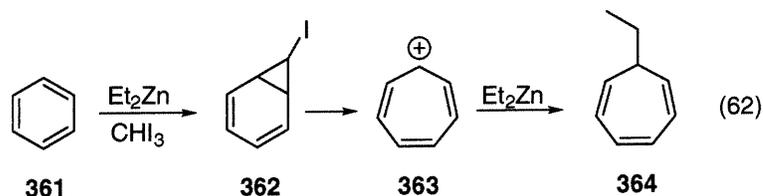
Tableau 38. Halogénocyclopropanation sous les conditions de Furukawa.

Entrée	CHXYI	X	Rdt (%)	<i>endo</i> / <i>exo</i>
1	CHF ₂ I	F	91	5.7
2	CHCl ₂ I	Cl	52	2.1
3	CHClBrI	Cl	45	3.1
4	CHCl ₂	Cl	17	11.0
5	CHBr ₂ I	Br	53	1.3
6	CHI ₃	I	traces	0.5

La formation du carbénoïde halogéné de Furukawa (**360**) implique un échange entre le diéthylzinc et l'iodohalométhane pour ainsi générer le dihalométhyl(éthyl)zinc (EtZnCHXY, **360**) et libérer un équivalent d'iodoéthane (équation 61).



Les carbénoïdes préparés sous ces conditions sont hautement électrophiles et peuvent mener à l'halogénocyclopropanation de composés aromatiques (équation 62).¹⁹⁴

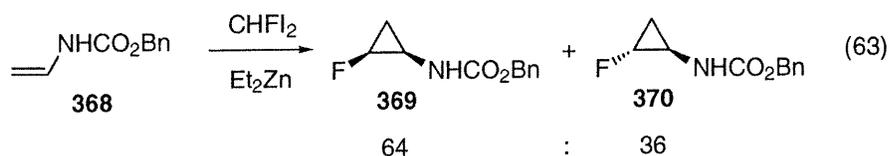


Miyano appliqua par la suite les conditions de Furukawa à la synthèse de bromocyclopropanes (366 et 367) en substituant l'iodoforme par le bromoforme (tableau 39).¹⁹⁵ Il démontra cependant la nécessité d'effectuer la réaction en présence d'un courant d'air sec¹⁹⁶ et observa de plus le même agrandissement de cycles lors de la réaction sur des dérivés aromatiques.

Tableau 39. Halogénocyclopropanation utilisant le bromoforme.

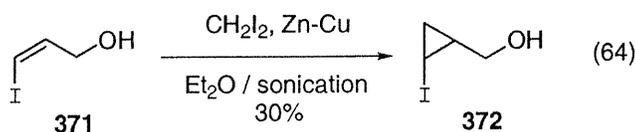
Entrée	Oléfine	Rdt (%)	syn :anti
1		84	1 : 9
2		68	2 : 4
3		75	7 : 1
4		85	1 : 0

Récemment, un analogue fluoré du réactif de Furukawa a été utilisé dans la fluorocyclopropanation d'énamines (**368**) (équation 63).¹⁹⁷ Les rendements sont de l'ordre de 30% selon les conditions réactionnelles. Cette faible efficacité est attribuée à une instabilité du substrat de départ.



5.3c Cyclopropanation d'halogénoalcènes

Une autre approche à la synthèse d'halogénocyclopropanes consiste à additionner un carbénoïde non halogéné sur un halogénoalcène. Cette méthodologie a toutefois été moins explorée, possiblement dû au fait que la présence de l'iode ralentit la réaction de cyclopropanation en diminuant le caractère nucléophile de l'alcène et en encombrant le substrat. Un avantage considérable de cette méthode est que la stéréochimie relative *syn* / *anti* est fixée par l'alcène de départ. Effectivement, l'addition étant stéréosélective, l'iodocyclopropane *syn* est obtenu suite à la cyclopropanation de l'alcène *cis* alors que l'alcène *trans* mène au cyclopropane *anti*. La cyclopropanation du (*Z*)-iodopropènol¹⁹⁸ (**371**) dans les conditions de Simmons-Smith a ainsi été effectuée pour mener au cyclopropane iodé *cis* (**372**) correspondant (équation 64).¹⁹⁹



Piers publia en 1995 une étude plus poussée sur la cyclopropanation de divers iodoalcènes en utilisant les conditions de Furukawa avec la modification de Denmark.²⁰⁰ Cette modification consiste à utiliser le

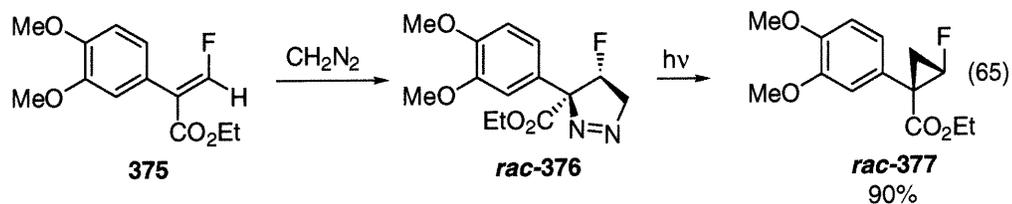
chloriodométhane en remplacement du diiodométhane et génère un carbénoïde de zinc plus réactif, le $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, qui est nécessaire à la cyclopropanation de ces alcènes désactivés. Plusieurs iodopropénols (**373**) ont été cyclopropanés pour donner les iodocyclopropanes (**374**) correspondants avec d'excellents rendements (tableau 40). La méthode est générale pour les alcènes incorporant un iode en position 2 ou 3. De plus, cet iode peut être *cis* ou *trans* sans qu'aucune baisse majeure d'efficacité ne soit observée.²⁰¹

Tableau 40. Cyclopropanation d'iodopropénols.

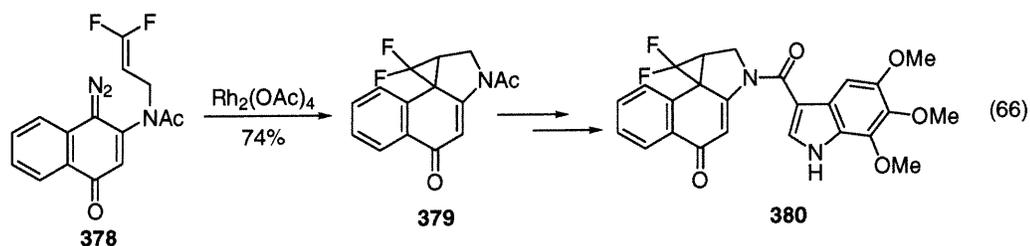
Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt
1	CH ₂ CH ₃	I	H	76%
2	I	CH ₂ CH ₃	H	87%
3	I	CH ₂ CH ₂ Cl	H	73%
4	I	CH ₂ CH ₂ OTBDMS	H	82%
5	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	I	31%
6	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	I	78%

5.3d Autres méthodes

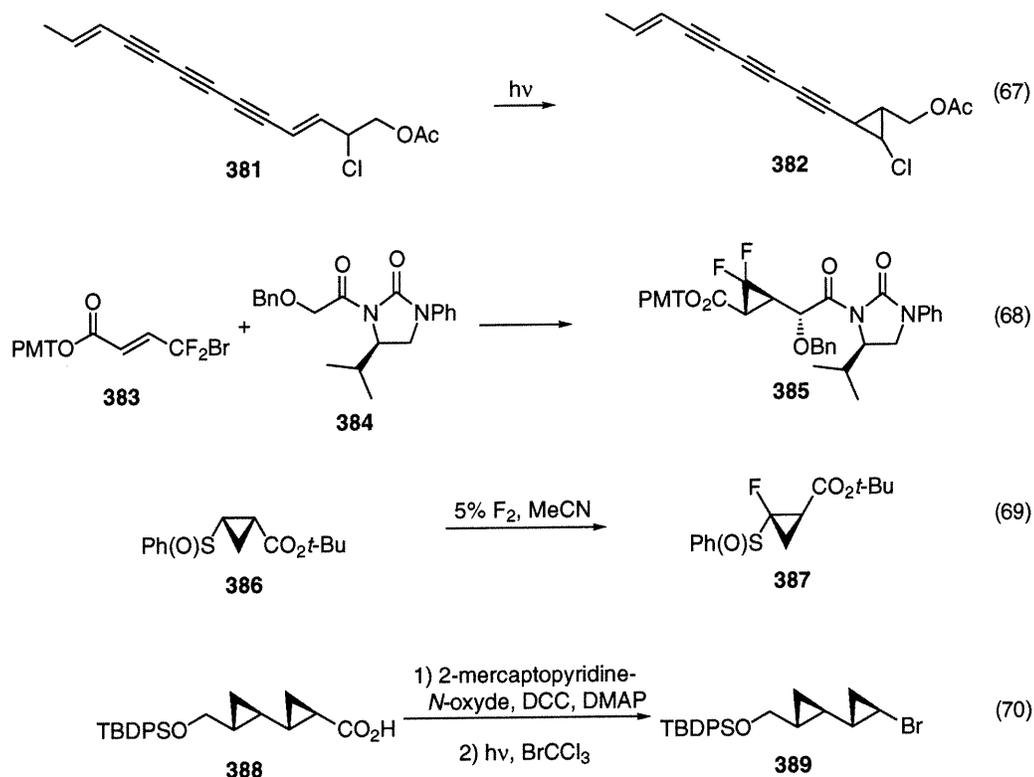
En 1997, Kirk effectua la cyclopropanation d'un fluoroalcène (**375**) en réalisant une cycloaddition dipolaire-1,3 à l'aide du diazométhane suivi d'une extrusion d'azote moléculaire sous des conditions photochimiques (équation 65).²⁰² Une rétention de la stéréochimie de l'alcène est observée suite à ce processus. Cette méthodologie requiert toutefois un alcène déficient en électrons afin de permettre une cycloaddition dipolaire efficace.²⁰³



Boger rapporta en 1996 une approche originale à la synthèse d'un dérivé difluoré de la duocarmicine (**380**) en utilisant l'addition d'un diazo sur un difluoroalcène (**378**) catalysée par un complexe de rhodium (équation 66).²⁰⁴ Cette approche est particulière puisqu'elle permet la cyclopropanation d'un alcène hautement déficient en électrons.



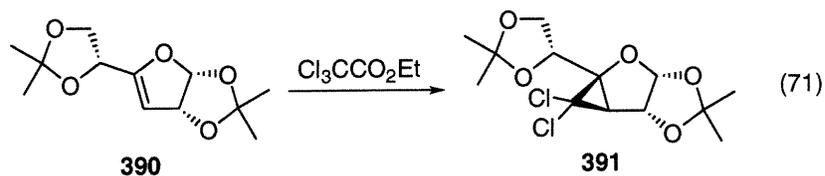
D'autres approches menant aux cyclopropanes halogénés ont été publiées²⁰⁵ utilisant, par exemple, un réarrangement photochimique d'un chlorure allylique (**381**) (équation 67),²⁰⁶ une condensation d'énolate suivi d'une cyclisation (équation 68),²⁰⁷ la fluoration d'un anion de sulfoxyde (**386**) (équation 69)²⁰⁸ ou la décarboxylation et le piégeage du radical par un agent halogénant (équation 70).²⁰⁹



5.4 Méthodes stéréosélectives de synthèse d'halogénocyclopropanes

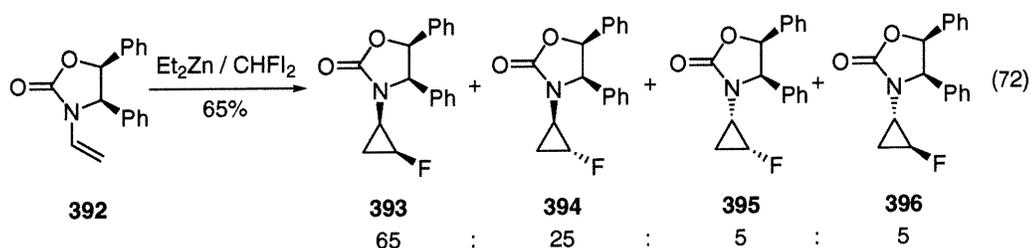
5.4a Substrats chiraux

Contrairement aux cyclopropanes non halogénés, il existe très peu de méthodes de synthèse diastéréo- ou énantiosélective d'halogénocyclopropanes. L'utilisation de substrats chiraux permet évidemment d'accéder à des halogénocyclopropanes chiraux et constitue un cas simple d'induction diastéréosélective. Mentionnons à titre d'exemple l'halogénocyclopropanation d'un déhydrofuranne substitué (**390**) où l'attaque du carbène s'effectue sur la face la plus accessible, soit la face *endo* (équation 71).²¹⁰



5.4b Auxiliaires chiraux

En 1994, Terashima rapporta l'utilisation d'oxazolidinones comme auxiliaire chiral dans l'halogénocyclopropanation d'énamines (**392**) sous les conditions de Furukawa (équation 72).^{197b}



Ces résultats démontrent une bonne diastéréosélectivité au niveau de la discrimination faciale d'attaque du carbénoïde, mais l'absence de sélectivité *syn* / *anti* est par contre observée. La discrimination s'explique par un modèle d'état de transition où la tension allylique 1,3 est minimisée, favorisant ainsi un conformère. L'attaque s'effectue alors du côté opposé aux groupements phényles sur ce conformère. (figure 33).

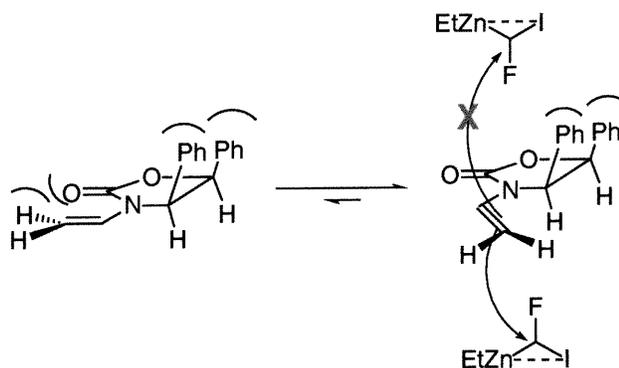
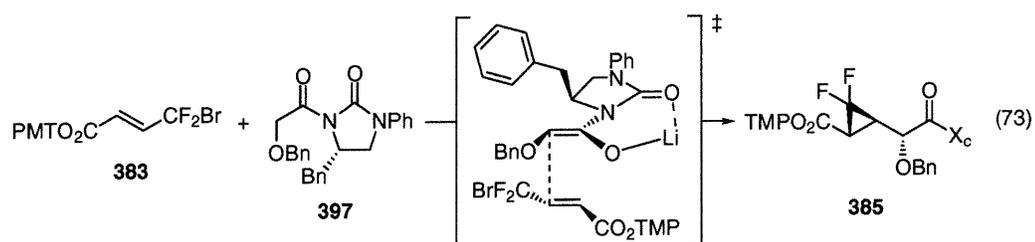


Figure 33. Diastéréosélectivité observée lors de l'halogénocyclopropanation avec une oxazolidinone comme auxiliaire chiral.

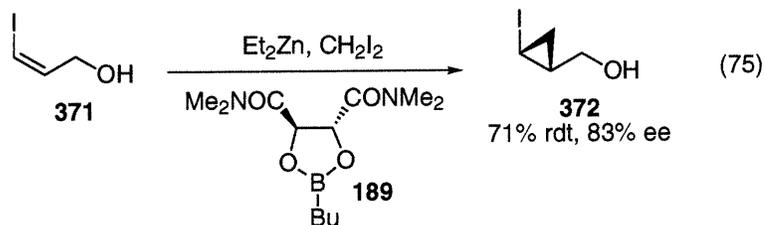
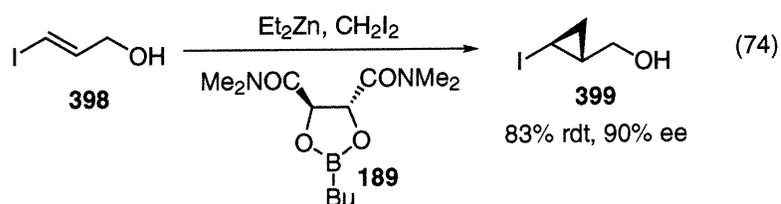
Taguchi rapporta en 1994 l'usage d'une imidazolidinone (**397**) comme auxiliaire chiral dans la synthèse diastéréosélective de cyclopropanes difluorés (**385**) (équation 73).^{207a} La minimisation de la tension allylique permet la formation de l'énolate Z qui effectue alors une attaque nucléophile conjuguée sur un ester α,β -insaturé polyhalogéné (**383**). L'addition se fait sur la face la plus accessible de l'énolate, soit celle opposée au groupement benzyle.



5.4c Additifs chiraux

Comme nous avons vu à la section précédente, quelques méthodes de synthèse diastéréosélective permettent l'accès aux cyclopropanes halogénés. Celles-ci sont cependant peu nombreuses et peu sélectives. Par ailleurs, l'utilisation d'auxiliaires chiraux nécessite une étape préliminaire d'installation et une étape finale de clivage. Dans un contexte moderne de synthèse asymétrique, des méthodes impliquant une source de chiralité externe sont préférables puisque l'installation et le retrait de l'agent chiral s'effectue *in situ*, n'engendrant ainsi aucune étape «superflue».

En 1998, Charette²¹¹ rapporta la méthode de synthèse énantiosélective d'halogénocyclopropanes probablement la plus prometteuse en effectuant la cyclopropanation d'halogénopropénols iodés (**398** et **371**) (équations 74 et 75). Dans cette procédure, l'induction de chiralité s'effectue par un acide de Lewis de bore chiral (**189**) peu coûteux formé à partir d'un dérivé de l'acide tartrique.

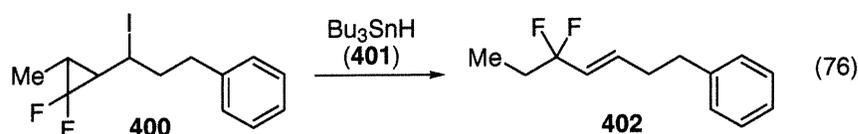


5.5 Réactivité des halogénocyclopropanes

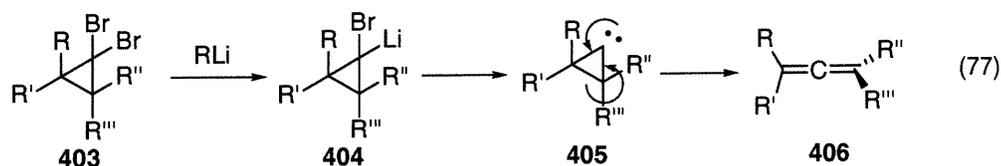
La présence d'halogènes sur un cyclopropane confère une réactivité particulière aux halogénocyclopropanes.²¹² Les diverses réactions faites sur ces composés se résument principalement à l'ouverture de cycle, la formation de cyclopropènes, la réduction et la métallation des liens carbone-halogène et le couplage au palladium.

5.5a Ouverture de cycle

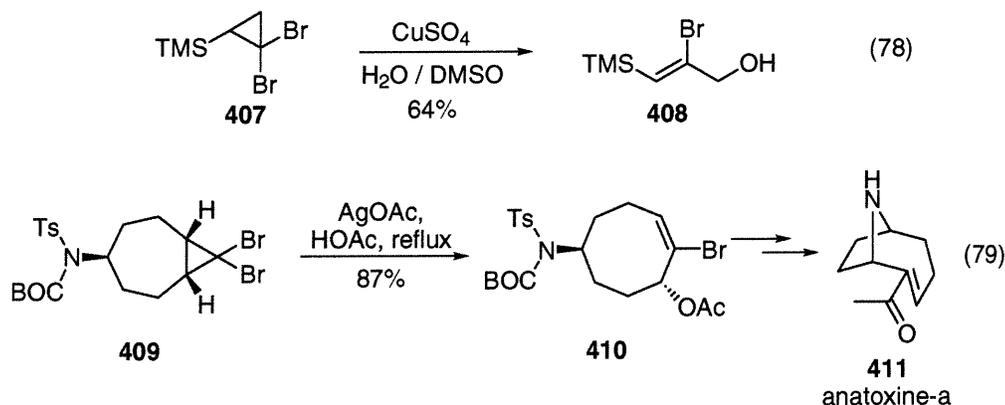
Les difluorocyclopropanes (**400**) ont été utilisés comme précurseurs aux difluoroallyles (**402**) dans une réaction d'ouverture de cycle. Tel que mentionné précédemment, la présence de fluors sur le cyclopropane affaiblit le lien carbone-carbone diamétralement opposé aux fluors, permettant ainsi la réduction de ce lien à l'aide d'hydrures d'étain (**401**) (équation 76).²¹³



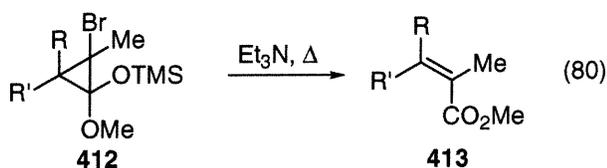
Par traitement avec des alkyllithiums²¹⁴ ou avec l'hydrure de lithium et d'aluminium,²¹⁵ les dihalogénocyclopropanes (**403**) peuvent mener aux allènes correspondants (**406**) par une ouverture de cycle. Le mécanisme proposé fait intervenir un carbène (**405**) qui réarrange pour mener au produit d'ouverture de cycle (équation 77).



Les dibromocyclopropanes (**407** et **409**) ont aussi été utilisés comme précurseurs aux alcools allyliques (**408**) (équation 78)²¹⁶ de même que dans une réaction d'expansion de cycle (équation 79) dans une synthèse de la (-)-anatoxine-a (**411**).²¹⁷



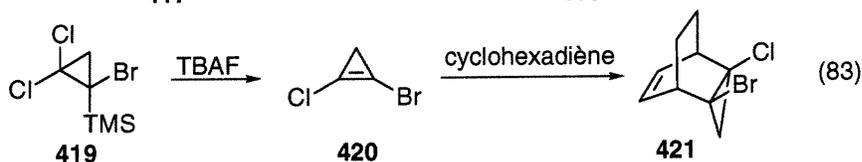
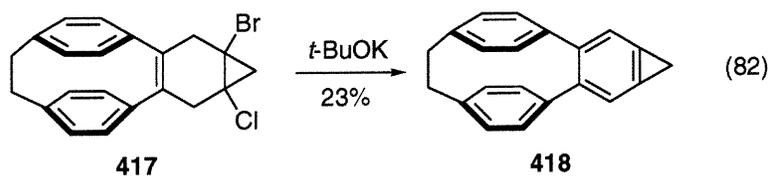
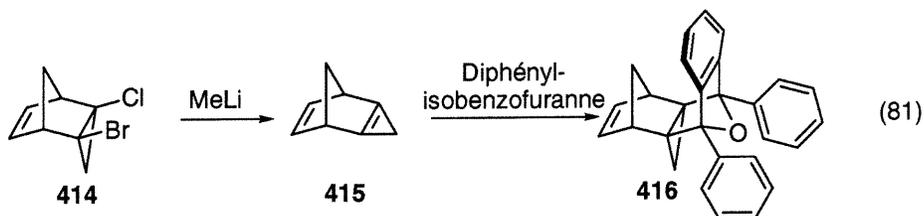
Les halogénocyclopropanes (**412**) peuvent de plus servir de précurseurs pour la synthèse d'esters α,β -insaturés (**413**) (équation 80).²¹⁸ La stéréochimie du bromocyclopropane dicte la stéréochimie *E* / *Z* de l'alcène lors de l'ouverture du cycle et de l'expulsion du bromure.



5.5b Formation de cyclopropènes

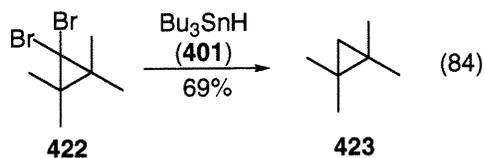
Étant donné leur très grande tension de cycle, les cyclopropènes sont des espèces très peu stables. La tension oléfinique contenue dans ces composés a été calculée à 27.7 kcal/mol alors que la tension de cycle a été calculée à 55.2 kcal/mol.²¹⁹ Néanmoins, il est possible de synthétiser ce type

de composés et quelques méthodes utilisent des halogénocyclopropanes comme précurseurs (équations 81,²²⁰ 82^{178, 221} et 83²²²).

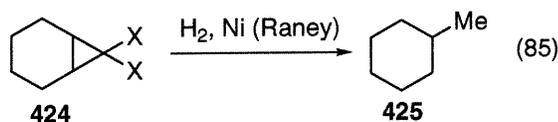


5.5c Réduction et métallation des liens carbone-halogène

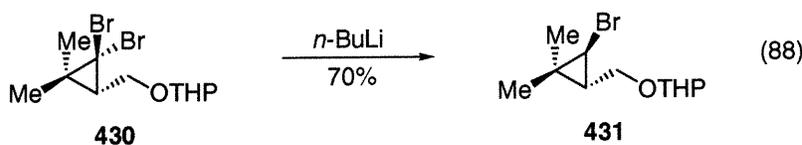
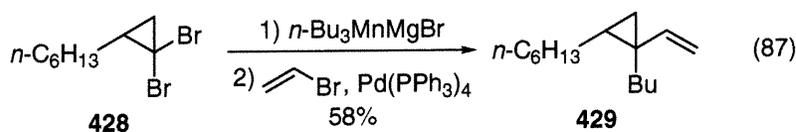
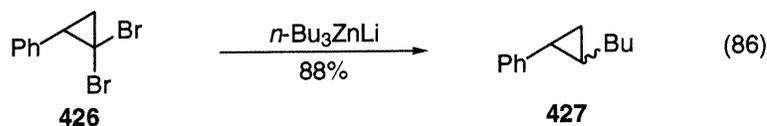
Les liens carbone-halogène des halogénocyclopropanes (422) peuvent être réduits par des hydrures d'étain²²³ (401) pour ainsi générer les cyclopropanes non halogénés (423) correspondants (équation 84). La réduction est séquentielle et il est possible d'arrêter au produit de monoréduction. Une faible stéréosélectivité est toutefois observée lors de la première addition d'hydrures et une réduction complète du substrat est conséquemment préférable.



La réduction des 7,7-dibromo- et dichlorobicyclo[4.1.0]heptane (**424**) par hydrogénation en présence de nickel de Raney mène au produit d'ouverture déshalogéné, soit le méthylcyclohexane (**425**) (équation 85).¹⁶⁷



Les liens carbone-halogène des halogénocyclopropanes peuvent aussi subir un échange halogène-métal²²⁴ pour générer un cyclopropylmétal qui peut par la suite être hydrolysé ou alkylé (équations 86,²²⁵ 87²²⁶ et 88²²⁷). La présence de groupements chélatants peut diriger la métallation de façon à générer un seul diastéréoisomère (équation 88).



Taguchi a rapporté la préparation de difluorocyclopropyles anions (**435**) par traitement de difluorocyclopropanes silylés (**432**) avec diverses sources de fluor (schéma 43).²²⁸ Cet anion (**435**) peut alors être piégé par un aldéhyde pour ainsi générer l'alcool correspondant (**433**). L'isomérisation du centre stéréogénique anionique est toutefois observée.

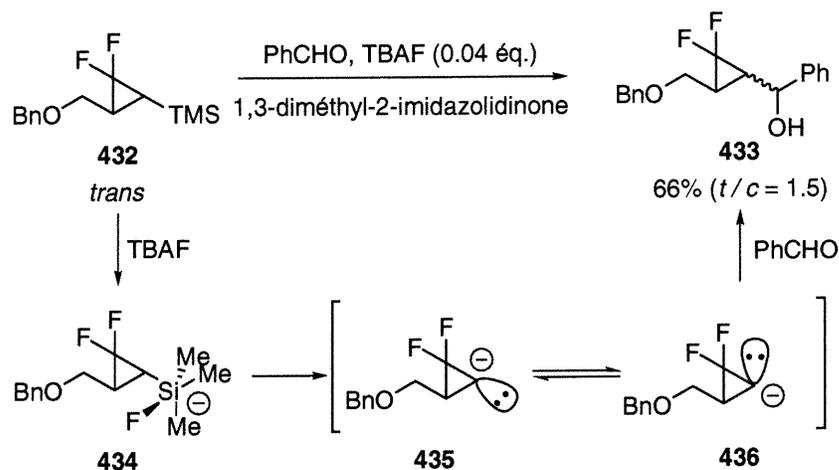
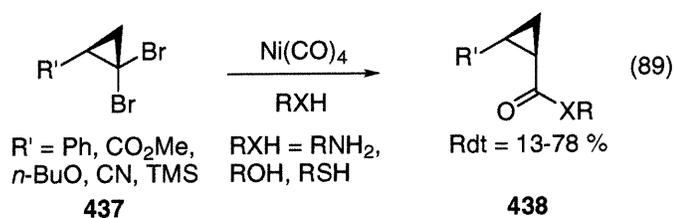


Schéma 43. Génération de cyclopropyles anions par désilylation de TMS-cyclopropanes.

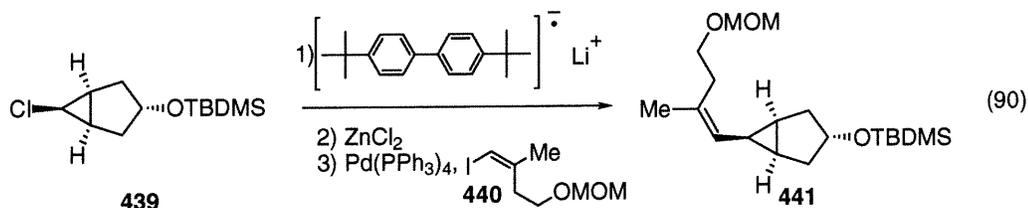
Les halogénocyclopropanes (**437**) peuvent subir des carbonylations réductives au nickel, comme l'a démontré Hirao en 1986 (équation 89).²²⁹ La réaction peut être effectuée en présence d'une amine, d'un alcool ou d'un thiol pour mener à l'amide, l'ester ou le thioester (**438**) correspondant.



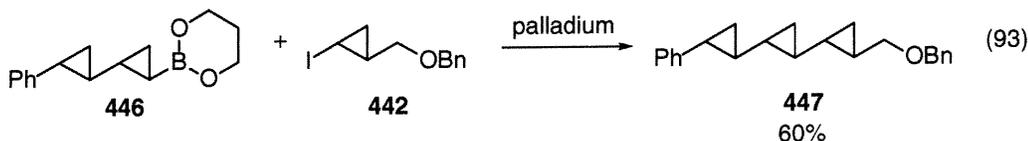
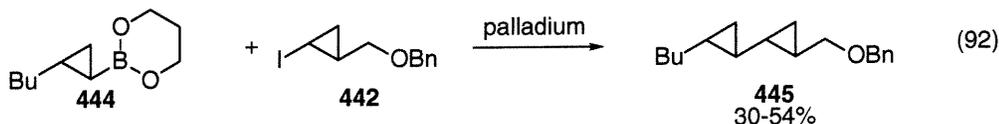
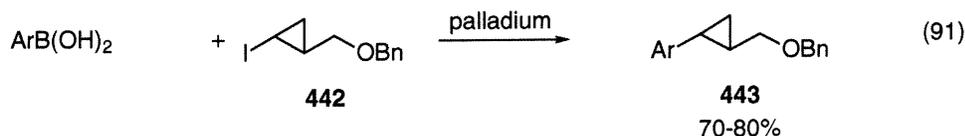
5.5d Réactions de couplage

Les halogénocyclopropanes peuvent servir de partenaires dans des réactions de couplage au palladium avec des organométalliques. Piers a entre autre démontré la possibilité de générer un cyclopropylzinc à partir d'un

chlorocyclopropane pour ensuite effectuer une réaction de Negishi (équation 90).²³⁰



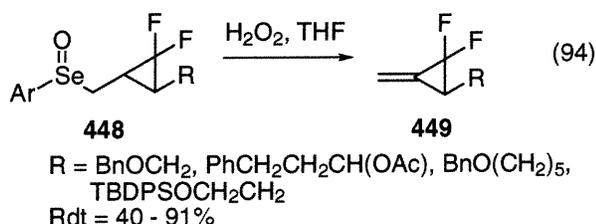
Charette utilisait les iodocyclopropanes (442) dans des réactions de couplage au palladium de type Suzuki et démontra la possibilité de synthétiser des arylcyclopropylméthanol²³¹ (443) et des polycyclopropanes²³² (445 et 447) par cette méthode (équations 91, 92 et 93). Les rendements sont généralement excellents et la stéréochimie des acides cyclopropylboroniques et de l'iodoalcène est conservée lors des réactions de couplage.



5.4e. Autres réactions

La présence de fluor sur un cyclopropane méthylénique²³³ permet l'addition conjuguée de type Michael, rendant ces composés utiles en tant

qu'inhibiteurs d'enzymes. La synthèse de divers cyclopropanes méthyléniques difluorés (449) a été rapportée par Taguchi en 1997.²³⁴ L'approche utilisée implique l'élimination d'un dérivé sélénoxyde (448) et la procédure est générale pour plusieurs substrats (équation 94).



Dans cette méthodologie, la présence des fluors est essentielle puisqu'une solvolysse est observée lorsque des cyclopropanes non halogénés (454) sont utilisés. Cette différence de réactivité s'explique par une déstabilisation d'un carbocation en β par les fluors (452), empêchant la réaction de solvolysse.

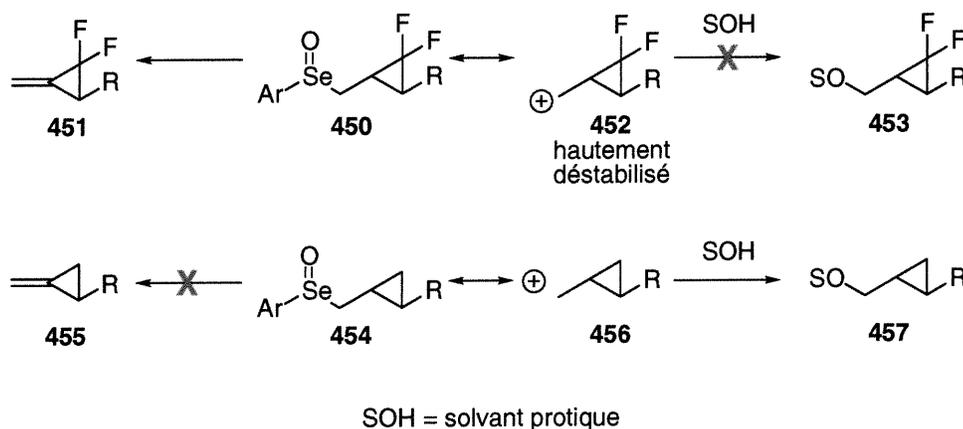


Schéma 44. Différence de réactivité des difluorocyclopropanes sélénoxydes et des analogues non halogénés.

5.6 Conclusion

En somme, les cyclopropanes halogénés sont considérablement convoités par l'industrie pharmaceutique pour leurs propriétés physiques et chimiques. De plus, les halo- et polyhalogénocyclopropanes peuvent mener à plusieurs composés par de simples manipulations chimiques. Toutefois, il existe très peu de méthodes de synthèse asymétrique de cyclopropanes halogénés. Des efforts investis dans ce domaine sont donc justifiés et nous verrons dans les chapitres suivants quelques explorations de la réactivité des carbénoïdes halogénés de Furukawa et une application de la méthodologie de Charette-Juteau à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A.

CHAPITRE VI

Cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols et application à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A

6.1 Introduction

Les cyclopropanes halogénés sont intéressants pour l'industrie pharmaceutique puisqu'ils possèdent des propriétés physiques et chimiques particulières, induisant souvent une activité biologique différente des analogues non halogénés.^{144, 235} Par ailleurs, leur potentiel en synthèse organique a souvent été démontré dans diverses méthodologies exploitant la présence des halogènes.²³⁶ Depuis les travaux remarquables de Doering et Hoffmann en 1954, constituant le premier exemple de préparation d'halogénocyclopropanes,¹⁶⁷ seulement quelques méthodes de synthèse stéréosélective de ces composés ont été publiées.²³⁷ Dans tous les cas, l'induction repose sur un auxiliaire chiral fixé de façon covalente au substrat, exigeant ainsi deux étapes supplémentaires comparativement à une méthode où l'induction se ferait par une source de chiralité externe (schéma 45). De nouvelles méthodes de synthèse asymétrique plus générales et plus efficaces impliquant un promoteur chiral sont donc souhaitables. Dans cette approche, le promoteur chiral, sous les conditions réactionnelles, s'associe au substrat afin de permettre une discrimination faciale et de mener préférentiellement à un énantiomère. Ce promoteur chiral est ensuite clivé lors du parachèvement et ainsi, aucune étape d'installation ou de retrait n'est requise (schéma 45).

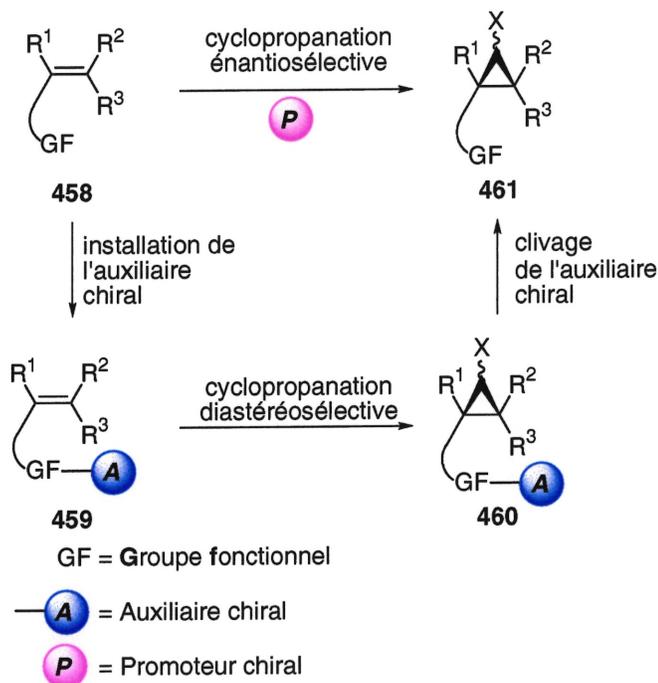


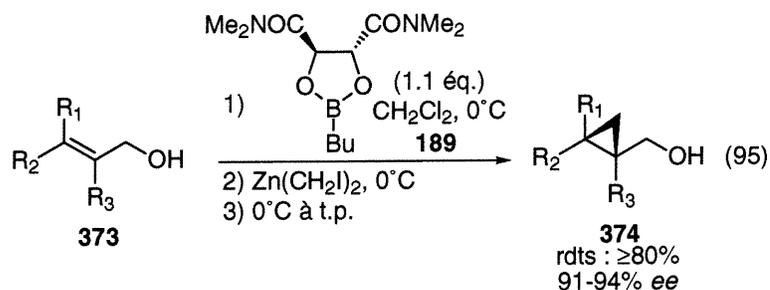
Schéma 45. Comparaison des réactions de cyclopropanation asymétrique avec auxiliaire chiral et avec promoteur chiral.

C'est donc dans cette optique que ce chapitre présente les progrès effectués dans le développement d'une méthodologie plus efficace de cyclopropanation énantiosélective d'halogénopropénols utilisant un promoteur chiral. La dernière partie du présent chapitre portera sur l'application de cette méthodologie à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A.

6.2 Développement d'une méthodologie plus générale de cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols : antécédants

Tel que démontré par Charette et Juteau en 1994,²³⁸ la cyclopropanation asymétrique d'alcools allyliques (373) peut être effectuée

avec d'excellentes énantiosélectivités lorsqu'un dioxaborolane chiral (**189**) dérivé de l'acide tartrique est utilisé (équation 95). Le protocole s'effectue sous les conditions de Furukawa²³⁹ avec la modification de Denmark²⁴⁰ et la méthode est générale pour plusieurs substrats.²¹¹



Le design de l'acide de Lewis (**189**) repose sur la présence d'un site acide, soit le bore, et d'un site basique, soit l'amide. La stéréodifférenciation faciale s'effectue *via* une préassociation entre le dioxaborolane et l'alkoxyde d'iodométhylzinc de l'alcool allylique (figure 34). Le carbénoïde de zinc, complexé par le carbonyle d'une fonction amide, est alors stéréosélectivement délivré sur une des faces prochirales de l'oléfine.

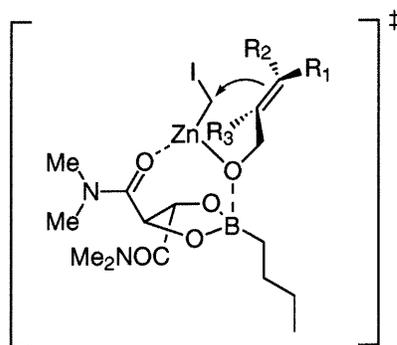
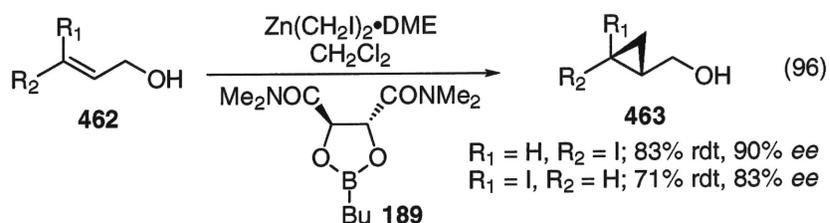


Figure 34. Modèle d'état de transition postulé pour la réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau (CACJ).

La méthodologie a ensuite été appliquée quelques années plus tard à la cyclopropanation des deux isomères de l'iodopropénol (**462**) (équation 96).²¹¹ Le *trans* iodocyclopropylméthanol a ainsi été obtenu avec une bonne énantiosélectivité, alors que l'analogue *cis* a été généré avec une sélectivité plus faible.



La publication de la structure de la Callipeltoside A (**328**),¹⁵⁴ un nouveau macrolide marin comportant une unité chlorocyclopropane, a récemment attiré notre attention (figure 35).

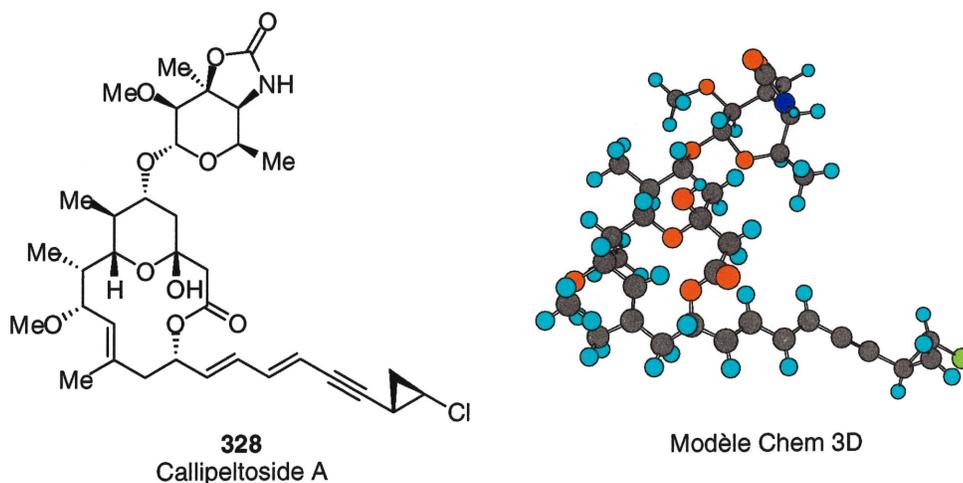
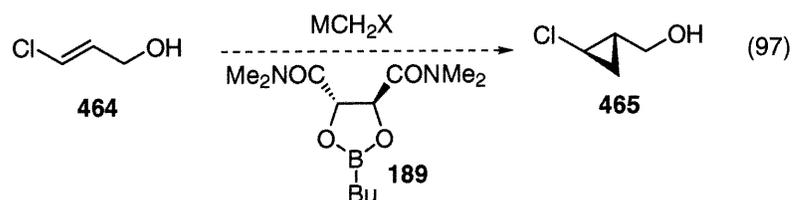


Figure 35. Structure de la Callipeltoside A et modèle Chem 3D™.

À notre connaissance, aucune méthode efficace de synthèse stéréosélective permettant l'accès au fragment chlorocyclopropylméthanol (**465**) n'existe.²⁴¹ Cette lacune nous a conséquemment motivé à étudier

l'applicabilité de la réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau (CACJ) à la synthèse du chlorocyclopropylméthanol (**465**) (équation 97).



Il est fort probable que, dû à son électronégativité élevée, la présence du chlore viendra altérer considérablement la cinétique de la réaction de cyclopropanation. Par contre, l'effet stérique ne devrait pas être très différent des *trans*-3-alkylpropénols. Effectivement, le rayon de Van der Waals du chlore, de même que celui de tous les autres halogènes, est inférieur au groupement méthyle, mais toutefois supérieur à un hydrogène (tableau 41). Le caractère électronégatif des halogènes devrait ainsi permettre d'étudier les effets électroniques de la réaction de CACJ, un aspect peu exploré jusqu'à maintenant.

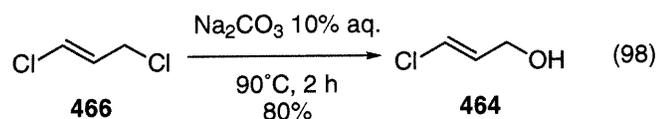
Tableau 41. Rayons de Van der Waals de quelques atomes.¹⁴⁵

Atome	Rayon de Van der Waals (Å)
H	1.20
F	1.47
Cl	1.75
Br	1.85
I	1.98
Me	2.00

6.3 Cyclopropanation asymétrique du *E*-3-chloropropénol : synthèse du fragment *trans*-chlorocyclopropylméthanol de la Callipeltoside A

6.3a Cyclopropanation racémique du *E*-3-chloropropénol

Les conditions de cyclopropanation du *E*-3-chloropropénol (**464**) sans additif chiral ont d'abord été investiguées dans le but d'évaluer la nucléophilie de l'alcène et d'avoir du matériel racémique afin de mettre au point une méthode de détermination des excès énantiomériques. Cet alcool est rapidement préparé selon la procédure de Hatch et Moore par l'hydrolyse du *E*-1,3-dichloropropène (**466**) correspondant (équation 98).²⁴² L'attaque en position allylique s'effectue avec rétention de la stéréochimie *trans* de l'oléfine.



La cyclopropanation du *E*-3-chloropropénol (**464**) est effectuée en faisant réagir à basse température l'alcool allylique avec un carbénoïde préalablement généré. Ces réactifs sont tous facilement formés par l'action du diéthylzinc ou d'un sel d'éthylzinc avec un halogénoiodométhane tel le diiodométhane ou le chloriodométhane (schéma 46). L'ajout de diméthoxyéthane (DME) permet dans certains cas de stabiliser le carbénoïde, mais présente le désavantage de le rendre légèrement moins réactif.²⁴³

bis(iodométhyl)zinc, facilitant la cyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés électroniquement pauvres. Un nouveau carbénoïde formé à partir d'un phénoxyde de zinc (470) a dernièrement été développé dans notre groupe de recherche (équation 102).²⁴⁷ Celui-ci présente une acidité accrue et, tout comme pour le réactif de Shi, démontre une efficacité supérieure lors de la cyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés peu nucléophiles.

Le tableau 42 donne les conversions obtenues pour la cyclopropanation du *E*-3-chloropropénol (464) sous diverses conditions. La cyclopropanation du 3-méthylbut-2-én-1-ol est illustrée afin de permettre une comparaison avec la nucléophilie de l'alcène chloré. Tel qu'anticipé, la présence du chlore en position vinylique modifie la nucléophilie de l'alcène (entrée 1 *vs* 6). L'utilisation du carbénoïde de Wittig-Denmark (468), donne une conversion comparable au bis(iodométhyl)zinc (467) (entrée 2 *vs* 1). L'usage de 2.5 équivalents (entrée 4) du carbénoïde de Shi (469), plutôt que seulement 2.0 équivalents (entrée 3), permet d'atteindre une conversion complète vers le *trans*-chlorocyclopropane (465). Le 4-bromo-2,6-diméthylphénoxyde d'iodométhylzinc (470) donne une conversion quantitative, démontrant sa grande réactivité vis-à-vis des alcènes ayant une nucléophilie affaiblie (entrée 5).

Tableau 42. Cyclopropanation racémique du *E*-chloropropénol.^a

Entrée	R	R'	YZnCH ₂ X	n	Conv ^b
1	Cl	H	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	2.0	72%
2	Cl	H	Zn(CH ₂ Cl) ₂ •DME	2.0	69%
3	Cl	H	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	2.0	90%
4	Cl	H	CF₃CO₂ZnCH₂I	2.5	100%
5	Cl	H		2.5	100%
6	Me	Me	Zn(CH ₂ I) ₂	2.0	100%

^a Une procédure typique implique l'addition de l'alcool allylique en solution dans le dichlorométhane (0.1M) sur le carbénoïde YZnCH₂X à 0°C. ^b Conversions calculées par RMN ¹H par rapport au produit de départ.

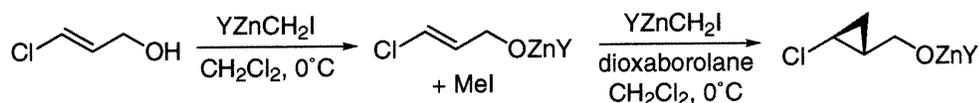
6.3b Cyclopropanation asymétrique du *E*-3-chloropropénol

La version énantiosélective de cyclopropanation du chloropropénol (**464**) en présence du dioxaborolane (**189**) a été explorée en utilisant les conditions classiques.²³⁸ Dans une procédure typique, le carbénoïde est préformé à -10°C dans le dichlorométhane et le dioxaborolane (**189**), en solution dans le même solvant, y est canulé. Il est important de mentionner que la formation du carbénoïde requiert des traces d'oxygène,²⁴⁸ condition qui est facilement remplie en piquant une aiguille à travers le septum de la réaction pour cinq secondes. Quoique le mécanisme de formation des carbénoïdes ne soit pas complètement élucidé, il semble que l'oxygène soit

nécessaire afin d'initier la formation du carbénoïde, laissant présumer un mécanisme radicalaire.

L'alcool allylique ou son alkoxyde d'éthylzinc est ensuite canulé sur le complexe constitué du dioxaborolane et du carbénoïde. La première procédure implique la destruction d'un équivalent de carbénoïde par l'alcool libre, de manière à former l'alkoxyde *in situ* accompagné d'un équivalent d'iodométhane (procédure 1, schéma 47). La seconde procédure implique d'abord la génération de l'alkoxyde de zinc, n'entraînant donc pas de destruction de carbénoïde (procédure 2, schéma 47).

Procédure 1 : addition de l'alcool libre sur le carbénoïde



Procédure 2 : préformation de l'alkoxyde d'éthyle zinc et addition sur le carbénoïde

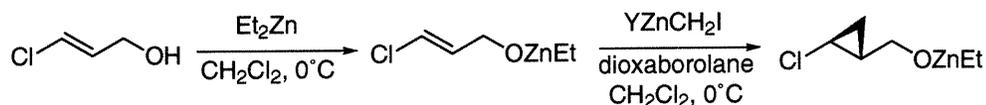
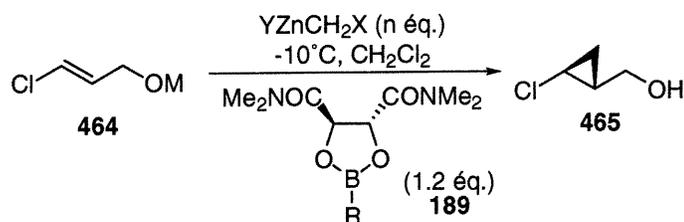
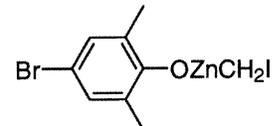
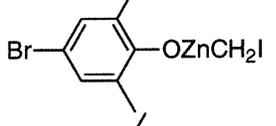
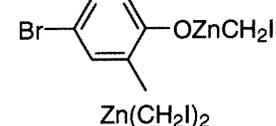


Schéma 47. Comparaison des deux procédures utilisées pour la cyclopropanation du *E*-propénol.

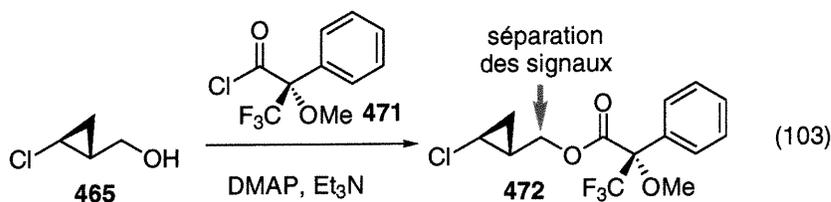
Le tableau 43 illustre les résultats obtenus avec les différents carbénoïdes selon les deux procédures.

Tableau 43. Cyclopropanation asymétrique de l'*E*-3-chloropropénol.

Entrée	M	R	YZnCH ₂ X	n	Conv ^a (Rdt)	ee ^b
1	H	<i>n</i> -Bu	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	2.0	0%	<i>n.d.</i>
2	H	<i>n</i> -Bu	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	2 X 2.0	71% (45%)	22%
3	ZnEt	<i>n</i> -Bu	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	1.2	0%	<i>n.d.</i> ^c
4	H	<i>n</i> -Bu		2.0	0%	<i>n.d.</i>
5	H	<i>n</i> -Bu		2 X 2.0	83% (39%)	30%
6	ZnEt	<i>n</i> -Bu		1.2	0%	<i>n.d.</i>
7	H	<i>n</i> -Bu	Zn(CH ₂ I) ₂	2 X 2.0	87% (30%)	36%
8	ZnEt	<i>n</i> -Bu	Zn(CH ₂ I) ₂	2.0	58% (23%)	91%
9	H	Me	Zn(CH ₂ I) ₂	2 X 2.0	68% (34%)	97%

^a Conversions évaluées par RMN ¹H par rapport à l'alcène de départ. ^b Énantiosélectivités calculées sur le dérivé Mosher **472**. ^c Non déterminé.

Les énantiosélectivités sont calculées par RMN ¹H sur le dérivé Mosher²⁴⁹ (**472**) correspondant (équation 103), préparé selon une procédure décrite par Sharpless.²⁵⁰



On constate tout d'abord au tableau 43 que, de façon générale, deux équivalents de carbénoïdes ne suffisent pas pour cyclopropaner le chloropropénol (464) (entrées 1 et 4). Le substrat doit en effet être soumis à l'action de deux équivalents supplémentaires de réactif afin d'obtenir le chlorocyclopropane (465) désiré (entrées 2, 5 et 7). La procédure classique de cyclopropanation utilisant le bis(iodométhyl)zinc donne le cyclopropane désiré (465) avec une très faible énantiosélectivité (entrée 7). Le carbénoïde de Shi (469) de même que le 4-bromo-2,6-diméthylphénoxyde d'iodométhylzinc (470) donnent aussi de très faibles sélectivités (entrées 2, 5 et 7). Le rendement isolé est, dans tous les cas, plus faible que la conversion calculée par RMN ^1H puisqu'une volatilité considérable est observée pour ce chlorocyclopropane (465). La distillation des solvants de réaction et de parachèvement doit être effectuée sous pression atmosphérique en contrôlant minutieusement la température de chauffage. Comme nous le verrons plus loin, le protocole d'isolation est plus efficace sur une plus grosse échelle

Des études détaillées effectuées dans notre groupe de recherche ont démontré que la préformation d'un alkoxyde a un effet important sur la stéréosélectivité.²³⁸ Tel que mentionné précédemment, cette procédure devrait aussi permettre de réduire le nombre d'équivalents du carbénoïde. Les entrées 3 et 6 démontrent toutefois que le phénomène est plus complexe puisqu'aucune cyclopropanation n'est observée si seulement un équivalent de réactif est utilisé. La préformation de l'alkoxyde de zinc a un effet étonnant

sur la sélectivité faciale puisque l'action de deux équivalents de bis(iodométhyl)zinc (467) sur ce dernier permet de générer le chlorocyclopropane (465) désiré avec une excellente énantiosélectivité de 91%. L'utilisation du méthyldioxaborolane permet d'augmenter cette sélectivité, mais, dans ce cas-ci, des études ont démontré qu'il est préférable de ne pas préformer l'alkoxyde (entrée 9).

6.4 Exploration de la réaction de cyclopropanation de dihalogénopropénols

La réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith sous les conditions de Furukawa implique l'addition d'un carbénoïde électrophile sur un alcène électroniquement riche.²⁵¹ L'introduction d'halogènes sur un alcool allylique entraîne une baisse de la nucléophilie de l'oléfine par effet inductif ainsi qu'un encombrement de l'alcène (figure 36), ralentissant la cinétique de la réaction.²⁰⁰ En descendant dans la série des halogènes, la diminution de l'électronégativité de l'atome¹⁴⁵ est accompagnée d'une augmentation de sa taille et il n'est pas trivial de savoir quel effet prédominera lors de la réaction de cyclopropanation.

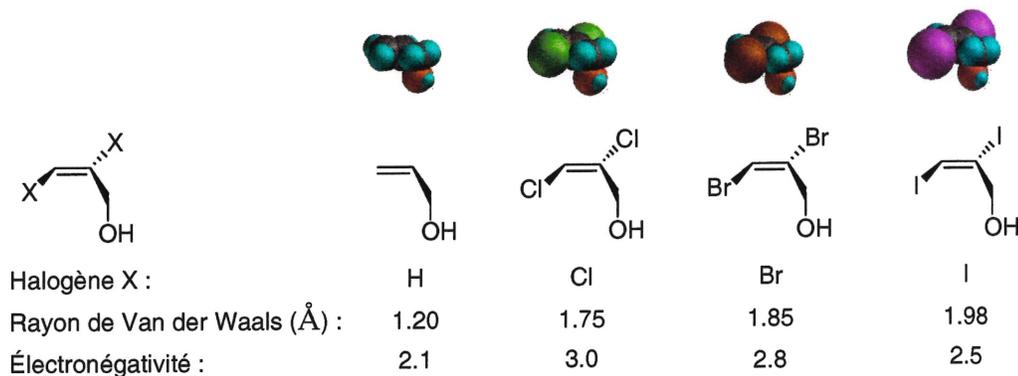
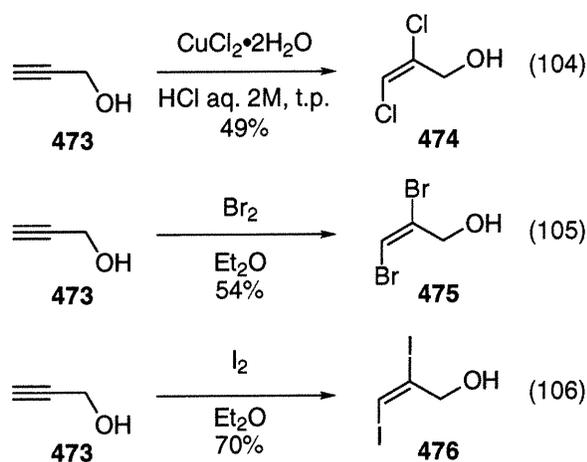


Figure 36. Illustration des effets stériques et électroniques lors de l'introduction d'halogènes sur un alcène.

Malgré les conséquences inhérentes à l'introduction d'halogènes sur une oléfine, la cyclopropanation de monohalogénopropénols peut tout de même être réalisée sous les conditions de Furukawa, tel que démontré par Piers²⁰⁰ et Charette.²¹¹ Toutefois, combien d'halogènes est-il possible d'introduire sur la double liaison sans inhiber complètement la réaction de cyclopropanation? Entre la taille de l'halogène et son électronégativité, quel effet aura le plus d'impact sur la cinétique de la réaction? Afin de répondre à ces questions, des études de cyclopropanation ont été effectuées sur différents *trans*-2,3-dihalogénopropénols. À cette fin, le *trans*-2,3-dichloropropénol (474), le *trans*-2,3-dibromopropénol (475) et le *trans*-2,3-diiodopropénol (476) ont été synthétisés par halogénéation de l'alcool propargylique (473) selon des procédures de la littérature (équations 104,²⁵² 105²⁵³ et 106²⁵⁴).



Le tableau 44 résume les résultats obtenus dans la cyclopropanation de ces substrats. Tel qu'anticipé, l'effet des halogènes est énorme puisque de très basses conversions sont obtenues, peu importe l'halogène présent sur le propénol. Par ailleurs, des produits de méthylation (479 et 480) sont aussi observés dans certains cas. Ces produits d'alkylation témoignent probablement de la lenteur de la réaction de cyclopropanation.

Tableau 44. Cyclopropanation de *trans*-2,3-dihalogéno-propénols.^a

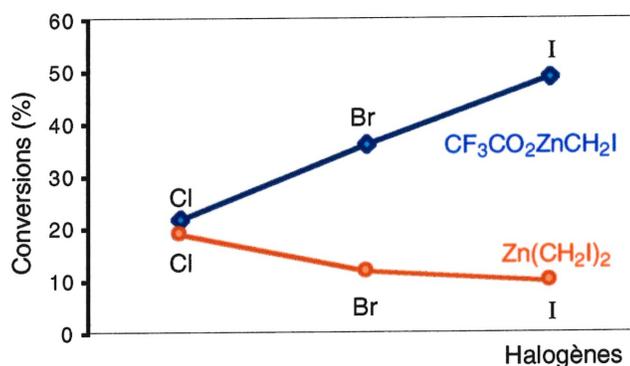
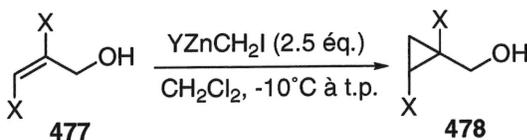
Entrée	X	YZnCH ₂ I	477	478	479	480
1	Cl	CF ₃ CO ₂	67	22	0	11
2	Br	CF ₃ CO ₂	32	31	15	22
3	I	CF ₃ CO ₂	51	49	0	0
4	Cl	CH ₂ I	78	19	0	3
5	Br	CH ₂ I	88	12	0	0
6	I	CH ₂ I	90	10	0	0

^a Ratios évalués par RMN¹H par rapport à l'alcène de départ.

Il est intéressant de constater des tendances totalement opposées pour le carbénoïde de Shi (469) (entrées 1, 2 et 3) et pour le bis(iodométhyl)zinc (467) (entrées 4, 5 et 6). Effectivement, pour le trifluoroacétate d'iodométhylzinc (469), la conversion augmente avec la baisse d'électronégativité de l'halogène alors que l'effet est inversé pour le bis(iodométhyl)zinc (467). Ce phénomène semble refléter la nature même du carbénoïde, puisqu'un carbénoïde plus acide requiert un alcène plus nucléophile. Le carbénoïde de Shi (469) semble donc posséder un caractère plus acide que le bis(iodométhyl)zinc (467). Par ailleurs, le carbénoïde de Shi (469) génère généralement des quantités plus importantes de produits de méthylation d'alcools (479 et 480) dans le cas des alcènes très pauvres en électrons.

Les conversions en fonction de l'halogène pour les deux carbénoïdes sont représentés graphiquement afin de mieux apprécier les différences de réactivité de ces deux espèces (graphique 2).

Graphique 2. Conversion en fonction de la nature de l'halogène dans la cyclopropanation de *E*-2,3-dihalogéno-propénols.

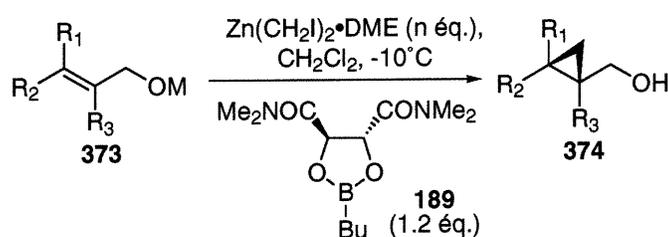


Les deux questions soulevées au début de cette section consistaient à savoir s'il est possible de cyclopropaner un dihalogéno-propénol (477) et à savoir quel effet affecte le plus la cinétique de la réaction entre la taille de l'halogène et son électronégativité. Premièrement, il est effectivement possible d'effectuer la cyclopropanation de dihalogéno-propénols (477) dans les conditions de Furukawa, mais les conversions sont très faibles, rendant la méthode peu utile. Deuxièmement, l'effet électronique semble de toute évidence surpasser l'effet stérique. Effectivement, si l'effet stérique avait dicté les conversions, celles-ci auraient varié sensiblement de la même façon pour les deux carbénoïdes, ce qui n'est pas le cas. Par ailleurs, puisque les halogènes ont tous un rayon de Van der Waals inférieur au groupement méthyle (voir tableau 41), peu d'effets auraient été observés suite à l'incorporation d'halogènes si seuls les effets stériques avaient été impliqués.

6.5 Effet de la position et de la nature de l'halogène de l'alcool allylique dans la réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau

Quelques halogénopropénols où la nature et la position de l'halogène varient ont été préparés et soumis aux conditions de cyclopropanation asymétrique. Le tableau 45 présente les résultats obtenus pour ces différents substrats.

Tableau 45. Effet de la position et de la nature de l'halogène sur l'efficacité de la cyclopropanation asymétrique.



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Alcool	M	n	Cyclopropane	Rdt ^a	ee ^b
1	H	<i>n</i> -Bu	I	473a	H	3 X 2.5	481	24%	12%
2	H	<i>n</i> -Bu	I	473a	ZnEt	3 X 2.5	481	69%	18%
3	H	<i>n</i> -Bu	Br	473b	ZnEt	3 X 2.5	482	12%	26%
4	H	Cl	H	464	H	2 X 2.5	465	30%	36%
5	H	Cl	H	464	ZnEt	2.0	465	23%	91%
6	Cl	H	Cl	474	H	5 X 2.0	483	0%	<i>n.d.</i> ^c
7	Br	H	Br	475	H	5 X 2.0	484	0%	<i>n.d.</i>
8	I	H	I	476	H	5 X 2.0	485	0%	<i>n.d.</i>

^a Rendements calculés sur les cyclopropanes purs isolés après chromatographie sur silice.

^b Énantiosélectivités calculées par RMN ¹H sur les dérivés Mosher correspondants. ^c *n.d.* = non déterminé.

Ce tableau ne constitue pas une étude exhaustive sur la cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols, mais des informations intéressantes peuvent tout de même en être tirées. Tout d'abord, il apparaît évident que la présence d'un halogène en position 2 entraîne une baisse drastique de l'énantiosélectivité de la cyclopropanation (entrées 1, 2 et 3). Cette baisse d'énantiosélectivité semble associée à une interaction stérique défavorisante entre l'halogène de l'alcène et le carbénoïde, menant ainsi à un état de transition moins compact et donc moins sélectif (figure 37). Ce résultat est concordant avec celui obtenu pour la cyclopropanation du cyclohexèneméthanol où un *ee* de 60% avait été obtenu.²¹¹

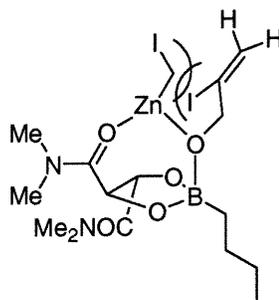


Figure 37. Effet stérique causé par l'introduction d'un halogène en position 2.

Par ailleurs, la préformation d'un alkoxyde pour les 2-halogénopropénols n'a pas un effet aussi bénéfique que pour les 3-halogénopropénols (entrées 1 *vs* 2 comparées à 4 *vs* 5). Dans la réaction asymétrique de cyclopropanation de 2-halogénopropénols, la grosseur de l'halogène semble avoir un impact sur l'énantiosélectivité alors que son électronégativité semble plutôt affecter le rendement (entrée 2 *vs* 3). Ces résultats tendent ainsi à démontrer que l'énantiosélectivité de la réaction est dictée principalement par des effets stériques plutôt qu'électroniques. Des changements conformationnels au niveau de l'alcène peuvent aussi être induits par la

présence des halogènes, changeant la conformation d'énergie minimale du produit et conséquemment, l'angle exact d'attaque du carbénoïde.

D'excellentes énantiosélectivités sont obtenues lorsqu'un halogène est introduit en position 3 (entrées 4 et 5). Tel que démontré par Charette et collaborateurs, la relation stéréochimique *Z* ou *E* de l'halogène par rapport au groupement alcool a toutefois un impact important dans l'efficacité puisqu'une meilleure énantiosélectivité a été obtenue pour le *E*-3-iodopropénol plutôt que le *Z*-2-iodopropénol (voir équation 96).²¹¹

Finalement, la réaction de cyclopropanation asymétrique de dihalogénopropénols (477) en présence du dioxaborolane (189) ne permet pas de générer les dihalogénocyclopropylméthanol (478) (entrées 6, 7 et 8).

6.6 Application de la réaction de cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A

6.6a Découverte de la Callipeltoside A et synthèses partielles rapportées

La Callipeltoside A (328) (figure 38) a été isolée en 1996 sur la côte est de la Nouvelle-Calédonie par une équipe composée de chercheurs italiens, calédoniens et français.¹⁵⁴ Seulement 3.5 mg ont pu être extraits de 2.5 kg de *Callipela sp*, une éponge de mer se retrouvant à une profondeur de 5 à 10 mètres. Ce macrolide a la particularité d'inhiber *in vitro* la prolifération des cellules KB et P388 et aussi de protéger les cellules infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La connectivité de même que la stéréochimie relative ont été déterminées par des études spectroscopiques détaillées, mais la stéréochimie absolue demeure inconnue. La rareté du

produit rend par ailleurs les études biologiques difficiles et, pour ces raisons, une synthèse asymétrique est amplement justifiée.

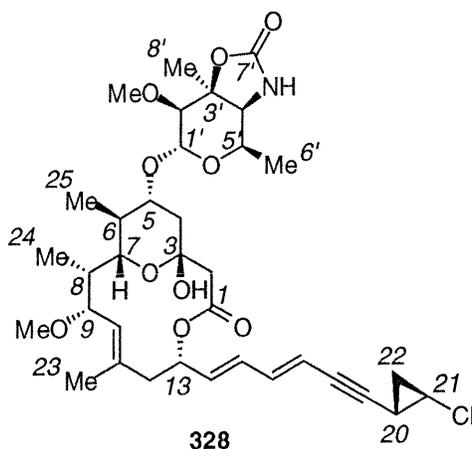


Figure 38. Structure et numérotation de la Callipeltoside A.

La Callipeltoside A (328) possède plusieurs aspects structuraux intéressants. On remarque tout d'abord la présence d'une macrolactone, constituant la partie centrale de C1 à C13. Ensuite, on constate la présence d'un déoxyazasucrose (C1' à C8') relié à l'hémiacétal (C3 à C7) de la partie centrale par un lien glycosidique (C1'). Finalement, la Callipeltoside A comporte cette fascinante chaîne latérale composée d'un diényne relié à un chlorocyclopropane (C14 à C22).

Aucune synthèse totale de la Callipeltoside A n'a été rapportée jusqu'à présent. Cependant, quelques synthèses partielles de la partie centrale et du déoxyazasucrose ont été publiées dans la littérature. Giuliano a rapporté en 1998 la synthèse du Callipeltose (486),¹⁵⁵ le déoxysucrose de la Callipeltoside A, en employant une approche chiron²⁵⁵ partant du α -L-rhamnopyranoside (488) (schéma 48).

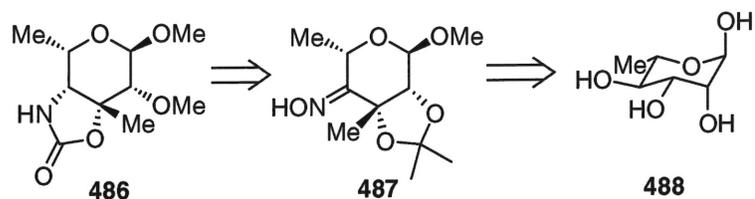


Schéma 48. Approche rétrosynthétique du Callipeltose rapportée par Giuliano.

Hoye et Zhao ont rapporté en 1999 leurs développements vers la synthèse du fragment C1 à C14¹⁵⁶ où les disconnections principales impliquent la formation du lien double C10-C11 par une métathèse ainsi que la formation du lien C4-C5 par une réaction d'aldol (schéma 49). Malheureusement, la métathèse n'a pu être réalisée et des études sont toujours en cours afin de compléter cette approche.

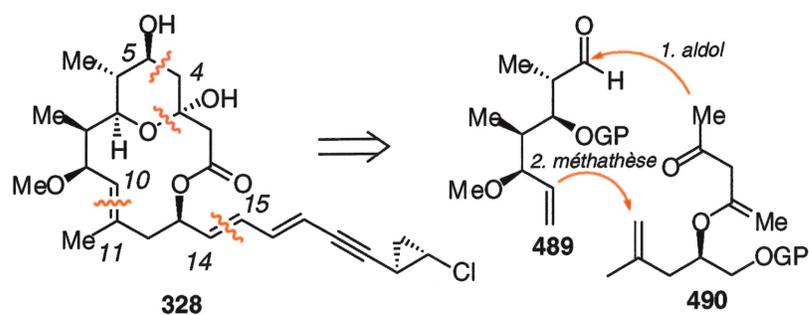


Schéma 49. Approche rétrosynthétique adoptée par Hoye et Zhao.

La deuxième synthèse partielle de la Callipeltoside A (328) a été rapportée dernièrement par Velázquez et Olivo¹⁵⁷ et porte sur la préparation du fragment C1 à C9 (491). L'approche rétrosynthétique utilisée par les

chercheurs implique la formation du lien vinylique C9-C10 par un couplage au nickel et la formation du lien macrolide par une macrolactonisation. Cependant, seule la synthèse du fragment C1-C6 a été réalisée par les auteurs (schéma 50).

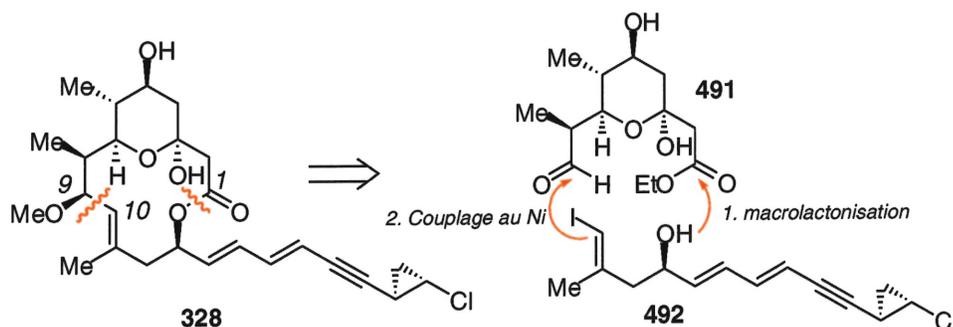


Schéma 50. Approche rétrosynthétique adoptée par Velázquez et Olivo.

6.6b Disconnections proposées

La chaîne latérale de la Callipeltoside A, constituée des carbones C13 à C22, a particulièrement attiré notre attention dû à la présence du chlorocyclopropane. La disconnection préconisée pour la Callipeltoside A implique le bris du lien ester et du lien C12-C13, menant au fragment C13-C22 (493) (schéma 51).

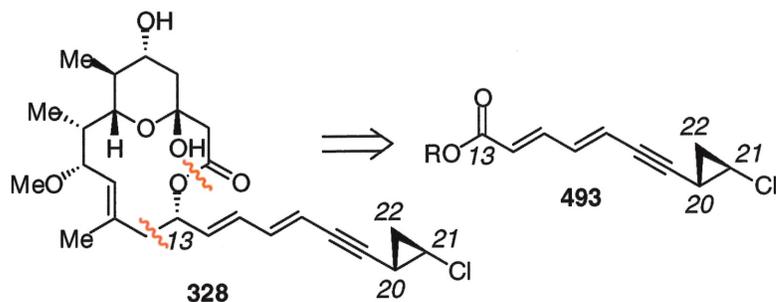


Schéma 51. Disconnection adoptée pour la Callipeltoside A.

Cette stratégie permet de générer un fragment qui pourra s'insérer avantageusement dans une synthèse comme celle proposée par Olivo. Ce fragment comporte l'unité chlorocyclopropyle, pour laquelle une méthodologie a été mise au point précédemment, de même qu'une intéressante fonction diényne. La rétrosynthèse du (*E, E*)-7-(chlorocyclopropyl)hepta-2,4-dièn-6-ynoate d'éthyle (**493**) (C13-C22) implique une réaction d'oléfination de type Julia²⁵⁶ ou Horner-Emmons-Wadsworth²⁵⁷ avec le (chlorocyclopropyl)propynal (**495**), permettant la formation du lien C16-C17 (schéma 52). Cet aldéhyde (**495**) sera généré par oxydation de l'alcool correspondant (**465**), préalablement formé par une réaction de Corey-Fuchs jumelée à une élimination du dibromoalcène et du piégeage de l'acétylénure avec la formaldéhyde. Le chlorocyclopropylméthanol (**465**) sera synthétisé par une réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau selon les conditions développées précédemment.²⁵⁸

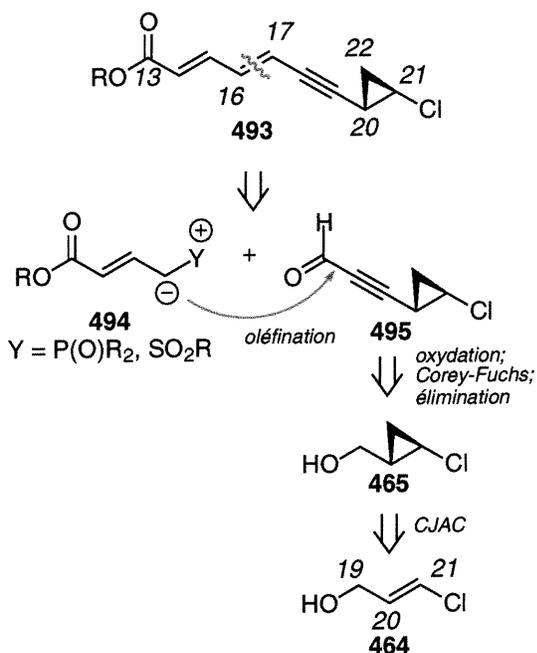
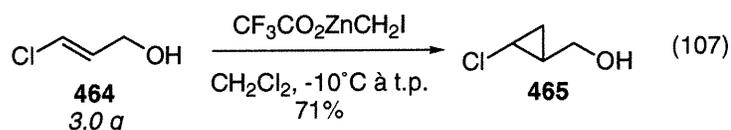


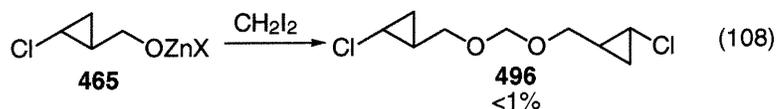
Schéma 52. Rétrosynthèse du fragment C13-C22.

6.6c Synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A

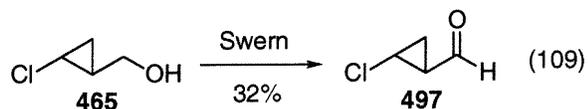
Afin d'investiguer et d'optimiser chacune des étapes impliquées dans la rétrosynthèse proposée, le *trans*-(2-chlorocyclopropyl)méthanol (**465**) racémique a été synthétisé dans un rendement de 71% par une réaction de cyclopropanation sur 3.0 g de *E*-3-chloropropénol (**464**) selon les conditions de Shi²⁴⁶ (équation 107).



Un produit secondaire intéressant, soit le bis[*trans*-(2-chlorocyclopropyl)méthyl]acétal (**496**), est isolé de cette réaction à seulement 1%. Ce dernier provient probablement de la substitution des iodes du diodométhane par l'alkoxyde du chlorocyclopropylméthanol (**465**) (équation 108).



L'étape suivante consiste à oxyder le chlorocyclopropylméthanol (**465**) à l'aldéhyde correspondant (**497**) pour pouvoir effectuer par la suite la réaction de Corey-Fuchs. L'oxydation de cet alcool (**465**) sous les conditions de Swern²⁵⁹ permet effectivement de générer l'aldéhyde (**497**) désiré, mais la volatilité du produit rend la procédure peu reproductible et peu efficace (équation 109).



Par ailleurs, l'oxydation de l'alcool (465) sous les conditions de Ley²⁶⁰ n'a pas généré l'aldéhyde (497) attendu mais plutôt un ester (499) provenant de l'oxydation de l'hémiacétal (498) (schéma 53).

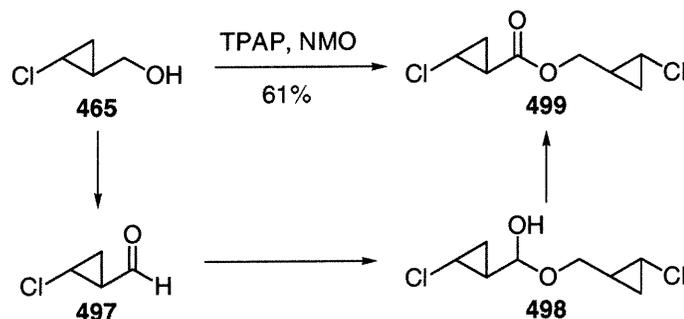
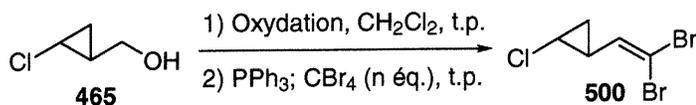


Schéma 53. Ester obtenu lors de l'oxydation du *trans*-chlorocyclopropylméthanol sous les conditions de Ley.

Considérant les multiples problèmes inhérents à l'isolation de l'aldéhyde (497), la réaction d'oxydation doit être suivie directement d'une réaction de Corey-Fuchs («one pot»), sans que l'intermédiaire ne soit isolé. Plusieurs procédures d'oxydation (tableau 46) telles que celles développées par Ley (entrée 1), Dess et Martin²⁶¹ (entrée 2) ou Barrett²⁶² (entrée 3) ont été testées, donnant toutefois des résultats peu satisfaisants. La réaction de Swern suivie de celle de Corey-Fuchs²⁶³ permet cependant de générer le dibromoalcène (500) désiré avec une conversion de 71% si 2.8 équivalents de triphénylphosphine et de tétrabromométhane sont utilisés (entrée 4). Le rendement devient presque quantitatif si un excès de réactifs est utilisé (entrée 5), mais le fait de préformer le bromure de phosphonium ne permet toutefois pas d'atteindre la même efficacité (entrée 6).

Tableau 46. Oxydation et réaction de Corey-Fuchs «one pot» sur le *trans*-chlorocyclopropylméthanol.



Entr\u00e9e	Oxydation	n	Conv ^a (Rdt)
1	TPAP, NMO	2.8	30%
2	Dess-Martin	2.8	0%
3	Dess-Martin/pyridine	2.8	0%
4	Swern	2.8	71%
5	Swern	4.0	98% (79%)
6	Swern	4.0 ^b	90%

^a Conversions \u00e9valu\u00e9es par RMN ¹H. ^b PPh₃ pr\u00e9m\u00e9lang\u00e9 avec CBr₄.

La transformation du dibromoalc\u00e8ne (**500**) en alcyne (**505**) a pos\u00e9 beaucoup de probl\u00e8mes d\u00fb \u00e0 l'incompatibilit\u00e9 du chlore de l'halog\u00e9nocyclopropane aux conditions r\u00e9actionnelles. En effet, plusieurs produits r\u00e9sultant d'un \u00e9change halog\u00e8ne-m\u00e9tal sont observ\u00e9s par r\u00e9sonance magn\u00e9tique nucl\u00e9aire et par chromatographie gazeuse lors du traitement du dibromoalc\u00e8ne (**500**) au *n*-butyllithium (sch\u00e9ma 54). L'\u00e9change brome-lithium sur le dibromoalc\u00e8ne (**500**) g\u00e9n\u00e8re tout d'abord un vinylolithium (**501**) accompagn\u00e9 d'un \u00e9quivalent de bromobutane (*n*-BuBr) qui pourra venir interf\u00e9rer dans la r\u00e9action. Le r\u00e9arrangement du lithium vinylique (**501**) m\u00e8ne \u00e0 l'alcyne terminal correspondant (**502**) qui est alors d\u00e9proton\u00e9 par un second \u00e9quivalent d'alkyllithium pour g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce **503**. L'ajout de paraformald\u00e9hyde poudreux permet d'obtenir l'alcool propargylique (**505**) d\u00e9sir\u00e9. L'ac\u00e9tyl\u00e9nure n'ayant pas r\u00e9agi m\u00eame cependant \u00e0 un produit tr\u00e8s volatile (**502**) qui ne peut \u00eatre isol\u00e9, mais qui semble \u00eatre observ\u00e9 par chromatographie gazeuse.²⁶⁴ Un \u00e9change chlore-lithium m\u00e8ne \u00e0 un cyclopropyllithium (**507**) qui peut \u00eatre hydrolys\u00e9 pour mener au

cyclopropane déshalogéné (**508b**) ou qui peut réagir avec le bromobutane généré lors de la première métallation pour donner le produit alkylé (**508a**). Ces deux derniers produits expliqueraient la présence de plusieurs signaux cyclopropaniques dans les spectres de RMN ^1H .

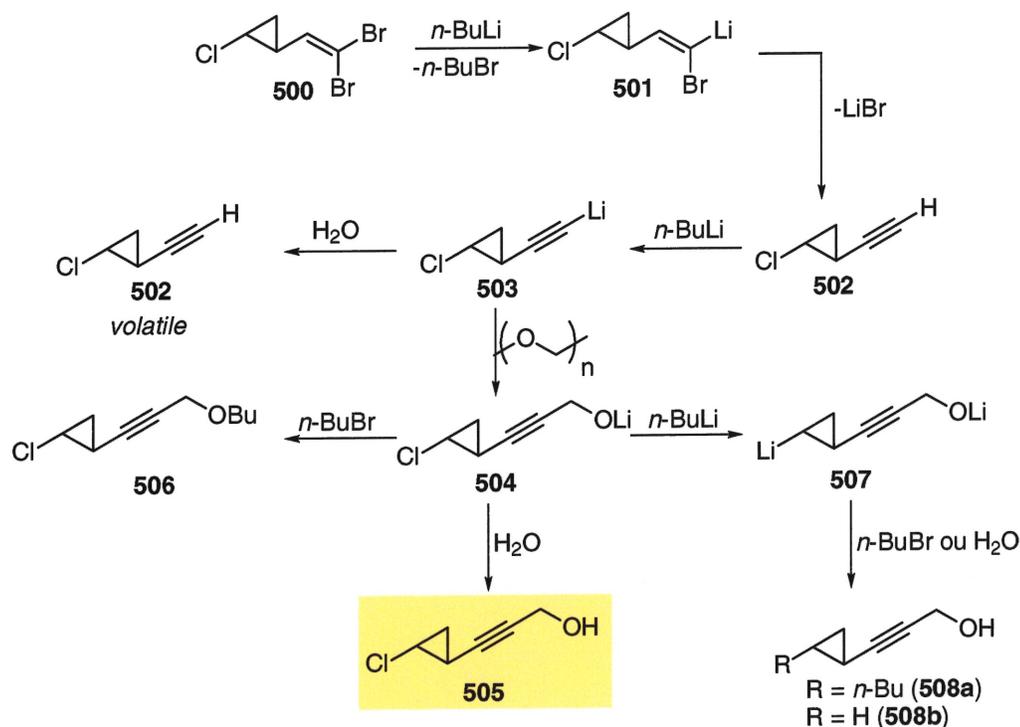
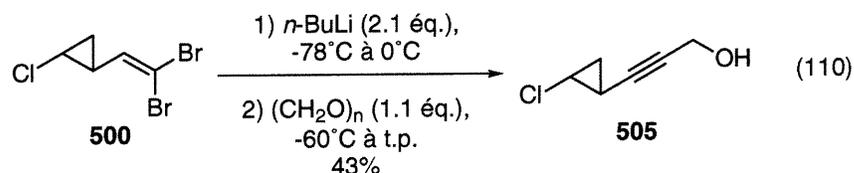


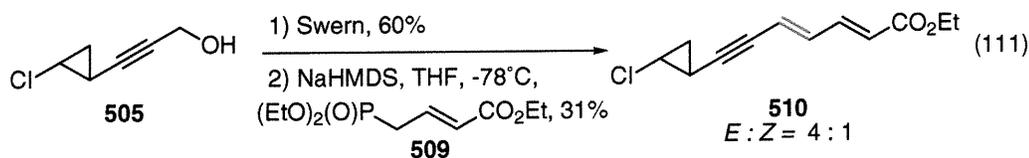
Schéma 54. Produits secondaires générés lors de la transformation du dibromoalcène en alcool propargylique.

Plusieurs modifications ont été apportées tel que l'utilisation de *tert*-butyllithium pour empêcher la formation d'un agent alkylant, l'abaissement de la température pour minimiser la métallation du cyclopropane, le crackage du paraformaldéhyde pour générer une espèce gazeuse plus réactive, mais, dans tous les cas, de faibles rendements ont été obtenus, accompagnés de plusieurs produits secondaires.

La procédure optimale pour cette réaction implique donc le traitement du dibromoalcène (**500**) avec 2.1 équivalents de *n*-butyllithium suivi de 1.1 équivalents de paraformaldéhyde pour donner l'alcool propargylique (**505**) dans un rendement isolé de 43% (équation 110).



Dû aux problèmes inhérents à la transformation du dibromoalcène (**500**) en alcool propargylique (**505**), cette approche n'est pas optimale et une voie n'impliquant pas de traitement à l'alkyllithium a été adoptée et sera présentée plus loin. Cependant, afin de prouver la viabilité de cette approche dans la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A, les deux étapes finales ont été exécutées, toutefois sans aucune optimisation. Ainsi, l'alcool propargylique (**505**) a été oxydé en aldéhyde par la réaction de Swern et une réaction d'oléfination d'Horner-Emmons-Wadsworth²⁶⁵ a permis la synthèse du diényne **510** (équation 111). Le ratio *E* : *Z* obtenu pour la liaison double formée lors de la réaction d'oléfination a été calculé par RMN proton comme étant de 4 pour 1 favorisant l'isomère *E*.



Cette synthèse constitue donc en ce moment l'approche la plus rapide pour accéder à la chaîne latérale de la Callipeltoside A. Néanmoins, étant donné les difficultés rencontrées au cours de la réalisation de celle-ci, nous avons voulu développer une seconde voie impliquant une rétrosynthèse plus convergente (schéma 55). Cette approche implique, comme réaction clé, un couplage au palladium²⁶⁶ entre un halogénoalcyne **511** (C18-C22) et un ester diénoïque **512** (C13-C17), de manière à former le lien C17-C18. Le dihaloalcène **513** est donc conservé dans cette rétrosynthèse, mais celui-ci est transformé en halogénoalcyne **511** par traitement avec une base forte ne pouvant pas effectuer de métallation. Le fragment C13-C17 (**512**) est aussi synthétisé par une réaction de couplage au palladium.²⁶⁷ Le carbone C22 est introduit au moment de la cyclopropanation du chloropropénol (**564**). Cette voie rétrosynthétique est donc plus convergente et pourrait, par exemple, permettre plus facilement la synthèse d'analogues par l'introduction de divers groupements sur les fragments impliqués.

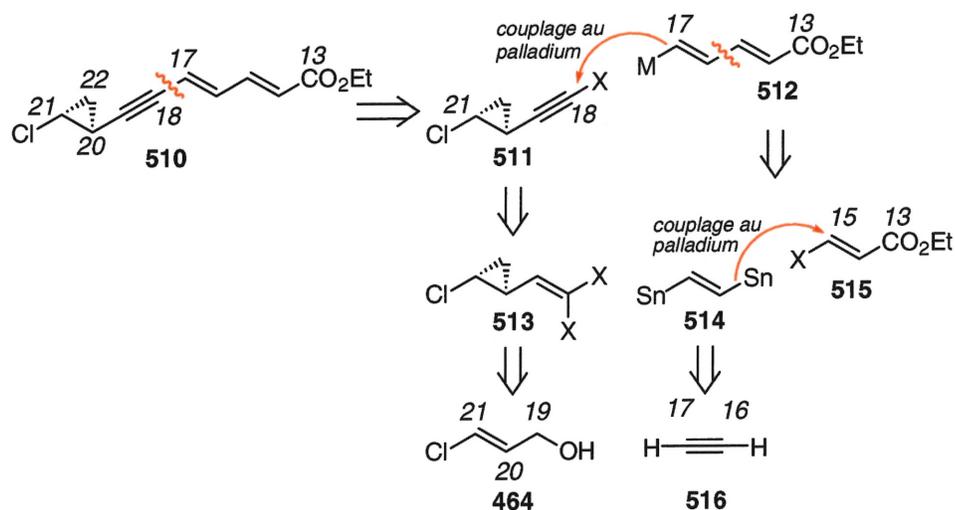
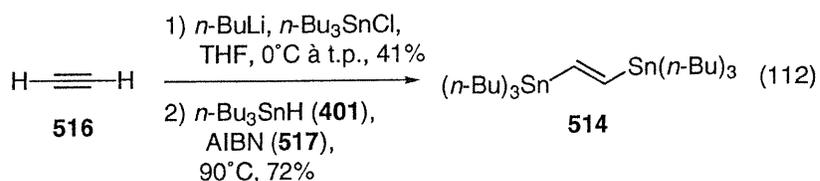
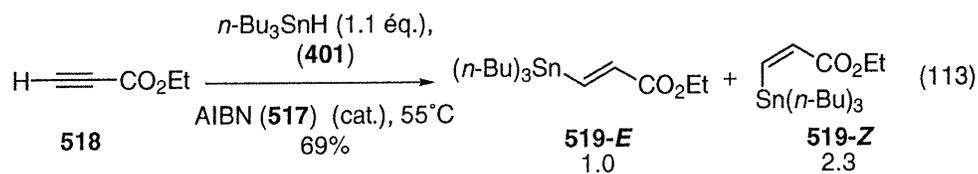


Schéma 55. Rétrosynthèse modifiée proposée.

La synthèse du fragment C13-C17 débute par la préparation du tri(*n*-butyléthynyl)stannane, généré par le piégeage de l'acétylénure de lithium par le chlorure de tributylstannyle (équation 112).²⁶⁸ L'hydrostannylation du stannylacétylène sous des conditions radicalaires permet ensuite de générer le premier fragment clé, soit le bis(tributylstannyl)éthène **514** (équation 112).²⁶⁹



La synthèse du fragment C13-C15 est effectuée par une hydrostannylation du propiolate d'éthyle (**518**) sous des conditions radicalaires selon une procédure rapportée par Stille (équation 113).²⁷⁰ Un mélange d'isomères (**519**), où le produit *Z* est majoritaire, est cependant obtenu.



Il est probable que l'isomère majoritaire *Z* soit généré par une addition conjuguée du radical tributylétain sur le propiolate d'éthyle (**518**), directement suivi de l'addition d'un hydrogène (schéma 56). Le produit minoritaire *E* proviendrait de l'isomérisation du radical stannylé,²⁷¹ de manière à éviter la tension allylique 1,2 présente dans l'isomère *Z*.

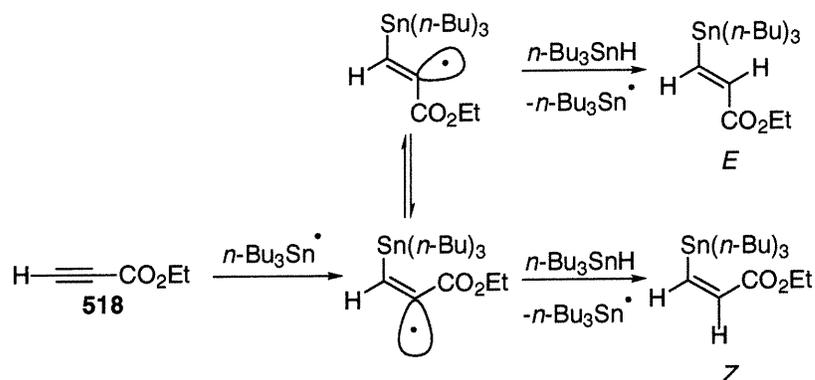
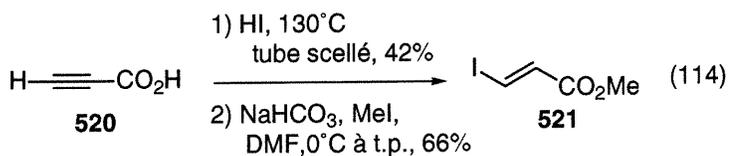
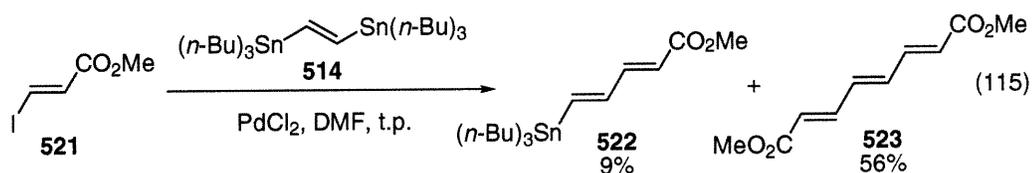


Schéma 56. Parcours mécanistiques menant aux isomères *E* et *Z* lors de l'addition radicalaire d'hydrure de tributylétain sur le propiolate d'éthyle.

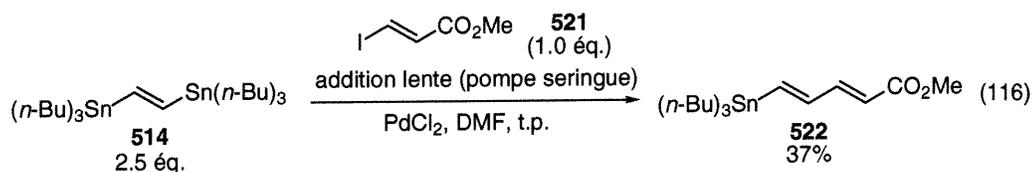
Basé sur ce mécanisme, nous avons tenté d'isomériser complètement l'isomère *Z* vers l'isomère le plus stable, soit le *E*, en chauffant le mélange en présence d'AIBN et d'hydrure de tributylétain. Ainsi, après 3 jours à 55°C, l'analyse du liquide a permis de calculer un ratio de 1.0 : 1.6, toujours en faveur de l'isomère non désiré, soit le *Z*. Nous avons donc entrepris une approche différente n'utilisant pas d'étain²⁷² et menant directement à l'iodure vinylique (521) désiré. Cette approche implique l'addition d'acide hydriodique sur l'acide propiolique (520) à haute température dans un tube scellé pour générer l'acide iodovinyle²⁷³ qui est ensuite méthylé par l'action d'iodométhane dans le DMF en présence de bicarbonate de sodium (équation 114).



Le couplage au palladium entre les deux fragments a ensuite été exploré. Ainsi, l'addition d'une quantité catalytique de chlorure de palladium (II) à un mélange de bis(tributylstannyl)éthylène (514) et d'ester iodovinyle (521) a permis de générer le diène C13-C17 (522), toutefois dans un faible rendement. En effet, il semble que la seconde réaction de Stille²⁷⁴ soit suffisamment rapide pour mener au triène 523 comme produit majoritaire (équation 115).



L'addition lente de l'ester iodovinyle (521) à l'aide d'une pompe seringue et l'usage de 2.5 équivalents de bis(tributylstannyl)éthylène (514) a toutefois permis d'augmenter le rendement à 37% en minimisant la réaction de double Stille (équation 116).



Dernièrement, Shen et Wang ont rapporté une procédure permettant le couplage au palladium de dihalogénoalcènes terminaux avec des vinylétains, menant directement à l'ényne correspondant.²⁷⁵ Le mécanisme implique d'abord une addition oxydante du palladium dans un lien carbone-halogène *trans* du dihalogénoalcène terminal pour mener à un vinylpalladium (cycle A, schéma 57). Une élimination d'hydrure- β mène alors à un halogénoalcyne et génère par le fait même un hydrochlorure de palladium (II). Cette espèce de palladium oxydée est alors réduite par une base pour régénérer une espèce

de palladium (0), fermant ainsi le cycle catalytique **A**. L'halogénoalcyne entre alors dans le cycle catalytique **B** en subissant l'addition oxydante du palladium (0). L'alcynylpalladium généré effectue finalement le couplage de Stille avec le vinylétain pour mener à l'ényne désiré, tout en régénérant le palladium (0).

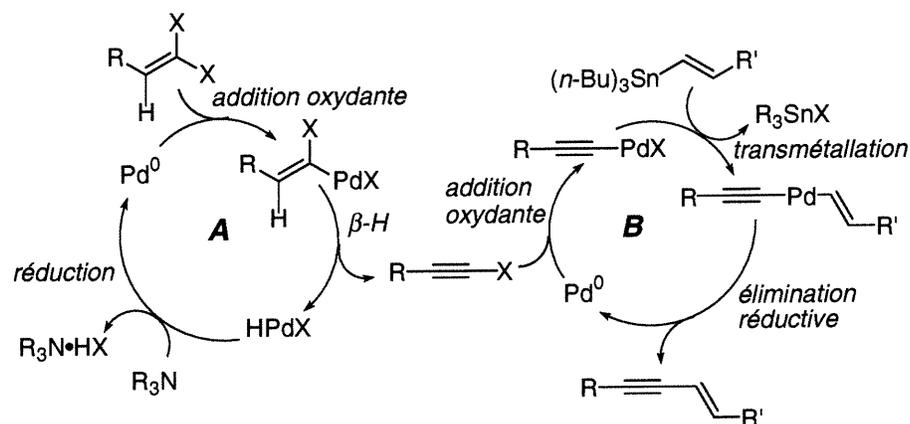
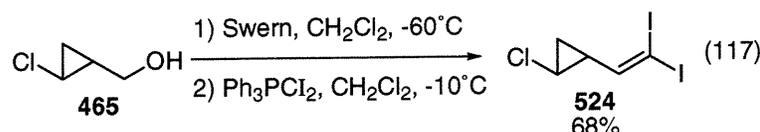
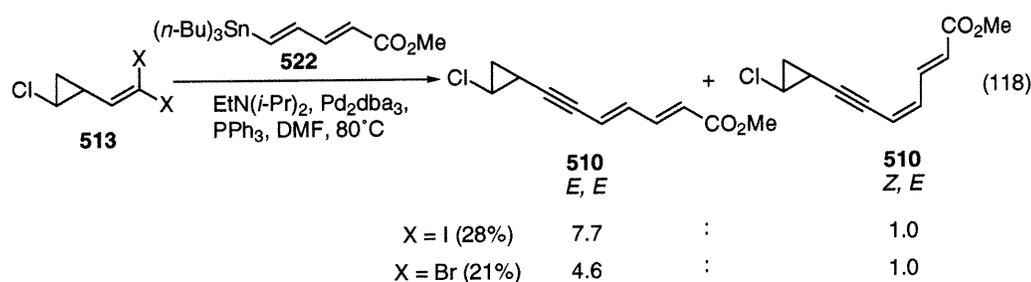


Schéma 57. Mécanisme proposé pour la réaction de Shen et Wang.

Afin d'effectuer la réaction de couplage décrite précédemment, le 1-chloro-2-(2,2-diiodovinyl)cyclopropane (**524**) était requis. Ce composé a donc été synthétisé par une réaction d'oléfination à l'aide d'un ylure de phosphonium diodé sur le chlorocyclopropylméthanal,²⁷⁶ préalablement généré par une réaction de Swern sur l'alcool (**465**) correspondant (équation 117). L'ylure de phosphonium diodé a été préparé par l'addition de triphénylphosphine sur l'iodoforme, suivi de l'addition de *tert*-butoxyde de potassium. Cette procédure «one pot» permet de préparer le diiodoalcène terminal (**524**) dans un rendement global de 68%.



L'ajout d'une quantité catalytique de tris(dibenzylidèneacétone) bis(palladium) à un mélange de dihalogénoalcène (**513**) et de dinénylétain (**522**) en présence de base de Hünig permet de générer la chaîne latérale de la Callipeltoside A (**510**) dans un rendement de 28% et de 21% pour le diiodo et le dibromoalcène respectivement (équation 118).



Il est plutôt surprenant de constater que sous ces conditions, la liaison double conjuguée à l'alcyne s'isomérise partiellement pour donner l'isomère *Z, E*. Le mécanisme d'isomérisation n'est pas clair, mais il est envisageable que l'addition-1,4 de la base de Hünig, par un mécanisme semblable à la Baylis-Hillman²⁷⁷ génère un énolate qui pourrait alors isomériser en éjectant la base. Différents isomères triénoïques (**526** et **528**) sont aussi observés, témoignant de la lenteur du processus d'élimination d'hydrures- β . En effet, si la transmétalement s'effectue sur le vinylpalladium (**527**), un triène non désiré (**528**) est obtenu. Par ailleurs, si le palladium s'insère dans le lien carbone-brome *cis* (**525**), l'élimination d'hydrure- β est impossible et le produit doit obligatoirement effectuer une réaction de Stille (schéma 58).

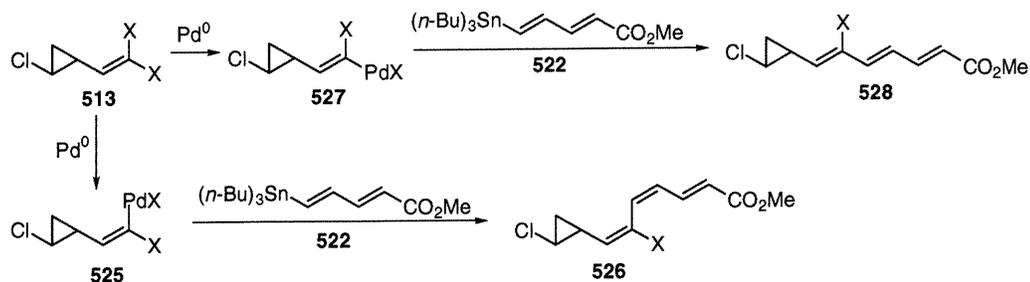
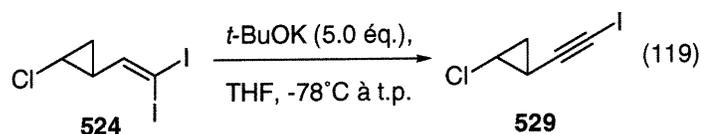
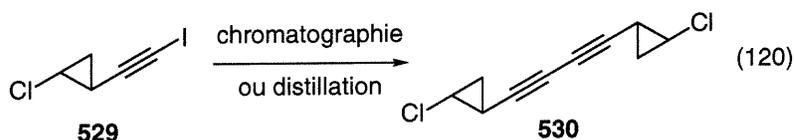


Schéma 58. Produits secondaires postulés lors du couplage au palladium du dihalogénoalcène.

Considérant les problèmes inhérents à cette méthodologie, nous avons considéré isoler l'iodoalcyne **529** avant de le soumettre au couplage au palladium avec le diénylétain. Cet iodoalcyne (**529**) est facilement synthétisé par une réaction d'élimination du diiodoalcène (**524**) à basse température à l'aide de 5.0 équivalents de *tert*-butoxyde de potassium (équation 119).



La purification de cet iodoalcyne (**529**) par distillation ou par chromatographie sur silice²⁷⁸ génère un produit secondaire possédant les mêmes signaux que le produit de départ par RMN proton, à l'exception du signal alcénique qui est absent. L'analyse par spectrométrie de masse permet d'établir une structure dimérique (**530**) pour ce produit secondaire (équation 120).



Par ailleurs, afin d'avoir une chaîne latérale pouvant s'insérer dans la synthèse de Hoyer et Zhao, nous avons considéré la préparation d'un fragment plus court (531) constitué des carbones C15 à C22 (schéma 59).

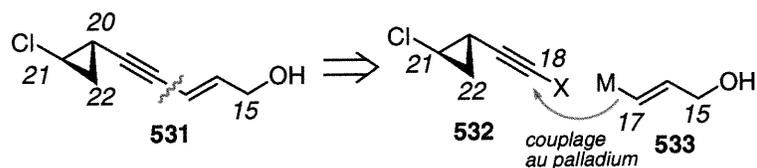
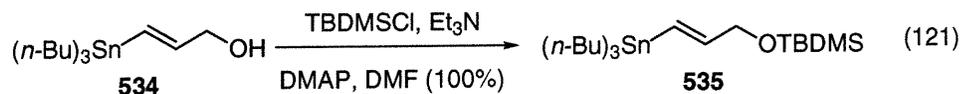
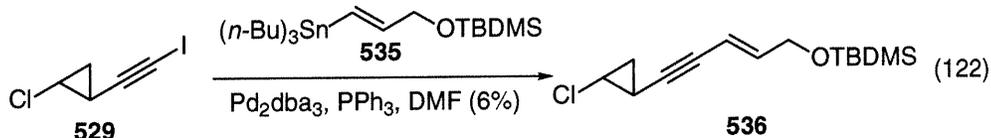


Schéma 59. Rétrosynthèse du fragment C15-C22.

Le précurseur stannylé au couplage de Stille, soit le (*E*)-1-tributylstannyl-3-*tert*-butyldiméthylsilanoxyprop-1-ène (535), a été synthétisé par silylation de l'alcool (534) correspondant (équation 121).



Le couplage de Stille entre l'iodoalcyne 529 et l'étainvinylique 535 en présence de diverses sources de palladium n'a toutefois donné que de très faibles rendements en ényne 536 (équation 122).



Un produit secondaire souvent isolé de ces réactions de Stille est le produit d'homocouplage (538) du vinylétain (535), provenant probablement du couplage entre un iodure vinylique (537) et un vinylétain (535). L'iodure vinylique (537) serait généré par un échange iode/étain se produisant parallèlement à la réaction de Stille (schéma 60).

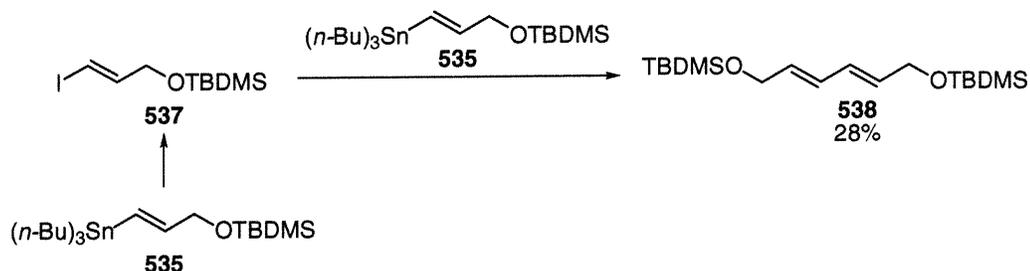
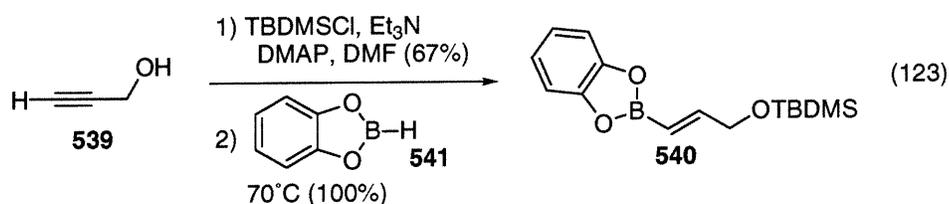
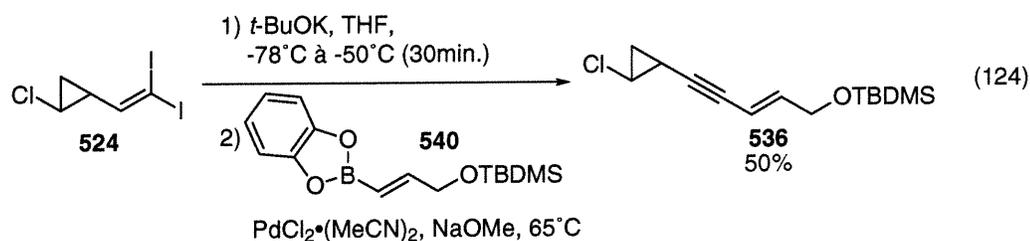


Schéma 60. Produit d'homocouplage isolé lors du couplage de Stille.

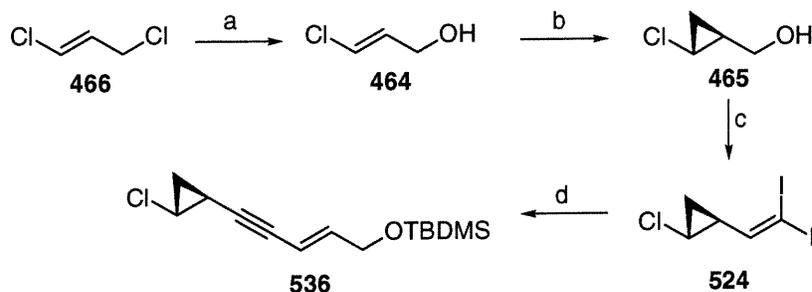
Il est bien connu que l'étape lente des couplages de Stille se situe au niveau de la transmétallation. Cependant, l'usage d'un partenaire ayant un caractère plus métallique devrait faciliter cette étape de transmétallation, et la réaction de Suzuki²⁷⁹ offre cette possibilité étant donné qu'elle implique un vinylboronate. Le vinylboronate requis (540) pour le couplage final est synthétisé par la condensation de catécholborane (541) sur le 1-(*tert*-butyldiméthylsilanoxy)prop-2-yne,²⁸⁰ préparé par simple protection de l'alcool propargylique²⁸¹ (539) (équation 123).



La réaction de couplage de Suzuki est finalement réalisée sur l'iodoalcyne,²⁸² généré *in situ* par l'élimination du diiodoalcène **524** (équation 124). Cette procédure «one pot» permet ainsi de générer la chaîne latérale désirée (**536**) dans un rendement de 50% isolé.



Le schéma 61 présente un résumé de la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A (**536**) comprenant les carbones C15 à C22. La convergence de l'approche pourrait permettre la synthèse d'analogues par l'incorporation de substituants sur le vinylboronate. Les étapes clés sont la cyclopropanation asymétrique et le couplage de Suzuki. Tous les essais de couplage de Stille ont échoués et un partenaire ayant un caractère métallique prononcé doit être utilisé avec l'iodoalcyne. Plusieurs intermédiaires tel que le chlorocyclopropylméthanal, l'iodoalcyne et le vinylboronate n'ont pas besoin d'être isolés et peuvent être utilisés *in situ* dans les étapes suivantes. Cette approche constitue donc la première synthèse de la chaîne latérale de Callipeltoside A.



(a) Na_2CO_3 (1.1 éq.), H_2O , 90°C , 80%; (b) méthyldioxaborolane (**189b**) (1.1 éq.), $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$, DME (2 X 2.0 éq.), 34%, 97% *ee*; (c) i) DMSO (2.73 éq.), ClCOCOCI (1.25 éq.), CH_2Cl_2 , -60°C ; alcool; Et_3N (5.60 éq.) ii) PPh_3 (2.0 éq.), CHI_3 (2.0 éq.), *t*-BuOK (2.0 éq.), 68%; (d) i) *t*-BuOK (2.5 éq.), -78°C à -50°C , THF, 30 min. ii) vinylboronate (**540**), $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{MeCN})_2$ (0.1 éq.), MeONa (2.2 éq.), THF, 65°C , 50%.

Schéma 61. Résumé de la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A.

6.7 Conclusions

En somme, ce chapitre a présenté des études sur la réaction de cyclopropanation d'halogéno- et de dihalogéno-propénols. Il a été démontré que la réaction de cyclopropanation asymétrique de Charette-Juteau peut être effectuée sur des halogéno-propénols et que l'énantiosélectivité est dictée par des effets stériques alors que le rendement est dicté par les effets électroniques. Dans la réaction de cyclopropanation de dihalogéno-propénols, il a été démontré que les effets stériques sont surpassés par les effets électroniques des halogènes et que les rendements en fonction de la nature de l'halogène varient selon la nature du carbénoïde. Finalement, une courte synthèse convergente de la chaîne latérale de la Callipeltoside A a été présentée, constituant la seule approche à ce fragment de ce macrolide naturel. La synthèse implique comme étapes clés la réaction de cyclopropanation asymétrique et une réaction de couplage de Suzuki.

CHAPITRE VII

Étude de la réaction d'halogénocyclopropanation et exploration de la réactivité des carbénoïdes halogénés

7.1 Antécédants et objectifs de recherche

L'analyse rétrosynthétique d'un halogénocyclopropylméthanol (542) permet d'établir trois disconnections impliquant toutes la combinaison d'alcènes et de carbénoïdes différents (schéma 62).

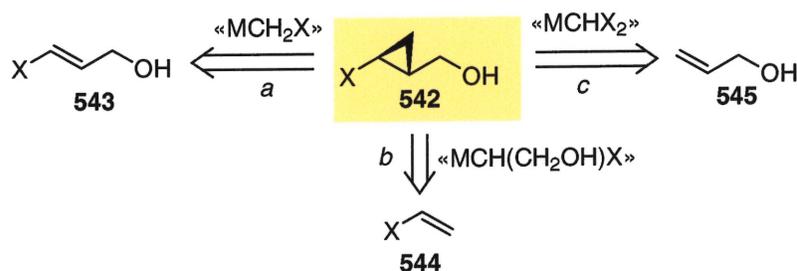


Schéma 62. Analyse rétrosynthétique d'un halogénocyclopropylméthanol.

L'approche *a* implique l'addition d'un carbénoïde non fonctionnalisé sur un alcool allylique halogéné (543).²⁰⁰ Cette approche présente le désavantage d'utiliser un substrat désactivé par la présence d'un halogène, mais présente toutefois l'avantage d'utiliser un carbénoïde non substitué. La réaction de cyclopropanation dans les conditions de Simmons-Smith étant stéréospécifique,¹⁹⁹ la relation stéréochimique des deux centres stéréogéniques du cyclopropane halogéné est fixée dans l'alcène de départ et est transposée sous les produits de réaction. Cette voie rétrosynthétique a été explorée au chapitre six et a été appliquée à la synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A.

Les approches *b* et *c* impliquent toutes deux l'addition d'un carbénoïde substitué, et la question de la diastéréosélectivité du nouveau centre stéréogénique formé doit alors être considérée. L'approche *b* présente de plus l'inconvénient d'utiliser un alcène électroniquement pauvre (544) ne pouvant pas diriger l'addition du carbénoïde, dû à l'absence de groupements fonctionnels directeurs.²⁸³ À notre connaissance, cette stratégie n'a jamais été utilisée dans la synthèse d'halogénocyclopropanes.

L'approche *c* implique l'addition d'un carbénoïde halogéné sur un alcool allylique (545) et, tout comme dans la stratégie *b*, la relation stéréochimique relative du centre stéréogénique halogéné est établie lors de l'halogénocyclopropanation (schéma 63). La stéréochimie de l'alcène est par ailleurs conservée lors de la réaction, puisqu'une addition *syn* est impliquée.

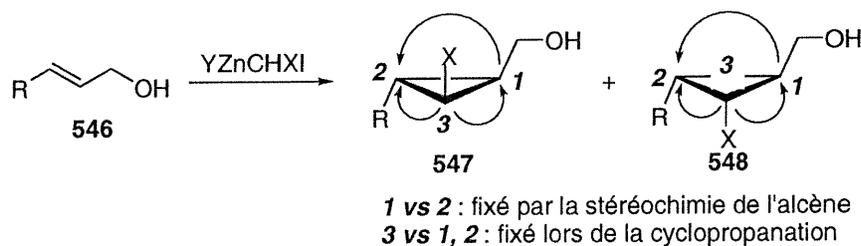


Schéma 63. Relations stéréochimiques relatives des centres stéréogéniques d'un halogénocyclopropylméthanol suite à l'halogénocyclopropanation.

Cette stratégie a été explorée pour la première fois il y environ un demi-siècle. En effet, les carbènes halogénés^{166, 180, 284} ont été utilisés pour la première fois dans une réaction d'halogénocyclopropanation en 1954, par Doering et Hoffmann.¹⁶⁷ Plusieurs publications rapportant l'usage de ces réactifs^{153, 165, 166, 168, 170, 171b, d, 173, 174, 218a, 224c} sont ensuite parues au cours des années suivantes et, dans la majorité des cas, ils ont été générés par la déprotonation d'un polyhalométhane.

Les carbènes halogénés ont fait l'objet de plusieurs études cinétiques et mécanistiques.^{168, 170} Il a entre autre été démontré que la déprotonation d'un polyhalométhane mène à une espèce divalente neutre à l'état singulet (schéma 64).

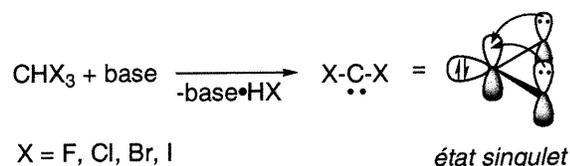


Schéma 64. Génération et structure de carbènes dihalogénés.

Les carbènes, à l'état singulet, possèdent une géométrie trigonale plane où le doublet libre occupe une orbitale hybridée sp^2 . Le carbone divalent possède aussi une orbitale p vide dans laquelle les doublets des halogènes sont délocalisés, amenant une importante stabilisation de l'espèce.

Köbrich rapporta, en 1966, les premiers exemples de carbénoïdes métalliques halogénés.^{285b} La méthode implique la formation d'un carbénoïde de lithium (549) suivi d'une transmétallation avec un sel de mercure ou de zinc (schéma 65).

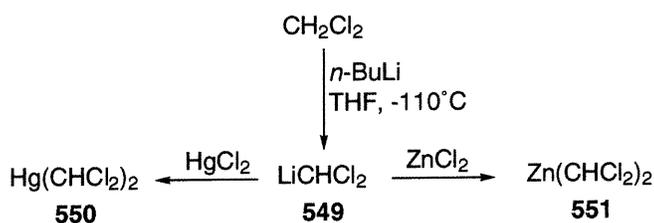
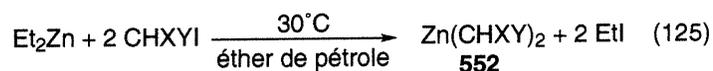


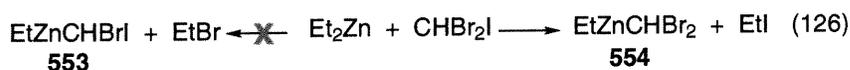
Schéma 65. Préparation de carbénoïdes halogénés selon la méthode de Köbrich.

Furukawa et Nishimura apportèrent une importante modification en 1971 en effectuant la première synthèse générale de carbénoïdes halogénés de zinc (552).^{193, 239} Ces carbénoïdes sont préparés par l'action de deux équivalents d'iodopolyhalogénométhane sur un équivalent de diéthylzinc (équation 125). La génération du carbénoïde est accompagnée de la formation de deux équivalents d'iodoéthane.

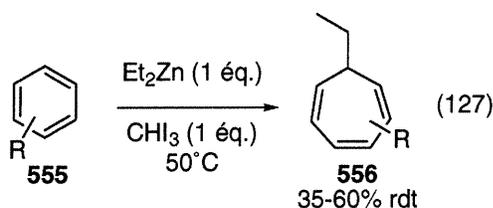


Plusieurs halogénométhanes peuvent être utilisés dans la formation de carbénoïdes halogénés. Cependant, les auteurs semblent attribuer une importance au fait que la formation du carbénoïde impliquerait la présence d'un iode.

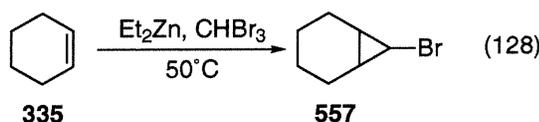
Le mécanisme proposé pour la formation du carbénoïde débute par un échange halogène-métal entre l'iode de l'halométhane et le diéthylzinc, pour générer le (dihalométhyl)éthylzinc (554) accompagné d'un équivalent d'iodoéthane. L'échange avec les autres halogènes n'est pas observé (équation 126).



Miyano effectua dans les années suivantes des études sur les carbénoïdes halogénés^{194c} et démontra entre autre leur capacité à réagir avec des cycles aromatiques (555) pour donner des cycloheptatriènes (556) (équation 127).^{194a, b}



Il démontra par ailleurs la possibilité d'effectuer une réaction de bromocyclopropanation en utilisant des carbénoïdes générés par l'action du diéthylzinc sur le bromoforme (équation 128).^{195, 196} De façon générale, les stéréoisomères *syn*, soient les composés les plus encombrés, sont obtenus majoritairement pour la réaction d'halogénocyclopropanation utilisant ces carbénoïdes. Les ratios sont cependant généralement faibles.



Le présent chapitre a comme objectifs d'étudier la formation et la stabilité des carbénoïdes halogénés et d'étudier les limites de la réaction d'halogénocyclopropanation d'alcools allyliques avec ces réactifs.

7.2 Étude de la réaction d'halogénocyclopropanation

7.2a Optimisation des conditions

À notre connaissance, la réaction d'halogénocyclopropanation sur des alcools allyliques n'a jamais été explorée. Des études sur la version racémique pourraient permettre le développement d'une version énantiosélective utilisant, comme promoteur chiral, le dioxaborolane développé dans notre

constantes de couplage et par expérience nOesy, est celui plaçant l'iode *syn* au groupement phényle. Une exception notoire est l'entrée 3, où le diastéréoisomère majoritaire est celui où l'iode est *syn* à l'alcool (560) plutôt qu'au phényle. Cette inversion, quoique très surprenante, n'est pas sans précédents puisque Miyano a observé un tel phénomène lors de l'iodocyclopropanation du cyclohexène en variant les conditions réactionnelles.^{194c}

Le cyclopropane non halogéné (561) est parfois isolé comme produit secondaire important (entrées 5, 6 et 7). Les cyclopropanes non halogénés ont été observés à l'état de traces lors de l'halogénocyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés, mais aucun mécanisme n'a jamais été proposé pour expliquer la formation de ceux-ci.^{194c, 196}

Les rendements isolés sont dans tous les cas inférieurs à 50% et le produit de départ n'ayant pas réagi et étant récupéré suite à la réaction ne suffit pas à expliquer les faibles rendements. En effet, des produits de décomposition sont aussi formés (*vide infra*).²⁸⁷ La température d'addition de l'iodoforme a un effet important et peut induire une inversion du centre iodé (entrée 2 *vs* 3). De façon générale, une température trop élevée entraîne la formation d'une quantité importante de produit non halogéné (561) (entrées 5, 6 et 7). Un excès d'iodoforme permet toutefois d'empêcher la formation du phénylcyclopropylméthanol (561) (entrée 4).

L'espèce formée par l'addition d'un équivalent d'iodoforme sur un équivalent d'alkoxyde d'éthylzinc (562) (entrée 8) implique possiblement une cyclopropanation intramoléculaire (schéma 66). Il est intéressant de noter que ces conditions ne génèrent pas de cyclopropane non halogéné (561), ce qui laisse croire qu'un excès de diéthylzinc est nécessaire pour mener à ce produit

secondaire. Ces conditions réactionnelles sont par ailleurs hautement diastéréosélectives.

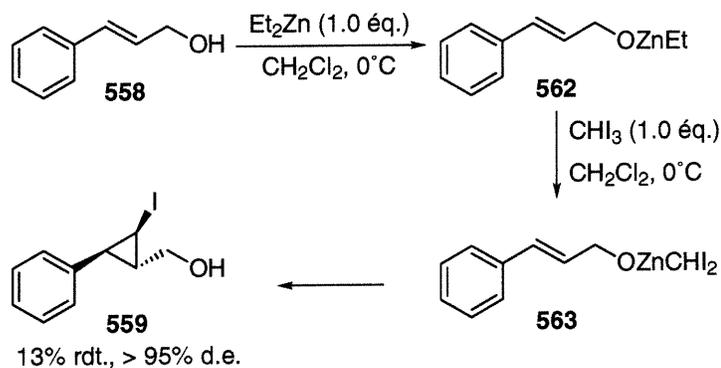
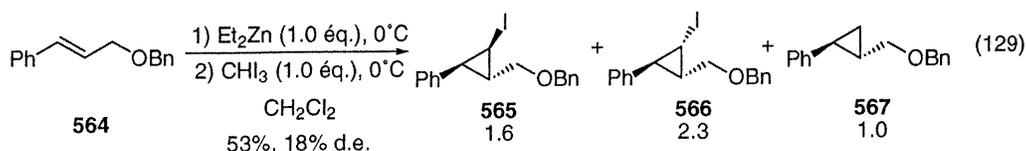


Schéma 66. Cyclopropanation intramoléculaire.

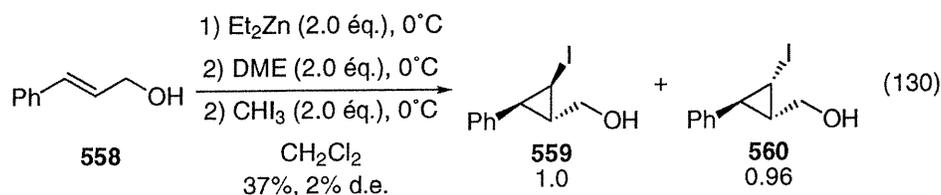
En somme, les meilleures conditions sont celles où deux équivalents de diéthylzinc sont ajoutés à l'alcool allylique suivi de deux équivalents d'iodoforme à basse température (entrée 2).

7.2b Origine de la diastéréosélectivité

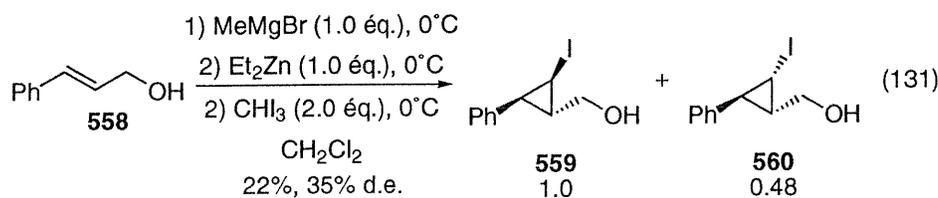
Afin de connaître le rôle de l'alkoxyde dans la diastéréosélectivité, l'halogénocyclopropanation a été effectuée sur l'éther benzylique de l'alcool cinnamylique (564) (équation 129). On constate alors une perte considérable de diastéréosélectivité, démontrant que l'alkoxyde a probablement un rôle important à jouer dans l'induction. Il est toutefois intéressant de noter que, contrairement à l'alcool allylique, cette stœchiométrie de réactifs engendre la formation du cyclopropane non halogéné (567), excluant l'hypothèse d'une déshalogénéation intramoléculaire par l'alkoxyde de zinc.



Une expérience impliquant du DME a ensuite été effectuée afin de stabiliser le carbénoïde par complexation avec le diméthoxyéthane et d'étudier le rôle du zinc dans l'induction (équation 130). Une fois de plus, une perte presque totale de diastéréosélectivité est observée, appuyant le fait que l'alkoxyde de zinc a un rôle important dans l'induction. La complexation des deux espèces zinciques abaisserait donc la diastéréosélectivité. Cette procédure empêche cependant la formation du cyclopropane non halogéné.



La préformation d'un alkoxyde de magnésium entraîne aussi une chute considérable de la diastéréosélectivité (équation 131).

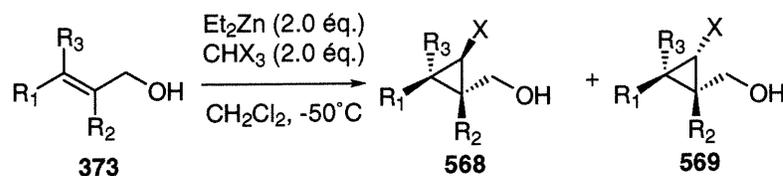


En somme, toutes les expériences effectuées tendent à démontrer le rôle de l'alkoxyde de zinc dans l'induction diastéréosélective. Le zinc de cet alkoxyde doit de plus être accessible et doit avoir un caractère acide puisque l'ajout de DME entraîne une perte presque totale de diastéréosélectivité. Nous reviendrons plus loin sur l'origine de la diastéréosélectivité.

7.3 Application de la réaction d'halogénocyclopropanation à d'autres substrats

Afin d'en apprendre plus sur la réaction d'halogénocyclopropanation, divers substrats (**373**) ont été soumis aux conditions réactionnelles développées précédemment (tableau 48).

Tableau 48. Application de la réaction d'halogénocyclopropanation à la synthèse de divers halogénopropénols.



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	X	Alcène	Rdt ^a	Cyclopropane	Ratio ^b
1	H	H	<i>n</i> -Pr	Br	570	28% ^c	576 : 577	1 : 4.2
2	H	H	<i>n</i> -Pr	I	570	62% ^c	578 : 579	1 : 3.0
3	<i>n</i> -Pr	H	H	Br	571	35% ^d	580 : 581	6.6 : 1
4	<i>n</i> -Pr	H	H	Br	571	50%	580 : 581	5.4 : 1
5	<i>n</i> -Pr	H	H	I	571	30%	582 : 583	1 : 1.7
6	Me	H	Me	Br	572	61%	584 : 585	1 : 2.2
7	Me	H	Me	I	572	64% ^e	586 : 587	> 1 : 40
8	Me	H	Me	I	572	43%	586 : 587	1 : 10
9	H	H	TIPSOCH ₂	Br	573	43%	588 : 589	1.7 : 1.0
10	H	H	Ph	Br	574	87%	590 : 591	1 : 7.3
11	Ph	H	H	Br	558	29%	592 : 593	5.8 : 1
12	Ph	H	H	I	558	21%	559 : 560	> 40 : 1
13	Cl	H	H	I	464	32%	594 : 595	3.5 : 1
14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	I	575	n.d.	596 : 597	4.1 : 1

^a Rendements calculés sur les produits purs isolés après chromatographie sur silice. ^b Ratios calculés par RMN ¹H. ^c Carbénoïde préformé à -20°C. ^d Réaction effectuée à -20°C. ^e Réaction effectuée à 0°C.

Dans ce tableau, les carbénoïdes dibromés, générés par l'action du diéthylzinc sur le bromoforme, ont été testés et ont mené aux monobromocyclopropanes correspondants (entrées 1, 3, 4, 6, 9, 10 et 11). Contrairement aux carbénoïdes diiodés, les carbénoïdes formés à partir du bromoforme ne génèrent pas de cyclopropanes non halogénés, démontrant la nécessité de l'iode dans le mécanisme menant à ce produit secondaire.

Généralement, les monobromocyclopropanes sont obtenus avec des rendements légèrement supérieurs aux monoiodocyclopropanes. Les diiodocarbénoïdes de zinc semblent en effet plus réactifs que les analogues bromés, menant ainsi à plusieurs produits de décomposition.²⁸⁸

De façon générale, l'iodoforme et le bromoforme mènent au même diastéréoisomère majoritaire (entrées 1, 6 et 11 *vs* 2, 7 et 12 respectivement). La stéréochimie du centre halogéné formé est toutefois difficile à rationaliser puisqu'elle varie d'un substrat à l'autre. Des effets stériques et électroniques semblent être impliqués dans l'état de transition, éloignant parfois l'halogène de l'alkoxyde (entrées 3, 4, 9, 11, 12, 13 et 14) et l'amenant du même côté dans d'autres cas (entrées 1, 2, 5, 6, 7, 8 et 10). La nature du groupement alkyle a un rôle important à jouer dans la diastéréosélectivité puisque le remplacement d'un groupement propyle par un (tri(isopropyl)silyloxy)méthyle entraîne une inversion de sélectivité (entrée 1 *vs* 9). Il semble que l'halogène du centre stéréogénique formé préfère être *syn* au groupement alkyle (entrées 1, 2, 3, 4, 6, 7 et 8), ou au groupement phényle (entrée 10, 11 et 12), ou à l'halogène (entrée 13). Le fait que l'halogène se retrouve *syn* à l'alcool dans le diméthylhalogénocyclopropylméthanol démontre que l'alkoxyde a aussi un rôle à jouer dans la diastéréosélectivité. Un alcool trisubstitué tel que le cyclohexèneméthanol (575) donne beaucoup de produits secondaires, ne permettant pas une analyse fiable (entrée 14).

7.4 Proposition d'un mécanisme et d'un état de transition pour la réaction d'halogénocyclopropanation

Basé sur les résultats obtenus précédemment, un mécanisme pour l'halogénocyclopropanation peut être avancé. Il faut toutefois préciser que les équilibres de Schlenk compliquent considérablement le mécanisme et plusieurs espèces peuvent de ce fait être impliquées. Néanmoins, la première étape consiste en la formation de l'alkoxyde d'éthylzinc (**562**) par l'ajout de deux équivalents de diéthylzinc sur l'alcool allylique **558** (schéma 71). Un équivalent de diéthylzinc demeure alors intact. L'addition de deux équivalents d'iodoforme génère alors différents carbénoïdes, dont le bis(diiodométhyl)zinc, qui peut alors effectuer la cyclopropanation. L'état de transition proposé (**598**) implique une activation de l'iode du carbénoïde par le zinc de l'alkoxyde.²⁸⁹

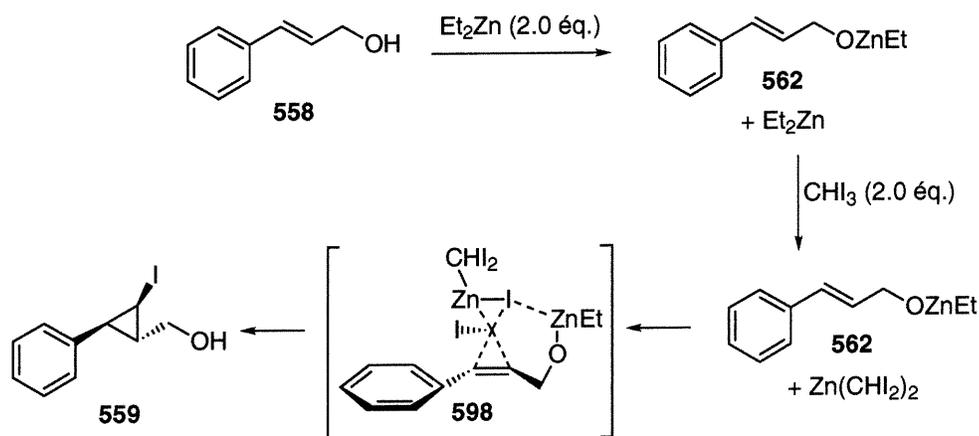
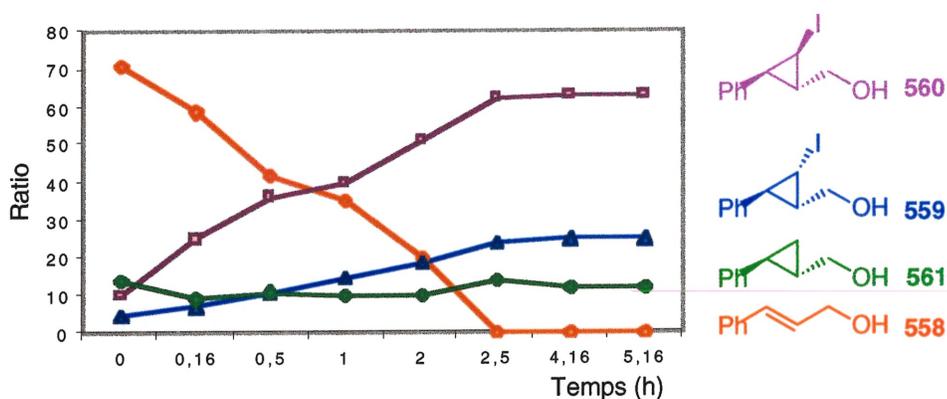


Schéma 67. Mécanisme proposé pour la réaction d'halogénocyclopropanation.

7.5 Recherche du mécanisme menant au cyclopropane non halogéné

Afin de connaître le mécanisme de formation des produits non halogénés, une étude cinétique a été effectuée en prélevant des aliquots d'une réaction d'iodocyclopropanation à différents moments et en calculant le ratio des différents produits (graphique 3).

Graphique 3. Ratio des produits formés lors de l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamylique en fonction du temps.



Cette étude permet tout d'abord de constater que la réaction d'iodocyclopropanation, dans ces conditions, est complète après approximativement deux heures et demi. Ensuite, on peut voir que le cyclopropane non halogéné 561 est entièrement généré dès les premiers instants de la réaction. La formation du phénylcyclopropylméthanol correspond donc au moment où l'alcène se trouve en présence d'un excès de réactifs. On remarque ensuite que la diastéréosélectivité (courbe en violet *vs* courbe en bleue) augmente à mesure que la réaction progresse.

Puisque le produit non halogéné est entièrement formé lors des premiers moments de la réaction, il semble peu probable que celui-ci découle

d'une dégradation d'un des halogénocyclopropanes (schéma 68). En effet, un tel mécanisme entraînerait une augmentation constante du ratio de cyclopropane non halogéné à mesure que l'iodocyclopropane **599** serait formé.

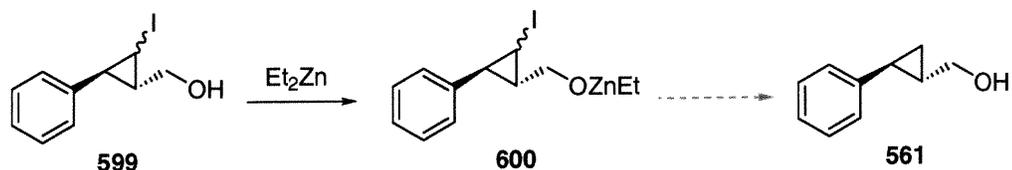
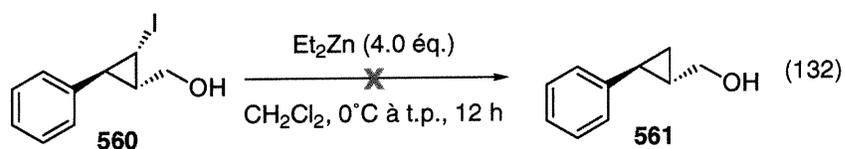
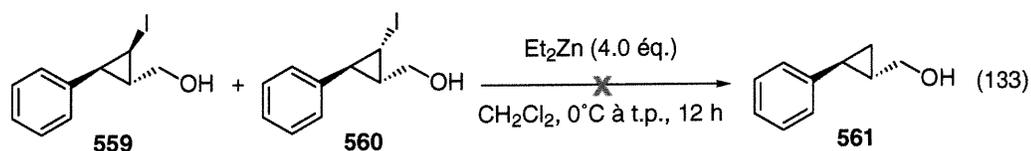


Schéma 68. Hypothèse de formation du phénylcyclopropylméthanol *via* une décomposition de l'iodocyclopropylméthanol.

Afin de vérifier cette hypothèse, le *cis, trans*-1-iodo-2-phénylcyclopropylméthanol (**560**) a été soumis à l'action de quatre équivalents de diéthylzinc (équation 132). Après une nuit à t.p., le cyclopropane iodé de départ a été retrouvé sans aucune évidence de décomposition. Il apparaît donc évident que l'alkoxyde de l'iodocyclopropane *cis* ne peut réagir de façon intramoléculaire avec l'iode.



Maintenant que nous savons que cet isomère est stable en présence d'un large excès de diéthylzinc, qu'en est-il du second isomère? L'action de quatre équivalents de diéthylzinc sur un mélange des deux isomères du cyclopropane iodé permet de confirmer la stabilité du second isomère (équation 133) puisque le mélange retrouvé à la fin de l'expérience a exactement la même composition qu'au départ.



La décomposition de l'iodocyclopropane (559) pourrait toutefois s'effectuer *via* un mécanisme radicalaire. En effet, sous les conditions réactionnelles, un radical Y^\bullet pourrait arracher l'iode du cyclopropylméthoxyde 599 pour former le radical 601 qui mènerait alors au cyclopropane déshalogéné 561 par abstraction d'hydrogène (schéma 69).

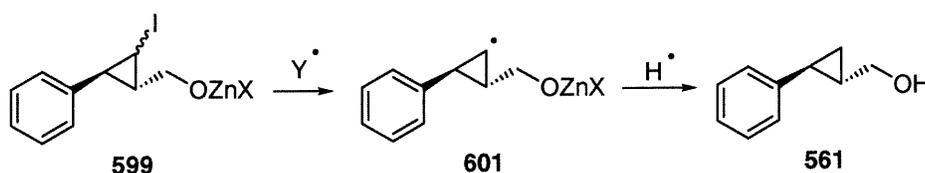


Schéma 69. Mécanisme envisageable de déshalogénéation radicalaire de l'iodocyclopropane.

Évidemment, la nature des radicaux demeure incertaine, mais ceux-ci pourraient possiblement être générés par l'action du diéthylzinc sur l'iodoforme en présence d'une quantité catalytique d'oxygène. Cette hypothèse est appuyée par des expériences menées par Miyano qui démontrent un effet accélérateur dans la formation de carbénoïdes halogénés causé par l'oxygène, laissant présumer la présence d'espèces radicalaires.¹⁹⁶

Afin de vérifier cette hypothèse, une expérience photochimique en présence de diéthylzinc a été réalisée sur deux iodocyclopropanes (schéma 70). Un piégeage à l'eau lourde permet de vérifier la formation potentielle d'un cyclopropylzincique.

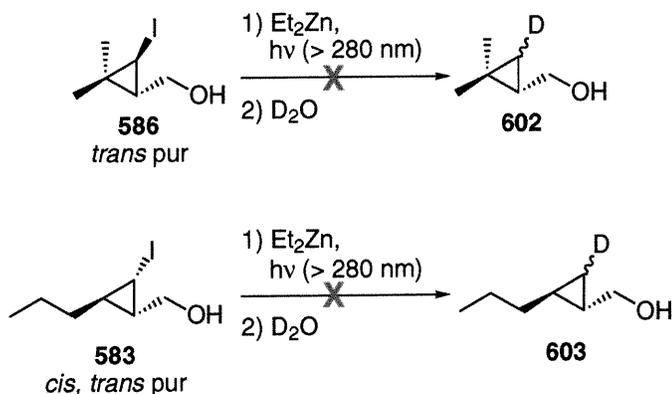
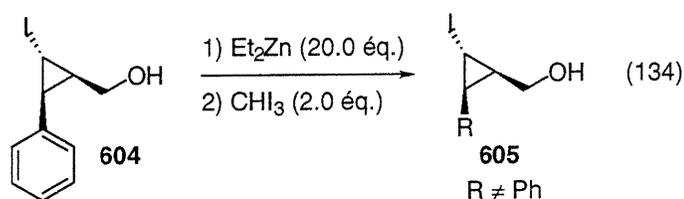


Schéma 70. Expériences d'irradiation d'iodocyclopropanes en présence de diéthylzinc.

Cette méthode a été développée dans notre groupe de recherche pour la préparation d'organozincs et implique un échange iode métal sous des conditions photochimiques.²⁹⁰ Cependant, dans ce cas-ci, aucun échange ne se produit puisque le produit déshalogéné n'est pas observé. Aucune isomérisation du centre halogéné n'est par ailleurs observée. Cette isomérisation du centre stéréogénique iodé aurait en effet témoigné d'un échange réversible où l'équilibre aurait été déplacé vers l'iodocyclopropane.

Nous savons donc jusqu'à présent que le cyclopropane non halogéné est formé dès les premiers instants de la réaction, que la proportion de ce produit secondaire augmente lorsque la température augmente et qu'il ne semble pas provenir de la décomposition des iodocyclopropanes. Il apparaît donc que ce cyclopropane non halogéné serait formé par un mécanisme différent de l'iodocyclopropanation, impliquant par le fait même un carbénoïde distinct. Nous verrons plus loin d'autres évidences permettant d'établir un chemin mécanistique plus précis pour la formation de ce produit.

Avant de poursuivre, il est toutefois important de s'assurer de la stabilité des iodocyclopropanes face aux carbénoïdes halogénés générés dans les conditions réactionnelles. Miyano a entre autre rapporté la décomposition d'iodocyclopropanes à 50°C en présence d'iodure de zinc (II), menant au cyclopropane non halogéné correspondant de même qu'à des produits d'ouverture.^{194c} Le *trans, cis*-iodophénylcyclopropylméthanol (**604**) a donc été soumis aux conditions réactionnelles d'halogénocyclopropanation (équation 134).



La longue durée de réaction permet la décomposition lente du carbénoïde de manière à générer des sels de zinc. Le choix du composé repose sur le fait que l'iode est très accessible dû à l'absence de groupements fonctionnels en relation *syn*. Par ailleurs, le groupement phényle sert de sonde afin d'investiguer sa réactivité vis-à-vis du carbénoïde. D'autre part, l'alcool ne peut pas diriger l'approche d'un carbénoïde vers le centre halogéné. En somme, ce composé permet d'isoler les divers groupements fonctionnels du cyclopropane.

Le résultat obtenu est très intéressant puisque le centre iodé semble résister aux conditions réactionnelles. Cependant, le groupement phényle est totalement détruit sous ces conditions. À noter qu'un large excès de diéthylzinc a été utilisé afin de simuler les conditions qui semblent propices à la formation du cyclopropane non halogéné, tel que démontré précédemment. Le fait que le groupement phényle réagisse en présence d'un iodocarbénoïde de zinc n'est pas surprenant et confirme les résultats obtenus

par Miyano¹⁹⁴ démontrant l'addition de tels carbénoïdes sur des aromatiques. Les produits de décomposition obtenus sont probablement des produits de cyclopropanation du cycle aromatique (607) qui subissent une ouverture pour générer un carbocation tropylium (608) qui additionne alors un groupement éthyle (schéma 71). Cette réaction secondaire importante expliquerait aussi les faibles rendements obtenus pour l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamylique.

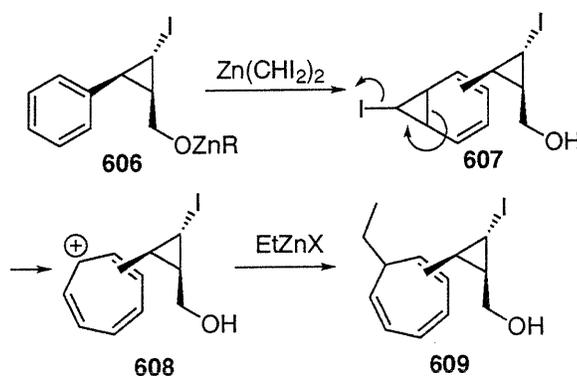


Schéma 71. Mécanisme postulé pour la décomposition de l'iodophénylcyclopropylméthanol.

7.6 Utilisation d'autres halogénocarbénoïdes dans la réaction d'halogénocyclopropanation

Nous savons que l'iodoforme et le bromoforme peuvent générer des carbénoïdes sous l'action du diéthylzinc. Pouvons-nous étendre la méthode à la synthèse d'un carbénoïde triiodé (610) qui permettrait d'accéder aux cyclopropanes diiodés (612) (schéma 72)?

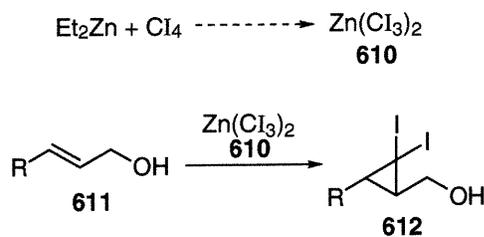
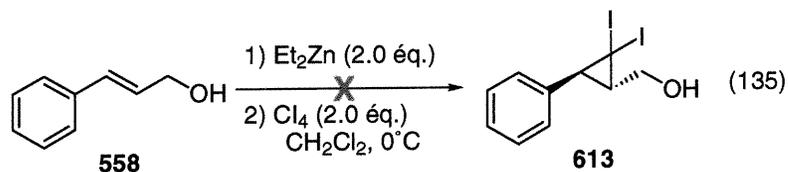


Schéma 72. Stratégie de synthèse de diiodocyclopropanes.

Malheureusement, toutes les tentatives de diiodocyclopropanation de l'alcool cinnamylique utilisant le tétraiodométhane ont échoué (équation 135).



Afin de connaître l'origine du problème, une étude spectroscopique par React-IR™ a été effectuée lors de la formation du carbénoïde triiodé. Dans cette expérience, l'iodoéthane formé lors de l'échange iode-zinc est suivi par la progression de la bande à 1204 cm^{-1} (figure 39).

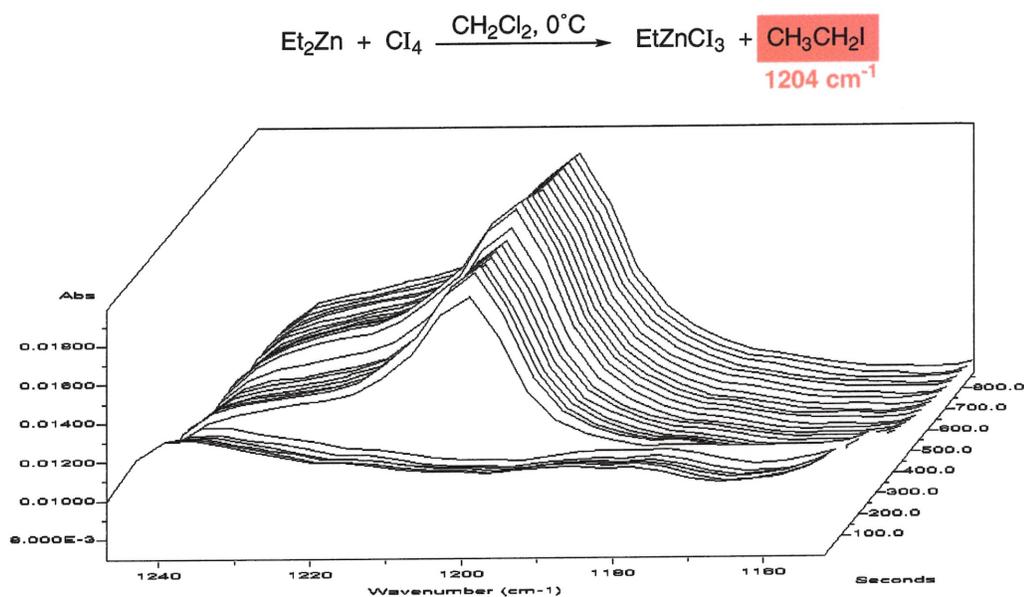


Figure 39. Étude spectroscopie sur la formation du (triiodométhyl)éthylzinc.

L'analyse par spectroscopie infrarouge démontre qu'il y a formation d'iodoéthane lors de l'addition de diéthylzinc sur le tétraiodométhane, appuyant ainsi la formation du (triiodométhyl)éthylzinc. La décoloration de la solution rouge caractéristique du tétraiodométhane lors de l'addition du diéthylzinc démontre par ailleurs qu'une réaction se produit.

L'absence de diiodocyclopropanation pourrait ainsi être due à l'encombrement imposé par la présence des trois iodes sur le carbénoïde, empêchant l'attaque de l'alcène (figure 40).

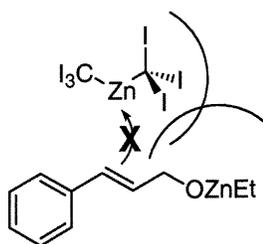
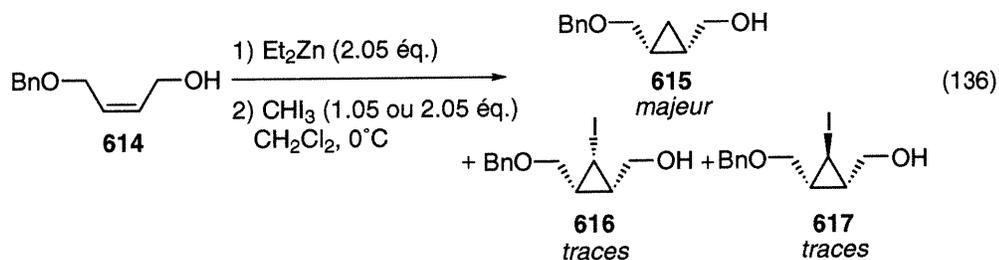


Figure 40. Encombrement stérique imposé par la présence des iodes sur le bis(triiodométhyl)zinc lors de l'halogénocyclopropanation.

Le fait que le IME_2CZnI permette la synthèse de cyclopropanes diméthylés ne concorde cependant pas avec l'hypothèse de l'encombrement stérique.²⁹¹ Il serait donc possible que la lenteur du carbénoïde à réagir laisse place à une réaction de décomposition du réactif. À la lumière de ces résultats, il semble que la synthèse de diiodocyclopropanes ne peut être effectuée sous ces conditions.

7.7 Retour sur l'origine du cyclopropane non halogéné dans la réaction d'halogénocyclopropanation : analyse des différents mécanismes

À notre grande surprise, l'iodocyclopropanation du *cis*-(benzyloxyméthyl)butène-2 (614) a mené uniquement au cyclopropane non halogéné (615) (équation 136).



Ce résultat apporte un élément de plus dans l'élucidation du mécanisme menant aux cyclopropanes non halogénés lors de l'iodocyclopropanation. En effet, il est maintenant clair que le mécanisme dépend en très grande partie du substrat. Celui-ci possède la particularité d'avoir deux groupements en relation *cis*. Mais cette caractéristique à elle seule ne peut pas expliquer la formation du cyclopropane non halogéné comme produit majoritaire puisque les alcènes *cis* testés au tableau 48 n'ont donné que des traces des cyclopropanes non halogénés. Le *cis*-(benzyloxyméthyl)butènol (**614**) possède toutefois une particularité unique comparativement aux autres alcènes testés, soit la présence d'un groupement alkyle fonctionnalisé pouvant chélater des espèces acides. L'hypothèse émise ici implique donc un cyclopropylzinc (**618**) qui, après hydrolyse, mènerait au cyclopropane non halogéné (**615**) correspondant (schéma 73).

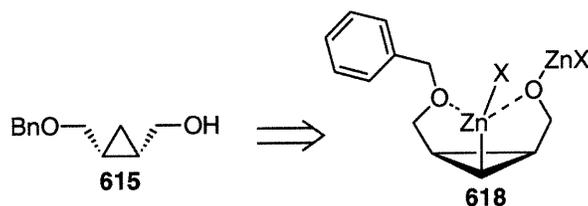
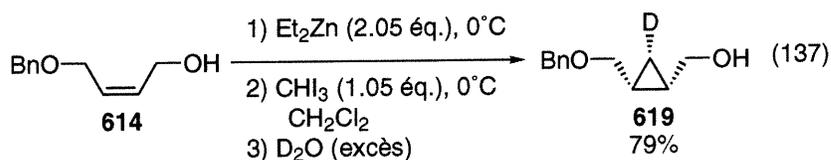


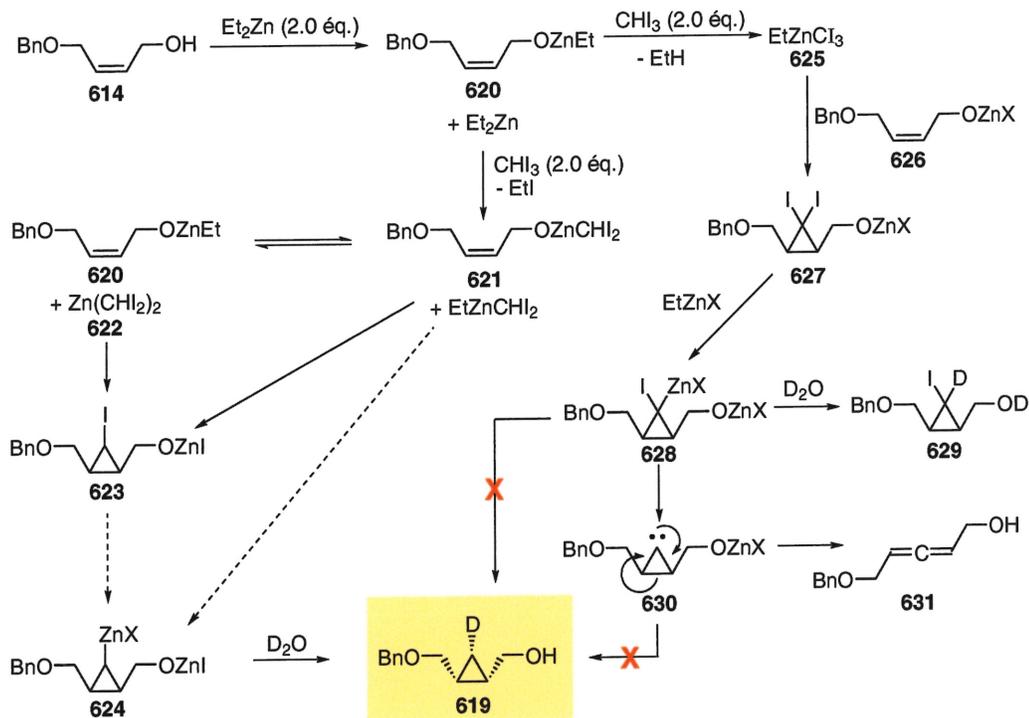
Schéma 73. Origine du cyclopropane non halogéné.

Une expérience de quench à l'eau lourde permet de confirmer cette hypothèse (équation 137).



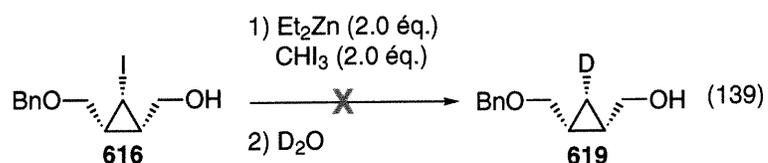
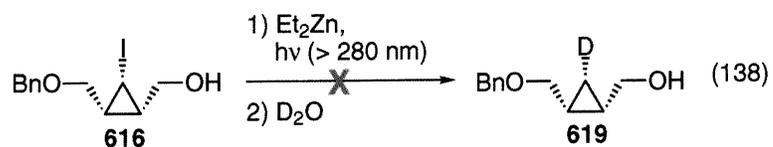
L'analyse spectroscopique du produit obtenu confirme l'incorporation du deutérium, tel qu'indiqué par la présence d'un triplet à 8.36 ppm sur le spectre de RMN ^{13}C . La disparition du signal associé au proton *cis* du méthylène du cyclopropane non halogéné appuie aussi l'incorporation du deutérium. Par ailleurs, le triplet observé à 0.80 ppm, ayant une constante de couplage de 8.20 Hz, permet de confirmer la stéréochimie *syn* du deutériocyclopropane. De plus, une expérience nOesy effectuée sur le produit deutéré appuie la stéréochimie proposée pour ce produit.

Nonobstant les informations accumulées, la proposition d'un mécanisme expliquant la formation du cyclopropane non halogéné demeure difficile et grandement compliquée par les nombreux équilibres entre les diverses espèces de zinc. Néanmoins, le mécanisme débute probablement par la formation d'un alkoxyde de zinc (620) (schéma 74). L'ajout d'iodoforme mène alors à plusieurs carbénoïdes de zinc en équilibre entre eux. L'alkoxyde de diiodométhylzinc (621) et le diiodométhyléthylzinc (EtZnCHI_2) peuvent mener au bis(diiodométhyl)zinc (622) et à l'alkoxyde d'éthylzinc (620). La cyclopropanation intra- ou intermoléculaire mènerait ainsi à l'iodocyclopropane (623), parfois observé sous forme de traces. Il serait alors possible qu'une décomposition de l'iodocyclopropane (623) mène au cyclopropylzinc (624), quoiqu'aucune évidence appuyant cette voie n'ait été obtenue (*vide supra*). La déprotonation de l'iodoforme par le diéthylzinc mènerait, en principe, à un carbénoïde trihalogéné (625) qui génèrerait un diiodocyclopropane (627). Il serait envisageable que ce dernier effectue un échange halogène-métal pour mener à un cyclopropyl carbénoïde (630). Cependant, la décomposition de cette espèce mène à un alcool allylique (631) ou à l'iodocyclopropane (629) correspondant, plutôt qu'au cyclopropane non halogéné (619). Il a par ailleurs été démontré précédemment que la cyclopropanation par un carbénoïde trihalogéné n'est pas un processus favorisé.

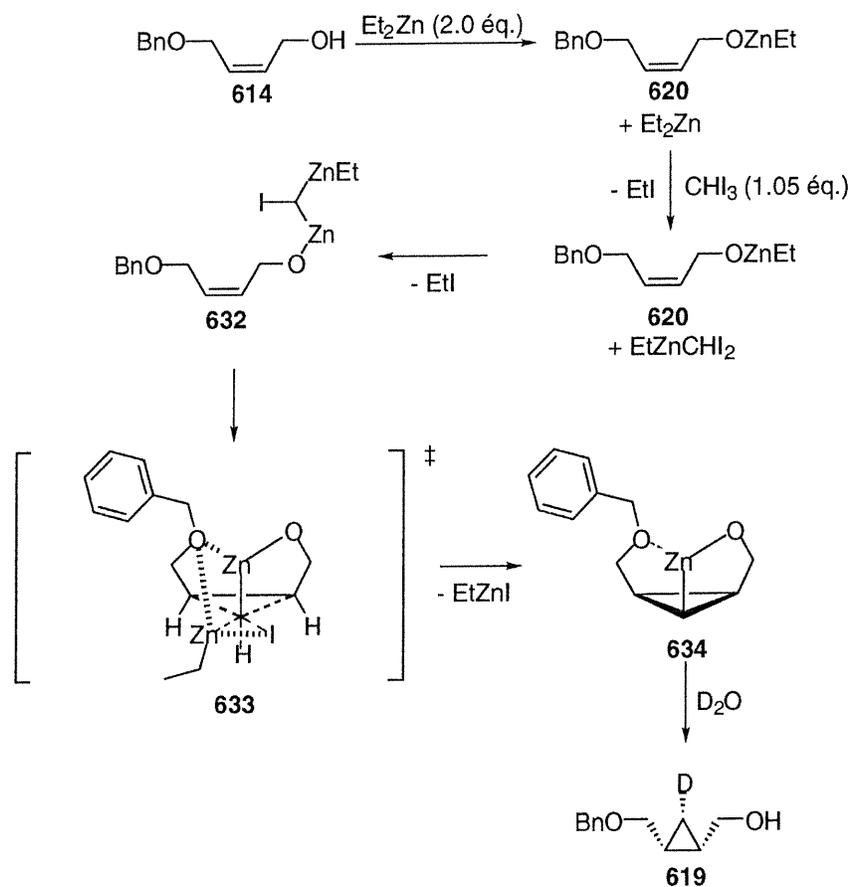


Sch\u00e9ma 74. Analyse des m\u00e9canismes pouvant mener au cyclopropylzinc.

Afin de v\u00e9rifier la stabilit\u00e9 du cyclopropane iod\u00e9 d\u00e9riv\u00e9 du *cis*-(benzyloxym\u00e9thyl)but\u00e9nol, ce dernier a \u00e9t\u00e9 soumis aux conditions photochimiques d\u00e9crites pr\u00e9c\u00e9demment (\u00e9quation 138), de m\u00eame qu'\u00e0 l'action du carb\u00e9no\u00efde diiod\u00e9 d\u00e9riv\u00e9 du di\u00e9thylzinc et de l'iodoforme (\u00e9quation 139). Le r\u00e9sultat est surprenant puisque sous ces conditions, le cyclopropane deut\u00e9r\u00e9 619 n'est pas observ\u00e9.



La dernière option pour expliquer la formation du cyclopropylzinc impliquerait un carbénoïde différent et distinct incorporant deux zincs et un iode, c'est-à-dire un carbénoïde de type *gem*-dimétallique.^{292, 293} Le schéma 75 présente donc le mécanisme postulé pour la formation du cyclopropylzinc impliquant un carbénoïde de type *gem*-dimétallique. Le mécanisme est donné pour un équivalent d'iodoforme afin de le simplifier et puisque sous ces conditions, le cyclopropane deutéré est aussi obtenu.



Sch\u00e9ma 75. M\u00e9canisme postul\u00e9 pour la formation du cyclopropylzincique impliquant un carb\u00e9no\u00efde de type *gem*-dim\u00e9tallique.

Le m\u00e9canisme d\u00e9bute par la formation de l'alkoxyde d'\u00e9thylzinc (**620**) suite \u00e0 l'ajout des deux \u00e9quivalents de di\u00e9thylzinc. L'ajout d'un \u00e9quivalent d'iodoforme g\u00e9n\u00e8rerait alors le carb\u00e9no\u00efde halog\u00e9n\u00e9 de Furukawa (EtZnCHI_2) qui r\u00e9agirait avec le groupement \u00e9thyle de l'alkoxyde de zinc. La

présence du groupement éther sur le substrat permettrait par ailleurs d'amener les deux réactifs à proximité, facilitant l'échange halogène-métal. La métallo-cyclopropanation s'effectuerait ensuite *via* un état de transition (633) où les deux métaux sont chélatés par l'alkoxyde *et* l'éther. L'activation de l'iode dans l'état de transition s'effectuerait par la chélation par le zinc. Ce mécanisme mène alors au cyclopropylzinc (634) *syn*, tel que déterminé par quench à l'eau lourde. La nécessité d'avoir un alkoxyde de zinc vient appuyer ce mécanisme.

Le cyclopropylzinc (624) généré lors de l'iodocyclopropanation du *cis*-(benzyloxyméthyl)buténol (614) ouvre la voie à plusieurs dérivés, tel qu'illustré au schéma 76. Tel que démontré précédemment, un quench aqueux permet de générer le dérivé déshalogéné 615 alors qu'un quench à l'eau lourde donne accès au dérivé deutéré 619.

Tel que démontré par Normant,^{292d} le cyclopropylzinc pourrait aussi mener au vinylcyclopropane 635 par addition conjuguée du cyclopropylcuivre sur un propiolate, à l'amine 636 par addition sur un hémiaminal, au dérivé iodé 637 par réaction avec l'iode, à la cétone 638 par réaction avec un chlorure d'acide, au dérivé 639 par allylation ou au composé 640 par couplage de Suzuki avec un iodure vinylique.

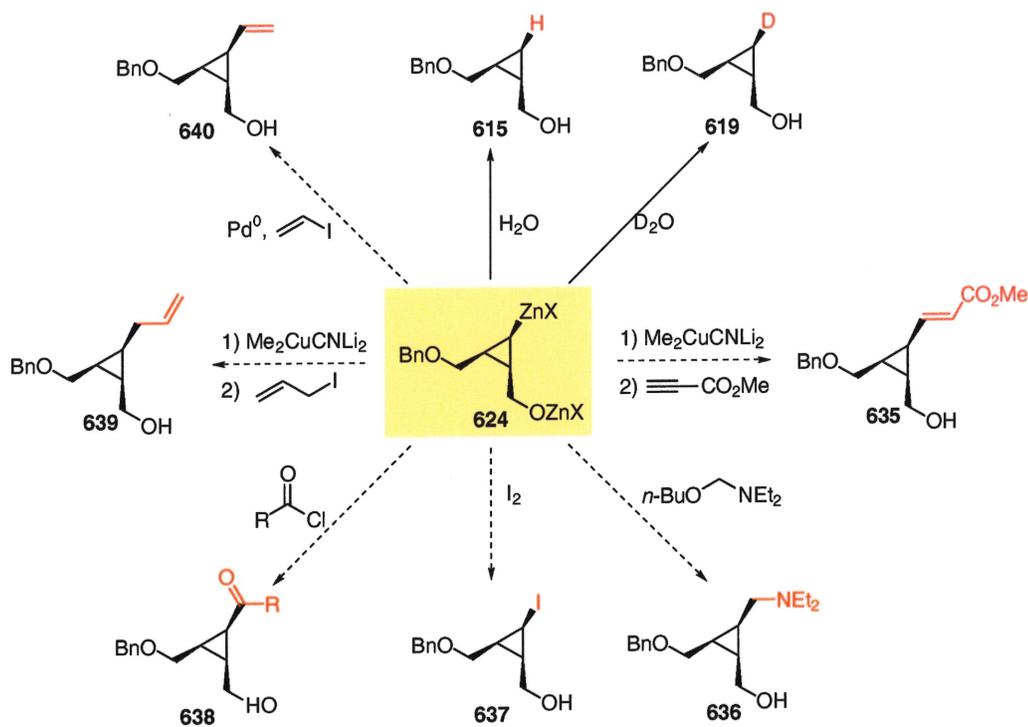


Schéma 76. Utilisations synthétiques du cyclopropylzinc.

7.8 Conclusions

Dans ce chapitre, la réaction d'halogénocyclopropanation d'alcools allyliques a été explorée. L'étude de la version racémique est un pré-requis au développement d'une version énantiosélective utilisant le dioxaborolane. Il a entre autre été démontré que la réaction d'iodocyclopropanation et de bromocyclopropanation d'alcools allyliques peut être effectuée et que d'excellentes diastéréosélectivités sont obtenues dans certains cas. Il a aussi été démontré que l'alkoxyde a un rôle important à jouer dans la diastéréosélectivité, mais que l'induction varie aussi selon la géométrie de l'alcène utilisé. Le cyclopropane non halogéné a été retrouvé comme produit

secondaire et un mécanisme impliquant un carbénoïde *gem*-dimétallique a été postulé pour expliquer la formation de ce produit. Finalement, il a été démontré que le carbénoïde formé à partir du tétraiodométhane peut être formé, mais que la diiodocyclopropanation ne peut s'effectuer.

Conclusions sur la deuxième partie

Nous avons vu, dans la seconde partie du présent ouvrage, que les propriétés des halogénocyclopropanes sont souvent modifiées par la présence des halogènes. Nous avons par ailleurs vu plusieurs réactions utilisant les halogénocyclopropanes et menant à multiples dérivés. Même si les publications sur les cyclopropanes halogénés sont très nombreuses, il n'existe toujours pas de méthode stéréosélective efficace et générale permettant l'accès rapide aux halogénocyclopropanes. Dans un premier temps, la réaction de cyclopropanation asymétrique d'halogénopropénols en présence du dioxaborolane a été explorée et il a été démontré que les effets stériques dictent l'énantiosélectivité alors que les effets électroniques affectent le rendement. Le *trans*-chlorocyclopropylméthanol, fragment clé de la chaîne latérale de la Callipeltoside A, a été préparé avec une excellente énantiosélectivité. La synthèse de la chaîne latérale de la Callipeltoside A a ensuite été réalisée en quatre étapes seulement. La réaction d'halogénocyclopropanation à l'aide de carbénoïdes halogénés a ensuite été investiguée et il a été démontré que d'excellentes diastéréosélectivités peuvent être obtenues dans certains cas. L'étude de cette réaction nous a finalement mener à la découverte fortuite d'un cyclopropylzinc. Ce dernier semble provenir d'une métallo cyclopropanation à partir d'un carbénoïde de type *gem*-dimétallique. Cette observation ouvre la porte sur plusieurs dérivés, accessibles à partir du cyclopropylzincique. Encore plus important, cette étude permet une meilleure compréhension du mécanisme menant aux cyclopropanes non halogénés lors des halogénocyclopropanations.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon dans de la verrerie séchée 8 heures à l'étuve à 120°C ou à la flamme et refroidie sous courant d'azote ou d'argon. Certains réactifs et solvants ont été purifiés avant usage selon les procédures suivantes :

benzaldéhyde	distillé pur sous argon
benzène	distillé sur sodium
chlorure d'oxalyle	distillé pur sous argon
dichlorométhane	distillé sur hydrure de calcium
DME	distillé sur sodium / benzophénone
DMF	séché sur tamis moléculaire 3Å
DMSO	séché sur tamis moléculaire 3Å
éther diéthylique	distillé sur sodium / benzophénone
hexanes	distillé sur hydrure de calcium
pyridine	distillé sur hydrure de calcium
tétrachlorure de titane	distillé pur sous argon
THF	distillé sur sodium / benzophénone
toluène	distillé sur sodium

Les autres produits et solvants sont de «qualité réactif» et sont utilisés directement sans purification. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie ou cristallisation

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un

indicateur de fluorescence sur un support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : solution aqueuse de molybdate d'ammonium et sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution aqueuse de *p*-anisaldéhyde. Les chromatographies sur silice de type «flash» sont faites selon la procédure de W. C. Still²⁹⁴ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

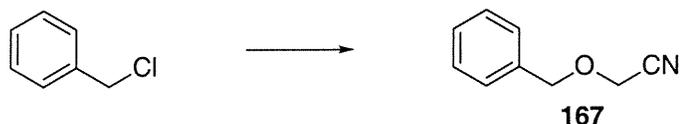
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz) et Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité, de la constante de couplage ou des constantes de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés en première approximation comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par les expériences de COSY et NOESY.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum One entre deux plaques de chlorure de sodium pour les huiles (film) et sous forme d'une mince couche solide sur une pastille de chlorure de sodium pour les solides. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses

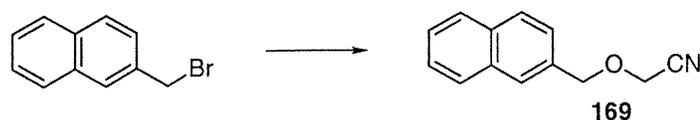
élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse exactes ont été déterminés sur un spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par la «Fast Atom Bombardment» (FAB) ou par «Metastable Atom Bombardment» (MAB). L'analyse des spectres de masse est présentée en spécifiant la masse du fragment suivi de l'ion. Les résolutions de structure par diffraction de rayons X ont été réalisées à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction de rayons X de l'Université de Montréal.

PARTIE EXPÉRIMENTALE 1

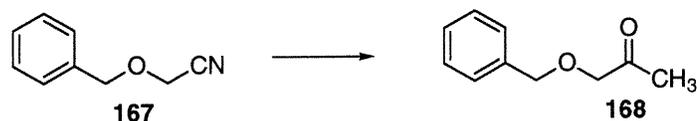
Benzyloxyacétonitrile (167)



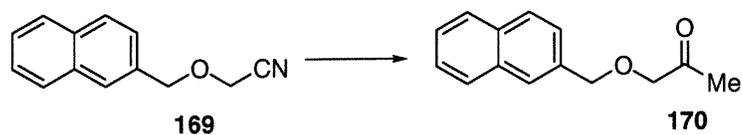
Le benzyloxyacétonitrile (**167**) est synthétisé tel que décrit dans la thèse de Christophe Mellon⁸³ : dans un ballon tricol équipé de deux ampoules à addition est dissous 7.29 g (0.0480 moles) d'iodure de sodium dans 5 mL d'eau distillée. 55 mL de DMF et 28 mL (0.24 moles) de chlorure de benzyle sont ajoutés pour donner une solution jaune claire. Dans la première ampoule à addition, 12.9 g (0.253 moles) de cyanure de sodium sont dissous dans 30 mL d'eau distillée. **ATTENTION : Le cyanure de sodium est toxique et toutes les manipulations doivent être effectuées dans une hotte bien ventilée.** Dans la seconde ampoule est placé 22 mL de formaldéhyde 38% aq. (0.253 moles) dilué dans 8 mL de DMF. 15 mL de l'ampoule contenant le formaldéhyde est ajouté au ballon et les deux solutions sont alternativement additionnées par petites portions de manière à garder la température interne autour de 35 °C. La réaction est refroidie à la température de la pièce et diluée avec 100 mL d'éther, 200 mL d'hexane et 100 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois avec 100 mL d'eau et séchée sur MgSO₄. L'huile est distillée deux fois sous pression réduite (86-88°C à 0.1 mmHg) pour donner 16.4 g (46% rdt) du composé **167** pur : d = 0.940 g/mL; R_f 0.36 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.37 (m, 5H, C₆H₅), 4.67 (s, 2H, PhCH₂O), 4.23 (s, 2H, OCH₂CN); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 135.50, 128.71, 128.60, 128.32, 115.99, 73.01, 54.86; IR (film) 3100, 3085, 3040, 2920, 2885, 1500, 1455, 1350, 1205, 1090, 1030, 740, 690 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₉H₉NO : 147.0684 (M); trouvé : 146.0598 (M-H).

(Naphthalèn-2-ylméthoxy)acétonitrile (169)

Dans un ballon de 100 mL, 20 mL de DMF est ajouté à une solution homogène aqueuse de 410 mg (2.71 mmoles) d'iodure de sodium dans 2 mL d'eau distillée. 3.0 g (13 mmoles) de 2-(bromométhyl)naphthalène et 1.2 mL (16 mmoles) de formaldéhyde 37% aqueux (3.0 g, 13 mmol) sont ajoutés pour donner une solution homogène jaune. 690 mg (14.1 mmoles) de cyanure de sodium sont réduits en fine poudre à l'aide d'un mortier et d'un pilon et sont dissous dans 3.6 mL d'eau. **ATTENTION : Le cyanure de sodium est toxique et cette opération doit être effectuée dans une hotte bien ventilée.** La solution aqueuse de cyanure de sodium est lentement ajoutée au milieu réactionnel à t.p. sur une période de 30 minutes. Après disparition du 2-(bromométhyl)naphthalène (1 heure) tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / hexanes, CAM), le mélange réactionnel est dissous avec 300 mL d'un mélange 1 : 1 - ether / hexanes. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois avec 20 mL d'eau, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu jaune est purifié par chromatographie sur silice (gradient de 3 à 10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 1.5 g (56% rdt) de la cyanohydrine **169** désirée sous forme d'une poudre blanche : T.fus. 70°C; R_f 0.32 (20% acétate d'éthyle / toluène); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.83 (m, 4H, C_{10}H_7), 7.56-7.47 (m, 3H, C_{10}H_7), 4.81 (s, 2H, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2$), 4.24 (s, 2H, OCH_2CN); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 133.24, 133.07, 132.82, 128.60, 127.93, 127.71, 127.52, 126.41, 125.65, 115.93, 73.03, 54.74; IR (neat) 3035, 2944, 1600, 1508, 1433, 1404, 1102, 734 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ 197.0841 (M); trouvé : 197.0835 (M); Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Trouvée : C, 78.86; H, 5.66; N, 7.08.

1-Benzyloxypropan-2-one (168)

Le 1-benzyloxypropan-2-one (168) est synthétisé par l'addition de 1 003 μL (3.009 mmoles) de bromure de méthylmagnésium (3.0M dans l'éther) sur 402.6 mg (2.736 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 431.9 mg (96% rdt) de la cétone correspondante (168) sous forme d'huile incolore : P.é. 70°C à 0.01 mmHg; R_f 0.25 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.34 (m, 5H, C_6H_5), 4.57 (s, 2H, PhCH_2O), 4.04 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C(O)}$), 2.14 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 206.46, 137.15, 128.41, 127.89, 127.76, 75.19, 73.18, 26.26; IR (film) 3080, 3060, 3025, 2880, 1730, 1490, 1450, 1350, 1115, 730, 690 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 164.0837 (M); Trouvé : 163.0768 (M-H). Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 73.15; H, 7.37. Trouvée : C, 73.07; H, 7.76.

1-(Naphthalèn-2-yl-méthoxy)propan-2-one (170)

Le 1-(naphthalèn-2-yl-méthoxy)propan-2-one (170) est synthétisé par l'addition de 88 μL (0.27 mmoles) de bromure de méthylmagnésium (3.03M dans l'éther) sur 50 mg (0.25 mmoles) de (naphthalèn-2-

ylméthoxy)acétonitrile (**169**) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 52 mg (96% rdt) de la cétone correspondante (**170**) sous forme d'huile incolore : R_f 0.23 (30% acétate d'éthyle / toluène); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.80 (m, 4H, C_{10}H_7), 7.51-7.49 (m, 3H, C_{10}H_7), 4.77 (s, 2H, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{O}$), 4.11 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.18 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.01, 132.04, 130.64, 130.56, 125.87, 125.34, 125.18, 124.29, 123.72, 123.57, 123.16, 72.65, 70.85, 23.91; IR (film) 3054, 2919, 2857, 1719, 1602, 1509, 1354, 1125, 857, 819 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 214.0994 (M); Trouvé : 214.0993 (M).

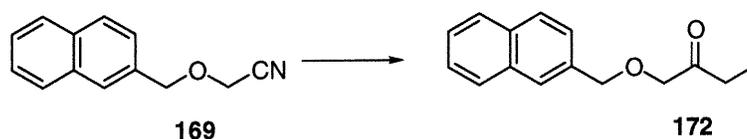
1-Benzyloxybutan-2-one (**171**)



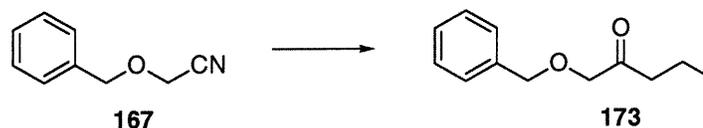
À une solution de 307.4 mg (2.089 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (**167**) dans 21 mL de toluène à 0°C est ajouté 906 μL (2.82 mmoles) de bromure d'éthyle magnésium (3.11M dans l'éther). La solution est agitée à 0°C jusqu'à disparition complète du produit de départ (environ 30 minutes) tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / hexanes, CAM). La réaction est arrêtée par l'ajout de 5 mL de HCl 10%. Le mélange hétérogène est extrait trois fois avec 20 mL d'éther et les phases organiques sont groupées et successivement lavées avec 10 mL de NaHCO_3 et 10 mL de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner 375.1 mg (100% rdt) du 1-benzyloxybutan-2-one (**171**) pur sous forme d'huile incolore : R_f 0.47 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 5H, C_6H_5), 4.60 (s, 2H, PhCH_2O), 4.07 (s, 2H,

OCH₂C(O)), 2.51 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.08 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 209.21, 137.20, 128.40, 127.87, 127.75, 74.71, 73.25, 32.13, 7.09; IR (film) 3060, 3020, 2980, 2920, 2880, 1720, 1490, 1445, 1190, 730, 680 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₁H₁₄O₂ : 178.0994 (M); Trouvé : 177.0909 (M-H). Analyse calculée pour C₁₁H₁₄O₂ : C, 74.13; H, 7.92. Trouvée : C, 73.55; H, 8.17.

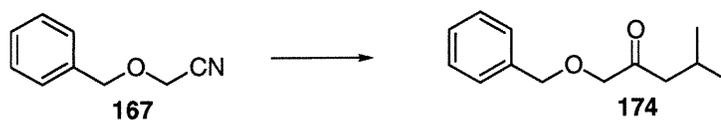
1-(Naphthalèn-2-ylméthoxy)butan-2-one (172)



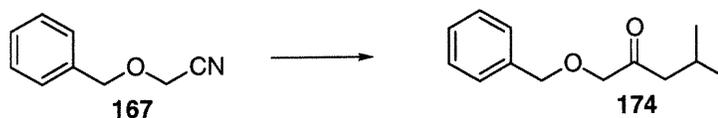
Le 1-(naphthalèn-2-ylméthoxy)butan-2-one (172) est synthétisé par l'addition de 202 μ L (0.553 mmoles) de bromure d'éthylmagnésium (2.74M dans l'éther) sur 103.8 mg (0.526 mmoles) de (naphthalèn-2-ylméthoxy)acétonitrile (169) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzylxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 123.0 mg (100% rdt) de la cétone correspondante (172) sous forme d'huile incolore : R_f 0.37 (20% acétate d'éthyle / toluène); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.80 (m, 4H, C₁₀H₇), 7.51-7.49 (m, 3H, C₁₀H₇), 4.76 (s, 2H, C₁₀H₇CH₂O), 4.12 (s, 2H, OCH₂CO), 2.51 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H, C(O)CH₂CH₃), 1.09 (t, $J = 7.31$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 209.12, 134.60, 133.09, 132.99, 128.28, 127.79, 127.62, 126.68, 125.98, 125.61, 74.60, 73.32, 32.16, 7.13; IR (film) 3055, 2977, 2937, 2878, 1717, 1602, 1508, 1458, 1103, 894, 857 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₅H₁₆O₂ : 228.1150 (M); Trouvé : 227.1076 (M-H). Analyse calculée pour C₁₅H₁₆O₂ : C, 78.92; H, 7.06. Trouvée : C, 78.82; H, 7.26.

1-Benzyloxy-pentan-2-one (173)

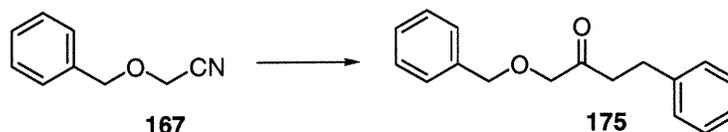
Le 1-benzyloxy-pentan-2-one (173) est synthétisé par l'addition de 1 094 μL (2.297 mmoles) de bromure de propylmagnésium (2.1M dans l'éther) sur 307.3 mg (2.088 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 460.0 mg (100% rdt) de la cétone (173) correspondante sous forme d'huile incolore : R_f 0.51 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.30 (m, 5H, C_6H_5), 4.61 (s, 2H, PhCH_2O), 4.07 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.45 (t, $J = 7.26$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 1.63 (sext, $J = 7.47$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.93 (t, 7.37 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 208.55, 137.22, 128.38, 127.85, 127.76, 74.91, 73.20, 40.73, 16.68, 13.62; IR (film) 3085, 3060, 3025, 2960, 2930, 2870, 1745, 1495, 1450, 1120, 1020, 730, 690 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 192.1150 (M); Trouvé : 193.1232 (M+H). Analyse Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.39. Trouvé : C, 74.41; H, 8.70.

1-Benzyloxy-4-méthylpentan-2-one (174)

Le 1-benzyloxy-4-méthylpentan-2-one (174) est synthétisé par l'addition de 377 μL (0.754 mmoles) de bromure d'isobutylmagnésium (2.0M dans l'éther) sur 100.9 mg (0.6856 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167)

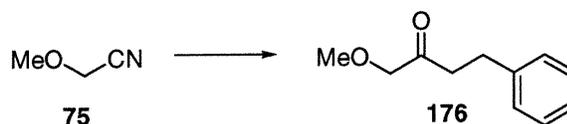
1-Benzyloxy-4-méthylpentan-2-one (174)

Le 1-benzyloxy-4-méthylpentan-2-one (174) est synthétisé par l'addition de 377 μ L (0.754 mmoles) de bromure d'isobutylmagnésium (2.0M dans l'éther) sur 100.9 mg (0.6856 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 119.9 mg (85% rdt) de la cétone (174) correspondante sous forme d'huile incolore : R_f 0.58 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.28 (m, 5H, C₆H₅), 4.60 (s, 2H, PhCH₂O), 4.05 (s, 2H, OCH₂C(O)), 2.33 (d, J = 6.92 Hz, 2H, C(O)CH₂), 2.22-2.13 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, J = 6.63 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 208.21, 137.17, 128.41, 127.88, 127.79, 75.24, 73.21, 47.69, 24.21, 22.50; IR (film) 3080, 3060, 3020, 2940, 2860, 1740, 1490, 1460, 1450, 1360, 1120, 730, 690 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₃H₁₈O₂: 206.1307 (M); Trouvé : 207.1379 (M+H). Analyse calculée pour C₁₃H₁₈O₂ : C, 75.69; H, 8.80. Trouvée : C, 75.39; H, 8.93.

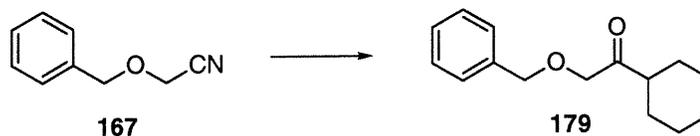
1-Benzyloxy-4-phénylbutan-2-one (175)

Le 1-benzyloxy-4-phénylbutan-2-one (175) est synthétisé par l'addition de 584 μ L (1.02 mmoles) de bromure de phénylmagnésium (1.75M dans l'éther) sur 143.3 mg (0.9737 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 199.0 mg (44% rdt) de la cétone correspondante (175) sous forme d'huile incolore : R_f 0.41 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 7H, C₆H₅CH₂O et CH₂CH₂C₆H₅), 7.22-7.18 (m, 3H, C₆H₅CH₂O), 4.56 (s, 2H, PhCH₂O), 4.03 (s, 2H, OCH₂C(O)), 2.88 (t, $J = 7.54$ Hz, 2H, C(O)CH₂CH₂Ph), 2.80 (t, $J = 6.92$ Hz, 2H, C(O)CH₂CH₂Ph); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 207.87, 140.77, 137.10, 128.45, 128.44, 128.28, 127.95, 127.83, 126.10, 75.09, 73.29, 40.49, 29.22; IR (film) 3086, 3062, 3028, 3005, 2927, 2899, 2864, 1732, 1604, 1496, 1454, 1435, 1420, 1370 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₇H₁₈O₂ : 254.1307 (M); Trouvé : 253.1239 (M-H). Analyse calculée pour C₁₇H₁₈O₂ : C, 80.28; H, 7.13. Trouvée : C, 80.04; H, 7.43.

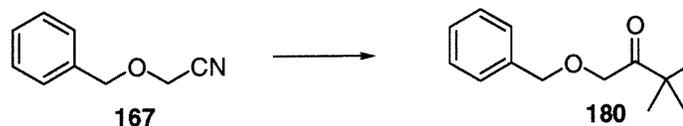
1-Méthoxy-4-phénylbutan-2-one (176)



Le 1-méthoxy-4-phénylbutan-2-one (176) est synthétisé par l'addition de 467 μL (0.817 mmoles) de bromure de phénéthylmagnésium (1.75M dans l'éther) sur 55.3 mg (0.778 mmoles) de méthoxyacétonitrile (75) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (30 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 95.5 mg (69% rdt) de la cétone correspondante (176) sous forme d'huile incolore : R_f 0.28 (30% acétate d'éthyle / toluène); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.19 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.98 (s, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.92 (t, $J = 7.53$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.76 (t, $J = 6.88$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.76, 140.71, 128.41, 128.24, 126.08, 77.68, 59.19, 40.27, 29.19; IR (film) 3095, 3080, 3040, 3025, 3000, 2925, 2820, 1730, 1600, 1495, 1450, 1200, 1100, 740, 690 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994 (M); Trouvé : 179.1066 (M+H).

2-Benzyloxy-1-cyclohexyléthanone (179)

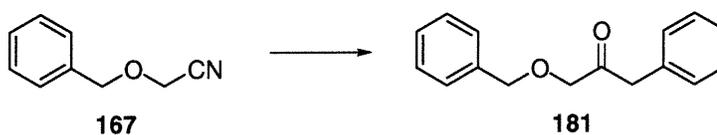
Le 2-benzyloxy-1-cyclohexyléthanone (179) est synthétisé par l'addition de 1 536 μL (3.072 mmoles) de bromure de cyclohexylmagnésium (2.0M dans l'éther) sur 411.0 mg (2.792 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 276.0 mg (43% rdt) de la cétone correspondante (179) sous forme d'huile incolore : R_f 0.58 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29 (m, 5H, C₆H₅), 4.60 (s, 2H, PhCH₂O), 4.14 (s, 2H, OCH₂C(O)), 2.51 (tt, $J = 11.32, 3.06$ Hz, 1H, C(O)C₆H₁₁), 1.81-1.65 (m, 5H, C₆H₁₁), 1.41-1.19 (m, 5H, C₆H₁₁); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 210.80, 137.27, 128.34, 127.79, 127.77, 73.36, 73.10, 46.81, 28.07, 25.65, 25.43; IR (film) 3080, 3060, 3020, 2920, 2840, 1720, 1495, 1445, 1125, 1090, 990, 740, 690 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₅H₂₀O₂ : 232.1463 (M); Trouvé : 231.1380 (M-H).

1-Benzyloxy-3,3-diméthylbutan-2-one (180)

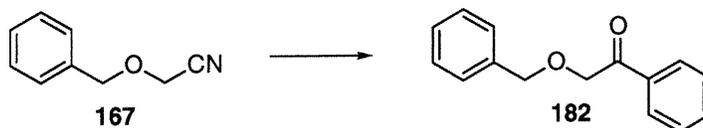
Le 1-benzyloxy-3,3-diméthylbutan-2-one (180) est synthétisé par l'addition de 2 165 μL (4.330 mmoles) de bromure de *tert*-butylmagnésium (2.0M dans l'éther) sur 579.0 mg (3.934 mmoles) de benzyloxyacétonitrile

(167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 53.8 mg (7% rdt) de la cétone correspondante (180) sous forme d'huile incolore : R_f 0.53 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.60 (s, 2H, PhCH_2O), 4.34 (s, 2H, OCH_2CO), 1.16 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.58, 137.38, 128.38, 127.88, 127.86, 73.05, 70.41, 42.83, 26.19; IR (film) 3070, 3050, 3010, 2950, 2840, 1730, 1490, 1470, 1450, 1360, 1130, 1045, 990, 730, 680 cm^{-1} .

1-Benzyloxy-3-phénylpropan-2-one (181)

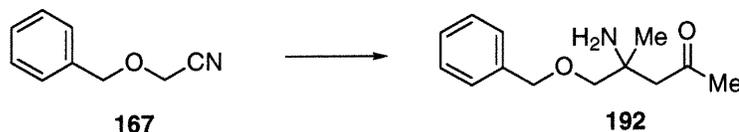


Le 1-benzyloxy-3-phénylpropan-2-one (181) est synthétisé par l'addition de 4 203 μL (4.203 mmoles) de bromure de benzylmagnésium (1.0M dans l'éther) sur 562.4 mg (3.821 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 375.2 mg (41% rdt) de la cétone correspondante (181) sous forme d'huile incolore : R_f 0.49 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.21 (m, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ et $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.57 (s, 2H, PhCH_2O), 4.13 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.79 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 205.88, 137.08, 133.40, 129.44, 128.65, 128.46, 127.96, 127.89, 74.31, 73.28, 46.17; IR (film) 3085, 3060, 3020, 2860, 1730, 1600, 1490, 1450, 1090, 740, 690 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 240.1150 (M); Trouvé : 239.1080 (M-H). Analyse Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 79.97; H, 6.71. Trouvé : C, 79.51; H, 7.11.

2-Benzyloxy-1-phénylétanone (182)

Le 2-benzyloxy-1-phénylétanone (182) est synthétisé par l'addition de 449 μL (1.40 mmoles) de bromure de phénylmagnésium (3.11M dans l'éther) sur 186.8 mg (1.269 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) selon la même procédure que celle décrite pour la synthèse du 1-benzyloxybutan-2-one. Le mélange est purifié par chromatographie sur silice (20 % acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 216.5 mg (75% rdt) de la cétone correspondante (182) sous forme d'un solide blanc. Le solide est recristallisé dans l'hexane chaud pour fin de caractérisation : R_f 0.47 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.92 (m, 2H, C_6H_5), 7.60-7.56 (m, 1H, C_6H_5), 7.49-7.44 (m, 2H, C_6H_5), 7.39-7.31 (m, 5H, C_6H_5), 4.76 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 4.70 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C(O)}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 196.18, 137.27, 134.90, 133.42, 128.60, 128.43, 127.96, 127.83, 73.29, 72.55; IR (film) 3060, 3050, 3020, 3000, 2940, 2910, 2850, 1695, 1450, 900, 740, 680 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 226.0994 (M); Trouvé : 227.1078 (M+H). Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 79.62; H, 6.24. Trouvée : C, 79.52; H, 6.49.

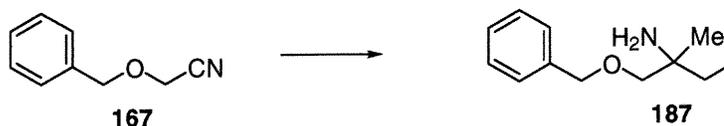
4-Amino-5-benzyloxy-4-méthylpentan-2-one (192)



À une solution de 199.7 mg (1.357 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) dans 14 mL de toluène à 0°C sont ajoutés 498 µL (1.49 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.00M dans l'éther). La solution est agitée jusqu'à disparition complète du produit de départ (environ 30 minutes) tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / toluène, CAM) et ensuite refroidie à -40°C pour recevoir 441 µL (1.49 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. Après 30 minutes d'agitation à -40°C, 153 µL (1.49 mmoles) de diéthylzinc sont ajoutés. La solution est lentement réchauffée à t.p. sur une période de 4 h et 10 mL de NH₄OH ainsi que 20 mL d'éther sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont combinées, lavées avec 20 mL de NaCl aq. sat. et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dilué avec 20 mL d'éther et 20 mL de HCl 10%. Les phases sont séparées et la phase organique est réextraite deux fois avec 20 mL de HCl 10%. Les phases aqueuses acides sont combinées, lavées deux fois avec 10 mL d'éther et sont basifiées avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH donne une couleur indigo. La phase aqueuse basique résultante est extraite quatre fois avec 20 mL de chloroforme. Les phases chloroformées sont combinées, lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner 127.2 mg (84% rdt) de l'aminocétone (192) désirée. Le produit est isolé sous la forme de l'aminoalcool correspondant suite à une réduction au NaBH₄ selon la procédure suivante : l'aminocétone est diluée dans 5 mL d'isopropanol à t.p. et 22 mg (0.58 mmoles) de borohydrure de sodium sont ajoutés. Après 2 h d'agitation à t.p., 20 mL de HCl 10% et 10 mL d'éther sont

ajoutés. Les phases sont séparées et la phase organique est extraite deux fois avec 10 mL de HCl 10%. Les phases aqueuses acides sont groupées, lavées avec 10 mL d'éther, basifiées avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH donne une couleur indigo et extraites quatre fois avec 10 mL de chloroforme. Les phases chloroformées sont groupées et sont lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na₂SO₄ et sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (5% Et₃N / 1% MeOH / CH₂Cl₂) pour donner deux diastéréoisomères. Diastéréomère 1 : R_f 0.53 (5% MeOH / 5% Et₃N / CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.26 (m, 5H, C₆H₅), 4.55 (s, 2H, PhCH₂O), 4.21-4.10 (m, 1H, CH(OH)), 3.21 (d, J = 8.78 Hz, 1H, BnOCH₂C), 3.12 (d, J = 8.78 Hz, 1H, BnOCH₂C), 1.58 (dd, J = 14.23, 11.00 Hz, 1H, CCH₂CH(OH)), 1.31 (dd, J = 14.25, 1.95 Hz, 1H, CCH₂CH(OH)), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.15 (d, J = 6.15 Hz, 3H, CH(OH)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.08, 128.34, 127.62, 127.45, 81.14, 73.28, 64.49, 53.22, 44.61, 24.02, 22.52; IR (Film) 3360, 3280, 2980, 2920, 2820, 1600, 1450, 1090, 730, 690 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₃H₂₁NO₂ : 223.3114 (M); Trouvé : 224.1646 (M+1). Diastéréomère 2 : R_f 0.57 (5% MeOH / 5% Et₃N / CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H, C₆H₅), 4.58 (d, J = 12.09 Hz, 1H, PhCH₂O), 4.54 (d, J = 12.07 Hz, 1H, PhCH₂O), 4.06-3.96 (m, 1H, CH(OH)), 3.50 (d, J = 8.68 Hz, 1H, BnOCH₂C), 3.36 (d, J = 8.68 Hz, 1H, BnOCH₂C), 3.18 (s (br), 2H, NH₂), 1.54 (dd, J = 14.56, 2.28 Hz, 1H, CCH₂CH(OH)), 1.41 (dd, J = 14.59, 10.62 Hz, 1H, CCH₂CH(OH)), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.12 (d, J = 6.12 Hz, 3H, CH(OH)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.10, 128.33, 127.60, 127.44, 76.20, 73.37, 64.64, 53.17, 46.71, 29.99, 24.15; IR (Film) 3360, 2285, 3080, 3060, 3020, 2960, 2920, 2890, 2850, 1580, 1450, 1365, 1090, 730, 690 cm⁻¹.

1-Benzyloxy-2-méthylbut-2-amine (187)



À une solution de 233.2 mg (1.585 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (**167**) dans 16 mL de toluène à 0°C sont ajoutés 601 μ L (1.66 mmoles) de bromure d'éthyle magnésium (2.77M dans l'éther) goutte-à-goutte. La réaction est agitée jusqu'à disparition complète du nitrile (environ 30 min) et la solution blanchâtre est refroidie à -40°C pour permettre l'addition de 491 μ L (1.66 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. À la solution jaunâtre est ensuite ajouté 1 610 μ L (4.83 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.0M dans l'éther). La solution noire résultante est lentement réchauffée à t.p. et agitée pendant la nuit pour ensuite être diluée avec 10 mL de NH₄OH conc. et 10 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et lavées avec 5 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite acidifié avec 10 mL de HCl 10% et lavé deux fois avec 5 mL d'éther. La phase aqueuse est basifiée avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH donne une couleur indigo. La phase basique est extraite trois fois avec 10 mL de chloroforme. Les phases chloroformées sont combinées, lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner 240.0 mg (78% rdt) de l'amine (**187**) pure : R_f 0.15 (95% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 4.54 (s, 2H, PhCH₂O), 3.62 (d, J = 8.70 Hz, 1H, OCH₂C), 3.21 (d, J = 8.69 Hz, 1H, OCH₂C), 1.49-1.39 (m, 4H, CH₂CH₃ et NH₂), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.87 (t, J = 7.52 Hz, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.54, 128.19, 127.35, 127.33, 78.59, 73.16, 52.11, 32.35, 24.39, 8.07; IR (film) 3336, 3299, 3088, 3064, 3029, 2964, 2923, 2877, 2858, 1602, 1586, 1496,

1097, 737 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$: 193.1467 (M); Trouvé : 194.1551 (M+H); Analyse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25. C, 74.18; H, 10.19; N, 7.07.

1-benzyloxy-2-méthylprop-2-amine (197)



À une solution de 421.0 mg (2.861 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (**167**) dans 29 mL de toluène à -20°C est ajouté goutte-à-goutte 887 μL (3.00 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane suivi de 3.0 mL (9.0 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.0M dans l'éther) pour donner une solution noire. Le mélange réactionnel est lentement réchauffé à t.p. et agité toute la nuit. La réaction est ensuite arrêtée par l'ajout de 10 mL de NH_4OH et diluée avec 20 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont combinées, lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est acidifié avec 10 mL de HCl 10% et lavé deux fois avec 10 mL d'éther. La phase aqueuse est basifiée avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH soit de couleur indigo. La phase aqueuse basique est alors extraite quatre fois avec 20 mL de chloroforme, lavée avec 20 mL de NaCl aq. sat., séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner 493.0 mg (96% rdt) de l'amine (**197**) pure : R_f 0.61 (5% MeOH / 5% Et_3N / CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.56 (s, 2H, PhCH_2O), 3.23 (s, 2H, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$), 1.60 (s (br), 2H, NH_2), 1.13 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.54, 128.22, 127.38, 127.34, 80.42, 76.98, 50.00, 27.35; IR (Film) 3064, 3030, 2971, 2928, 2867, 2796, 1497, 1101, 1028, 738

cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$: 179.1310 (M); Trouvé : 180.1392 (M+1).

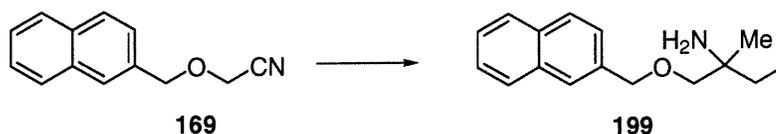
1-Benzyloxy-2-éthylbut-2-amine (198)



À une solution de 365.9 mg (2.486 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) dans 25 mL de toluène à -20°C est additionné 2 167 μL (7.59 mmoles) de bromure d'éthyle magnésium (3.5M dans l'éther). La solution est lentement réchauffée à t.p. et après disparition du nitrile de départ tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / hexanes, CAM), la solution est refroidie à -20°C pour permettre l'addition lente goutte-à-goutte de 771 μL (2.61 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. La solution noire résultante est lentement réchauffée à t.p. et agitée pendant la nuit pour ensuite être diluée avec 10 mL de NH_4OH conc. et 10 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite acidifié avec 10 mL de HCl 10% et lavé deux fois avec 10 mL d'éther. La phase aqueuse est basifiée avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH donne une couleur indigo. La phase basique est extraite trois fois avec 20 mL de chloroforme. Les phases chloroformées sont combinées, lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner 370.3 mg (72% rdt) de l'amine (198) pure : R_f 0.67 (10% $\text{MeOH}/5\% \text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.53 (s, 2H, PhCH_2O), 3.25 (s, 2H, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$), 1.50-1.31 (m, 4H, $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.27 (m, 2H, NH_2), 0.84 (t, $J = 7.51$ Hz, 6H, $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.59, 128.20,

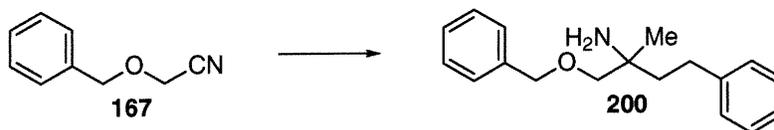
127.37, 127.36, 76.43, 73.22, 54.12, 29.21, 7.65; IR (Film) 3356, 3088, 3064, 3030, 2965, 2932, 2899, 2880, 2858, 2795, 1496, 1102, 895, 858, 722, 698 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$: 207.1623 (M); Trouvé : 208.1691 (M+1). Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76. Trouvée : C, 74.96; H, 12.33; N, 6.71.

1-Méthyl-1-(naphthalèn-2-ylméthoxyméthyl)propylamine (199)



Le 1-méthyl-1-(naphthalèn-2-ylméthoxyméthyl)propylamine (199) est synthétisé selon la même procédure que pour le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine, soit par l'addition de 76 μL (0.29 mmoles) de bromure d'éthyle magnésium (3.84M dans l'éther) sur 54.6 mg (0.280 mmoles) de (naphthalèn-2-ylméthoxy)acétonitrile (169), suivi de l'addition de 86 μL (0.29 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane et de 302 μL (0.844 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (2.8M dans l'éther) pour donner 49 mg (73 %) de l'amine (199) désirée : R_f 0.12 (85% acétate d'éthyle / 5% Et_3N / 10% hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.78 (m, 4H, C_{10}H_7), 7.52-7.45 (m, 3H, C_{10}H_7), 4.71 (s, 2H, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{O}$), 3.30 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H, OCH_2C), 3.25 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H, OCH_2C), 1.52-1.42 (m, 4H, CH_2CH_3 et NH_2), 1.07 (s, 3H, CH_3), 0.88 (t, 7.48 Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 136.01, 133.12, 132.83, 128.00, 127.73, 127.59, 126.09, 125.97, 125.69, 125.56, 78.59, 73.34, 52.19, 32.37, 24.40, 8.09; IR (film) 3367, 3287, 3181, 3054, 2970, 2932, 2877, 1926, 1634, 1602, 1171, 1101, 1021, 818 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$: 243.1623 (M); Trouvé : 244.1694 (M+H); Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 78.97; H, 8.70; N, 5.76. C, 78.60; H, 9.11; N, 5.81.

1-benzyloxy-2-méthyl-4-phénylbut-2-amine (200)



Le 1-benzyloxy-2-méthyl-4-phénylbut-2-amine (200) est synthétisé selon la même procédure que pour le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine, soit par l'addition de 467 μ L (746 mmoles) de bromure de phénéthyle magnésium (1.75M dans l'éther) sur 104 mg (709 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) suivi de l'addition de 220 μ L (0.745 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane et de 721 μ L (2.16 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.0M dans l'éther) pour donner 95.5 mg (50% rdt) d'amine pure (200) après distillation au Kugelrohr : R_f 0.67 (5% Et₃N, 10% MeOH, 85% CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.17 (m, 5H, C₆H₅CH₂O et CH₂CH₂C₆H₅), 4.56 (s, 2H, PhCH₂O), 3.41 (d, J = 8.70 Hz, 1H, PhCH₂OCH₂), 3.27 (d, J = 8.70 Hz), 2.68-2.60 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.64 (t, J = 9.23 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.44 (s (br), 2H, NH₂), 1.16 (s, 3H, C(CH₃)); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.68, 138.49, 128.32, 127.50, 125.64, 78.90, 73.30, 52.23, 42.06, 30.39, 25.04; IR (film) 3003, 2934, 2930, 2861, 1794, 1587, 1496, 1474, 1363, 1093, 1074, 1030, 905, 701, 611 cm⁻¹. SMHR (FAB) calculé pour C₁₈H₂₃NO : 269.1780 (M); Trouvé : 270.1851 (M+H).

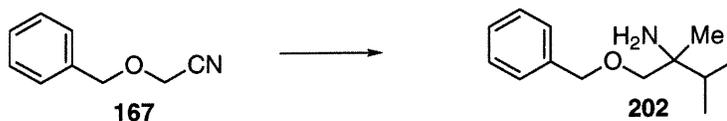
2-Méthyl-1-méthoxy-4-phénylbut-2-amine (201)



Le 2-méthyl-1-méthoxy-4-phénylbut-2-amine (201) est synthétisé selon la même procédure que pour le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-

amine, soit par l'addition de 573 μL (1.15 mmoles) de bromure de phénéthyle magnésium (2.0M dans l'éther) sur 77.6 mg (1.09 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (**75**) suivi de l'addition de 1 146 μL (1.146 mmoles) d'une solution de tétraisopropoxyde de titane (1M dans le toluène) et de 1 110 μL (3.330 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.0M dans l'éther) pour donner 193.6 mg (92% rdt) d'amine pure (**201**) : Rf 0.22 (5% Et₃N / 10% MeOH / 85% CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.18 (m, 5H, C₆H₅), 3.38 (s, 3H, CH₃O), 3.21 (d, J = 8.76 Hz, 1H, OCH₂C), 3.17 (d, J = 8.74 Hz, 1H, OCH₂C), 2.68-2.62 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.71 (t, J = 9.67 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.33 (s (br), 2H, NH₂), 1.13 (s, 3H, C(CH₃)); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.64, 128.25, 128.22, 125.57, 81.69, 59.17, 52.05, 42.01, 30.30, 24.92; IR (film) 3365, 3085, 3061, 3026, 2927, 2873, 2812, 1602, 1497, 1453, 1192, 1112, 700 cm⁻¹. SMHR (FAB) calculé pour C₁₂H₁₉NO : 193.1467 (M); Trouvé : 194.1537 (M+H). Analyse calculée pour C₁₂H₁₉NO : C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25. Trouvée : C, 74.58; H, 10.27; N, 7.14.

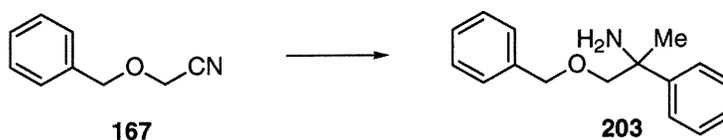
1-Benzyloxy-2,3-diméthylbut-2-amine (**202**)



Le 1-benzyloxy-2,3-diméthylbut-2-amine (**202**) est synthétisé selon la même procédure que pour le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine, soit par l'addition de 228 μL (775 mmoles) de bromure d'isopropyle magnésium (3.4M dans l'éther) sur 109 mg (738 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (**167**) suivi de l'addition de 229 μL (775 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane et de 750 μL (2.25 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.0M dans l'éther) pour donner 66 mg (43% rdt) d'amine pure (**202**) après chromatographie sur silice (gradient 40% acétate d'éthyle / hexanes à 85%

acétate d'éthyle / 5% Et₃N / 10% hexanes) : R_f 0.33 (85% acétate d'éthyle / 5% Et₃N / 10% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 4.54 (s, 2H, PhCH₂O), 3.34 (d, J = 8.73 Hz, 1H, OCH₂C), 3.26 (d, J = 8.73 Hz, 1H, OCH₂C), 1.81-1.76 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.59 (s (br), 2H, NH₂), 1.00 (s, 3H, CCH₃), 0.91 (d, J = 6.90 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.87 (d, J = 6.90 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.56, 128.20, 127.36, 77.86, 73.26, 54.39, 34.43, 21.27, 17.47, 16.77; IR (Film) 3366, 3087, 3062, 3029, 2970, 2873, 1383, 1368, 1101, 734, 696 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₃H₂₁NO : 207.1623 (M); Trouvé : 208.1709 (M+H).

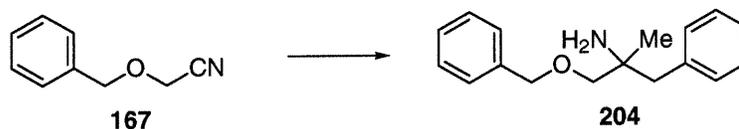
1-Benzyloxy-2-phénylprop-2-amine (203)



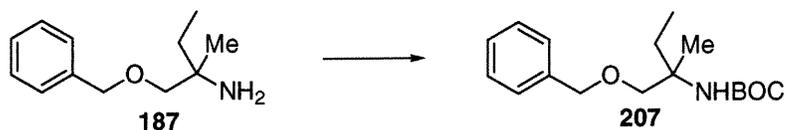
Le 1-benzyloxy-2-phénylprop-2-amine (203) est synthétisé selon la même procédure que pour le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine, soit par l'addition de 325 µL (926 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (2.85M dans l'éther) sur 129.9 mg (883 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (167) suivi de l'addition de 274 µL (926 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane et de 320 µL (928 mmoles) de bromure de phényle magnésium (2.9M dans l'éther) pour donner 129.8 mg (61% rdt) d'amine pure (203) après distillation au Kugelrohr : R_f 0.43 (75% acétate d'éthyle / 5% Et₃N / 20% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.47 (m, 2H, C₆H₅), 7.35-7.20 (m, 8H, CC₆H₅ et CH₂C₆H₅), 4.51 (s, 2H, PhCH₂O), 3.52 (d, J = 8.88 Hz, OCH₂C), 3.49 (d, J = 8.89 Hz, OCH₂C), 1.81 (s (br), 2H, NH₂), 1.47 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146.59, 138.34, 128.30, 128.12, 127.51, 127.49, 126.54, 125.49, 79.81, 73.28, 55.50, 27.89; IR (Film) 3370, 3325, 3087, 3061, 3033, 2970, 2926, 2894, 2859, 1602, 1492, 1453,

1091, 1070, 1028, 731, 700 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$: 241.1467 (M); Trouvé : 242.1540 (M+H).

1-Benzyloxy-2-méthyl-3-phénylprop-2-amine (204)

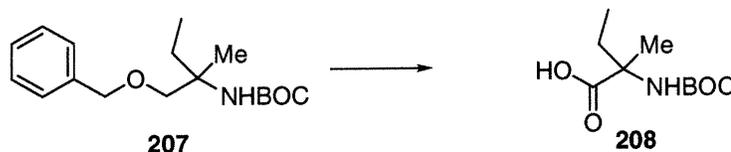


Le 1-benzyloxy-2-méthyl-3-phénylprop-2-amine (**204**) est synthétisé selon la même procédure que pour le 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine, soit par l'addition de 120 μL (360 mmoles) de bromure de méthyle magnésium (3.0M dans l'éther) sur 50.3 mg (342 mmoles) de benzyloxyacétonitrile suivi de l'addition de 359 μL (359 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane (1.0M dans le toluène) et de 1 042 μL (1.042 mmoles) de bromure de benzyle magnésium (1.0M dans l'éther) pour donner 4.3 mg (5% rdt) d'amine pure (**204**) après distillation au Kugelrohr : R_f 0.41 (85% acétate d'éthyle / 5% Et_3N / 10% hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.18 (m, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ et $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.56 (s, 2H, PhCH_2O), 3.22 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H, OCH_2C), 3.19 (d, $J = 8.65$ Hz, 1H, OCH_2C), 2.76 (s, 2H, CCH_2Ph), 1.61 (s (br), 2H, NH_2), 1.07 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.40, 137.85, 130.41, 128.27, 127.93, 127.52, 127.47, 126.14, 77.92, 73.15, 52.71, 45.91, 25.08; IR (Film) 3413, 3086, 3028, 3004, 2964, 1637, 1602, 1496, 1002, 907, 702 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$: 255.1623 (M); Trouvé : 256.1708 (M+H).

N-tert-butyloxycarbonyl-1-benzyloxy-2-methylbut-2-amine (207)

À une solution de 183.0 mg (0.9467 mmol) de 1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine (**187**) dans 10 mL de triéthylamine 10% dans le méthanol à t.p. sont ajoutés 620 mg (2.84 mmol) de di-*tert*-butyldicarbonate. La solution est chauffée à reflux (70°C) pendant 24 heures dans un tube scellé, refroidie à t.p. et diluée avec 10 mL d'acétate d'éthyle et 10 mL de HCl 10% aq. Après une heure d'agitation, la phase organique est récoltée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont groupées, séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et mises de côté. La phase aqueuse est basifiée avec 10 mL de NaOH 2M (10 mL) et extraite quatre fois avec 10 mL de CHCl₃. Les phases organiques chloroformées sont groupées, lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat. et concentrées sous pression réduite pour donner 13 mg d'amine brute non protégée. Cette huile est resoumise aux conditions réactionnelles pour donner, après deux cycles, l'amine protégée brute. L'huile est purifiée par chromatographie sur silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 270 mg (97% rdt) d'amine pure (**207**) : R_f 0.26 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 4.65 (s (br), 1H, NH), 4.54 (s, 2H, PhCH₂O), 3.53 (d, J = 9.07 Hz, 1H OCH₂C), 3.41 (d, J = 9.10 Hz, 1H OCH₂C), 1.82-1.63 (m, 2H CH₂CH₃), 1.44 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 0.85 (t, J = 7.50 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.35, 128.24, 127.45, 127.43, 127.42, 74.51, 73.24, 55.39, 28.36, 28.34, 21.58, 7.81; IR (Film) 3064, 3006, 2976, 2946, 2879, 2868, 1718, 1506, 1454, 1366, 1170, 1080, 1017, 867, 752, 698, 489 cm⁻¹; Analyse calculée pour C₁₇H₂₇NO₃ : C, 69.59; H, 9.28; N, 4.77. Trouvée : C, 69.38; H, 9.54; N, 4.79.

Acide N-*tert*-butyloxycarbonyl-2-amino-2-méthylbutanoïque (208)



À une solution de 270 mg (0.920 mmoles) de N-*tert*-butyloxycarbonyl-1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine (**207**) dans 20 mL d'éthanol 95% est ajouté 54 mg de palladium 5% sur charbon. La solution est placée sous vide pendant une minute et ensuite placée sous atmosphère d'hydrogène. Le cycle est répété trois fois. La réaction est suivie par CCM (60% acétate d'éthyle / hexanes, ninhydrine) et lorsque terminée, celle-ci est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite pour donner l'alcool brut qui est alors dilué dans 2 mL d'eau distillée contenant 28.0 mg (0.700 mmoles) d'hydroxyde de sodium. Une solution mauve de 300 mg (1.893 mmoles) de permanganate de sodium dans 1 mL est ajoutée à l'alcool pour donner une solution brune. Le mélange est agité 24 h et 5 mL de HCl 10% ainsi que 5 mL de Na₂SO₃ sont ajoutés pour donner une solution incolore. Le mélange est extrait cinq fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur silice (gradient de 1% à 5% MeOH / 5% AcOH / CH₂Cl₂) pour donner 193 mg (97% rdt) de l'acide aminé N-protégé (**208**) pur : R_f 0.23 (3% MeOH / 5% AcOH / CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.04 (s, (br), 1H, CO₂H), 1.91-1.84 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.54 (s, 1H, NHBOC), 1.45 (s, 9H, NHCO₂C(CH₃)₃), 0.89 (t, J = 7.38 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179.90, 154.82, 79.92, 59.95, 28.17, 22.69, 8.05; IR (Film) 3426, 3313, 3096, 2979, 2935, 2877, 1740, 1655, 1162, 1089, 781 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₁₀H₁₉NO₄ : 217.1314 (M); Trouvé : 218.1381 (M+H)

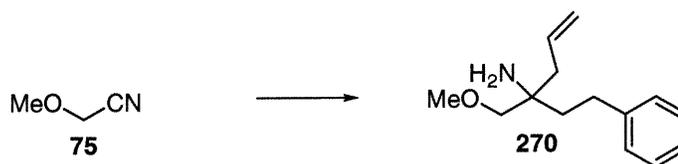
3-Benzyloxyméthylhex-5-èn-3-amine (266)



À une solution de 149.5 mg (1.016 mmoles) de benzyloxyacétonitrile (**167**) dans 10 mL de toluène à 0°C est ajouté 364 µL (1.067 mmoles) de bromure d'éthyle magnésium (2.93M dans l'éther). La solution est agitée et lentement réchauffée à t.p. jusqu'à disparition complète du produit tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / toluène, CAM). La suspension blanche est ensuite refroidie à -40°C et 4 481 µL (3.047 mmoles) de bromure d'allyle magnésium (0.68M dans l'éther) sont lentement ajoutés. Le mélange est lentement réchauffé à t.p. et agité jusqu'à disparition complète de l'iminate tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / toluène, CAM) (environ 8 h). Le milieu réactionnel est arrêté par l'ajout de 10 mL de HCl 10%. Le mélange est alors basifié avec NaOH 2M jusqu'à ce que le pH donne une couleur indigo et extrait trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et extraites trois fois avec 20 mL de HCl 10%. Les phases aqueuses sont groupées, lavées deux fois avec 10 mL d'éther, basifiées avec NaOH 2M et extraites trois fois avec 20 mL de chloroforme. Ces phases organiques sont groupées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation au Kugelrohr pour donner 294 mg (100% rdt) de l'amine pure (**266**) sous forme d'huile incolore : R_f 0.36 (10% acétate d'éthyle, 5% Et₃N, 85% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 5H, C₆H₅CH₂O), 5.84-5.73 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.09 (d, J = 2.61 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.08 (d, J = 11.72 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.51 (s, 2H, PhCH₂O), 3.24 (s, 2H, OCH₂C), 2.17 (dd, J = 7.58, 0.96 Hz, CH₂CH=CH₂), 1.44 (dq, J = 7.67, 1.71 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.37 (s (br), 2H, NH₂), 0.85 (t, J = 7.50 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.45, 134.03, 128.20, 127.38, 119.97,

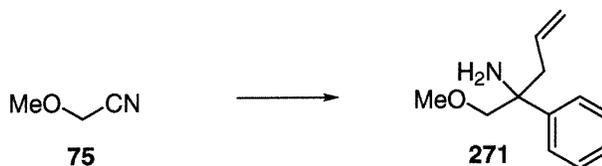
76.28, 73.17, 54.12, 41.62, 29.95, 7.64; IR (film) 3369, 3297, 3068, 3029, 2962, 2889, 1942, 1586, 1496, 1454, 1342, 1194, 1105, 850, 740 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: 219.1623 (M); Trouvé : 220.1705 (M+1). Analyse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 76.67; H, 9.65; N, 6.39. Trouvée : C, 76.43; H, 10.11; N, 6.31.

3-Méthoxyméthyl-1-phénylhex-5-èn-3-amine (270)



Le 3-méthoxyméthyl-1-phénylhex-5-èn-3-amine (270) est synthétisé selon la procédure rapportée pour le 3-benzyloxyméthylhex-5-èn-3-amine, soit par l'addition de 560 μL (1.12 mmoles) de bromure de phénéthyle magnésium (2.0M dans l'éther) suivi de l'addition de 2 186 μL (2.186 mmoles) de bromure d'allyle magnésium (1.0M dans l'éther) sur 75,8 mg (1.07 mmoles) de méthoxyacétonitrile (75) pour donner 192.0 mg (82% rdt) d'amine pure (270) désirée après extraction acide : R_f 0.35 (85% acétate d'éthyle / 5% Et₃N / 10% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.18 (m, 5H, CH₂CH₂C₆H₅), 5.91-5.78 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.17 (d, J = 2.07 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.14 (d, J = 12.63 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃O), 3.22 (s, 2H, MeOCH₂), 2.65 (t, J = 8.58 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.25 (d, J = 7.53 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 1.72-1.67 (m, 4H, NH₂ et CH₂CH₂Ph); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.51, 133.72, 128.27, 128.23, 125.63, 118.35, 79.10, 59.08, 54.11, 42.05, 39.65, 29.82; IR (film) 3367, 3074, 3063, 3026, 3000, 2923, 1641, 1602, 1496, 1453, 1113, 670 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: 219.1623 (M); Trouvé : 220.1699 (M). Analyse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 76.67; H, 9.65; N, 6.39. Trouvée : C, 75.98; H, 10.84; N, 6.33.

1-Méthoxyméthyl-1-phénylbut-3-èn-1-amine (271)



Le 1-méthoxyméthyl-1-phénylbut-3-èn-1-amine (271) est synthétisé selon la procédure rapportée pour le 3-benzyloxyméthylhex-5-èn-3-amine, soit par l'addition de 289 μL (0.705 mmoles) de bromure de phényle magnésium (2.44M dans l'éther) suivi de l'addition de 2 051 μL (2.051 mmoles) de bromure d'allyle magnésium (1.0M dans l'éther) sur 47.8 mg (1.07 mmoles) de méthoxyacétonitrile (75) pour donner 129.0 mg (100% rdt) d'amine pure (271) désirée après extraction acide : R_f 0.57 (85% acétate d'éthyle, 5% Et_3N , 10% hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H, C_6H_5 (H_{ortho})), 7.35 (t, $J = 7.38$ Hz, 2H, C_6H_5 ($H_{méta}$)), 7.24 (t, $J = 9.32$ Hz, 1H, C_6H_5 (H_{para})), 5.59-4.48 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.07 (d, $J = 18.53$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (H_{cis})), 5.04 (d, $J = 10.87$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (H_{trans})), 3.50 (s, 2H, MeOCH_2), 3.35 (s, 3H, CH_3O), 2.64 (dd, $J = 10.23, 6.37$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.51 (dd, $J = 10.23, 6.37$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.68 (s (br), 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144.76, 133.66, 128.05, 126.46, 125.80, 118.53, 81.22, 59.20, 57.64, 44.55; IR (film) 3374, 3061, 3025, 2979, 2922, 2890, 2825, 1639, 1601, 1446, 1190, 1112, 917, 701 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$: 191.131 (M); Trouvé : 192.1395 (M+1).

4-Méthoxyméthylhepta-1,6-diène-4-amine (76)



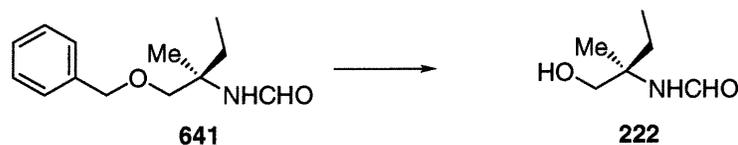
À une solution de 71.1 mg (1.00 mmoles) de méthoxyacétonitrile (75) dans 10 mL de toluène à 0°C est ajouté 3 051 μ L (3.051 mmoles) de bromure d'allyle magnésium (1.0M dans l'éther). La réaction est lentement réchauffée à t.p. et agitée 10 h. Le mélange est dilué avec 10 mL de HCl 10% et 20 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase organique est extraite trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, lavées deux fois avec 10 mL d'éther, basifiées avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH donne une couleur indigo et extraites trois fois avec 10 mL de chloroforme. Ces phases chloroformées sont groupées, lavées avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner 155.2 mg (100%) d'amine (76) pure : R_f 0.47 (85% acétate d'éthyle / 5% Et₃N / 10% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88-5.73 (m, 2H, C(CH₂CH=CH₂)₂), 5.13-5.04 (m, 4H, C(CH₂CH=CH₂)₂), 3.34 (s, 3H, CH₃O), 3.14 (s, 2H, MeOCH₂), 2.15 (dd, *J* = 6.38, 0.48 Hz, C(CH₂CH=CH₂)₂), 2.14 (s (br), 2H, NH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 133.76, 118.32, 78.85, 59.02, 53.96, 42.12; IR (film) 3150, 3030, 2931, 2878, 1576, 1076, 909 cm⁻¹. Analyse calculée pour C₉H₁₇NO : C, 69.63; H, 11.04; N, 9.02. Trouvée : C, 69.27; H, 11.46; N, 8.82.

(R)-N--1-Benzyloxyméthyl-1-méthylpropyl)formamide (641)

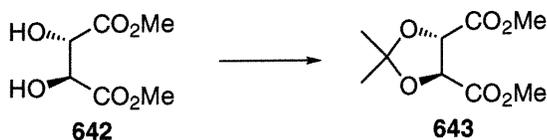
À une solution de 128 mg (0.660 mmoles) de (R)-1-benzyloxy-2-méthylbut-2-amine (187) (67.5% R) à 90°C est ajouté 2.30 mL (28.5 mmoles) de formate d'éthyle. La solution est chauffée à 90°C pendant 72 h pour ensuite être refroidie à t.p. et être diluée avec 10 mL d'éther et 10 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et lavées trois fois avec 5 mL d'eau, trois fois avec 5 mL de HCl 10%, une fois avec 5 mL de NaHCO₃ aq. sat. et finalement avec 5 mL de NaCl aq. sat. Les phases étherées sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner 65 mg d'amine protégée. Les phases aqueuses acides sont groupées, lavées deux fois avec 5 mL d'éther et basifiées avec NaOH 2M jusqu'à ce que le papier pH indique une couleur indigo. Ces phases aqueuses basiques sont ensuite extraites cinq fois avec 10 mL de chloroforme. Les phases chloroformées sont lavées avec 5 mL de NaCl aq. sat., séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner la portion d'amine non protégée qui est resoumise aux conditions réactionnelles de formylation. Après extraction, 4 mg supplémentaires sont obtenus pour ainsi donner 69 mg (91% rdt) d'amine protégée (641) pure au total : R_f 0.48 (10% hexanes / 5% Et₃N / 85% acétate d'éthyle); [α]_D²² 2.96 (c 1.7, CHCl₃, 35% ee); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 12.41 Hz, 0.5H, NHCHO_{rotamère A}), 8.09 (s, 0.5H, NHCHO_{rotamère B}), 7.39-7.26 (m, 5H, C₆H₅CH₂O), 5.95 (s (br), 0.5H, NHCHO_{rotamère A}), 5.54 (s (br), 0.5H, NHCHO_{rotamère B}), 4.54 (s, 2H, PhCH₂O), 3.58 (d, J = 9.12 Hz, 0.5H, OCH_{2rotamère A}), 3.42 (d, J = 9.13 Hz, 0.5H, OCH_{2rotamère A}), 3.38 (d, J = 9.03 Hz, 0.5H, OCH_{2rotamère B}), 3.29 (d, J = 9.09 Hz, 0.5H, OCH_{2rotamère B}), 1.89-1.58 (m, 2H,

CH_2CH_3), 1.36 (s, 3H, CCH_3 rotamère A), 1.27 (s, 3H, CCH_3 rotamère B), 0.89 (t, $J = 7.53$ Hz, CH_2CH_3 rotamère A), 0.86 (t, $J = 7.49$ Hz, CH_2CH_3 rotamère B); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 163.26, 160.63, 137.94, 137.55, 128.35, 128.31, 127.70, 127.63, 127.49, 76.49, 74.16, 73.28, 56.87, 55.55, 31.04, 28.77, 21.79, 21.47, 7.83, 7.54; IR (Film) 3296, 3062, 3033, 2968, 2935, 2854, 1668, 1537, 1498, 1451, 1390, 1309, 1273, 1100, 1004 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 221.1416 (M); Trouvé : 222.1499 (M+1). Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33. Trouvée : C, 70.58; H, 8.85; N, 5.93.

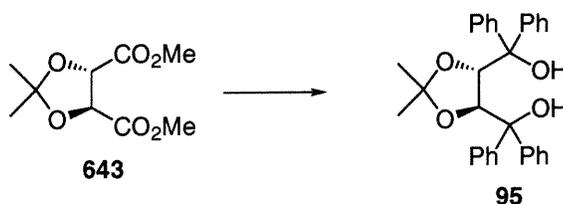
(R)-N-(1-Hydroxyméthyl-1-méthylpropyl)formamide (222)



À une solution de 65.2 mg (0.2946 mmoles) de (R)-N-(1-benzyloxyméthyl-1-méthylpropyl)formamide (641) dans 5 mL d'éthanol anhydre est ajouté 15 mg d'hydroxyde de palladium 20% (catalyseur de Pearlman) sur charbon. Le ballon réactionnel est évacué et purgé à l'hydrogène. Le cycle de purge est répété à 4 fois et la suspension noire est agitée toute la nuit à t.p. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite. La célite est lavée 3 fois avec 5 mL d'éthanol anhydre. Le mélange est alors concentré sous pression réduite et le résidu est distillé au Kugelrohr pour donner 7.7 mg (20%) d'aminoalcool (222) désiré¹⁰³ : $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 2.5 (c 0.77, CHCl_3 , 35% ee). Les données spectrales sont identique à celles rapportées dans la littérature.

(4*S*, 5*S*),2,2-Diméthyl-[1,3]-dioxolane-4,5-dicarboxylate de diméthyle (643)

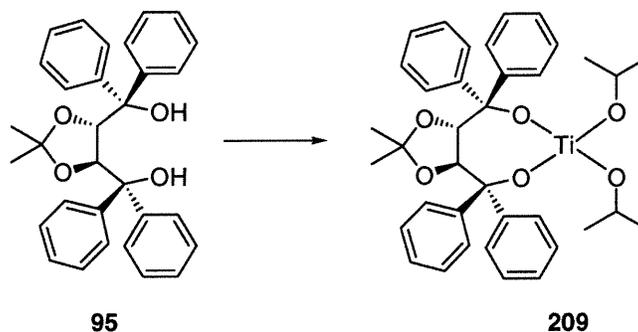
À une solution de 11.7 g (83.5 mmoles) de 2,2-diméthoxypropane dans 250 mL de benzène sont ajoutés 10.0 g (56.1 mmoles) de (*S*, *S*)-diméthyltartrate (642) et 55 mg (0.29 mmoles) d'acide *p*-toluène sulfonique. Le mélange est porté à reflux 1 h à 80°C et 1 h à 90°C. Sont alors ajoutés 50 mg de NaHCO₃ et le solvant est ensuite retiré sous pression réduite. Le résidu est purifié par une double distillation suivie d'une chromatographie sur silice (100% CH₂Cl₂) pour donner 6.30 g (51% rdt) du diester (643) pur : *R*_f 0.35 (100% CH₂Cl₂); [α]_D²² -44.70 (*c* 2.29, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (s, 2H, CHCO₂Me), 3.83 (s, 6H, CO₂CH₃), 1.50 (s, 6H, C(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz) δ 169.89, 113.64, 76.81, 52.60, 26.12.

(4*S*, 5*S*)-α, α, α', α'-Tétraphényl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol (95)

Le (4*S*, 5*S*)-tétraphényl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol (95) est synthétisé à partir de 6.30 g (28.9 mmoles) de 2,2-diméthyl-[1,3]-dioxolane-4,5-dicarboxylate de diméthyle (643) selon une procédure rapportée par Seebach²⁹⁵ pour donner 9.18 g (68% rdt) du diol (95) désiré après purification : *R*_f 0.30 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.48 (m, 4H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_4$), 7.38-7.20 (m, 16H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_4$), 4.59 (s, 2H, $\text{CHC}(\text{Ph})_2$), 1.55 (s (br), 2H COH), 1.04 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

((4*S*,5*S*)-2,2-Diméthyl-4,5-bis(hydroxydiphényl)-1,3-dioxolane)-bis(isopropoxyde)titane (209)⁹⁸



À une solution de 511 mg de TADDOL (95) (1.09 mmoles) dans 15 mL de toluène à t.p. sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 278 μL (1.09 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. La solution est agitée à t.p. pendant une heure et le solvant est lentement retiré sous vide. Le solide est dissous dans 10 mL de toluène et utilisé comme tel.

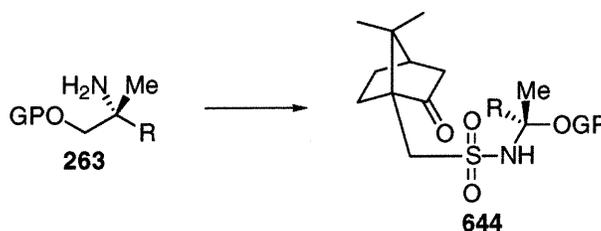
Procédure générale de double addition nucléophile énantiosélective sur des cyanohydrines en présence de complexes de titane chiraux : synthèse d'amines α -tertiaires (263)



À une solution 0.1M de la cyanohydrine dans le toluène à 0°C est ajouté un équivalent du premier organomagnésien. Une fois la première

addition terminée, la solution est refroidie à -40°C et le complexe de titane chiral, en solution 0.1M dans le toluène, est canulé. Le bromure de méthylmagnésium (3 équivalents) est alors lentement ajouté goutte-à-goutte à -40°C . La solution est lentement réchauffée à t.p. et agitée toute la nuit pour ensuite être diluée avec de l'ammoniaque et de l'éther. Le mélange est vigoureusement agité pendant 1 heure. La phase organique est récoltée et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec de l'éther. Les phases organiques sont combinées et extraites trois fois avec du HCl 10% aq. Les phases aqueuses combinées sont lavées avec de l'éther et basifiée avec du NaOH 2M jusqu'à pH basique (couleur indigo par papier pH). La phase aqueuse est alors extraite trois fois avec du chloroforme. Les phases organiques sont groupées, lavées avec du NaCl aq. sat., séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner l'amine (263) pure.

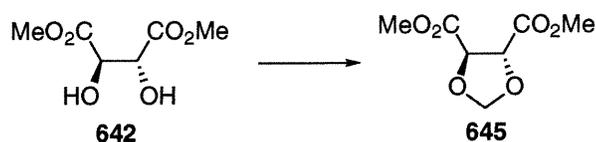
**Procédure générale pour l'évaluation des ratios des amines α -tertiaires :
préparation des dérivés camphorsulfonamides (644)**



À une solution de l'amine (263) dans le dichlorométhane (0.1 M) à 0°C sont ajoutés quatre équivalents de triéthylamine et deux équivalents de chlorure de (1S)-(+)-10-camphorsulfonyle. La solution est agitée jusqu'à complétion tel qu'indiqué par CCM (80% AcOEt / 5% Et_3N / hexanes) et ensuite diluée avec de l'éther et du NaHCO_3 aq. sat. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois avec NaHCO_3 aq. sat. et une fois avec NaCl aq. sat. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée

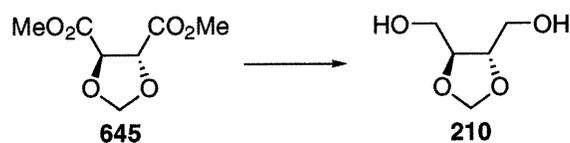
sous pression réduite. Le ratio est évalué sur le sulfonamide **644** brut par RMN ^{13}C par comparaison avec le mélange racémique.

(4R, 5R)-[1,3]Dioxolane-4,5-dicarboxylate de diméthyl (645)



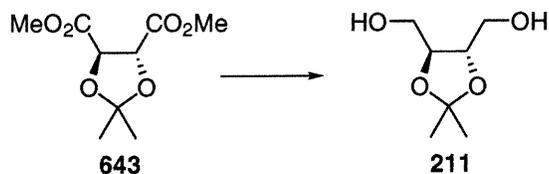
Le composé **645** est synthétisé selon une procédure de la littérature.²⁹⁶
Les données spectrales sont identiques à celles rapportées.

(4S, 5S)-(5-Hydroxyméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)méthanol (210)



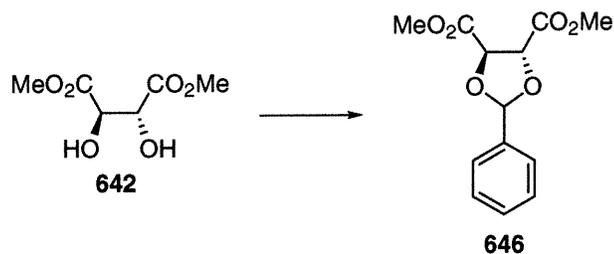
Le composé **210** est synthétisé selon une procédure de la littérature.²⁹⁷
Les données spectrales sont identiques à celles rapportées dans la publication.

(4*S*, 5*S*)- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ - Tétrahydro-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol (211)

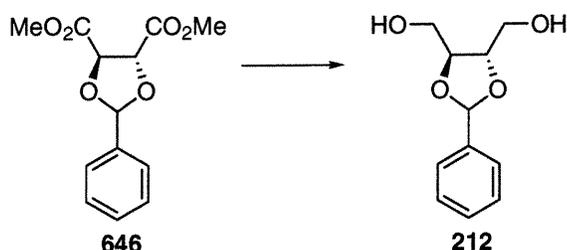


Le diol **211** est synthétisé selon une procédure de la littérature²⁹⁸ par la réduction de 3.74 g (16.9 mmoles) de diester **643** pour donner 2.78 g (100%) du diol : R_f 0.14 (60% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{22} = 2.5$ (c 0.5, CHCl_3) (litt. : = 2.78, c 0.5).

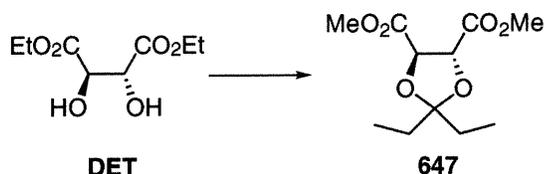
(4*R*,5*R*)-4,5-Diméthoxycarbonyl-2-phényl-1,3-dioxolane (646)



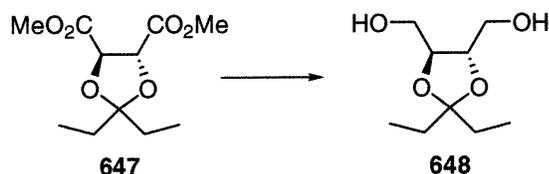
Le (*S*, *S*)-4,5-diméthoxycarbonyl-2-phényl-1,3-dioxolane (**646**) est synthétisé selon une procédure de la littérature²⁹⁹ sur 6.0 g (34 mmoles) de diméthyltartrate (**642**) pour donner 4.33 g (48% rdt) du diester (**646**) désiré : R_f 0.46 (50% acétate d'éthyle / hexanes); T.fus. 76°C (litt. : 70°C); $[\alpha]_D^{22} -39.2$ (c 0.59, EtOH) (litt. : -42, c 0.5); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.57 (m, 2H, C_6H_5), 7.41-7.40 (m, 3H, C_6H_5), 6.15 (s, 1H, PhCH), 4.99 (d, $J = 4.02$ Hz, 1H, OCHCO₂Me), 4.87 (d, $J = 3.99$ Hz, 1H, OCHCO₂Me), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.93, 169.30, 135.08, 129.89, 128.27, 127.05, 106.60, 77.28, 77.03, 52.74.

(4S, 5S)-2-Phényl-[1,3]-dioxolan-4,5-diméthanol (212)

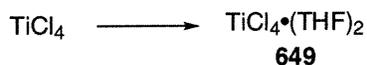
À une suspension de 727 mg (19.2 mmoles) de LAH dans 20 mL de THF à -78°C est lentement canulée une solution de 3.00 g (11.3 mmoles) de (4*R*, 5*R*)-2-phényl-[1,3]-dioxolane-4,5-dicarboxylate de diméthyle (**646**). La suspension est lentement réchauffée à 0°C et lorsque la réaction est complète (environ 2 h), tel qu'indiqué par CCM (50% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO_4), le mélange est versé sur 10 mL d'eau. Le mélange est dilué avec 200 mL d'une solution 1 M de sels de Rochelle et 200 mL d'éther et est agité vigoureusement toute la nuit. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite cinq fois avec 100 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, lavées avec 50 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (7% MeOH / CH_2Cl_2) pour donner 2.06 g (87% rdt) du diol (**212**) désiré. Les données physique et spectroscopiques correspondent à celles rapportées dans la littérature³⁰⁰ : R_f 0.50 (10% MeOH / CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{22}$ -16 (*c* 1, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.49 (m, 2H, C_6H_5), 7.41-7.40 (m, 3H, C_6H_5), 6.00 (s, 1H, CHPh), 4.23-4.20 (m, 2H, CHCH_2OH), 3.95-3.78 (m, 4H, CH_2OH), 1.94 (s (br), 2H, CH_2OH); RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 139.24, 130.33, 129.19, 127.97, 105.08, 80.80, 80.42, 63.52, 63.20; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 210.0892 (M); Trouvé : 211.0977 (M+1).

(4R, 5R)-2,2-Diethyl-[1,3]dioxolane-4,5-dicarboxylate de dimethyl (647)

Le diester **647** est synthétisé selon une procédure de la littérature.³⁰¹
 Les données spectrales sont identiques à celles rapportées dans la publication.

(4S, 5S)-2,2-Diéthyl-[1,3]-dioxolan-4,5-diméthanol (648)

Le (4S, 5S)-2,2-diéthyl-[1,3]-dioxolan-4,5-diméthanol (**648**) est synthétisé selon la même procédure que pour le (4S, 5S)-2-phényl-[1,3]-dioxolan-4,5-diméthanol, soit par l'addition de 7.03 g (25.6 mmoles) de 2,2-diéthyl-[1,3]-dioxolan-4,5-dicarboxylate de diméthyle (**647**) sur 1.7 g (44 mmoles) de LAH pour donner 3.40 g (70% rdt) du diol désiré. Les données physiques et spectroscopiques correspondent à celles rapportées dans la littérature³⁰³ : R_f 0.44 (10% MeOH / CH₂Cl₂) ; $[\alpha]_D^{22}$ 2.3 (c 5.6, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (t, $J = 2.33$ Hz, 2H, OCHCH₂OH), 3.97-3.69 (m, 4H, OCH₂OH), 1.95 (dd, $J = 7.46, 4.75$ Hz, 2H, CH₂OH), 1.68 (q, $J = 7.79$ Hz, 4H, CH₂CH₃), 0.93 (t, $J = 7.51$ Hz, 6H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 112.87, 78.49, 62.13, 30.21, 7.87; SMHR (FAB) calculé pour C₉H₁₈O₄ : 190.2368 (M); Trouvé : 191.1278 (M+1).

Tétrachlorure de titane bis(tétrahydrofuranne) (649)

Le tétrachlorure de titane bis(tétrahydrofuranne) (649) est préparé selon une procédure rapportée par Manzer³⁰² : à une solution de 578 μL (5.3 mmoles) de tétrachlorure de titane dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte-à-goutte 1.71 mL (21.1 mmoles) de THF. Sont alors ajoutés 10 mL de pentane et le mélange est refroidi à -25°C pendant 1 h. Le solide est filtré et 2.5 mL additionnels de pentane sont ajoutés. Le solide formé est filtré et mis en commun avec la première portion pour donner un total de 1.3 g (76% rdt) du complexe de titane (649) attendu.

Chlorotriisopropoxyde de titane 0.5 M / toluène (213)

À une solution de 55 μL (1.5 mmoles) de tétrachlorure de titane dans 3 502 μL de toluène à 0°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 443 μL (1.50 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. La solution est agitée 1 h à 0°C et utilisée telle quelle dans la synthèse de complexes de titane chiraux.

Dichlorodiisopropoxyde de titane 0.5 M / toluène (214)

À une solution de 110 μL (1.00 mmoles) de tétrachlorure de titane dans 3 595 μL de toluène à 0°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 295 μL (1.00

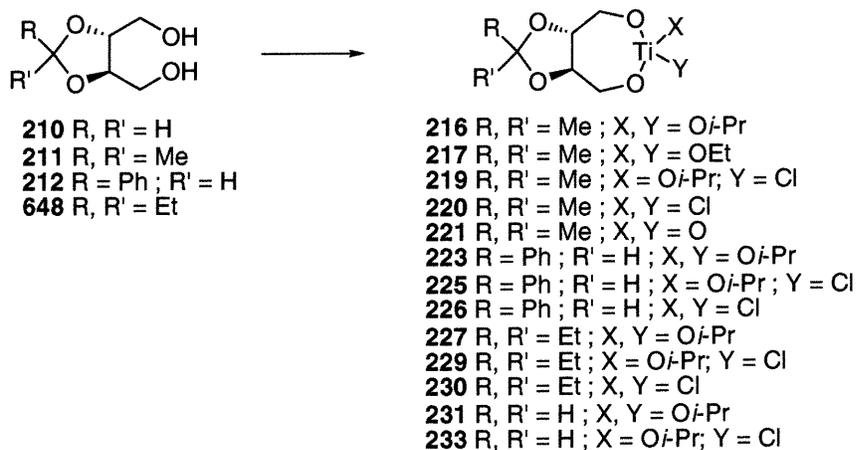
mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. La solution est agitée 1 h à 0°C et utilisée telle quelle dans la synthèse de complexes de titane chiraux.

Dichlorodiisopropoxyde de titane 0.26 M / toluène (650)



À une solution de 165 µL (1.50 mmoles) de tétrachlorure de titane dans 7 687 µL de toluène à 0°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 148 µL (1.00 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane. La solution est agitée 1 h à 0°C et utilisée telle quelle.

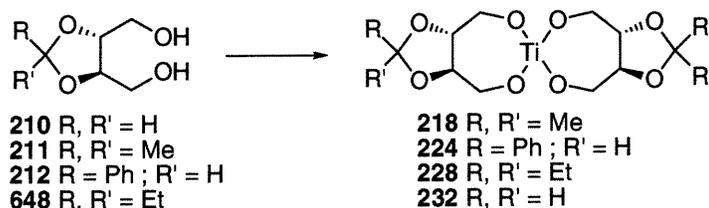
Procédure générale pour la préparation des complexes de thddolates de titane



À une solution du diol dans le toluène (0.1 M) à t.p. est lentement ajouté goutte-à-goutte une solution du complexe de titane approprié (1 équivalent; $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour X = Y = *Oi*-Pr; $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ pour X = *Oi*-Pr, Y = Cl; $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ pour X = Y = Cl). La solution est agitée à t.p. pendant une heure

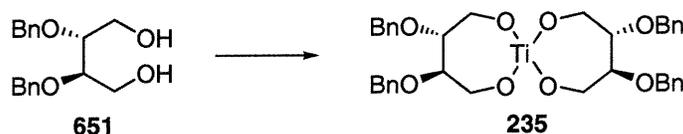
et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

Procédure générale pour la préparation des complexes de bishddolates de titane



La procédure est la même que pour les thddolates de titane sauf que deux équivalents de diol sont utilisés.

Procédure générale pour la préparation du complexe bis(heptanediolate) de titane 235



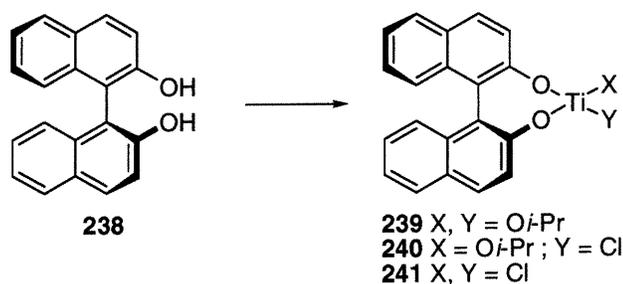
À une solution du diol **651** dans le toluène (0.1 M) à t.p. est lentement ajouté goutte-à-goutte 0.5 équivalent de tétraisopropoxyde de titane. La solution est agitée à t.p. pendant une heure et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

Procédure générale pour la préparation des complexes de heptanediolates de titane 234, 236 et 237



À une solution du diol **651** dans le toluène (0.1 M) à t.p. est lentement ajouté goutte-à-goutte un équivalent du complexe de titane approprié ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour X = Y = *Oi-Pr*; $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ pour X = *Oi-Pr*, Y = Cl; $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ pour X = Y = Cl). La solution est agitée à t.p. pendant une heure et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

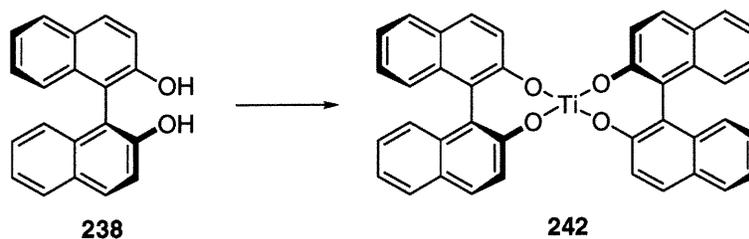
Procédure générale pour la préparation des complexes de binaphtholates de titane 239, 240 et 241



Les binaphtholates de titane sont préparés selon une procédure de la littérature¹¹⁰ : à une solution du binaphthol dans le toluène (0.1 M) à t.p. est ajouté l'acide de Lewis de titane approprié ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour X = Y = *Oi-Pr*;

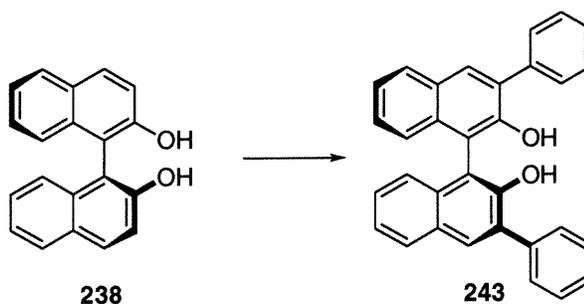
$\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ pour $X = \text{O}i\text{-Pr}$, $Y = \text{Cl}$; $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ pour $X = Y = \text{Cl}$). La solution rouge est agitée à t.p. pendant une heure et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide rouge poudreux obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

Bis(binol)titane (242)



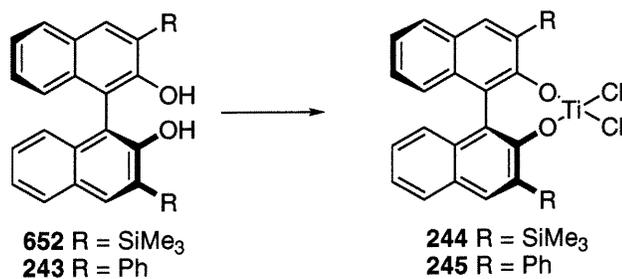
À une solution de 330 mg (1.15 mmoles) de (S)-binol (238) dans 30 mL de toluène est ajoutée une solution de 160 mg (0.563 mmoles) de tétraisopropoxyde de titane dans 5 mL de toluène. La solution rouge est agitée 1 h à t.p. et est ensuite pompée lentement jusqu'à ce qu'une poudre rouge soit obtenue. Cette poudre est alors pompée à sec pendant 1 h et 30 mL de toluène sont à nouveau ajoutés. La solution est agitée 30 minutes et pompée à sec à nouveau jusqu'à ce qu'une poudre rouge soit obtenue. Le solide est dissous dans 20 mL de toluène et utilisé tel quel.

3,3'-diphénylbinaphthol (243)



Le 3,3'-diphénylbinaphthol **243** est synthétisé selon une procédure de la littérature¹¹¹ : $[\alpha]_D^{22} = 79$ (*c* 0.6, CHCl_3) (litt. : =69.1, *c* 1).

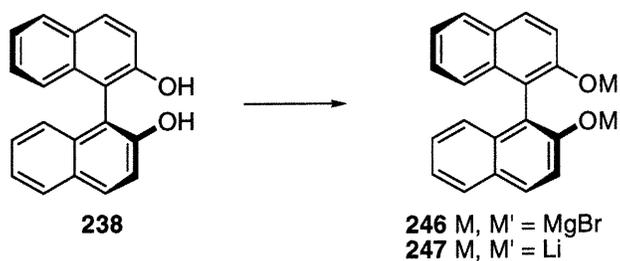
Procédure générale pour la préparation des complexes de (binaphthols-3,3'-disubstitués)titane (244, 245)



Les binaphtholates de titane sont préparés selon une procédure de la littérature¹¹⁰ : à une solution du binaphthol 3,3'-disubstitué dans le toluène (0.1 M) à t.p. est ajouté un équivalent de $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$. La solution est agitée à t.p. pendant une heure et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide

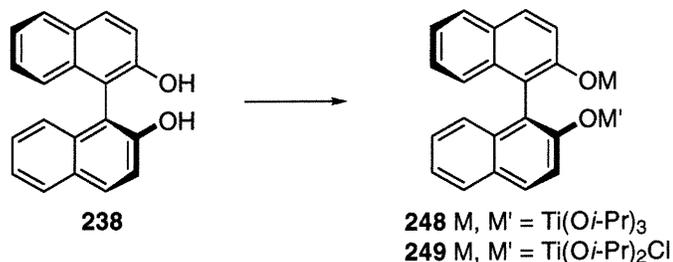
d'une pompe mécanique. Le solide poudreux obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

Procédure générale pour la préparation des complexes bimétalliques de binaphthol 246 et 247



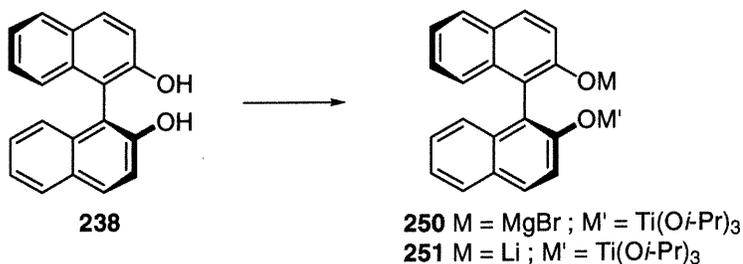
À une solution du binaphthol 238 dans le toluène (0.1M) à 0°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte à -20°C 2.0 équivalents de bromure d'éthyle magnésium (246) ou de *n*-butyllithium (complexe 247). La solution est réchauffée à t.p. et utilisée comme telle.

Procédure générale pour la préparation des complexes bimétalliques de binaphthol 248 et 249



À une solution du binaphthol 238 dans le toluène (0.1M) sont lentement ajoutés à t.p. deux équivalents du complexe de titane approprié (Ti(O*i*-Pr)₄ pour 248 et 213 dans le cas de 249). La solution rouge est agitée à t.p. pendant 1 heure et ensuite lentement pompée sous vide pour retirer le solvant. Le solide rouge poudreux obtenu est pompé sous vide pendant une heure et redissous dans le toluène. La solution est agitée quinze minutes, pompée sous vide et ensuite pompée une heure à sec. Le solide rouge obtenu est dissous dans le toluène (0.1M) et utilisé comme tel.

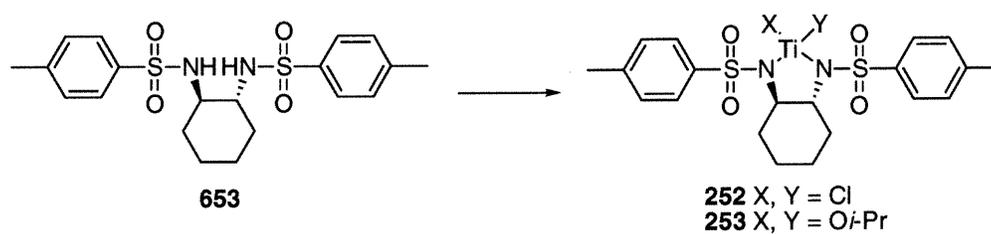
Procédure générale pour la préparation des complexes bimétalliques de binaphthol 250 et 251



Les complexes 250 et 251 sont préparés par l'addition de deux équivalents de chlorotriisopropoxyde de titane (213) et de

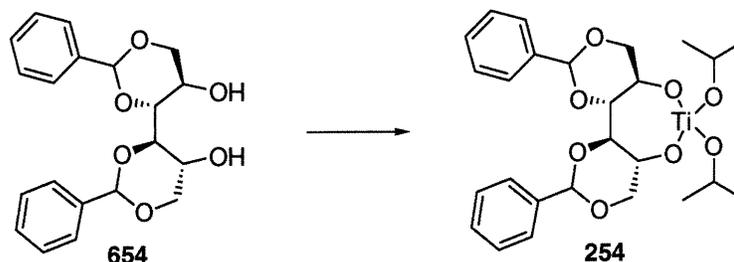
dichlorodiisopropoxyde de titane (**214**) respectivement, à -20°C . La solution est lentement réchauffée à 0°C et utilisée comme telle.

Procédure générale pour la préparation des complexes de diamines-titane 252 et 253



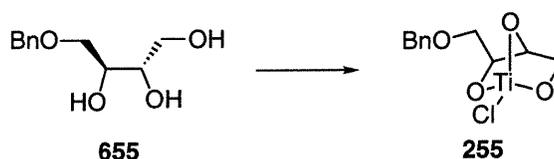
À une solution de la diamine **653** dans le dichlorométhane (0.1M) à 0°C est lentement ajouté un équivalent de tétraisopropoxyde de titane (complexe **252**) ou de dichlorodiisopropoxyde de titane (complexe **253**). La solution est chauffée à 45°C pendant deux heures et le solvant est lentement retiré sous vide poussé à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide est pompé à sec pendant une heure, dissous dans le toluène et utilisé comme tel.

Procédure générale pour la préparation du complexe 254



À une solution du diol **654** dans le toluène (0.1 M) à t.p. est lentement ajouté goutte-à-goutte un équivalent de tétraisopropoxyde de titane. La solution est agitée à t.p. pendant une heure et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

Procédure générale pour la préparation du complexe 255



À une solution du diol **655** dans le toluène (0.1 M) à t.p. est lentement ajouté goutte-à-goutte un équivalent de chlorotriisopropoxyde de titane. La solution est agitée à t.p. pendant une heure et le toluène est très lentement retiré sous vide à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide obtenu est pompé une heure à sec et redissous dans le toluène (0.2 M). La solution est agitée à t.p. pendant quinze minutes et le toluène est retiré sous vide poussé. Le solide est dissous dans le toluène (0.1 M) et utilisé comme tel.

PARTIE EXPÉRIMENTALE 2

(E)-3-Chloropropèneol (464)

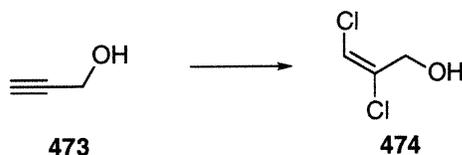
Le (E)-3-chloropropèneol (464) est synthétisé selon une procédure rapportée par Hatch²⁴² : À une solution de 15.67 g (147.9 mmoles) de carbonate de sodium dans 156 mL d'eau est ajouté 14.9 g (134.42 mmoles) de (E)-1,3-dichloropropène (466). La solution résultante est chauffée à 90°C jusqu'à ce l'analyse par CCM (40% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO₄) indique que la réaction est terminée (environ 2h). Le mélange est alors dilué avec 100 mL d'éther et les phases sont séparées. La phase aqueuse est réextraite 3 fois avec 75 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, lavées 2 fois avec 20 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation au Kugelrohr pour donner 9.8948 g (80% rdt) d'alcool pur (464): R_f 0.37 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (d, J = 13.27 Hz, 1H, ClCH=CH-), 5.99 (td, J = 13.28, 6.02 Hz, 1H, ClCH=CH-), 4.02 (dd, J = 6.00, 4.48 Hz, 2H, CH₂OH), 3.97 (s (br), 1H, CH₂OH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 132.08, 120.14, 60.72. IR (film) 3326, 3066, 2923, 2873, 1636, 1423, 1364, 1288, 1258, 1088, 1016, 962, 929, 807.

(±)-Trans-(2-chlorocyclopropyl)méthanol (465)

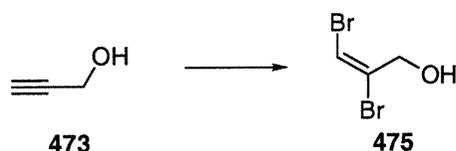
Dans un ballon de 500 mL séché à la flamme et muni d'un agitateur magnétique sont ajoutés 300 mL de dichlorométhane suivi de 6.20 mL (81.1 mmoles) d'acide trifluoroacétique. Dans un ballon de 1 L séché à la flamme et muni d'un agitateur magnétique sont ajoutés 200 mL de dichlorométhane suivi de 8.31 mL (81.1 mmoles) de diéthylzinc. La solution homogène de diéthylzinc est refroidie à -10°C et la solution d'acide trifluoroacétique (préalablement refroidie à -10°C) y est très lentement canulée goutte-à-goutte pour donner une suspension blanche. *ATTENTION : cette opération est délicate puisqu'il y a dégagement violent d'éthane. L'addition doit donc être faite de façon contrôlée en s'assurant que le gaz peut s'échapper librement.* La solution est agitée 15 minutes et 6.50 mL (81.1 mmoles) de diiodométhane sont lentement ajoutés goutte-à-goutte à la suspension blanche. Une aiguille est piquée à travers le septum pendant 15 secondes afin d'introduire de l'oxygène au-dessus du milieu réactionnel. La solution devient alors incolore après 15 minutes d'agitation et redevient blanche 15 minutes plus tard. Une solution de 3.00 g (32.4 mmoles) du *E*-3-chloropropénol (464) dans 15 mL de dichlorométhane est alors lentement canulée. Le mélange est ensuite réchauffé à t.p. et agité 16 h. La réaction est arrêtée par l'ajout lent de 50 mL de NH_4Cl aq. sat. suivi de 50 mL de HCl 10%. La phase organique est récoltée et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées et sont lavées avec 50 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 50 mL de NaHCO_3 aq. sat., 50 mL de NaCl aq. sat. et sont séchées sur MgSO_4 . Le solvant est réduit à environ 50 mL par distillation à pression atmosphérique et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (25% Et_2O / pentane et ensuite 50% Et_2O / pentane) pour donner 2.4433 g (71%) du

chlorocyclopropane (**465**) désiré : R_f 0.41 (100% Et₂O); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.58 (dd, $J = 11.49, 6.25$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.48 (dd, $J = 11.46, 6.94$ Hz, 1H, CH₂OH), 2.91 (td, $J = 7.15, 3.42$ Hz, 1H, CHCl), 1.95 (s (br), 1H, CH₂OH), 1.50 (tdt, $J = 16.10, 6.34, 3.12$ Hz, 1H, CHCH₂OH), 1.02 (ddd, $J = 9.96, 6.34, 3.78$ Hz, 1H, CH₂), 0.90 (ddd, $J = 7.36, 7.33, 6.38$ Hz, 1H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 63.47, 30.79, 24.19, 13.39; IR (film) 3353, 3012, 2930, 2886, 1441, 1265, 1081, 1027, 677 cm⁻¹.

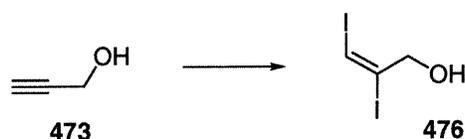
(E)-2, 3-Dichloroprop-2-èn-1-ol (474)



Le (E)-2, 3-dichloroprop-2-èn-1-ol (**474**) est préparé à partir de 10.0 mL (172 mmoles) d'alcool propargylique (**473**) selon la procédure rapportée par Baldwin²⁵² pour ainsi donner 10.7 g (49% rdt) du dichloroalcène (**474**) désiré : R_f 0.37 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (t, $J = 0.69$ Hz, 1H, ClCH=), 4.40 (d, $J = 0.72$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.60 (s (br), 1H, CH₂OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 134.51, 115.85, 60.33; IR (film) 3338, 3085, 2934, 2874, 1625, 1450, 1235, 1077, 1033, 970, 816 cm⁻¹; SMHR (MAB) calculé pour C₃H₄Cl₂O : 125.9687 (M); Trouvé : 125.9642 (M).

(E)-2, 3-Dibromoprop-2-èn-1-ol (475)

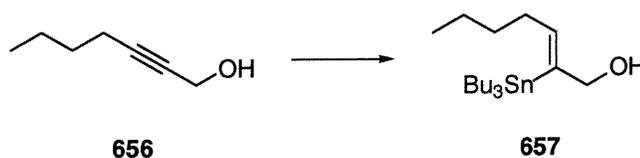
À une solution de 2.21 g (39.4 mmoles) d'alcool propargylique (473) dans 80 mL d'éther à 0°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 2.03 mL (39.4 mmoles) de brome. La solution est agitée toute la nuit et les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par une double distillation au Kugelrohr pour donner 4.60 g (54% rdt) du dibromoalcène (475) désiré sous forme d'une cire blanche: R_f 0.52 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (d, $J = 0.68$ Hz, 1H, $\text{BrCH}=\text{C}$), 4.46 (s, 2H, CH_2OH), 2.65 (s (br), 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ 125.28, 104.20, 63.76; IR (Film) 3337, 3082, 2925, 2866, 1608, 1447, 1229, 1052, 1024, 961, 795, 708, 629 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_3\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}$: 213.8629 (M); Trouvé : 213.8625 (M).

(E)-2, 3-Diiodoprop-2-èn-1-ol (476)

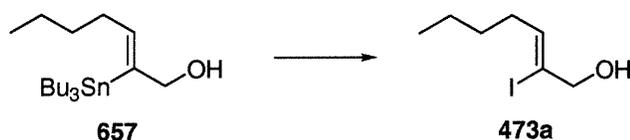
Le (E)-2, 3-diiodoprop-2-èn-1-ol (476) est synthétisé selon une procédure modifiée de Pagni²⁵⁴ : à une solution de 25.0 g (98.8 mmoles) d'iode dans 200 mL d'éther sont ajoutés goutte-à-goutte 5.00 mL (85.9 mmoles) d'alcool propargylique (473). La solution est agitée toute la nuit et 50 mL de Na_2SO_3 aq. sat. sont ensuite ajoutés. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 30 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 30 mL de NaHCO_3 aq. sat.,

30 mL de NaCl aq. sat., séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation au Kugelrohr pour donner 18.7 g (70% rdt) du diiodoalcène (476) désiré sous forme d'une poudre jaune pâle : R_f 0.39 (30% acétate d'éthyle / hexanes); T.fus. 45°C ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H, $\text{ICH}=\text{C}$), 4.28 (s, 2H, CH_2OH), 2.15 (s (br), 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 103.93, 79.79, 70.63; IR (Film) 3204, 3056, 2946, 2900, 2842, 1434, 1216, 1048, 782, 529 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_3\text{H}_4\text{I}_2\text{O}$: 309.8352 (M); Trouvé : 309.8352 (M).

(Z)-(Tributylstannyl)hept-2-èn-1-ol (657)



Le (Z)-(tributylstannyl)hept-2-èn-1-ol (657) est synthétisé selon une procédure rapportée par Ensley³⁰⁶ : un mélange homogène de 3.25 g (29.0 mmoles) d'hept-2-yn-1-ol (656) et de 9.70 g (33.3 mmoles) d'hydrure de tributylétain est chauffé à 125°C pendant 24 h en présence d'une quantité catalytique d'AIBN. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 1% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 5.80 g (51% rdt) de l'alcool stannylé (657) désiré : R_f 0.36 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (t, $J = 7.16$ Hz, $J_{\text{Sn-H}} = 62.96$ Hz, 1H, $\text{BuCH}=\text{C}$), 4.17 (s, $J_{\text{Sn-H}} = 19.24$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.02 (q, $J = 7.10$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1.59-1.45 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 1.36-1.27 (m, 11H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ et CH_2OH), 0.97-0.87 (m, 20H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$ et $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.78, 141.76, 70.32, 34.14, 32.03, 29.07, 27.25, 22.39, 13.85, 13.50, 10.0.

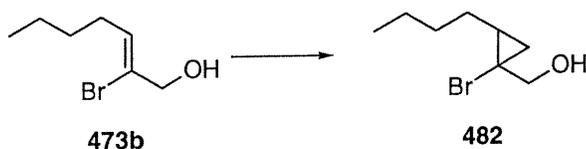
(Z)-2-Iodohept-2-èn-1-ol (473a)

À une solution de 519.9 mg (1.289 mmoles) de (E)-2-tributylstannylhept-2-èn-1-ol (**657**) dans 13 mL de dichlorométhane à 0°C est ajoutée une solution de 360 mg (1.41 mmoles) d'iode dans 10 mL de dichlorométhane. À la fin de l'addition, la solution demeure rose, indiquant l'excès d'iode et l'absence de vinylétain, ce qui est confirmé par CCM (20% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO₄). L'excès d'iode est alors détruit par l'addition de 10 mL de Na₂SO₃ aq. sat. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchée sur MgSO₄ et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (gradient de 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 309.5 mg (79% rdt) de l'iodoalcène (**473a**) désiré. Les données spectrales correspondent à celles rapportées dans la littérature³⁰⁷ : R_f 0.24 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (t, J = 6.79 Hz, 1H, CH=C), 4.22 (t, J = 2.14 Hz, CH₂OH), 2.41 (s (br), CH₂OH), 2.15 (q, J = 6.85 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.43-1.29 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.90 (t, J = 17.11 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.32, 107.84, 71.44, 35.23, 30.14, 22.12, 13.81.

(Z)-2-Bromohept-2-èn-1-ol (473b)

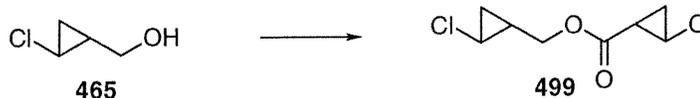
À une solution de 1.02 g (3.64 mmoles) de (Z)-2-tributylstannylhept-2-èn-1-ol (657) dans 25 mL de dichlorométhane à 0°C sont ajoutés goutte-à-goutte 143 µL (2.79 mmoles) de brome liquide. La solution est agitée à 0°C jusqu'à disparition complète du produit de départ (20 minutes) tel qu'indiqué par CCM (40% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO_4). Le brome résiduel est ensuite détruit par l'addition de 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées, lavées avec 20 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 20 mL de NaHCO_3 aq. sat., 20 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 254.2 mg (52% rdt) du bromure vinylique (473b) désiré. Les données spectrales correspondent à celles rapportées dans la littérature³⁰⁸ : R_f 0.21 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01 (t, $J = 7.05$ Hz, 1H, $\text{BuCH}=\text{C}$), 4.26 (s, 2H, CH_2OH), 2.21 (q, $J = 7.14$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 1.82 (s (br), 1H, CH_2OH), 1.44-1.32 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 0.93 (t, $J = 6.93$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$).

(±)- (1-bromo-2-butylcyclopropyl)méthanol (482)

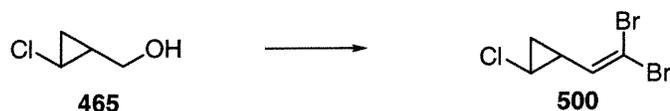


À une solution de 91 μL (0.89 mmoles) de diéthylzinc dans 4 mL de dichlorométhane à 0°C sont ajoutés 92 μL (0.89 mmoles) de DME suivi de 143 μL (1.78 mmoles) de diiodométhane. Une aiguille est piquée à travers le septum afin d'introduire de l'oxygène dans le ballon pendant 5 secondes et une solution de 81.6 mg (0.420 mmoles) de (Z)-2-bromohept-2-èn-1-ol (**473b**) dans 4 mL de dichlorométhane est canulée sur le carbénoïde. La solution est agitée 2 h et ensuite diluée avec 10 mL de NH_4Cl aq. sat. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées et sont lavées avec 10 mL de NaHCO_3 aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. L'alcène résiduel est détruit par dihydroxylation selon la procédure décrite pour le (2-Bromo-3 (triisopropylsilanyloxyméthyl)cyclopropyl) méthanol. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 49 mg (56% rdt) du bromocyclopropane (**482**) désiré : R_f 0.41 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (d, $J = 12.32$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.60 (d, $J = 12.34$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.00 (s (br), 1H, CH_2OH), 1.58-1.51 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47-1.33 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.12-1.07 (m, 1H, $\text{BuCH}_{\text{cycle}}$), 0.92 (t, $J = 6.98$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.83-0.76 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 71.98, 45.86, 31.87, 31.16, 22.95, 22.30, 19.67, 13.95; IR (film) 3380, 2960, 2930, 2860, 1465, 1170, 1040 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrO}$: 206.0306 (M); Trouvé : 189.0271 (M- H_2O).

(±) - *Trans, trans* - 2 - Chlorocyclopropylméthanoate de 2-chlorocyclopropylméthyle (499)



Le 2-chlorocyclopropylméthanoate de 2-chlorocyclopropylméthyle (499) est obtenu comme produit majoritaire à la place du 2-chlorocyclopropylméthanal dans la réaction d'oxydation au TPAP du 2-chlorocyclopropylméthanol (465): à une solution de 154.4 mg (1.449 mmoles) de chlorocyclopropylméthanol (465) dans 3 mL de dichlorométhane est ajouté 725 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre. Sont alors ajoutés 255 mg (2.17 mmoles) de NMO suivi de 25 mg (0.072 mmoles) de TPAP. Le mélange est agité jusqu'à ce que le produit de départ soit disparu tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'hexanes / hexanes, *p*-anisaldéhyde). Le mélange est alors filtré sur une petite colonne de silice et la silice est ensuite lavée avec 30 mL de dichlorométhane. Le solvant est distillé à pression atmosphérique et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 100% pentane à 10% Et₂O / pentane) pour donner 66.4 mg (44%) de l'ester (499) : R_f 0.63 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (dd, J = 6.66, 4.58 Hz, 1H, CH₂OC(O)), 4.02 (dd, J = 6.83, 4.76 Hz, 1H, CH₂OC(O)), 3.40 (dddd, J = 7.63, , 4.79, 2.86, 0.96 Hz, 1H, O₂CCHCHCl), 2.95 (dddd, J = 9.16, 3.94, 3.13, 1.94 Hz, 1H, ClCHCHCH₂OC(O)), 2.03 (ddd, J = 9.24, 6.02, 2.88 Hz, 1H, O₂CCH), 1.59-1.54 (m, 2H, CHCH₂OH et O₂CCHCH_{2cycle(trans)}), 1.38 (dddd, J = 10.75, 5.94, 4.81, 0.5 Hz, 1H, O₂CCHCH_{2(cis)}), 1.09 (ddd, J = 10.47, 6.57, 3.97 Hz, 1H, CH_{2cycle(cis)}CHCH₂O), 0.95 (dd, J = 13.81, 6.44 Hz, CH_{2cycle(trans)}CHCH₂O); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 171.40, 66.02, 33.39, 30.99, 23.63, 21.03, 18.59, 14.15; IR (film) 3071, 3010, 2954, 1729, 1382, 1268, 1208, 1177, 1038, 996, 659 cm⁻¹; SMHR (MAB) calculé pour C₈H₁₀Cl₂O₂ : 208.0058 (M); Trouvé : 208.0048 (M).

(±)-Trans-1-Chloro-2-(2,2-dibromovinyl)cyclopropane (500)

Dans un ballon de 250 mL séché à la flamme et muni d'un agitateur magnétique est ajouté 1 103 μ L (12.65 mmoles) de chlorure d'oxalyle suivi de 125 mL de dichlorométhane. Le ballon est refroidi à -60°C et 1 960 μ L (27.62 mmoles) de DMSO sont lentement ajoutés à la solution. Un dégagement gazeux est alors observé. Une solution de 1 078 mg (10.12 mmoles) de (2-chlorocyclopropyl)méthanol (465) dans 20 mL de dichlorométhane à t.p. est canulée goutte-à-goutte. Sont ensuite ajoutés goutte-à-goutte 7.05 mL (50.6 mmoles) de triéthylamine. La solution est agitée 30 minutes à -60°C et réchauffée à -20°C pour recevoir une solution de 13.42 g (40.47 mmoles) de tétrabromure de carbone dans 20 mL de dichlorométhane. Le mélange est agité 5 minutes et une solution de 10.61 g (40.47 mmoles) de triphénylphosphine dans 20 mL de dichlorométhane y est lentement canulée. Le milieu réactionnel est lentement réchauffé à t.p. et agité toute la nuit. La solution est ensuite diluée avec 50 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées, lavées avec 50 mL d'eau, 50 mL de NaHCO_3 aq. sat., 50 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. L'oxyde de triphénylphosphine est alors précipité par l'addition de 100 mL de pentane froid. Le solide beige est filtré et lavé cinq fois avec 20 mL de pentane froid. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le processus de précipitation et de filtration est répété. Le résidu obtenu après concentration sous pression réduite est distillé au Kugelrohr pour donner 2.0686 g (79%) du dibromoalcène (500) désiré : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (d, $J = 8.97$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CBr}_2$), 3.07 (ddd, $J = 7.49, 4.36, 3.21$ Hz,

1H, CHCl), 2.09-1.99 (m, 1H, CHCH=CBr₂), 1.38 (ddd, $J = 9.78, 6.52, 4.40$ Hz, 1H, CH₂), 1.16 (dt, $J = 7.32, 6.45$ Hz, 1H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.01, 89.58, 32.85, 25.88, 17.37; IR (film) 2990, 2950, 2920, 1600, 1380, 1305, 1225, 1030, 1010, 990, 880, 720 cm⁻¹. Analyse calculée pour C₅H₅Br₂Cl : C, 23.07; H, 1.94. Trouvée : C, 23.04; H, 1.79.

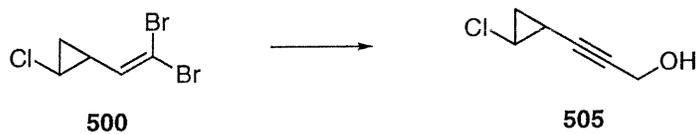
(±)-Trans-3-(2-Chlorocyclopropyl)-1-phénylprop-2-yn-1-ol (658)



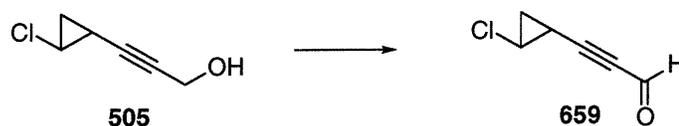
Le composé **658** a été synthétisé afin de tester la procédure d'élimination du dibromoalcène et de piégeage de l'anion de l'acétylénure avec un aromatique : À une solution de 58.4 mg (0.224 mmoles) de 1-chloro-2-(2,2-dibromovinyl)cyclopropane (**500**) dans 3 mL d'éther à -78°C est lentement ajouté 202 μL (0.471 mmoles) de *n*-butyllithium (2.33M dans l'éther). La solution est agitée 1h à -78°C et ensuite lentement réchauffée à 0°C sur une période de 1h. Sont alors ajoutés 24 μL (0.24 mmoles) de benzaldéhyde. La solution est agitée 6h à t.p. et ensuite diluée avec 10 mL d'éther et 10 mL de HCl 10% aq. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases étherées sont combinées et lavées avec 5 mL de NaHCO₃ aq. sat., 5 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 20.8 mg (45%) de l'alcool propargylique (**658**) désiré : R_f 0.50 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.32 (m, 5H, C₆H₅), 5.42 (s, 1H, CH(Ph)OH), 3.22-3.18 (m, 1H, CHCl), 2.19 (s (br), 1H, OH), 1.79-1.74 (m, 1H,

$CH_{\text{cycle}}CH(\text{Ph})OH$), 1.31-1.25 (m, 2H, $CH_{2\text{cycle}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.52, 128.53, 128.31, 126.41, 85.91, 77.97, 64.59, 33.80, 18.78, 11.13; IR (film) 3275, 3030, 3010, 2975, 2870, 2825, 2170, 1600, 1490, 1450, 1150, 1000, 910, 880 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $C_{12}H_{11}ClO$: 206.0498 (M); Trouvé : 205.0425 (M).

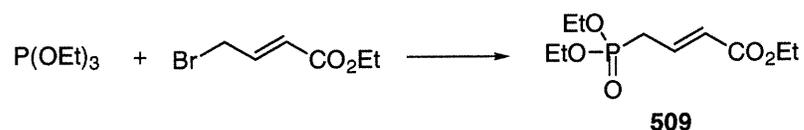
(±)-*Trans*-3-(2-Chlorocyclopropyl)prop-2-yn-1-ol (505)



À une solution de 289 mg (1.11 mmoles) de 1-chloro-2-(2,2-dibromovinyl)cyclopropane (**500**) dans 11 mL d'éther à $-78^{\circ}C$ sont ajoutés goutte-à-goutte 1 000 μL (2.331 mmoles) de *n*-butyllithium (2.33M dans l'hexanes). La solution est agitée à $-78^{\circ}C$ pendant une heure et ensuite à $0^{\circ}C$ pendant 1 h. Le mélange est refroidi à $-60^{\circ}C$ et 125 mg (1.39 mmoles) de paraformaldéhyde sont ajoutés. La solution est lentement réchauffée à t.p. sur 6 h et est alors diluée avec 10 mL d'éther et 10 mL de HCl 10%. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, lavées avec 10 mL d'eau, 10 mL de $NaHCO_3$ aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur $MgSO_4$ et sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 62.4 mg (43%) de l'alcool propargylique (**505**) désiré : R_f 0.33 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 (d, $J = 2.04$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.17 (ddd, $J = 6.56, 5.24, 3.22$ Hz, 1H, $CHCl$), 1.73-1.66 (m, 1H, $CHCCCH_2OH$), 1.43-1.19 (m, 1H, $CH_{2\text{cycle}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 84.98, 77.09, 76.41, 51.07, 33.72, 18.67, 11.04. IR (film) 3339, 2922, 2863, 2238, 1431, 1358, 1252, 1017 cm^{-1} .

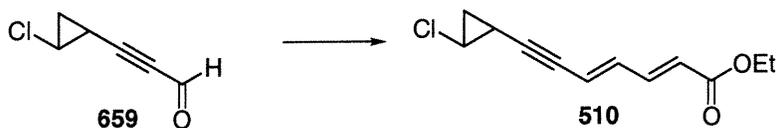
(±)-*Trans*-(2-Chlorocyclopropyl)propynal (659)

À une solution de 17 μL (0.1953 mmoles) de chlorure d'oxalyle dans 2 mL de dichlorométhane à -60°C est ajouté 30 μL (0.4265 mmoles) de DMSO. La solution est agitée 10 minutes et une solution de 20.4 mg (0.1562 mmoles) de 3-(2-Chlorocyclopropyl)prop-2-yn-1-ol (505) dans 2 mL de dichlorométhane est lentement canulée. Sont alors ajoutés 109 μL (0.7812 mmoles) de triéthylamine. La solution est ensuite agitée à 0°C et lorsque la réaction est complète (environ 1.5 h) tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / hexanes), 2 mL d'eau sont ajoutés. Le mélange est extrait 3 fois avec 2 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, lavées avec 2 mL d'eau, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 12 mg (60%) de l'aldéhyde (659) désiré qui est immédiatement utilisé dans l'étape suivante.

(*E*)-Triéthylphosphonocrotonate (509)

Le (*E*)-triéthylphosphonocrotonate est synthétisé selon une procédure rapportée par Sato³⁰⁹ sur 2.8548 g (17.181 mmoles) de (*E*)-4-bromocrotonate d'éthyle pour donner 2.3225 g (60% rdt) du phosphonate (509) désiré. Les données spectrales sont identiques à celles rapportées.

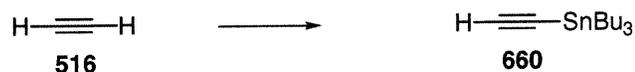
(±)-Trans-(E, E)-7-(Chlorocyclopropyl)hepta-2,4-dièn-6-ynoate d'éthyle
(510)



À une solution de 29 mg (0.12 mmoles) de 4-(diéthoxyphosphoryl)but-2-énoate d'éthyle (509) dans 2 mL de THF à -78°C sont ajoutés 117 μL (0.117 mmoles) de NaHMDS (1M dans le THF). Une solution de 11.3 mg (0.0933 mmoles) de (2-chlorocyclopropyl)propynal (659) dans 1 mL de THF est alors lentement canulée. La solution de couleur violet est lentement réchauffée à t.p. et agitée toute la nuit, après quoi 2 mL de NH_4Cl aq. sat. sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 5 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et sont lavées avec 5 mL de NaHCO_3 aq. sat., 5 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression. L'analyse RMN du mélange brut montre un ratio *E, E* : *Z, E* de 4 : 1. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour 6 mg (31% rdt) du diényne (510) désiré : R_f 0.50 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 15.56, 11.65$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}_{Z,E}$), 7.24 (dd, $J = 14.38, 10.47$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}_{E,E}$), 6.59 (dd, $J = 15.43, 11.31$ Hz, 1H, $\text{CCCH}=\text{CH}_{E,E}$), 6.44 (t, $J = 11.04$ Hz, 1H, $\text{CCCH}=\text{CH}_{Z,E}$), 5.99 (d, $J = 15.51$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}_{Z,E}$), 5.92 (d, $J = 15.30$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}_{E,E}$), 5.90 (dd, $J = 15.51, 0.71$ Hz, 1H, $\text{CCCH}=\text{CH}_{E,E}$), 5.71 (d, $J = 10.86$ Hz, 1H, $\text{CCCH}=\text{CH}_{Z,E}$), 4.23 (q, $J = 7.17$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_{3Z,E}$), 4.21 (q, $J = 7.31$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_{3E,E}$), 3.26-3.24 (m, 1H, $\text{CHCl}_{Z,E}$), 3.23-3.19 (m, 1H, $\text{CHCl}_{E,E}$), 1.90-1.87 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CC}_{Z,E}$), 1.86-1.80 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CC}_{E,E}$), 1.41-1.23 (m, 10H, $\text{CH}_{2\text{cycle}Z,E}$, $\text{CH}_{2\text{cycle}E,E}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_{3Z,E}$ et $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_{3E,E}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.44, 142.79, 138.42, 122.73, 119.01, 95.65,

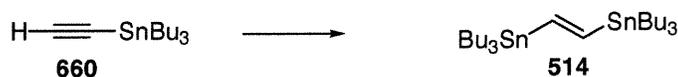
60.39, 34.20, 19.35, 14.12, 11.99; SMHR (FAB) calculé pour $C_{12}H_{13}ClO_2$: 224.0604 (M); Trouvé : 225.0682 (M+1).

Tributyléthynylstannane (660)



Le tributyléthynylstannane (660) est synthétisé selon la procédure rapportée par Seitz²⁶⁸ : dans un ballon de 250 mL muni d'un agitateur magnétique est placé 70 mL de THF. Le ballon est refroidi à 0°C et de l'acétylène (516) est bullé dans le solvant en même temps que 20.0 mL (49.2 mmoles) de *n*-butyllithium sont lentement ajoutés goutte-à-goutte sur une période de 2 h. Une fois l'addition complétée, la solution est agitée 1 h à 0°C et 10.0 mL (36.9 mmoles) de chlorure de tributylétain sont ajoutés sur une période de 30 minutes. La solution est alors agitée toute la nuit sous un atmosphère d'acétylène. La réaction est arrêtée par l'ajout lent de 20 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 20 mL d'eau, 20 mL de NaCl aq. sat., séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite pour donner 4.7 g (41% rdt) du tributyléthynylstannane (660) : R_f 0.47 (100% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (s, J_{Sn-H} = 12.66 Hz, 1H, C-H), 1.62-1.51 (m, 6H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.37-1.25 (m, 6H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.99 (t, J = 8.13 Hz, J_{Sn-H} = 26.60 Hz, 6H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, J = 7.26 Hz, 9H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 96.63, 88.57, 28.61, 26.78, 13.42, 10.80.

1, 2-Bis(tributylstannyl)éthylène (514)



Le 1, 2-bis(tributylstannyl)éthylène (514) est synthétisé selon la procédure rapportée par Corey²⁶⁹ : à un mélange de 3.35 g (10.6 mmoles) de tributyléthynylstanane (660) et de 3.7 g (13 mmoles) d'hydrure de tributylétain sont ajoutés quelques grains d'AIBN. Le mélange homogène huileux est chauffé à 90°C pendant 14 h et le produit est ensuite distillé sous pression réduite au Kugelrohr pour donner 6.4 g (72% rdt) du bisstannyl désiré. Les propriétés spectrales sont identiques à celles rapportées dans la littérature³⁰⁴ : R_f 0.85 (100% hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 2H, $J_{\text{Sn-H}} = 53.58, 2.42$ Hz, SnCH=), 1.60-1.41 (m, 12H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36-1.27 (m, 12H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.92-0.81 (m, 30H, SnCH₂CH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 152.81, 28.99, 27.11, 13.56, 9.69.

Acide (E)-3-iodoacrylique (661)



L'acide (E)-3-iodoacrylique (661) est préparé selon la procédure de Duchêne²⁷³ : une solution de 1.40 g (20.0 mmoles) d'acide propiolique (520) et de 4.50 mL (34.1 mmoles) d'acide idriodique 57% aqueux est chauffée à 130°C dans un tube scellé pendant 14.5 h. La solution est refroidie à t.p. et 50 mL de NaHCO₃ aq. sat. sont ajoutés. Le mélange est acidifié à pH approximatif de 6 avec HCl 10% et extrait cinq fois avec 50 mL de chloroforme. Les phases organiques sont groupées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans un mélange éther /

pentane pour donner 1.65 g (42% rdt) de l'acide désiré dans la stéréochimie *E* uniquement sous forme d'un solide cristallin blanc: T.fus. 134°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 14.85$ Hz, 1H, $\text{ICH}=\text{CHCO}_2\text{H}$), 6.90 (d, $J = 14.84$ Hz, 1H, $\text{ICH}=\text{CHCO}_2\text{H}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.12, 135.57, 102.98.

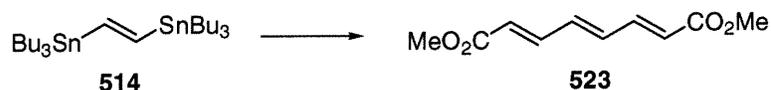
(E)-3-Iodoacrylate de méthyle (521)



À une solution de 469.8 mg (2.373 mmoles) d'acide (*E*)-3-iodoacrylique (**661**) dans 5 mL de DMF à t.p. est ajouté 997 mg (11.9 mmoles) de bicarbonate de sodium. Sont ensuite ajoutés goutte-à-goutte 2 217 μL (35.60 mmoles) d'iodométhane. La solution est agitée 4 h à t.p. et est ensuite diluée avec 20 mL d'eau et 20 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et sont lavées sept fois avec 10 mL d'eau, deux fois avec 10 mL de NaHCO_3 aq. sat., avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner 331.4 mg (66% rdt) de l'ester (**521**) désiré, pur³⁰⁵: R_f 0.29 (100% hexanes); T.fus. 38°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 14.82$ Hz, 1H, $\text{ICH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$), 6.84 (d, $J = 14.84$ Hz, 1H, $\text{ICH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$), 3.70 (s, 3H, $\text{ICH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.50, 136.05, 99.65, 51.93.

(2E, 4E)-5-(Tributylstannanyl)penta-2,4-diénoate de méthyle (522)

À une solution de 665 mg (1.10 mmoles) de 1, 2-bis(tributylstannyl)éthène (514) dans 10 mL de DMF est ajouté 4 mg (0.02 mmoles) de dichlorure de palladium. Une solution de 93 mg (0.44 mmoles) de (*E*)-3-iodoacrylate (521) de méthyle dans 10 mL de DMF est lentement ajoutée à t.p. sur une période de 6h à l'aide d'une pompe seringue. La solution noire résultante est diluée avec 10 mL de NaHCO₃ aq. sat. et 20 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées, lavées cinq fois avec 10 mL d'eau, une fois avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 454.3 mg (0.7495 mmoles) du bis(tributylstannyl)éthène (514) et 65.2 mg (37% rdt) du diènestannylé (522) désiré : R_f 0.70 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dd, J = 15.40, 10.24 Hz, 1H, SnCH=CH-CH=CH-CO₂Me), 6.82 (d, J = 18.74 Hz, 1H, SnCH=CH-CH=CH-CO₂Me), 6.65 (dd, J = 18.73, 10.25 Hz, 1H, SnCH=CH-CH=CH-CO₂Me), 5.81 (d, J = 15.40 Hz, 1H, SnCH=CH-CH=CH-CO₂Me), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.62-1.40 (m, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 1.37-1.23 (m, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.81, 147.51, 146.58, 144.12, 119.35, 51.47, 29.00, 27.19, 13.63, 9.59 SMHR (MAB) calculé pour C₁₈H₃₄O₂Sn : 402.1582 (M); Trouvé : 403.1660 (M+H).

(2E, 4E, 6E)-Octa-2, 4, 6-triènedioate de diméthyle (523)

Le (2E, 4E, 6E)-octa-2, 4, 6-triènedioate de diméthyle (523) est obtenu comme produit secondaire dans la formation du (2E, 4E)-5-(tributylstannanyl)penta-2,4-diènoate de méthyle (522) dans un rendement de 20% (38.4 mg) : R_f 0.31 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (ddd, $J = 15.26, 7.49, 3.19$ Hz, 2H, $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$), 6.63 (dd, $J = 7.47, 3.13$ Hz, 1H, $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$), 6.04 (d, $J = 15.22$ Hz, 1H, $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.33, 140.33, 134.43, 121.67, 49.22; IR (film) 3075, 3050, 2917, 2825, 1698, 1624, 1435, 1352, 1245, 1162, 1135, 1026, 867, 729 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: 196.0736 (M); Trouvé : 196.0739 (M).

(±)-Trans-1-Chloro-2-(2,2-diiodovinyl)cyclopropane (524)

À une solution de 205 μL (2.35 mmoles) de chlorure d'oxalyle dans 20 mL de dichlorométhane à -60°C sont ajoutés goutte-à-goutte 364 μL (5.12 mmoles) de DMSO. La solution est agitée 10 minutes et une solution de 200 mg (1.87 mmoles) de (2-chlorocyclopropyl)méthanol (465) dans 19 mL de dichlorométhane y est lentement canulée. Sont alors ajoutés 1 465 μL (10.51 mmoles) de triéthylamine. La solution est agitée 30 minutes à -60°C et ensuite réchauffée à -10°C . Pendant ce temps, dans un second ballon, 1 478 mg (3.754 mmoles) d'iodoforme sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane et 1 083

mg (4.130 mmoles) de triphénylphosphine y sont ajoutés d'un seul coup. La solution jaune est agitée 15 minutes et 421 mg (3.75 mmoles) de *tert*-butoxyde de potassium sont ajoutés. Le mélange est agité 15 minutes et ensuite canulé sur la solution d'aldéhyde à -10°C . Le mélange obtenu est lentement réchauffé à t.p. et agité toute la nuit pour finalement être dilué avec 20 mL d'eau. La boue obtenue est filtrée sur un verre fritté et le solide est lavé avec 50 mL d'hexanes. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées et sont lavées avec 50 mL d'eau, 25 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 25 mL de HCl 10%, 25 mL de NaHCO_3 aq. sat., 25 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (100% hexanes) pour donner 454.1 mg (68% rdt) du diiodoalcène (524) désiré : R_f 0.72 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CBr}_2$), 3.10 (ddd, $J = 7.48$, 4.37, 3.12 Hz, 1H, CHCl), 1.84 (dddd, $J = 9.38$, 8.69, 6.22, 3.10 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}=\text{CBr}_2$), 1.39 (ddd, $J = 10.90$, 6.51, 4.42 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 1.19 (ddd, $J = 7.41$, 7.11, 6.26 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.90, 32.80, 32.33, 17.50, 11.50; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClI}_2$: 353.8169 (M); Trouvé : 353.8184 (M). IR (film) 3095, 3071, 3000, 1430, 1353, 1280, 1243, 1152, 1063, 1041, 948, 933 cm^{-1} .

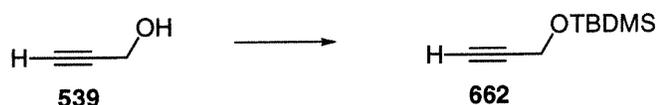
(E)-1-Tributylstannyl-3-*tert*-butyldiméthylsilanyloxyprop-1-ène (535)



À une solution de 208.4 mg (0.6004 mmoles) de (*E*)-3-tributylstannylprop-2-èn-1-ol (534) dans 3 mL de DMF à 0°C sont ajoutés 209 μL (1.5009 mmoles) de triéthylamine, 109 mg (0.7204 mmoles) de TBDMSCl et 7 mg (0.06004 mmoles) de DMAP. La solution est lentement réchauffée et agitée 11 h à t.p. pour ensuite être diluée avec 10 mL d'eau. Le mélange est

extrait 4 fois avec 20 mL d'éther. Les phases aqueuses sont groupées, lavées 5 fois avec 10 mL d'eau, 1 fois avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dilué dans 10 mL d'hexanes et filtré sur une petite colonne de silice. La silice est lavée avec 50 mL d'hexanes. Les phases organiques sont groupées et concentrées sous pression réduite pour donner 277 mg (100% rdt) du produit (535) désiré qui est directement utilisé dans l'étape suivante.

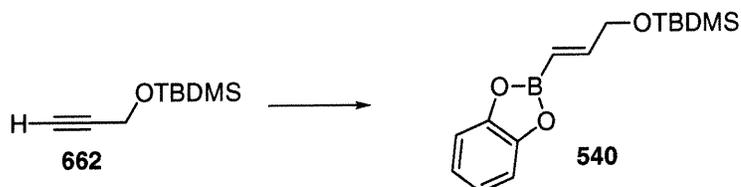
1-(*Tert*-butyldiméthylsilanoxy)prop-2-yne (662)



À une solution de 251.5 mg (4.486 mmoles) d'alcool propargylique (539) dans 11 mL de DMF à 0°C sont successivement ajoutés 1 563 µL (11.22 mmoles) de triéthylamine, 811 mg (5.38 mmoles) de TBDMSCl et 55 mg (0.45 mmoles) de DMAP. La solution est agitée à 0°C jusqu'à disparition complète du produit de départ (environ 3 h) tel qu'indiqué par CCM (80% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO₄) après quoi 20 mL d'eau et 50 mL d'éther sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases étherées sont combinées, lavées cinq fois avec 10 mL d'eau, une fois avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dilué dans 10 mL d'hexanes et filtré sur une petite colonne de silice (environ 3 cm). La silice est rincée deux fois avec 20 mL d'hexanes. Les phases organiques sont combinées et concentrées sous pression réduite pour donner 513.3 mg (67% rdt) de l'éther silylé (662) désiré. Les données spectrales correspondent à celles rapportées dans la littérature²⁸¹ : R_f 0.71 (80% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (dd, *J* = 2.42, 0.51 Hz, 2H, HCCCH₂OSi), 2.73 (dt, *J* = 2.35, 0.38 Hz, 1H, HCCCH₂OSi), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂); RMN

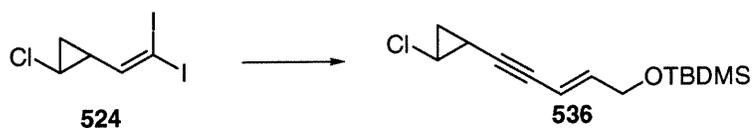
^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 82.16, 72.67, 51.25, 25.56, 18.03, -5.43. IR (film) 3313, 2954, 2931, 2890, 2859, 1473, 1369, 1257, 1099, 837, 779 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OSi}$: 170.1127 (M); Trouvé : 170.1134.

(E)-2-[3-(*Tert*-butyldiméthylsilanyloxy)propenyl]benzo[1, 3, 2]dioxaborole (540)



Un mélange de 168 mg (0.9863 mmoles) de 1-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)prop-2-yne (662) et de 105 μL (0.9863 mmoles) de catécholborane sont chauffés à 70°C pendant 1h. Le vinylborane (540) généré est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

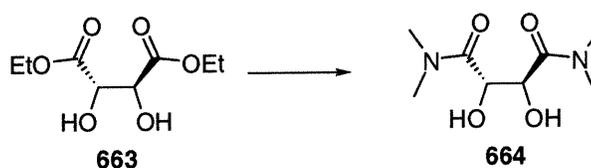
(±)-*Trans*-5-(*Tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-(2-chlorocyclopropyl)pent-1-yn-3-ène (536)



À une solution de 21.4 mg (0.0604 mmoles) de 1-chloro-2-(2,2-diiodovinyl)cyclopropane (524) dans 2 mL de THF à -78°C sont ajoutés 17 mg (0.15 mmoles) de *tert*-butoxyde de potassium. La solution rose résultante est lentement réchauffée à -50°C sur une période de 30 minutes. Une solution de 19 mg (0.066 mmoles) de (E)-2-[3-(*Tert*-butyldiméthylsilanyloxy)propenyl]benzo[1, 3, 2]dioxaborole dans 1 mL de THF est canulée sur l'iodoalcyne. Sont ensuite ajoutés 30 μL (0.13 mmoles) de méthoxyde de sodium 25% m/m suivi de 1.5 mg (0.0060 mmoles) de dichlorure de

palladium bis acétonitrile. Le mélange est lentement réchauffé à t.p. sur une période de 30 minutes et ensuite porté à reflux à 65°C jusqu'à disparition complète de l'iodoalcyne (30 minutes) tel qu'indiqué par CCM (10% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO_4). Le mélange est ensuite dilué avec 10 mL d'éther et 10 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont combinées et lavées deux fois avec 10 mL d'eau, une fois avec 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 5% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 8 mg (50% rdt) du ynénol silylé (**536**) désiré : R_f 0.71 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.13 (dtd, $J = 15.74, 4.29, 0.31$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OSi}$), 5.69 (qd, $J = 15.74, 4.07$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OSi}$), 4.21 (dd, $J = 2.12, 0.51$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OSi}$), 4.20 (dd, $J = 2.12, 0.51$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OSi}$), 3.18 (ddd, $J = 7.13, 3.89, 5.24$ Hz, 1H, CHCl), 1.77 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CCCH}=\text{CH}-$), 1.29 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.04, 108.28, 88.72, 76.66, 62.69, 34.01, 25.70, 18.96, 11.75, -5.50; IR (film) 2955, 2929, 2856, 1255, 1130, 836, 777 cm^{-1} .

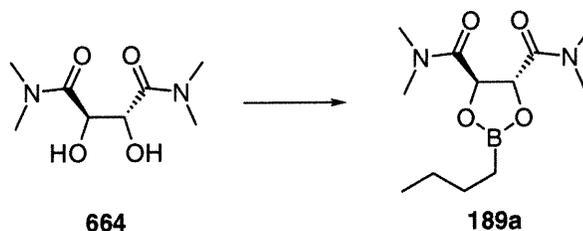
(S, S)-(-)-N, N, N', N'-Tétraméthyltartramide (664)



Le (S, S)-(-)-N, N, N', N'-tétraméthyltartramide (**664**) est synthétisé selon une procédure de Seebach³¹⁰ à partir de 25.8 g (125 mmoles) de (S, S)-diéthyltartrate pour donner 18.2 g (71% rdt) du diamide désiré : T.fus. 184°C (litt. : 189-190°C); $[\alpha]_D^{22} -47$ (c 3.01, EtOH) (litt. : -43, c 3.0); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.62 (s, 2H, CHCONMe_2), 4.23 (s (br), 2H, OH), 3.09 (s, 6H,

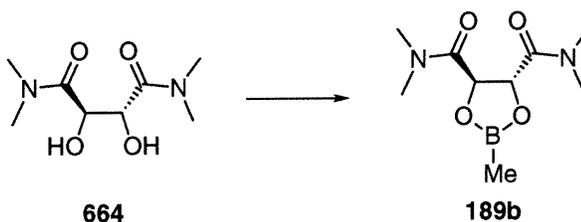
CONCH₃), 2.96 (s, 6H, CONCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.64, 69.57, 36.77, 36.00.

(4*R*-trans)-2-Butyl-*N,N,N',N'*-tétraméthyl[1,3,2]dioxaborolane-4,5-dicarboxamide (189a)



Le butyl-dioxaborolane est synthétisé selon une procédure rapportée par Charette³¹¹ à partir de 5.84 g (28.6 mmoles) de tartramide (664) et de 3.78 g (22.1 mmoles) d'ester butylboronique pour donner 5.42 g (91% rdt) du dioxaborolane (189a) désiré : RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (s, 2H, CHOB), 3.20 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.41-1.29 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, 3H, CH₂CH₃), 0.85 (t, 2H, J = 8 Hz, BCH₂).

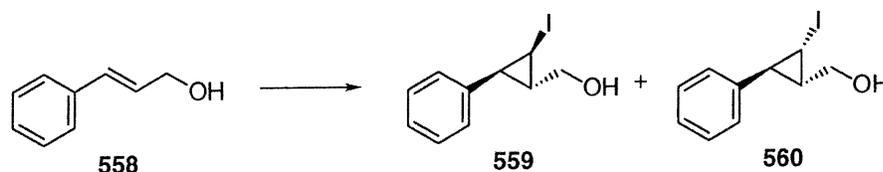
(4*R*-trans)-2-Méthyl-*N,N,N',N'*-tétraméthyl[1,3,2]dioxaborolane-4,5-dicarboxamide (189b)



Le butyl-dioxaborolane est synthétisé selon une procédure rapportée par Charette²¹¹ à partir de 5.59 g (27.4 mmoles) de tartramide (664) pour donner 6.24 g (100% rdt) du dioxaborolane (189a) désiré : [α]_D²² -125.5 (c 2.12,

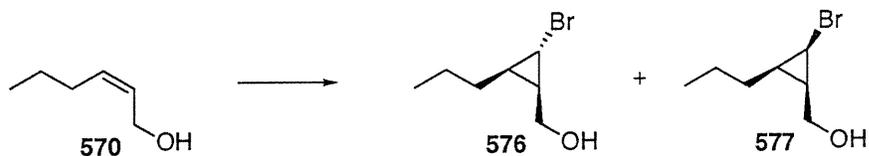
CHCl_3) (litt. : -129, c 2.13); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.54 (s, 2H, CHOB), 3.20 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.98 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 0.32 (s, 3H, BCH_3).

(±)-3-*trans*-(2-Iodo-3-phénylcyclopropyl)méthanol (559 et 560)



Le 3-*trans*-(2-iodo-3-phénylcyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le (3-iodo-2,2-diméthylcyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de 160 μL (1.56 mmoles) de diéthylzinc sur 104.8 mg (0.7810 mmoles) d'alcool (*E*)-cinnamylique dans 8 mL de dichlorométhane à -40°C suivi de l'addition d'une suspension de 615 mg (1.56 mmoles) d'iodoforme dans 4 mL de dichlorométhane. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un seul diastéréomère (>95% d.e.). Après chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes), 42.4 mg (20% rdt) du cyclopropane (559) désiré est obtenu: R_f 0.60 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.19 (m, 5H, C_6H_5), 3.81 (dd, $J = 11.45, 5.99$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.76 (dd, $J = 11.45, 6.15$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.92 (dd, $J = 8.24, 4.72$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{I}$), 2.04 (dd, $J = 8.06, 6.52$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{Ph}$), 1.92 (ddd, $J = 10.86, 6.14, 4.75$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.28, 128.76, 127.94, 125.50, 64.42, 30.18, 25.81, -2.71; IR (film) 3350, 3080, 3060, 3025, 2940, 2880, 1640, 1490, 1450, 1235, 1020, 780, 730, 680 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}$: 273.9855 (M); Trouvé : 273.9847 (M). Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}$: C, 43.82; H, 4.04. Trouvée : C, 44.04; H, 3.90.

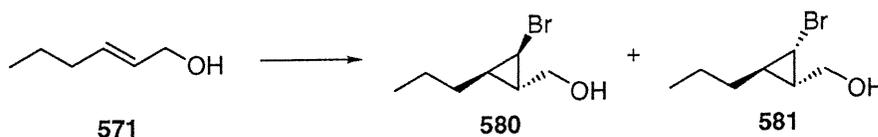
(±)-3-*cis*-(2-Bromo-3-propylcyclopropyl)méthanol (576 et 577)



À une solution de 125 μL (1.22 mmoles) de diéthylzinc dans 6 mL de dichlorométhane à -20°C sont ajoutés goutte-à-goutte 213 μL (2.53 mmoles) de bromoforme. Une aiguille est alors piquée à travers le septum pour permettre l'introduction d'air; la solution devient alors blanche. Une solution de 60.9 mg (0.608 mmoles) de (Z)-hex-2-èn-1-ol (570) dans 6 mL de dichlorométhane est ensuite canulée sur la suspension blanche. Le mélange réactionnel est lentement réchauffé à 0°C sur une période d'environ 3 h et la réaction est arrêtée par l'ajout de 10 mL de NH_4Cl aq. sat. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées et lavées avec 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un ratio de 4.2 : 1.0 (577 : 576). L'alcène résiduel est détruit par dihydroxylation selon la procédure suivante : le résidu est dilué avec 2 mL d'eau distillée et 2 mL d'acétone. Sont alors ajoutés 105 μL (0.0165 mmoles) d'osmium (0.157M dans l'eau) et 154 μL (0.743 mmoles) de NMO 50% aq. La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à disparition de l'alcène (environ trois heures) tel qu'indiqué par CCM (élution triple avec 15% acétate d'éthyle / hexanes, KmnO_4). L'osmium est détruit par l'addition de 5 mL de Na_2SO_3 aq. sat. et le mélange est dilué avec 10 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases étherées sont combinées, lavées avec 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 10 mL de NaHCO_3 aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur silice (gradient

de 100% pentane à 50% Et₂O / pentane) pour donner 32 mg (20% rdt) du cyclopropane (577) désiré : R_f 0.37 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (dd, J = 11.17, 5.95 Hz, 1H, CH₂OH), 3.74 (dd, J = 11.78, 8.86 Hz, 1H, CH₂OH), 3.29 (t, J = 7.38 Hz, 1H, CHBr), 1.61 (s (br), 1H, CH₂OH), 1.61-1.26 (m, 5H, CH_{cycle}CH₂OH, CH₂CH₂CH₃), 1.12-1.04 (m, 1H, CH_{cycle}CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, J = 7.23 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 58.23, 26.31, 24.93, 19.81, 18.40, 17.32, 11.37; IR (film) 3351, 2958, 2927, 2872, 1464, 1250, 1031 cm⁻¹. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit minoritaire (576) sont les suivantes : R_f 0.44 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (dd, J = 11.55, 3.85 Hz, 1H, CH₂OH), 3.63 (dd, J = 11.54, 2.49 Hz, 1H, CH₂OH), 2.55 (t, J = 3.73 Hz, 1H, CHBr), 1.60 (ddt, J = 9.61, 7.35, 3.75 Hz, 1H, CH_{cycle}CH₂OH), 1.51-1.26 (m, 6H, CH₂CH₂CH₃, CH₂OH, CH_{cycle}CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, J = 7.04 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 58.41, 26.85, 25.51, 24.94, 20.54, 19.96, 11.31; IR (film) 3368, 2959, 2928, 2872, 1465, 1253, 1028 cm⁻¹.

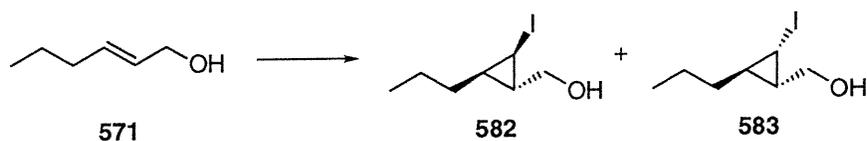
(±)-3-*trans*-(2-Bromo-3-propylcyclopropyl)méthanol (580 et 581)



Le 3-*trans*-(2-bromo-3-propylcyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le 3-*cis*-(2-bromo-3-(triisopropylsilanyloxyméthyl)-cyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de 226 µL (2.21 mmoles) de diéthylzinc sur 107.9 mg (1.077 mmoles) de (*E*)-hex-2-èn-1-ol (571) dans 8 mL de dichlorométhane à -50°C suivi de l'addition de 188 µL (2.15 mmoles) de bromoforme. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 84.5 : 15.5 (produit majoritaire 580 : 2.96 (dd, J = 7.63, 3.71 Hz, 1H, CHBr), produit minoritaire 581 : 2.87 (dd, J =

6.66, 4.54 Hz, 1H, CHBr). Après chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes), 103.5 mg (50% rdt) d'un mélange inséparable des deux diastéréomères est obtenu : R_f 0.41 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (dd, $J = 11.61, 4.26$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 3.62 (dd, $J = 12.05, 8.43$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 3.60 (dd, $J = 11.44, 6.40$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 3.54 (dd, $J = 11.40, 6.67$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 2.96 (dd, $J = 7.63, 3.71$ Hz, 1H, CHBr_{majeur}), 2.87 (dd, $J = 6.66, 4.54$ Hz, 1H, CHBr_{mineur}), 1.58-1.1.25 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3_{\text{majeur}}$, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3_{\text{mineur}}$, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 1.18 (dq, $J = 6.00, 4.00$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 1.11-1.05 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 0.96 (t, $J = 7.14$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3_{\text{majeur}}$), 0.98-0.91 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3_{\text{majeur}}$), 0.89-0.81 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 61.87, 31.62, 29.87, 28.02, 27.13, 24.60, 24.42, 23.90, 23.12, 19.56, 19.17, 11.31, 11.15; IR (film) 3349, 2958, 2929, 2872, 1464, 1379, 1247, 1034, 660 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}$: 192.0150 (M); Trouvé : 192.0155 (M).

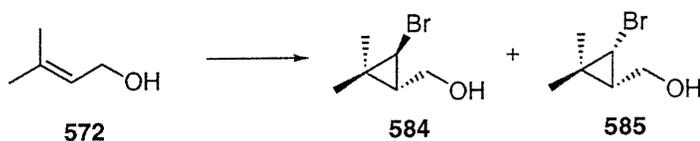
(±)-3-trans-(2-Iodo-3-propylcyclopropyl)méthanol (582 et 583)



Le 3-trans-(2-iodo-3-propylcyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le (3-iodo-2,2-diméthylcyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de 307 μL (3.00 mmoles) de diéthylzinc sur 146.4 mg (1.461 mmoles) de (E)-hex-2-én-1-ol (571) dans 14 mL de dichlorométhane à -20°C suivi de l'addition de 11.5 mL (2.88 mmoles) d'une solution 0.25 M d'iodoforme dans le dichlorométhane. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 62.5 : 37.5 (produit majoritaire 583 : 2.38 (dd, $J = 7.33, 4.40$ Hz, 1H, CHI)), produit minoritaire 582 : 2.54 (dd, $J =$

7.79, 4.31 Hz, 1H, CHI). Après chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes), 105.4 mg (30% rdt) du cyclopropane désiré (**583**) est obtenu: R_f 0.35 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (ddd, $J = 11.90, 5.09, 0.48$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.50 (dd, $J = 11.89, 8.88$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.38 (dd, $J = 7.33, 4.40$ Hz, 1H, CHI), 1.70 (s (br), CH_2OH), 1.45-1.30 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.01-0.97 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.92 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.71 (dddd, $J = 8.88, 7.34, 5.97, 5.15$ Hz, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 65.16, 32.52, 25.10, 22.02, 19.20, 11.24, -6.80; IR (film) 3350, 2957, 2924, 2871, 1464, 1234, 1039 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{IO}$: 240.0011 (M); Trouvé : 240.0007 (M). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit minoritaire (**582**) sont les suivantes : R_f 0.30 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (dd, $J = 11.40, 6.38$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.55 (dd, $J = 11.52, 6.64$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.54 (dd, $J = 7.79, 4.31$ Hz, 1H, CHI), 1.56-1.37 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2OH), 1.14 (qd, $J = 6.29, 4.32$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}$), 0.98 (t, $J = 9.89$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.51-0.44 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 62.31, 33.77, 28.97, 19.17, 18.16, 11.31, -6.76; IR (film) 3339, 2957, 2927, 2871, 1463, 1378, 1234, 1205, 1098, 1031 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{IO}$: 240.0011 (M); Trouvé : 240.0018 (M).

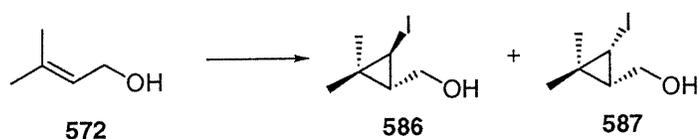
(±)- (3-Bromo-2,2-diméthylcyclopropyl)méthanol (584 et 585)



Le (3-bromo-2,2-diméthylcyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le 3-*cis*-(2-bromo-3-(triisopropylsilanyloxyméthyl)-cyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de

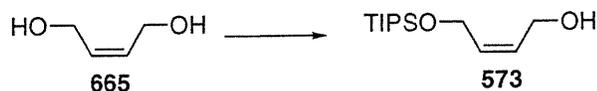
344 μL (3.36 mmoles) de diéthylzinc sur 141 mg (1.64 mmoles) de 3-méthylbut-2-èn-1-ol (572) dans 16 mL de dichlorométhane à -50°C suivi de l'addition de 286 μL (3.27 mmoles) de bromoforme. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 69 : 31 (produit majoritaire 585 : 3.00 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H, $\text{CHBr}_{\text{majeur}}$), produit minoritaire 584 : 2.72 (dd, $J = 4.20$ Hz, 1H, $\text{CHBr}_{\text{mineur}}$)). Après chromatographie sur silice (20% Et_2O / pentane), 239.1 mg (61% rdt) d'un mélange inséparable des deux diastéréomères est obtenu : R_f 0.30 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (dd, $J = 11.76, 6.25$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 3.76 (dd, $J = 11.43, 6.27$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 3.70 (dd, $J = 11.75, 8.40$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 3.58 (dd, $J = 11.62, 8.13$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 3.00 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H, $\text{CHBr}_{\text{majeur}}$), 2.72 (dd, $J = 4.20$ Hz, 1H, $\text{CHBr}_{\text{mineur}}$), 1.76 (s, 3H, $\text{CCH}_3_{\text{mineur}}$), 1.29 (s, 3H, $\text{CCH}_3_{\text{majeur}}$), 1.25 (ddd, $J = 8.11, 6.49, 4.48$ Hz, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 1.17 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{majeur}}$), 1.16 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{mineur}}$), 1.10 (ddd, $J = 8.39, 7.62, 6.26$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 58.98, 58.56, 33.02, 32.51, 30.91, 25.94, 24.36, 22.04, 19.39, 17.43, 16.83, 14.57; IR (film) 3339, 2954, 2926, 2872, 1456, 1376, 1241, 1139, 1025 cm^{-1} .

(±)- (3-Iodo-2,2-diméthylcyclopropyl)méthanol (586 et 587)

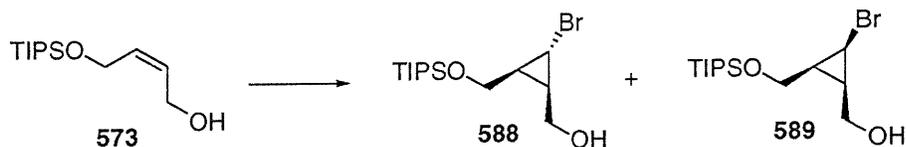


À une solution de 128.5 mg (1.492 mmoles) de 3-méthylbut-2-èn-1-ol (572) dans 15 mL de dichlorométhane à -20°C sont ajoutés 313 μL (3.06 mmoles) de diéthylzinc. La solution est agitée 15 minutes à -20°C et une suspension de 1 204 mg (3.059 mmoles) d'iodoforme dans 7 mL de dichlorométhane à -20°C est canulée. La solution jaune foncé résultante est agitée 3 h et lentement réchauffée à 0°C pour ensuite être diluée avec 10 mL

de NH_4Cl aq. sat. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées et lavées avec 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 10 mL de NaHCO_3 aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 91 : 9 (produit majoritaire **587** : 2.65 ppm (d, $J = 7.86$ Hz, 1H, CHI), produit minoritaire **586** : 2.32 ppm (d, 1H, CHI)). L'alcène résiduel est détruit par dihydroxylation selon la procédure suivante : le résidu est dilué avec 2 mL d'eau distillée et 2 mL d'acétone. Sont alors ajoutés 238 μL (0.0373 mmoles) d'osmium (0.157M dans l'eau) et 371 μL (1.79 mmoles) de NMO 50% aq. La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à disparition de l'alcène (environ 3 heures) tel qu'indiqué par CCM (élution triple avec 15% acétate d'éthyle / hexanes). L'osmium est détruit par l'addition de 5 mL de Na_2SO_3 aq. sat. et le mélange est dilué avec 10 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases étherées combinées sont lavées avec 5 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 5 mL de NaHCO_3 aq. sat., 5 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 146.4 mg (43% rdt) du cyclopropane **587** désiré : R_f 0.30 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (dd, $J = 11.70, 6.29$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.56 (dd, $J = 11.69, 8.10$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.65 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H, CHI), 2.09 (s, 1H, CH_2OH), 1.17 (s, 6H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 0.87 (dt, $J = 14.27, 7.96, 6.37$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 62.10, 25.51, 24.35, 18.41, 17.01, 6.34; IR (film) 3339, 2983, 2951, 2924, 2867, 1453, 1375, 1135, 1025 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}$: 225.9855 (M); Trouvé : 225.9864 (M).

(Z)-4-(Triisopropylsilanyloxy)but-2-èn-1-ol (573)

Le (Z)-4-(triisopropylsilanyloxy)but-2-èn-1-ol (**573**) est synthétisé selon une procédure rapportée par Hiersemann³¹² : à une solution de 1.47 g (16.7 mmoles) de (Z)-but-2-ène-1,4-diol (**665**) dans 80 mL de DMF à 0°C sont successivement ajoutés 2.84 g (41.7 mmoles) d'imidazole et 1.78 mL (8.23 mmoles) de TIPSCl. La solution est agitée toute la nuit et est ensuite diluée avec 50 mL d'éther et 50 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 50 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et sont lavées cinq fois avec 20 mL d'eau, une fois avec 20 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 10% à 20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 1.2 g (59% rdt) de l'alcool allylique (**573**) désiré : R_f 0.21 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68-5.66 (m, 2H, CH=CH), 4.30 (d, J = 4.18 Hz, 2H, CH₂OH), 4.17 (d, J = 4.73 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 2.64 (s (br), 1H, CH₂OH), 1.13-1.03 (m, 21H, OSiCH(CH₃)₂); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 131.07, 129.73, 59.58, 58.58, 17.75, 11.75.

(±)-3-cis-(2-Bromo-3-(triisopropylsilanyloxyméthyl)cyclopropyl)méthanol (588 et 589)

À une solution de 159.4 mg (0.6521 mmoles) de 4-triisopropylsilanoxybut-2-èn-1-ol (573) dans 6.5 mL de dichlorométhane à -50°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 137 μL (1.34 mmoles) de diéthylzinc suivi de 114 μL (1.30 mmoles) de bromoforme. La solution est lentement réchauffée à 0°C sur une période de 3 h et est ensuite arrêtée par l'ajout de 10 mL de NH_4Cl aq. sat. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées, lavées avec 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 63 : 37 (produit majoritaire 588 : 2.69 ppm (t, $J = 3.78$ Hz, 1H, CHBr), produit minoritaire 589 : 3.26 ppm (t, $J = 7.50$ Hz, 1H, CHBr)). L'alcène résiduel est détruit par dihydroxylation selon la procédure suivante : le résidu est dilué avec 2 mL d'eau distillée et 2 mL d'acétone. Sont alors ajoutés 104 μL (0.0163 mmoles) d'osmium (0.157M dans l'eau) et 162 μL (0.782 mmoles) de NMO 50% aq. La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à disparition complète de l'alcène (environ trois heures) tel qu'indiqué par CCM (élution triple avec 15% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO_4). L'osmium est détruit par l'addition de 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat. et le mélange est dilué avec 10 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL d'éther. Les phases étherées sont combinées, lavées avec 10 mL de Na_2SO_3 aq. sat., 10 mL de NaHCO_3 aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur silice (gradient de 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 94.3 mg (43% rdt) du cyclopropane désiré sous forme d'un mélange inséparable des deux diastéréomères : R_f (majeur) 0.40, R_f (mineur) 0.33 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (dd, $J = 11.48, 5.50$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 4.18 (dd, $J = 11.51, 6.13$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 4.07 (dd, $J = 12.11, 5.36$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 3.93 (dd, $J = 12.14, 6.28$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 3.83 (dd, $J = 21.49, 10.10$ Hz, 1H,

$\text{CH}_2\text{OTIPS}_{\text{mineur}}$), 3.80 (dd, $J = 25.37, 9.57$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OTIPS}_{\text{mineur}}$), 3.40 (t, $J = 11.24$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OTIPS}_{\text{majeur}}$), 3.32 (dd, $J = 10.46, 4.98$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OTIPS}_{\text{majeur}}$), 3.26 (t, $J = 7.50$ Hz, 1H, $\text{CHBr}_{\text{mineur}}$), 2.69 (t, $J = 3.78$ Hz, 1H, $\text{CHBr}_{\text{majeur}}$), 1.87 (ddt, $J = 9.89, 5.33, 3.95$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OTIPS}_{\text{majeur}}$), 1.77 (ddt, 9.79, 5.43, 3.72 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{majeur}}$), 1.54 (dddd, $J = 9.70, 9.70, 7.39, 7.39$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OTIPS}_{\text{mineur}}$), 1.44 (ddt, $J = 9.71, 7.34, 6.29$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}_{\text{mineur}}$), 1.19-1.01 (m, 42H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 59.40, 59.20, 58.26, 58.16, 26.75, 25.98, 22.97, 18.69, 18.15, 18.07, 15.36, 15.32, 9.28, 9.25; IR (film) 3400, 2941, 2865, 1463, 1418, 1384, 1251, 1099, 1051, 882, 778, 681, 643 cm^{-1} .

3-Phénylprop-2-yn-1-ol (667)



Le 3-phénylprop-2-yn-1-ol (667) est préparé selon une procédure modifiée de Duboudin et collaborateurs³¹¹ : à une solution de 7.00 g (68.5 mmol) de phénylacétylène (666) dans 300 mL de THF à -78°C sont lentement ajoutés goutte-à-goutte 38.7 mL (95.9 mmol) de *n*-butyllithium (2.48M dans l'hexanes). La solution brune résultante est lentement réchauffée à t.p. sur une période de 1 h et est ensuite refroidie à 0°C pour recevoir 3.10 g (10.3 mmol) de paraformaldéhyde en poudre. La solution est lentement réchauffée à t.p. et agitée toute la nuit pour ensuite recevoir 25 mL de NH_4Cl aq. sat. et 100 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 50 mL d'éther. Les phases organiques sont groupées et sont lavées avec 50 mL de HCl 10%, 50 mL de NaHCO_3 aq. sat., 50 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est distillé sous vide sur Kugelrohr pour donner 8.25 g (91% rdt) de l'alcool propargylique (667) désiré : R_f 0.25 (20% acétate d'éthyle / hexanes);

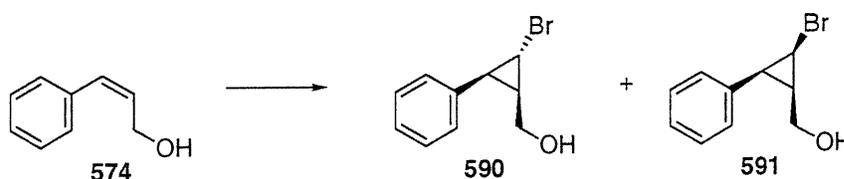
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.44 (m, 2H, C_6H_5), 7.33-7.29 (m, 3H, C_6H_5), 4.51 (s, 2H, CH_2OH), 2.47 (s, 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 131.55, 128.35, 128.18, 122.40, 87.15, 85.47, 51.36.

(Z)-3-Phénylprop-2-èn-1-ol (574)



Une solution de 4.27 g (17.2 mmoles) de diacétate de nickel dihydraté dans 125 mL d'éthanol 95% est pompée à l'aide d'une trompe à eau et est ensuite purgée avec de l'hydrogène gazeux. Le cycle est répété quatre fois et 602.5 mg (15.93 mmoles) de borohydrure de sodium sont ajoutés par portions. Sont alors ajoutés 4.0 mL (60 mmoles) d'éthylènediamine suivi de 1.98 g (15.0 mmoles) de 3-phénylprop-2-yn-1-ol (**667**). Le cycle vide / hydrogène est répété trois fois et le mélange est agité jusqu'à disparition complète du produit de départ (1 heure) tel qu'indiqué par CCM (20% acétate d'éthyle / hexanes, KMnO_4). Le mélange est filtré sur célite (colonne d'environ 3 cm) et la célite est lavée avec 100 mL d'éther. La phase organique est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 885.5 mg (44% rdt) de l'alcool allylique (**574**) désiré. Les données spectrales correspondent à celles rapportées dans la littérature³¹⁴ : R_f 0.23 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.34 (m, 2H, C_6H_5 ($\text{H}_{\text{méta}}$)), 7.28 (tt, $J = 7.39, 1.2$ Hz, 1H, C_6H_5 (H_{para})), 7.21 (dd, $J = 7.05, 1.36$ Hz, 2H, C_6H_5 (H_{ortho})), 6.56 (d, $J = 11.75$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 5.87 (dt, $J = 12.62, 6.38$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.43 (dd, $J = 6.39, 1.71$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.58 (s (br), CH_2OH); RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 136.42, 131.15, 130.66, 128.66, 128.14, 127.10, 59.43.

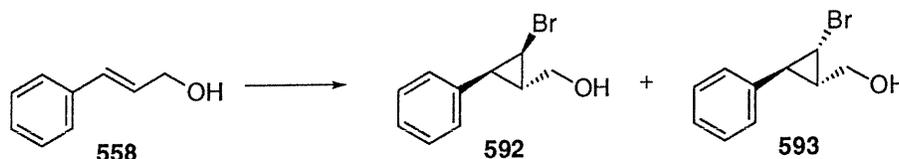
(±)-3-*cis*-(2-Bromo-3-phénylcyclopropyl)méthanol (590 et 591)



Le 3-*cis*-(2-bromo-3-phénylcyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le 3-*cis*-(2-bromo-3-(triisopropylsilanyloxyméthyl)cyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de 161 μL (1.58 mmoles) de diéthylzinc sur 103.1 mg (0.7682 mmoles) d'alcool (*Z*)-cinnamylique (574) dans 8 mL de dichlorométhane à -50°C suivi de l'addition de 134 μL (1.54 mmoles) de bromoforme. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 88 : 12 (produit majoritaire 591 : 3.54 (t, $J = 7.48$ Hz, 1H, CHBr), produit minoritaire 590 : 3.31 (t, $J = 4.19$ Hz, 1H, CHBr)). Après chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes), 151.1 mg (87% rdt) du cyclopropane 591 désiré sont obtenus: R_f 0.17 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.26 (m, 5H, C_6H_5), 3.97 (dd, $J = 11.78, 5.78$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.58 (dd, $J = 11.78, 8.86$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.54 (t, $J = 7.48$ Hz, 1H, CHBr), 2.50 (dd, $J = 9.95, 7.70$ Hz, 1H, CHPh), 2.00 (s (br), 1H, CH_2OH), 1.75 (dddd, $J = 10.03, 8.87, 7.87, 5.81$ Hz, 1H, CHCH $_2\text{OH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 131.67, 128.28, 125.72, 124.44, 59.42, 24.88, 21.94, 19.71; IR (film) 3368, 3084, 3057, 3027, 3000, 2930, 2885, 1603, 1496, 1444, 1251, 1028, 773, 700, 698 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$: 225.9993 (M); Trouvé : 225.9995 (M). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit minoritaire 590 sont les suivantes : R_f 0.25 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.22 (m, 5H, C_6H_5), 3.58 (dd, $J = 11.88, 6.45$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.42 (dd, $J = 11.84, 8.01$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.31 (t, $J = 4.19$ Hz, 1H, CHBr), 2.76 (dd, $J = 10.25, 4.40$ Hz, 1H, CHPh), 1.99 (dddd, $J = 10.38, 8.00, 6.57, 4.18$ Hz, 1H, CHCH $_2\text{OH}$), 1.42 (s (br), 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (100 MHz,

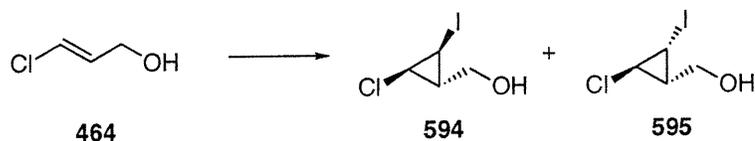
CDCl_3) δ 132.77, 126.11, 125.76, 124.50, 74.66, 57.98, 29.20, 18.39; IR (film) 3351, 3085, 3059, 3028, 2923, 2876, 1602, 1497, 1039, 1028, 700 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$: 225.9993 (M); Trouvé : 208.9965 (M- H_2O).

(±)-3-*trans*-(2-Bromo-3-phénylcyclopropyl)méthanol (592 et 593)



Le 3-*trans*-(2-bromo-3-phénylcyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le 3-*cis*-(2-bromo-3-(triisopropylsilanyloxyméthyl)cyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de 121 μL (1.18 mmoles) de diéthylzinc sur 79.3 mg (0.59 mmoles) d'alcool (*E*)-cinnamylique (558) dans 6 mL de dichlorométhane à -50°C suivi de l'addition de 103 μL (1.18 mmoles) de bromoforme. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un seul diastéréomère (>95% d.e.). Après chromatographie sur silice (gradient de 10% à 20% acétate d'éthyle / hexanes), 28.1 mg (21% rdt) du cyclopropane (592) désiré sont obtenus : R_f 0.43 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (m, 5H, C_6H_5), 3.84 (dd, $J = 11.43, 6.01$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.77 (dd, $J = 11.47, 6.22$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.28 (dd, $J = 7.98, 4.14$ Hz, 1H, CHBr), 2.31 (t, $J = 7.31$ Hz, 1H, CHPh), 1.98 (ddd, $J = 12.90, 6.31, 4.13$ Hz, 1H, CHCH_2OH), 1.57 (s (br), 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 136.20, 128.99, 127.92, 126.83, 63.66, 29.51, 26.59, 26.53; IR (film) 3559, 3351, 3086, 3060, 3030, 2925, 2874, 1603, 1497, 1252, 1031, 742, 698 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$: 225.9993 (M); Trouvé : 208.9965 (M- H_2O).

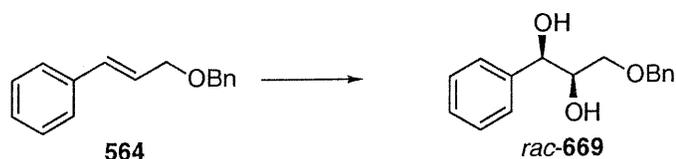
(±)-3-*trans*-(2-Chloro-3-iodocyclopropyl)méthanol (594 et 595)



Le 3-*trans*-(2-chloro-3-iodocyclopropyl)méthanol est synthétisé selon la même procédure que pour le (3-iodo-2,2-diméthylcyclopropyl)méthanol, soit par l'addition de 163 μL (1.5866 mmoles) de diéthylzinc sur 73.4 mg (0.7933 mmoles) de (*E*)-chloropropénol dans 8 mL de dichlorométhane à 0°C suivi de l'addition d'une suspension de 625 mg (1.5866 mmoles) d'iodoforme dans 4 mL de dichlorométhane. L'analyse du mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréomérique de 78 : 22 (produit majoritaire : 594, produit minoritaire : 595). Après chromatographie sur silice (gradient 100% hexanes à 20% acétate d'éthyle / hexanes), 59.7 mg (32%) du cyclopropane (595) désiré est obtenu: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (t, $J = 5.98$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.60 (t, $J = 5.98$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.11 (dd, $J = 4.24, 3.37$ Hz, 1H, CHCl), 2.93 (dd, $J = 8.84, 3.28$ Hz, 1H, CHI), 1.70 (s (br), CH_2OH), 1.37 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cycle}}\text{CH}_2\text{OH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 65.29, 37.22, 28.12, -5.45; IR (film) cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_4\text{H}_6\text{ClIO}$: 231.9152 (M).

(E)-Cyclohex-1-énylméthanol (575)

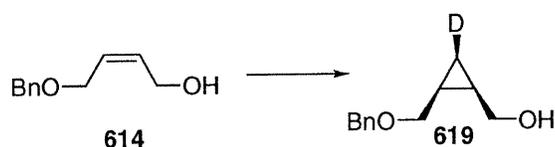
La synthèse du (E)-cyclohex-1-énylméthanol (575) est effectuée selon la procédure de Sindelar³¹⁵ sur 2.30 g (16.4 mmoles) de 1-méthoxycarbonylcyclohexène (668) pour donner, après distillation au Kugelrohr, 1.68 g (91% rdt) de l'alcool allylique désiré : R_f 0.44 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66-5.65 (m, 1H, C=CH), 3.95 (s, 2H, CH₂OH), 2.02-1.97 (m, 5H, CH₂cycleC=CHCH₂cycle et CH₂OH), 1.66-1.60 (m, 2H, =CHCH₂CH₂cycleCH₂cycle), 1.59-1.53 (m, 2H, =CHCH₂CH₂cycleCH₂cycle); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 137.34, 122.77, 67.39, 25.41, 24.74, 22.36, 22.26.

(±)--3-Benzyloxy-1-phénylpropane-1,2-diol (669)

Le *rac*-3-benzyloxy-1-phénylpropane-1,2-diol (*rac*-669) est obtenu lors de la destruction du 1-benzyloxy-(E)-3-phénylprop-2-ène (564) par dihydroxylation catalysée par l'osmium : R_f 0.28 (60% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 10H, C₆H₅CH(OH) et OCH₂C₆H₅), 4.74 (d, J = 6.32 Hz, 1H, PhCHOH), 4.56 (d, J = 11.80 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.49 (d, J = 11.77 Hz, OCH₂Ph), 3.85 (dt, J = 8.71, 5.15 Hz, 1H,

CH(OH)CH₂OBn), 3.52 (dd, $J = 9.79, 3.34$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.44 (dd, $J = 9.76, 5.10$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 2.77 (s (br), 2H, PhCH(OH)CH(OH)CH₂OBn); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.85, 135.00, 125.94, 125.91, 125.46, 125.38, 125.31, 124.11, 72.28, 72.19, 71.06, 68.45 ; IR (film) 3391, 3086, 3061, 3030, 2916, 2866, 1495, 1453, 1118, 1026, 699 cm⁻¹; SMHR (MAB) calculé pour C₁₆H₁₈O₃ : 258.1256 (M); Trouvé : 258.1255 (M).

(±)-2-*cis*, 3-*cis*-(2-Benzyloxyméthyl(3-²D₁)cyclopropyl)méthanol (619)



À une solution de 105.3 mg (0.5908 mmoles) de (Z)-4-benzyloxybut-2-*en*-1-ol (**614**) dans 3 mL de dichlorométhane à -20°C sont ajoutés 121 μ L (1.18 mmoles) de diéthylzinc. Une suspension de 233 mg (0.591 mmoles) d'iodoforme est ensuite canulée à -20°C. Une aiguille est piquée à travers le septum pendant 5 secondes afin d'introduire de l'oxygène. La solution est lentement réchauffée à 10°C sur une période de 2 h et 2 mL d'eau lourde sont ajoutés *via* seringue. La solution hétérogène résultante est agitée vigoureusement à t.p. pendant 1 h pour ensuite être diluée avec 10 mL de NH₄Cl aq. sat. et 5 mL de HCl 10%. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées et sont lavées avec 10 mL de Na₂SO₃ aq. sat., 10 mL de NaHCO₃ aq. sat., 10 mL de NaCl aq. sat., séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. L'alcène résiduel est détruit par dihydroxylation selon la même procédure que celle décrite pour le (2-bromo-3-(triisopropylsilanyloxyméthyl)cyclopropyl)méthanol. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 114 mg (79% rdt) du cyclopropane (**619**) deutéré désiré : R_f 0.25 (20% acétate

d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.59 (d, $J = 11.68$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.51 (d, $J = 11.68$ Hz, 1H, PhCH_2O), 3.93 (dd, $J = 16.43, 4.93$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.91 (dd, $J = 10.35, 5.58$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.19 (t, $J = 11.86$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$), 3.16 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$), 1.41-1.26 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyle}}\text{CH}_2\text{OH}$ et $\text{CH}_{\text{cyle}}\text{CH}_2\text{OBn}$), 0.80 (t, $J = 8.20$ Hz, 1H, CHD); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.45, 128.54, 127.95, 127.92, 73.09, 70.71, 62.99, 18.31, 14.62, 8.36 (t, $J_{\text{C-D}} = 24.10$ Hz); IR (Film) 3461, 3029, 2867, 1454, 1421, 1373, 1206, 1070, 1029, 739, 699 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DO}_2$: 193.1212 (M); Trouvé : 193.1218 (M+1).

Notes et références

1. Voir : a) Spero, D. M.; Kapadia, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5537-5541. b) Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305.
2. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.
3. Hass, H. B.; Berry, E. J.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2290-2291.
4. Fattorusso, V.; Ritter, O. *Vademecum Clinique*, 13^{ième} éd., Masson, 1993, p. 97.
5. Hennion, G. F.; Campbell, J. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 791-794.
6. Turk, S. D.; Louthan, R. P.; Cobb, R. L.; Bresson, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2846-2853.
7. Ornstein, P. L.; Arnold, M. B.; Bleisch, T. J.; Wright, R. A.; Wheeler, W. J.; Schoepp, D. D. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1919-1922.
8. Collado, I.; Ezquerra, J.; Mazóm, A.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Kingston, A. E.; Tomlinson, R.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Schoepp, D. D. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2849-2854.
9. Ma, D.; Ma, Z.; Koxilowski, A. P.; Pshenichkin, S.; Wroblewski, J. T. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2447-2450.
10. a) Kluepfel, D.; Bagli, J.; Baker, H.; Charest, M.-P.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 109. b) Aragozzini, F.; Manachini, P. L.; Craveri, R.; Rindone, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5493-5498. c) Bagli, J. F.; Kluepfel, D.; St-Jacques, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1253-1260. d)

Fujita, T.; Inoue, K.; Yamamoto, S.; Ikumoto, T.; Sasaki, S.; Toyama, R.; Chiba, K.; Hoshino, Y.; Okumoto, T. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 208.

11. Fujita, T.; Matsumoto, N.; Uchida, S.; Kohno, T.; Shimuzu, T.; Hirose, R.; Yanada, K.; Kurio, W.; Watabe, K. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 337-339.

12. a) Chiba, K.; Hoshino, Y.; Suzuki, C.; Masubuchi, Y.; Amano, Y.; Ohtsuki, M.; Sasaki, S.; Fujita, T. *Transplant. Proc.* **1996**, *28*, 1056. b) Hoshino, Y.; Suzuki, C.; Masubuchi, Y.; Amano, U.; Chiba, K. *Transplant. Proc.* **1996**, *28*, 1060. c) Chiba, K.; Yanagawa, Y.; Masubuchi, Y.; Kataoka, H.; Kawaguchi, T.; Ohtsuki, M.; Hoshino, Y. *Immunol.* **1998**, *160*, 5037.

13. Fattorusso, V.; Ritter, O. *Vademecum Clinique*, 13^{ième} éd., Masson, 1993, p. 25.

14. Esnouf, R.; Ran, J.; Ross, C.; Jones, Y.; Stammers, D.; Stuart, D. *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 303.

15. Corbett, J. W.; Gearhart, L. A.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickso-Vittanen, S. K. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 193-195.

16. Herberich, B.; Scott, J. D.; Williams, B. M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *8*, 523-532.

17. Voir Papillon, J. P. N.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1987-1990.

18. Pour deux excellentes revues sur la synthèse de centres quaternaires, consulter : a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 388-401. b) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066.

19. La double addition nucléophile sur un nitrile peut être comparée à une double addition sur un ester puisque l'état d'oxydation du carbone est le même dans les deux cas. Cependant, dans le cas des nitriles, la première addition mène à une cétimine, un électrophile très alors que dans le cas d'un ester, elle mène à un électrophile plus puissant, une cétone.

20. Pour des excellents articles de revue sur les imines et dérivés, se référer à : a) Volkmann, R. A. *Nucleophilic Addition to Imines and Imine Derivatives*, Trost Éditeur, *Comprehensive organic synthesis*, 1991, 1. b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron : Asymmetry* 1997, 8, 1895-1946. c) Bloch, R. *Chem. Rev.* 1998, 98, 1407-1438. d) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* 1999, 99, 1069-1094.

21. Pour une revue de la réaction de Strecker asymétrique, se référer à : Duthaler, R. O. *Tetrahedron* 1994, 50, 1539-1550.

22. Pour d'excellents articles de revue sur la synthèse d'acides α -aminés α,α -disubstitués, consulter : a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 225-227. b) Obrecht, D.; Abrecht, C.; Altorfer, M.; Bohdal, U.; Grieder, A.; Kleber, M.; Pfyffer, P. Müller, K. *Helv. Chem. Acta* 1996, 79, 1315-1337. c) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2708-2748. d) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* 1983, 109, 65-83. e) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* 1992, 92, 889. f) Barrett, G. C. *Amino acids, peptides and proteins*; The Chemical Society : London, 1980; Vol. 13, p.1. g) Hunt, S. *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*; Barrett, G. C., Editeur; Chapman and Hall : London, 1985, p.55.

23. a) Goodson, L. H.; Honigberg, I. L.; Lehman, J. J.; Burton, W. H. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1920. b) Almond, H. R.; Manning, D. T.; Niemann, C. *Biochemistry* 1962, 1, 243. c) Abshire, C. J.; Ostiguy, M. J. *Med. Chem.* 1976, 19, 965.

24. a) Burgess, K.; Ho, L.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 799-802.
b) Mendel, D.; Ellman, J.; Shultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4359-4360.
c) Boden, P. R.; Higginbottom, M.; Hill, D. R.; Horwell, D. C.; Hughes, J.; Rees, D. C.; Roberts, E.; Singh, L.; Suman-Chauhan, N.; Woodruff, G. N. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 552. d) Bourne, G. T.; Horwell, D. C.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1991**, *26*, 4763-4774. e) Smith, A. B., III; Keenan, T. P.; Holcomb, R. C.; Sprengler, P. A.; Guzman, M. C.; Wood, J. L.; Carroll, P. J.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10672-10674. f) Heimgartner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238-264. g) Smith, A. B., III; Guzman, M. C.; Sprengler, P. A.; Keenan, T. P.; Holcomb, R. C.; Wood, J. L.; Carroll, P. J.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9947-9962. h) Di Blaso, B. D.; Pavone, V. Lombardi, A.; Pedone, C.; Benedetti, E. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1037-1049. i) Schafmeister, C. E.; Po, J.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5891-5892. j) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54-65.

25. Moon, S.-H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7405-7406.

26. Ma, D.; Tian, H.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 120-125.

27. Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870.

28. L'addition de cyanure de sodium sur la *t*-butyle méthyle *N*-benzylimine donne l'aminonitrile avec une énantiosélectivité de 70%.

29. Pour des articles de revue sur les acides β -aminés, consulter : a) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517-9582. b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431-432. c) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154.

30. Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387-6389.

31. Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12-13
32. Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178-2180.
33. Hirao, A.; Hattori, I.; Yamaguchi, K.; Nakahama, S. *Synthesis* **1982**, 461-462.
34. Gyenes, F. Bergmann, K. E.; Welch, J. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2824-2828.
35. Davis, F. A.; Mancinelli, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 398-399.
36. Lipschutz, B. M.; Huff, B.; Vaccaro, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4241-4244.
37. Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997-9000.
38. Moody, C. J.; Lightfoot, A. P.; Gallagher, P. T. *Synlett* **1997**, 659-660.
39. Andersson, P. G.; Guijaro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364-7375.
40. a) Spero, D. M.; Kapadia, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5537-5541. b) Steinig, A. G.; Spero, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2406-2410.
41. Harwood, L. M.; Vines, K. J.; Drew, M. G. B. *Synlett* **1996**, 1051-1053.
42. Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.
43. Barbot, F.; Miginiac, L. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2601-2614.

- 44 .Pour un excellent article de revue sur le sujet, consulter Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13-18.
45. Hua, D. H.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4-6.
46. Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 268-269. Pour un article détaillé, voir Liu, G.; Cogan, D. A., Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278-1284.
47. Allen, B. B.; Henze, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 1790-1795.
48. Amouroux, R.; Axiotis, G. P. *Synthesis* 1981, 270-272.
49. Ciganek, E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4521-4527.
50. Voir Obrecht, D.; Spiegler, C.; Schönholzer, P.; Müller, K. *Helvetica Chim. Acta* **1992**, 75, 1666-1696.
51. a) Schöllkopf, U.; Neubauer, H.-J. *Synthesis* **1982**, 861-870. b) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 109, 65-84. c) Schöllkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 1799-1806.
52. a) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708-2748. b) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390-5398.
53. a) Studer, A.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 217-222. b) Seebach, D.; Aebi, J. D.; Weber, T. *Helvetica Chim. Acta* **1985**, 68, 144-154. c) Seebach, D.; Aebi, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2545-2548.

54. Trost, B. M.; Ariza, X. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635-2637.
Consulter aussi Trost, B. M.; Heinemann, C.; Ariza, X.; Weignand, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8667-8668.

55. Pour les articles rapportant des procédures antécédantes, consulter : a) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, F.; Schwessinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775-8778. b) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415. c) O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron : Asymm.* **1992**, *3*, 591-594.
Pour une version sur support solide, se référer à : Scott, W. L.; Zhou, C.; Fang, Z.; O'Donnell, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3695-3698.

56. Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ilonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, O. V.; Parmár, V. S.; Kumar, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 851-857.

57. Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671-8674.

58. Belokon, Y. N.; North, M.; Kublitski, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Krasik, P. E.; Maleev, V. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6105-6108.

59. Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229.

60. Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470. Voir aussi Ferey, V.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 430-432.

61. Kawabata, T.; Suzuki, H.; Nagae, Y.; Fuji, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2155-2157.

62. Adlington, R. M.; Alpin, R. T.; Baldwin, J. E.; Rawlings, B. J.; Osborne, D. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1086-1087.
63. Lieberman, M. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1979**, *30*, 533-591.
64. Charette, A. B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732.
65. Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3034-3041.
66. a) Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694-3699. b) Kazmaier, U.; Maier, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941-954.
67. a) Cativiela, C.; Villegas, M. D. D. *Tetrahedron : Asymm.* **1998**, *9*, 3517-3599. b) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
68. a) Cuvigny, T.; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4990-4996. b) Rabesika, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1440-1445. c) Scala, A. A.; Becker, E. I. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3491-3498.
69. Les termes carbinamines, amines α -tertiaires et amines α,α -disubstituées seront utilisés pour décrire les composés contenant un centre quaternaire azoté. Cette étymologie est celle couramment employée dans la littérature.
70. Rehberg, E.; Henze, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2785-2789.
71. Henze, H. R.; Thompson, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1422-1425.
72. Henze, H. R.; Allen, B. B.; Leslie, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 87-89.

73. a) Woodburn, H. M.; Lathroum, L. B. *J. Org. Chem.* **1953**, *19*, 285-293. b) Hauser, C. R.; Humplett, W. J. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 359-366.
74. Alvernhe, G.; Laurent, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1057-1060.
75. Gauthier, R.; Axiotis, G. P.; Chastrette, M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 245-255.
76. Chastrette, M.; Axiotis, G. P. *Synthesis* **1980**, 889-890.
77. Charette, A. B.; Mellon, C. M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10525-10535.
78. Hauser, C. R.; Humphlett, W. J.; Weiss, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 426-427.
79. Wuts, P. G. M.; Jungs, Y.-W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 365-372.
80. a) Gyenes, F.; Bergmann, K. E.; Welch, J. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2824-2828. b) Hou, X. L.; Zheng, X. L.; Dai, L. X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6949-6952. c) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron : Asymm.* **1997**, *8*, 1895-1946. d) Itsuno, S.; Yanaka, H.; Hachisuka, C.; Ito, K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1991**, 1341-1342.
81. a) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Sasaki, M.; Fujita, S.; Nagami, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1621. b) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Marayama, K.; Komatsu, T.; Itoh, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778-7786.
82. a) Manabe, K.; Oyamada, H.; Sugita, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8054-8057. b) Akiyama, T.; Iwai, J. *Synlett* **1998**, 273-274.

83. Mellon, C. Thèse de Ph.D. 1998, Université de Montréal.
84. Pour une analyse des interactions agostiques dans les complexes de titane, voir : Haaland, A.; Scherer, W.; Ruud, K.; McGrady, G. S.; Downs, A. J.; Swang, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3762-3772.
85. Yamada, J.-I.; Satô, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *39*, 5611-5614.
86. Guérin, F.; McConville, D. H.; Payne, N. C. *Organometallics* **1996**, *15*, 5085-5089.
87. a) Negishi, E. I; Takahashi, T. *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 31-48. b) Draper, S. M.; Twamley, B. *Coordination Chem. Rev.* **1992**, *146*, 91-140. c) Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 979-981.
88. Il faut toutefois mentionner qu'un complexe plus acide de la même famille, le $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Re}(\text{NO})(\text{PPh}_3)]\text{OTf}$, a été utilisé comme catalyseur dans des réactions d'additions nucléophiles sur des imines : Stark, G. A.; Gladysz, J. A. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *269*, 167-180.
89. a) Nagayama, S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1998**, 685-686. b) Qian, C.; Huang, T. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *548*, 143-147.
90. Le tétraisopropoxyde de zirconium complexé à un équivalent d'isopropanol coûte 2.69\$ / mmole alors que le tétraisopropoxyde de titane (qualité supérieure) coûte 1.51\$ / mmole. [Tiré du catalogue Aldrich & Co. **2000**, prix en monnaie canadienne).

91. Le tétraisopropoxyde de zirconium complexé à un équivalent d'isopropanol a une masse moléculaire de 387,67 g / mol alors que le tétraisopropoxyde de titane a une masse moléculaire de 284,26 g / mol.

92. L'hydrolyse de complexes d'alkoxydes de titane génère l'acool correspondant (l'isopropanol dans le cas du tétraisopropoxyde de titane) et le dioxyde de titane, TiO_2 , composé non toxique utilisé comme pigment dans la peinture, comme colorant alimentaire, comme cire à souliers, comme protecteur UV, dans le maquillage et certains produits coiffants. (Tiré du Merck Index, 12th edition, 1996, Merck & Co. Inc.)

93. Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2614-1615.

94. a) Okamoto, S.; Iwakubo, M.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6984-6990. b) Yoshida, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7826-7831. c) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3207-3210. d) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881-3882.

95. Pour un exemple de protection difficile d'amine α -tertiaire, voir Khalil, E. M.; Subasinghe, N. L.; Johnson, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3441-3444.

96. Charette, A. B.; Gagnon, A.; Janes, M.; Mellon, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5147-5150.

97. Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A.K.; Pinkerton, A. B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gramlich, V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 55-58.

98. Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *35*, 7473-7484.

99. Pour une revue des méthodes d'évaluation de *ee* par RMN, voir : Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
100. Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949-3954.
101. Bradley, D. C.; Gaze, R.; Wardlaw, W. J. *Chem. Soc.* **1955**, 721-726.
102. Voir chapitre II, tableau 21, entrée 19.
103. Richter, W. J.; Richter, B.; Ruch, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 30-36.
104. Ito, Y. N.; Ariza, A. K.; Beck, A. K.; Bonac, A.; Ganter, C.; Gawley, R. E.; Kühnle, F. N. M.; Tuleja, J.; Wang, Y. M.; Seebach, D. *Helvetica Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071-2110.
105. Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A. et Kühnle, F. N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788-1799.
106. a) Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Synlett* **1992**, 255-265.
b) Mikami, M.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. Dans *Advances in Catalytic Processes*; Doyle, M.P., Ed.; JAI Press, Inc. : Londres, 1995, *1*, 123-149.
107. Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405-2494.
108. Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007-3009.
109. Cai, D.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7991-7994.

110. Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820.
111. Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538.
112. Shibasaki, M.; Sasai, H. et Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236-1256.
113. Les complexes monométalliques de (*R*)-binaphthol génèrent l'amine *R* alors que les complexes bimétallique de (*S*)-binaphthol génèrent l'amine *S*.
114. Pritchett, S.; Woodmansee, D. H.; Gantzel, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423-6424.
115. Pour un exemple de céto-orthoester incorporant le même triol, voir Dubé, D.; Deschênes, D.; Tweddell, J.; Gagnon, H.; Carlini, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1827-1830.
116. Voir chapitre II, tableau 20.
117. Voir chapitre II, section 2.3b et 2.3d ainsi que le schéma 26.
118. Voir chapitre II, section 2.4 et tableau 24, entrée 11.
119. a) Toniolo, C.; Bonora, G. M.; Bavoso, A.; Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Pavone, V.; Pedone, C. *Biopolymers* **1983**, *22*, 205-215. b) Huang, Z.; He, Y.-B.; Raynor, K.; Tallent, M.; Reisine, T.; Goddman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9390-9401.

120. THDDOL est utilisé comme abréviation pour TétrahydroDioxolaneDiméthanols par analogie aux TADDOLs (TétraArylesDioxolaneDiméthanols).

121. Charette, A. B.; Gagnon, A. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 1961-1968.

122. Cainelli, G.; Mezzina, E.; Pannunzio, M.; Ciamician, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3481-3484.

123. a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094. b) McCarty, C. G. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Patai, S., Éd.; John Wiley & Sons : New York, 1970; Chapitre 9.

124. Pour des exemples de double activation de carbonyles, voir : Wuest, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 81-89.

125. Charette, A. B.; Gagnon, A.; Bélanger-Gariépy, F. *Acta Cryst.* **2000**, *C56*, 538-540.

126. a) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Reed, D.; Snaith, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 328-329. b) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 79-90. c) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 57-58. d) Barr, D.; Snaith, R.; Clegg, W.; Snaith, R. E.; Wade, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 295-297. e) Barr, D.; Snaith, R.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Wade, K. *J. Chem. Soc., Dalton E.* **1987**, 2141-2147. f) Armstrong, D. R. Barr, D.; Snaith, R.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Wade, K.; Reed, D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1987** 1071-1081. g) Clegg, W.; Snaith, R.; Shearer, H. M. M.; Wade, K.; Whitehead, G. *J. Chem. Soc.*,

Dalton E. 1983 1309-1317. h) Shearer, H. M. M.; Wade, K.; Whitehead, G. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 943-945.

127. Clegg, W.; MacGregor, M.; Mulvey, R. E.; O'Neil, P. A. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* 1992, 31, 93-95.

128. Voir chapitre II, tableau 23.

129. Selon la loi de Beer-Lambert, $A = \epsilon lc$ où «A» est l'absorbance, « ϵ » est le coefficient d'absorption molaire, «l» est la longueur du parcours optique et «c» est la concentration de l'espèce. Pour une espèce possédant un coefficient d'absorption molaire « ϵ », à longueur de parcours optique «l» constante, une variation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'espèce. Donc si $\epsilon = \text{cste}$, et si $l = \text{cste}$, alors $A \propto c$.

130. L'équation de vitesse de la première addition peut être exprimée comme :

$$v = k[\text{MeMgBr}]^n[\text{nitrile}] = d[\text{iminate}]/dt = -d[\text{nitrile}]/dt$$

Puisque $A = \epsilon lc$, on trouve que $c = A / \epsilon l$. Et puisque $c = [\text{iminate}]$, en remplaçant la valeur de la concentration de l'iminate dans l'équation de vitesse, on trouve que :

$$v = d[A / \epsilon l]/dt.$$

Puisque le coefficient d'absorption molaire ϵ et que la longueur du parcours optique sont constants, on obtient : $v = k_2 d[A]/dt$, ce qui implique que la vitesse de formation de l'iminate est proportionnelle à la pente de la variation de l'absorbance en fonction du temps. En d'autres termes $v \propto A$.

131. a) Ashby, E. C.; Smith, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4363-4370. b) Canonne, P.; Foscolos, G. B.; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 155-158.

132. L'addition d'un organomagnésien possédant des hydrogènes en position β comme second nucléophile ne permet pas de générer efficacement l'amine.

133. a) Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis* **1986**, Springer, Berlin. b) Reetz, M. T.; westermann, R.; Steinbach, B.; Wenderoth, R.; Peter, R.; Ostarek, S.; Maus, S. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421-1440. c) Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1-54.

134. Reetz, M. T. *Titanium in Organic Synthesis* **1994**, John Wiley & Sons, M. Schlosser éditeur, p.198-270.

135. Reetz, M. T.; Kebeler, K.; Schmidtberger, S.; Wenderoth, B.; Steinbach, R. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1983**, *22*, 990.

136. A) Reetz, M. T.; Maus, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 101-108. B) Reetz, M. T.; Hugel, K.; Dresely, K. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 109-114.

137. Reetz, M. T.; Keßeler, K.; S. Schmidtberger, B.; Wenderoth, R.; Steinbach, R. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1983**, *22*, 989-990.

138. a) Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice Hall, New York, **1954**, 769-772. b) Hauser, C. R.; Humphlett, W. J.; Weiss, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 426-427.

139. a) Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A.; Kühnle, N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788-1799 b) Imma, H.; Mori, M.; Nakai,

T. *Synlett* **1996**, 1229-1230 c) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039-7040.

140. Le terme «cyclopropane halogéné» sera utilisé tout au long du texte au même sens qu'«halogénocyclopropane».

141. Pour une revue sur les cyclopropanes, voir : *The Chemistry of Cyclopropyl Group*; Rappoport, Z., Éditeur; Wiley : Chichester, 1987.

142. En revanche, plusieurs produits naturels contenant des cyclopropanes non halogénés ont été rapportés : a) FR-900848 : Yoshida, M.; Ezaki, M.; Hashimoto, M.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Horikoshi, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 748-754. b) U-106305 : Kuo, M. S.; Zielinski, R. J.; Cialdella, J. I.; Marschke, C. K.; Dupuis, M. J.; Li, G. P.; Kloosterman, D. A.; Spillman, C. M.; Marshall, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629-10634. c) Aragusterol A : Iguchi, K.; Shimura, H.; Taira, S.; Yokoo, C.; Matsumoto, K.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7499-7502. d) Curacine A : Nagle, D. G.; Geraldts, R. S.; Yoo, H. D.; Gerwick, W. H.; Kim, T. S.; Nambu, M.; White, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1189-1192. e) Bicyclohumulenone : Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M.; Kushi, Y.; Hayashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1979**, 174-175. f) Hybridalactone : Higgs, M. D.; Mulheirn, L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4259-4262. g) Constanolactones A et B : Nagle, D. G.; Gerwick, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2995-2998. h) Halicholactone et néochalicholactone : Kigoshi, H.; Niwa, H.; Yamada, K.; Stout, T. J.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1427-2430.

143. Entre 1995 et 2000, une quarantaine d'articles sont parus sur les halogénocyclopropanes.

144. Kitazume, T.; Yamazaki, T. *Top. Curr. Chem.*; Springer-Verlag : New York, **1997**, Vol. 193, 91-130.
145. Le rayon de Van der Waals du fluor est de 1.47Å et son électronégativité est de 4.0 alors que l'hydrogène possède un rayon de Van der Waals de 1.98 Å et une électronégativité de 2.1. (Valeurs tirées de Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441 pour les rayons de Van der Waals et de Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3^{ième} édition, Cornell University Press, Ithaca, New York, **1960** pour l'électronégativité.)
146. a) Atarashi, S.; Imamura, M.; Kimura, Y.; Yoshida, A.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3444-3448. b) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344-3352.
147. Boger, D. L.; Jenkins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8860-8870.
148. Csuk, R.; Eversmann, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6445-6456.
149. Shibuya, A.; Sato, A.; Taguchi, T. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1979-1984.
150. a) Burroughs, L. F. *Nature* **1957**, *179*, 360. b) Adams, D. O.; Yang, S. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1979**, *76*, 170.
151. Sloan, M. J.; Kirk, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1677-1680.
152. Kirihara, M.; Takuwa, T.; Kawasaki, M.; Kakuda, H.; Hirokami, S. I.; Takahata, H. *Chem. Lett.* **1999**, 405-406.

153. Johnson, J.; Kim, S.-H.; Bifano, M.; DiMarco, J.; Fairchild, C.; Gougoutas, J.; Lee, F.; Tokarski, J.; Vite, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1537-1540.
154. Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085-11088.
155. Smith, G. R.; Finley IV, J. J.; Giuliano, R. M. *Carbohydrate Res.* **1998**, *308*, 223-227.
156. Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 169-171.
157. Velázquez, F.; Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1931-1933.
158. Itoh, T.; Mitsukura, K.; Ishida, N.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1431-1434.
159. Pour une revue des propriétés des fluorocyclopropanes, voir Dolbier, W. R. *Acc. Chem. Soc. Res.* **1981**, *14*, 195-200.
160. O'Neal, H. E.; Benson, S. W. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 1866-1187.
161. Gunter, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5173-5176.
162. Hoffmann, R.; Stohrer, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6941-6498.
163. Perretta, A. T.; Laurie, V. W. *J. Chem. Phys.* **1975**, *99*, 3895.
164. Patel, D.; Howden, M. E. H.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 3218-3223. Voir aussi Graham, J. D.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2249-2252.

165. Closs, G. L.; Coyle, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4270-4279.
166. Pour une revue sur les premiers développements dans l'addition de carbènes, consulter : Parham, W. E.; Schweizer, E. E. *Org. React.* **1963**, 55-90.
167. Doering, W. von E.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162-6165.
168. Le mécanisme réactionnel implique l'addition *syn* d'un carbène. Pour une discussion plus détaillée du mécanisme, voir Skell, P. S.; Garner, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5430-5433.
169. Pour un article utilisant le chloroforme comme source de carbène, voir : Lee, C.-C.; Lin, S.-T. *Synthesis*, **2000**, 496-498.
170. a) Closs, G. L.; Closs, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5723-5728. b) Closs, G. L.; Schartzwz, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5729-5731.
171. Voir aussi : a) Haley, M. M.; Biggs, B.; Looney, W. A.; Gilbertson, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3457-3460. b) Barlet, R.; Baharmast, B.; Vidal, M. *Can. J. Chem.* **1990**, *69*, 489-495. c) Barlet, R.; Le Goallier, R.; Gey, C. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1933-1941. d) Barlet, R.; Vincens, M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1291-1302.
172. Pettersen, A.; Jørgensen, E.; Sydnes, L. K. *Acta Scandinavica* **1990**, *44*, 603-609.
173. Closs, G. L.; Closs, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 38-40.

174. Oliver, J. P.; Rao, U. V. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2696-2697.
175. a) Marolewski, T.; Yang, N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 1225-1226. b) Yang, N. C.; Marolewski, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5644-5647.
176. Sargent, P. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 678-682.
177. Seyferth, D.; Hopper, S. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4070-4075.
178. Billups, W. E.; Lin, L. J.; Arney, B. E.; Rodin, W. A.; Casserly, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3935-3938.
179. Birchall, J. M.; Cross, G. E.; Haszeldine, R. N. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 81.
180. Pour une excellente revue sur l'utilisation de carbènes fluorés en synthèse organique, se référer à Brahms, D. L. S.; Dailey, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585-1632.
181. Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1888-1891.
182. Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 898.
183. King, R. B.; Stafford, S. L.; Treichel, P. M.; Stone, F. G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3604-3608.
184. Burton, D. J.; Naeae, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8467-8468.
185. Mahler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4600-4601.
186. Durandetti, S.; Sibille, S.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3255-3258.

187. Moss, R. A.; Liu, W. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1597-1599.
188. Pour une approche enzymatique à la synthèse de cyclopropanes fluorés, voir a) Mitsukura, K.; Korekiyo, S.; Itoh, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5739-5742. b) Itoh, T.; Mitsukura, K.; Furutani, M. *Chem. Lett.* **1998**, 903-904.
189. Pour la préparation de carbènes difluorés sous des conditions de transfert de phase, voir : Balcerzak, P.; Fedorynski, M.; Jonczyk, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 826-827. Pour la préparation de carbènes difluorés sous des conditions de Simmons-Smith, voir Dolbier, W. R. Jr.; Wojtowicz, H.; Burkholder, C. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5420-5422.
190. Tian, F.; Kruger, V.; Bautista, O.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Dolbier, W. R. Jr.; Chen, Q.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 563-564.
191. Pour la génération de carbènes fluorés par décomposition thermique d'acétates de sodium fluorés, voir : Shibuya, A.; Okada, M., Nakamura, Y.; Kibashi, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10325-10340.
192. Pour une étude sur les carbènes halogénés générés sous les conditions de Simmons-Smith, consulter : Wu, S.-H.; Liu, W.-Z.; Jiang, X.-K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 854-857.
193. Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1375-1376.
194. a) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3257-3260. b) Miyano, S.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 216. c) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1500-1503.

195. Miyano, S.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 364-365.
196. Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3665-3668.
197. a) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3889-3904. b) Akiba, T.; Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3905-3914.
198. Moss, R. A.; Wilk, B.; Jespersen, K. K.; Westbrook, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6729-6724.
199. Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5322-5324.
200. Piers, E.; Coish, P. D. *Synthesis*, **1995**, 47-55.
201. Voir aussi Taguchi, T.; Kurishita, M.; Shibuya, A.; Aso, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9497-9508.
202. Sloan, M. J.; Kirk, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1677-1680.
203. Pour une synthèse d'un acide chloro amino cyclopropane utilisant cette approche, consulter Bland, J. M.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1634-1636.
204. Boger, D. L.; Jenkins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8860-8870.
205. Voir aussi Taylor, E. C.; Hu, B. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1041-1049.

206. Bohlmann, F.; Skuballa, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2109-2112.
207. a) Taguchi, T.; Shibuya, A.; Sasaki, H.; Endo, J. I.; Morikawa, T.; Shiro, M. *Tetrahedron : Asymm.* **1994**, *5*, 1423-1426. b) Shibuya, A.; Kurishita, M.; Ago, C.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 271-278.
208. Toyota, A.; Ono, Y.; Kaneko, C.; Hayakawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8507-8510.
209. Falck, J. R.; Mekonnen, B.; Yu, J.; Liu, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6096-6097.
210. Brimacombe, J. S.; Evans, M. E.; Forbes, E. J.; Foster, A. B.; Webber, J. M. *Carbohydrate Res.* **1967**, *4*, 239-243.
211. Charette, A.B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
212. Pour la réaction des cyclopropanes halogénés avec le cation nitrosyle, voir Lin, S. T.; Kuo, S.-H.; Yang, F.-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5229-5231. Pour une ionisation de tétrachlorocyclopropènes, consulter : Weidner, C. H.; Wadsworth, D. H.; Knop, C. S.; Oyefesso, A. I.; Hafer, B. L.; Hartman, R. J.; Mehlenbacher, R. C.; Hogan, S. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4319-4322.
213. Morikawa, T.; Uejima, M.; Kobayashi, Y. *Chem. Lett.* **1988**, 1407-1410.
214. Moore, W. R.; Ward, H. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4179-4181.
215. Jørgensen, E.; Sydnæs, L. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *51*, 1926-1928.

216. Korneva, O. S.; Mencikov, L. G.; Koltun, E. S.; Nefedov, O. M. *Mendeleev Commun.* **1995**, 135.
217. Trost, B. M.; Oslob, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3057-3064. Pour le premier rapport d'ouverture de dihalogénocyclopropanes en présence d'une solution alcoolique de nitrate d'argent, voir : Skell, P. S.; Sandler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2024-2025.
218. a) Slougi, N.; Rousseau, G.; Conia, J. M. *Synthesis* **1982**, 58-60. b) Rousseau, G.; Slougi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7283-7285.
219. Wiberg, K. B. *Structures, Energies and Spectra of Cyclopropanes*. Tiré de *The chemistry of the cyclopropyl group*; Rappoport, Z., éditeur; Wiley : New-York, **1987**, chapitre 21.
220. Lee, G. A.; Huang, A. N.; Chen, C. S.; Li, Y. C.; Jann, Y. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3355-3359.
221. Billups, W. E.; Luo, W.; Wagner, R.; Hopf, H.; König, B.; Psiorz, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10893-10898.
222. Lee, G. A.; Lin, Y. H.; Huang, A. N.; Li, Y. C.; Jann, Y. C.; Chen, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5328-5329.
223. Seyferth, D.; Yamazaki, H.; Alleston, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *28*, 703-707.
224. Pour une étude sur la métallation de dibromocyclopropanes, voir a) Baker, W. R.; Jae, H.-S.; Martin, S. F.; Condon, S. L.; Stein, H. H.; Cohen, J.;

Kleinert, H. D. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1405-1410. b) Sydnes, L. K.; Skare, S. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2073-2078. c) Barlet, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4171-4174.

225. a) Harada, T.; Takeshi, T.; Hattori, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2958-2965. b) Harada, T.; Hattori, K.; Katsuhira, T.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6035-6038.

226. Kakiya, H.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2131-2137.

227. Piers, E.; Morton, H. E.; Nagakura, I.; Thies, R. W. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1226-1247.

228. Shibuya, A.; Pietz, S.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5537-5540.

229. a) Hirao, T.; Harano, Y.; Yamana, Y.; Hamada, Y.; Nagata, S.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1341-1347. b) Hirao, T.; Harano, Y.; Yamada, Y.; Oshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1255-1258.

230. Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5075-5078.

231. Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem. Soc.* **1996**, *61*, 8718-8719

232. Charette, A. B.; Perreira de Freitas Gil, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809-2812.

233. Pour une étude sur la stabilité des difluorocyclopropanes méthyléniques, se référer à Dolbier, W. R. Jr.; Sellers, S. F.; Al-Sader, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5398-5399.

234. Taguchi, T.; Kurishita, M.; Shibuya, A.; Aso, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9497-9508.
235. Par exemple, pour l'effet de l'incorporation de fluors, voir : b) Welch, J. T. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3123-3197. c) Resnati, G. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9385-9445.
236. Voir chapitre cinq, section 5.5.
237. Pour des exemples d'halogénocyclopropanation de substrats chiraux, voir : a) Weber, G. F.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 447-449. b) Cousins, G. S.; Hoberg, J. O. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 165-174. Référence 135. Pour des exemples d'halogénocyclopropanation utilisant des auxiliaires chiraux, voir : Shibuya, A.; Kurishita, M.; Ago, C.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 271-278. Voir aussi références 149, 197a et 207a.
238. Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652.
239. a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354. b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, 53-58.
240. Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974-6981.
241. Pour une synthèse de ce substrat racémique, voir référence 206.
242. Hatch, L. F.; Moore, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 285-287.
243. Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081-1083.

244. Pour une étude spectroscopique sur la nature de ce carbénoïde, voir Charette, A. B.; Marcoux, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4539-4549.
245. a) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *650*, 1-20. b) Wittig, G.; Wingler, F. *Chem. Ber.* **1962**, 18-21. c) Wittig, G.; Jautelat, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 24-37. c) Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974-6981.
246. Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621-8624.
247. Charette, A. B.; Francoeur, S.; Résultats présentés à l'American Chemical Society, San Francisco, 2000.
248. Pour une discussion de l'effet de l'oxygène sur la réaction de cyclopropanation, voir : Miyano, S.; Hashimoto, H. *Chem. Commun.* **1971**, 1418-1419.
249. Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
250. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
251. Pour des revues sur la cyclopropanation de Simmons-Smith, voir : a) Charette, A. B.; Marcoux, J. F. *Synlett* **1995**, 1197-1207. b) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, *20*, 1-131. c) Furukawa, J.; Kawabata, N. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 83-133. d) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92.
252. Arnold, R. D.; Baldwin, J. E.; Ziegler Jr., L. B. *Chem. Commun.* **1984**, 152-153.

253. Kodomari, M. Sakamoto, T.; Yoshitomi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 4053-4054.
254. Larson, S.; Luidhardt, T.; Kabalka, G. W.; Pagni, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 35-36.
255. Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products : The Chiron Approach*, 1983, Pergamon : Elmsford, New-York.
256. a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336-357. b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorue, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856-878.
257. a) Wadsworth, W. S. Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253. b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
258. Voir section 6.3b.
259. a) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962. b) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1651-1660. c) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Huang, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
260. a) Griffith W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1987**, 1625-1627. b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta*, **1990**, *23*, 13-19.
261. Pour des protocoles d'oxydation sous les conditions de Dess-Martin, voir : a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4150. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287. c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. d) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**,

59, 7549-7552. Pour la préparation du réactif, voir : e) Boeckman, R. K. Jr.; Liu, L. *Org. Synth.* **1999**, *77*, 141-152. f) Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, *3*. g) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

262. Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8608-8615.

263. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772. Pour un exemple de réaction de Corey-Fuchs sur un cyclopropylméthanal, voir : Haley, M. M.; Biggs, B.; Looney, W. A.; Gilbertson, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3457-3460.

264. Un produit majoritaire est observé à un temps de rétention très faible lors de l'analyse de la réaction par GC.

265. Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815-6821.

266. Pour une revue de la chimie du palladium, voir : Hegedus, L. S. *Palladium in Organic Synthesis* **1994**, Schlosser, M. Éditeur, John Wiley & Sons, 383-460.

267. Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Parrain, J. L.; Duchêne, A. *Synlett* **1997**, 771-772.

268. Bottaro, J. C.; Hanso, R. N.; Seitz, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5222-5224.

269. Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581-5583.

270. Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817.

271. L'énergie d'activation de l'isomérisation d'un radical vinylique a été calculé comme étant de 2 kcal/mol : Fessenden, R. W.; Schuler, R. H. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2147.

272. L'étain est toxique et son utilisation requiert beaucoup de précautions. Des méthodes synthétiques n'employant pas d'organoétains sont donc souhaitables.

273. Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Cintrat, J.-F. et Duchêne, A. *Synthesis* **1996**, 82-86.

274. a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524. b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803-815.

275. Shen, W.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873-8879.

276. Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579-8581.

277. Fort, Y., Berthe, M.C.; Canbere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371-6384.

278. La filtration du mélange brut sur l'oxyde d'aluminium 60 PF₂₅₄ type E de Merck, sur l'oxyde d'aluminium neutre activée Brockman d'Aldrich, sur le gel de silice HF₂₅₄ de Fluka, sur la célite (95% SiO₂) ou sur l'oxyde d'aluminium basique activé Brockman d'Aldrich entraîne la formation du dimère à 30%, tel que calculé par RMN ¹H. Le ratio n'est pas changé lorsque le mélange est laissé sous la lumière du jour pour une semaine.

279. a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2583. b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749-1758.

280. a) Brown, H. C. ; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370-4371. b) Lane, C. F.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 981-990.

281. Araki, Y. et Konoike, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5299-5309.

282. Pour un article sur le couplage d'halogénoalcynes avec des vinyloxyboranes, voir Miyaura, M.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.

283. Pour l'effet directeur de groupements oxygénés, voir : Winstein, S.; Sonnenberg, J.; de Vries, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6523.-6524

284. Pour des articles de revue sur les carbènes halogénés, voir : Brahams, D. L. S.; Dailey, W. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585-1632.

285. a) Hine, J.; Ehrenson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 824-831. b) Köbrich, G.; Merkle, R. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1782-1792. c) Taylor, K. G.; Hobbs, W. E.; Saquet, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 369-377. d) Marolewski, T. A.; Yang, N. C. *Org. Synth.* **1972**, *52*, 132-134. e) Weber, G. F.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *44*, 447-449.

286. Hine, J. H.; Ehrenson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 824-831.

287. L'analyse par CCM ainsi que par RMN proton témoignent souvent de la présence de plusieurs produits secondaires.

288. Confirmé par l'analyse par CCM.

289. a) Nakamura, E.; Hirai, A.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5844-5845. b) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Chem. Lett.* **1998**, 927-928.
290. Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114-5115.
291. Charette, A. B.; Wilb, N. Résultats non publiés.
292. Pour des références sur les *gem*-dimétalliques, voir a) Marek, I.; Normant, J.F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241-3267. b) Marek, I.; Lefrançois, J. M.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4154-4161. c) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8665-8666. d) Aufavre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 2207-2208. e) Marek, I.; Schreiner, P. R.; Normant, J. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 929-931. f) Nakamura, E.; Kubota, K.; Sakata, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5457-5458. g) Suzuki, K.; Imai, T.; Yamanoi, S.; Chino, M.; Matsumoto, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2469-2471. h) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzner, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488-2501.
293. a) Matsubara, S.; Arioka, D.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1253-1254. b) Matsubara, S.; Mizuno, T.; Otake, T.; Kobata, M.; Utimoto, K.; Takai, K. *Synlett* **1998**, 1369-1371. c) Matsubara, S.; Yamamoto, Y.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1471-1472. d) Matsubara, S.; Kawamoto, K.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 267-268. e) Matsubara, S.; Otake, Y.; Morikawa, T.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 1315-1316. f) Utimoto, K.; Toda, N.; Mizuno, T.; Kobata, M.; Matsubara, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2804-2805.
294. Still, W. C.; Kahn, M. et Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2325.

295. Seebach, D.; Beck, A.K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S. et Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *55*, 1807-1822.
296. Niwa, H.; Ogawa, T.; Okamoto, O.; Yamada, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10531-10548.
297. Hiyoshizu, K.; Yuichi, N.; Narimasa, M.; Hirotaka, T.; Masamitsu, O. *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 1165-1174.
298. Masher, P.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hempery, S. B. *Org. Synth.* **1990**, *92*.
299. Sánchez-Sancho, F.; Valverde, S. et Herradón, B. *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, *7*, 3209-3246.
300. Wenger, R.M. *Helvetica Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2308-2321.
301. Corey, E. J.; Matsumara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6289-6292.
302. Menzer, L.E. *Inorg. Chem.* **XXI**, 35.
303. Zheng, S. et Sogah, D.Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15469-15485.
304. Renaldo, A. F.; Labadie, J. W.; Stille, J. K. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 86-97.
305. Les données spectrales correspondent à celles rapportées dans Carpita; A.; Neri; D.; Rossi; R. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 481-489.
306. Ensley, H. E.; Buescher, R. R. et Lee, K. J. *Org. Chem.* **1982**, *47*, 403-408.

307. Marshall, J. A. et DuBay, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3435-3443.
308. Mori, M.; Chiba, M.; Kayo, I.; Ban, Y *Tetrahedron* **1985**, *41*, 375-385.
309. Sato, K.; Mizuno, S. et Hirayama, M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 177-180.
310. Seebach, D.; Kalinkowski, H.-O.; Langer, W.; Grass, G. et Wilka, E.M. *Org. Synth.* **1990**. *Coll. Vol. VII*, 41
311. Charette, A.B. et Lebel, H. *Org. Synth.* **1998**, *76*, 86-100.
312. Hiersemann, M *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2625-2638.
313. Duboudin, J.G. et Jousseau, B. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 1-11.
314. Denis, J.-N.; Greene, A.E.; Serra, A.A. et Luche M.-J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46-50.
315. Kaufman, T.S. et Sindelar, R.D. *J. of Het. Chem.* **1989**, *26*, 879-881.

Annexe I

Acta Cryst. (1999). C55, 000–000

CHAR48

ANDRÉ CHARETTE, ALEXANDRE GAGNON AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: charetta@ere.umontreal.ca

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{29}H_{38}BrMgNO_3$

$M_r = 552.824$

Monoclinic

$C2/c$

$a = 23.12(2) \text{ \AA}$

$b = 12.566(9) \text{ \AA}$

$c = 19.142(10) \text{ \AA}$

$\beta = 93.32(7)^\circ$

$V = 5552(7) \text{ \AA}^3$

$Z = 8$

$D_x = 1.3228 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 20.00\text{--}22.00^\circ$

$\mu = 2.468 \text{ mm}^{-1}$

$T = 220(2) \text{ K}$

Block

$0.27 \times 0.15 \times 0.14 \text{ mm}$

Clear light yellow

Crystal source: synthesized by the authors,

see text

Data collection

Nonius CAD-4 diffractometer

$\omega/2\theta$ scan

Absorption correction:

by integration ABSORP in *NRCVAX*

(Gabe *et al.* 1989)

$$T_{\min} = 0.5940, T_{\max} = 0.7705$$

15403 measured reflections

5238 independent reflections

2611 reflections with

$$>2\sigma(I)$$

Refinement

Refinement on F^2

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0430$$

$$wR(F^2) = 0.0765$$

$$S = 0.981$$

5238 reflections

384 parameters

H-atom parameters constrained

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0212P)^2]$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

$$R_{\text{int}} = 0.096$$

$$\theta_{\max} = 69.85^\circ$$

$$h = -28 \rightarrow 28$$

$$k = -15 \rightarrow 15$$

$$l = -23 \rightarrow 23$$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 20.3%

$$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.719 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.273 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Extinction correction: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.000029 (8)

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

Table 1. *Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)*

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

	Occupancy	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
Br	1	0.476522 (19)	0.24799 (4)	0.03476 (2)	0.04327 (13)
Mg	1	0.51258 (5)	0.26637 (10)	0.17051 (6)	0.0268 (3)
O	1	0.60560 (10)	0.2654 (2)	0.14575 (12)	0.0343 (6)
N	1	0.55995 (13)	0.2706 (2)	0.26922 (14)	0.0270 (7)
C1	1	0.64631 (16)	0.2749 (3)	0.20501 (19)	0.0393 (11)
C2	1	0.61264 (17)	0.2742 (3)	0.27128 (18)	0.0304 (9)
C3	1	0.65322 (17)	0.2807 (3)	0.3368 (2)	0.0508 (13)
C4	1	0.63271 (16)	0.2473 (3)	0.08056 (17)	0.0399 (9)
C5	1	0.66437 (18)	0.3434 (3)	0.0556 (2)	0.0361 (10)
C6	1	0.63239 (18)	0.4317 (3)	0.0306 (2)	0.0416 (11)
C7	1	0.6597 (2)	0.5212 (4)	0.0074 (2)	0.0460 (12)
C8	1	0.72094 (18)	0.5250 (3)	0.0078 (2)	0.0399 (10)
C9	1	0.7509 (2)	0.6146 (4)	-0.0161 (2)	0.0549 (14)
C10	1	0.8105 (2)	0.6166 (4)	-0.0130 (2)	0.0612 (14)
C11	1	0.8425 (2)	0.5305 (4)	0.0126 (2)	0.0543 (14)
C12	1	0.81522 (19)	0.4415 (4)	0.0351 (2)	0.0490 (12)
C13	1	0.75354 (18)	0.4365 (4)	0.0337 (2)	0.0410 (11)
C14	1	0.72395 (18)	0.3470 (3)	0.0575 (2)	0.0410 (11)
O21	1	0.51396 (12)	0.43569 (19)	0.15512 (14)	0.0360 (7)
C22	1	0.55903 (18)	0.5079 (3)	0.1804 (2)	0.0390 (10)
C23	1	0.5426 (2)	0.6169 (3)	0.1499 (2)	0.0532 (14)
C24	1	0.4780 (2)	0.6100 (3)	0.1362 (2)	0.0515 (14)
C25	1	0.46919 (19)	0.4950 (3)	0.1165 (2)	0.0474 (12)
O31	1	0.51366 (12)	0.09292 (19)	0.16760 (14)	0.0335 (7)
C32	1	0.5557 (2)	0.0302 (3)	0.1348 (2)	0.0523 (13)
C33	1	0.5379 (2)	-0.0836 (3)	0.1428 (3)	0.0609 (16)
C34	1	0.4727 (2)	-0.0748 (4)	0.1332 (3)	0.0706 (18)
C35	1	0.45876 (18)	0.0358 (3)	0.1612 (2)	0.0422 (11)
C41	0.891 (7)	0.2490 (4)	0.0379 (7)	0.2561 (4)	0.081 (2)
C42	0.891 (7)	0.2238 (4)	0.0966 (8)	0.2032 (4)	0.086 (2)
C43	0.891 (7)	0.1825 (4)	0.1728 (8)	0.2156 (5)	0.100 (3)
C44	0.891 (7)	0.1648 (4)	0.1895 (9)	0.2833 (5)	0.112 (3)
C45	0.891 (7)	0.1883 (4)	0.1293 (8)	0.3349 (4)	0.097 (3)
C46	0.891 (7)	0.2308 (5)	0.0540 (9)	0.3228 (4)	0.088 (3)
C47	0.891 (7)	0.2963 (4)	-0.0418 (7)	0.2422 (5)	0.136 (4)
C51	0.109 (7)	0.209 (4)	0.147 (6)	0.211 (3)	0.091 (9)

C52	0.109 (7)	0.247 (3)	0.071 (5)	0.194 (3)	0.085 (9)
C53	0.109 (7)	0.267 (4)	-0.002 (6)	0.244 (3)	0.096 (10)
C54	0.109 (7)	0.260 (3)	0.019 (5)	0.315 (3)	0.096 (9)
C55	0.109 (7)	0.219 (4)	0.088 (8)	0.331 (3)	0.094 (10)
C56	0.109 (7)	0.190 (2)	0.149 (5)	0.279 (3)	0.092 (8)
C57	0.109 (7)	0.188 (2)	0.231 (4)	0.158 (3)	0.123 (16)

Table 2. *Selected geometric parameters* (\AA , $^\circ$)

Br—Mg	2.693 (2)	O21—C22	1.444 (4)
Mg—N ⁱ	2.090 (3)	C22—C23	1.527 (5)
Mg—N	2.129 (3)	C23—C24	1.504 (6)
Mg—O21	2.148 (3)	C24—C25	1.504 (5)
Mg—O31	2.180 (3)	O31—C32	1.425 (4)
Mg—O	2.229 (3)	O31—C35	1.457 (4)
O—C1	1.436 (4)	C32—C33	1.498 (5)
O—C4	1.447 (4)	C33—C34	1.512 (7)
N—C2	1.217 (4)	C34—C35	1.531 (5)
C1—C2	1.526 (5)	C41—C42	1.356 (10)
C2—C3	1.525 (5)	C41—C46	1.383 (9)
C4—C5	1.504 (5)	C41—C47	1.517 (10)
C5—C14	1.377 (5)	C42—C43	1.382 (10)
C5—C6	1.403 (5)	C43—C44	1.396 (10)
C6—C7	1.375 (5)	C44—C45	1.335 (10)
C7—C8	1.417 (6)	C45—C46	1.393 (10)
C8—C9	1.412 (6)	C51—C52	1.36 (2)
C8—C13	1.417 (6)	C51—C56	1.39 (2)
C9—C10	1.377 (7)	C51—C57	1.52 (2)
C10—C11	1.384 (6)	C52—C53	1.38 (2)
C11—C12	1.366 (6)	C53—C54	1.40 (2)
C12—C13	1.426 (5)	C54—C55	1.34 (2)
C13—C14	1.405 (5)	C55—C56	1.39 (2)
O21—C25	1.444 (4)		

N ⁱ —Mg—N	84.11 (14)	C12—C11—C10	120.3 (5)
N ⁱ —Mg—O21	93.97 (12)	C11—C12—C13	120.7 (5)
N—Mg—O21	94.93 (11)	C14—C13—C8	118.8 (4)
N ⁱ —Mg—O31	92.89 (11)	C14—C13—C12	122.3 (4)
N—Mg—O31	92.39 (11)	C8—C13—C12	118.9 (4)
O21—Mg—O31	170.45 (11)	C5—C14—C13	121.5 (4)
N ⁱ —Mg—O	158.78 (12)	C25—O21—C22	109.2 (3)
N—Mg—O	74.68 (12)	C25—O21—Mg	124.4 (2)
O21—Mg—O	87.37 (11)	C22—O21—Mg	126.4 (2)
O31—Mg—O	88.65 (11)	O21—C22—C23	106.1 (3)
N ⁱ —Mg—Br	108.75 (11)	C24—C23—C22	103.8 (4)
N—Mg—Br	166.72 (9)	C23—C24—C25	102.5 (4)
O21—Mg—Br	87.64 (8)	O21—C25—C24	106.6 (4)
O31—Mg—Br	83.86 (8)	C32—O31—C35	107.7 (3)
O—Mg—Br	92.46 (10)	C32—O31—Mg	125.0 (2)
C1—O—C4	113.4 (3)	C35—O31—Mg	118.9 (2)
C1—O—Mg	115.3 (2)	O31—C32—C33	106.5 (4)
C4—O—Mg	131.0 (2)	C32—C33—C34	101.3 (4)
C2—N—Mg ⁱ	144.7 (3)	C33—C34—C35	104.6 (4)
C2—N—Mg	119.5 (3)	O31—C35—C34	106.1 (4)
Mg ⁱ —N—Mg	95.81 (14)	C42—C41—C46	118.0 (9)
O—C1—C2	108.3 (3)	C42—C41—C47	120.8 (8)
N—C2—C3	126.5 (4)	C46—C41—C47	121.2 (9)
N—C2—C1	122.1 (3)	C41—C42—C43	121.3 (8)
C3—C2—C1	111.4 (3)	C42—C43—C44	120.4 (9)
O—C4—C5	113.0 (3)	C45—C44—C43	118.2 (10)
C14—C5—C6	119.3 (4)	C44—C45—C46	121.6 (9)
C14—C5—C4	121.5 (4)	C41—C46—C45	120.5 (9)
C6—C5—C4	119.1 (4)	C52—C51—C56	119 (2)
C7—C6—C5	121.0 (4)	C52—C51—C57	120 (3)
C6—C7—C8	120.2 (4)	C56—C51—C57	121 (3)
C9—C8—C13	118.6 (4)	C51—C52—C53	120 (3)
C9—C8—C7	122.3 (4)	C52—C53—C54	119 (3)
C13—C8—C7	119.2 (4)	C55—C54—C53	118 (3)
C10—C9—C8	120.6 (5)	C54—C55—C56	121 (3)
C9—C10—C11	121.0 (5)	C51—C56—C55	120 (3)
N ⁱ —Mg—O—C1	-2.2 (5)	O31—Mg—O—C1	-96.7 (2)
N—Mg—O—C1	-3.9 (2)	Br—Mg—O—C1	179.5 (2)
O21—Mg—O—C1	92.0 (2)	N ⁱ —Mg—O—C4	171.5 (3)

N—Mg—O—C4	169.8 (3)	C7—C8—C13—C12	-178.9 (4)
O21—Mg—O—C4	-94.3 (3)	C11—C12—C13—C14	-178.9 (4)
O31—Mg—O—C4	77.0 (3)	C11—C12—C13—C8	0.7 (6)
Br—Mg—O—C4	-6.8 (3)	C6—C5—C14—C13	-1.2 (6)
N ⁱ —Mg—N—C2	-177.0 (2)	C4—C5—C14—C13	179.5 (4)
O21—Mg—N—C2	-83.5 (3)	C8—C13—C14—C5	0.6 (6)
O31—Mg—N—C2	90.3 (3)	C12—C13—C14—C5	-179.8 (4)
O—Mg—N—C2	2.4 (3)	N ⁱ —Mg—O21—C25	-65.3 (3)
Br—Mg—N—C2	17.1 (6)	N—Mg—O21—C25	-149.7 (3)
N ⁱ —Mg—N—Mg ⁱ	2.94 (16)	O31—Mg—O21—C25	70.5 (8)
O21—Mg—N—Mg ⁱ	96.43 (12)	O—Mg—O21—C25	135.9 (3)
O31—Mg—N—Mg ⁱ	-89.72 (12)	Br—Mg—O21—C25	43.4 (3)
O—Mg—N—Mg ⁱ	-177.67 (12)	N ⁱ —Mg—O21—C22	115.4 (3)
Br—Mg—N—Mg ⁱ	-162.9 (3)	N—Mg—O21—C22	31.0 (3)
C4—O—C1—C2	-170.3 (3)	O31—Mg—O21—C22	-108.9 (7)
Mg—O—C1—C2	4.5 (4)	O—Mg—O21—C22	-43.4 (3)
Mg ⁱ —N—C2—C3	-1.7 (7)	Br—Mg—O21—C22	-136.0 (3)
Mg—N—C2—C3	178.2 (3)	C25—O21—C22—C23	-4.7 (5)
Mg ⁱ —N—C2—C1	179.5 (3)	Mg—O21—C22—C23	174.7 (3)
Mg—N—C2—C1	-0.5 (5)	O21—C22—C23—C24	24.3 (5)
O—C1—C2—N	-2.8 (5)	C22—C23—C24—C25	-33.5 (5)
O—C1—C2—C3	178.3 (3)	C22—O21—C25—C24	-16.9 (5)
C1—O—C4—C5	-70.6 (4)	Mg—O21—C25—C24	163.7 (3)
Mg—O—C4—C5	115.6 (3)	C23—C24—C25—O21	31.5 (5)
O—C4—C5—C14	108.6 (4)	N ⁱ —Mg—O31—C32	-177.8 (3)
O—C4—C5—C6	-70.6 (5)	N—Mg—O31—C32	-93.6 (3)
C14—C5—C6—C7	0.6 (6)	O21—Mg—O31—C32	46.4 (8)
C4—C5—C6—C7	179.9 (4)	O—Mg—O31—C32	-19.0 (3)
C5—C6—C7—C8	0.6 (7)	Br—Mg—O31—C32	73.6 (3)
C6—C7—C8—C9	179.3 (4)	N ⁱ —Mg—O31—C35	38.1 (3)
C6—C7—C8—C13	-1.3 (6)	N—Mg—O31—C35	122.3 (3)
C13—C8—C9—C10	-1.4 (7)	O21—Mg—O31—C35	-97.7 (7)
C7—C8—C9—C10	178.0 (4)	O—Mg—O31—C35	-163.1 (3)
C8—C9—C10—C11	1.1 (7)	Br—Mg—O31—C35	-70.4 (3)
C9—C10—C11—C12	0.1 (8)	C35—O31—C32—C33	-29.9 (5)
C10—C11—C12—C13	-1.0 (7)	Mg—O31—C32—C33	-177.3 (3)
C9—C8—C13—C14	-179.9 (4)	O31—C32—C33—C34	37.7 (5)
C7—C8—C13—C14	0.7 (6)	C32—C33—C34—C35	-30.7 (5)
C9—C8—C13—C12	0.5 (6)	C32—O31—C35—C34	9.4 (5)

Mg—O31—C35—C34	159.1 (3)	C44—C45—C46—C41	-1.5 (14)
C33—C34—C35—O31	14.2 (5)	C56—C51—C52—C53	0 (13)
C46—C41—C42—C43	2.1 (15)	C57—C51—C52—C53	177 (8)
C47—C41—C42—C43	-177.1 (7)	C51—C52—C53—C54	-17 (13)
C41—C42—C43—C44	-1.4 (13)	C52—C53—C54—C55	21 (13)
C42—C43—C44—C45	-0.8 (13)	C53—C54—C55—C56	-9 (16)
C43—C44—C45—C46	2.2 (13)	C52—C51—C56—C55	13 (14)
C42—C41—C46—C45	-0.7 (15)	C57—C51—C56—C55	-165 (9)
C47—C41—C46—C45	178.5 (7)	C54—C55—C56—C51	-8 (16)

Symmetry codes: (i) $1 - x, y, \frac{1}{2} - z$.

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS96* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *NRCVAX* (Gabe *et al.* 1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *ORTEPII* (Johnson (1976) in *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989)). Software used to prepare material for publication: *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick (1996)).

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

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

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133–147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309–346.
- Enraf–Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf–Nonius, Delft, The Netherlands.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* **22**, 384–387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C. K. (1976). *ORTEPII* - A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program, Technical Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G. M. (1990). *SHELXS96*. Program for the Solution of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (1995). *PLATON* Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 *ORTEP* (Johnson, 1976) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

A crystal of the compound was attached to a glass fiber and transferred rapidly under a cold stream of nitrogen to a Nonius CAD-4 system equipped with a low temperature gas-stream cryostat for data collection at 220 (2)K. Space group confirmed by *PLATON* program (Spek, 1995). Data reduction performed using a locally modified version of the NRC-2 program (Ahmed *et al.* 1973). The structure was solved by direct method using *SHELXS96* (Sheldrick, 1990) and difmap synthesis using *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, H atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults, C—H 0.94 to 0.98 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 50% higher value of the parent site (methyl) and 20% higher (others). Final refinements were performed using the disordered description of the toluene. Solvent was refined anisotropically using restraints (SAME/ISOR/SIMU/DELU) applied in order to improve the solvent model. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS96* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *NRCVAX* (Gabe *et al.* 1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *ORTEPII* (Johnson (1976) in *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989)). Software used to prepare material for publication: *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick (1996)).

Supplementary data

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

<http://www.iucr.org/journals/acta/tocs/actac/actac.html>

Specific tables may be included in the printed manuscript at the discretion of the Co-editor. If you wish to include any of the following tables in your paper, please state which tables are required in the `_publ_contact_letter` field of the CIF. In the case of tables of atomic coordinates, please state whether you wish the coordinates of any H atoms to be included.

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

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j a_i \cdot a_j.$$

	Occupancy	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq}
Br	1	0.476522 (19)	0.24799 (4)	0.03476 (2)	0.04327 (13)
Mg	1	0.51258 (5)	0.26637 (10)	0.17051 (6)	0.0268 (3)
O	1	0.60560 (10)	0.2654 (2)	0.14575 (12)	0.0343 (6)
N	1	0.55995 (13)	0.2706 (2)	0.26922 (14)	0.0270 (7)
C1	1	0.64631 (16)	0.2749 (3)	0.20501 (19)	0.0393 (11)
H1A	1	0.6682	0.3414	0.2021	0.047
H1B	1	0.6737	0.2154	0.2058	0.047
C2	1	0.61264 (17)	0.2742 (3)	0.27128 (18)	0.0304 (9)
C3	1	0.65322 (17)	0.2807 (3)	0.3368 (2)	0.0508 (13)
H3A	1	0.6747	0.3470	0.3367	0.076
H3B	1	0.6801	0.2213	0.3376	0.076
H3C	1	0.6307	0.2778	0.3780	0.076
C4	1	0.63271 (16)	0.2473 (3)	0.08056 (17)	0.0399 (9)
H4A	1	0.6029	0.2267	0.0446	0.048
H4B	1	0.6601	0.1881	0.0867	0.048
C5	1	0.66437 (18)	0.3434 (3)	0.0556 (2)	0.0361 (10)
C6	1	0.63239 (18)	0.4317 (3)	0.0306 (2)	0.0416 (11)
H6	1	0.5917	0.4298	0.0297	0.050
C7	1	0.6597 (2)	0.5212 (4)	0.0074 (2)	0.0460 (12)
H7	1	0.6376	0.5800	-0.0088	0.055
C8	1	0.72094 (18)	0.5250 (3)	0.0078 (2)	0.0399 (10)
C9	1	0.7509 (2)	0.6146 (4)	-0.0161 (2)	0.0549 (14)
H9	1	0.7299	0.6733	-0.0344	0.066
C10	1	0.8105 (2)	0.6166 (4)	-0.0130 (2)	0.0612 (14)
H10	1	0.8298	0.6773	-0.0284	0.073
C11	1	0.8425 (2)	0.5305 (4)	0.0126 (2)	0.0543 (14)
H11	1	0.8832	0.5332	0.0145	0.065
C12	1	0.81522 (19)	0.4415 (4)	0.0351 (2)	0.0490 (12)
H12	1	0.8373	0.3830	0.0517	0.059
C13	1	0.75354 (18)	0.4365 (4)	0.0337 (2)	0.0410 (11)
C14	1	0.72395 (18)	0.3470 (3)	0.0575 (2)	0.0410 (11)
H14	1	0.7453	0.2883	0.0751	0.049
O21	1	0.51396 (12)	0.43569 (19)	0.15512 (14)	0.0360 (7)
C22	1	0.55903 (18)	0.5079 (3)	0.1804 (2)	0.0390 (10)
H22A	1	0.5967	0.4852	0.1647	0.047
H22B	1	0.5613	0.5104	0.2316	0.047
C23	1	0.5426 (2)	0.6169 (3)	0.1499 (2)	0.0532 (14)
H23A	1	0.5529	0.6737	0.1834	0.064
H23B	1	0.5619	0.6300	0.1065	0.064
C24	1	0.4780 (2)	0.6100 (3)	0.1362 (2)	0.0515 (14)
H24A	1	0.4646	0.6572	0.0978	0.062
H24B	1	0.4576	0.6281	0.1781	0.062
C25	1	0.46919 (19)	0.4950 (3)	0.1165 (2)	0.0474 (12)
H25A	1	0.4308	0.4708	0.1289	0.057
H25B	1	0.4723	0.4853	0.0661	0.057

O31	1	0.51366 (12)	0.09292 (19)	0.16760 (14)	0.0335 (7)
C32	1	0.5557 (2)	0.0302 (3)	0.1348 (2)	0.0523 (13)
H32A	1	0.5943	0.0421	0.1574	0.063
H32B	1	0.5567	0.0489	0.0852	0.063
C33	1	0.5379 (2)	-0.0836 (3)	0.1428 (3)	0.0609 (16)
H33A	1	0.5500	-0.1114	0.1891	0.073
H33B	1	0.5537	-0.1288	0.1068	0.073
C34	1	0.4727 (2)	-0.0748 (4)	0.1332 (3)	0.0706 (18)
H34A	1	0.4539	-0.1303	0.1597	0.085
H34B	1	0.4599	-0.0812	0.0837	0.085
C35	1	0.45876 (18)	0.0358 (3)	0.1612 (2)	0.0422 (11)
H35A	1	0.4312	0.0727	0.1288	0.051
H35B	1	0.4419	0.0302	0.2068	0.051
C41	0.891 (7)	0.2490 (4)	0.0379 (7)	0.2561 (4)	0.081 (2)
C42	0.891 (7)	0.2238 (4)	0.0966 (8)	0.2032 (4)	0.086 (2)
H42	0.891 (7)	0.2346	0.0852	0.1572	0.104
C43	0.891 (7)	0.1825 (4)	0.1728 (8)	0.2156 (5)	0.100 (3)
H43	0.891 (7)	0.1662	0.2136	0.1783	0.120
C44	0.891 (7)	0.1648 (4)	0.1895 (9)	0.2833 (5)	0.112 (3)
H44	0.891 (7)	0.1371	0.2418	0.2922	0.134
C45	0.891 (7)	0.1883 (4)	0.1293 (8)	0.3349 (4)	0.097 (3)
H45	0.891 (7)	0.1759	0.1379	0.3804	0.117
C46	0.891 (7)	0.2308 (5)	0.0540 (9)	0.3228 (4)	0.088 (3)
H46	0.891 (7)	0.2473	0.0139	0.3604	0.106
C47	0.891 (7)	0.2963 (4)	-0.0418 (7)	0.2422 (5)	0.136 (4)
H47A	0.891 (7)	0.3278	-0.0058	0.2208	0.203
H47B	0.891 (7)	0.2807	-0.0969	0.2109	0.203
H47C	0.891 (7)	0.3104	-0.0738	0.2860	0.203
C51	0.109 (7)	0.209 (4)	0.147 (6)	0.211 (3)	0.091 (9)
C52	0.109 (7)	0.247 (3)	0.071 (5)	0.194 (3)	0.085 (9)
H52	0.109 (7)	0.2601	0.0677	0.1488	0.102
C53	0.109 (7)	0.267 (4)	-0.002 (6)	0.244 (3)	0.096 (10)
H53	0.109 (7)	0.2850	-0.0654	0.2307	0.115
C54	0.109 (7)	0.260 (3)	0.019 (5)	0.315 (3)	0.096 (9)
H54	0.109 (7)	0.2831	-0.0154	0.3502	0.115
C55	0.109 (7)	0.219 (4)	0.088 (8)	0.331 (3)	0.094 (10)
H55	0.109 (7)	0.2094	0.0964	0.3779	0.113
C56	0.109 (7)	0.190 (2)	0.149 (5)	0.279 (3)	0.092 (8)
H56	0.109 (7)	0.1582	0.1914	0.2897	0.110
C57	0.109 (7)	0.188 (2)	0.231 (4)	0.158 (3)	0.123 (16)
H57A	0.109 (7)	0.1780	0.2952	0.1826	0.185
H57B	0.109 (7)	0.1551	0.2044	0.1307	0.185
H57C	0.109 (7)	0.2195	0.2463	0.1279	0.185

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

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Br	0.0588 (3)	0.0443 (2)	0.02624 (19)	-0.0038 (3)	-0.00125 (16)	-0.0006 (3)
Mg	0.0334 (7)	0.0233 (7)	0.0238 (6)	-0.0022 (6)	0.0030 (5)	0.0004 (6)
O	0.0363 (14)	0.0388 (17)	0.0282 (13)	0.0002 (14)	0.0046 (11)	-0.0012 (14)
N	0.0367 (17)	0.0159 (17)	0.0284 (15)	0.0013 (14)	0.0033 (13)	-0.0008 (13)
C1	0.036 (2)	0.044 (3)	0.038 (2)	0.001 (2)	-0.0012 (18)	0.003 (2)
C2	0.043 (2)	0.023 (2)	0.0245 (19)	0.0006 (18)	-0.0023 (17)	0.0003 (15)
C3	0.044 (3)	0.066 (4)	0.042 (3)	0.001 (2)	-0.003 (2)	-0.002 (2)
C4	0.048 (2)	0.040 (2)	0.033 (2)	0.001 (3)	0.0128 (17)	-0.006 (2)
C5	0.041 (3)	0.038 (2)	0.031 (2)	0.000 (2)	0.0092 (19)	-0.0027 (19)
C6	0.032 (2)	0.053 (3)	0.039 (3)	0.001 (2)	-0.001 (2)	0.002 (2)
C7	0.048 (3)	0.054 (3)	0.035 (3)	0.003 (2)	-0.006 (2)	0.005 (2)
C8	0.040 (3)	0.049 (3)	0.030 (2)	-0.007 (2)	0.0003 (19)	0.000 (2)
C9	0.063 (3)	0.051 (3)	0.050 (4)	-0.012 (3)	-0.006 (3)	0.006 (2)
C10	0.060 (4)	0.069 (4)	0.055 (3)	-0.025 (3)	0.006 (3)	-0.003 (3)
C11	0.038 (3)	0.080 (4)	0.045 (3)	-0.010 (3)	0.006 (2)	-0.012 (3)
C12	0.041 (3)	0.063 (3)	0.044 (3)	-0.003 (3)	0.012 (2)	-0.005 (2)
C13	0.038 (3)	0.053 (3)	0.033 (2)	-0.003 (2)	0.007 (2)	-0.003 (2)
C14	0.040 (3)	0.043 (3)	0.040 (3)	0.006 (2)	0.007 (2)	0.000 (2)

O21	0.0436 (19)	0.0233 (14)	0.0395 (17)	-0.0014 (14)	-0.0113 (14)	0.0078 (13)
C22	0.050 (3)	0.028 (2)	0.038 (2)	-0.008 (2)	-0.002 (2)	-0.0036 (19)
C23	0.063 (4)	0.029 (3)	0.066 (4)	-0.007 (2)	-0.004 (3)	0.011 (2)
C24	0.073 (4)	0.032 (3)	0.051 (3)	0.013 (2)	0.014 (3)	0.011 (2)
C25	0.051 (3)	0.034 (2)	0.056 (3)	0.011 (2)	-0.014 (2)	0.004 (2)
O31	0.0427 (19)	0.0238 (14)	0.0344 (17)	-0.0006 (13)	0.0058 (14)	-0.0084 (12)
C32	0.061 (3)	0.032 (3)	0.066 (3)	0.007 (2)	0.016 (3)	-0.002 (2)
C33	0.098 (5)	0.025 (3)	0.060 (4)	0.006 (3)	0.013 (3)	-0.008 (2)
C34	0.076 (4)	0.042 (3)	0.093 (5)	-0.011 (3)	0.002 (4)	-0.028 (3)
C35	0.051 (3)	0.037 (2)	0.039 (3)	-0.013 (2)	-0.002 (2)	-0.006 (2)
C41	0.096 (7)	0.081 (6)	0.066 (4)	-0.046 (4)	-0.001 (4)	-0.016 (4)
C42	0.083 (7)	0.127 (8)	0.050 (4)	-0.055 (5)	0.003 (4)	0.000 (5)
C43	0.079 (7)	0.128 (7)	0.091 (5)	-0.043 (5)	-0.011 (5)	0.022 (6)
C44	0.083 (7)	0.128 (8)	0.125 (7)	-0.044 (5)	0.022 (5)	0.000 (6)
C45	0.106 (8)	0.115 (8)	0.073 (5)	-0.065 (5)	0.024 (5)	-0.018 (5)
C46	0.117 (8)	0.098 (8)	0.050 (4)	-0.058 (5)	0.005 (4)	-0.007 (4)
C47	0.096 (8)	0.133 (8)	0.176 (9)	-0.020 (5)	0.002 (6)	-0.047 (6)
C51	0.077 (19)	0.118 (19)	0.076 (14)	-0.064 (15)	-0.013 (16)	-0.001 (15)
C52	0.08 (2)	0.106 (18)	0.068 (15)	-0.078 (15)	-0.008 (16)	-0.014 (15)
C53	0.10 (2)	0.10 (2)	0.090 (17)	-0.060 (17)	0.006 (19)	-0.008 (17)
C54	0.11 (2)	0.102 (19)	0.078 (15)	-0.067 (15)	-0.003 (18)	0.004 (17)
C55	0.11 (2)	0.10 (2)	0.074 (15)	-0.074 (16)	0.009 (17)	-0.005 (16)
C56	0.078 (18)	0.109 (18)	0.088 (15)	-0.070 (14)	0.005 (15)	-0.005 (15)
C57	0.07 (3)	0.18 (4)	0.12 (3)	-0.06 (3)	-0.02 (3)	0.05 (3)

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

Br—Mg	2.693 (2)	C24—H24A	0.9800
Mg—N ⁱ	2.090 (3)	C24—H24B	0.9800
Mg—N	2.129 (3)	C25—H25A	0.9800
Mg—O21	2.148 (3)	C25—H25B	0.9800
Mg—O31	2.180 (3)	O31—C32	1.425 (4)
Mg—O	2.229 (3)	O31—C35	1.457 (4)
O—C1	1.436 (4)	C32—C33	1.498 (5)
O—C4	1.447 (4)	C32—H32A	0.9800
N—C2	1.217 (4)	C32—H32B	0.9800
N—Mg ⁱ	2.090 (3)	C33—C34	1.512 (7)
C1—C2	1.526 (5)	C33—H33A	0.9800
C1—H1A	0.9800	C33—H33B	0.9800
C1—H1B	0.9800	C34—C35	1.531 (5)
C2—C3	1.525 (5)	C34—H34A	0.9800
C3—H3A	0.9700	C34—H34B	0.9800
C3—H3B	0.9700	C35—H35A	0.9800
C3—H3C	0.9700	C35—H35B	0.9800
C4—C5	1.504 (5)	C41—C42	1.356 (10)
C4—H4A	0.9800	C41—C46	1.383 (9)
C4—H4B	0.9800	C41—C47	1.517 (10)
C5—C14	1.377 (5)	C42—C43	1.382 (10)
C5—C6	1.403 (5)	C42—H42	0.9400
C6—C7	1.375 (5)	C43—C44	1.396 (10)
C6—H6	0.9400	C43—H43	0.9400
C7—C8	1.417 (6)	C44—C45	1.335 (10)
C7—H7	0.9400	C44—H44	0.9400
C8—C9	1.412 (6)	C45—C46	1.393 (10)
C8—C13	1.417 (6)	C45—H45	0.9400
C9—C10	1.377 (7)	C46—H46	0.9400
C9—H9	0.9400	C47—H47A	0.9700
C10—C11	1.384 (6)	C47—H47B	0.9700
C10—H10	0.9400	C47—H47C	0.9700
C11—C12	1.366 (6)	C51—C52	1.36 (2)
C11—H11	0.9400	C51—C56	1.39 (2)
C12—C13	1.426 (5)	C51—C57	1.52 (2)
C12—H12	0.9400	C52—C53	1.38 (2)
C13—C14	1.405 (5)	C52—H52	0.9400
C14—H14	0.9400	C53—C54	1.40 (2)
O21—C25	1.444 (4)	C53—H53	0.9400
O21—C22	1.444 (4)	C54—C55	1.34 (2)
C22—C23	1.527 (5)	C54—H54	0.9400
C22—H22A	0.9800	C55—C56	1.39 (2)
C22—H22B	0.9800	C55—H55	0.9400
C23—C24	1.504 (6)	C56—H56	0.9400
C23—H23A	0.9800	C57—H57A	0.9700 (15)
C23—H23B	0.9800	C57—H57B	0.9700
C24—C25	1.504 (5)	C57—H57C	0.970 (2)
N ⁱ —Mg—N	84.11 (14)	O—Mg—Br	92.46 (10)
N ⁱ —Mg—O21	93.97 (12)	C1—O—C4	113.4 (3)
N—Mg—O21	94.93 (11)	C1—O—Mg	115.3 (2)
N ⁱ —Mg—O31	92.89 (11)	C4—O—Mg	131.0 (2)
N—Mg—O31	92.39 (11)	C2—N—Mg ⁱ	144.7 (3)
O21—Mg—O31	170.45 (11)	C2—N—Mg	119.5 (3)
N ⁱ —Mg—O	158.78 (12)	Mg ⁱ —N—Mg	95.81 (14)
N—Mg—O	74.68 (12)	O—C1—C2	108.3 (3)
O21—Mg—O	87.37 (11)	O—C1—H1A	110.05
O31—Mg—O	88.65 (11)	C2—C1—H1A	110.0
N ⁱ —Mg—Br	108.75 (11)	O—C1—H1B	110.0
N—Mg—Br	166.72 (9)	C2—C1—H1B	110.0
O21—Mg—Br	87.64 (8)	H1A—C1—H1B	108.4
O31—Mg—Br	83.86 (8)	N—C2—C3	126.5 (4)

N—C2—C1	122.1 (3)	C23—C24—H24B	111.3
C3—C2—C1	111.4 (3)	C25—C24—H24B	111.3
C2—C3—H3A	109.5	H24A—C24—H24B	109.2
C2—C3—H3B	109.5	O21—C25—C24	106.6 (4)
H3A—C3—H3B	109.5	O21—C25—H25A	110.4
C2—C3—H3C	109.5	C24—C25—H25A	110.4
H3A—C3—H3C	109.5	O21—C25—H25B	110.4
H3B—C3—H3C	109.5	C24—C25—H25B	110.4
O—C4—C5	113.0 (3)	H25A—C25—H25B	108.6
O—C4—H4A	108.98	C32—O31—C35	107.7 (3)
C5—C4—H4A	109.0	C32—O31—Mg	125.0 (2)
O—C4—H4B	109.0	C35—O31—Mg	118.9 (2)
C5—C4—H4B	109.0	O31—C32—C33	106.5 (4)
H4A—C4—H4B	107.8	O31—C32—H32A	110.4
C14—C5—C6	119.3 (4)	C33—C32—H32A	110.4
C14—C5—C4	121.5 (4)	O31—C32—H32B	110.4
C6—C5—C4	119.1 (4)	C33—C32—H32B	110.4
C7—C6—C5	121.0 (4)	H32A—C32—H32B	108.6
C7—C6—H6	119.5	C32—C33—C34	101.3 (4)
C5—C6—H6	119.5	C32—C33—H33A	111.5
C6—C7—C8	120.2 (4)	C34—C33—H33A	111.5
C6—C7—H7	119.9	C32—C33—H33B	111.5
C8—C7—H7	119.9	C34—C33—H33B	111.5
C9—C8—C13	118.6 (4)	H33A—C33—H33B	109.3
C9—C8—C7	122.3 (4)	C33—C34—C35	104.6 (4)
C13—C8—C7	119.2 (4)	C33—C34—H34A	110.8
C10—C9—C8	120.6 (5)	C35—C34—H34A	110.8
C10—C9—H9	119.7	C33—C34—H34B	110.8
C8—C9—H9	119.7	C35—C34—H34B	110.8
C9—C10—C11	121.0 (5)	H34A—C34—H34B	108.9
C9—C10—H10	119.5	O31—C35—C34	106.1 (4)
C11—C10—H10	119.5	O31—C35—H35A	110.5
C12—C11—C10	120.3 (5)	C34—C35—H35A	110.5
C12—C11—H11	119.9	O31—C35—H35B	110.5
C10—C11—H11	119.9	C34—C35—H35B	110.5
C11—C12—C13	120.7 (5)	H35A—C35—H35B	108.7
C11—C12—H12	119.7	C42—C41—C46	118.0 (9)
C13—C12—H12	119.7	C42—C41—C47	120.8 (8)
C14—C13—C8	118.8 (4)	C46—C41—C47	121.2 (9)
C14—C13—C12	122.3 (4)	C41—C42—C43	121.3 (8)
C8—C13—C12	118.9 (4)	C41—C42—H42	119.4
C5—C14—C13	121.5 (4)	C43—C42—H42	119.4
C5—C14—H14	119.2	C42—C43—C44	120.4 (9)
C13—C14—H14	119.2	C42—C43—H43	119.8
C25—O21—C22	109.2 (3)	C44—C43—H43	119.8
C25—O21—Mg	124.4 (2)	C45—C44—C43	118.2 (10)
C22—O21—Mg	126.4 (2)	C45—C44—H44	120.9
O21—C22—C23	106.1 (3)	C43—C44—H44	120.9
O21—C22—H22A	110.5	C44—C45—C46	121.6 (9)
C23—C22—H22A	110.5	C44—C45—H45	119.2
O21—C22—H22B	110.5	C46—C45—H45	119.2
C23—C22—H22B	110.5	C41—C46—C45	120.5 (9)
H22A—C22—H22B	108.7	C41—C46—H46	119.8
C24—C23—C22	103.8 (4)	C45—C46—H46	119.8
C24—C23—H23A	111.0	C41—C47—H47A	109.5
C22—C23—H23A	111.0	C41—C47—H47B	109.5
C24—C23—H23B	111.0	H47A—C47—H47B	109.5
C22—C23—H23B	111.0	C41—C47—H47C	109.5
H23A—C23—H23B	109.0	H47A—C47—H47C	109.5
C23—C24—C25	102.5 (4)	H47B—C47—H47C	109.5
C23—C24—H24A	111.3	C52—C51—C56	119 (2)
C25—C24—H24A	111.3	C52—C51—C57	120 (3)

C56—C51—C57	121 (3)	C54—C55—H55	120
C51—C52—C53	120 (3)	C56—C55—H55	120
C51—C52—H52	120.1	C51—C56—C55	120 (3)
C53—C52—H52	120	C51—C56—H56	120
C52—C53—C54	119 (3)	C55—C56—H56	120
C52—C53—H53	120	C51—C57—H57A	109
C54—C53—H53	120	C51—C57—H57B	109
C55—C54—C53	118 (3)	H57A—C57—H57B	109.5
C55—C54—H54	121	C51—C57—H57C	109
C53—C54—H54	121	H57A—C57—H57C	109.47
C54—C55—C56	121 (3)	H57B—C57—H57C	109.47
N ⁱ —Mg—O—C1	-2.2 (5)	C12—C13—C14—C5	-179.8 (4)
N—Mg—O—C1	-3.9 (2)	N ⁱ —Mg—O21—C25	-65.3 (3)
O21—Mg—O—C1	92.0 (2)	N—Mg—O21—C25	-149.7 (3)
O31—Mg—O—C1	-96.7 (2)	O31—Mg—O21—C25	70.5 (8)
Br—Mg—O—C1	179.5 (2)	O—Mg—O21—C25	135.9 (3)
N ⁱ —Mg—O—C4	171.5 (3)	Br—Mg—O21—C25	43.4 (3)
N—Mg—O—C4	169.8 (3)	N ⁱ —Mg—O21—C22	115.4 (3)
O21—Mg—O—C4	-94.3 (3)	N—Mg—O21—C22	31.0 (3)
O31—Mg—O—C4	77.0 (3)	O31—Mg—O21—C22	-108.9 (7)
Br—Mg—O—C4	-6.8 (3)	O—Mg—O21—C22	-43.4 (3)
N ⁱ —Mg—N—C2	-177.0 (2)	Br—Mg—O21—C22	-136.0 (3)
O21—Mg—N—C2	-83.5 (3)	C25—O21—C22—C23	-4.7 (5)
O31—Mg—N—C2	90.3 (3)	Mg—O21—C22—C23	174.7 (3)
O—Mg—N—C2	2.4 (3)	O21—C22—C23—C24	24.3 (5)
Br—Mg—N—C2	17.1 (6)	C22—C23—C24—C25	-33.5 (5)
N ⁱ —Mg—N—Mg ⁱ	2.94 (16)	C22—O21—C25—C24	-16.9 (5)
O21—Mg—N—Mg ⁱ	96.43 (12)	Mg—O21—C25—C24	163.7 (3)
O31—Mg—N—Mg ⁱ	-89.72 (12)	C23—C24—C25—O21	31.5 (5)
O—Mg—N—Mg ⁱ	-177.67 (12)	N ⁱ —Mg—O31—C32	-177.8 (3)
Br—Mg—N—Mg ⁱ	-162.9 (3)	N—Mg—O31—C32	-93.6 (3)
C4—O—C1—C2	-170.3 (3)	O21—Mg—O31—C32	46.4 (8)
Mg—O—C1—C2	4.5 (4)	O—Mg—O31—C32	-19.0 (3)
Mg ⁱ —N—C2—C3	-1.7 (7)	Br—Mg—O31—C32	73.6 (3)
Mg—N—C2—C3	178.2 (3)	N ⁱ —Mg—O31—C35	38.1 (3)
Mg ⁱ —N—C2—C1	179.5 (3)	N—Mg—O31—C35	122.3 (3)
Mg—N—C2—C1	-0.5 (5)	O21—Mg—O31—C35	-97.7 (7)
O—C1—C2—N	-2.8 (5)	O—Mg—O31—C35	-163.1 (3)
O—C1—C2—C3	178.3 (3)	Br—Mg—O31—C35	-70.4 (3)
C1—O—C4—C5	-70.6 (4)	C35—O31—C32—C33	-29.9 (5)
Mg—O—C4—C5	115.6 (3)	Mg—O31—C32—C33	-177.3 (3)
O—C4—C5—C14	108.6 (4)	O31—C32—C33—C34	37.7 (5)
O—C4—C5—C6	-70.6 (5)	C32—C33—C34—C35	-30.7 (5)
C14—C5—C6—C7	0.6 (6)	C32—O31—C35—C34	9.4 (5)
C4—C5—C6—C7	179.9 (4)	Mg—O31—C35—C34	159.1 (3)
C5—C6—C7—C8	0.6 (7)	C33—C34—C35—O31	14.2 (5)
C6—C7—C8—C9	179.3 (4)	C46—C41—C42—C43	2.1 (15)
C6—C7—C8—C13	-1.3 (6)	C47—C41—C42—C43	-177.1 (7)
C13—C8—C9—C10	-1.4 (7)	C41—C42—C43—C44	-1.4 (13)
C7—C8—C9—C10	178.0 (4)	C42—C43—C44—C45	-0.8 (13)
C8—C9—C10—C11	1.1 (7)	C43—C44—C45—C46	2.2 (13)
C9—C10—C11—C12	0.1 (8)	C42—C41—C46—C45	-0.7 (15)
C10—C11—C12—C13	-1.0 (7)	C47—C41—C46—C45	178.5 (7)
C9—C8—C13—C14	-179.9 (4)	C44—C45—C46—C41	-1.5 (14)
C7—C8—C13—C14	0.7 (6)	C56—C51—C52—C53	0 (13)
C9—C8—C13—C12	0.5 (6)	C57—C51—C52—C53	177 (8)
C7—C8—C13—C12	-178.9 (4)	C51—C52—C53—C54	-17 (13)
C11—C12—C13—C14	-178.9 (4)	C52—C53—C54—C55	21 (13)
C11—C12—C13—C8	0.7 (6)	C53—C54—C55—C56	-9 (16)
C6—C5—C14—C13	-1.2 (6)	C52—C51—C56—C55	13 (14)
C4—C5—C14—C13	179.5 (4)	C57—C51—C56—C55	-165 (9)
C8—C13—C14—C5	0.6 (6)	C54—C55—C56—C51	-8 (16)

Symmetry codes: (i) $1 - x, y, \frac{1}{2} - z$.

