

Université de Montréal

Synthèse formelle de l'hormonaomycine et de la bélaactosine A
par utilisation d'une réaction de cyclopropanation
intramoléculaire catalysée par un
complexe de rhodium (II)

Par

Sébastien F. Vanier

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

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

Décembre 2009

© Sébastien F. Vanier, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse formelle de l'hormonomycine et de la bélaactosine A
par utilisation d'une réaction de cyclopropanation
intramoléculaire catalysée par un
complexe de rhodium (II)

présenté par :
Sébastien F. Vanier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. James D. Wuest, président-rapporteur
Prof. André B. Charette, directeur de recherche
Mme Anne Marinier, membre du jury

Résumé

Ce mémoire présente trois approches différentes vers la synthèse du 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine, un intermédiaire synthétique de la hormaomycine. Cette molécule naturelle démontre d'intéressantes activités biologiques et pharmacologiques. Il est intéressant de souligner que ce dérivé donne facilement accès au 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, unité centrale de la bé lactosine A. Ce composé naturel possédant lui aussi d'intéressantes propriétés biologiques, plusieurs études relationnelles structures-activités menant à des dérivés plus actifs de cette molécule ont été entreprises, démontrant l'intérêt toujours présent de synthétiser de façon efficace et optimale ces dérivés cyclopropaniques. Une méthodologie développée au sein de notre groupe de recherche et basée sur une réaction de cyclopropanation intramoléculaire diastéréosélective sera mise à profit afin d'élaborer une nouvelle voie de synthèse aussi élégante qu'efficace à la construction du 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl) alanine.

En utilisant un carbène de rhodium généré soit par la dégradation d'un dérivé diazoïque, soit par la formation d'un réactif de type ylure d'iodonium, une réaction de cyclopropanation diastéréosélective permettra la formation de deux autres centres contigus et ce, sans même utiliser d'auxiliaire ou de catalyseur énantioenrichis. Ensuite, un réarrangement intramoléculaire précédant deux réactions synchronisées d'ouverture de cycle et de décarboxylation permettront l'obtention du composé d'intérêt avec un rendement global convenable et en relativement peu d'étapes. De cette manière, la synthèse formelle de la bé lactosine A et de l'hormaomycine a été effectuée. Cette synthèse se démarque des autres par l'utilisation d'une seule transformation catalytique énantiosélective.

Mots-clés : hormaomycine, bé lactosine A, 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine, 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, cyclopropanation stéréosélective intramoléculaire, réarrangement intramoléculaire, dérivés cyclopropaniques, synthèse formelle, diazoester.

Abstract

This master's thesis presents three different approaches toward the synthesis of 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine, a key constituent of the natural product hormaomycin. This unusual compound demonstrates interesting biological and pharmaceutical activity. It is noteworthy that this unique amino acid can be readily converted to the corresponding 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, the central core of belactosin A, a natural compound exhibiting interesting biological properties. Efficient syntheses of these aminocyclopropane derivatives are of current interest since several structure-activity relationships in syntheses of belactosin A and hormaomycin analogues are currently under study in an effort to discover enhanced biological activity. A methodology developed in our research group based on a diastereoselective intramolecular cyclopropanation reaction will be used to elaborate a unique and elegant pathway to the synthesis of the 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine.

By using a rhodium carbene generated either by the degradation of a diazoic derivative or by the formation of the corresponding iodonium ylide, a diastereoselective cyclopropanation reaction can be applied in the concerted elaboration of two chiral centers needed in the desired aminocyclopropanes, avoiding in this way the utilisation of chiral reagents. Following this key sequence, an intramolecular rearrangement followed by synchronous ring-opening/decarboxylation reactions will permit a convenient formation of the desired product in an acceptable overall yield and in few ensuing steps. In this manner, the formal synthesis of the hormaomycin and the belactosin A can be achieved. This synthesis is unique since it involves only one asymmetric step in the whole synthetic process.

Key-words : hormaomycin, belactosin A, 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine, 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine, diastereoselective intramolecular cyclopropanation reaction, intramolecular rearrangement, formal synthesis, diazoester, aminocyclopropane.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iv
Liste des figures.....	vii
Liste des schémas.....	viii
Liste des tableaux.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1 : Introduction à la synthèse totale de l'hormaomycine et de la bélactosine A	1
1.1 Isolement et propriétés biologiques de l'hormaomycine	1
1.2 Isolement et propriétés biologiques de la bélactosine A et de ses analogues	2
1.3 Synthèses antérieures des unités (NcP)Ala et (AcP)Ala.....	4
1.3.1 Synthèse du groupe de recherche de de Meijere.....	5
1.3.3 Synthèse du groupe de recherche de Vederas et Jain	11
1.3.4 Synthèse du groupe de recherche de Motherwell	14
1.3.5 Synthèse du groupe de recherche de Shuto.....	16
1.4 Conclusion	18
Chapitre 2 : Formal Synthesis of Belactosin A and Hormaomycin <i>via</i> a Diastereoselective Intramolecular Cyclopropanation of an α -Nitro Diazoester	20
2.1 Abstract.....	21
2.2 Introduction.....	22
2.3 Results and discussion	24
2.4 Conclusion	31
2.5 Acknowledgement	32
2.6 Experimental section.....	32
Chapitre 3 : Synthèse formelle de l'hormaomycine et de la bélactosine A : développements, élaborations et investigations.....	74
3.1 Développement de la réaction d'allylation asymétrique.....	75

3.2 Réaction de cyclopropanation intramoléculaire diastéréosélective	87
3.3 Éléments complémentaires à l'ouverture de la (NcP)Ala lactone 40a	99
3.4 Vers la synthèse du 3-(<i>trans</i> -2-nitrocyclopropyl)alanine	107
Chapitre 4 : Perspectives et Conclusion.....	120
Notes générales (Version Française)	128
Bibliographie.....	130
Annexe 1.....	133

Liste des figures

Chapitre 1 :

Figure 1 : Structure de l'hormamycine et de ces deux unités (NcP)Ala (1)	1
Figure 2 : Structures des bélaactosines A, B et C ainsi que du fragment (AcP)Ala (2)	3
Figure 3 : Plan général du projet de recherche présenté au Chapitre 2.....	19

Chapitre 2 :

Figure 4 : Belactosin A, hormamycin and their units (NcP)Ala (1) and (AcP)Ala (2).	23
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Chapitre 3 :

Figure 5 : Réactions d'allylations asymétriques tentées lors de cette synthèse.....	76
Figure 6 : Sous-réactions pouvant être générées lors d'une RCI.....	88
Figure 7 : États de transition proposés pour la RCI	94
Figure 8 : Informations cristallographiques (rayons-X) des isomères 40a et 40b	95
Figure 9 : Mécanisme de dégradation du cyclopropane par la formation d'un THF	103
Figure 10 : Mécanisme de la formation du lactame 44	104
Figure 11 : Mécanisme de la formation du tétrahydrofurane 43	105
Figure 12 : Mécanisme de formation du tétrahydrofurane 42	106
Figure 13 : Mécanismes proposés pour la dégradation et l'ouverture de cycle de 81	116

Liste des schémas

Chapitre 1 :

Schéma 1 : Première synthèse du motif méthano–(NcP) par le groupe de de Meijere.....	5
Schéma 2 : Synthèse de (NcP)Ala 1 et (AcP)Ala 10 par le groupe de de Meijere	7
Schéma 3 : Synthèse de l'unité (AcP)Ala 15 par le groupe d'Armstrong et Scutt	9
Schéma 4 : État de transition de la réaction de cyclopropanation de Wadsworth-Emmons	10
Schéma 5 : Synthèse de l'unité (AcP)Ala par le groupe de Vederas et Jain.....	13
Schéma 6 : Synthèse d'un analogue à l'unité (AcP)Ala 2 par le groupe de Motherwell.....	14
Schéma 7 : Synthèse d'un analogue à l'unité (AcP)Ala 2 par le groupe de Shuto.....	17

Chapitre 2 :

Scheme 8 : Retrosynthesis of (NcP)Ala (1)	25
Scheme 9 : Synthesis of NcP Lactones 40 and 41 ^a	28
Scheme 10 : Opening Attempts of Lactone 40a ^a	29
Scheme 11 : Synthesis of Protected (NcP)Ala 47 ^a	30
Scheme 12 : Synthesis of (NcP)Ala 48 and (AcP)Ala 49a ^a	31

Chapitre 3 :

Schéma 13 : Synthèse du réactif d'allylation asymétrique de Hall	77
Schéma 14 : Réaction d'allylation asymétrique de Krische sur un aldéhyde benzoylé.....	78
Schéma 15 : Stratégie d'allylation de Krische lors de la synthèse de la curacine A	79
Schéma 16 : Synthèse et résolution du (<i>S</i>)-BINOL.....	80

Schéma 17 : Formation d'un amide homoallylique par la méthode de Schaus	84
Schéma 18 : Introduction alternative de la fonction azotée par l'emploi de DPPA	86
Schéma 19 : Synthèse du réactif iodosobenzène du groupe de Du Bois.....	97
Schéma 20 : Synthèse du lactame activé 73	108
Schéma 21 : Préparation des réactifs acétimidoyles 77 et 78	112
Schéma 22 : Synthèse du lactame activé 80	113
Schéma 23 : Première ouverture de cycle du lactame 80	114
Schéma 24 : Réaction d'ouverture de cycle du lactame activé 46	117

Chapitre 4 :

Schéma 25 : Nouvelle approche rétrosynthétique à la formation du (NcP)Ala 1	121
Schéma 26 : Tentatives de synthèse de l'anhydride 88	122
Schéma 27 : Synthèse du dérivé diazoïque 91	124
Schéma 28 : Tentatives d'application synthétique du dérivé diazoïque 91	125
Schéma 29 : Voie de synthèse secondaire à la synthèse du lactame 46	126
Schéma 30 : Tentatives de RCI par formation d'un cycle à 6 membres.....	127

Liste des tableaux

Chapitre 2 :

Tableau 1 : Scope of Rh–Catalyzed Intramolecular Cyclopropanation Reaction	26
-----------------------------------------------------------------------------------------	----

Chapitre 3 :

Tableau 2 : Optimisation de la réaction d'allylation de Keck	81
Tableau 3 : Optimisation de la réaction de Mitsunobu	83
Tableau 4 : Optimisation du rendement et de la diastéréosélectivité de la RCI	91
Tableau 5 : Optimisation de la RCI par dégradation d'un ylure d'iodonium	96
Tableau 7 : Tentatives précédentes de saponification de la lactone 40a	100
Tableau 8 : Résumé des tentatives récentes de saponification de la lactone 40a	102
Tableau 9 : Tentatives d'ouverture de cycle du lactame 73	109
Tableau 10 : Protection par un groupement benzyle (Méthode de Schmidt)	111
Tableau 11 : Précédentes réactions de saponification/décarboxylation.....	113
Tableau 12 : Tentatives de saponification/décarboxylation du nitroester 81	115
Tableau 13 : Optimisation de la saponification / décarboxylation du lactame 47	118
Tableau 14 : Tentatives de déprotection sélective de l'ester <i>t</i> -butylique 47	119

Liste des abréviations

Ac	acetate (acétyle)
Ad	adamantate
ACC	acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique
AcP	aminocyclopropyle
(AcP)ala	(aminocyclopropyl) alanine
Ad	adénosyle
Ala	alanine
anh.	anhydre
APCI	"atmospheric pressure chemical ionization"
aq.	aqueux, aqueuse
Ar	aryle
At	azabenzotriazole
atm	atmosphère
B :	base
BINOL	1,1'-bi-2-naphtyle
BIPHEP	2,2'-bis(diphényl-phosphino)-1,1'-biphényle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BHT	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluène
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyle
Bt	benzotriazole
Bu	butyle
Bz	benzoyle
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyle
cm	centimètre
cod	1,5-cyclooctadiène
conc.	concentration
conv.	conversion

δ	déplacement chimique
d	doublet
D	dextrogyre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
dia / dias	diastéréoisomérique / diastéréoisomériques
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIEA	diisopropyléthylamine
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	diméthyle sulfide
DMSO	diméthyle sulfoxyde
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
rd	rapport de diastéréoisomères
ee	excès énantiomérique
EDC / EDCI	1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
equiv	équivalent
équiv.	équivalent(s)
esp	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropioate
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
EWG	groupe électro-attracteur (electron withdrawing group)
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
h	heure
hv	rayonnement ultraviolet
HMDS	hexamethyldisilazide
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
Im	imidazole

IR	spectroscopie infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	lévogyre
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (leaving group)
litt.	littérature
LRMS	spectroscopie de masse de basse résolution
m	multiplet
M	molaire ou métal
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
MEPY	tétrakis(méthyl-2-pyrrolidone-5-carboxylate)
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mmol	millimole
mol %	pourcentage molaire
mp	melting point / point de fusion
Ms	mésyle
μL	microlitre
μm	micromètre
NAA	acide α-nitroacétique (α-nitroacetic acid)
NAD(P)H	nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate)
naph	naphtyle
NcP	nitrocyclopropyle
(NcP)ala	(nitrocyclopropyl)alanine
nm	nanomètre
NMO	<i>N</i> -oxyde de la <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
Nu	nucléophile
oc	octuplet
ORTEP	"Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"
p.é.	point d'ébullition
p.f.	point de fusion

Pd/C	palladium sur charbon activé
PG	groupement protecteur (protecting group)
Ph	phényle
PhFl	phénylfluorényle
Pht	phtaloyle
Piv	pivaloate (pivaloyle)
PLP	phosphate de pyridoxal
ppm	partie par million
PPO	pyrophosphate
Pr	propyle
psi	livres par pouce carré (Pounds per Square Inch)
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
RCI	réaction de cyclopropanation intramoléculaire
rd	ratio des diastéréoisomères
rdt	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM (rapport frontal)
RMN	résonance magnétique nucléaire
Rt	température pièce (room temperature)
s	singulet
sat.	saturé, saturée
<i>t</i> -	<i>tert</i> - (e.g. : <i>t</i> -butyle)
tp	température de la pièce
TEBAC	chlorure de triéthylbenzylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	trifluoroacétyle ou acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMG	tétraméthylguanidine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	tétraméthylsilyle

À mon défunt père,
pour son amour envers la vie

Remerciements

J'aimerais en premier lieu remercier mon directeur de recherche, André Charette, pour m'avoir ouvert les portes de son laboratoire de recherche, pour sa confiance qu'il m'a démontré en me donnant l'opportunité d'effectuer un projet de synthèse et finalement, pour m'avoir fait grandir en tant que chimiste organicien.

Pour m'avoir particulièrement aidé dans l'avancement de mes travaux, je remercie David Marcoux, Sébastien Goudreau, Lucie Zimmer, James Mousseau, et Guillaume Barbe. Pour leur esprit d'équipe et pour l'ambiance de travail unique qu'ils ont su généré, je remercie Guillaume Pelletier, Miguel St-Onge, William Bechara, Gérald Lemonnier ainsi que Philippe Gritsch. Pour la correction de ce mémoire, je dois souligner la participation de David Marcoux, Vincent Lindsay et Alexandre Lemire.

Pour l'appui moral, humain et aussi, pour leur extraordinaire patience, je me dois de souligner la contribution plus qu'appréciée de ma mère Nicole, de mes beaux-parents, Serge et Nicole, de ma merveilleuse femme, Claudine et tout récemment, de mon fils Félix. Cette reconnaissance s'étend aussi à l'ensemble des personnes que j'ai perdu au cours des années et qui animent mon immense passion pour la science et pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

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

Chapitre 1

Introduction à la synthèse totale de l'hormaomycine et de la bé lactosine A

1.1 Isolement et propriétés biologiques de l'hormaomycine

L'hormaomycine (Figure 1) a été isolée à partir d'une culture de bactéries appartenant à la famille des *Streptomyces griseoflavus* (microorganisme appelé W 384). La structure de cette molécule hautement fonctionnalisée a été rapportée pour la première fois par les chercheurs du groupe de König et de Sinnwell en 1989.¹ Élaborant tous les aspects fonctionnels de cette molécule naturelle, ils lui ont découvert certaines propriétés antibactériennes très intéressantes, notamment au niveau du développement cellulaire même du dit microorganisme-hôte. Ils ont aussi observé que ce comportement biologique était plus précisément relié au partage intercellulaire des substances vitales à la cellule, démontrant par le fait même un facteur de transport membranaire le plus élevé jamais rapporté jusqu'à ce temps.

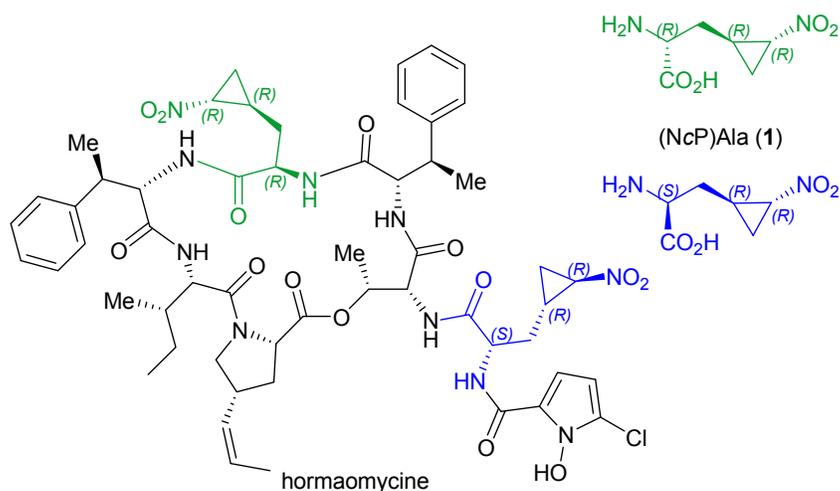


Figure 1 : Structure de l'hormaomycine et de ces deux unités (NcP)Ala (1)

Les chercheurs de ce groupe se sont intéressés pendant quelques temps à l'assignation complète des stéréocentres présents dans le depsipeptide cyclique. Cependant, même après deux années de recherche, ils n'ont pu élucider la configuration absolue des deux unités 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine que l'hormaomycine contenait (**1**, Figure 1).² Ce n'est que onze années plus tard qu'un étudiant du groupe de de Meijere, qui s'intéressait à la synthèse d'unités nitrocyclopropane, s'est avancé sur l'élucidation stéréogénique de l'unité (2*S*, 1'*R*, 2'*R*) nitrocyclopropanique **1** exocyclique de la macrolactone.^{3a} Deux années plus tard, un second étudiant du même groupe de recherche a finalement complété l'assignation de la stéréochimie absolue globale de l'hormaomycine en élucidant les centres (2*R*, 1'*R*, 2'*R*) du (NcP)Ala (**1**) présent sur le cycle pentapeptolidique.^{3b} En 2004, ce dernier groupe a donc rapporté une revue sur les dernières découvertes dans le domaine d'applications synthétiques des composés nitrocyclopropaniques, ce qui leur a finalement permis d'accomplir la première synthèse totale de l'hormaomycine.⁴

1.2 Isolement et propriétés biologiques de la bé lactosine A et de ses analogues

La bé lactosine A fut isolée en 2000 par le groupe de recherche d'Asaï à partir d'une culture de bactéries associées à la famille des *Streptomyces*.⁵ Son unique structure se distingue par la présence d'un acide aminé jusqu'ici non répertorié, le 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (**2**). Parmi les trois fragments moléculaires qui définissent la bé lactosine A, une β -lactone et une unité alanine, en plus du dérivé cyclopropanique, ont été identifiés. La bé lactosine A fait partie d'une famille polypeptidique comprenant également la bé lactosine B et C. La bé lactosine B se distingue des deux autres dérivés par la forme hydrolysée du fragment β -lactone et la

bé lactosine C, par la présence de la section ornithine substituant de dérivé d'acide aminé cyclopropanique présent dans les bé lactosines A et B (Figure 2). Attirant davantage l'attention due à son intérêt biologique, plusieurs synthèses totales de la bé lactosine A ont été publiées durant les dernières années, démontrant tout l'intérêt à synthétiser de façon efficace et directe ces dérivés cyclopropaniques hautement bioactifs.⁶

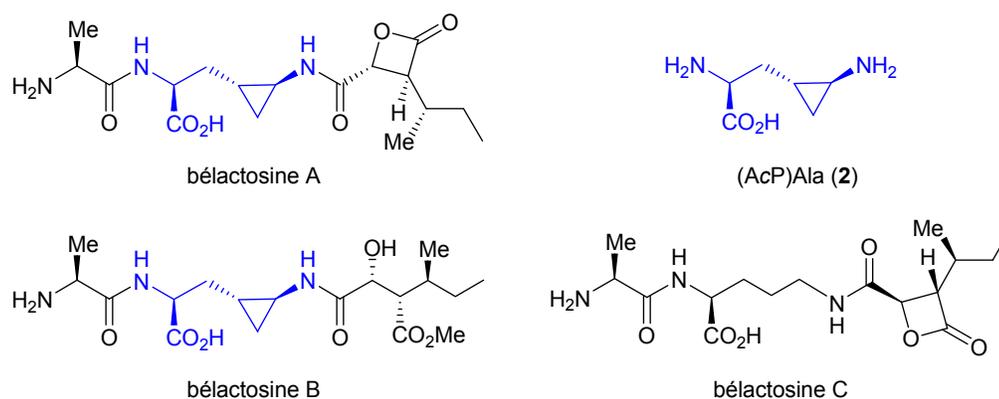


Figure 2 : Structures des bé lactosines A, B et C ainsi que du fragment (AcP)Ala (2)

Les propriétés biologiques des bé lactosines sont très intéressantes d'autant plus que la présence de l'unité β-lactone semble nécessaire à l'activité biologique des composés en question (bé lactosines A et C). Effectivement, la bé lactosine B ne possède aucune activité biologique notable. De plus, chez les bé lactosines A et C, une activité antiproliférative envers les cellules tumorales HeLa S3 a été observée avec un IC_{50} de 51 μ M et 200 μ M, respectivement, suggérant une action déterminante du motif cyclopropanique dans le mécanisme d'inhibition.⁷ Indubitablement, ces résultats démontrent une utilisation peu probable de ces composés en médecine puisque l'activité associée aux bé lactosines A et C est en-deçà de celle des traitements existants présentement. Cependant, la synthèse de dérivés analogues à ces composés reste d'actualité puisqu'en 2008, le groupe de recherche de Shuto a

démontré que certains dérivés de la bé lactosine A peuvent atteindre des valeurs de IC_{50} jusqu'à deux fois plus faibles que les valeurs précédemment répertoriées pour les composés de cette même famille et ce, avec rétention de l'activité biologique initiale, démontrant tout le potentiel de ces nouveaux composés.⁸

À la lumière de ces résultats, la recherche d'une voie de synthèse efficace et peu dispendieuse envers la conception du motif 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (**1**) demeure évidente. La prochaine section traitera des différentes méthodologies de synthèse élaborées durant les dernières années à la préparation des unités cyclopropaniques (NcP)Ala **1** et (AcP)Ala **2**.

1.3 Synthèses antérieures des unités (NcP)Ala et (AcP)Ala

Au fil des années, diverses approches ont été élaborées afin de synthétiser le fragment 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (**2**) de façon efficace et élégante. En tout premier lieu, le groupe de de Meijere s'est intéressé à la préparation du (NcP)Ala **1** lors de la synthèse totale de l'hormonomycine en tant qu'intermédiaire direct à la génération de l'unité (AcP)Ala **2**, inspirant ainsi d'autres groupes de recherche dans la conception de tels synthons. L'élucidation structurale de la bé lactosine A ayant été mise à jour, diverses synthèses totales plus attrayantes de ce dernier dipeptide ont vu le jour, mettant du même coup en évidence la fabrication du fragment central **2**.

1.3.1 Synthèse du groupe de recherche de de Meijere

En 1993, de Meijere et son groupe de recherche ont rapporté la synthèse du fragment 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine **1** sous forme racémique à partir du dérivé nitrocyclopropanique **7** (Schéma 1).⁹ Cette méthodologie met en valeur l'utilisation d'un aldéhyde glycolique protégé par un groupement benzoyle comme substrat de départ. Puis, une réaction de Henry suivit d'une déshydratation de l'alcool résultant a permis d'obtenir l'accepteur de Michael **6** nécessaire à la réaction de cyclopropanation diastéréosélective. Il est à noter que l'utilisation de l'intermédiaire **5** a aussi offert, en un bien meilleur rendement, le dérivé **6**. Malheureusement, bien qu'un seul diastéréoisomère n'ait été obtenu lors de cette réaction, les rendements observés laissent la méthode peu attrayante.

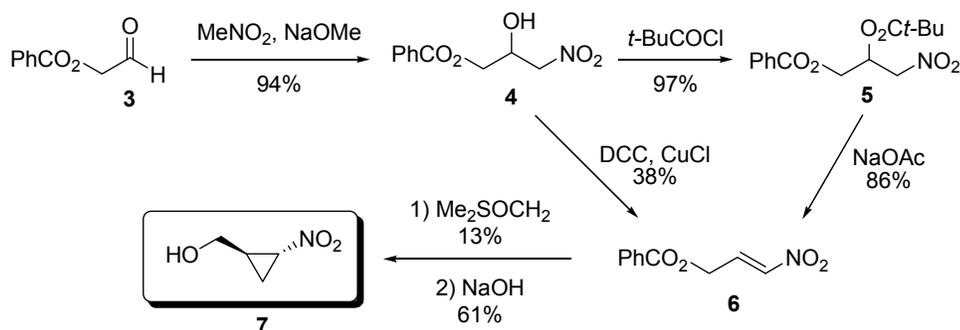


Schéma 1 : Première synthèse du motif méthano-(NcP) par le groupe de de Meijere

Les chercheurs du groupe de Meijere ont néanmoins publié, deux années plus tard, une nouvelle voie synthétique beaucoup plus performante basée, encore une fois, sur une technique d'alkylation utilisant le nitrométhane.^{9b} Celle-ci utilise une résolution développée par le groupe de Belokon qui s'est intéressé à l'utilisation d'un

nouveau complexe métallique à base de (*S*)-2-[(*N*-benzylpropyl)amino] benzophenone afin de pouvoir générer de façon très efficace des acides α -aminés énantiopurs par résolution d'un mélange racémique.¹⁰ Ce réactif leur a ainsi permis d'accéder à plus d'une centaine d'acides α -aminés énantioenrichis avec d'excellents rendements et par la simple utilisation d'une réaction de *C*-alkylation asymétrique. Avec en main ces résultats et ayant développé une voie de synthèse de l'iodure d'alkyle cyclopropanique correspondant, le groupe de recherche de de Meijere s'est finalement penché sur le développement d'une synthèse énantiosélective d'une unité (NcP)Ala. En 2003, ils ont donc rapporté un ouvrage dans lequel l'utilisation du complexe chiral métallique Ni(II) de Belokon leur a permis d'accéder aux quatre diastéréoisomères du (NcP)Ala **1** par utilisation de cette résolution pratique et vitale dans leur cas (Schéma 2).^{8c}

Leur approche synthétique débute donc par leur réaction de cyclopropanation de type 'Michael Induced Ring Closure' générant ainsi le dérivé NcP **8** désiré sous forme racémique dans un rendement acceptable de 59% à partir du nitrométhane commercialement disponible. Ensuite, leur séquence synthétique se poursuit par la génération du cyclopropane iodé **9** nécessaire à la réaction d'alkylation asymétrique de Belokon'. Pour ce faire, deux transformations sont effectuées, soit une réaction de réduction de l'ester en alcool primaire et ensuite, par l'utilisation d'une réaction de Appel. Pour effectuer cette dernière réaction, le groupe de de Meijere utilise un complexe de nickel énantipur (**B**₁). Cette alkylation a mené à la formation de deux diastéréoisomères aisément séparables par cristallisation. Le nitrocyclopropane **1** a pu alors être obtenu avec un excès diastéréomérique atteignant 96% après hydrolyse. Donc, une fois le complexe de nickel alkylé isolé, l'hydrolyse de ce dernier en milieu acide a permis la génération du (NcP)Ala **1** contenant le troisième centre chiral, concluant ainsi la synthèse formelle de l'hormonaomycine.

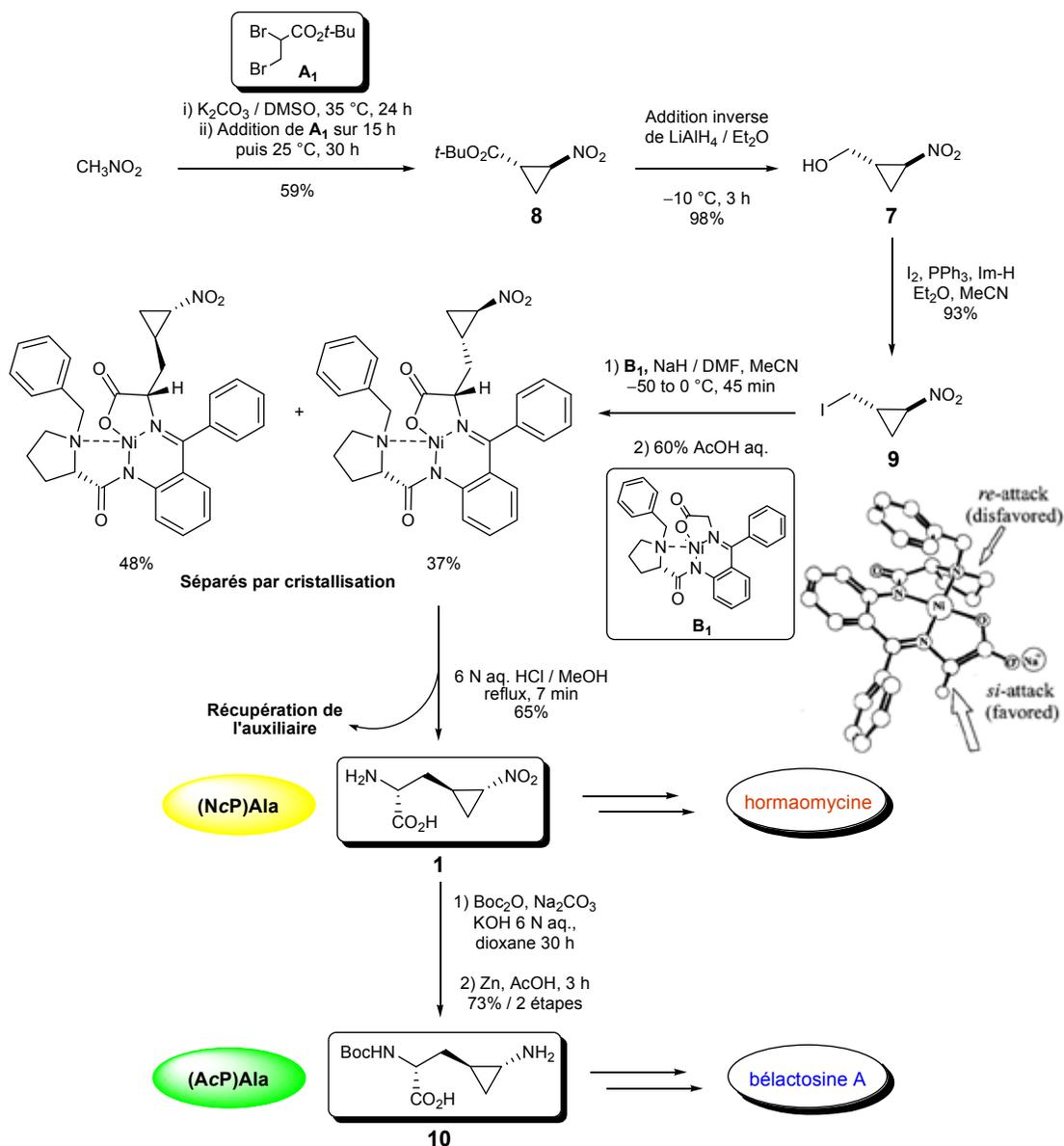


Schéma 2 : Synthèse de (NcP)Ala **1** et (AcP)Ala **10** par le groupe de de Meijere

Finalement, en utilisant de simples conditions de réduction du groupement fonctionnel nitro en présence de zinc et d'acide acétique à la suite de la protection en *tert*-butyle carbamate de l'amine primaire, les scientifiques du groupe de de Meijere ont été en mesure, quelques mois suivant la synthèse de la hormaomycine, de publier

la génération de l'unité (AcP)Ala **10**, un analogue protégé de **2**, nécessaire à la synthèse totale de la bé lactosine A.^{6a, 6b}

Dans cette même publication, ces chercheurs ont expliqué, à l'aide d'un modèle structural calculé, la sélectivité de leur réaction en argumentant sur la relation 'agencée/non-agencée' entre l'auxiliaire chiral et le substrat ainsi que sur l'encombrement stérique induit par le groupement benzylique, dirigeant ainsi la formation du troisième centre chiral vers la face *Si* du complexe métallique (Schéma 2).

Pour conclure, cette approche directe à la synthèse du fragment (NcP)Ala **1** possède cependant quelques lacunes, notamment l'utilisation d'une résolution (maximum de 50% de rendement) nécessitant l'utilisation d'un auxiliaire chiral non commercial en quantités stœchiométriques ainsi qu'un faible rendement global de 13% sur 7 étapes. De plus, deux processus stéréosélectifs sont nécessaires afin de générer les trois centres chiraux présents sur le composé désiré, malgré la proximité de ces trois carbones.

1.3.2 Synthèse du groupe de recherche d'Armstrong et Scutt

La deuxième synthèse totale de la bé lactosine A a été rapportée en 2004 par le groupe d'Armstrong et Scutt suite à leurs travaux portant sur l'utilisation d'un agent de transfert de phase afin d'effectuer une réaction d'alkylation asymétrique générant des dérivés d'acides α -aminés.^{6d,11} C'est donc en 2003 qu'ils ont publié une méthodologie de synthèse permettant l'obtention de l'unité (AcP)Ala en seulement

quelques étapes à partir de l'éther (+)-benzyl-(S)-glycidyle (Schéma 3).¹¹ Il est à mentionner que ce réactif est très dispendieux (132.00\$/g, Aldrich, 2009) et rend le processus de synthèse très coûteux. C'est donc à partir de cette unité glycidolique fonctionnalisée et énantio pure que les auteurs ont effectué une transformation qu'ils ont catégorisé en tant que réaction de cyclopropanation de type Wadsworth–Emmons afin d'obtenir le dérivé cyclopropanique **11** de stéréochimie relative *trans* entre l'ester éthylique et la chaîne alkyle (Schéma 3). Armstrong et Scutt expliquent, à partir de leurs résultats et de ceux obtenus par le groupe de recherche de chez Bristol–Myers Squibb, que la rétention de l'information stéréogénique provient d'une fermeture de cycle de type S_N2 précédée par la migration du groupement phosphonate du carbone malonique vers l'alcoolate de sodium généré lors de l'ouverture de l'époxyde initial (Schéma 4).¹²

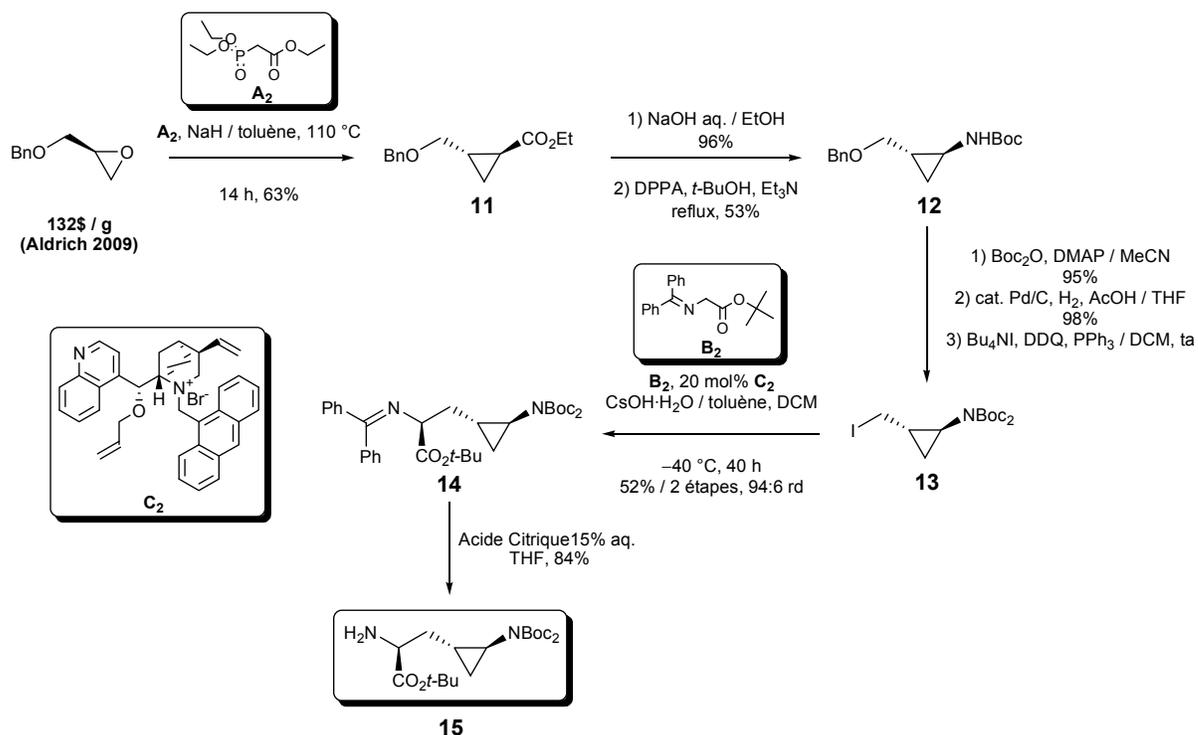


Schéma 3 : Synthèse de l'unité (AcP)Ala **15** par le groupe d'Armstrong et Scutt

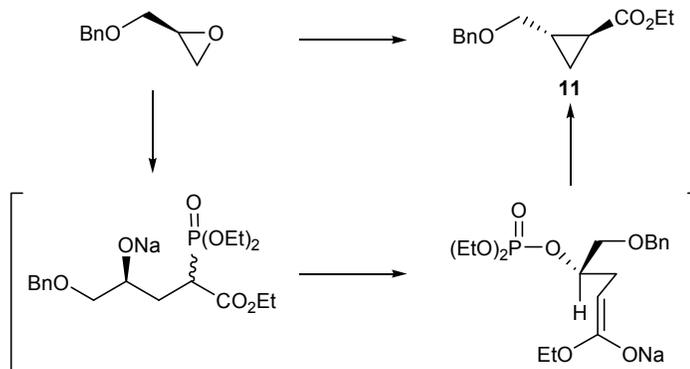


Schéma 4 : État de transition de la réaction de cyclopropanation de type Wadsworth–Emmons

Ce composé est ensuite transformé en amine protégée **12** par réarrangement de Curtius à l'aide d'un composé associé au réactif de Yamada après saponification de l'ester correspondant. Puis, suivant des conditions usuelles de protection de l'amide secondaire en carbamate et de déprotection du groupement benzyle, le dérivé cyclopropanique iodé **13** nécessaire à la réaction d'alkylation asymétrique suivante a été préparé avec des rendements quantitatifs sur trois étapes. Le troisième centre chiral du fragment central (AcP)Ala de la bé lactosine A a ensuite été introduit par une réaction d'alkylation asymétrique catalysée utilisant un sel d'ammonium quaternaire dérivé de la cinchonidine et utilisant un intermédiaire provenant de la glycine développé par O'Donnell. C'est donc en étudiant la catalyse de systèmes bi-phasiques solide-liquide que le groupe de recherche d'Armstrong et Scutt ont découvert le plus grand pouvoir d'induction asymétrique 1,3 des dérivés alcaloïdes, tel qu'observé dans les travaux pionniers de O'Donnell.¹³ En appliquant cette nouvelle méthodologie à l'iodure l'alkyle **13** précédemment synthétisé, le groupe d'Armstrong et Scutt ont obtenu le dérivé glycinique **14** correspondant dans un rendement modéré de 52% et un excès diastéréomérique de 94 : 6 en faveur du diastéréoisomère désiré. Une simple déprotection en milieu acide de la fonction

glycine restante leur a permis d'obtenir le fragment (AcP)Ala **15** visé avec un rendement convenable de 84%.

En conclusion de cette élégante méthodologie de synthèse, les chercheurs du groupe de recherche d'Armstrong et Scutt ont trouvé une solution plutôt efficace à l'utilisation stœchiométrique d'un auxiliaire énantiopur lors de la formation du centre chiral de la partie alanine du composé (AcP)Ala, tel que précédemment rapporté par le groupe de recherche de de Meijere. Cependant, l'utilisation d'un produit de départ très dispendieux et de 8 étapes de synthèse (*versus* 7 pour le groupe de de Meijere) rend cette méthode moins attirante. De plus, une étape d'alkylation asymétrique est nécessaire afin de générer le troisième centre chiral ne tirant pas profit des centres déjà présents sur la molécule. Finalement, cette séquence se restreint à l'unique synthèse d'unités analogues au fragment (AcP)Ala **2**, et non au fragment (NcP)Ala nécessaire à la synthèse formelle de la hormaomycine.

1.3.3 Synthèse du groupe de recherche de Vederas et Jain

Une autre approche vers la synthèse de la bëlactosine A a été rapportée par le groupe de recherche de Vederas et Jain en 2003. Ceux-ci ont débuté leur synthèse du dérivé (AcP)Ala **2** en suivant tout d'abord le même protocole établi par Armstrong et Scutt à la conception d'une unité aminocyclopropyl alcool (**16**, Schéma 5).¹⁴ Le même inconvénient, soit l'utilisation d'un produit de départ dispendieux, se retrouve donc aussi à l'origine de leur séquence synthétique. Cependant, à ce point de leur synthèse, il est important de mentionner que l'intérêt principal du groupe est de promouvoir la génération 'verte' du troisième stéréocentre nécessaire à la synthèse du fragment (AcP)Ala **2**. Ils ont alors envisagé l'utilisation d'une technique de photolyse d'un dérivé peroxyde di-acétylé en absence de solvant afin d'introduire la fonction

alanine requise dans la structure du produit naturel. De plus, cette technique leur évite, par l'incorporation directe de l'acide aminé correspondant, d'avoir à utiliser un deuxième processus asymétrique lors de la séquence globale.

Le groupe de recherche de Vederas a donc synthétisé, à partir du peroxyde de l'acide aspartique **B₃** correspondant, une série de différents dérivés cyclopropaniques afin d'étudier la chimiosélectivité de leur réaction envers différents groupements protecteurs. Après optimisation des conditions réactionnelles, ils ont décidé d'utiliser cette nouvelle méthodologie à la conception de l'unité (AcP)Ala **2** afin d'effectuer la synthèse formelle de la bélaactosine A dans des rendements appréciables.

Poursuivant la synthèse de leur intermédiaire clé, ils ont oxydé l'alcool primaire généré en l'acide carboxylique **17** par l'utilisation des conditions rapportées par Sharpless. Enfin, ils ont effectué le couplage au DCC avec le dérivé peroxydé **B₃** précédemment synthétisé afin d'obtenir le composé clé **18** (Schéma 5). Comme attendu, l'étape clé de photolyse à 254 nm a alors permis la génération du (AcP)Ala désiré **19** avec un rendement de 47% et un ratio diastéréoisomérique supérieur à 95 : 5. Malheureusement, ils ont noté la formation d'un produit de mono-décarboxylation comme sous-produit majoritaire lors de la réaction (41%). En comparant ces résultats à ceux obtenus par Armstrong et de de Meijere pour la préparation d'un analogue au fragment (AcP)Ala **2** convoité, la méthode de Vederas permet donc d'obtenir le dérivé cyclopropane en 7 étapes avec un rendement global de 9% comparativement à 12% en 7 étapes pour le groupe de de Meijere et à 13% en 8 étapes pour le groupe d'Armstrong.

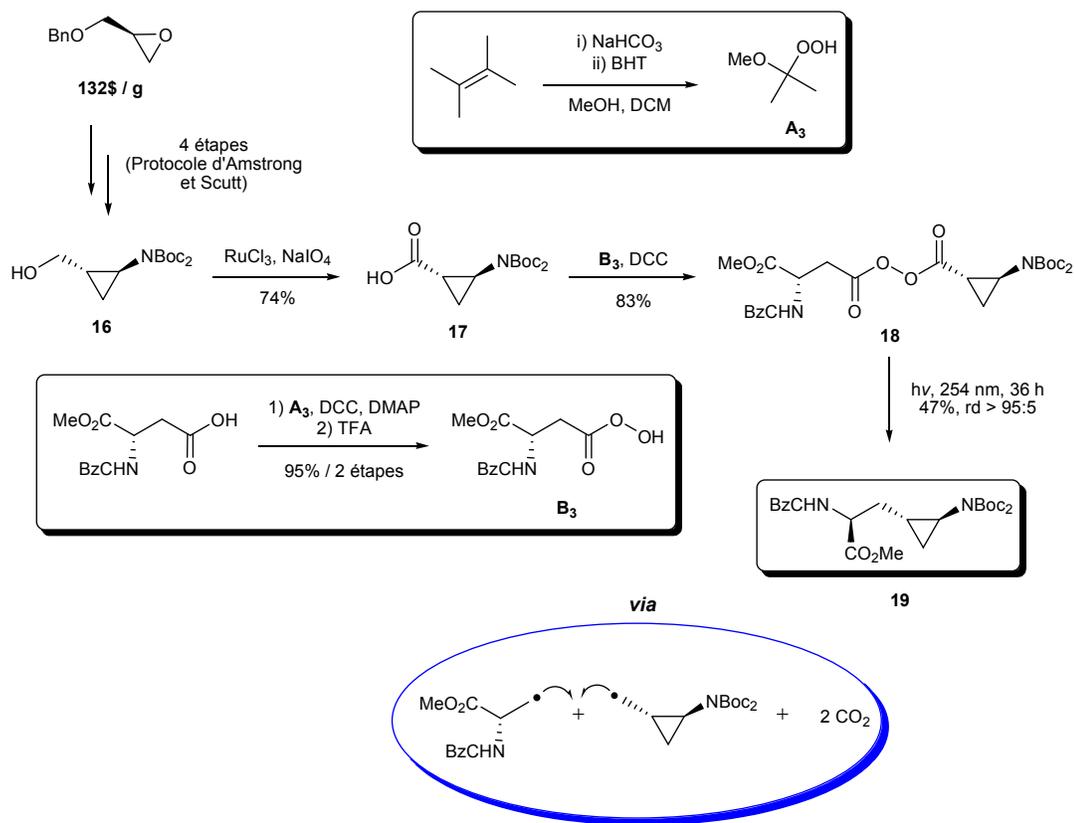


Schéma 5 : Synthèse de l'unité (AcP)Ala par le groupe de Vederas et Jain

En conclusion, les chercheurs du groupe de recherche de Vederas ont donc amélioré l'élégance de la méthodologie de synthèse employée par Armstrong et Scutt à la préparation d'un fragment (AcP)Ala protégé en investiguant l'incorporation directe du troisième centre chiral suivant une dégradation d'un peroxyde acylé à la suite de l'hétérocouplage radicalaire correspondant. Malgré le fait que cette nouvelle méthodologie de synthèse est plus convergente que celles répertoriées, le faible rendement global ainsi que l'utilisation de réactifs peu facilement accessibles ajoutent des contraintes supplémentaires à celles déjà existantes pour cette méthode.

1.3.4 Synthèse du groupe de recherche de Motherwell

Pour leur part, le groupe de recherche de Motherwell a choisi d'effectuer la réaction de cyclopropanation beaucoup plus tard dans leur séquence synthétique.¹⁵ Plus particulièrement, ils ont effectué cette dernière réaction de cyclisation sur un dérivé d'allyl glycine protégé énantiopur **21**. Ce dernier est préparé selon une méthodologie de synthèse rapportée par le groupe de recherche de Andrews et Lygo, méthodologie synthétique complémentaire aux travaux de O'Donnell (Schéma 6).¹⁶ Tout comme dans la synthèse d'Armstrong et Scutt, cette route synthétique repose sur une réaction d'alkylation asymétrique catalysée par un agent de transfert de phase. En utilisant cette dernière formule, le groupe de recherche de Motherwell obtient, à partir du dérivé **20**, l'allyl glycine correspondante protégée sous forme d'ester et après déprotection de l'amine, il génère le composé désiré **21** avec un rendement de 76% sur deux étapes et un excès énantiomérique de 88% à partir de l'ester correspondant commercialement disponible (Schéma 6).

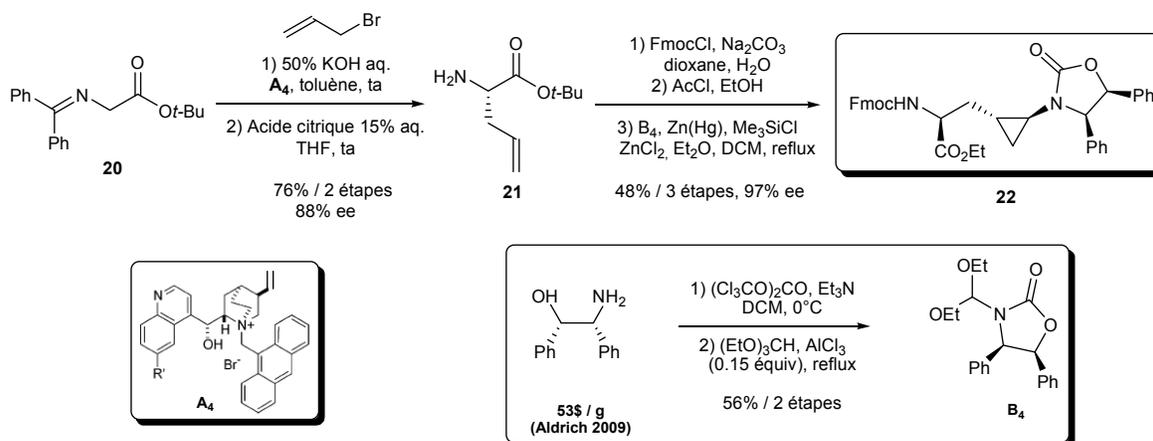


Schéma 6 : Synthèse d'un analogue à l'unité (AcP)Ala 2 par le groupe de Motherwell

Une protection subséquente de l'amine en carbamate de type fluorényle précédant une réaction de transestérification en ester éthylique du groupement carboxyle a ensuite été effectuée. Ensuite, la réaction clé de cyclopropanation diastéréosélective de type Simmons-Smith utilisant un carbénoïde de zinc généré à partir de l'oxazolidinone chirale **B₄** est exécutée dans un rendement convenable de 48% sur trois étapes et un excès énantiomère de 97% après une simple recristallisation du dérivé **22** obtenu. (Schéma 6). Il est intéressant de mentionner que le groupe de recherche de Motherwell n'a observé qu'un seul diastéréoisomère lors de cette dernière transformation. Malgré le fait que le groupe de recherche de Motherwell élabore dans le même article une méthode efficace au clivage de l'auxiliaire chirale en utilisant une pression d'hydrogène de 5.5 bar en présence de Pd(OH)₂ sur charbon en chauffant, le groupe ne rapporte pas la transformation du composé **22** en son (AcP)Ala déprotégé correspondant. En supposant la faisabilité de cette dernière réaction de déprotection, Motherwell et son groupe se retrouvent à quatre étapes du (AcP)Ala synthétisé par le groupe d'Armstrong et Scutt, soit avec une séquence globale de 8 étapes un rendement global de 36% après cinq étapes.

En conclusion à cette méthodologie, le groupe de recherche de Motherwell a alors généré une unité (AcP)Ala protégée de façon rapide, d'une manière stéréosélective et avec de hauts rendements. Cependant, le prix à payer comprend l'utilisation de deux transformations asymétriques dont une réaction de cyclopropanation mettant en évidence un excès de l'auxiliaire chirale dispendieux et treize équivalents d'un amalgame mercure/zinc, rendant cette séquence synthétique peu appropriée pour être utilisée sur grande échelle.

1.3.5 Synthèse du groupe de recherche de Shuto

La dernière synthèse publiée de la bélaetosine A par formation d'un analogue au fragment (AcP)Ala **2** a été rapportée en 2008 par le groupe de recherche de Shuto.¹⁷ Les auteurs ont opté pour l'application d'unités 2,3- et 3,4- acide méthano-aminocyclopropane en tant qu'intermédiaires à la synthèse totale de la bélaetosine A ainsi qu'à la conception de certains autres stéréoisomères dérivés du même produit naturel à des fins de tests biologiques. En 2002, le groupe de recherche de Shuto a développé une nouvelle approche à la synthèse de différents dérivés cyclopropaniques fonctionnalisés possédant des relations stéréochimiques *cis/trans* et *D/L* en relation avec les deux centres chiraux en question.^{17a} Avec cette méthode, ils ont pu synthétiser non seulement les dérivés cyclopropaniques possédant la stéréochimie désirée dans l'unité central cyclique de la bélaetosine A, mais aussi tous les isomères complémentaires à cette dernière.

À la suite de cette étude et ayant en main quelques dérivés cyclopropaniques intéressants, le groupe de recherche de Shuto a décidé en 2008 de s'attaquer à la synthèse totale de la bélaetosine A et de ses analogues (Schéma 7).^{17b} Ils ont alors misé sur une réaction d'addition stéréosélective de nucléophiles de type Grignard sur un électrophile de type *t*-butanesulfonylimine, soit un auxiliaire chiral développé par le groupe de recherche d'Ellman.¹⁸ C'est en utilisant un matériel de départ onéreux, soit le (*R*)- ou le (*S*)-épichlorohydrine, dans une transformation de type double S_N2 avec un réactif phénylesulfonylacetonitrile qu'ils ont pu obtenir le dérivé cyclopropanique souhaité (Schéma 7). Après une réaction de lactonisation entre le groupement hydroxyle et la fonction nitrile introduite précédemment, ils ont obtenu le composé **23** avec 82% de rendement sur deux étapes en observant toutefois une légère épimérisation du stéréocentre. Par la suite, une réduction à l'aide d'un borohydrure de sodium leur a permis d'obtenir le diol sulfonate **24** correspondant.

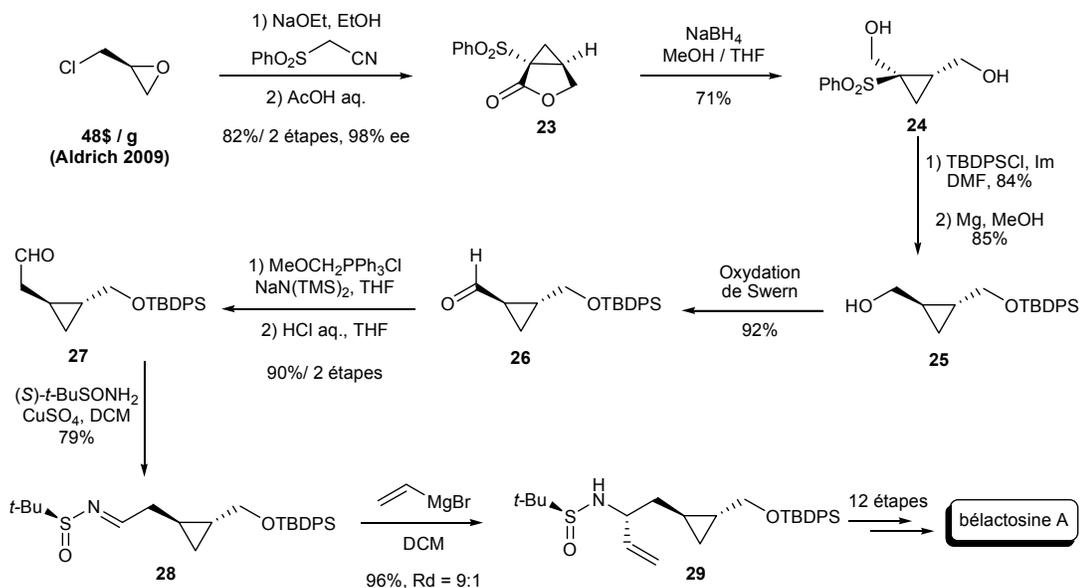


Schéma 7 : Synthèse d'un analogue à l'unité (AcP)Ala **2** par le groupe de Shuto

Par la suite, la protection sélective du groupement hydroxyle le moins encombré suivie d'une réaction de désulfonylation génère l'unique diastéréoisomère **25** désiré dans un rendement de 71% après deux étapes. Ils ont par la suite effectué l'homologation d'un carbone en utilisant les conditions réactionnelles de Wittig connues suivie par une réaction d'hydrolyse de la fonction énol protégée afin de générer le composé **27** avec 90% de rendement à partir de **26**. Après avoir formé l'imine d'Ellman **28** correspondante, ils ont été en mesure d'effectuer l'étape clé de leur synthèse, soit l'addition de l'organomagnésien vinylique, dans un bon rendement de 76% sur deux étapes et dans un rapport diastéréoisomérique de 9 : 1 favorisant l'isomère désiré **29**. Une série de douze étapes leur permet ensuite de synthétiser la bé lactosine A dans des rendements globalement modérés de 21%.

Pour conclure, le groupe de recherche de Shuto ont su produire de manière stéréosélective une unité analogue au fragment (AcP)Ala **2** de la bé lactosine A en achetant leur premier centre chiral et en utilisant l'auxiliaire chiral d'Ellman dans une réaction d'alkylation diastéréosélective. Bien que leur méthodologie de synthèse permette d'obtenir rapidement tous les isomères (AcP)Ala possibles, le nombre élevé d'étapes ainsi que le coût relié aux réactifs choisis dans la mise en œuvre de leur synthèse n'ajoutent guère d'avantages à la mise en œuvre de cette séquence.

1.4 Conclusion

Les différentes synthèses publiées du fragment 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl) alanine (**2**) de la bé lactosine A ont été présentées dans de ce chapitre. La plupart des procédés étudiés utilisent des auxiliaires chiraux, des produits de départ chiraux, des dérivés de produits naturels ou alternativement, une quantité catalytique d'un agent de transfert de phase afin d'induire la stéréochimie désirée sur le dérivé cyclopropanique d'intérêt. Cependant, aucune de ces méthodes ne met à profit l'un des centres chiraux déjà en place pour induire sélectivement la stéréochimie du deuxième stéréocentre. Finalement, le seul groupe à avoir développé une voie de synthèse pour le fragment (NcP)Ala **1** de l'hormonomycine demeure, après toutes ces années, le groupe de de Meijere avec leur approche synthétique directe et leur résolution asymétrique avec un rendement condamné à être modéré (maximum de 50% de rendement).

Étant impliqué dans la synthèse des dérivés cyclopropaniques, notre groupe de recherche a choisi de développer une méthode pour la préparation de la 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine (**1**) et par le fait même de son analogue 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (**2**) à partir d'une réaction de cyclopropanation

Chapitre 2

Formal Synthesis of Hormaomycin and Belactosin A via a Diastereoselective Intramolecular Cyclopropanation of α -Nitro Diazoesters

Auteurs: Sébastien F. Vanier, Guillaume Larouche, Ryan P. Wurz, and
André B. Charette*

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128,
Station Downtown, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Article accepté dans le journal: *Organic Letters* **2010**.

Ce chapitre a été reproduit avec la permission des auteurs suivants:
Guillaume Larouche, Ryan P. Wurz et André B. Charette.

2.1 Abstract

Herein we report an efficient and convenient methodology for the synthesis of the 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl) alanine moiety found in the core of belactosin A and hormaomycin. By using an enantioenriched substituted α -nitro diazoester in a diastereoselective intramolecular cyclopropanation reaction, the *trans*-nitrocyclopropyl alanine moiety can be obtained efficiently in five steps from the initial α -nitrocyclopropyl lactone unit, thus achieving the synthesis of the cyclopropane core of the two natural products.

Key words: 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl) alanine, belactosin A, hormaomycin, α -nitro diazoester, diastereoselective intramolecular cyclopropanation reaction

2.2 Introduction

Nature displays a wide range of chemical diversity through a variety of architecturally complex molecules. Among these designs, the unique structure of the cyclopropane subunit is common to many compounds of biological and pharmacological relevance. As such, there have been significant efforts towards the synthesis of functionalized cyclopropanes as well as their applications in synthesis.^{1,2}

Hormaomycin, produced by the strain W384 *Streptomyces griseoflavus*, has a direct impact on the secondary metabolite proliferation of certain micro-organisms (Figure 4).³ Additionally, Belactosin A is a naturally occurring molecule demonstrating moderate antitumor activity against cell-cycle progression at the G2/M phase.⁴ These two unusual compounds are both structurally related, as they contain 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine [(NcP)Ala, **1**]^{5a,6} and 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine [(AcP)Ala, **2**]⁵ and as part of their central core (Figure 4). Furthermore, current investigations of the biological activities of belactosin A and

-
- (1) (a) Salaün, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511–542. (b) Crews, C. M.; Mohan, R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 47–53. (c) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1–67.
 - (2) For recent reviews on 1-aminocyclopropanecarboxylic acids, see: (a) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493–4537. (b) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538–4583.
 - (3) (a) Andres, N.; Wolf, H.; Zähler, H.; Rössner, E.; Zeeck, A.; König, W. A.; Sinnwell, V. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 426–437. (b) Rössner, E.; Zeeck, A.; König, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 64–65.
 - (4) (a) Asai, A.; Hasegawa, A.; Ochiai, K.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 81–83. (b) Asai, A.; Tsujita, T.; Sharma, S. V.; Yamashita, Y.; Akinaga, S.; Funakoshi, M.; Kobayashi, H.; Mizukami, T. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 227–234.
 - (5) For the synthesis of both natural products, see: (a) de Meijere, A.; Larionov, O. V. *Asym. Synth.* **2007**, 67–71 and references therein. (b) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Chem. Commun.* **2004**, 510–511. (c) Larionov, O. V.; Kozhushkov, S. I.; Brandl, M.; de Meijere, A. *Mendeleev Commun.* **2003**, 199–200. (d) Jain, R. P.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4669–4672. (e) Bégis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186–3188. (f) Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Sone, T.; Unno, Y.; Asai, A.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3571–3574.

hormaomycin derivatives illustrate the importance of more efficient enantioselective methods to synthesize these cyclopropyl subunits.⁶

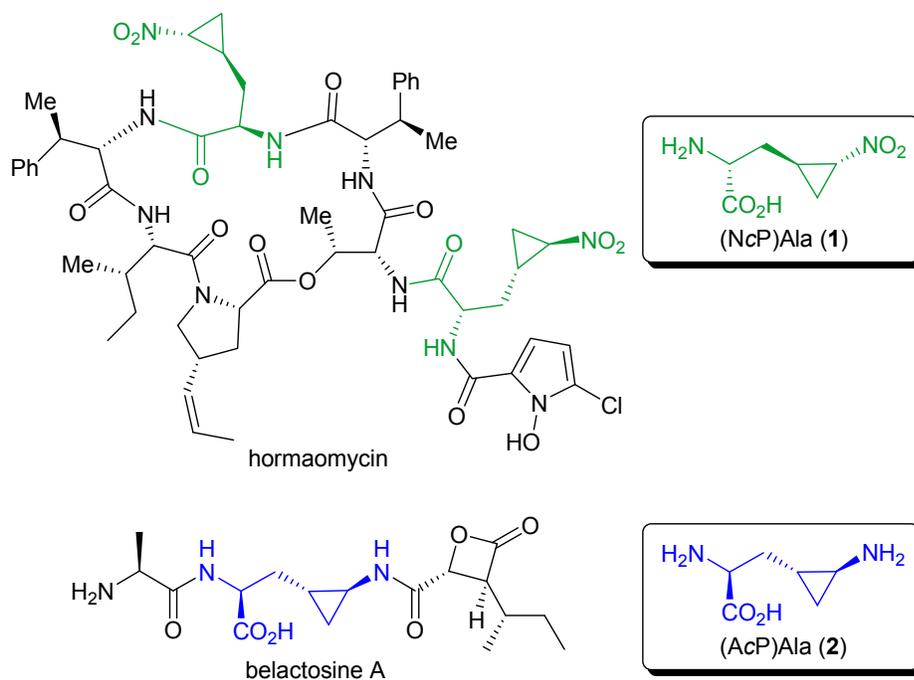


Figure 4: Belactosine A, hormaomycin and their sub–units (NcP)Ala (1) and (AcP)Ala (2).

Many elegant approaches have been designed to prepare (NcP)Ala (1) and (AcP)Ala (2) while investigating the total synthesis of both natural products.^{5,7}

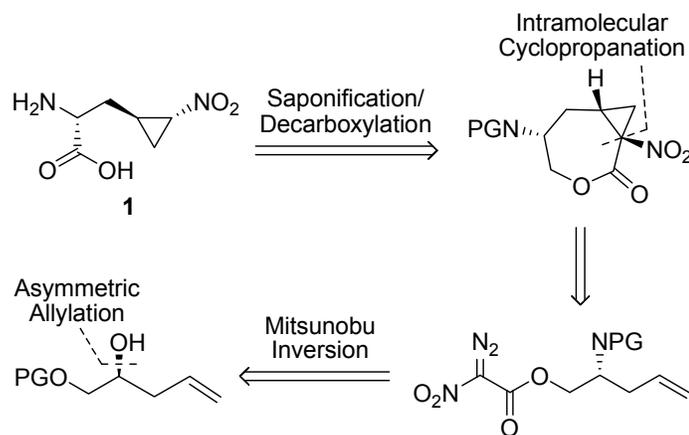
- (6) (a) Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, A.; Unno, Y.; Asai, A.; Sone, T.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1868–1877. (b) Hasegawa, M.; Kinoshita, K.; Nishimura, C.; Matsumura, U.; Shionyu, M.; Ikeda, S.; Mizukami, T. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5668–5671.
- (7) For the synthesis of **1** and **2**, see: (a) Zindel, J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2968–2973. (b) Zlatopolskiy, B. D.; Loscha, K.; Alvermann, P.; Kozhushkov, S. I.; Nikolaev, S. V.; Zeeck, A.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4708–4717. For structural stereogenic elucidations of **1** and **2**, see: (c) Kozhushkov, S. I.; Zlatopolskiy, B. D.; Brandl, M.; Alvermann, P.; Radzom, M.; Geers, B.; de Meijere, A.; Zeeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 854–863. (d) Reinscheid, U. M.; Zlatopolskiy, B. D.; Griesinger, C.; Zeeck, A.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2929–2945.

Despite the proximity of the three chiral centers present on amino-acids **1** and **2**, at least two asymmetric processes are usually required to obtain the desired cyclopropane as a single stereoisomer. Thus, the diastereoselective synthesis of these fragments from one defined chiral center remains a synthetic challenge.^{2,5f} Among the multiple methods to synthesize enantiopure cyclopropanes, diastereoselective intramolecular cyclopropanation reactions continue to be extremely efficient, as the formation of the bicycle generally occurs with good stereocontrol. Although a few examples using this approach have been reported, their application in total synthesis remains scarce, likely due to the low yields generally associated with the reaction.⁸ Herein we report an elaboration of (NcP)Ala (**1**) and (AcP)Ala (**2**) using a diastereoselective intramolecular cyclopropanation reaction. This represents a convenient formal synthesis of both hormaomycin and belactosin A natural products.

2.3 Results and discussion

We envisioned that the preparation of **1** could be achieved *via* a stereoselective one-pot saponification/decarboxylation/protonation^{9a} sequence from an amino-substituted NcP lactone (Scheme 8). The nitrocyclopropane synthesis would involve a diastereoselective intramolecular cyclopropanation reaction (ICR) as the key step of the sequence. Finally, the chiral center of the α -nitro diazoester compound would arise from an asymmetric allylation reaction. By applying this approach, we anticipated that high diastereoselectivities could be obtained from a suitably protected chiral homoallylic amine.

(8) (a) Moriarty, R. M.; May, E. J.; Guo, L.; Prakash, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 765–766. (b) Honma, M.; Takeda, H.; Takano, M.; Nakada, M. *Synlett* **2009**, 1695–1712. For an example in total synthesis, see: (c) Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10370–10371.



Scheme 8: Retrosynthesis of (NcP)Ala (**1**)

In the past 10 years, our group has developed various methodologies for stereoselective cyclopropanation reactions using either diazo and iodonium ylide derivatives of α -nitro ester compounds.⁹ Hence, to expand on this methodology, we considered the formation of 5- to 7-membered ring lactones bearing an NcP unit as a viable starting point for the synthesis of **1**.

With this in mind, we envisioned a series of suitable substrates prepared by a Rh-catalyzed ICR. As illustrated in Table 1, rhodium *bis*(1-adamantate) dimer catalyst gave the best results, as was previously reported.^{9c,d} The yields were quite dependent on the alkene substitution for allylic substrates, as more electron-rich alkenes (entries 3–5) gave improved results relative to allyl α -nitro diazoacetate, which afforded only 20% yield of **31b** (entry 4).¹⁰ The influence of the ring size in ICR was also briefly studied with α -diazo esters **30d–30f** (entries 6–8). Interestingly, by increasing the number of methylene bridging units present in the ring of the

(9) (a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269. (b) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252–9254. (c) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468–4484. (d) Charette, A. B.; Wurz, R. P. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 83–91. (e) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327–2329. (f) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014–18015.

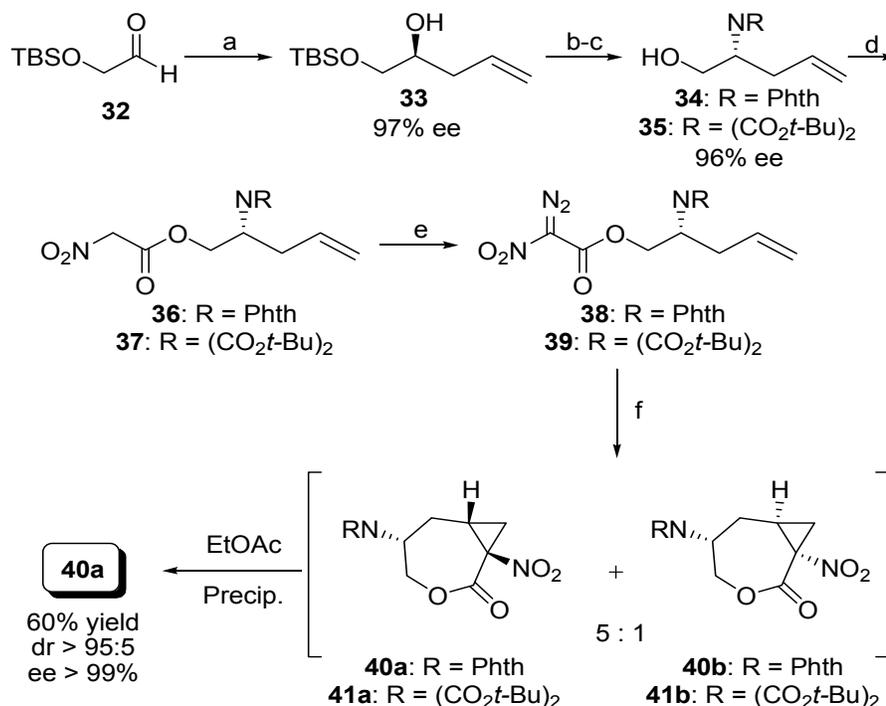
alcohol **33** in 89% yield and 97% ee on a multigram scale. The introduction of various protected homoallylic amines was accomplished using a Mitsunobu inversion. A subsequent esterification¹² and diazo transfer reaction afforded phthalimidoyl diazoester **38**¹³ and di-*tert*-butylcarbamate **39** in four steps (63% and 21% overall yields, respectively).^{9b} With diazo **38** and **39** in hand, we tested the optimal ICR conditions (see Table 1), which gave NcP lactones **40** and **41** in low yields. After further optimization, it was found that performing the reaction at room temperature and using more diluted conditions could afford **40** and **41** in 65% and 43% yield respectively with 5:1 dr in favor of the expected *trans* isomer in both cases.¹⁴

Interestingly, lactone **40a** could be purified through a simple precipitation upon adding EtOAc to the crude reaction mixture. To our delight, a single enantio- and diastereoisomer was isolated in 60% yield, making the phthalimide protected amine route more attractive than the bis-(Boc) analog.

(12) Sylvain, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 875–878.

(13) In the unoptimized Mitsunobu reaction, erosion of the ee (from 97% ee to 53% ee) was observed for **34**.

(14) –NSuc. and –OTBS substituted diazoesters generated poor diastereoselectivities (3:1 and 1:1, respectively) along with moderate yields. Iodonium ylide cyclopropanation of **36** afforded **40a** in 51% yield.



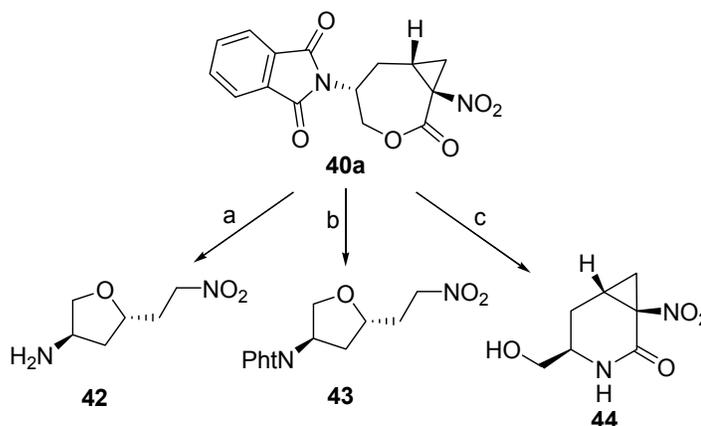
^a Conditions: (a) Ti(O-*i*Pr)₄ 10 mol %, (*R*)-BINOL 20 mol %, allyltributyltin, CH₂Cl₂, -40 °C, 96 h, 89%, 97% ee; (b) PhthNH or di-*tert*-butyl iminodicarboxylate, DIAD, PPh₃, THF, 0 °C, 18 h; (c) HCl / H₂O / dioxane (5:2:93), rt, 5 h, 85% / 2 steps, 96% ee (**34**), HF / Pyridine, THF, rt, 5 h, 32% / 2 steps (**35**); (d) nitroacetic acid, DCC, THF, 0 °C, 48 h, 85% (**36**), 89% (**37**); (e) TfN₃, pyridine, MeCN, 0 °C, 18 h, 87% (**38**), 74% (**39**); (f) [Rh(1-adaman)₂]₂ (1 mol %), CH₂Cl₂ (0.005 M), rt, 30 min, 65%, 96% ee (**40a**), 43% (**41**).

Scheme 9: Synthesis of NcP Lactones **40** and **41**^a

With these results in hand, we pursued the synthesis of (NcP)Ala **1** by submitting lactone **40a** to a saponification / decarboxylation / protonation sequence.^{9a} Disappointingly, only the product resulting from the cleavage of the phthalimide protecting group was observed. Many basic and acidic conditions were then studied, providing either recovery of the starting material or formation of side products **42**, **43**, or **44** (Scheme 10).¹⁵ Presumably, these products arose from the partial deprotection of the amine group followed by an intramolecular lactam ring-

(15) See Supporting Information for NOESY experiment on the relative stereochemical information of **43** and X-Ray details of **44**.

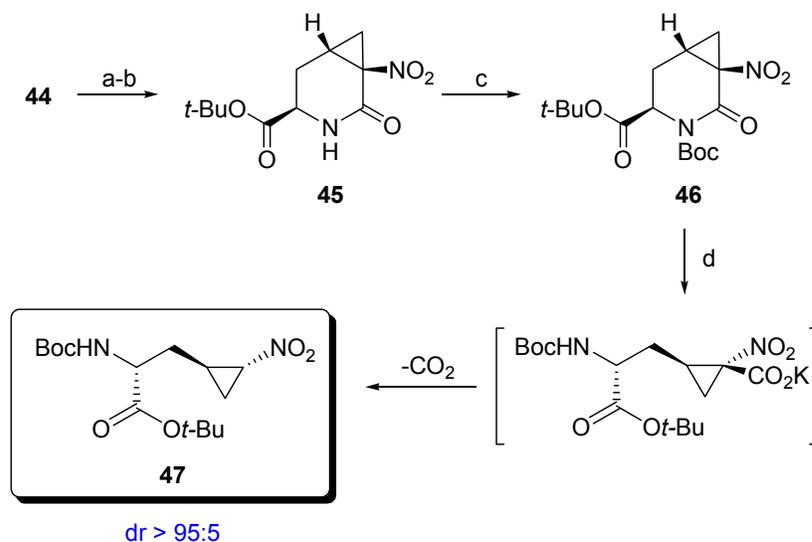
opening/decarboxylation sequence. Interestingly, by using only one equivalent of NaOH at room temperature in conjunction with a longer reaction time, the lactam **44** was obtained in quantitative yield.



^a Conditions: (a) LiOH 1 M(aq.), THF, reflux, 18 h, 53%; (b) Me₃SnOH, (CH₂)₂Cl₂, 70 °C, 5 h, 55%; (c) NaOH / EtOH 1 M, 1:1 CH₂Cl₂ / EtOH, rt, 18 h, 97%.

Scheme 10: Opening Attempts of Lactone **40a**^a

We thus decided to take advantage of **44** as an appropriate precursor of **1**, since other attempts failed to preserve the NcP unit. However, further attempts to hydrolyze **44** into the desired NcP derivative proved unproductive. As a carboxylic acid is needed at the C-4 position in the target compound (Scheme 11), we considered that oxidation of the primary alcohol into a carboxylic acid at this stage of the synthesis could be advantageous.



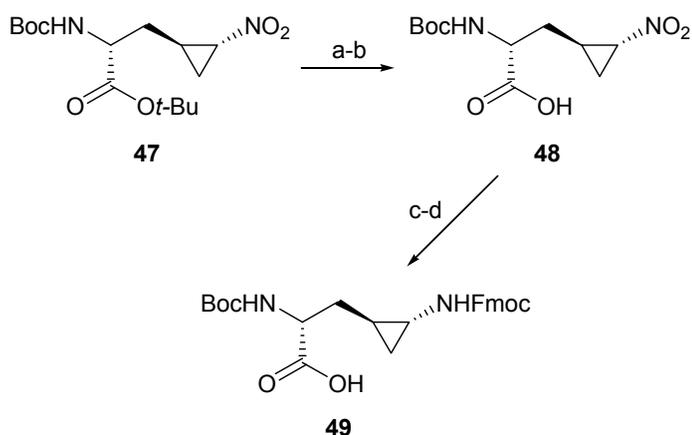
^a Conditions: (a) TEMPO (2 mol %), trichloroisocyanuric acid, NaBr, NaHCO₃, acetone, 0 °C to rt, 3 h; (b) *t*-BuOH, H₂SO₄, MgSO₄, CH₂Cl₂, rt, 48 h, 70% over 2 steps; (c) Boc₂O, DMAP, MeCN, rt, 1 h, 80%; (d) KOH 6 N(aq.), DMSO, rt then H₂O, 80 °C, 1 h, 66%.

Scheme 11: Synthesis of Protected (NcP)Ala **47**^a

The oxidation of **44** into the corresponding carboxylic acid occurred smoothly (Scheme 11). A following esterification led to the corresponding *t*-butyl ester **45**¹⁶ in 70% over 2 steps. The activation of the lactam via the formation of carbamate **46** was necessary to facilitate the ring opening of the seven-membered ring. Protection of the lactam nitrogen as a *t*-Boc carbamate followed by basic treatment led to the corresponding carboxylate that underwent the expected in situ decarboxylation reaction to afford *bis*-protected NcP **47** in 66% yield.¹⁷ This last sequence concludes the first asymmetric synthesis of protected (NcP)Ala **1** using an ICR methodology.

-
- (16) Ensuing steps to the oxidation of **44** using methylester derivatives afforded the corresponding deprotected acid along with cyclopropane opening by-products.
- (17) See Supporting Information for NOESY experiment on the relative stereochemical information of **47**.

Finally, we demonstrated that standard derivatization of **47** (Scheme 12) into the corresponding NHBoc-protected NcP **48** and AcP **49** could be achieved according to a previously reported procedure.^{5c}



^a Conditions: (a) HCl 1 M(aq.), Et₂O, 48 h; (b) Boc₂O, Na₂CO₃, KOH 1 M(aq.), dioxane / water, 48 h, 95% over 2 steps; (c) Zn powder, AcOH, 5 h; (d) FmocOSu, Na₂CO₃, DMF, 2 h, 61% over 2 steps.

Scheme 12: Synthesis of (NcP)Ala **48** and (AcP)Ala **49a**^a

2.4 Conclusion

In summary, we have demonstrated that an intramolecular cyclopropanation reaction can serve as a direct, simple and efficient methodology in the synthesis of NcP and AcP units, thus complementing existing reported syntheses of two natural products.

2.5 Acknowledgement

This work was supported by NSERC (Canada), the Canada Research Chair Program, the Canada Foundation for Innovation and the Université de Montréal. Sébastien F. Vanier is grateful to Le Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT, Québec) for a postgraduate scholarship. Ryan P. Wurz thanks The Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC, Canada) for a postgraduate (PGS B) scholarship. We thank Francine Bélanger–Gariépy for X–ray analysis and Jad Tannous for SFC analysis.

2.6 Experimental section

Characterization data for new compounds including ^1H and ^{13}C NMR spectra. SFC and GC traces for enantioenriched compounds. Crystallographic information (X–Rays) details for compounds **40a**, **40b** and **44**.

General Information: All non–aqueous reactions were run under an inert atmosphere (argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air–sensitive compounds.¹⁸ All glassware was stored in the oven and/or was flamedried prior to use under an inert atmosphere of argon. Anhydrous solvents were obtained either by filtration through drying

(18) (a) Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air–Sensitive Compounds*; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, **1986**. b) Moriarty, R. M.; Bailey, B. R.; Prakash, O.; Prakash, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1375–1378.

columns (THF, ether (Et₂O)), CH₂Cl₂ (DCM), benzene, DMF, CH₃CN (MeCN), toluene, hexanes, and methanol (MeOH)) on a filtration system, by using a distillation system over calcium hydride (Et₃N, ClCH₂CH₂Cl, pyridine, diisopropylamine, isopropanol) or by distillation over sodium/benzophenone (DME). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed F₂₅₄ silica gel. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) and/or by using aqueous cerium molybdate, ethanolic phosphomolybdic acid, iodine, or aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230–400 mesh silica gel and using indicated solvent system according to standard technique.¹⁹ Melting points were obtained using open capillaries and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a FTIR equipment and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY) were recorded on a NMR spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million (ppm) from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, 7.26 ppm, methanol, 3.31 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, and integration. Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million (ppm) from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.16 ppm) and deuteromethanol (49.9 ppm) as the internal standard. All spectra were obtained with complete proton decoupling. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HMQC and DEPT experiments. Optical rotations were determined at 589 nm. Data are reported as follows: $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$, concentration (c in g/100 mL), and solvent.

The enantiomeric excess of the allylation reaction was determined by analytical gas chromatography which was carried out on a gas chromatograph system

(19) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

equipped with a splitless mode capillary injector and a flame ionization detector. Unless otherwise noted, the injector and detector temperatures were set to 50 °C and hydrogen was used as the carrier gas (63 psi). Data are reported as follows: (column type, column length, initial temperature, initial time, rate, final temperature, final time: retention time (t_r)).

The enantiomeric excesses of complementary compounds were determined by analytical Supercritical Fluid Chromatography which was performed on an analytical instrument equipped with a diode array UV detector. Data are reported as follows: (column type, eluent, flow rate: retention time (t_r)).

Reagents: Unless otherwise stated, all reagents were obtained from commercial suppliers and were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over a small amount of phosphorous pentoxide. Pyridine and Et_3N were distilled from calcium hydride. Molecular sieves (4 Å) were dried in oven under reduced pressure at 120 °C for 16 h and stored in a dessicator. Enantiopure (*S*)-BINOL was prepared according to literature procedure using Cu(II) amine complex for the oxidative coupling and a chiral cinchonidinium salt in the enantioselective resolution.^{20,21,22}

(20) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264–2271.

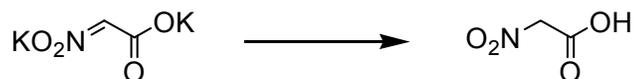
(21) Colonna, S.; Re, A.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 547–552.

(22) Cai, D.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. *J. Org. Synth.* **1999**, *76*, 1–5.

Preparation of α -nitroacetic acid from dipotassium nitroacetate.



Dipotassium nitroacetate: The Koyama and Koto procedure was modified as follows.²³ In a two-necked round-bottom flask equipped with a condenser, to a solution of potassium hydroxide (44.8 g, 0.8 mol) in water (22.5 mL) at 70 °C was slowly added dropwise nitromethane (10.8 mL, 12.2 g, 200.0 mmol) *via* a cannulation system. After completion of the addition, the stirring was stopped and the temperature of the oil bath was increased to 160 °C and heated for 1 h. The resulting peach coloured solid was then allowed to cool to room temperature, filtered through a sintered glass frit and washed with methanol (3 x 75 mL). The free-flowing peach coloured powder was then dried under vacuum overnight (15.3 g, 84 %); mp 240 °C (dec.) (lit. 262 °C (dec.)).

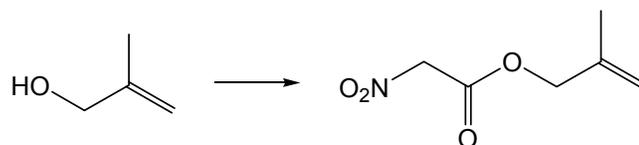


α -Nitroacetic acid: The Huang protocol was modified as follows.²⁴ Dipotassium nitroacetate (3.0 g, 16.6 mmol) was treated with ice-cold water (10.0 mL) in a 250 mL round-bottom flask. The resulting orange solution was then treated with a solution of *L*-tartaric acid (21.4 g, 142.8 mmol) in water (40 mL) over 15 min while maintaining the temperature between -5 °C and -15 °C (dry ice, EtOH bath). The mixture was then filtered and extracted with ice-cold Et₂O (5 x 30 mL). The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated under reduced

(23) Zen, S.; Koyama, M.; Koto, S. *Org. Synth.* **1988**, 50-9, 797-799.

(24) Huang, K. S. L.; Lee, E. H; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 499-503.

pressure to afford yellow oil. Further evaporation of residual solvent under high vacuum afforded α -nitroacetic acid as a pale yellow crystalline solid (1.39 g, 80 %): $R_f = 0.85$ (1:1 EtOAc / hexanes); Mp 84–85 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s (br), 1H), 5.24 (s, 2H); FTIR (neat) 3400–2600 (OH), 1721 (C=O), 1551, 1388 (NO_2), 1224, 1189, 853 cm^{-1} .



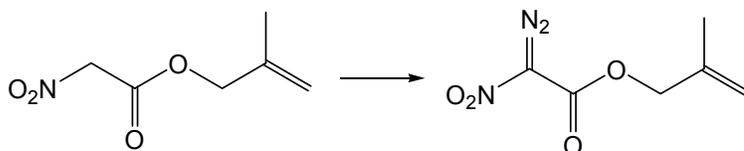
2-Methyl-allyl nitroacetate: The literature procedure was modified as follows.²⁵ In a round-bottom flask under an argon atmosphere charged with freshly prepared α -nitroacetic acid (609.0 mg, 5.8 mmol) was added a solution of 2-methyl-but-2-en-1-ol (505.0 mg, 5.8 mmol) in anhydrous THF (5.0 mL). The solution was cooled to 0 °C, then a solution of 1.3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 1.3 g, 6.4 mmol) in THF (5.0 mL) was added slowly via syringe. The reaction temperature was maintained at 0 °C while the progress of the reaction was monitored by TLC (reaction time: 2 to 8 h). After complete consumption of the starting materials by TLC, the reaction mixture was filtered through a short silica gel plug, washed with Et_2O and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (1:5 EtOAc/hexanes) afforded the desired α -nitroester as a clear colourless oil (663 mg, 71 %): $R_f = 0.39$ (1:4 EtOAc/hexanes; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (s, 2H, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 5.01–4.99 (m, 2H, CH_2C), 4.67 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.76 (s, 3H, CH_3C); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 138.4, 115.0, 76.9, 70.3, 19.5; HRMS $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 182.0424, found: 182.0429; FTIR (thin film) 1751, 1560, 1335, 1189 cm^{-1} .

(25) Sylvain, A.; Wagner, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 875.

General procedure for the preparation of the α -nitro diazocarbonyls.

CAUTION. Although we have not experienced any problems in the handling of these compounds (trifluoromethanesulfonyl anhydride, trifluoromethanesulfonyl azide and the α -nitro diazocarbonyl derivatives), extreme care should be taken when they are manipulated due to their explosive nature. Special attention should be taken to avoid any isolation of neat trifluoromethanesulfonyl azide that is known to be highly explosive.

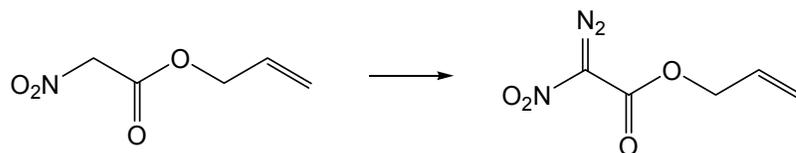
Preparation of trifluoromethanesulfonyl azide solution: According to Fritschi and Vasella.²⁶



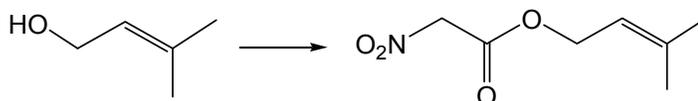
2-Methyl-allyl-2-nitro-2-diazoacetate (30a). The literature procedure was modified as follows.²⁷ To a solution of 2-methyl-allyl nitroacetate (153.2 mg, 3.0 mmol) in CH₃CN (12.0 mL) cooled in an ice bath was added a 0.85 M solution of trifluoromethanesulfonyl azide (12.0 mL, 10.2 mmol) in hexanes. Pyridine (1.5 mL, 18.6 mmol) was then added dropwise over 5 min. The reaction mixture was stirred for 14 h, warmed to room temperature, and concentrated under reduced pressure (rotary evaporator). All reported examples of α -nitro diazocarbonyls were prepared in this manner invariably using silica gel and CHCl₃ as an eluent for their flash chromatography purification. This purification methodology afforded the desired 2-nitro diazoester **30a** as a yellow oil (520 mg, 95%): $R_f = 0.50$ (1:4 EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂C), 4.73 (s, 2H,

(26) Fritschi, S.; Vasella A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2024–2034.

CO₂CH₂C), 1.79 (s, 3H, CH₃C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 138.4, 114.8, 101.5, 69.9, 19.4; HRMS C₆H₇N₃O₄ calculated for [M+Na]⁺: 208.0323, found: 208.0332; FTIR (thin film) 2150, 1751, 1523, 1323, 1218, 1114 cm⁻¹.



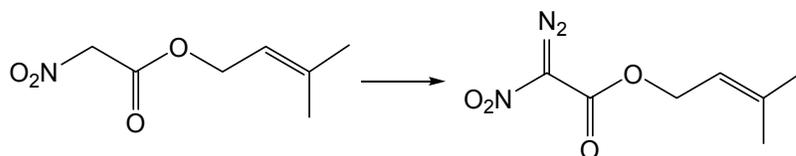
Allyl 2-nitro-2-diazoacetate (30b): This protocol and the number of equivalents of reagents (TfN₃, Pyridine, MeCN) used refers to the synthesis of allyl α-nitro diazoacetate **30a**. See reference for the preparation of allyl nitroacetate.²⁵ Purification of the crude residue by flash chromatography on silica gel (CHCl₃) afforded the title compound **30b** (159 mg, 88%) as a bright yellow oil as described previously:²⁷ R_f = 0.61 (CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.00–5.90 (m, 1H, CHCH₂), 5.44–5.34 (m, 2H, CHCH₂), 4.84–4.79 (m, 2H, CO₂CH₂CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 130.6, 120.1, 101.6 (C=N₂), 67.1; FTIR (thin film) 2147, 1746, 1513, 1320, 1216, 1108, 942 cm⁻¹; HRMS C₅H₅N₃O₄ (EI⁺) calculated for [M+1]⁺: 172.0358, found: 172.0353.



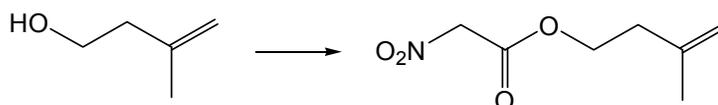
3-Methylbut-2-enyl 2-nitroacetate: This protocol and the number of equivalents of reagents (DCC, α-nitroacetic acid, THF) used refers to the synthesis of 2-methylallyl nitroacetate. The crude reaction mixture was then purified by column chromatography on silica gel (1:5 EtOAc/hexanes) affording the desired α-nitroester as a colourless oil (559 mg, 80%): R_f = 0.56 (1:4 EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36–5.31 (m, 1H, CO₂CH₂CH), 5.15 (s, 3H, NO₂CH₂CO₂ +

(27) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252–9254.

CO₂CH₂CH), 4.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH), 1.76 (s, 3H, CHCCH₃), 1.74 (s, 3H, CHCCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 141.7, 117.0, 76.5, 64.0, 25.9, 18.2; HRMS C₇H₁₁NO₄ calculated for [M+Na]⁺: 196.0580, found: 196.0580; FTIR (thin film) 1749, 1563, 1377, 1194 cm⁻¹.

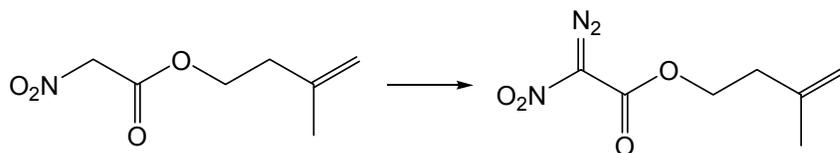


3-Methyl-but-2-enyl-2-nitro-2-diazoacetate (30c): This protocol and the number of equivalents of reagents (TfN₃, Pyridine, MeCN) used refers to the synthesis of allyl α -nitro diazoacetate **30a**. Purification by flash chromatography afforded the desired α -nitro diazoester **30c** as a yellowish oil (254 mg, 96 %): $R_f = 0.52$ (1:4 EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38–5.33 (m, 1H, CO₂CH₂CH), 4.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH), 1.76 (s, 3H, CHCCH₃), 1.74 (s, 3H, CHCCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 141.9, 117.2, 116.7, 63.8, 26.0, 18.3; HRMS C₇H₉N₃O₄ calculated for [M+Na]⁺: 222.0485, found: 222.0492; FTIR (thin film) 2145, 1745, 1521, 1319, 1218, 1103 cm⁻¹.

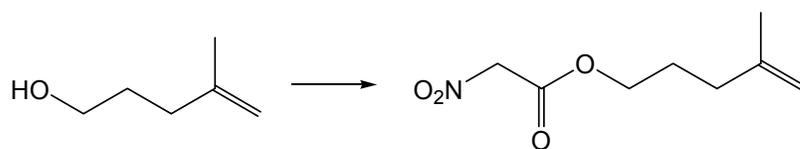


3-Methyl-but-3-enyl-2-nitroacetate: This protocol and the number of equivalents of reagents (DCC, α -nitroacetic acid, THF) used refers to the synthesis of 2-methyl-but-2-enyl nitroacetate. Purification by flash chromatography (1:4 EtOAc/hexanes) afforded the desired α -nitroester as a clear colourless oil (167 mg, 71 %): $R_f = 0.37$ (1:4 EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (s, 2H, NO₂CH₂CO₂), 4.84 (s, 1H, CH₂C), 4.74 (s, 1H, CH₂C), 4.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.39 (t, $J = 6.8$

Hz, 2H, CO₂CH₂CH₂), 1.75 (s, 3H, CH₃C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 140.8, 113.2, 76.4, 65.3, 36.5, 22.5; HRMS C₇H₁₁NO₄ calculated for [M+Na]⁺: 196.0580, found: 196.0583; FTIR (thin film) 1755, 1567, 1339, 1200 cm⁻¹.



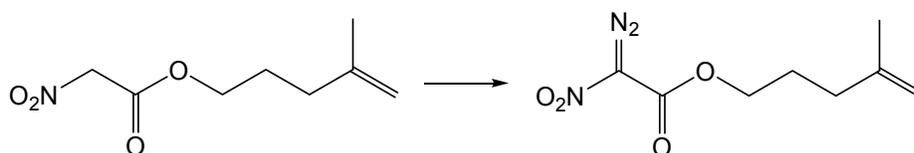
3-Methyl-but-3-enyl-2-nitro-2-diazoacetate (30d): This protocol and the number of equivalents of reagents (TfN₃, Pyridine, MeCN) used refers to the synthesis of allyl α-nitro diazoacetate **30a**. Purification by flash chromatography afforded the desired α-nitro diazoester **30d** as a yellow oil (257 mg, 95 %): R_f = 0.48 (1:5 EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H, CH₂C), 4.76 (s, 1H, CH₂C), 4.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₂), 2.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₂), 1.77 (s, 3H, CH₃C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 140.8, 114.7, 113.3, 64.9, 36.8, 22.4; HRMS C₇H₉N₃O₄ calculated for [M+Na]⁺: 222.0485, found: 222.0496; FTIR (thin film) 2145, 1750, 1519, 1323, 1219, 1116 cm⁻¹.



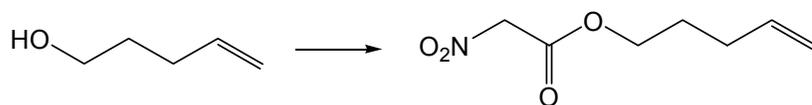
4-Methyl-pent-4-enyl-2-nitroacetate: This protocol and the number of equivalents of reagents (DCC, α-nitroacetic acid, THF) used refers to the synthesis of 2-methyl-but-2-enyl-2-nitroacetate. 4-Methyl-pent-4-en-1-ol was prepared according to Ley *et al.* procedure.²⁸ Purification by flash chromatography

(28) Buffet, M. F.; Dixon, D. J.; Edwards, G. L.; Ley, S. V.; Tate, E. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1815–1827.

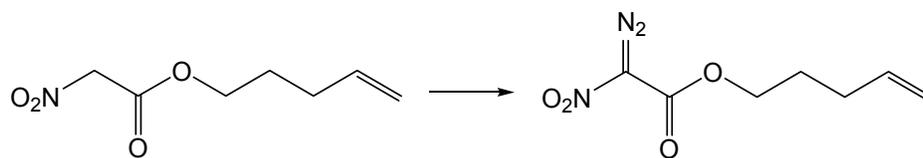
(1:6 EtOAc/hexanes) afforded the desired α -nitroester as clear colourless oil (234 mg, 67 %): $R_f = 0.60$ (1:3 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (s, 2H, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 4.75 (s, 1H, CH_2C), 4.69 (s, 1H, CH_2C), 4.26 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.87–1.80 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.72 (s, 3H, CH_3C); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 144.1, 111.0, 76.4, 66.9, 33.8, 26.2, 22.4; HRMS $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 210.0737, found: 210.0741; FTIR (thin film) 1757, 1568, 1339, 1215 cm^{-1} .



4-Methyl-pent-4-enyl-2-nitro-2-diazoacetate (30e): This protocol and the number of equivalents of reagents (TfN_3 , Pyridine, MeCN) used refers to the synthesis of allyl α -nitro diazoacetate **30a**. Purification by flash chromatography afforded the desired α -nitro diazoester **30e** as a yellow oil (229 mg, 87 %): $R_f = 0.52$ (1:4 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (s, 1H, CH_2C), 4.68 (s, 1H, CH_2C), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.89–1.82 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.71 (s, 3H, CH_3C); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 144.1, 111.0, 66.6, 33.8, 26.3, 22.3; HRMS $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 236.0642, found: 236.0648; FTIR (thin film) 2146, 1748, 1521, 1322, 1219, 1118 cm^{-1} .



Pent-4-enyl-2-nitroacetate: This protocol and the number of equivalents of reagents (DCC, α -nitroacetic acid, THF) used refers to the synthesis of 2-methyl-but-2-enyl nitroacetate. Purification by flash chromatography (1:6 EtOAc/hexanes) afforded the desired α -nitroester as clear colourless oil (2.01 g, 99 %): $R_f = 0.43$ (1:9 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79–5.69 (ddd, $J = 14.0, 8.9, 5.4$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.13 (s, 2H, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 5.03–4.92 (m, 2H, CHCH_2), 4.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.07 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 10.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.74 (qn, $J = 10.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 137.0, 116.0, 76.5, 66.5, 30.0, 27.5; HRMS $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 196.0688, found: 196.0593; FTIR (thin film) 2956, 1766, 1571, 1338, 1214 cm^{-1} .

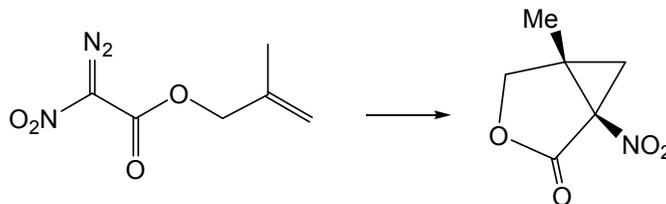


Pent-4-enyl-2-nitro-2-diazoacetate (30f): This protocol and the number of equivalents of reagents (TfN_3 , Pyridine, MeCN) used refers to the synthesis of allyl α -nitro diazoacetate **30a**. Purification by flash chromatography afforded the desired α -nitro diazoester **30f** as a yellow oil (118 mg, 98 %): $R_f = 0.52$ (1:7 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87–5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 3.7$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.09–4.99 (m, 2H, CHCH_2), 4.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.16 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 8.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.83 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 136.9, 115.7, 77.2, 66.2, 29.9, 27.7; HRMS $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 222.0593, found: 222.0643; FTIR (thin film) 2147, 1748, 1517, 1321, 1218, 1116 cm^{-1} .

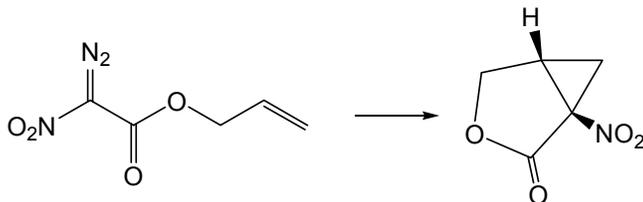
Rhodium bis(1-adamantate) dimer catalyst [Rh(OAd)₂]₂: The Nelson et *al.* procedure was modified as follows.²⁹ To a flask charged with 16 mL of chlorobenzene were added adamantanecarboxylic acid (510.0 mg, 5.7 mmol) and rhodium acetate dimer (50 mg, 0.23 mmol) and the mixture was heated to reflux for 2 h. Then 3 mL of the solvent was distilled off and the remaining residue was concentrated under vacuum to a green solid. This solid was then stirred with dry acetonitrile (50 mL) and dichloromethane (5 mL) for 3 h. The solid turned purple and was collected by filtration on frit glassware, washed with a 10:1 mixture of acetonitrile: dichloromethane (20 mL). The solid was first dried in air on the funnel with suction which made it turn blue and then in an 80 °C vacuum oven overnight. The title compound was obtained as a green powder (amorphous) (109 mg, 96 %): ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃, CD₃OD) δ 1.71 (br s, 3H), 1.45 (br s, 12H); ¹³C NMR: (400 MHz, CDCl₃, CD₃OD) δ 183.5, 43.0, 39.2, 36.4, 28.0.

General procedure for the Rh-Catalysed Intramolecular Cyclopropanation of 30a to 30f: In an oven dried round-bottom flask was added the required amount of catalyst (0.5 mol %) followed by anhydrous CH₂Cl₂ (0.7 mL). The flask was fitted with a reflux condenser and the solution containing the catalyst was heated to 50 °C. A solution containing the desired diazo compound in CH₂Cl₂ (0.5 M) was then added dropwise using a syringe pump over a 2–4 h period. The solution was allowed to stir an additional 30 min at 50 °C, cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure (rotary evaporator). The resulting cyclopropyl lactones were then purified by column chromatography on silica gel using 15–30% EtOAc/hexanes as an eluent.

(29) Nelson, T. D.; Song, Z. J.; Thompson, A. S.; Zhao, M. Z.; DeMarco, A.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1877–1881.

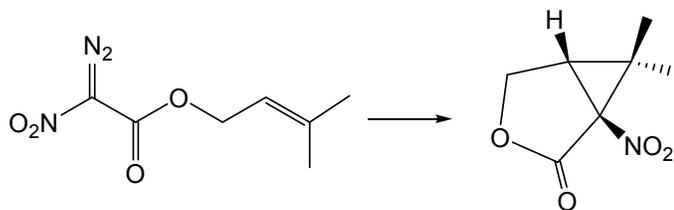


5-Methyl-1-nitro-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (31a). White crystalline solid (67 mg, 82 %): $R_f = 0.39$ (1:1 EtOAc/hexanes); mp 92–94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (s, 2H, CO_2CH_2), 2.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NO_2CCH_2), 1.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NO_2CCH_2), 1.54 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 72.0, 68.3, 38.1, 26.1, 13.7; Elem. Anal. calculated for $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_4$: C 45.86, H 4.49, N 8.91, found: C 45.72, H 4.60, N 8.79; FTIR (neat) 1786, 1531, 1364, 1215, 1102, 1004 cm^{-1} .

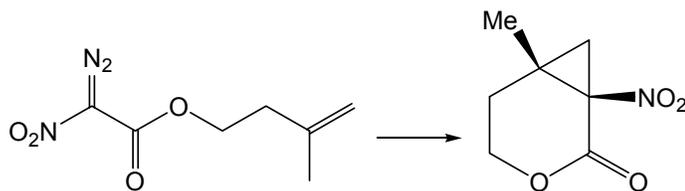


1-Nitro-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (31b). As reported by Snider and Che.³⁰ White solid (13 mg, 25%, volatil): $R_f = 0.50$ (3:2 EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.55–4.51 (m, 1H, CO_2CH_2), 4.21 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CO_2CH_2), 3.29–3.24 (m, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 2.77–2.73 (m, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 1.77–1.71 (m, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CH}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 77.3, 67.0, 30.2, 22.4; HRMS (EI^+) $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+1]^+$: 144.0219, found: 144.0720; FTIR (neat) 1784, 1541, 1376, 1345, 1114, 989 cm^{-1} .

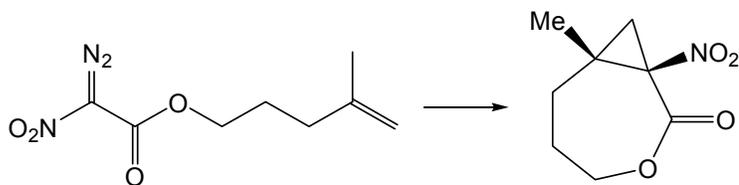
(30) Snider, B. B.; Che, Q. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7821–7827.



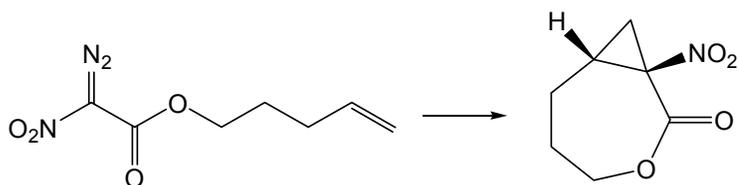
6,6-Dimethyl-1-nitro-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (31c). Pale yellow oil (13 mg, 50 %): $R_f = 0.35$ (2:3 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H, CO_2CH_2), 4.16 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, CO_2CH_2), 3.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, NO_2CCCH), 1.37 (s, 3H, CHCCH_3), 1.32 (s, 3H, CHCCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 75.0, 64.9, 35.8, 33.5, 20.4, 15.3; HRMS $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 172.0604, found: 172.0604; FTIR (thin film) 1783, 1541, 1355, 1189, 1060 cm^{-1} .



6-Methyl-1-nitro-3-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-2-one (31d). Pale yellow solid (59 mg, 80 %): $R_f = 0.11$ (2:5 EtOAc/hexanes); mp 74–76 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (ddd, $J = 7.4, 5.8, 1.6$ Hz, 1H, CO_2CH_2), 4.08 (dt, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1H, CO_2CH_2), 2.26 (ddd, $J = 13.1, 8.8, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.16 (s, 2H, NO_2CCH_2), 2.02 (ddd, $J = 15.4, 3.5, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.33 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 71.6, 65.6, 30.7, 27.0, 21.5, 19.0; HRMS (MAB) calculated for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$ $[\text{M}+1]^+$: 172.06098, found: 172.06187; Elem. Anal. calculated for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$: C 49.12, H 5.30, N 8.18, found: C 49.11, H 5.33, N 7.99; FTIR (neat) 1721, 1544, 1303, 1218, 1122 cm^{-1} .



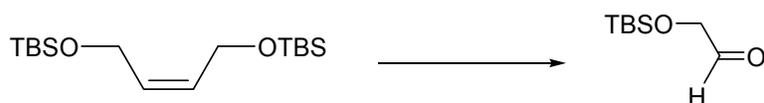
7-Methyl-1-nitro-3-oxa-bicyclo[5.1.0]octan-2-one (31e). White crystalline solid (60 mg, 95 %): $R_f = 0.39$ (2:5 EtOAc/hexanes); mp 136–137 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43–4.39 (m, 2H, CO_2CH_2), 2.30–2.24 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NO_2CCH_2), 2.11–2.00 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.93–1.83 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NO_2CCH_2), 1.32 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$), 1.07–0.99 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 73.0, 65.6, 32.2, 28.8 (2C), 23.0, 14.4; HRMS $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+1]^+$: 186.0764, found: 186.0761; IR (neat) 1736, 1532, 1341, 1255 cm^{-1} .



Nitro-3-oxa-bicyclo[5.1.0]octan-2-one (31f). Yellowish oil (59 mg, 65 %): $R_f = 0.11$ (1:6 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.47–4.42 (m, 2H, CO_2CH_2), 2.47 (dt, $J = 28.1, 7.8$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.36 (m, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 2.29–2.06 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{NO}_2\text{CCH}_2$), 1.90–1.79 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.53 (dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 1H, NO_2CCH_2), 1.03–0.86 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 66.7, 65.0, 26.6, 23.9, 23.8, 22.8; HRMS $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$ calculated for $[\text{M}+1]^+$: 172.0532, found: 172.0604; IR (thin film) 2926, 1747, 1546, 1348, 1324, 1255, 1185, 1137, 1062 cm^{-1} .



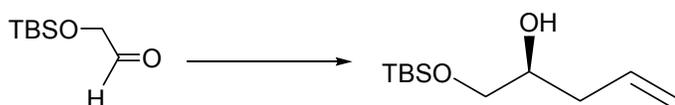
1,4-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-ene: The next two reaction procedures were modified as follow.³¹ A solution of 2-butene-1,4-diol (1.0 g, 11.3 mmol) and imidazole (3.1 g, 45.4 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) was cooled to 0 °C with stirring under argon atmosphere and a solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.1 g, 27.2 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (548 mg, 4.5 mmol) in dry CH₂Cl₂ (45 mL) at 0 °C was added via cannula. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 18 h. Then, distilled water (125 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:50) afforded the desired bi-protected alkene (3.6 g, 98 %) as a colourless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.55 (bt, 2H, *J* = 3.5, CH₂(CH)₂CH₂), 4.23 (d, 4H, *J* = 3.5, CH₂(CH)₂CH₂), 0.90 (s, 18H, (CH₃)₃CSi), 0.07 (s, 12H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR: 130.2, 59.6, 25.9, 18.3, -5.2; FTIR (thin film): 2955, 2857, 1472, 1405, 1389 cm⁻¹.



(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde (32): A solution of 1,4-bis-(*tert*-butyldimethyl-silyloxy)but-2-ene (11.8 g, 37.2 mmol) in dry CH₂Cl₂ (200 mL) was cooled to -78 °C and a mixture of ozone/O₂ was bubbled in the solution until the solution turned blue. Argon was bubbled through the solution until the reaction mixture turned colourless and this procedure was repeated twice. Triphenylphosphine (11.7 g, 44.7 mmol) was then added to the cold solution and the mixture was warmed to room temperature and stirred under argon atmosphere for 3 h. The solvent was

(31) Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (11), 4215–4234.

removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:20) to yield **32** (11.8 g, 91 %) as a colourless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.70 (s, 1H, CHO), 4.22 (s, 2H, TBDMSOCH_2), 0.93 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.11 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); ^{13}C NMR: 202.3, 69.6, 25.7, 18.3, -5.4 ; FTIR (thin film) 3458, 2952, 2858, 1740 (s) cm^{-1} .



(S)-1-[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)pent-4-ene-1,2-diol (33): This Keck allylation was modified as follows.³² To a suspension of dry molecular sieves (12.0 g, dried in oven at 120 °C for 24 h) in dry DCM (50 mL) was added (*S*)-binaphthol (1.6 g, 5.7 mmol), TFA (1 M in dry DCM, 85 μL , 85 μmol) and freshly distilled $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (804.0 mg, 2.8 mmol). The mixture was then refluxed (the solution becomes red-brown) and after 1 h, the solution was let to cool down to room temperature. The acetaldehyde **32** (4.9 g, 28.0 mmol) is then added and the mixture is stirred 15 min. After cooling down the solution to -78 °C, allyltributylstannane (14.0 g, 42.4 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to -40 °C for 4 days. Brine (100 mL) was added and the solution was warmed to room temperature gradually. After 1 h, the mixture was filtered on a Celite pad and the aqueous layer was extracted 4 times with DCM. Then the organic layer was dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:10 to 1:20) afforded **33** (5.5 g, 89 %, 97% *ee*) as a colourless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.4$ (c 4.8, CHCl_3) (see next page for detailed chromatographs); $R_f = 0.26$ (1:9 EtOAc/hexanes); ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.1, 7.1$, Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 5.10–5.02 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 3.66 (dddd, $J = 6.6, 6.6, 6.6, 3.8$ Hz, 1H, TBSOCH_2CH), 3.58 (dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 1H, TBSOCH_2CH), 3.42 (dd, $J =$

(32) Keck, G. E.; Tarbet, K. H; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467–8468.

9.9, 6.9 Hz, 1H, TBSOCH₂CH), 2.44 (br, 1H, OH), 2.19 (dd, *J* = 5.2, 5.2 Hz, 2H, CH₂CHCH₂), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 134.6, 117.5, 71.3, 66.7, 37.8, 26.0, 18.4, -5.2; HRMS C₁₁H₂₄O₂Si calculated for [M]⁺: 217.1618, found: 217.1627; FTIR (thin film) 3436, 3078, 2929, 2858, 1642, 1472, 1256, 1111 (s) cm⁻¹. Analytical data obtained are corresponding to those described in literature.³³ The absolute stereochemistry of **33** was determined by comparison with the reported optical activity.³⁴

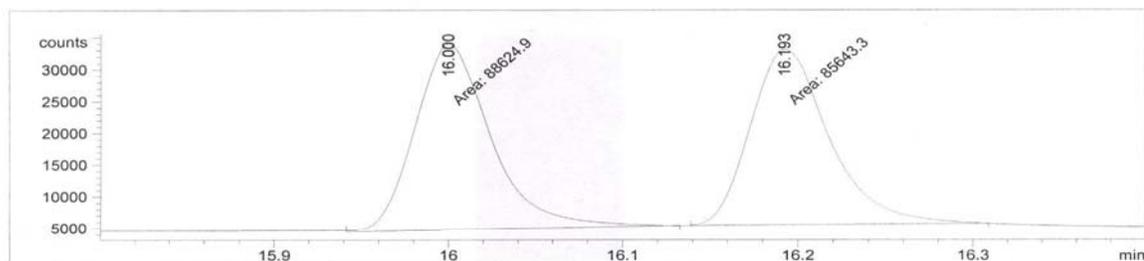
Procedure for the one-pot preparation of *rac*-1-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)pent-4-ene-1,2-diol (33**):** A solution of 1,4-bis-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)but-2-ene (510.0 mg, 1.6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled to -78 °C and a mixture of ozone/O₂ was bubbled in the solution until the solution turned blue. Argon was then bubbled through the solution until the reaction mixture turned colourless and this procedure was repeated twice. Then allylmagnesium bromide (1 M in Et₂O) (4.7 mL, 4.7 mmol) was added to the cold solution and the mixture was warmed to room temperature and stirred under argon atmosphere for 6 h. Water (20 mL) and a saturated solution of NH₄Cl (5 mL) was then added and the aqueous layer was extracted 3 times using DCM. After combination of the organic species, drying and removal of the DCM *in vacuo*, the oily residue was purified by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:50 to 1:20) and afforded racemic **33** (341 mg, 99 %) as a colourless oil.

(33) Hall, D. G. ; Lachance, H; Lu, X.; Gravel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160–10161.

(34) Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Straub, J. A.; Palkowitz, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117–4126.

GC chromatogram of 33: racemic + enantioenriched

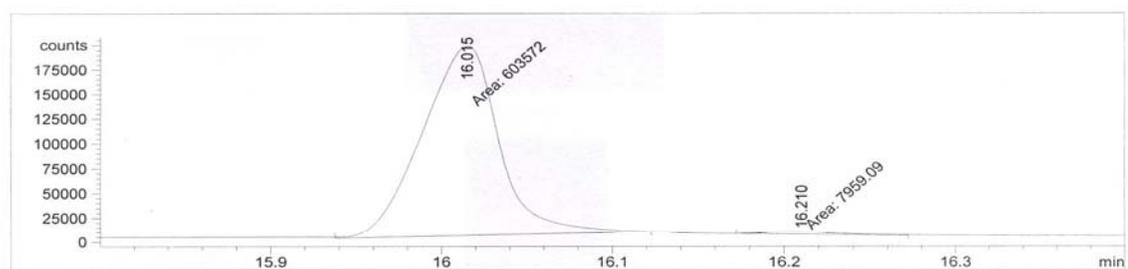
(Analytical Gas Chromatography, Gamma-Dex column, 50 °C isotherm, 30 min),
 t_r 16.015 min (major enantiomer), t_r 16.210 min (minor enantiomer).



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	16.000	MM	0.0503	8.86249e4	2.93682e4	50.85546
2	16.193	MM	0.0518	8.56433e4	2.75761e4	49.14454

Totals : 1.74268e5 5.69443e4

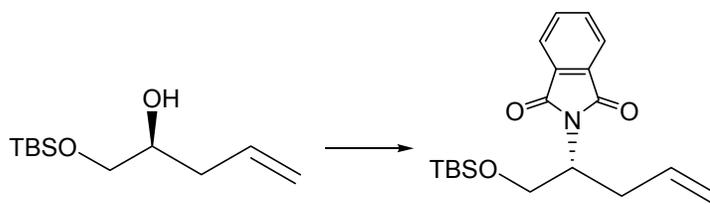
Results obtained with enhanced integrator!



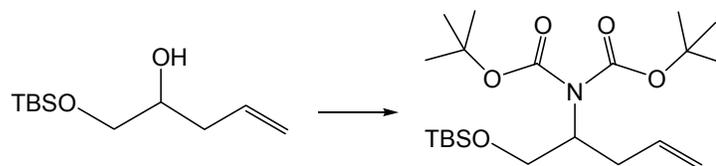
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	16.015	MM	0.0521	6.03572e5	1.92906e5	98.69850
2	16.210	MM	0.0519	7959.09326	2553.50952	1.30150

Totals : 6.11531e5 1.95460e5

Results obtained with enhanced integrator!

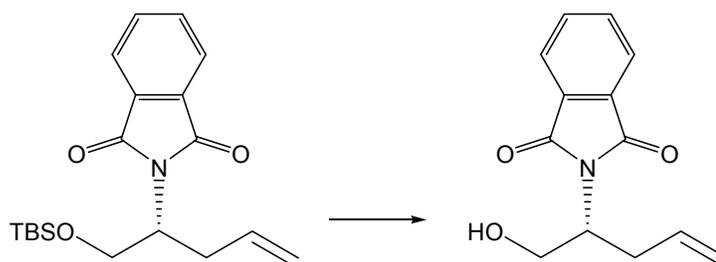


(R)-2-[1-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]pent-4-ene-2-yl]-1H-isoindole-1,3 (2H)-dione: To a cooled solution (0 °C) of **33** (39.9 g, 180.2 mmol), phthalimide (31.8 g, 216.0 mmol) and PPh₃ (56.6 g, 216.0 mmol) in dry THF (500 mL) was added dropwise over a period of 30 min a solution of DIAD (43.7 g, 216.0 mmol) in dry THF (500 mL). The mixture was let stirred 1 h at 0 °C and was gradually warmed to room temperature for 18 h. The solution was then filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:9) afforded the *N*-Phtalimide alkene (54.2 g, 87 %) as a pale yellow oil: $[\alpha]_D^{20}$ -8.0 (c 0.5, CHCl₃); R_f = 0.28 (1:9 EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H, phth), 7.67 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H, phth), 5.74–5.65 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.03 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 4.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 4.42 (m, 1H, TBSOCH₂CH), 4.02 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H, TBSOCH₂CH), 3.84 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H, TBSOCH₂CH), 2.76–2.69 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 2.55–2.49 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 0.73 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), -0.03 (s, 3H, (CH₃)₂Si), -0.09 (s, 3H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 134.4, 134.0, 132.1, 123.2, 118.1, 62.6, 53.5, 33.2, 25.8, 18.2, -5.3, -5.4; Calculated elem. anal. for C₁₉H₂₇NO₃Si: C, 66.1; H, 7.9; N, 4.1; O, 13.9; Si, 8.1; found: C, 66.0; H, 8.2; N, 4.0; FTIR (thin film) 2928, 2856, 1774, 1708, 1371, 1111, 836 (s) cm⁻¹.



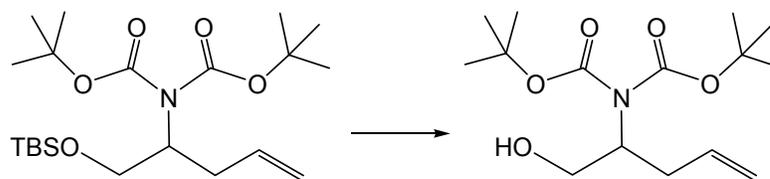
1-[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy]-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pent-4-

ene: This protocol and the number of equivalents of reagents (PPh₃, DIAD, THF) used refers to the synthesis of (*R*)-2-[1-({[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}pent-4-enyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione. Instead of phthalimide, di-*tert*-butyl imino dicarboxylate was used (2 equivalents). Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:200 to 1:100) afforded the *N*-diBoc alkene (847 mg, 32 %) as a colourless oil: $R_f = 0.82$ (1:9 EtOAc/Hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.74–5.65 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 5.09 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 5.02 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 4.32 (m, 1*H*, TBSOCH₂CH), 3.92 (m, 1*H*, TBSOCH₂CH), 3.65 (m, 1*H*, TBSOCH₂CH), 2.50–2.42 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 2.39–2.31 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 1.48 (s, 18*H*, (CH₃)₃CO), 0.86 (s, 9*H*, (CH₃)₃CSi), 0.03 (s, 6*H*, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 135.6, 117.5, 82.5, 64.2, 59.1, 34.3, 28.7, 26.5, 18.6, – 5.3; HRMS C₂₁H₄₁NO₅Si calculated for [M]⁺: 415,2754, found: 415,2646; FTIR (thin film) 2930, 2857, 1740, 1700, 1348, 1129, 837 (s) cm⁻¹.



(*R*)-2-(1-Hydroxypent-4-enyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (34): To a round-bottom flask containing the *N*-phthalimide alkene (2.7 g, 7.8 mmol) is added 20 mL of an acidic solution of dioxane/HCl_{conc}/H₂O in a ratio of 93:5:2, respectively. The mixture was let stirred for 18 h at room temperature under an inert atmosphere of

argon and was diluted by adding water (50 mL). The organic layer was then separated and the aqueous layer was extracted 4 times using DCM (50 mL). Then the organic layer was dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2 to 1:1) afforded **34** (1.76 g, 97 %, 97 % *ee*) as a colourless oil: $[\alpha]_D^{20}$ -2.2 (c 0.9, CHCl₃) (see next page for detailed chromatographs); R_f = 0.45 (1:1 EtOAc/hexanes); ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, phth), 7.67 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 2H, phth), 5.76–5.65 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.02 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 4.94 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 4.44–4.37 (m, 1H, HOCH₂CH), 4.04 (dd, J = 11.8, 7.6 Hz, 1H, HOCH₂CH), 3.88 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H, HOCH₂CH), 2.94 (br, 1H, OH), 2.71–2.64 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 2.56–2.50 (m, 1H, CH₂CHCH₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 134.3, 134.0, 131.8, 123.5, 118.5, 63.2, 53.6, 33.3; HRMS C₁₃H₁₃NO₃ calculated for [M]⁺: 232.0968, found: 232.0976; FTIR (thin film) 3462, 2938, 1771, 1700, 1393, 1370 cm⁻¹.



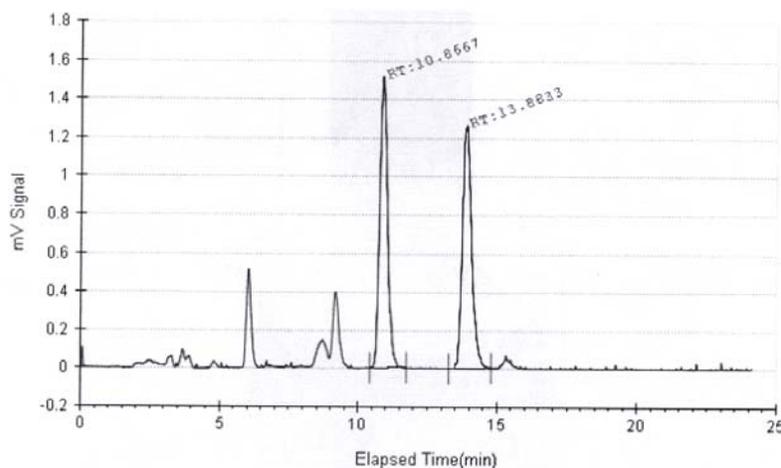
(Bis (tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enol (35) : The literature procedure was modified as follows.³⁵ To a round-bottom flask containing the corresponding *N*-di-*t*-butyl carbamate alkene (250.0 mg, 0.6 mmol) is added THF (2.8 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. To this mixture was added the HF/pyridine mix (0.94 mL) in a 7:3 ratio respectively and the mixture was let stirred for 1 h after warming to room temperature. Then, Et₂O (10.0 mL) followed by a saturated solution of NaHCO₃ (1.0 mL) were added to the reaction mixture and after 1 h, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 4 times using Et₂O. Then the

(35) Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601–1603.

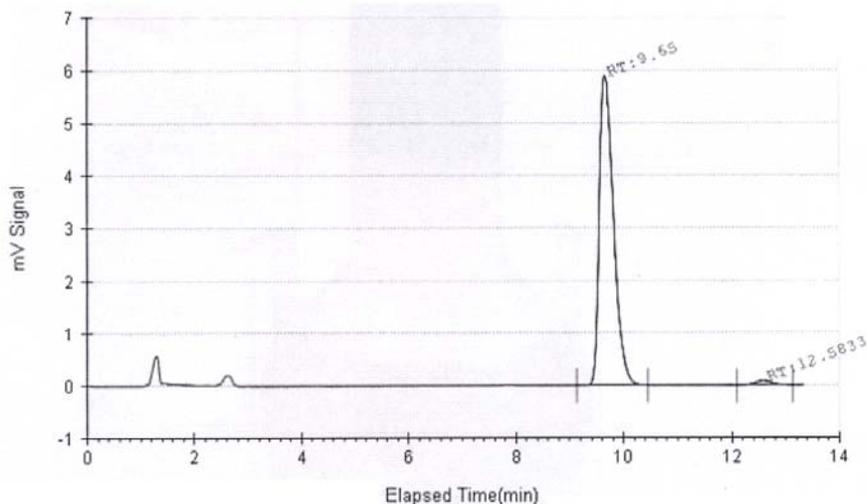
organic layer was dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2) afforded **35** (180 mg, 99 %) as a colourless oil: $R_f = 0.23$ (1:9 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78–5.70 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.12–5.08 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.07–5.02 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 4.34 (m, 1H, HOCH_2CH), 3.82–3.73 (m, 2H, HOCH_2CH), 3.08 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H, OH), 2.54–2.48 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.45–2.35 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.48 (s, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 134.9, 117.8, 83.3, 64.4, 58.6, 33.3, 28.0; HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ calculated for $[\text{M}]^+$: 301.1889, found: 301.1787; FTIR (thin film) 3444, 2979, 2933, 1738, 1699, 1393, 1367, 1347, 1229, 1172 cm^{-1} .

SFC chromatogram of **34**: racemic + enantioenriched

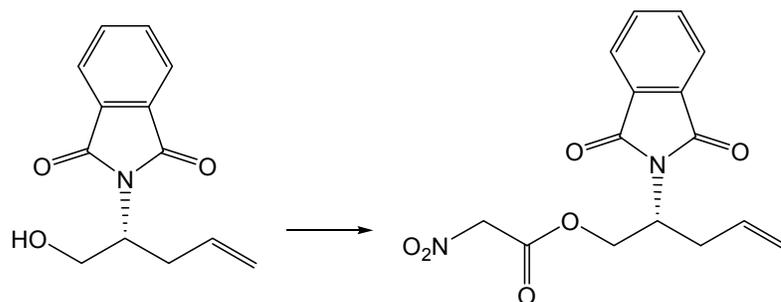
(SFC Chiralpak AD–H column, 7.0 % MeOH, 1 mL/min, 150 bar), t_r 9.6500 min (major enantiomer), t_r 12.5833 min (minor enantiomer).



Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	50.454	29.7013	10.8667 min
Peak2	49.546	29.1668	13.8833 min

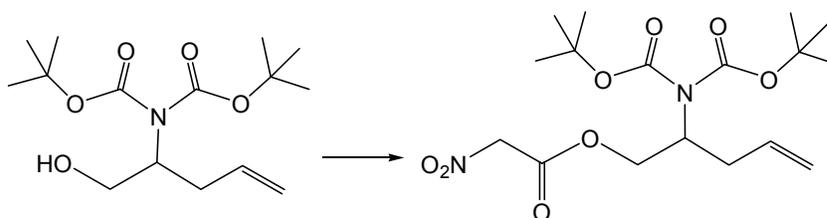


Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	98.4003	108.3033	9.65 min
Peak2	1.5997	1.7607	12.5833 min

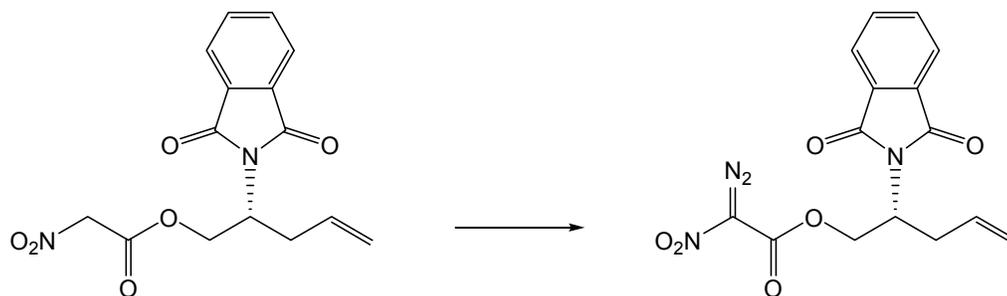


(R)-2-(1.3-Dioxo-1.3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)pent-4-ene-1-yl-2-nitroacetate (36): The literature procedure was modified as follows.²⁵ A solution of **34** (1.9 g, 8.0 mmol) in dry THF (50 mL) was cooled to $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ and α -nitroacetic acid (1.0 g, 9.7 mmol) was then added. The solution was let stirred for 5 min. Then, to this solution was added drop-wise over a period of 20 min a combination of DCC in dry THF (20 mL) and the solution is warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 18 h, the solution is warmed to room temperature and the solvent were removed *in vacuo*. EtOAc (20 mL) is added and the suspension is filtered on a Celite pad. After concentration under reduced pressure, purification of the yellowish crude oil by flash chromatography using

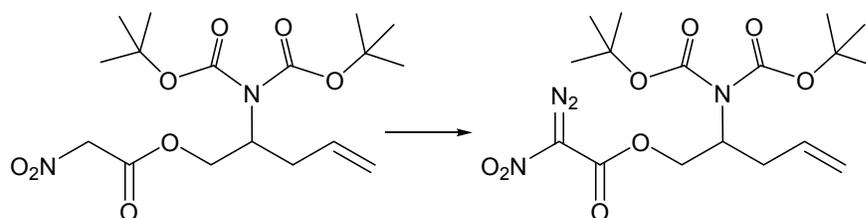
EtOAc/hexanes (1:2 to 2:5) afforded **36** (2.2 g, 85 %) as a pale yellow oil: $[\alpha]_D^{20}$ -5.9 (c 0.85, CHCl_3); $R_f = 0.26$ (1:2 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 2H, phth), 7.71 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H, phth), 5.73–5.62 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.08 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 5.08 (s, 2H, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 4.73–4.68 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.62–4.55 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH} + \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.83–2.76 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.61–2.55 (m, 1H, CH_2CHCH_2); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 161.7, 134.4, 132.8, 131.7, 123.6, 119.4, 76.1, 65.8, 49.8, 33.2; Calculated elem. anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 56.60; H, 4.43; N, 8.80; O, 30.16; found: C, 56.6; H, 4.2; N, 8.7; FTIR (thin film) 1759, 1708, 1563, 1372, 1191 cm^{-1} .



2-[Bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pent-4-ene-1-yl-2-nitroacetate (37): This protocol and the number of equivalents of reagents used refers to the synthesis of **36**. Instead of **34**, **35** was used. Purification of the yellowish crude oil by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:4 to 1:3) afforded **37** (225 mg, 88 %) as a pale yellow oil: $R_f = 0.58$ (1:2 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73–5.62 (dddd, $J = 17.7, 7.6, 7.6, 2.8$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 5.13–5.05 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 5.13 (s, 2H, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4.59–4.49 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH} + \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.41 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.58–2.51 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.40–2.32 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.47 (s, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 153.1, 133.4, 118.4, 82.7, 75.7, 66.9, 54.4, 33.6, 28.0; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ calculated for $[\text{M}]^+$: 388.1846, found: 388.1746; FTIR (thin film) 2981, 2935, 1761, 1740, 1701, 1568, 1369, 1354, 1233, 1172, 1131 cm^{-1} .

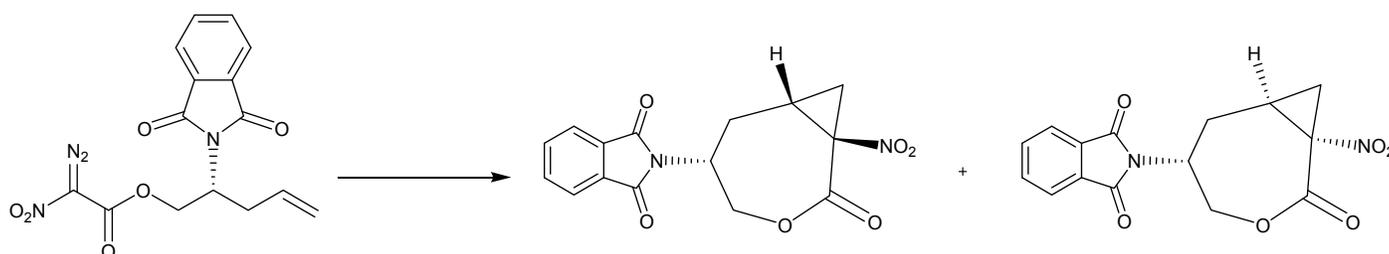


(*R*)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)pent-4-enyl-2-diazo-2-nitroacetate (38**):** The literature procedure was modified as follows.²⁷ A solution of **36** (2.2 g, 6.9 mmol) in dry MeCN (30 mL) was cooled to 0 °C and to this mixture was added a solution of TfN₃ 0.35 M in hexanes (23.2 mL, 8.2 mmol) and dropwise over a period of 15 min was added freshly distilled pyridine (1.1 g, 13.7 mmol). The reaction was let stirred overnight at 0 °C and was warmed to room temperature before the removal of solvent under reduce pressure in an aluminum foil paper. Purification of the yellowish crude oil by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2) afforded **38** (2.1 g, 87 %) as a pale yellow oil witch crystallize into a pale yellow solid: $[\alpha]_D^{20} + 8.22$ (c 0.73, CHCl₃); mp 81–83 °C; $R_f = 0.28$ (1:2) EtOAc/hexanes); ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 2*H*, phth), 7.71 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2*H*, phth), 5.75–5.64 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 5.11 (d, $J = 17.0$ Hz, 1*H*, CH₂CHCH₂), 5.03 (d, $J = 10.2$ Hz, 1*H*, CH₂CHCH₂), 4.74–4.57 (m, 3*H*, CO₂CH₂CH + CO₂CH₂CH), 2.89–2.81 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂), 2.66–2.59 (m, 1*H*, CH₂CHCH₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 155.3, 134.6, 132.8, 131.6, 123.7, 119.4, 65.7, 50.1, 33.0; HRMS C₁₅H₁₂N₄O₆ calculated for [M + Na]⁺: 367.0649, found: 367.0645; FTIR (neat) 2149, 1747, 1708, 1517, 1386, 1323 cm⁻¹.



2-[Bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pent-4-enyl-diazo-2-nitro-2-acetate (39):

This protocol and the number of equivalents of reagents used refers to the synthesis of **38**. Instead of **36**, **37** was used. Purification of the yellowish crude oil by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:9) afforded **39** (166 mg, 74 %) as a pale yellow oil: $R_f = 0.48$ (1:4) EtOAc/ Hexanes); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80–5.69 (dddd, $J = 17.0, 7.1, 7.1, 3.0$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 5.12 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 4.65 (dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.55 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.49 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.61–2.53 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.45–2.36 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.48 (s, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$); $\text{NMR } ^{13}\text{C}$: (100 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 153.1, 133.4, 118.4, 82.9, 66.7, 54.7, 33.9, 27.7, 0.80; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ calculated for $[\text{M}]^+$: 414.1751, found: 414.1659; FTIR (thin film) 2981, 2146, 1752, 1700, 1525, 1354, 1322, 1130 cm^{-1} .



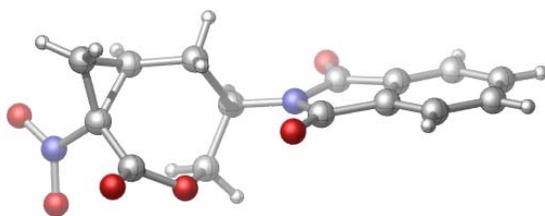
(+)-2-[(1R, 5R, 7R)-1-Nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (40a): To a solution of **38** (1.0 g, 2.9 mmol) in dry DCM (0.005M, 600 mL) under an atmosphere of argon and stored over an aluminum foil paper is added at room temperature the catalyst $[\text{Rh}(\text{1-adaman})_2]_2$ (26.70 mg, 0.03 mmol) in

one portion. After 30 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and EtOAc was added. NMR ^1H of the crude mixture indicates a diastereoisomeric ratio of 5:1 (**40a** / **40b**). After cooling at $-15\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h, the white solid formed was filtrated to obtain 49 % (428 mg) of **40a** as a white solid and a sole diastereoisomer. The solvent was then removed from the filtrate and purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2) afforded isolated isomers **40a** (173 mg, 65 %) and **40b** (174 mg, 19 %) as white solids. A single precipitation of **40a** by adding EtOAc in the crude reaction mixture can also be used without decreasing of the yield with acceptable analytical properties. The relative configuration was determined by X-ray analysis (see crystallographic data). The enantiomeric excess of **40a** was established to be of 96 % but can be easily increased to $> 99\%$ by using a second recrystallization in EtOAc (160 mg, 60 % as final yield from the crude reaction mixture) (see next page for detailed chromatographs): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 30.6$ (c 0.92, CHCl_3); mp $243\text{--}245\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0.29$ (1:1 EtOAc/hexanes); ^1H NMR: (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_2\text{Cl}_2$) δ 7.83 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H, phth), 7.75 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H, phth), 4.81–4.76 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.39–4.35 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.53–2.44 (m, 2H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.32–2.23 (m, 2H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.67 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CH}$); ^{13}C NMR: (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 168.1, 162.7, 135.0, 132.0, 123.9, 70.9, 68.0, 48.7, 27.8, 27.5, 24.5; Calculated elem. anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 56.96; H, 3.82; N, 8.86; O, 30.35; found: C, 56.7; H, 3.5; N, 8.8; TFIR (neat) 1750, 1712, 1544, 1353 cm^{-1} .

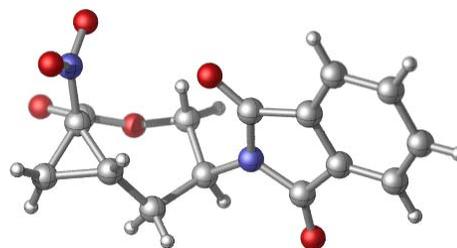
(+)-2-[(1R, 5R, 7S)-1-Nitro-2-oxo-3-oxabicyclo[5.1.0]oct-5-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (40b): Obtained in the flash purification of **40a** as described. White solid. The relative configuration was determined by X-ray analysis (see crystallographic data): mp $205\text{--}206\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0.33$ (1:1 EtOAc/hexanes); ^1H NMR: (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.86 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 2H, phth), 7.78 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H, phth), 5.17 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.91 (ddd, $J = 11.8, 7.0, 6.2$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.26 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.99–2.90

(m, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.58 (dd, $J = 16.4, 5.4$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.43 (dd, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.58–1.51 (m, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.47 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 168.5, 163.2, 135.2, 132.0, 124.1, 68.2, 64.2, 46.4, 32.3, 27.8, 24.4; Calculated elem. anal. for C₁₅H₁₂N₂O₆: C, 56.93; H, 3.84; N, 8.82; O, 30.30; found: C, 56.7; H, 3.8; N, 8.8; FTIR (neat) 1753, 1707, 1544, 1380, 1350, 719 cm⁻¹.

Trans-Isomer **40a**

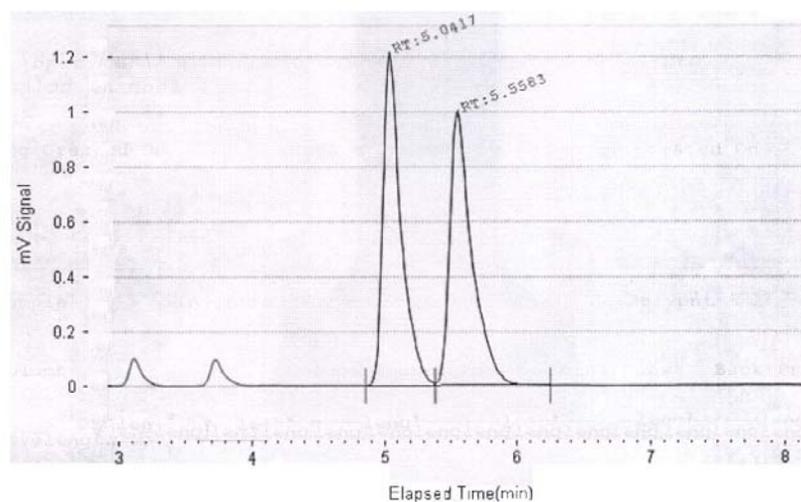


Cis-Isomer **40b**

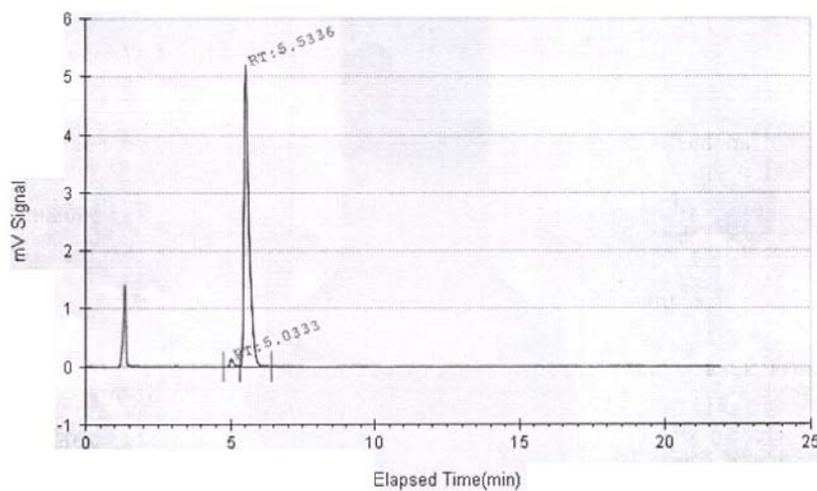


SFC chromatogram of 40a: racemic + enantioenriched

(SFC Chiralcel OJ-H column, 20 % MeOH, 3 mL/min, 150 bar), t_r 9.6500 min (major enantiomer), t_r 12.5833 min (minor enantiomer).

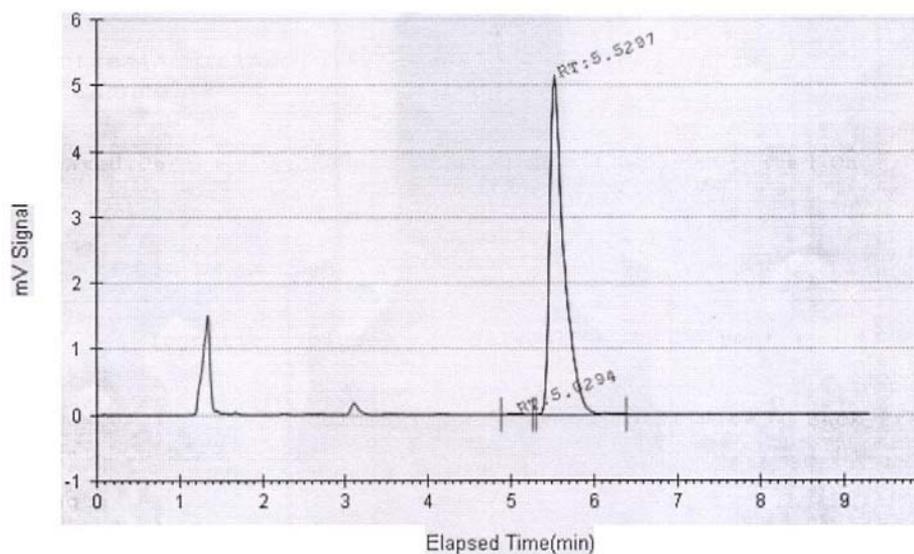


Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	49.8077	11.3525	5.0417 min
Peak3	50.1923	11.4401	5.5583 min

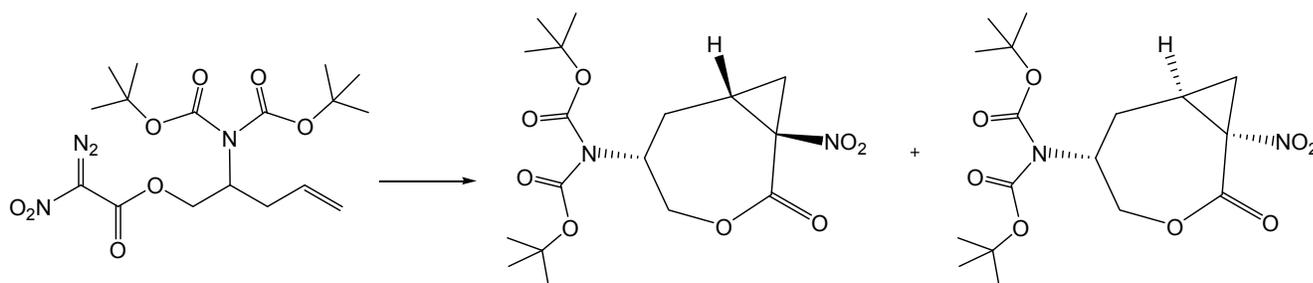


Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	1.8693	1.1704	5.0333 min
Peak3	98.1307	61.4388	5.5336 min

After one crystallisation of 40a in EtOAc:

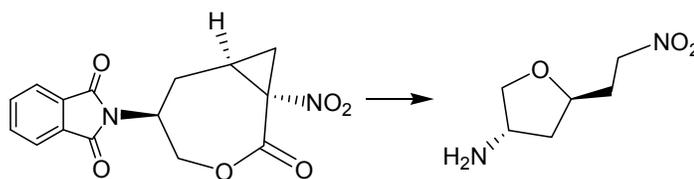


Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	0.0989	0.0602	5.0294 min
Peak2	99.9011	60.7961	5.5297 min



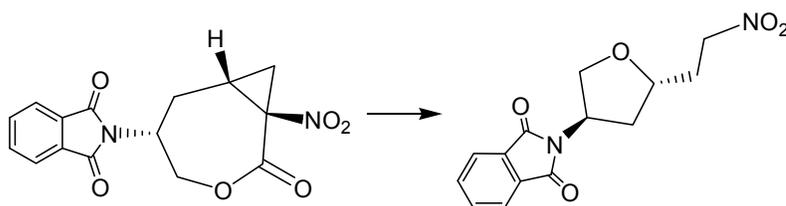
di-tert-Butyl [(1R, 5R, 7R)-1-nitro-2-oxo-3-oxabicyclo [5.1.0] oct-5-yl] imido dicarbonate (41a): This protocol and the number of equivalents of reagents used refer to the synthesis of **40**. Instead of **38**, **39** was used. In the crude mixture, a ratio of 5.1:1 (**41a/41b**) has been observed. No precipitation of the major diastereoisomer has been possible in hexanes, EtOAc, ether, petroleum ether and pentane. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:4) afforded a mixture of the two

diastereoisomers **41a** and **41b** (63 mg, 43 %) as colourless oils. Subsequent purification using preparative HPLC on ‘normal phase’ C⁸ silica gel and 30 % MeOH/MeCN as eluting system affords **41a** as viscous colourless oil. The isomer **41b** has not been isolated (not observed during the chromatography): $R_f = 0.42$ (1:4 EtOAc/hexanes); ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.76–4.65 (m, 2H, CO₂CH₂CH), 4.46–4.42 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CO₂CH₂CH), 2.56–2.49 (dt, 1H, $J = 14.6, 5.0$ Hz, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.43–2.38 (dd, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.28–2.19 (m, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.68–1.59 (m, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.54 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CH), 1.48 (s, 18H, (CH₃)₃CO); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 153.2, 84.6, 71.0, 68.4, 53.8, 30.3, 28.8, 27.9, 24.5; HRMS C₁₇H₂₆N₂O₈ calculated for [M]⁺: 386.1689, found: 386.1617; IR (thin film) 2979, 2935, 1744, 1703, 1547, 1460, 1368, 1351, 1243, 1167, 1136 cm⁻¹.



(±)-5-(2-Nitroethyl)tetrahydrofuran-3-amine (**42**): To a solution of **40a** (100.0 mg, 0.3 mmol) in dry THF (6.0 mL) under an atmosphere of argon is added at room temperature a solution of LiOH 1 M_{aq.} (1.0 mL, 1.0 mmol) in one portion. The reaction mixture was heated to reflux and after 18 h, a second addition of LiOH 1 M_{aq.} (1.0 mL, 1.0 mmol) was added. It is noteworthy to observe the formation of **44** after the first 18 h and before the second addition. After an additional 18 h, the solution was cooled to room temperature and was concentrated using lyophilisation system (freeze-drying). The crude mixture was first purified using preparative TLC plates pre-treated with TEA (first elution system: 1:2 MeOH/DCM; second elution system: 1:4 MeOH/DCM). Analytically pure **42** was finally obtained as a yellowish oil by flash chromatography using MeOH/DCM (1:9) (27 mg, 53 %): $R_f = 0.26$ (1:9 MeOH/DCM); ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, NO₂CH₂),

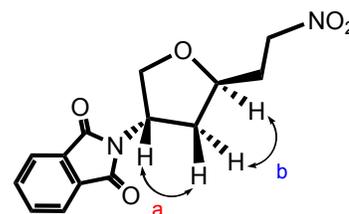
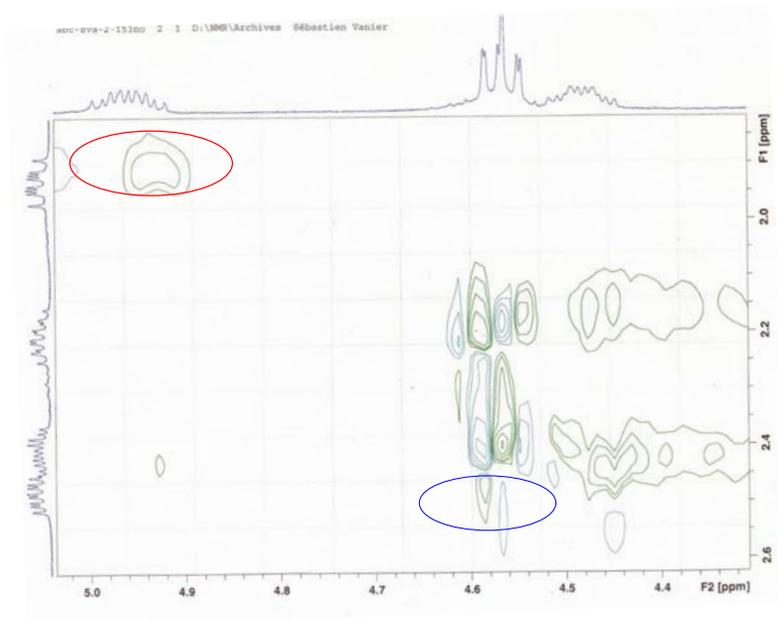
4.18–4.12 (m, 1H, OCH), 3.96 (dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, 1H, OCH₂), 3.62–3.57 (m, 1H, NH₂CH), 3.45 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H, OCH₂), 2.26–2.19 (m, 1H, NO₂CH₂CH₂CH), 2.14–2.05 (m, 2H, NO₂CH₂CH₂), 1.92–1.78 (m, 2H, NO₂CH₂CH₂CHCH₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 76.4, 71.6, 53.0, 37.7, 33.4, 9.3; HRMS C₆H₁₂N₂O₃ calculated for [M]⁺: 161.0926, found: 161.0921; FTIR (thin film) 3210, 2926, 2603, 1667, 1549, 1474, 1396, 1172, 1035, 807 cm⁻¹.

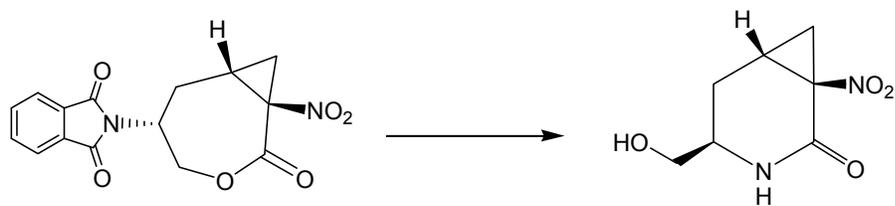


(±)-2-(5-(2-Nitroethyl)tetrahydrofuran-3-yl) isoindolin-1,3-dione (43): The literature procedure was modified as follows.³⁶ To a solution of **40a** (31.0 mg, 0.1 mmol) in dry DCE (2.0 mL) under an atmosphere of argon is added at room temperature trimethyltin hydroxide (TMTOH) (19.0 mg, 0.1 mmol) in one portion. The reaction mixture was heated to 70 °C and after 2 h, a second equivalent of TMTOH (19.0 mg, 0.1 mmol) was added. After 2 h, the solution was cooled to room temperature and KHSO₄ 0.01 N (2.0 mL) was added. The aqueous layer was extracted twice after what the combined organic layers were washed 5 times with KHSO₄ 0.01 N (2.0 mL). Then the organic layer was dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2) afforded **43** (15 mg, 55 %). The relative configuration was determined by NOESY experiment (see next page for spectral data): $R_f = 0.61$ (1:1 EtOAc/hexanes); ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 2H, phth), 7.73 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H, phth), 5.00–4.89 (m, 1H, NCH), 4.56 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 2.0$ Hz, 2H, NO₂CH₂CH), 4.52–4.45 (m, 1H, OCHCH₂), 4.14 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, OCH₂), 3.90 (dd,

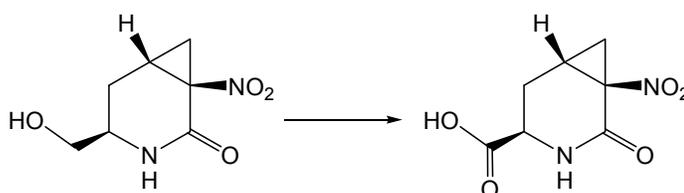
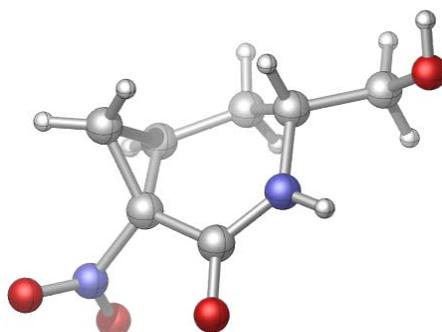
(36) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H; Safina, B. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.

$J = 9.9, 2.1$ Hz, 1H, OCH₂), 2.53–2.37 (m, 2H, NO₂CH₂CH₂), 2.25–2.15 (ddt, 1H, $J = 8.8, 6.7, 2.1$ Hz, NO₂CH₂CH₂), 1.97–1.89 (ddd, $J = 13.1, 11.0, 8.5$ Hz, 2H, NO₂CH₂CH₂CHCH₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 134.6, 131.6, 123.3, 76.4, 72.6, 70.0, 49.6, 35.8, 32.3; HRMS C₁₄H₁₄N₂O₅ calculated for [M]⁺: 290.0903, found: 290.0985; FTIR (thin film) 2923, 2853, 1771, 1697, 1542, 1379, 1094, 1033, 720 cm⁻¹.





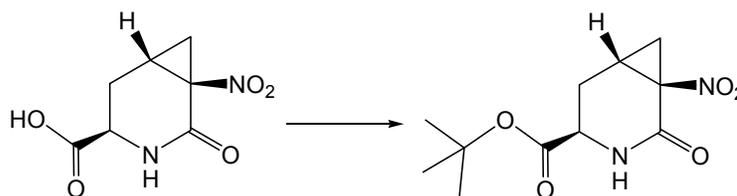
(-)-(1R, 4R, 6R)-4-(Hydroxymethyl)-1-nitro-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (44): To a suspension of **40a** (311.0 mg, 1.0 mmol) in a 1:1 mixture of dry DCM (1.3 mL) and EtOH (1.3 mL) under an atmosphere of argon was added at room temperature a 1 M solution of NaOH in EtOH (1.0 mL, 1.0 mmol). After 3 h, the solution was homogenous and 15 h later, a white precipitate has been formed. The suspension was then treated with KHSO₄ 0.01 M (1.0 mL) and water (2.0 mL) and the aqueous layer was extracted 4 times with EtOAc (25 mL). Then the organic layers were combined, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using MeOH/DCM (1:20) afforded **44** (178 mg, 97 %) as an off-white solid. The relative configuration was determined by X-ray analysis (see crystallographic data): $[\alpha]_D^{20} - 48.8$ (c 0.41, Acetone); $R_f = 0.31$ (1:20 MeOH/DCM); mp 146–147 °C; ¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 3.61 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, HOCH₂CH), 3.48 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H, HOCH₂CH), 3.30–3.27 (m, 1H, HOCH₂CH), 2.47–2.44 (m, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.30 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.06 (ddd, $J = 14.0, 4.6, 2.7$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.96 (ddd, $J = 14.4, 10.8, 3.8$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.86 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CD₃OD) δ 167.0, 66.8, 64.8, 51.8, 26.5, 24.0, 17.9; HRMS C₇H₁₀N₂O₄ calculated for $[M + H]^+$: 187.0713, found: 187.0713; FTIR (neat) 3311, 2937, 1665, 1535, 1441, 1360 cm⁻¹.

X-Ray of compound **44****(-)-(1R, 4R, 6R)-1-Nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-4-carboxylic acid:**

The literature procedure was modified as follows.³⁷ A solution of **44** (600.0 mg, 3.2 mmol) in acetone (33.0 mL) was cooled to 0 °C and a solution of NaHCO₃ 15 % aq. (9.7 mL) was added under an atmosphere of argon. Then, NaBr (66.0 mg, 0.4 mmol) followed by TEMPO (free radical) (2 mol %, 10.0 mg, 0.1 mmol) were added to the cold mixture and finally, trichloroisocyanuric acid (1.5 g, 6.4 mmol) was added portion wise in a period of 20 min. The white heterogeneous mixture was then warmed to room temperature and let stirred at room temperature for 3 h. To this solution was then added 3-methyl-3-buten-1-ol (2.0 ml) and the reaction mixture was filtered on a Celite pad. After evaporation of the solvent, a saturated solution of Na₂CO₃ aq. (9.7 mL) was added and the aqueous layer was washed twice with EtOAc. The aqueous layer was then acidified to pH = 2–3 with HCl 1 N aq. and the aqueous were extracted 4 times with EtOAc. The organic layers were then combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*, affording the crude carboxylic

(37) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999–5001.

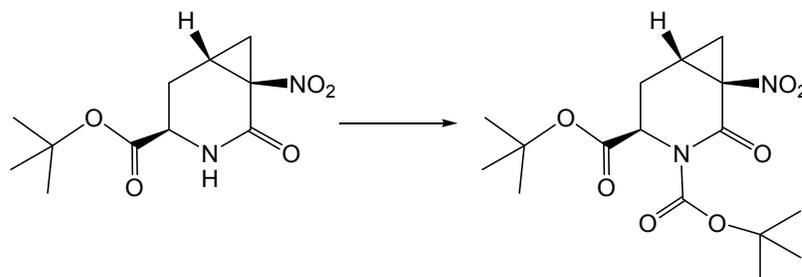
acid (684 mg) as a pale yellow solid which was used without further purification: $[\alpha]_D^{20} - 47.0$ (c 1.00, MeOH); $R_f = 0.22$ (1:10 MeOH/DCM); mp 154–157 °C (decomp.); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) δ 3.96 (dd, $J = 7.6, 6.6$ Hz, 1H, HO_2CCH), 2.55–2.45 (m, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.45–2.35 (m, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.33 (dd, $J = 11.8, 4.0$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 2.23 (ddd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.87 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CD_3OD) δ 172.0, 162.6, 68.8, 65.9, 31.3, 27.3, 26.2; HRMS $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$ calculated for $[\text{M} + \text{H}]^+$: 201.0506, found: 201.0508; FTIR (neat) 3318, 2919, 2850, 1709, 1676, 1540, 1259, 1070, 1039 cm^{-1} .



(–)-tert-Butyl (1R, 4R, 6R)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-4-carboxylate (45): The literature procedure was modified as follows.³⁸ To a flame dried round-bottom flask containing MgSO_4 (763.0 mg, 6.3 mmol, dried in a 100 °C for 48 h) under an inert atmosphere of argon was added dry DCM (7.0 mL) followed by concentrated H_2SO_4 18.2 M (87.0 μL , 1.6 mmol) and the resulting suspension was stirred for 15 min at room temperature. Then the crude carboxylic acid (318.0 mg, maximum 1.1 mmol) was added rapidly to the mixture, followed by freshly distilled *t*-BuOH (787.0 mg, 0.8 mL, 7.9 mmol). The solution was capped with a septum and let stirred 24 h at room temperature before adding a second equivalent of premixed MgSO_4 (152.6 mg, 1.3 mmol) and H_2SO_4 (17.0 μL , 0.3 mmol) in dry DCM (5.0 mL). After 48 h of stirring, saturated NaHCO_3 aq. (12.0 mL) was added dropwise to the mixture and after 10 min of stirring, the aqueous layer was extracted 4 times using

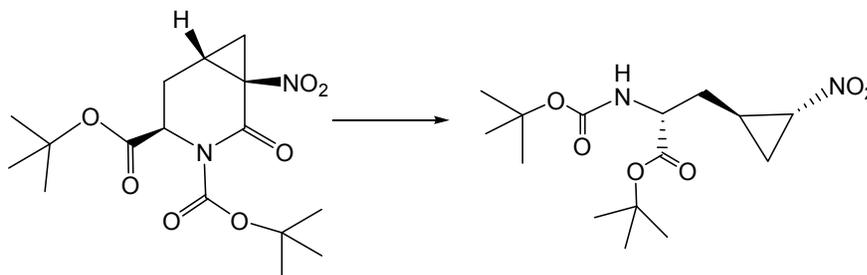
(38) Wright, S. W.; Hageman, D. L.; Wright, A. S.; McClure, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7345–7348.

DCM. Then the organic layers were combined, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:1 to 2:1) afforded **45** (192 mg, 70 %) as a off-white solid: $[\alpha]_D^{20} - 45.1$ (c 2.15, CHCl₃); $R_f = 0.35$ (3:2 EtOAc/hexanes); mp 119–121 °C; ¹H NMR: (400 MHz, CHCl₃) δ 6.45 (bs, 1H, NH), 3.71 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H, *t*-BuO₂CCH), 2.48–2.35 (m, 3H, NO₂CCH₂CHCH₂, NO₂CCH₂CHCH₂ and NO₂CCH₂CH), 2.23 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.70 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.45 (s, 9H, *t*-BuCO₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CHCl₃) δ 168.9, 163.6, 84.9, 65.5, 51.7, 28.9, 25.2, 23.5, 17.7; HRMS C₁₁H₁₆N₂O₅ calculated for [M + H]⁺: 257.1132, found: 257.1130; FTIR (neat) 3216, 2979, 1735, 1662, 1541, 1345, 1251, 1151, 845 cm⁻¹.

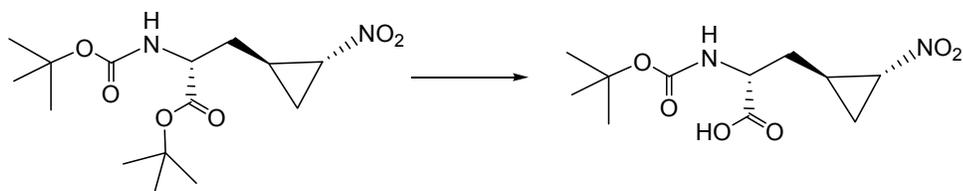


(-)-Di-*tert*-butyl (1R, 4R, 6R)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3,4-dicarboxylate (46): To a flame dried round-bottom flask containing **45** (104.0 mg, 0.4 mmol) was added dry MeCN (15.0 mL), di-*tert*-butyl-di-carbonate (Boc₂O) (107.0 mg, 0.5 mmol) and finally DMAP catalyst (5.0 mg, 0.04 mmol) and the resulting suspension was stirred at room temperature for 60 min. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to ~2 mL and directly purified by column chromatography using EtOAc/hexanes (1:3) as elution system to afford pure **46** (115 mg, 80 %) as a lightly yellowish oil: $[\alpha]_D^{20} - 51.9$ (c 0.62, CHCl₃); $R_f = 0.35$ (1:4 EtOAc/hexanes); ¹H NMR: (400 MHz, CHCl₃) δ 4.80 (dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H, *t*-BuO₂CCH), 2.90 (ddd, $J = 24.9, 5.6, 2.6$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.58–2.42 (m, 2H, NO₂CCH₂CHCH₂ and NO₂CCH₂CH), 1.80 (ddd, $J = 19.1, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.54 (s, 9H, *t*-BuO₂CN), 1.49 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H,

NO₂CCH₂CH), 1.46 (s, 9H, *t*-BuCO₂); ¹³C NMR: (100 MHz, CHCl₃) δ 169.6, 161.6, 152.4, 85.6, 84.7, 65.8, 59.2, 29.4, 28.7, 28.5, 28.2, 26.7; HRMS C₁₆H₂₄N₂O₇ calculated for [M + Na]⁺: 379.1476, found: 379.1468; FTIR (thin film) 2979, 2935, 1781, 1732, 1540, 1368, 1286, 1139, 1111, 838 cm⁻¹.



(-)-*tert*-Butyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3*S*-[(1*R*, 2*R*)-2-nitrocyclopropyl]propanoate (47): To a solution of **46** (96.0 mg, 0.4 mmol) in dry DMSO (4.3 mL) was added at room temperature a solution of KOH 6 N_{aq} (64.0 μL, 0.4 mmol) and the reaction mixture was warmed to 80 °C. After 5 min of stirring, distilled water (237.0 μL) was added on a period of 2 min and the mixture was stirred at 80 °C for 1 h. The reaction was stopped by the addition of a saturated solution NH₄Cl_{aq} (8.0 mL) and the aqueous phase was extracted 4 times with Et₂O. The combined organic layers were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:9 to 1:3) afforded **47** (58 mg, 66 %) as a colourless oil: [α]_D²⁰ -33.0 (c 0.77, CHCl₃). The relative configuration was determined by NOESY experiment (see next page for spectral data); R_f = 0.35 (1:6 EtOAc/hexanes); ¹H NMR: (400 MHz, CHCl₃) δ 5.22 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1*H*, *t*-BuO₂CNH), 4.28 (m, 1*H*, *t*-BuO₂CNHCHCO₂), 4.11 (m, 1*H*, NO₂CHCH₂CH), 2.05–1.83 (m, 3*H*, NO₂CHCH₂CHCH₂, NO₂CHCH₂CH and NO₂CHCH₂), 1.75–1.65 (m, 1*H*, NO₂CHCH₂CHCH₂), 1.52 (s, 9*H*, *t*-BuO₂CN), 1.47 (s, 9*H*, *t*-BuCO₂), 1.14–1.10 (m, 1*H*, NO₂CHCH₂CH); ¹³C NMR: (100 MHz, CHCl₃) δ 169.8, 153.9, 82.0, 79.2, 58.3, 52.4, 33.2, 27.4, 27.1, 21.2, 17.2; HRMS C₁₅H₂₆N₂O₆ calculated for [M + Na]⁺:



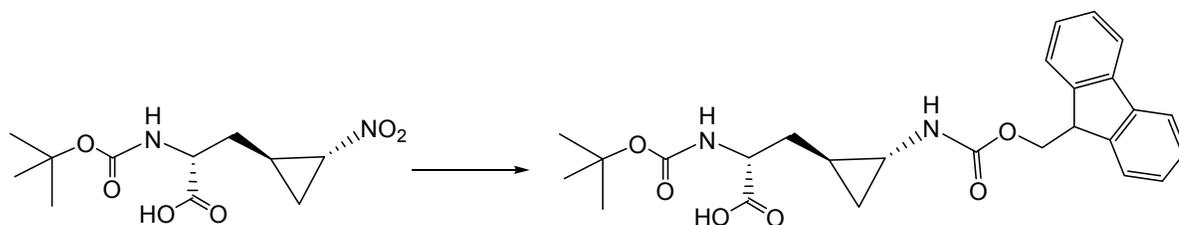
(–)-2R-tert-Butoxycarbonylamino-3S-(2R-nitrocyclopropyl)propionic acid (48)

: The HCl/THF deprotection procedure was followed according to Armstrong *et al.*³⁹

The reaction was then freeze-dried to remove all of the aqueous solvent. Next, the crude reaction mixture was submitted to the chemoselective Boc protection conditions described by de Meijere *et al.*⁴⁰ After concentration of the combined organic layers, purification of the residue by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:1 + 2% AcOH) afforded **48** (36.2 mg, 95 % over 2 steps) as a colourless oil.⁴⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –55.0 (c 0.77, CHCl₃), litt.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +62 (c 0.34, CHCl₃); ¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 4.28–4.23 (m, 1H, *t*-BuO₂CNHCHCO₂), 4.23–4.11 (m, 1H, NO₂CHCH₂CH), 2.05–1.93 (m, 1H, NO₂CHCH₂CH), 1.90–1.65 (m, 3H, NO₂CHCH₂CHCH₂ and NO₂CHCH₂), 1.47 (s, 9H, *t*-BuCO₂), 1.21 (ddd, *J* = 8.6, 8.6, 8.6, 1H, NO₂CHCH₂CH); ¹³C NMR: (100 MHz, CD₃OD) δ 175.2, 156.6, 80.6, 60.6, 54.0, 34.3, 28.7, 24.0, 18.7; HRMS C₁₁H₁₈N₂O₆ calculated for [M + Na]⁺: 297.1165, found: 297.1058; FTIR (thin film) 3234, 2978, 2933, 2542, 1710, 1543, 1501, 1367, 1254, 1156, 1050 cm⁻¹.

(39) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2331–2334

(40) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2153–2156



2R-tert-Butoxycarbonylamino-(3S)-[(2R)-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonyl amino)cyclopropyl] propionic acid (49): According to the procedure of de Meijere *et al.*⁴⁰ After concentration of the organic layers, purification of the crude mixture by flash chromatography using MeOH/DCM/AcOH (1:40:0.04) afforded **49** (51 mg, 61 % over 2 steps) as a colourless solid;⁴⁰ ¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Fmoc), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Fmoc), 7.36 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 7.28 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 2H, Fmoc), 4.40–4.30 (m, 2H, NHCO₂CH₂), 4.25–4.16 (m, 1H, *t*-BuO₂CNHCHCO₂), 3.61 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, FmocCH), 2.42–2.31 (m, 1H, CHNHCO₂), 1.75–1.40 (m, 2H, FmocNHCHCH₂CHCH₂), 1.38 (s, 9H, *t*-BuCO₂), 0.95–0.80 (m, 1H, FmocNHCHCH₂CH); 0.73–0.63 (m, 1H, FmocNHCHCH₂CH), 0.60–0.50 (m, 1H, FmocNHCHCH₂CH); HRMS C₂₆H₃₀N₂O₆ calculated for [M + Na]⁺: 489.2009, found: 489.1996; FTIR (neat) 3334, 3054, 2977, 2933, 1713, 1672, 1541, 1270, 1198, 764 cm⁻¹.

Chapitre 3

Synthèse formelle de l'hormaomycine et de la bé lactosine A : développements, élaborations et investigations

La synthèse totale est l'une des facettes de la chimie organique la plus captivante de par la multitude d'alternatives pouvant être utilisées afin de parvenir à l'ultime molécule. Aussi, différents critères peuvent différencier un excellent design de synthèse d'une conception synthétique moins élégante. Il est généralement accepté que parmi les qualités requises lors d'un processus efficace de synthèse totale, six attributs peuvent être retenus : ¹⁹

- l'utilisation de petites molécules facilitant l'approche convergente
- un maximum de liaisons chimiques et/ou centres stéréogéniques formés en un minimum d'étapes (idéalement de manière simultanée)
- l'implication de la chimiosélectivité (éviter la protection si possible)
- une bonne chronologie dans les transformations à effectuer

Avec ces différents éléments en tête, le chapitre précédent a présenté la synthèse des deux unités principales de l'hormaomycine et de la bé lactosine A, soit la 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine (**1**) et la 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine (**2**). Utilisant une approche unique et efficace, une lactone à sept membres contenant le motif nitrocyclopropanique (**40a**) a pu subir un réarrangement intramoléculaire afin d'être convertie en son dérivé lactame (**44**) correspondant. Avec ce dernier composé

en main, la synthèse formelle des deux produits naturels d'intérêt a été accomplie, non sans investigations préliminaires.

Ce chapitre traitera notamment des chemins entrepris à la découverte des conditions optimales ayant servis à la conception de l'article précédemment exposé. Les étapes critiques de la synthèse en question seront dévoilées sous un angle différent afin de comprendre et d'expliquer les choix synthétiques qui ont été effectués lors du processus de conception.

3.1 Développement de la réaction d'allylation asymétrique

De nombreuses et diverses méthodologies d'allylation asymétrique sur des dérivés aldéhyde ont été développées au cours des dernières décennies afin de générer des alcools secondaires homoallyliques énantiorenrichis.²⁰ Ce type d'allylation étant très bien documenté, plusieurs publications relatent des méthodes très séduisantes par l'utilisation catalytique de divers composés chiraux facilement accessibles nécessaire à la stéréoinduction.^{20a,e} Avec ces exemples en tête et par soucis d'obtenir les meilleures énantiosélectivités possibles, une réaction d'allylation asymétrique de Keck utilisant un complexe de titane-BINOL a finalement été utilisée lors de cette synthèse (Figure 5).²¹ Bien que cette réaction vieille de plus de quinze ans ait été utilisée à maintes reprises dans l'élaboration d'alcools homoallyliques à partir de substrats aldéhydes,²² il n'en reste pas moins que les conditions réactionnelles employées se révèlent être douces et montrent une chimiosélectivité intéressante en présence de différentes fonctionnalités labiles (e.g. : TBDMS, Bz). De par ces faits, il est courant de constater l'application de cette réaction fort utile dans diverses synthèses totales rencontrées en littérature.

Cependant, la véritable histoire de la génération du premier centre stéréogénique lors de la synthèse de l'unité (NcP)Ala **1** élaborée dans cet ouvrage ne débute point par la réaction de Keck. En effet, la première réaction d'allylation asymétrique effectuée sur le substrat aldéhyde de départ **32** a été effectuée suivant la méthodologie de Brown (Figure 5).²³ Cette réaction a été tentée en 2006 par Guillaume Larouche (M. Sc. 2007) mais un faible rendement de 41% accompagné d'un excès énantiomère de 61% ont malheureusement été observés.

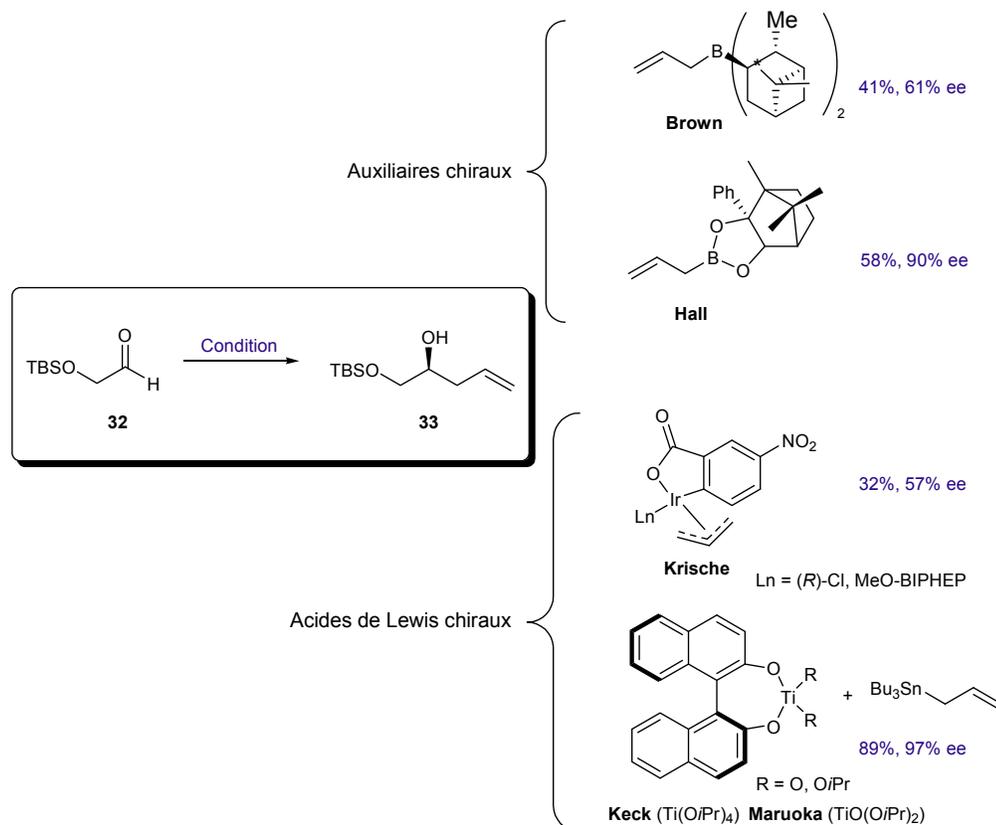


Figure 5 : Réactions d'allylations asymétriques tentées lors de cette synthèse

À la suite de ces résultats mitigés, la deuxième méthode envisagée a été celle de Hall et de son groupe (Figure 5).²⁴ L'auxiliaire chiral a donc été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 85% (Schéma 13). Premièrement, la réduction chimiosélective de la cétone la moins encombrée de la camphorquinone correspondante (**50**) à l'aide d'un équivalent de L-Selectride, suivie par l'addition d'un organomagnésien phényle, a permis d'obtenir le diol chiral **51** en un seul isomère observé. Par la suite, la formation de l'ester boronique chiral **52** précédant l'addition d'un organomagnésien allylique a généré le réactif d'allylation désiré avec un excellent rendement sur trois étapes. Finalement, l'utilisation de ce réactif dans la formation de l'alcool homoallylique **33** convoité s'est avérée fructueuse : un excès énantiomérique de 90% a été obtenu avec, cependant, un rendement modéré de 58%.

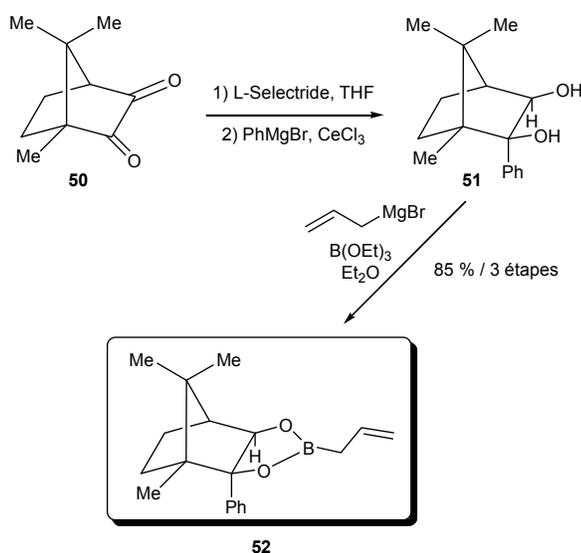
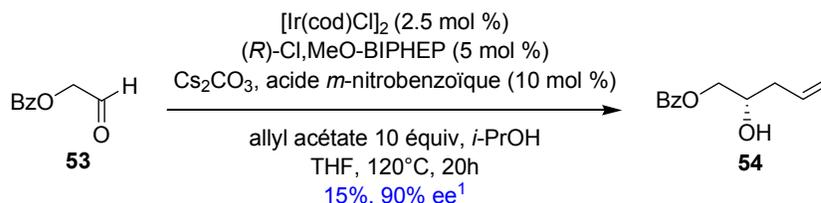


Schéma 13 : Synthèse du réactif d'allylation asymétrique de Hall

Poursuivant nos explorations vers une méthodologie d'allylation asymétrique convenable tant au niveau de l'excès énantiomérique que du rendement, une toute nouvelle méthodologie a ensuite été exploitée. Suivant les récents travaux du groupe de recherche de Krische qui venait de développer une réaction d'allylation asymétrique transformant autant les dérivés aldéhydes que les composés possédant un alcool primaire (pré-oxydation de l'alcool *in situ* en aldéhyde), plusieurs essais ont

été effectués sur le substrat carbonyle d'intérêt.²⁵ Cependant, bien que le rendement et l'excès énantiomérique rapportés pour cette réaction effectuée sur un substrat similaire protégé par un groupement benzyle étaient appréciables (41%, 92% ee), seulement un faible rendement de 32% et un excès énantiomérique de 57% ee ont été obtenus avec le substrat protégé **32**. La réaction étant probablement toujours en cours d'optimisation par le groupe de Krische, beaucoup de changements auront à être apportés afin de rendre les conditions réactionnelles plus chimiosélectives et moins drastiques (utilisation d'acide *m*-nitrobenzoïque dans une solution de THF 0.2 M chauffée à 120 °C pendant 20 h dans un tube scellé en présence de dix équivalents d'acétate allylique).

D'un tout autre angle de vision, cette méthodologie catalytique en iridium était très attrayante puisqu'elle explorait et complétait de manière très intéressante l'une des réactions les plus importantes et les plus étudiées du domaine de la chimie organique et ce, malgré toutes les contributions apportées par les autres stratégies élaborées jusqu'à aujourd'hui. Il devenait donc plus qu'intéressant de démontrer une première application en synthèse totale de cette méthodologie. Une dernière tentative de cette réaction de Krische sur un substrat carbonyle différent, soit un aldéhyde protégé avec un groupement benzyle (**53**), a donc été effectuée, ce dernier groupement protecteur étant moins tangible à la déprotection que la fonction silylée tout en étant facilement saponifiable après coup (Schéma 14). Malheureusement, même si un excellent excès énantiomérique de 90% a été obtenu pour l'alcool secondaire **54**, le faible rendement de 15% laissait cette méthode insatisfaisante.



¹ Analyse des ee par SFC chirale

Schéma 14 : Réaction d'allylation asymétrique de Krische sur un aldéhyde benzoylé

N'ayant pas oublié l'intérêt d'application de cette méthodologie en synthèse totale, cette technique d'allylation asymétrique a été testée dans le cadre de la formation de l'alcool homoallylique **56** dérivé du géraniol à partir de l'aldéhyde **55** lors de la synthèse totale de la curacine A, un inhibiteur potentiel au développement cellulaire ainsi qu'à la mitose cellulaire, isolée de la Curaçao (Schéma 15). L'excellent rendement de 91% obtenu lors de cette transformation ainsi que le haut niveau d'énantiosélectivité (93% ee par analyse de l'ester de Mosher **57** correspondant) ont vite fait de cette stratégie une excellente approche à la synthèse totale de la curacine A, élaborant ainsi la première application en littérature de cette réaction d'allylation catalysée par l'iridium. Ceci confirme donc que les substrats **32** et **53** sont très particuliers et qu'ils ne se prêtent pas à la réaction d'allylation développée par le groupe de recherche de Krische.

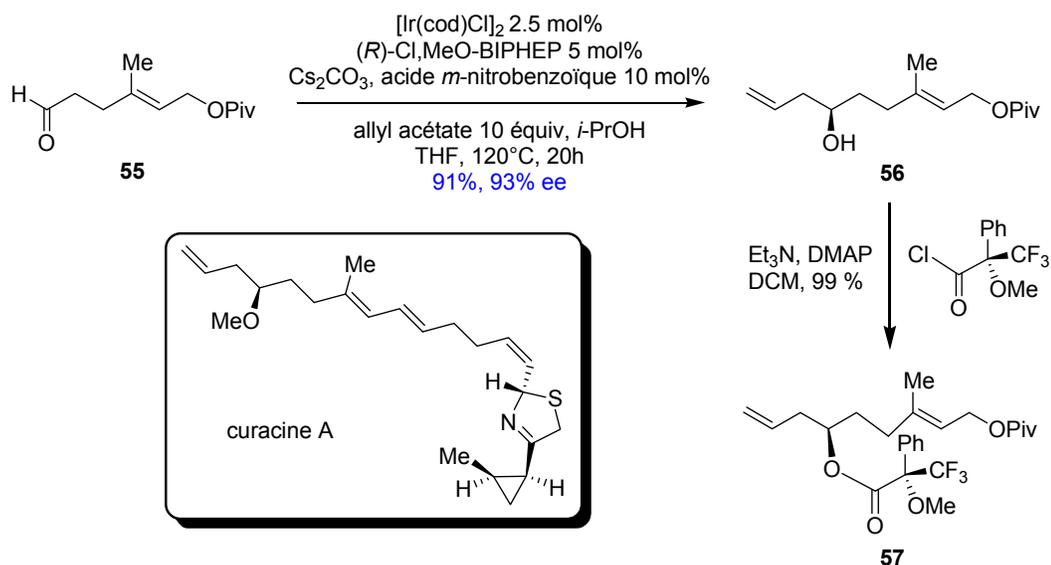


Schéma 15 : Stratégie d'allylation de Krische lors de la synthèse de la curacine A

Finalement, pour en revenir à la synthèse de l'unité (NcP)Ala et à la préparation du premier stéréocentre requis, une méthodologie employant les

conditions réactionnelles rapportées par le groupe de recherche de Keck a été utilisée, tel que mentionné lors du chapitre 2. Le (*S*)-BINOL nécessaire à cette réaction a été préparé à partir de la dimérisation oxydative de deux unités de 2-naphtol suivie par la résolution des deux atropisomères en utilisant un sel de cinchonidinium, tel que rapporté dans la partie expérimentale du chapitre 2 (Schéma 16).²⁶ Puis, avec ce BINOL hautement énantiomériquement enrichi en main, un premier essai de la réaction sur le substrat **32** a été tenté, fournissant un excellent rendement de 90% et conjointement à un bon excès énantiomérique de 91% pour l'obtention du dérivé **33** correspondant ce qui, à ce point de la synthèse, était hautement satisfaisant (Tableau 2). Cependant, une optimisation de la réaction a tout de même été effectuée afin d'évaluer la limite de cette transformation asymétrique.

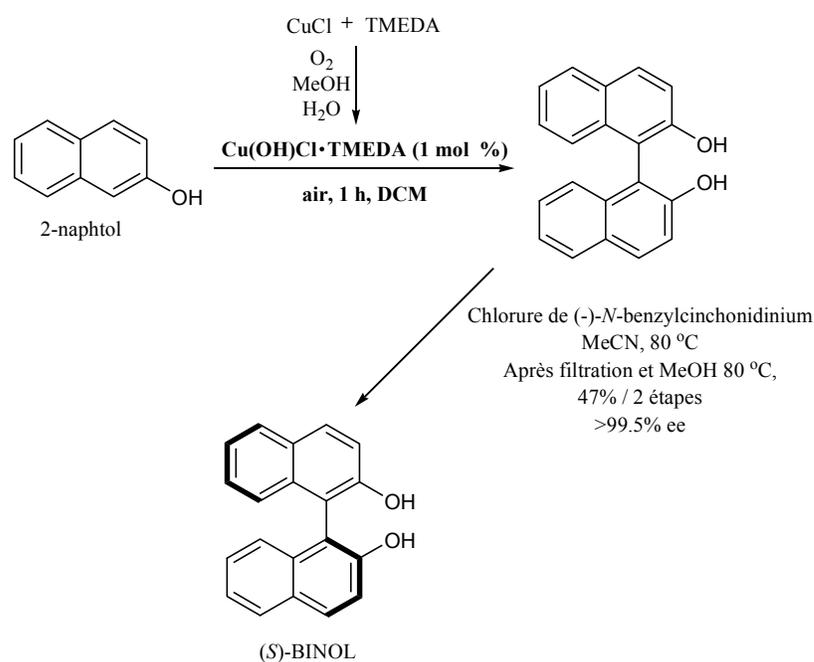
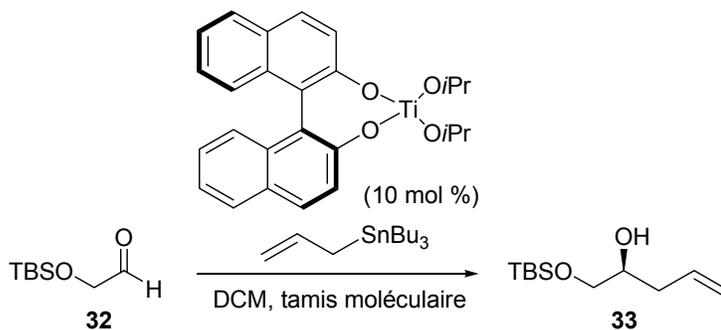


Schéma 16 : Synthèse et résolution du (*S*)-BINOL

Puisque les résultats des travaux du groupe de recherche de Keck semblaient mettre en évidence l'importance de la température de la réaction ainsi que la

concentration réactionnelle, ces deux facteurs ont d'abord été modifiés dans le but d'en étudier les effets sur les excès énantiomériques (Tableau 2). En augmentant la température de -20 °C à 0 °C lors du premier 6 h de réaction, une baisse de la pureté énantiomérique a été observée. Afin de vérifier si l'inverse était vraie, la température a été refroidie à -30 °C. Les résultats de ce test ont montré que les excès énantiomériques restaient stables à 91%. Finalement, la concentration du milieu réactionnel a été modifiée et pour en résumer les résultats, il a été observé qu'une plus haute concentration (0.2 M) pouvait augmenter drastiquement les excès énantiomériques jusqu'à 97.2%. Il est à noter que le plus grand enrichissement énantiomérique rapporté jusqu'à aujourd'hui pour l'alcool homoallylique **33** a été de 89% par le groupe de Keck.

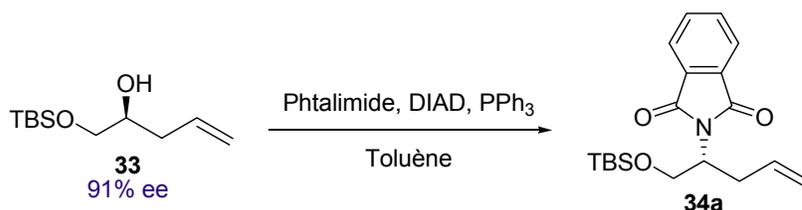
Tableau 2 : Optimisation de la réaction d'allylation de Keck



Entrée	Condition	Excès énantiomère (%)	Rendement (%)
1	-20 °C, 2 jours, 3 équiv <i>n</i> Bu ₃ SnAllyl, 0.2 M	91	90
2	-20 °C à 0 °C sur 6 h, 2 jours, 3 équiv <i>n</i> Bu ₃ SnAllyl, 0.2 M	87	93
3	-30 °C, 6 jours, 2 équiv <i>n</i> Bu ₃ SnAllyl, 0.05 M	88	91
4	-30 °C, 4 jours, 1.2 équiv <i>n</i> Bu ₃ SnAllyl, 0.2 M	97	89

Cependant, malgré ces excellents résultats, la prochaine réaction d'inversion de type Mitsunobu a été problématique en termes de rétention de l'information stéréogénique. En effet, en soumettant l'alcool homoallylique **33** énantioenrichi aux conditions réactionnelles de Mitsunobu décrites dans le chapitre 2, une épimérisation du stéréocentre précédemment généré, de 91% à 53% ee, a été constatée dès le premier essai (Tableau 3). Cette observation n'est pas surprenante puisque de tels résultats ont déjà été constatés par le groupe de Takano utilisant comme nucléophile le phtalimide.²⁷ Ils ont alors observé une racémisation de 3% de leur alcool secondaire chiral en utilisant des conditions optimisées.

En étudiant les résultats obtenus par le groupe de recherche de Mitsunobu lui-même, il est aisé de comprendre qu'avec les sous-produits du DIAD (ou DEAD) en tant que nucléophile potentiel dans le milieu réactionnel (dérivés urées correspondants), une compétition avec le phtalimide pourrait avoir lieu avec comme résultat, la double inversion du centre chiral en question menant globalement à une érosion de l'information stéréogénique.²⁸ Cette réaction a donc été optimisée en effectuant simplement des variations au niveau du nombre d'équivalents de réactifs utilisés et de la température de la réaction (Tableau 3).

Tableau 3 : Optimisation de la réaction de Mitsunobu

Entrée	Condition	Excès énantiomère (%)	Rendement (%)
1	Phtalimide / DIAD / PPh ₃ 3 : 3 : 3 (équiv), tp, 15 min	53	98
2	Phtalimide / DIAD / PPh ₃ 3 : 3 : 3 (équiv), 0 °C, 1 h	84	91
3	Phtalimide / DIAD / PPh ₃ 1.1 : 1.1 : 1.1 (équiv), -10 °C, 1 h	88	95
4	Phtalimide / DIAD / PPh ₃ 1.1 : 1.1 : 1.1 (équiv), -40 °C, 3 h	89	97

Pour faire une histoire courte, en réduisant le nombre d'équivalents de chacun des réactifs à 1.1 et en utilisant une température de -40 °C, une épimérisation de seulement 2% a été observée, pour un excès énantiomérique maximal de 89%. À la suite de ces résultats, il a alors été convenu d'optimiser l'étape d'allylation asymétrique afin de pouvoir rester au-dessus du seuil des 90% d'excès énantiomérique et ce, malgré l'éventuelle et inévitable épimérisation du centre stéréogénique.

Avec ces résultats en main, il a été extrêmement intéressant de constater que non seulement la réaction d'allylation asymétrique pouvait fonctionner sur une échelle de plusieurs dizaines de millimoles, mais aussi que les rendements après inversion du centre pouvaient être excellents (94% de rendement), conjointement à un excès énantiomérique plus que convenable de 96% ee (Schéma 9).

Finalement, l'une des dernières méthodologies tentées afin d'introduire la stéréochimie désirée en position homoallylique a été l'approche du groupe de recherche de Schaus.²⁹ En effet, en plus d'avoir démontré ces preuves sur plusieurs substrats différents, cette méthode permettait d'obtenir un amide en position homoallylique ce qui, dans le cas de la présente synthèse du (NcP)Ala, aurait été fort pratique, rendant le processus plus court de quelques étapes. Les seuls désavantages de cette réaction d'allylation asymétrique sont bien évidemment la formation pré-requise de l'imine benzoylée correspondante et l'absence de procédés de purification lors des premières étapes, ce qui rend la transformation asymétrique très complexe à analyser dans la plupart des cas étudiés (Schéma 17).

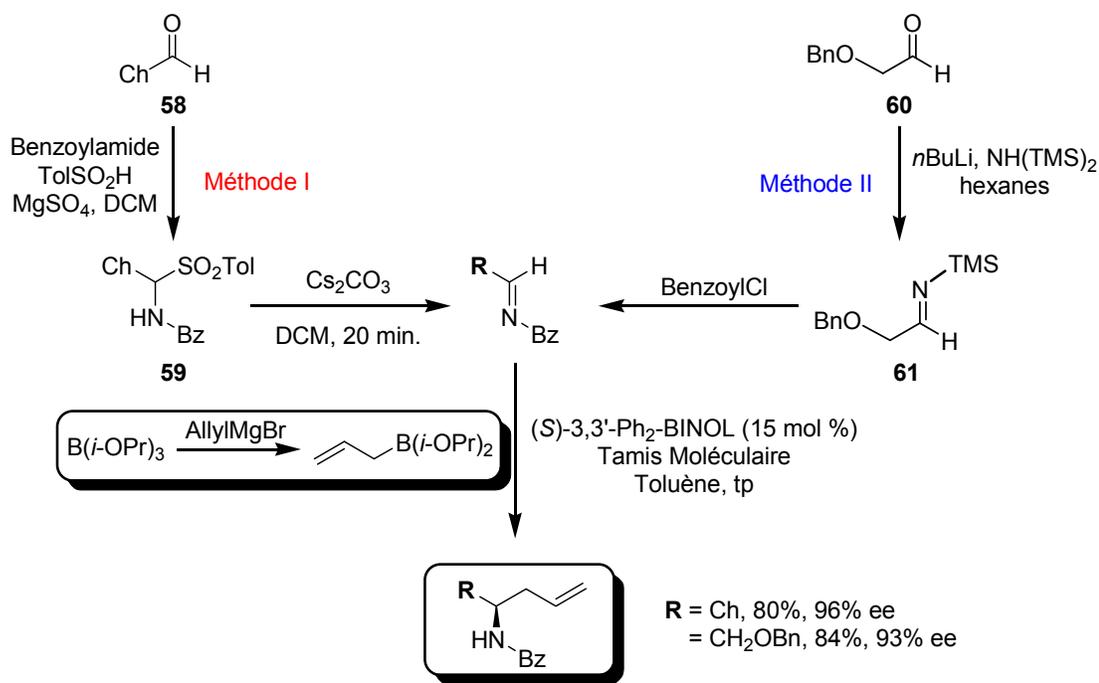


Schéma 17 : Formation d'un amide homoallylique par la méthode de Schaus

En appliquant cette méthodologie synthétique à divers substrats carbonyles protégés par soit un groupement silylé, un groupement benzoylé ou un groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB), de pauvres résultats ont été obtenus et ce, même en utilisant chacune des deux méthodes décrites par le groupe de Schaus. Ce groupe décrit donc, dépendamment du substrat en question, une première méthode avec l'utilisation de l'acide sulfonique en présence de benzoylamide précédant l'addition d'une base faible (Cs_2CO_3), et selon une seconde méthode, l'usage d'une base forte telle LiHMDS (générée *in situ*) suivie par l'addition du chlorure de benzoyle. Plusieurs essais ont été effectués pour chacun de ces trois composés carbonyles et pour résumer l'ensemble des résultats obtenus, aucun produit d'allylation n'a été obtenu. Dans chacun des cas étudiés, l'aldéhyde de départ était récupéré à la fin du processus, probablement à la suite de l'hydrolyse de l'imine générée dans le parachèvement de la réaction ou par la réactivité nulle de l'aldéhyde en question. Ces résultats montrent clairement la difficulté chimiosélective de la réaction à pouvoir générer l'amine benzoylée nécessaire à l'allylation. Cela peut être expliqué par les conditions peu pratiques de la formation de l'imide correspondant (trois étapes successives sans purification subséquente).

Afin de confirmer que les réactifs et la méthodologie employés suivaient bel et bien les normes rapportées en littérature, la réaction d'allylation de Schaus a été complétée avec le dérivé aldéhyde **59** et tel que démontré en littérature, le processus global a très bien fonctionné (Schéma 17). Des résultats similaires à ceux rapportés ont alors été obtenus pour la formation de l'imine benzoylée homoallylique correspondante, démontrant la faisabilité de la réaction avec des substrats beaucoup moins sensibles aux conditions réactionnelles employées par le groupe de Schaus.

Comme mentionné dans les paragraphes précédents, plusieurs méthodes ont été tentées afin d'introduire un groupement amide ou amine en position homoallylique. Outre la fonction phthalimide introduite par la réaction de Mitsunobu

lors de la présente synthèse de l'unité (NcP)Ala, l'utilisation du diphénylphosphoryl azide comme agent azoté a aussi été employée lors de la conception initiale du dérivé bis-*tert*-butyl carbamate tel que décrit au chapitre 2. Cette dernière réaction a très bien fonctionné, donnant un rendement quantitatif du dérivé azidure **62** à partir de l'alcool racémique **33** correspondant (Schéma 18). Cependant, la réaction de Staudinger subséquente, après consommation complète du produit de départ, n'a produit que très peu d'amine primaire **63**. En effet le rendement RMN ^1H de 14% indiquait la présence majoritaire d'oxyde de triphénylphosphine, sous-produit majoritaire de la réaction, ainsi que le produit de bis-déprotection correspondant (β -amino-alcool). Il est à noter que malheureusement, l'oxyde de triphénylphosphine et le produit désiré **63** forment un mélange de même polarité, les rendant inséparables par les techniques de chromatographies usuelles. D'ailleurs, même l'extraction acido-basique de ces deux composés a échoué. Une bonne alternative à cette réaction serait l'utilisation d'une triphénylphosphine supportée par un polymère afin de faciliter la purification subséquente à la réaction mais encore, le produit de déprotection de l'alcool TBS serait probablement observé.

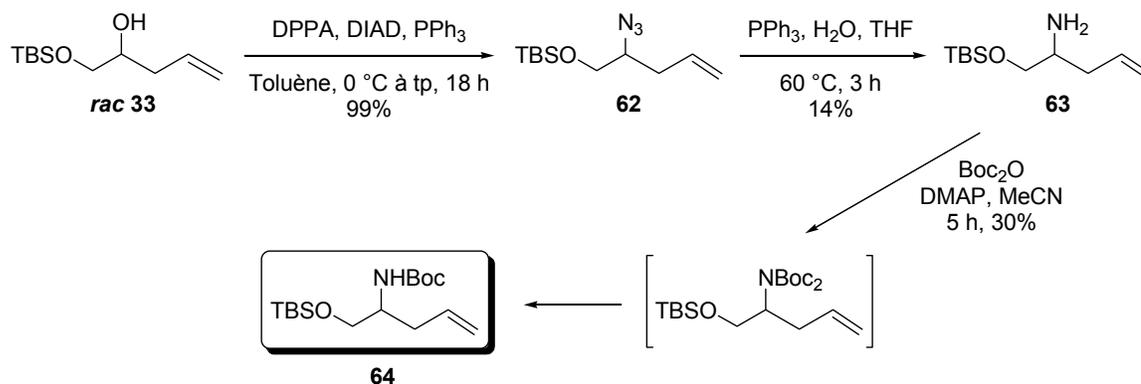


Schéma 18 : Introduction alternative de la fonction azotée par l'emploi de DPPA

Dans une tentative de former directement l'amide bis-*tert*-butyle carbamate désiré en utilisant un mélange impur de l'amine **63** dans la réaction de protection impliquant le dicarbonate de di-*tert*-butyle et le DMAP, le composé mono-protégé **64**, maintenant facilement isolable des sous-produits antérieurement formés, fut obtenu avec un rendement modéré de 30%. Avec ces résultats en main, deux solutions restaient à être étudiées, soit l'utilisation du palladium de Lindlar afin de réduire de manière chimiosélective l'azidure **62** en l'amine **63** correspondant, soit l'utilisation directe de l'amide bis-*tert*-butyl carbamate dans la réaction de Mitsunobu, tel que décrit dans le Schéma 9. Il a donc été convenu d'utiliser le di-*tert*-butyl iminodicarboxylate dans le processus (Schéma 9) puisque cette dernière séquence synthétique utilisant le DPPA ne semblait pas très efficace, principalement dû à la difficulté de purification des produits formés. De plus, le nombre d'étapes restait supérieur à celui déjà calculé pour la séquence présentée précédemment.

3.2 Réaction de cyclopropanation intramoléculaire diastéréosélective

Cette réaction clé de la synthèse de l'unité (NcP)Ala récemment soumise à la littérature n'a pas cessé de surprendre de par sa grande efficacité. Effectivement, en comparant les résultats obtenus lors de cette transformation avec certains résultats rapportés précédemment par la littérature, il peut en être déduit que les rendements obtenus sont convenables. Pour cause, des rendements faibles à modérés sont généralement rapportés pour ce genre de réactions de cyclopropanation intramoléculaire (RCI) impliquant deux groupements électroattracteurs.³⁰ Plus récemment, un exemple du groupe de recherche de Johnson et Campbell, où le dérivé diazoïque est additionné sur 20 h dans une solution de benzène à reflux, montre bien comment il peut être difficile d'incorporer la formation d'un cyclopropane lors d'une synthèse totale.^{30c}

En effet, plusieurs réactions peuvent survenir lors d'une réaction de cyclopropanation intramoléculaire provenant de la dégradation d'un dérivé diazoïque (Figure 6). Premièrement, la première et évidente sous-réaction est bien-entendu la réaction de cyclopropanation intermoléculaire. Dans la plupart des cas rapportés dans la littérature, cette réaction peut être minimisée, voir même évitée, par l'addition très lente du composé diazoïque dans le milieu, ce qui, dans le cas de la synthèse du (NcP)Ala, s'est avéré non-productif, ou par l'utilisation de condition réactionnelle hautement diluée. Dans la catégorie des sous-réactions intermoléculaires, la deuxième transformation possible entre un carbène métallique et un composé diazoïque est la réaction de dimérisation. Cette réaction est souvent observée en situation de cyclopropanation intermoléculaire et peut donc être minimisée par l'utilisation de conditions réactionnelles diluées.

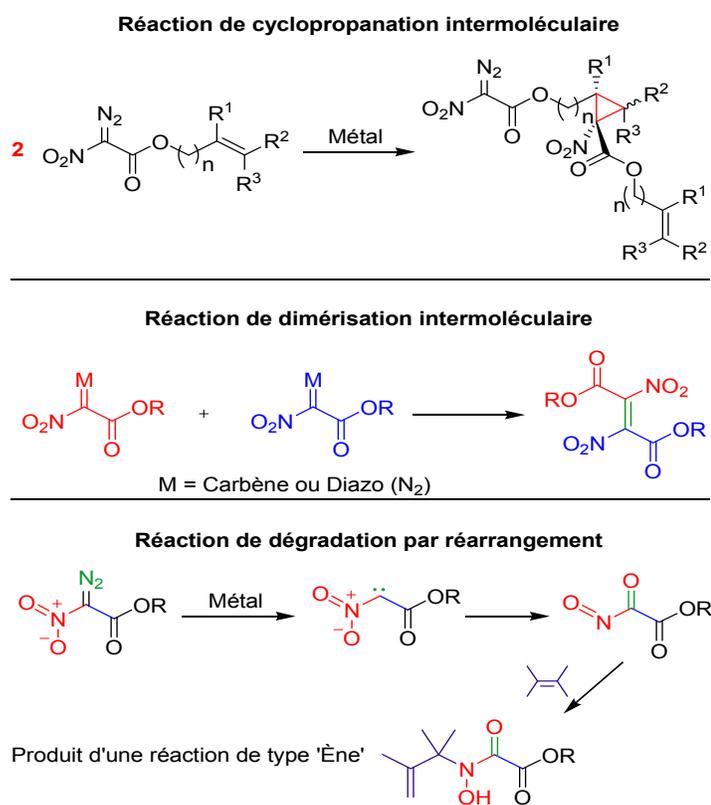


Figure 6 : Sous-réactions pouvant être générées lors d'une RCI

Finalement, l'une des dernières réactions non-désirées qui peuvent survenir dans le cas précis d'un dérivé diazoïque α -nitroester est une dégradation par réarrangement de la fonction nitro. En effet, le groupe de recherche de Dailey a rapporté, à la fin des années 80, l'observation de tels sous-produits lors de la dégradation de leurs composés diazoïques par un métal, le rhodium dans leur cas, pour former l'unité réactive métal-carbène (carbénolide), tel qu'illustré dans la Figure 6 ci-dessus.³¹ Aussi, le même groupe de recherche a rapporté qu'avec la formation de l'intermédiaire nitrosoïque acylé, une réaction de type 'Ène' pouvait se produire avec, par exemple, un alcène tétra-substitué (Figure 6).

Il est bien évident que cinétiquement parlant, cette dernière sous-réaction peut être minimisée, voir même évitée, en favorisant la cinétique de la réaction de cyclopropanation. Cette dernière peut être favorisée par l'utilisation d'alcènes riches en électrons et/ou par minimisation de l'encombrement stérique pouvant être généré lors de la dite réaction de cyclisation intramoléculaire.

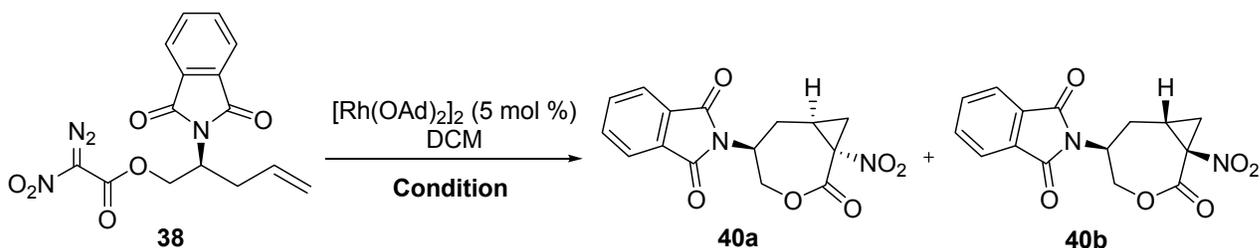
Tel que démontré dans le chapitre 2 par l'étude générale de la réaction de cyclopropanation intramoléculaire du Tableau 1, la RCI souhaitée demeure heureusement la plus favorisée malgré toutes les sous-réactions possibles. De plus, avec l'augmentation de la grandeur du cycle, une augmentation du rendement a été observée, d'excellents résultats ayant été obtenus pour les cycles à 7 membres. Ce résultat peut être expliqué par le plus grand degré de liberté de la molécule à pouvoir effectuer la dite transformation par minimisation de la tension de cycle générée.

Cependant, ces derniers résultats ont aussi démontré qu'en réduisant la substitution de l'alcène, soit en diminuant la stabilisation de la charge partielle positive développée sur le carbone bêta de l'insaturation, les rendements observés

chutaient du même coup (Tableau 1). Il a aussi été observé que la balance moléculaire due à la diminution de ces rendements était en fait des sous-produits réactionnels et plus particulièrement, des produits de dimérisation intermoléculaire et de dégradation du nitro-carbène généré lors de la réaction.

Il y a quelques années, une étude à des fins d'optimisation des ratios diastéréoisomères avait été effectuée par Guillaume Larouche (M. Sc. 2007, p. 38). Ce dernier avait observé diverses variations dans les rendements en employant différents groupements substituant l'amine sur la chaîne alkyle lors de la RCI. Cette étude lui a finalement permis d'atteindre un ratio diastéréomérique *trans/cis* de 5:1 employant le phtalimide comme groupement protecteur de l'amine nécessaire. Afin de compléter cette optimisation et antérieurement aux résultats de la RCI présentée lors du chapitre 2, plusieurs études du système phtalimido-diazoalcène ont été effectuées mettant en évidence les deux facteurs les plus importants d'une RCI, soit la température et la concentration (Tableau 4).

Ces résultats démontrent clairement quelques tendances importantes. Au niveau de la température réactionnelle, il peut en effet être remarqué que plus elle est élevée (jusqu'à la température d'ébullition du DCM), plus les ratios diastéréoisomériques sont bas (Entrées 1 à 4). De plus, il est à noter que la réaction est très sensible aux changements thermiques : seule une température ambiante permet d'obtenir l'isomère **40a** dans un rendement modeste, des températures plus basses ou plus élevées ne générant que la dégradation ou la dimérisation du substrat de départ. Enfin, une basse température permet d'obtenir des ratios convenables allant jusqu'à 5.8:1 mais encore une fois, seulement des traces du produit désiré sont observées, probablement dues à la trop longue durée de la réaction (Entrée 4).

Tableau 4 : Optimisation du rendement et de la diastérosélectivité de la RCI

Entrée	Condition	Ratio diastéréoisomérique ^a (%)	Observations
1	40 °C, DCM 0,01 M, 5 min	2 : 1	Produits de dimérisation + 40 en trace
2	tp, DCM 0,01 M, 15 min	5 : 1	40 + Produits de dimérisation en trace (45% de rendement)
3	0 °C, DCM 0,01 M, 18 h	5,4 : 1	40 + 38 + Produits de dimérisation
4	-78 °C, DCM 0,01 M, 48 h	5,8 : 1	Produits de dimérisation + 38 + 40 en trace
5	tp, DCM 0,1 M, 15 min	Non déterminé	Mélange complexe
6	tp, DCM 0,05 M, 5 min	Non déterminé	Mélange complexe + Produits de dimérisation
7	tp, DCM 0,005 M, 15 min	5 : 1	40 + Produits de dimérisation en trace (65% de rendement)
8	tp, DCM 0,001 M, 60 min	10 : 1	40 + Produits de dimérisation en trace (51% de rendement)

^a Déterminé par spectroscopie RMN ¹H.

Il peut en être déduit que plus l'état de transition de la réaction de cyclopropanation intramoléculaire est énergétiquement élevé, plus lente est la cyclopropanation et plus les sous-produits illustrés à la Figure 6 (dimérisation et dégradation du diazoester) sont observés en quantité importante. Il est à noter qu'une simple exposition du diazoester **38** à la lumière ($h\nu = 254 \text{ nm}$) ou à la chaleur suffit à la dégradation du substrat de départ. De plus, même ce diazoester semble stable par son état physique solide, il doit être conservé à l'abri de la lumière, sous argon et à une température de $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ pour que les résultats réactionnels soient optimaux.

En ce qui concerne les essais effectués avec variation de la concentration réactionnelle, les résultats observés sont unanimes : une dilution inférieure à $0,01 \text{ M}$ est nécessaire à l'obtention d'une réactivité favorisant la RCI désirée. De plus, il est à noter que plus la dilution est importante, plus les ratios diastéréoisomériques sont élevés (jusqu'à 10:1) et plus les rendements sont appréciables (jusqu'à 65%). Cependant, une trop faible dilution tend à augmenter la durée de la réaction ce qui se traduit par une augmentation des sous-produits réactionnels, le diazoester correspondant étant instable en solution. En conclusion, les conditions optimales sont donc celles rapportées au chapitre 2, soit par l'utilisation d'une température ambiante conjointement à une concentration réactionnelle raisonnable et pratique de $0,005 \text{ M}$. Dans le même ordre d'idées, de récents développements au sein du groupe Charette ont permis l'augmentation de stéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation par ajout d'additifs tel le TfNH_2 .³² Une telle modification à la procédure initiale a donc été tentée mais malheureusement aucune augmentation des excès énantiomères n'a été observée. Au contraire, le rendement de la réaction a drastiquement chuté et ce, même si la conversion observée du produit de départ était complète.

Finalement, une courte discussion au sujet des catalyseurs employés lors de la cette réaction s'impose. Plusieurs types de catalyseurs à base de rhodium ont été appliqués à la réaction, dont le $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$, le $[\text{Rh}(\text{OPiv})_2]_2$, le $[\text{Rh}(\text{esp})]_2$ et le $[\text{Rh}(\text{MEPY})_2]_2$. Ces deux premiers catalyseurs n'ont malheureusement accordé aucune réactivité face aux substrats **30f** et **38** testés et la récupération du matériel de départ a été possible. Aussi, malgré le fait que le $[\text{Rh}(\text{esp})]_2$ et le $[\text{Rh}(\text{MEPY})_2]_2$ ont été rapportés comme étant les catalyseurs de choix pour les réactions de cyclopropanation intermoléculaire, ces derniers n'ont pas généré les produits cyclopropaniques **31f** et **40** désirés et ont respectivement soit dégradé complètement le diazoester de départ, soit présenté aucune réactivité.³³ De tous les catalyseurs mis à l'essai, seul le $[\text{Rh}(\text{OAd})_2]_2$ a donné des résultats concluants et même encore, un chargement en catalyseur de 5 mol % s'est avéré nécessaire pour permettre une consommation complète du produit de départ.

La diastéréosélectivité de la réaction peut être expliquée par les états de transition illustrés ci-dessous (Figure 7).³⁴ Il a été suggéré que le complexe métallique de rhodium agit en tant que mur, dirigeant ainsi l'alcène sur le carbène formé et par le fait même, forçant l'état de transition à adopter une conformation cyclique à sept membres où certaines interactions néfastes peuvent être postulées.^{34a} De plus, le groupement électroattracteur de type nitro peut stabiliser, *via* un de ces atomes d'oxygène, la charge partielle positive générée lors de la réaction de cyclopropanation. Premièrement, en positionnant le groupement phtalimide de manière pseudo-équatoriale, les interactions stériques avec, soit le cyclopropane dans le cas de l'isomère *trans* (relation entre les groupements nitro et phtalimide), soit avec le groupement nitro dans le cas de l'isomère *cis*, peuvent être minimisées. Aussi, certaines interactions allyliques de type $A^{1,3}$ peuvent être générées entre les liaisons C-H du cyclopropane et la liaison C-C du cycle dans le cadre de la formation du diastéréoisomérique *cis* (Figure 7, figures du bas).

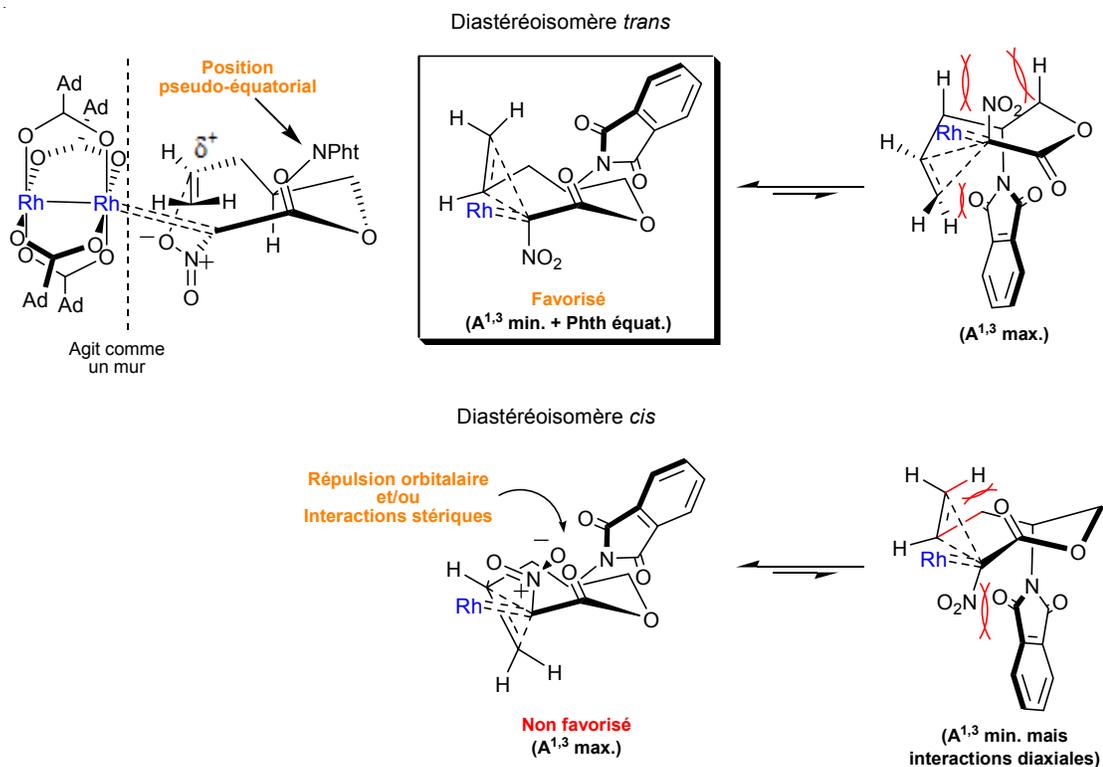


Figure 7 : États de transition proposés pour la RCI

Finalement, un dernier détail peut être mentionné en ce qui concerne la favorisation de l'isomère *trans* à l'état de transition. Comme observé dans l'analyse cristallographique (rayons-X) de l'isomère *cis* formé, le groupement nitro redirigé par l'alcène par minimisation de la tension $A^{1,3}$ se retrouve à proximité du groupe phthalimide et du carbonyle lactonique, ce qui suggère fortement la génération d'interactions soit stériques, soit orbitales (Figure 8). Cependant, puisqu'il s'agit d'un état de transition 'tôt' dans le processus, et donc l'état de transition ressemblant plus au produit de départ qu'au produit final selon le postulat de Hammond, les corrélations entre la cristallographie des produits formés et la conformation à l'état de transition restent des exemples de faibles poids. Une étude computationnelle de ces états de transition permettrait de déterminer avec plus de précision le niveau énergétique relatif à chacune de ces propositions.

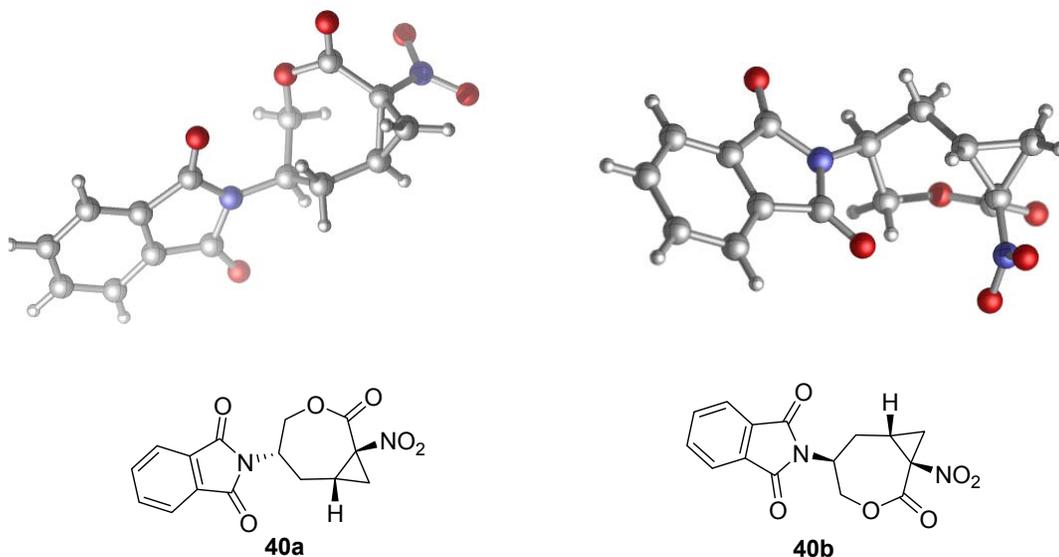


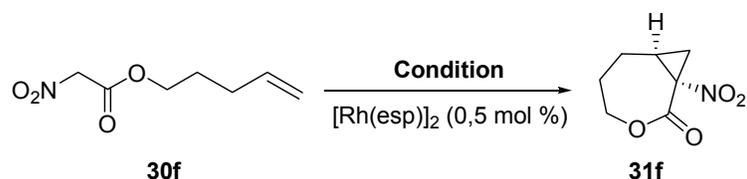
Figure 8 : Informations cristallographiques (rayons-X) des isomères **40a** et **40b**

Pour résumer la Figure 7 en deux points, la stéréochimie relative *trans* du cyclopropane est générée principalement par la tension du cycle formé à l'état de transition. Deuxièmement, la stéréochimie relative entre le groupement phtalimide et le noyau cyclopropanique est cependant générée par soit des interactions stériques ou orbitales entre ce premier et les différents substituants présents sur le cycle, soit parce que l'isomère *cis* possède de trop fortes tensions de type $A^{1,3}$ ou soit par un mélange de ces deux derniers arguments.

Aussi, une stratégie basée sur une réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant la dégradation d'un ylore d'iodonium généré *in situ* a été tentée. Cette méthode aurait alors permis de réduire d'une étape la séquence synthétique en employant directement le nitroester **36** (Schéma 9) comme produit de départ à la lactone **40a**. Le développement des conditions réactionnelles a donc été initialement effectué avec le pent-4-enyl- α -nitroacetate afin de faciliter l'analyse des

résultats. Le Tableau 5 ci-dessous résume les différentes tentatives d'optimisation effectuées sur ce tout nouveau type de RCI.

Tableau 5 : Optimisation de la RCI par dégradation d'un ylure d'iodonium



Entrée	Condition	Observations ^a
1	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ , tp DCM 0,05 M, 18 h	Produits de dégradation / 31f (1:1)
2	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ , tp DCM 0,005 M, 48 h	Produits de dégradation / 31f (1:1)
3	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ , reflux DCM 0,05 M, 8 h	Produits de dégradation / 31f (1:2)
4	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ , reflux DCM 0,005 M, 8 h	Produits de dégradation / 31f (1:3)
5	PhI(O ₂ CCF ₃) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ , reflux DCM 0,005 M, 8 h	Produits de dégradation / 31f (1:2.3)
6	PhI(O ₂ CCMe ₂ Ph) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ , reflux DCM 0,005 M, 8 h	Produits de dégradation / 31f (1:2.5)
7	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), MgO, reflux DCM 0,005 M, 8 h	Produits de dégradation / 31f (1:8)
8	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), KOH, reflux DCM 0,005 M, 8 h	Produits de dégradation seulement
9	PhI(OAc) ₂ (1.1 équiv), Na ₂ CO ₃ aq, reflux THF 0,005 M, 18 h	Produits de dégradation / 31f (4.7:1)

^a Observé par spectroscopie ¹H RMN.

Les premiers essais effectués ont vite permis de constater que seul le $[\text{Rh}(\text{esp})]_2$ dans le DCM permettait une conversion complète du produit de départ parmi divers catalyseurs à base de rhodium ($[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$, $[\text{Rh}(\text{Oct})_2]_2$ et $[\text{Rh}(\text{OAd})_2]_2$). Étonnamment, il a ensuite été constaté que la concentration de la réaction n'avait aucune influence sur la réactivité du système lorsque la réaction n'était soumise à aucun changement thermique (Entrées 1 et 2). Par contre, en augmentant la température de la réaction à reflux, la formation du cyclopropane **31f** a été favorisée (Entrées 3 et 4). De plus, une conversion plus rapide a été constatée pour les deux essais de même qu'un brut de réaction beaucoup plus 'propre' dans le cas du système à 0,005 M. Par la suite, d'autres types de réactifs à base d'iode hypervalent ont été testés (Entrées 5 et 6). L'iodosobenzène n'ayant généré aucune conversion, il a été confirmé que l'iodosobenzène diacétate était effectivement le réactif de choix en observant les résultats obtenus avec l'iodosobenzène trifluoroacétate et le réactif **69** nouvellement rapporté par le groupe de Du Bois dans son étude sur le comportement du $[\text{Rh}(\text{esp})]_2$ dans la réaction d'amination.³⁵ La synthèse du réactif de Du Bois est d'ailleurs présentée au Schéma 19 ci-dessous.

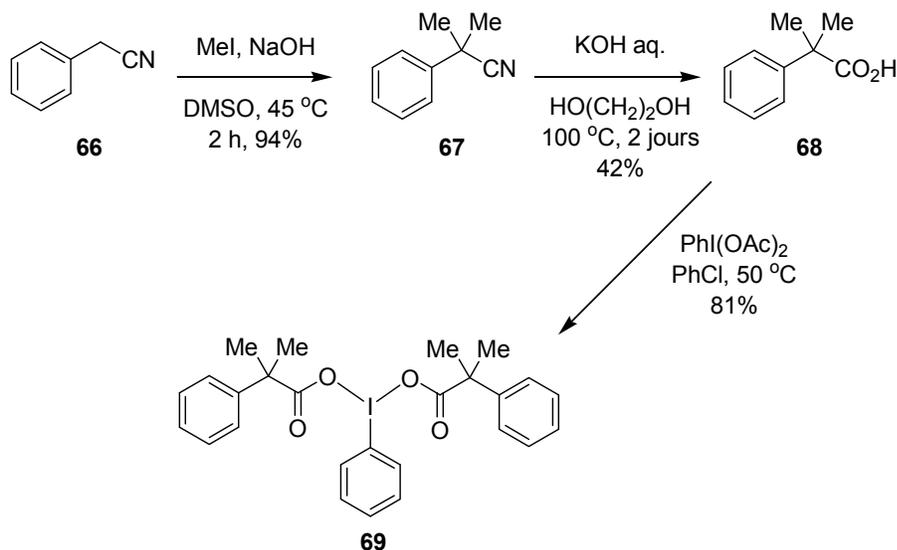
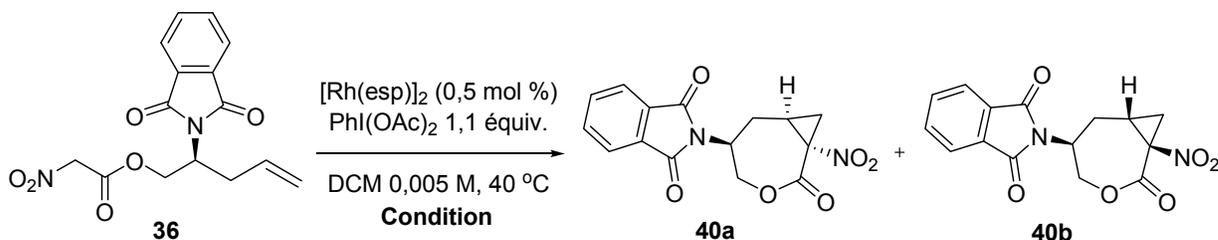


Schéma 19 : Synthèse du réactif iodosobenzène du groupe de Du Bois

Par la suite, une optimisation de la base utilisée lors de la réaction a été entreprise. Plusieurs bases ont été essayées et quelques résultats sont illustrés au Tableau 5 (Entrées 7 à 9). Pour faire une histoire courte, les meilleurs résultats ont été observés en employant l'oxyde de magnésium. Il est à noter qu'en absence de base, aucune réactivité n'a été observée. De plus, même si les sous-produits formés lors de ces essais n'ont pas été clairement identifiés, il reste fort à penser qu'il s'agirait de produits de dégradation puisque la sous-réaction de dimérisation par l'intermédiaire d'ylures d'iodonium a été rapportée comme étant plus difficile à produire dans ces conditions.³⁶

Ayant en main les conditions gagnantes à une RCI obtenue par dégradation d'un ylure d'iodonium, les résultats de l'application de cette nouvelle méthodologie ont été forts intéressants (Tableau 6). L'utilisation du MgO comme base n'a pourtant pas généré les résultats optimaux espérés; ce n'est qu'en retournant en arrière avec l'usage du carbonate de sodium qu'un rendement de 53% conjointement à un excès énantiomère de 5:1 *trans/cis* ont été obtenus. Cependant, bien que cette méthode est très attirante (53% / 1 étapes vs 59% / 2 étapes pour la version N₂), cette dernière est limitée par l'étape de purification qui est très laborieuse. En effet, aucune précipitation de la lactone **40a** n'a été possible et les sous-produits formés (dérivés de PhI(OAc)₂) semblaient coéluer avec la molécule désirée lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. Il est à noter que ces résultats de RCI par l'emploi de cette méthode sont les premiers à être rapportés jusqu'à ce jour.

Tableau 6 : Réaction de cyclopropanation intramoléculaire (ylure d'iodonium)

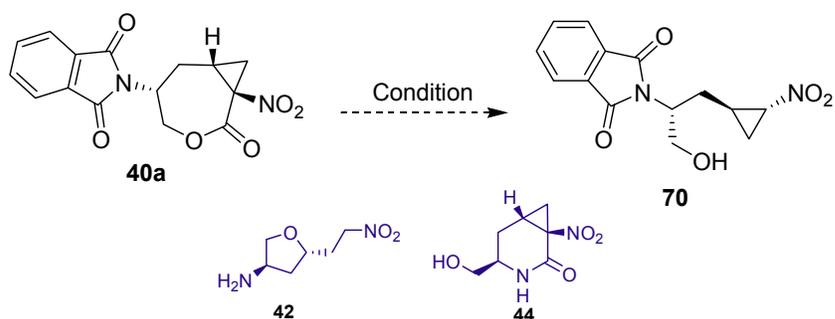
Entrée	Condition	Observations
1	MgO (3 équiv), 18 h	40a (34%, rd = 5:1)
2	Na ₂ CO ₃ (3 équiv), 18 h	40a (53%, rd = 5:1)
3	Na ₂ CO ₃ , DCM 0,05 M, 8 h	Produits de dégradation (rd = 4:1)

3.3 Éléments complémentaires à l'ouverture de la (NcP)Ala lactone **40a**

Avec en main la 2-nitrocyclopropyl lactone **40a**, la fin de synthèse formelle de l'hormao mycine et de la bé lactosine A paraissait tellement proche qu'il n'a fallu que trois ans de recherche pour être convaincu du contraire. Guillaume Larouche (M. Sc. 2007) qui travaillait sur le projet quelques années auparavant n'a pu être en mesure d'obtenir le produit d'ouverture désiré malgré son excellent travail sur le sujet. Avec l'aide de ses travaux préliminaires concernant la saponification de la lactone en question, il a été convenu d'effectuer des tentatives complémentaires explorant les limitations du système lactonique afin de trouver une solution facile et rapide à la l'ouverture de cycle de **40a**. Le Tableau 7 a pu être dessiné afin d'illustrer un résumé des expérimentations rapportées par le passé dans le domaine.

Ce tableau démontre assez bien la difficulté d'ouverture de cycle de la (NcP)Ala lactone en question. En utilisant des conditions acides et basiques variées, Guillaume Larouche a été le premier à rapporter la formation de **42** et **44** (Schéma 10) à travers une série d'expérimentations parfois difficiles à interpréter. En effet, certains tests demeuraient incertains au niveau de la réactivité de la lactone. Il a donc été convenu d'effectuer d'autres essais complémentaires à ceux déjà rapportés afin de trouver une solution facile et rapide à la saponification de cette simple lactone (Tableau 8).

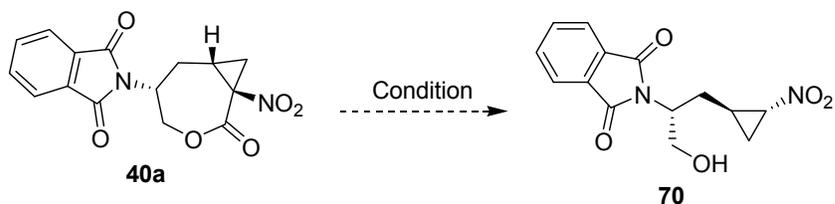
Tableau 7 : Tentatives précédentes de saponification de la lactone **40a**



Entrée	Condition	Observations
1	NaOH (4 équiv), H ₂ O/DMSO, 100 °C, 25 h	Déprotection de l'amine
2	LiOH (5 équiv), H ₂ O/THF, 100 °C, 72 h	Formation du tétrahydrofurane 42
3	LiOH (9 équiv), H ₂ O/THF, 0 °C, 15 h	Déprotection de l'amine + Formation du tétrahydrofurane 42 + 44
4	HCl aq 10%, AcOEt, reflux, 20 h	Sous-produits d'ouverture du cyclopropane
5	AlMe ₃ , amine de Weinreb, DCM, tp	Déprotection partielle de l'amine + 40a
6	HCl aq 10%, acétone, reflux, 3 h	Aucune réaction
7	H ₂ SO ₄ aq 15%, Et ₂ O, reflux, 18 h	Aucune réaction

Avec ces résultats en main, différentes conditions ont été tentées, parfois basées sur des cas similaires rapportés en littérature, parfois appuyées par des arguments théoriques. Un résumé des conditions réactionnelles essayées est présenté dans le Tableau 8 ci-dessous. C'est donc par l'utilisation de conditions acides et basiques plus douces (Entrées 1 et 2) que la non-réactivité de la lactone **40a** a pu être confirmée. Par la suite, en se basant sur les résultats obtenus pour la formation du tétrahydrofurane **42**, il a été postulé qu'à la suite d'une éventuelle ouverture de cycle de la lactone, le groupement alkoxide formé pouvait intervenir dans une ouverture intramoléculaire subséquente du cyclopropane maintenant activé par deux groupements électroattracteurs (Figure 9, intermédiaire **71**).

Puisque ce nouveau groupement nucléophile généré après ouverture semblait problématique, il a par la suite été tenté de 'trapper' le dit alkoxide par l'utilisation de conditions acides ou basiques mais en présence d'agents oxydants. Malheureusement, tel qu'illustré par les Entrées 3 et 4 du Tableau 8, cette stratégie n'a point connu de succès. Même l'utilisation de conditions basiques drastiques en présence d'un halogénure benzylique (Entrée 5) a littéralement échoué, ne générant qu'un mélange complexe de produits secondaires et ce, même après purification utilisant la chromatographie flash sur gel de silice.

Tableau 8 : Résumé des tentatives récentes de saponification de la lactone **40a**

Entrée	Condition	Observations
1	NaHCO ₃ , H ₂ O/DMSO, 80 °C, 18 h	Aucune réaction
2	TFA (20 mol %), DCM/MeOH, tp, 18 h	Aucune réaction
3	H ₂ SO ₄ /CrO ₃ , acétone/H ₂ O, 0 °C, 10 h	Aucune réaction
4	KMnO ₄ , NaOH, H ₂ O, tp, 18 h	Dégradation du produit de départ + 44
5	KOH (1 équiv), BnBr (1 équiv), toluène, reflux, 5 h	Dégradation complète du produit de départ
6	KOSiMe ₃ , DCM, reflux, 18 h	Aucune réaction
7	NaOH (1 équiv), MeOH, -78 °C, 1 h	Ester aromatique + 44 + Déprotection partielle de l'amine
8	NaOMe, DCM/MeOH, AlCl ₃ , tp, 3 h	Formation exclusive de 44
9	LiOOH, THF, tp à reflux, 18 h	Formation de 44
10	KO <i>t</i> -Bu, Et ₂ O/H ₂ O, 40 °C, 5 h	Formation de 44
11	Me ₃ SnOH (1 équiv), DCE, 80 °C, 3 h	Formation de 43
12	LiOH (6 équiv), H ₂ O/THF, 80 °C, 96 h	Formation de 42 + sous-produits

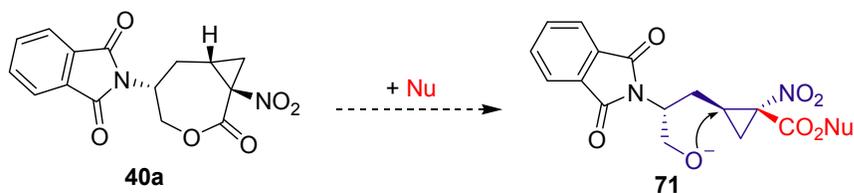


Figure 9 : Mécanisme de dégradation du cyclopropane par la formation d'un THF

Par la suite, plusieurs expérimentations basées sur une stratégie de désalkoxycarbonylation (e. g. : réaction de Krapcho) ont été tentées. L'Entrée 6 résume l'une des conditions les plus douces utilisées mais malheureusement, même après une nuit de reflux, le produit de départ a été totalement récupéré. À ce point de la synthèse, il a donc été convenu, puisque l'utilisation de conditions basiques semblaient apporter les meilleurs résultats, d'optimiser de manière précise ces réactions caustiques. Pour faire une histoire courte, en utilisant dans la réaction un ion hydroxyle ou un réactif de type 'alkoxide' généré *in situ* (Entrées 7 à 10), la formation du lactame **44** peut être observée et optimisée, tel que mentionné dans le chapitre 2. Le mécanisme suggéré de la formation de cet intéressant intermédiaire est représenté à la Figure 10 ci-dessous.

Ce mécanisme propose une première attaque nucléophile sur le carbonyle le moins encombré. En effet, bien que le carbonyle en alpha du groupement nitro semble beaucoup plus électrophile ($^{13}\text{C} = 168.2$ ppm vs 162.7 ppm pour le carbone lactonique), une argumentation basée sur les produits observés (le lactame **44** et les sous-produits diesters aromatiques) et sur l'image ORTEP de la lactone **40a** (Figure 8 et Figure 10) démontre que l'attaque se fait préférentiellement sur le carbone le moins stériquement encombré. L'angle d'attaque nécessaire, appelé angle de Bürgi-Dunitz, étant d'approximativement 105° , est basé sur la théorie des recouvrements orbitaux lors de l'approche d'un groupement nucléophile sur une unité carbonylée. Puisque pour ce carbonyle lactonique, une attaque nucléophile passant par cet angle

d'attaque doit, soit traverser l'intérieur du cycle, soit passer par le groupement nitro, il devient plausible qu'un carbonyle de phthalimide spatialement planaire soit beaucoup moins stériquement encombré.

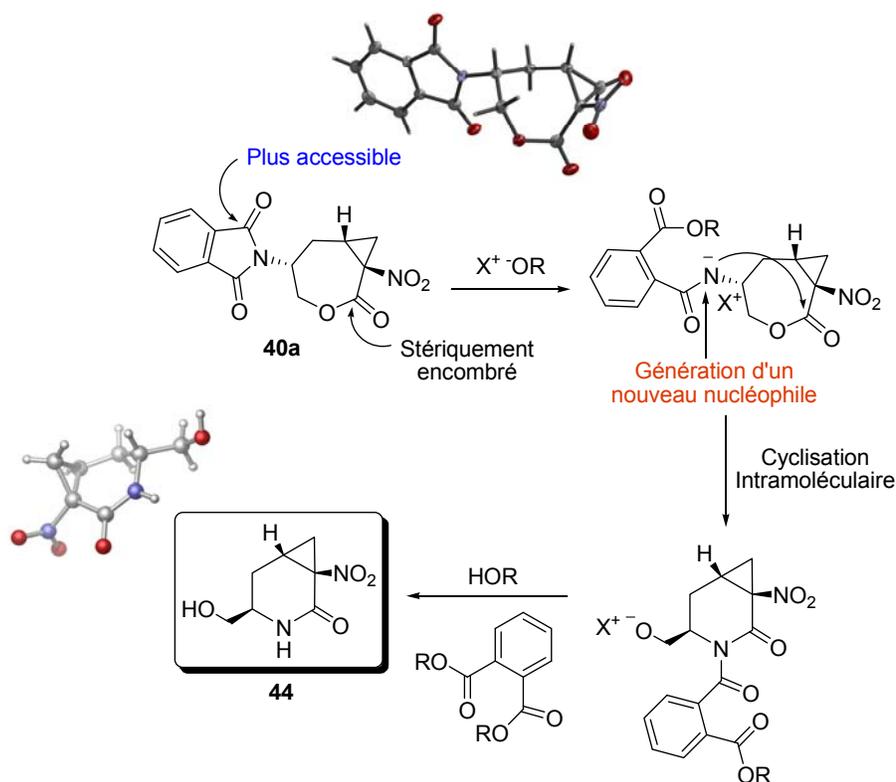


Figure 10 : Mécanisme de la formation du lactame **44**

L'un des derniers essais d'ouverture de cycle de la lactone **40a** a été tenté selon une méthodologie rapportée par Nicolaou en 2005 et basée sur les travaux de Mascaretti.³⁷ En utilisant un dérivé d'hydroxyde d'étain, le groupe de recherche de Nicolaou a rapporté qu'il pouvait chimiosélectivement et de manière assez douce effectuer la saponification d'esters encombrés et ce, avec de très bons rendements. La lactone **40a** a donc été soumise à cette méthodologie en effectuant plusieurs variations des différents éléments de la recette initiale : température, nombre d'équivalents du réactif d'étain, source d'hydroxyde d'étain en plus de parachever la

réaction en utilisant diverses conditions. Étant donné que malgré le fait que tous les essais effectués ont donné le même résultat, soit la formation du tétrahydrofurane **43**, une seule entrée résumant ces nombreux essais a été écrite (Entrée 11, Tableau 8).

Le mécanisme proposé pour la formation de cet intermédiaire, comme illustré à la Figure 9, passerait possiblement par la première ouverture de cycle de la lactone suivie par une ouverture subséquente du cyclopropane par l'alcool primaire ainsi généré (Figure 11). La décarboxylation surviendrait durant le parachèvement de la réaction où une solution aqueuse de KHSO_4 0,01 N est ajoutée au mélange chaud afin d'effectuer, selon Mascaretti, la réaction de saponification finale de la transformation.

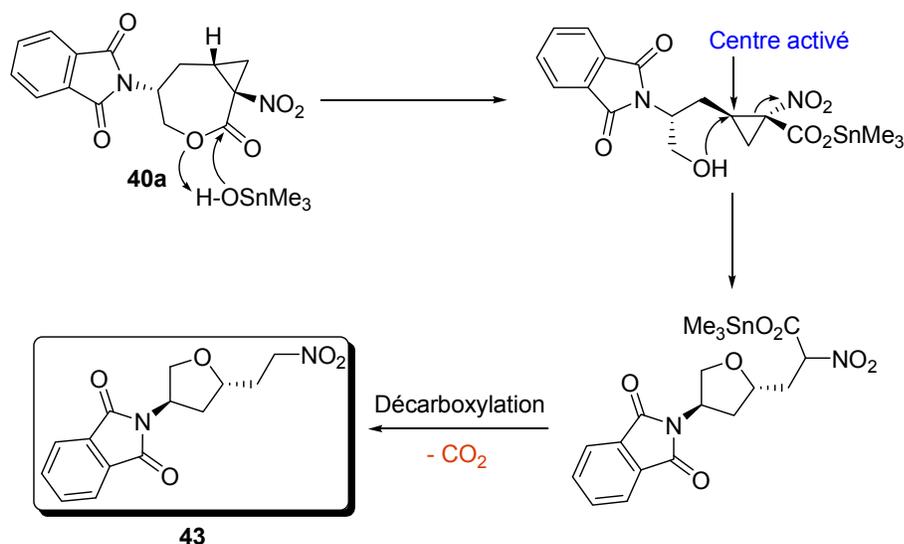


Figure 11 : Mécanisme de la formation du tétrahydrofurane **43**

Afin de mieux étudier la formation du tétrahydrofurane **42** observé par Guillaume Larouche, plusieurs autres essais en conditions basiques ont été effectués (Entrée 12, Tableau 8). Pour faire d'une longue histoire une histoire courte, le

lactame **44** a été observé après 48 heures et en utilisant seulement 3 équivalents de LiOH. Ce résultat fut étonnant puisque jusqu'à ce moment, la formation de cet intermédiaire avait été rapportée comme passant par la première ouverture du cyclopropane activé suivie par la déprotection de l'amine, tel que démontré à la Figure 9. Après caractérisation de l'intermédiaire **44** dans le milieu réactionnel, une subséquente addition de 3 équivalents de LiOH à permis de confirmer, après une période de 48 heures (96 heures au total), que la formation du tétrahydrofurane déprotégé **42** passait bel et bien par la génération du dit lactame. Le mécanisme proposé de la formation de **42** à partir de **44** est représenté à la Figure 12 ici-bas.

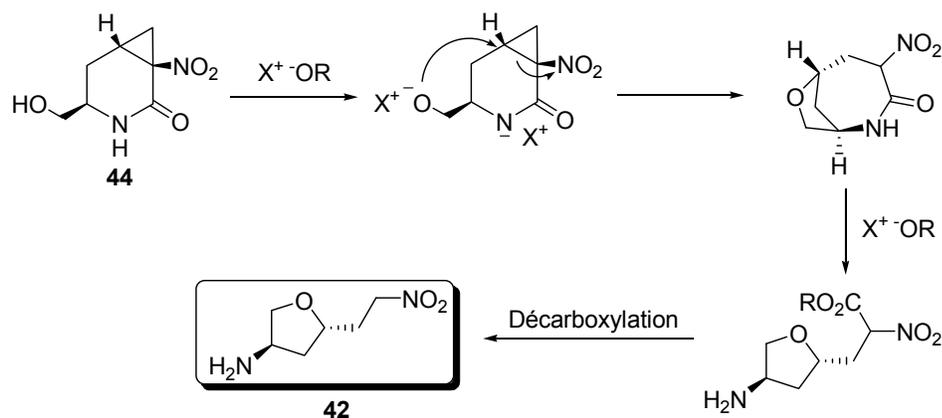


Figure 12 : Mécanisme de formation du tétrahydrofurane **42**

L'idée générale de ce mécanisme est basée sur la première ouverture de cycle intramoléculaire du cyclopropane activé suivie de l'ouverture à l'équilibre du nouveau lactame secondaire. Cet équilibre serait possiblement brisé par la réaction de décarboxylation finale en présence d'eau (formation du cycle à 6 membres nécessaire) qui mènerait alors au produit observé **42**.

3.4 Vers la synthèse du 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine

Avec en main les résultats des multiples tentatives d'ouverture de la lactone **40a** et ayant une synthèse à terminer, il a été convenu de poursuivre la séquence avec le seul composé prometteur obtenu jusqu'à ce point, soit le lactame **44**. Puisque ce composé présentait une parfaite rétention de l'information stéréogénique introduite dans le dérivé lactonique de départ et étant donné son potentiel d'ouverture de cycle, tous les éléments nécessaires à une approche directe à la génération d'une unité (NcP)Ala étaient rassemblés. Cette section discutera donc des essais et découvertes exploités à la conception du dérivé cyclopropanique **47** à partir du lactame **44**.

La formation de **44** ayant été optimisée, une solution devait être formulée afin d'ouvrir le cycle du lactame de manière à conserver le cyclopropane. En explorant les conditions réactionnelles rapportées en littérature concernant l'ouverture de cycle de lactame, il peut être rapidement observé que de manière générale, les amides secondaires cycliques doivent être préalablement protégés par un groupement carboxylique. Cette étape synthétique est appelée activation du lactame et généralement implique l'introduction d'un groupement fonctionnel de type carbamate. Autrement, à moins d'utiliser des conditions particulièrement drastiques, un lactame 'secondaire' placé en présence d'une base serait automatiquement déprotonné et condamné à rester sous forme d'alcoolate jusqu'au parachèvement de la réaction. Le carbonyle du cycle étant hors d'atteinte, il sera alors très difficile d'effectuer l'ouverture de cycle désirée. Il fallait donc trouver des conditions de protection de l'alcool primaire en présence du lactame afin de pouvoir effectuer la réaction d'activation souhaitée pour ainsi obtenir l'unité (NcP)Ala après ouverture du cycle.

L'une des catégories de groupements protecteurs les plus convenables par sa manipulation facile en synthèse est bien entendu les fonctions silylées. C'est donc en utilisant un réactif déjà rencontré lors de cette synthèse, le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, qu'une protection de l'alcool primaire a été tentée, mais en vain. L'utilisation des conditions standards (TBSCl, DMAP, Im, DCM) a généré un large éventail de sous-produits. Il a cependant été trouvé que la simple substitution du solvant utilisé par le diméthylformamide, la substitution de la base par la triéthylamine et une diminution de la quantité de catalyseur utilisée pouvaient être une solution simple et rapide à la formation de l'alcool protégé **72** (Schéma 20).

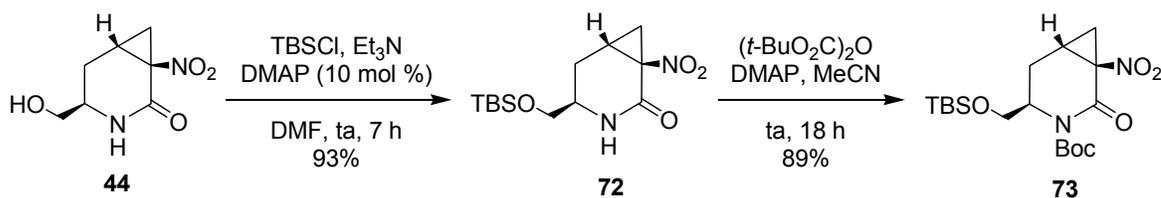
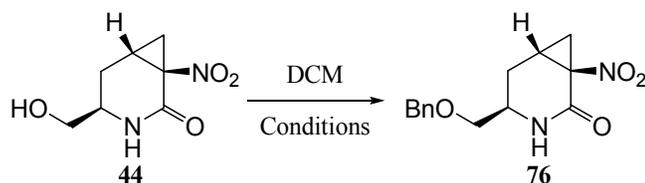
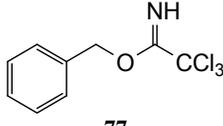
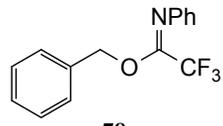


Schéma 20 : Synthèse du lactame activé **73**

Utilisant ce nouveau dérivé cyclopropanique protégé **72** dans une réaction d'activation du lactame impliquant le di-*tert*-butyl dicarbonate, le carbamate **73** fut obtenu avec un excellent rendement en tenant compte de la génération d'un cyclopropane hautement activé (contenant deux groupements électroattracteurs sur le même carbone). Cependant, malgré les nombreuses et diverses conditions réactionnelles utilisées afin d'effectuer l'ouverture de cycle désirée, le dérivé nitrocyclopropanique **74** correspondant n'a jamais été observé (Tableau 9, Entrées 1 à 5). Plus précisément, peu importe les conditions basiques utilisées, le composé **75** a été obtenu avec des rendements modérés à excellents. De plus, en effectuant parallèlement des expérimentations de déprotection du groupement TBS du composé **73**, l'obtention de la molécule **75** a été confirmée et ce, pour toutes les conditions

Avec ces résultats en main, il a été conclu qu'un groupement protecteur silylé n'était pas convenable à la réussite de la séquence synthétique désirée. Afin de poursuivre la synthèse vers la conception d'une unité (NcP)Ala, l'utilisation d'une fonction protectrice de type benzyle, considérée comme étant beaucoup plus robuste en condition basique, a été entreprise. Les conditions standards de benzylation étant généralement rudes, il fallait alors trouver une méthode plus douce et si possible, en milieu acide, afin d'éviter toute dégradation du cyclopropane activé, comme précédemment observé. En employant des conditions faiblement acides et des réactifs de type trichloroacétimide et *N*-phényltrifluoroacétimide, le composé **76** a été obtenu (Tableau 10). En utilisant les conditions réactionnelles rapportées par le groupe de Schmidt et basées sur leurs travaux d'activation d'unités saccharides à des fins de glycosidation, un rendement modeste de 34% a pu être obtenu par l'usage du *N*-trichloroacétimide **77** correspondant.³⁸ Puisque divers produits de dégradation ont été observés lors de la réaction, une seconde approche a été évaluée. Les dérivés *N*-trichloroacétimide étant reconnus pour leur haute instabilité à température pièce et pour leur décomposition rapide, même sous entreposage à -20 °C, un second réactif, le benzyle *N*-phényltrifluoroacétimide **78**, a été synthétisé et testé. Étant donné que ce réactif a été rapporté comme étant beaucoup plus stable (peut être entreposé sur la paille) et plus facile à manipuler (état solide), il semblait au départ présenter toutes les qualités requises au contournement du problème de dégradation observé.^{38b} Malheureusement, dans le meilleur des essais effectués, un rendement de 33% a été obtenu par l'usage de ce réactif, conjointement à de multiples sous-produits (Tableau 10).

Tableau 10 : Protection par un groupement benzyle (Méthode de Schmidt)

Entrée	Condition	Observations
1	 77 CF ₃ SO ₂ H (2 mol %), 0 °C, 5 h	Formation de 76 (34% de rendement) + Produits multiples de dégradation
2	 78 TMSOTf (10 mol %), 0 °C, 2 h	Formation de 76 (33% de rendement) + Produits multiples de dégradation

Ces résultats étaient alors très similaires à ceux déjà obtenus avec le premier réactif **77**. Il a été proposé que l'acide de Lewis nécessaire à la réaction puisse jouer un autre rôle que de favoriser la transformation désirée mais aucune étude n'a été entreprise pour optimiser ces conditions de protection. La préparation des deux réactifs acétimidoyles **77** et **78** précédemment utilisés est présentée au Schéma 21.

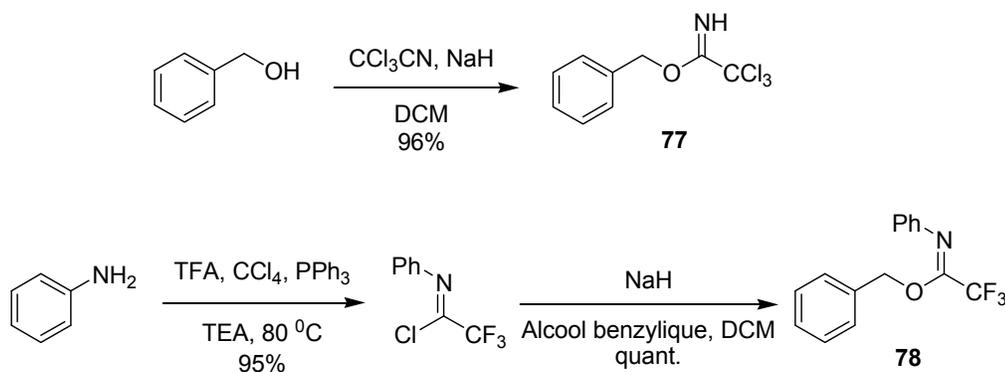


Schéma 21 : Préparation des réactifs acétimidoyles **77** et **78**

À ce point de la synthèse, une décision devait être prise entre optimiser la réaction de benzylation de l'alcool primaire, ce qui de toute évidence ne semblait pas fait d'avance, ou trouver une autre manière de contourner le problème. Puisque dans la structure du (NcP)Ala **1** désiré, une fonction carbonyle en bêta du groupe aminé était requise, l'oxydation prématurée de l'alcool primaire semblait une solution avantageuse au problème de réactivité secondaire observé lors des tentatives d'ouverture du lactame **44** en question.

Dans cet ordre d'idées, plusieurs conditions d'oxydation ont été testées (oxydation de Jones (CrO_3 , H_2SO_4) et oxydation de Sharpless (RuCl_3 ou RuO_2 , NaIO_4)). Pour faire une histoire courte, des conditions optimisées de l'oxydation de Sharpless (RuCl_3) ont permis d'obtenir l'acide carboxylique correspondant dans un rendement presque quantitatif (Schéma 22). Par la suite, une réaction de méthylation de l'acide en ester méthylique **79** a été effectuée avec un rendement de 86% sur deux étapes. Finalement, l'activation du lactame **79** en carbamate tertiaire a permis d'obtenir le lactame activé **80** avec 82% de rendement en utilisant les conditions précédemment rapportées. Il est à noter que ce dernier n'a pu être traité avec les mêmes conditions de parachèvement que pour le lactame **73** : une purification directe

sur gel de silice a été nécessaire afin d'éviter la dégradation du produit obtenu en présence de la phase aqueuse.

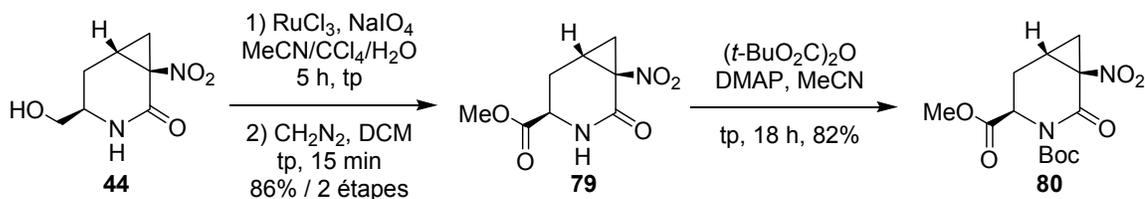
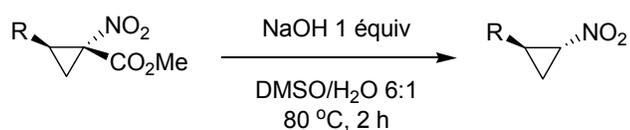


Schéma 22 : Synthèse du lactame activé **80**

Avec l'intermédiaire **80** en main, plusieurs tentatives d'ouverture en milieu basique ont été tentées. Basés sur les conditions de saponification/décarboxylation développées par Ryan Wurz en 2000 et sur les travaux du groupe d'O'Bannon et de Dailey (Tableau 11), ces essais n'ont malheureusement donné lieu qu'à de multiples produits de dégradation et d'ouverture du cyclopropane.^{39,31}

Tableau 11 : Précédentes réactions de saponification/décarboxylation



Entrée	R	Rendement	Excès diastéréoisomère (<i>trans:cis</i>)
1	phényl	91	81:19
2	1-naphtyl	79	82:18
3	4-Cl-phényl	96	83:17

En ce qui concerne la réaction de saponification de **80**, une hypothèse a été posée selon laquelle le carbonyle le moins encombré, en occurrence celui de l'ester, subirait une saponification précoce causant la dégradation de la molécule. Afin de valider ce concept et de confirmer l'ouverture de cycle d'un lactame cyclopropanique activé, le lactame **80** a été soumis à la présence de méthanolate de sodium (Schéma 23). Conséquemment, le nitrocyclopropane **81** a été obtenu avec 61% de rendement comme le produit majoritaire de la réaction, ce qui prouvait finalement l'utilité des essais effectués jusqu'ici.

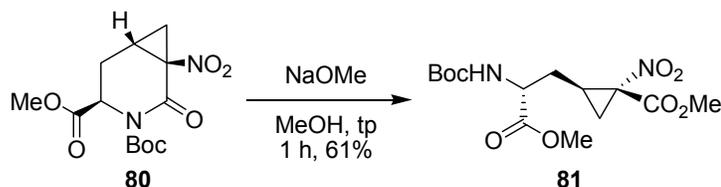
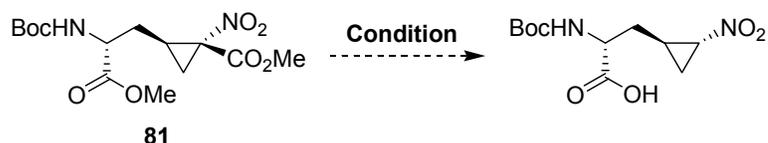


Schéma 23 : Première ouverture de cycle du lactame **80**

Ayant pratiquement en main une unité (NcP)Ala, il ne manquait plus qu'une simple réaction tandem chimiosélective de saponification/décarboxylation de l'ester le plus électrophile ($\text{NO}_2\text{-C-CO}_2\text{Me}$). La première réaction à être tentée a donc été celle décrite plus haut au Tableau 11 mais malheureusement, aucune trace du produit désiré n'a été observée dans le brut réactionnel (Tableau 12, Entrée 1). En fait, non seulement pour cet essai mais aussi pour toutes les autres tentatives effectuées, l'ouverture flagrante du dérivé cyclopropanique **81** a été observée conjointement à un signal RMN ^1H triplet dans la région des 4,5 ppm, signal caractéristique de la chaîne nitroalkyle (ex. : **42** et **43**). Malheureusement, aucun sous-produit n'a pu être clairement isolé lors de la purification de ces différents essais réactionnels.

Tableau 12 : Tentatives de saponification/décarboxylation du nitroester **81**

Entrée	Condition	Observations
1	NaOH (3 équiv), H ₂ O/DMSO, 80 °C, 2 h	Ouverture du cyclopropane + Composés nitroalkyles + Multiples produits de dégradation
2	NaOH 1 M aq (2 équiv), THF, tp, 18 h	
3	KOH 6 M aq (2 équiv), THF, tp, 18 h	
4	Me ₃ SnOH (1 équiv), DCE, 80 °C, 2 h	
5	Me ₃ SnOH (6 équiv), DCE, 80 °C, 1 h	
6	KOH/EtOH 1 M (2 équiv), 18C6 tp à 100 °C, 2 h	

Ces surprenants résultats peuvent potentiellement être expliqués par le fait que le dérivé cyclopropanique en question possède maintenant une position hautement électrophile en alpha du carbone *gem*-nitroester (Figure 13). L'attaque nucléophile sur la position activée en alpha du carbone *gem*-nitroester ou sur l'ester de la partie alanine de la molécule serait stériquement favorisée par rapport à l'attaque sur l'ester nitrocyclopropanique. Bien qu'aucun produit n'ait été isolé de manière nette et évidente, les sous-produits de dégradation et d'ouverture de cycle possibles suite à une attaque nucléophile sont illustrés à la Figure 13 ici-bas. Aussi, les conditions de Krapcho n'ont pas été essayées ici car la possible formation de la *N*-oxyde isoxazoline correspondante était plus que plausible (travaux de Maude Poirier, M. Sc. 2008). Il est à noter que les groupes de recherche de Kerr et de Charette ont su, avec

les années, tirer profil de ce genre de cyclopropane doublement activé à travers diverses synthèses de molécules à structures intéressantes, ce qui prouve en quelque sorte l'instabilité de ces divers dérivés cyclopropaniques.⁴⁰

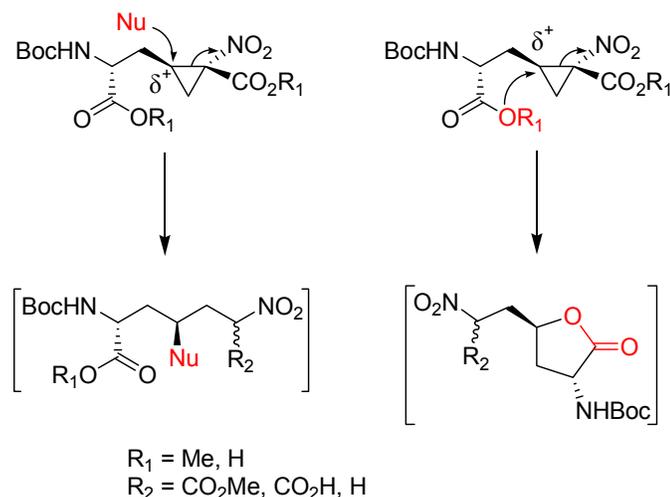


Figure 13 : Mécanismes proposés pour la dégradation et l'ouverture de cycle de **81**

C'est à partir de ces résultats que la version intégrant l'ester encombré *tert*-butylique en substitution à l'ester méthylique a été investiguée (Chapitre 2, Schéma 11). Cette modification misait sur la plus grande différenciation entre les deux esters générés lors de la réaction entre le lactame **46** et du méthanolate de sodium (Schéma 24). En effet, la formation du dérivé nitrocyclopropanique **82** a bien fonctionné avec un rendement similaire (63%) à celui obtenu avec le composé **81**. Ayant en main le lactame activé **46** possédant une réactivité similaire au dérivé **80** mais dépourvu de toute investigation (conditions plus simples et plus directes), il a donc été décidé de revenir aux conditions de saponification/décarboxylation de départ afin d'étudier le comportement réactionnel de cette nouvelle espèce cyclopropanique, tout en gardant en tête le plan secondaire illustré au Schéma 24 ici-bas.

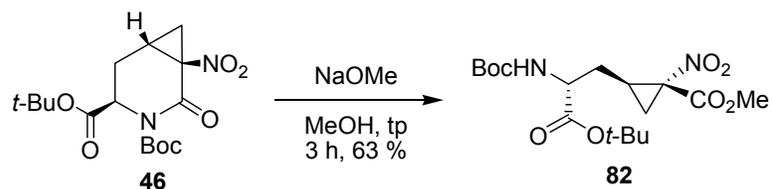
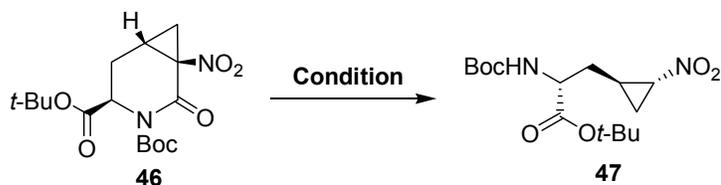


Schéma 24 : Réaction d'ouverture de cycle du lactame activé **46**

En évaluant le comportement du lactame activé **46** en présence d'hydroxyde de sodium et d'un mélange aqueux de DMSO, il a été observé, non pas sans grandes satisfactions, que la formation du dérivé (NcP)Ala **47** pouvait être possible (Tableau 13). Aussi, en optimisant la réaction de saponification/décarboxylation par variations de la base utilisée et du nombre d'équivalents impliqués, il a été observé qu'un ratio minimal de 5:1 DMSO/eau était nécessaire pour que la réaction puisse avoir lieu. Aussi, en additionnant l'eau à la suite de la première saponification de **46**, un rendement pouvant atteindre les 66% a été observé, rendement optimal rapporté au Chapitre 2 (Schéma 11).

Tableau 13 : Optimisation de la réaction de saponification/décarboxylation du lactame activé **46**

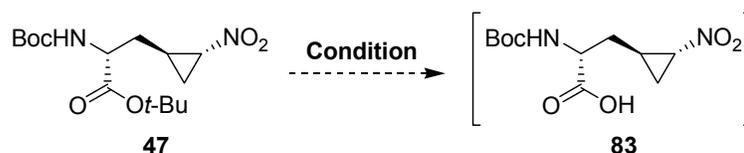


Entrée	Condition	Observations
1	NaOH (1 équiv), H ₂ O/DMSO 1:10, 80 °C, 2 h	Dégradation du produit de départ + trace de 47
2	NaOH (2 équiv), H ₂ O/DMSO 1:10, 80 °C, 1 h	Dégradation complète du produit de départ
3	KOH 6 M aq (1 équiv), DMSO, 80 °C, 1 h puis addition de H ₂ O (mélange final de 1:10)	Aucune réactivité avant l'addition de H ₂ O
4	NaOH 0.63 M aq (1 équiv), DMSO, 80 °C, 5 h	Dégradation du produit de départ + 47 (30% de rendement)
5	NaOH 1 M aq (1 équiv), DMSO, 80 °C, 3 h	Dégradation du produit de départ + 47 (43% de rendement)
6	NaOH 3 M aq (1 équiv), DMSO, 80 °C, 2 h	47 (57% de rendement)
7	KOH 6 M aq (1 équiv), DMSO, 80 °C, 30 min puis addition de H ₂ O (mélange final de 1:6)	47 (66% de rendement)

Finalement, il est bon de noter que la diastéréosélectivité observée, pour tous les cas étudiés, a été supérieure à 95:5, favorisant l'isomère *trans* désiré **47**. Cet excellent résultat est tout à fait cohérent avec celui obtenu par le groupe de Shuto, alors qu'un seul isomère n'avait été observé lors de la réaction de désulfonylation (Schéma 7). Des études NOESY ont permis de confirmer la stéréochimie relative des stéréocentres nitrocyclopropaniques et une analyse approfondie des différents mélanges réactionnels obtenus avant purification a permis l'identification d'un seul isomère lors de la réaction. Le nouveau composé **47** obtenu était très important puisqu'il concluait la première synthèse formelle de l'hormone mycine par utilisation d'une réaction de cyclopropanation intramoléculaire diastéréosélective.

Comme illustré dans la séquence de déprotection/protection du Schéma 12 (Chapitre 2), deux étapes réactionnelles sont nécessaires afin de protéger de manière chimiosélective le groupement amine en carbamate *t*-butylique (composé **48**). Toutefois, différentes conditions réactionnelles rapportant la saponification sélective d'un ester *t*-butylique en présence d'un carbamate *t*-butylique sont répertoriées en littérature, ce premier étant légèrement plus facile à déprotéger de manière générale. Les conditions rapportées en littérature les plus similaires au système moléculaire présent ont donc été testées mais malheureusement, aucun de ces essais n'a permis d'obtenir l'acide libre **83** correspondant (Tableau 14).

Tableau 14 : Tentatives de déprotection sélective de l'ester *t*-butylique **47**



Entrée	Condition	Observations
1	CeCl ₃ •7 H ₂ O, NaI, MeCN, 82 °C, 2 h	Dégradation complète du produit de départ
2	Montmorillonite KSF, MeCN, 82 °C, 18 h	Aucune réaction
3	KO <i>t</i> -Bu (2 équiv), H ₂ O (2 équiv), Et ₂ O, reflux, 8 h	Aucune réaction
4	50% NaOH aq, TEBAC (10 mol %), tp, DCM, 5 h	Sous-produits d'ouverture du cyclopropane
5	I ₂ (30 mol %), MeCN, 82 °C, 4 h	Sous-produits d'ouverture du cyclopropane

Chapitre 4

Perspectives et Conclusion

Bien que la synthèse totale représente l'une des facettes de la chimie organique la plus captivante de par la multitude d'alternatives pouvant être utilisées à la conception d'une molécule complexe, il n'en reste pas moins que les efforts et le temps à investir sont non négligeables. Lors des deux derniers chapitres, en utilisant des méthodologies développées par le groupe de recherche de M. André Charette conjointement à la chimie de synthèse classique rapportée par les groupes de recherche précédents, une méthode simple, élégante et efficace à la préparation du 3-(*trans*-2-nitrocyclopropyl)alanine **1** et part le fait même de son analogue 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine **2** a été élaborée. Tirant profil de la chiralité atropisomérique du BINOL, commercialement disponible et très facilement synthétisable, un premier centre stéréogénique a été généré avec l'usage de la réaction d'allylation asymétrique de Keck. Par l'usage de cet unique stéréocentre, la chiralité complète du fragment désiré a pu être générée à partir d'une réaction de cyclopropanation intramoléculaire. La diastéréosélectivité observée a été expliquée par la minimisation des interactions stériques impliquées dans l'état de transition cyclique.

À partir de cette 2-nitrocyclopropyl lactone (**40a**), de nombreuses tentatives d'ouverture de cycle utilisant différentes conditions réactionnelles ont été tentées. De manière fort intéressante, une molécule présentant la conservation de l'information stéréogénique de même que l'unité nitrocyclopropanique nécessaire a été identifiée (lactame **44**) lors de ces divers tests. Après quelques études des propriétés

réactionnelles de ce dernier composé, la synthèse du (NcP)Ala **1** et du (AcP)Ala **2** a pu finalement être réalisée et rapportée en littérature.

Cette approche synthétique se distingue des autres par la facilité avec laquelle les trois différents centres stéréogéniques sont générés (usage de la diastéréosélectivité), par le nombre d'étapes impliquées (11 étapes) à la conception d'un dérivé nitrocyclopropanique protégé et par un rendement global très intéressant de 11%. De plus, comparativement aux autres synthèses présentées au chapitre 1, la voie synthétique du groupe Charette est très peu dispendieuse et tous les réactifs nécessaires sont soit commercialement disponibles, soit synthétisables en une ou deux étapes. Cependant, comme pour toute bonne synthèse, certaines propositions d'amélioration du procédé peuvent être apportées.

Une première idée synthétique proviendrait de l'introduction clé de la fonction carbonylée en bêta du groupement aminé. Cette approche a permis l'ouverture du lactame correspondant par l'usage de l'étape oxydation plus tôt dans la synthèse. Une voie synthétique beaucoup plus rapide proposant l'introduction directe de l'unité carboxylique dans la réaction de cyclopropanation intramoléculaire a été investiguée. Le plan rétrosynthétique de cette approche est illustré au Schéma 25 ici-bas.

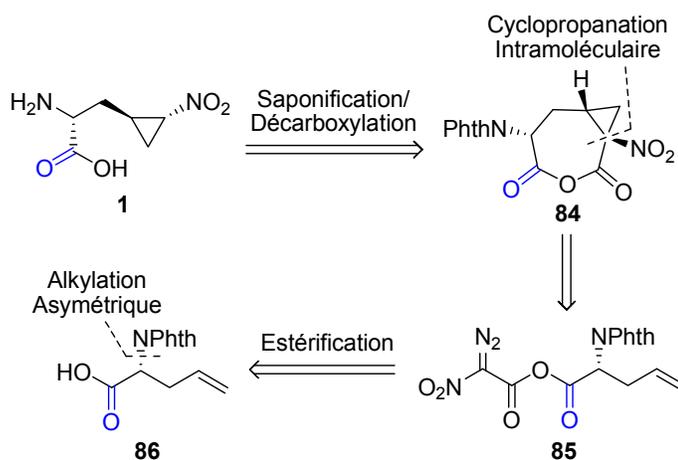


Schéma 25 : Nouvelle approche rétrosynthétique à la formation du (NcP)Ala **1**

Puisque l'ouverture de cycle de la lactone **40a** correspondante a prouvé sa complexité de nombreuse fois dans le passé, une hypothèse avait été proposée selon laquelle l'alkoxyde généré lors de l'ouverture de cycle pouvait provoquer une rapide ouverture du cyclopropane activé (Figure 9). L'utilisation d'un anhydride α -nitroester lors de cette nouvelle synthèse permettrait alors d'éviter ce type de sous-réaction. De plus, la facilité d'approche synthétique ainsi que l'introduction des stéréocentres nécessaires à la synthèse du dérivé cyclopropanique **1** demeureraient les mêmes que la synthèse précédente avec toutefois, beaucoup moins d'étapes au final dû à l'approche synthétique plus convergente de cette méthode (maximum de 6 étapes).

Par manque de temps, le dérivé **87** a été acheté mais il est bien entendu qu'une simple réaction d'allylation asymétrique de l'imine correspondante suivie d'une réaction de déprotection de la fonction carboxyle pourrait fournir un dérivé analogue à l'acide **86**, tel que mentionné au chapitre 1 lors de la présentation de la synthèse du groupe de Motherwell (Schéma 6, composé **21**). C'est donc à la suite de la protection par un groupement phthalimide que le composé **86** a été obtenu et ce, avec un excellent rendement de 98% suivant la méthode du groupe de Watson (Schéma 26).⁴¹

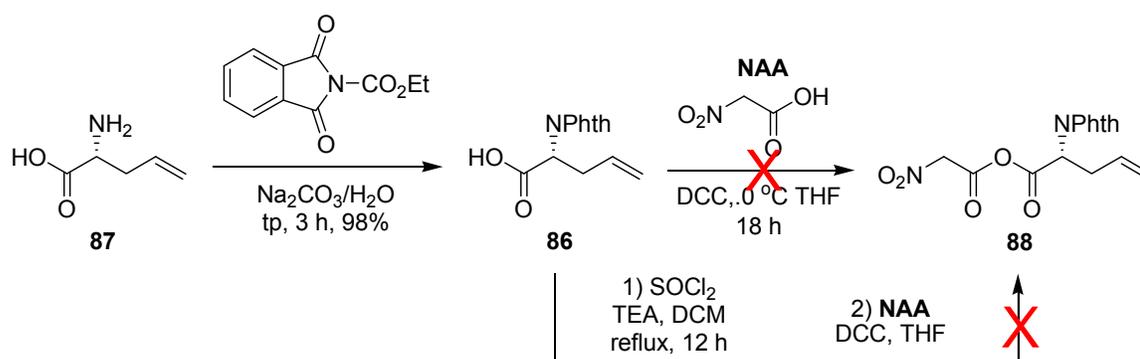


Schéma 26 : Tentatives de synthèse de l'anhydride **88**

Cependant, les tentatives d'estérification effectuées n'ont pas été couronnées de succès, fournissant dans le cas du coulage direct au DCC la récupération complète du produit de départ et dans le cas de la pré-activation (SOCl_2) de l'acide carboxylique,⁴² un mélange complexe de sous-produits conjointement à environ 40% du composé initial **86**. La formation de l'anhydride **88** à partir de l'acide carboxylique **86** et de l'acide α -nitroacétique semblait donc difficile à effectuer, possiblement à cause de l'encombrement stérique généré par **86** (aucun cas répertorié en littérature) mais peut-être aussi à cause de l'instabilité de l'anhydride **88**. Pour trouver une réponse à ce problème, il fallait donc obtenir l'anhydride désiré et puisque le couplage par activation de **86** en utilisant des conditions usuelles n'a point fonctionné, il a été suggéré de tenter le couplage par activation inverse, soit par l'utilisation d'un chlorure d'acyle de l'acide α -nitroacétique (dérivé **91**) correspondant.

Depuis les années 2000, le groupe Charette a rapporté plusieurs manuscrits relatant la formation de dérivé α -nitro diazoester.⁴³ De toutes ces méthodes, le processus incluant la première estérification à l'aide de l'acide α -nitroacétique suivie, dans une deuxième étape, par le transfert diazoïque employant l'azidure TfN_3 , s'est révélé être de la plus haute efficacité. À l'inverse, le groupe de Dailey a développé, plusieurs années auparavant, un processus de nitration du dérivé diazoïque correspondant, toujours en deux étapes, mais en de faibles rendements globaux.³¹ Une approche à la génération du réactif diazoïque **91** a donc été rapidement proposée dans le but d'éviter les deux étapes de couplage et de transfert et éventuellement, dans le but de synthétiser le composé **88** facilement et efficacement (Schéma 27).

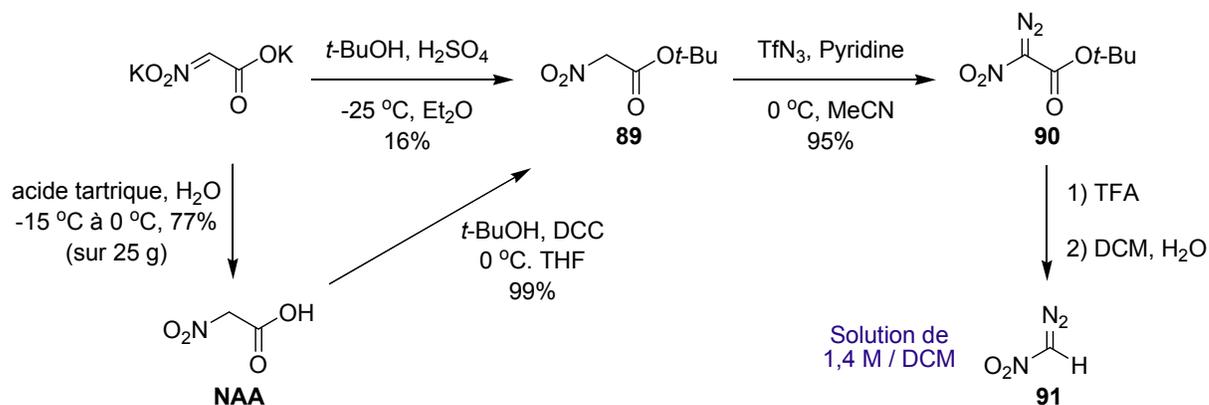


Schéma 27 : Synthèse du dérivé diazoïque **91**

Afin d'obtenir le nitroester **89**, deux approches similaires ont été essayées. L'utilisation directe du sel de dipotas;sium correspondant en présence de *tert*-butanol et d'acide sulfurique n'a engendré qu'un faible rendement de 16%. Cependant, en utilisant une méthodologie sur deux étapes suivant le protocole déjà optimisé lors de la synthèse de **40**, un rendement de 77% sur deux étapes a pu être obtenu. Il est à noter que lors de cette séquence, une modification du protocole pour la formation de l'acide α -nitroacétique a été effectuée afin de pouvoir effectuer cette réaction sur une plus grande échelle (produit hautement instable). Par la suite, la réaction de transfert diazoïque a très bien fonctionné avec un rendement de 95% pour le dérivé **90**. En suivant la procédure du groupe de Dailey pour les mêmes composés, une solution théorique de 1,4 M de **91** dans le dichlorométhane a été obtenue. Il est à noter que ce produit est hautement explosif et qu'il doit toujours demeurer en solution, selon les indications du groupe de Dailey. Aussi, une échelle maximale de 2 grammes de **90** est fortement conseillée afin d'éviter les risques d'explosion.

Suivant les travaux du groupe de Padwa, la génération de **92** par acylation du composé **91** a ensuite été tentée (Schéma 28).⁴⁴ Lors du premier essai, le triphosgène

et comme base, la pyridine, ont été utilisés, fournissant une solution verdâtre. Par la suite, après un lavage aqueux et une extraction de la phase organique, la solution légèrement concentrée a été additionnée à un mélange refroidi de MeOH / THF en présence de triéthylamine dans le but de former le dérivé diazoïque **92** à des fins d'analyse. Malheureusement, le produit désiré **92** n'a pas été observé. De manière à confirmer ou infirmer la faisabilité du processus, une seconde séquence a été effectuée en utilisant une solution de phosgène 20% dans le benzène et la pyridine comme base (Schéma 28). Cependant, au lieu d'effectuer le parachèvement habituel de la réaction (lavage/extraction), du méthanol a été additionné au mélange et après complétion de la réaction (< 1 h), 8% de rendement isolé a pu être obtenu pour le dérivé diazoïque **92**. En substituant dans la transformation la pyridine pour le carbonate de potassium, un rendement légèrement supérieur de 11% a été observé.

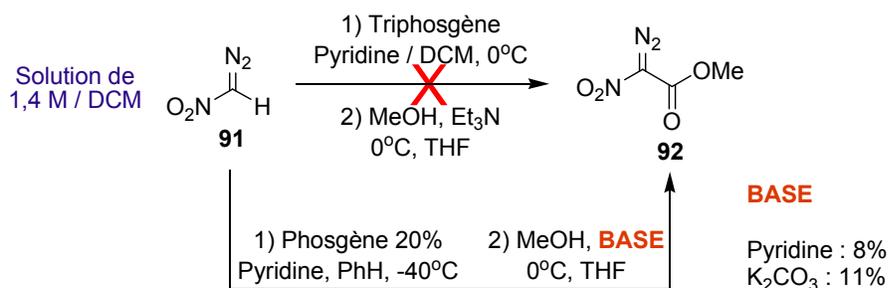


Schéma 28 : Tentatives d'application synthétique du dérivé diazoïque **91**

Ces derniers résultats sont donc prometteurs puisque très peu de travaux d'optimisation ont été effectués sur ces dernières réactions. Quelques éléments importants, tels la base utilisée, la température de la réaction, la source de phosgène ainsi que le solvant utilisé semblent être important à étudier. Comme rapporté par le groupe de Dailey dans leur synthèse du di-nitrodiazométhane, l'utilisation de deux équivalents du dérivé diazoïque **91**, l'un servant de réactif, l'autre de base, pourrait être testé. Néanmoins, cette méthode pourrait s'avérer être une méthodologie utile et

efficace en synthèse totale, incluant la génération de **85**, puisque les rendements obtenus jusqu'ici ont été quantitatifs pour le début de la séquence. Cependant, l'usage du phosgène étant peu recommandé, des efforts afin de contourner cette utilisation devront être effectués.

Pour terminer, une dernière approche synthétique pourrait être envisagée. Puisque lors de la synthèse du composé **47**, plusieurs étapes, dont un réarrangement intramoléculaire, sont nécessaires afin d'effectuer la synthèse du lactame **46**, une séquence beaucoup plus directe menant à la conception du lactame désiré a été proposée (Schéma 29). Bien que très rapide (seulement 6 étapes du début de la séquence jusqu'à **47**), quelques investigations restent à être étudiées.

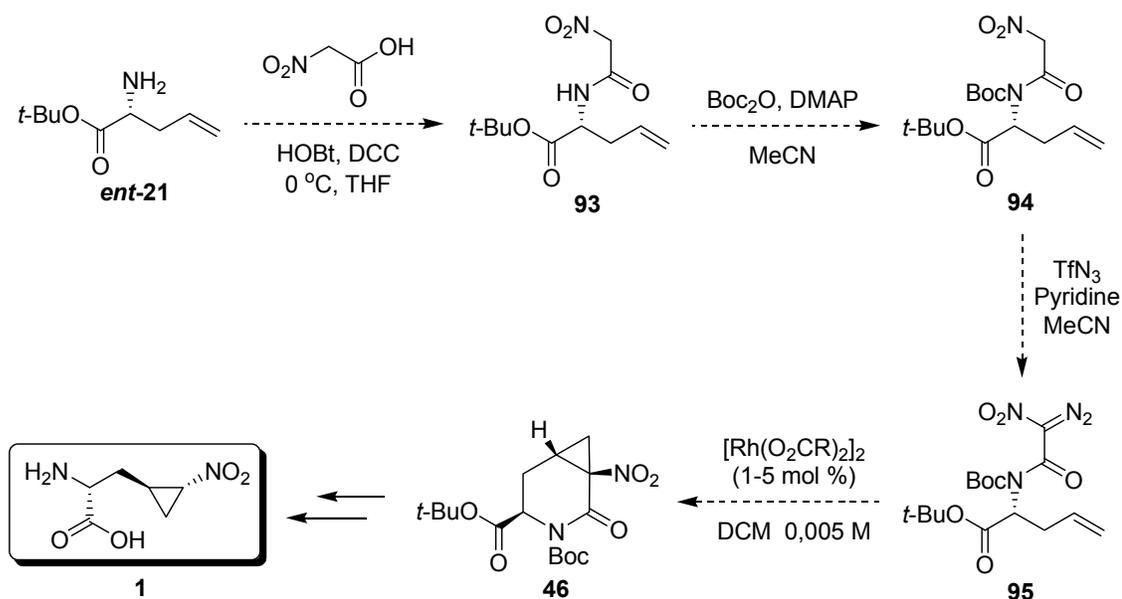


Schéma 29 : Voie de synthèse secondaire à la synthèse du lactame **46**

Effectivement, bien que le premier centre stéréogénique puisse être généré de manière efficace et avec une haute énantiosélectivité (ex. : 88% ee, Schéma 6), le couplage peptidique suivant entre l'amine *ent*-21 et l'instable acide α -nitroacétique reste inexplorée jusqu'à aujourd'hui. Cependant, les étapes de formation du carbamate *tert*-butylique 94 ainsi que la formation du dérivé diazoïque 95 ne devraient théoriquement pas causer de complications au niveau de la séquence synthétique. Finalement, la dernière et la plus cruciale des étapes de cette stratégie est bien évidemment la réaction de cyclopropanation intramoléculaire diastéréosélective. Bien que théoriquement, le ratio diastéréoisomère observé soit bien au-delà du 5:1 (tension de cycle et interactions stériques maximisées), cette transformation risque de demander beaucoup d'investigations et d'études. En effet, les seuls résultats se rapportant à une telle transformation impliquant un cycle à six membres substitué sont ceux de Guillaume Larouche (M. Sc. 2007). Il avait alors obtenu des résultats peu recommandables, mettant en hypothèse de trop grandes interactions stériques entre le groupement homoallylique R et les autres fonctionnalités du cycle (Schéma 30).

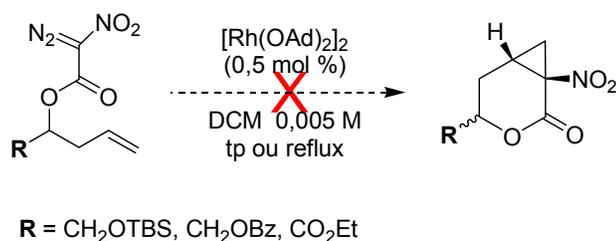


Schéma 30 : Tentatives de RCI par formation d'un cycle à 6 membres

Partie expérimentale

Notes générales (Version Française)

La section suivante présente les protocoles expérimentaux ainsi que la caractérisation des produits synthétisés contenus dans les chapitres 2 et 3. La caractérisation de certains produits n'ayant pu être purifiés adéquatement n'est pas présentée ici. Cependant, le protocole permettant leur formation ainsi que les spectres RMN ^1H et ^{13}C de certaines de ces molécules sont inclus dans la description expérimentale de la séquence synthétique du composé.

À moins d'indications contraires, toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon et avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et ce, en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.⁴⁵ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

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

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre Silicycle (TLG–R10011B–323, 0.25

mm). Après élution, les produits sont détectés à l'aide de révélateurs, soit à l'aide d'une lampe UV, soit avec une solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO_4), soit avec une solution aqueuse de vanilline. Les chromatographies sur colonne de type "flash" ont été réalisées selon la procédure décrite par Still⁴⁶ en utilisant un gel de silice Silicycle (R-10030B, 40–63 μm).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré en utilisant les valeurs du « Merck Index »⁴⁷. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité, de sa constante ou de ses constantes de couplage, de son intégration et de son assignation. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC et COSY. Tous les rapports diastéréoisomériques et les conversions déterminés par RMN ^1H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID ("Gaussian" ou "Exponential Window Function").

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

Bibliographie

- ¹ Andres, N.; Wolf, H.; Zahner, H.; Rossner, E.; Zeeck, A.; Konig, W. A.; Sinnwell, V. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 426–437.
- ² Rossner, E.; Zeeck, A.; Konig, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 64–65.
- ³ (a) P. Alvermann, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2001**. (b) B. Zlatopolsky, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2003**.
- ⁴ (a) Zlatopolskiy, B. D.; Loscha, K.; Alvermann, P.; Kozhushkov, S. I.; Nikolaev, S. V.; Zeeck, A.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4708–4717. (b) De Zlatopolskiy, B. D.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4718–4727.
- ⁵ Asai, A. *et al. J. Antibiot.* **2000**, *53*, 81–83.
- ⁶ (a) Larionov, O. V.; Kozhushkov, S. I.; Brandl, M.; de Meijere, A. *Mendeleev Commun.* **2003**, 199–200. (b) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2153–2156. (c) Jain, R. P.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4669–4672. (d) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Chem. Commun.* **2004**, 510–511. (e) Begis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186–3188.
- ⁷ Asai, A. *et al. Biochemical Pharmacology* **2004**, *67*, 227–234.
- ⁸ (a) Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, A.; Unno, Y.; Asai, A.; Sone, T.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1868–1877. (b) Hasegawa, M.; Kinoshita, K.; Nishimura, C.; Matsumura, U.; Shionyu, M.; Ikeda, S.; Mizukami, T. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5668–5671.
- ⁹ (a) Zindel, J.; Zeeck, A.; Konig, W. A.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1917–1920 (b) Zindel, J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2968–2973. (c) Larionov, O. V.; Savel'eva, T. F.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Khrustalev, V. N.; Belokon, Y. N.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 869–877.
- ¹⁰ Belokon', Y. N. *Janssen Chim. Acta* **1992**, *10*, 4–12.
- ¹¹ Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2331–2334.
- ¹² Singh, A. K.; Rao, M. N.; Simpson, J. H.; Li, W.; Thornton, J. E.; Kuehner, D. E.; Kacsur, D. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 618–620.
- ¹³ (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355. (b) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507–4518.
- ¹⁴ Jain, R. P.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4669–4672.
- ¹⁵ Begis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186–3188.
- ¹⁶ Lygo, B., Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525.

-
- ¹⁷ (a) Kazuta, Y.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1669–1677. (b) Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Sone, T.; Unno, Y.; Asai, A.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3571–3574. (c) Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, A.; Unno, Y.; Asai, A.; Sone, T.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1868–1877.
- ¹⁸ (a) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011–8019. (b) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883–8904.
- ¹⁹ Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530–541.
- ²⁰ Pour quelques exemples : (a) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002. (b) Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Straub, J. A.; Palkowitz, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117–4126. (c) Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubota, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920–7921. (d) Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946–948. (e) Kim, I. S.; Ngai, M. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899 and references therein.
- ²¹ Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467–8468.
- ²² (a) Knapp, S.; Dong, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3813–3816. (b) Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6651–6653. (c) Reddy, C. R.; Rao, N. N.; Srikanth, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 345–351. Pour ne nommer que quelques exemples.
- ²³ Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093.
- ²⁴ Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160–10161.
- ²⁵ Kim, I. S.; Ngai, M. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899.
- ²⁶ (a) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264–2271. (b) Colonna, S.; Re, A.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 547–552. (c) Cai, D.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 1–5.
- ²⁷ Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1992**, 443–446.
- ²⁸ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1–28.
- ²⁹ Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398–15404.
- ³⁰ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041–7095. (b) Honma, M.; Takeda, H.; Takano, M.; Nakada, M. *Synlett* **2009**, 1695–1712. (c) Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10370–10371. (d) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577–6605.
- ³¹ (a) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5719–5722. (b) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341–7358.
- ³² Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970–6972.
- ³³ (a) Gonzalez-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813–816. (b) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253–9260.

-
- ³⁴ (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylids*, Wiley, New York, **1998**. (b) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Intermolecular Metal-Catalyzed Carbenoid Cyclopropanation in Organic Reactions*, Overman, L. E. (Ed.), Wiley, Chichester, **2001**, 57, pp.1-326.
- ³⁵ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7558-7560.
- ³⁶ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584.
- ³⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Hyup S. L.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382. (b) Mascaretti, O. A.. *Aldrichim. Acta*, **1997**, *30*, 55-67.
- ³⁸ (a) Wegmann, B.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1988**, *184*, 254-261. (b) Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32-35. (c) Okada, Y.; Ohtsu, M.; Bando, M.; Yamada, H. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 992-993.
- ³⁹ (a) Ryan Wurz's Ph.D. thesis, Université de Montréal, 2004, p.183. (b) Charette A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252-9254.
- ⁴⁰ (a) Leduc, A. B.; Lebold, T. P.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 8414-8416. (b) Lebold, T. P.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4354-4357. (c) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201. (d) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465-1469. (e) Lifshitz, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809-2812. (f) Lifshitz, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828-6840.
- ⁴¹ Morales, O.; Seide, W.; Watson, S. E. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 965-973.
- ⁴² Hamaguchi, M.; Tomida, N.; Iyama, Y.; Oshima, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5162-5170.
- ⁴³ (a) Wurz, R. P.; Charette A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262-1269. (b) Charette A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252-9254. (c) Charette A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468-4484. (d) Charette, A. B.; Wurz, R. P. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 83-91. (e) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327-2329.
- ⁴⁴ Marino, J. P.; Osterhout, M. H.; Price, A. T.; Sheehan, S. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 849-852.
- ⁴⁵ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley : New York, 1986.
- ⁴⁶ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- ⁴⁷ Budavari, S., O'Neil, M. J., Smith, P. E. A., Heckelman, *The Merck Index – Eleventh Edition*, Merck Co. Inc., Raway, N. J. **1989**.

Annexe 1 : Experimental section

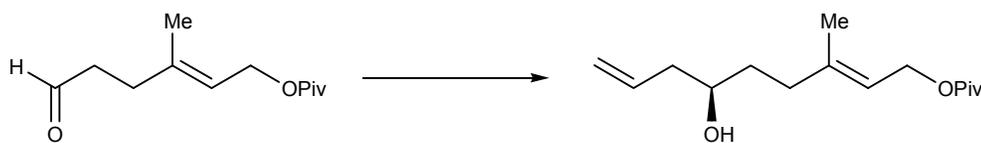
General Information : All non-aqueous reactions were run under an inert atmosphere (argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.⁴⁷ All glassware was stored in the oven and/or was flamedried prior to use under an inert atmosphere of argon. Anhydrous solvents were obtained either by filtration through drying columns (THF, ether (Et₂O)), CH₂Cl₂ (DCM), benzene, DMF, CH₃CN (MeCN), toluene, hexanes, and methanol (MeOH)) on a filtration system, by using a distillation system over calcium hydride (Et₃N, ClCH₂CH₂Cl, pyridine, diisopropylamine, isopropanol) or by distillation over sodium/benzophenone (DME). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed F₂₅₄ silica gel. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) and/or by using aqueous cerium molybdate, ethanolic phosphomolybdic acid, iodine, or aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230–400 mesh silica gel and using indicated solvent system according to standard technique.⁴⁷ Melting points were obtained using open capillaries and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a FTIR equipment and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY) were recorded on a NMR spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million (ppm) from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, 7.26 ppm, methanol, 3.31 ppm). Data are reported as follows : chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, and integration. Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million (ppm) from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.16 ppm) and deuteromethanol (49.9 ppm) as the internal standard. All spectra were obtained with complete proton

decoupling. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HMQC and DEPT experiments. Optical rotations were determined at 589 nm. Data are reported as follows: $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$, concentration (c in g/100 mL), and solvent.

The enantiomeric excess of the allylation reaction was determined by analytical gas chromatography which was carried out on a gas chromatograph system equipped with a splitless mode capillary injector and a flame ionization detector. Unless otherwise noted, the injector and detector temperatures were set to 50 °C and hydrogen was used as the carrier gas (63 psi). Data are reported as follows : (column type, column length, initial temperature, initial time, rate, final temperature, final time : retention time (t_r)).

The enantiomeric excesses of complementary compounds were determined by analytical Supercritical Fluid Chromatography which was performed on an analytical instrument equipped with a diode array UV detector. Data are reported as follows : (column type, eluent, flow rate : retention time (t_r)).

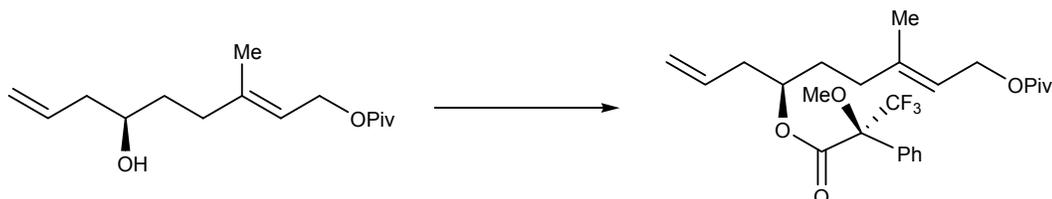
Reagents: Unless otherwise stated, all reagents were obtained from commercial suppliers and were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over a small amount of phosphorous pentoxide. Pyridine and Et_3N were distilled from calcium hydride. Molecular sieves (4 Å) were dried in oven under reduced pressure at 120 °C for 16 h and stored in a dessicator. Allyl acetate was prepared according to the literature.⁴⁷ The pivaloyl aldehyde **25** was synthesized and reported by Patrick L. DeRoy (M. Sc. 2003). Enantiopure (*S*)-BINOL was prepared according to literature procedure using Cu(II) amine complex for the oxidative coupling and a chiral cinchonidinium salt in the enantioselective resolution.^{47,47,47}



(2E, 6R)-3-Methylnona-2,8-dien-1,6-diol 1-pivalate (56) : The Krische procedure was modified as follows.⁴⁷ To an oven-dried sealed tube under one atmosphere of argon gas charged with the aldehyde (212.1 mg, 1.0 mmol), [Ir(cod)Cl]₂ (16.8 mg, 30.0 μmol), (*S*)-Cl₂MeO-BIPHEP (32.5 mg, 50.0 μmol), Cs₂CO₃ (65.0 mg, 0.2 mmol) and *m*-nitrobenzoic acid (16.7 mg, 0.1 mmol) was added THF (5.0 mL, 0.2 M) followed by allyl acetate (1.0 g, 10.0 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at 100 °C for 20 h, at which point the reaction mixture was concentrated under reduced pressure onto silica gel. Purification of the product by column chromatography using EtOAc/hexanes (1:9) provided the homoallylic alcohol **56** (231.7 mg, 91%, 93% ee) as a colorless oil (see next page for the detailed chromatographs of the functionalized Mosher ester derivative **57**) : $R_f = 0.35$ (1:7 EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{23} = +6.1$ ($C = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87–5.72 (m, 1H, CH₂CH), 5.35 (tp, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H, (CH₃)CCHCH₂), 5.13 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, CH₂CH), 4.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.67–3.56 (m, 1H, CHOH), 2.34–2.03 (m, 4H, CH₂CHCH₂ + CH₂CHCH₂CHCH₂CH₂), 1.7 (s, 3H, (CH₃)C), 1.64–1.53 (m, 2H, CH₂CHCH₂CHCH₂), 1.18 (s, 9H, *t*-BuC); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) : δ 178.8, 141.7, 134.9, 119.2, 118.5, 70.4, 61.4, 42.2, 39.0, 35.9, 34.8, 27.4 (3C), 16.7; HRMS C₁₅H₂₆O₃ calculated for [M+H]⁺ : 255.1956, found : 255.1960.

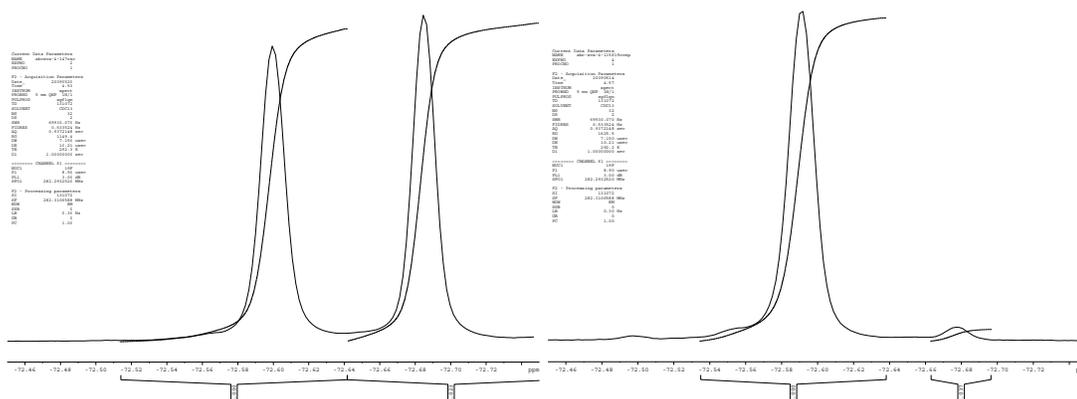
Enantiomeric excess was determined by analysis of the Mosher ester derivative **57** using the (*S*)-(+)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride reagent. The absolute configuration (*R*) of the alcohol product was determined by optical rotation and comparison to the literature value of a similar derivative⁴⁷ and with the spectral

data (NMR ^1H , NMR ^{13}C and $[\alpha]_D$) of the final compound as described previously by Patrick L. DeRoy (M. Sc. 2003).⁴⁷



(2*E*, 6*R*)-3-Methylnona-2,8-dien-1,6-diol 1-pivalate 6-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate] (57) : The Mosher procedure was modified as follows.⁴⁷ The homoallylic alcohol **56** (9.6 mg, 37.8 μmol) was dissolved in dry DCM (0.8 mL) and under one atmosphere of argon at room temperature, triethylamine (26.0 μL , 0.2 mmol) followed by dimethylaminopyridine (1.0 mg, 8.2 μmol) were added. To this reaction mixture was added a solution of the (*S*)-(+)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride (19.1 mg, 75.6 μmol) in dry DCM (0.2 mL) and the reaction mixture was placed at rt with stirring for 1 h. Filtration of the mixture on a pad of silica gel using EtOAc/hexanes (1:6) as eluent and concentration under reduced pressure provided analytically pure **57** (16.7 mg, 99%) as a colorless oil : $R_f = 0.62$ (1:5 EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{23} = +4.3$ ($c = 1.71$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 2*H*, Ph), 7.39 (m, 3*H*, Ph), 5.75 (m, 1*H*, CH_2CH), 5.20 (tp, $J = 7.02, 1.2$ Hz, 1*H*, $(\text{CH}_3)\text{CCHCH}_2$), 5.15 (m, 3*H*, $\text{CH}_2\text{CH} + \text{CHO}_2\text{C}$), 4.54 (d, 7.02 Hz, 2*H*, CH_2OPiv), 3.57 (s, 3*H*, OCH_3), 2.44 (tp, $J = 6.86, 1.2$ Hz, 2*H*, CH_2CHCH_2), 1.92 (m, 2*H*, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.72 (m, 2*H*, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.61 (s, 3*H*, $(\text{CH}_3)\text{C}$), 1.19 (s, 9*H*, *t*-BuC); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 166.5, 140.6, 133.3, 133.2, 129.9, 128.7, 127.6, 119.8, 119.0, 76.3, 61.5, 56.0, 39.0, 35.9, 38.5, 34.9, 31.4, 27.5 (3C), 16.6; $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ -72.50 (0.037), -72.58 (1); HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_4$ calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.21962, found : 493.21723.

Enantiomeric excess determination of 57 :

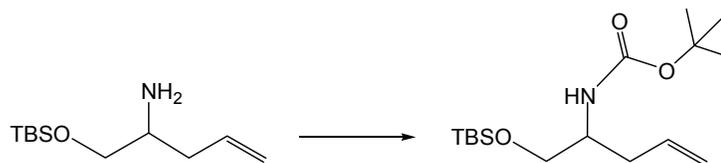


[(2-Azidopent-4-ene-1-yl)oxy](*tert*-butyl) dimethylsilane (62) : A solution of *rac*-1-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy]pent-4-ene-1,2-diol **33** (2.0 g, 9.2 mmol) and PPh₃ (7.3 g, 27.7 mmol) in dry toluene (140.0 mL) was cooled to 0 °C with stirring under argon atmosphere and diethyl azodicarboxylate (5.6 g, 27.7 mmol) followed by a solution of diphenylphosphoryl azide (7.6 g, 27.7 mmol) in dry toluene (60.0 mL) at 0 °C was added dropwise *via* cannula. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 5 h. Then, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography using hexanes gave the desired alkene **62** (2.2 g, 99%) as a colorless oil : R_f = 0.86 (EtOAc/hexanes 1:9); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (dddd, *J* = 17.1, 9.3, 7.3, 7.3, Hz, 1*H*, CH₂CHCH₂), 5.16–5.10 (m, 2*H*, CH₂CHCH₂), 3.76 (dd, *J* = 6.8, 4.1 Hz, 1*H*, TBSOCH₂CH), 3.63 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1*H*, TBSOCH₂CH), 3.41–3.36 (m, 1*H*,

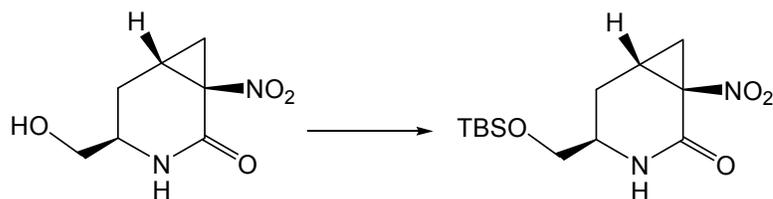
TBSOCH₂CH), 2.32–2.23 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 133.2, 118.2, 63.7, 62.8, 37.6, 26.2, 18.9, –5.3; HRMS C₁₁H₂₃N₃OSi calculated for [M]⁺ : 241.1610, found : 241.1629; IR (thin film) : 2953, 2930, 2858, 2108, 1254, 1114, 836, 776 cm⁻¹.



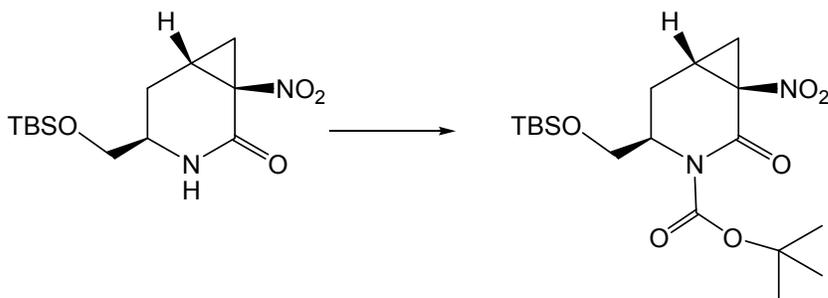
1-([*tert*-Butyl (dimethyl)silyl]oxy) pent-4-ene-2-amine (63) : The literature procedure was modified as follows.⁴⁷ To a solution of the corresponding azide (2.2 g, 9.2 mmol) in THF (60.0 mL) were added triphenylphosphine (7.2 g, 27.5 mmol) and water (1.7 mL). The reaction mixture was warmed to 60 °C and was stirred for 3 h. Then, the reaction solution was cooled down to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:9) gave an inseparable mixture of the desired amino-alkene **63** and PPh₃O (1.4 g, 72%) : R_f = 0.41 (1:9 EtOAc/hexanes); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (dddd, *J* = 17.0, 9.2, 7.4, 7.4, Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 5.18–5.07 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 3.62 (dd, *J* = 6.8, 4.2 Hz, 1H, TBSOCH₂CH), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H, TBSOCH₂CH), 2.99–2.94 (m, 1H, TBSOCH₂CH), 2.29–2.22 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 2.13–2.07 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.07 (s, 6H, (CH₃)₂Si).



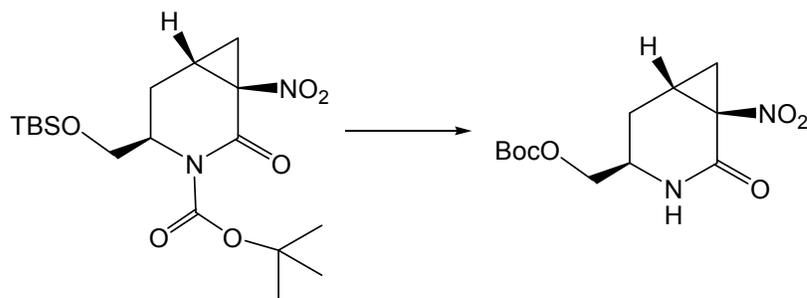
***tert*-Butyl [1-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]but-3-ene-1-yl carbamate (64)** : To a solution of the corresponding aminoalkene **63** (impure, 1.4 g, 6.6 mmol) in MeCN (20.0 mL) were added di-*tert*-butyl dicarbonate (4.3 g, 19.6 mmol) and triethylamine (2.0 g, 2.7 mmol). Then, 4-DMAP was added after 10 min and the reaction mixture was allowed to stir for 18 h. Then, distilled water (50 mL) and NH₄Cl sat. (50 mL) were added and the aqueous phase was extracted 3 times with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:50) gave the corresponding *N*-protected carbamate **64** (841.7 mg, 30%) as a colorless oil: $R_f = 0.37$ (1:50 EtOAc/hexanes); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (dddd, $J = 17.4, 10.1, 7.1, 7.1$, Hz, 1*H*, CH₂CHCH₂), 5.13–5.05 (m, 2*H*, CH₂CHCH₂), 4.71–4.67 (m, 1*H*, NH), 3.70–3.53 (m, 3*H*, TBSOCH₂CH + TBSOCH₂CH), 2.36–2.20 (m, 2*H*, CH₂CHCH₂), 1.46 (s, 9*H*, (CH₃)₃CO₂C), 0.89 (s, 9*H*, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6*H*, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 135.9, 115.8, 79.1, 65.2, 53.4, 37.3, 29.1, 26.4, 18.8, –6.1; HRMS C₁₆H₃₃NO₃Si calculated for [M]⁺ : 315.2230, found : 315.2214.



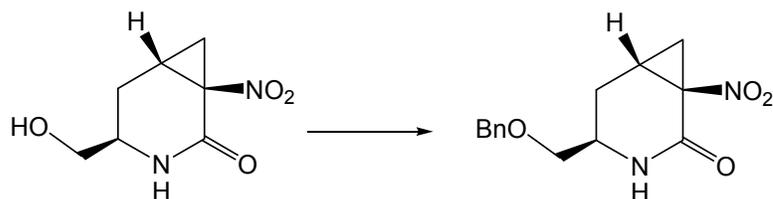
(1*R*, 4*R*, 6*R*)-4-({*tert*-Butyl (dimethyl)silyl}oxy)methyl)-1-nitro-3-azabicyclo [4.1.0]heptane-2-one (72) : To a flame dried round-bottom flask were added **44** (100.0 mg, 0.5 mmol) and dry DMF (2.0 mL) followed by TBDMSCl (96.9 mg, 0.6 mmol), triethylamine (108.5 mg, 1.1 mmol) and 4-DMAP (13.1 mg, 0.1 mmol) and the resulting suspension was stirred for 18 h at room temperature. Then, saturated NaHCO₃ aq (8.0 mL) was added dropwise to the mixture and the aqueous phase was extracted 4 times using DCM. Then the organic layers were combined, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2 to 1:1) gave **72** (147.6 mg, 92%) as a white solid : $R_f = 0.89$ (1:9 MeOH/ DCM); mp 119–121 °C; ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (bs, 1*H*, NH), 3.68 (dd, $J = 13.3, 7.0$ Hz, 1*H*, TBSOCH₂), 3.42 (dd, $J = 13.3, 7.5$ Hz, 1*H*, TBSOCH₂) 3.37–3.22 (m, 1*H*, TBSOCH₂CH), 2.40–2.30 (m, 2*H*, NO₂CCH₂CHCH₂ + NO₂CCH₂CHCH₂), 2.03 (ddd, $J = 14.3, 4.8, 2.5$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.84 (ddd, $J = 14.2, 6.1, 3.1$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.73 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 0.88 (s, 9*H*, (CH₃)₃CSi), 0.05 (s, 6*H*, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR : (100 MHz, CD₃OD) δ 164.4, 77.6, 66.6, 51.1, 27.0, 26.0, 23.5, 19.5, 17.7, –4.6; HRMS C₁₃H₂₄N₂O₄Si calculated for [M + H]⁺ : 301.1505, found : 301.1577; FTIR (neat) 3192, 2928, 2857, 1670, 1546, 1250, 1129, 828, 782, 620 cm⁻¹.



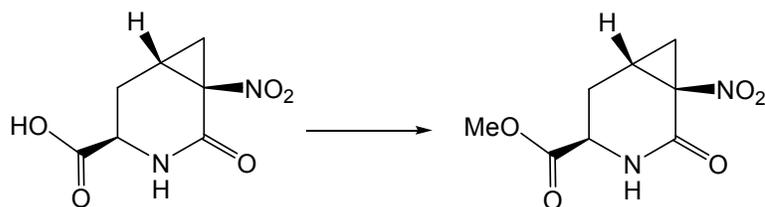
***tert*-Butyl (1*R*, 4*R*, 6*R*)-4-({*tert*-Butyl (dimethyl)silyl}oxy)methyl)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo [4.1.0]heptane-3-carbamate (**73**)** : To a solution of **72** (236.2 mg, 0.8 mmol) in dry MeCN (3.0 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O) (347.6 mg, 1.6 mmol) and finally 4-DMAP catalyst (9.6 mg, 0.1 mmol) and the resulting suspension was stirred at room temperature for 18 h. After completion of the reaction, saturated NH₄Cl and water were added to the reaction mixture and the aqueous phase was extracted 3 times using DCM. The organic layers were then combined, dried and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography using EtOAc/hexanes 1:6 afforded pure **73** (308.0 mg, 98%) as a light yellow oil which crystallised with time : mp 81–84 °C; *R*_f = 0.35 (1:6 EtOAc/hexanes); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45–4.37 (m, 1*H*, TBSOCH₂CH), 3.85 (dd, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 1*H*, TBSOCH₂), 3.77 (dd, *J* = 13.4, 7.1 Hz, 1*H*, TBSOCH₂) 2.69 (ddd, *J* = 12.6, 10.1, 2.5 Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.67 (dd, *J* = 13.7, 5.2 Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.36–2.14 (m, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 1.69 (ddd, *J* = 20.1, 6.7, 6.7 Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 1.53 (s, 9*H*, *t*-BuO₂CN), 1.47 (dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 0.89 (s, 9*H*, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6*H*, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 159.9, 85.6, 67.0, 63.9, 58.4, 28.8, 28.0, 26.7, 26.6, 19.0, –4.4, –4.8; HRMS C₁₈H₃₂N₂O₆Si calculated for [M + Na]⁺ : 423.2029, found : 423.1919; FTIR (thin film) 2931, 2855, 1727, 1712, 1539, 1277, 1250, 1146, 1103, 837, 777 cm⁻¹.



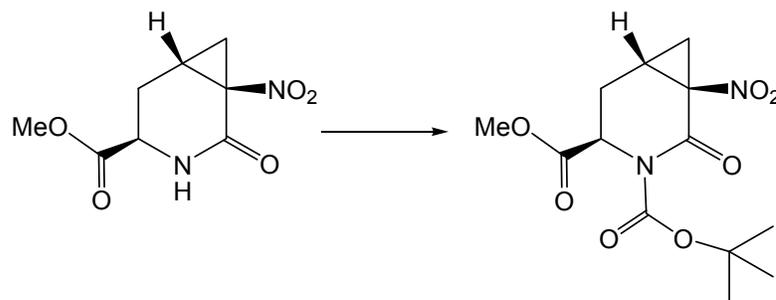
***tert*-Butyl [(1*R*, 4*R*, 6*R*)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-yl] methyl carbonate (**75**)** : To a solution of **73** (105.0 mg, 0.3 mmol) in DMSO/H₂O 5:1 (1.3 mL/0.3 mL) was added a solution of NaOH (10.5 mg, 0.3 mmol) in water (0.1 mL) and the resulting suspension was stirred at 70 °C for 4 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and saturated NH₄Cl was added. The aqueous phase was extracted 3 times using DCM and the organic layers were combined, dried and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography using EtOAc/hexanes 3:1 afforded pure **75** (37.3 mg, 49%) as a colorless oil : $R_f = 0.17$ (1:3 EtOAc/hexanes); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (bs, 1*H*, NH), 4.23 (dd, $J = 15.9, 5.0$ Hz, 1*H*, BocOCH₂), 3.88 (dd, $J = 15.1, 5.0$ Hz, 1*H*, BocOCH₂), 3.52–3.43 (m, 1*H*, BocOCH₂CH), 2.42–2.38 (m, 2*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.13–1.95 (m, 2*H*, NO₂CCH₂CH + NO₂CCH₂CH), 1.71 (dd, $J = 17.2, 17.2$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 1.48 (s, 9*H*, *t*-BuO₂COCH₂); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 159.9, 85.6, 67.0, 63.9, 58.4, 28.8, 28.0, 26.7, 26.6; HRMS C₁₂H₁₈N₂O₆ calculated for [M]⁺ : 286.1165, found : 286.1237; FTIR (thin film) 3192, 2928, 2857, 1727, 1670, 1546, 1250, 1129, 828, 782, 620 cm⁻¹.



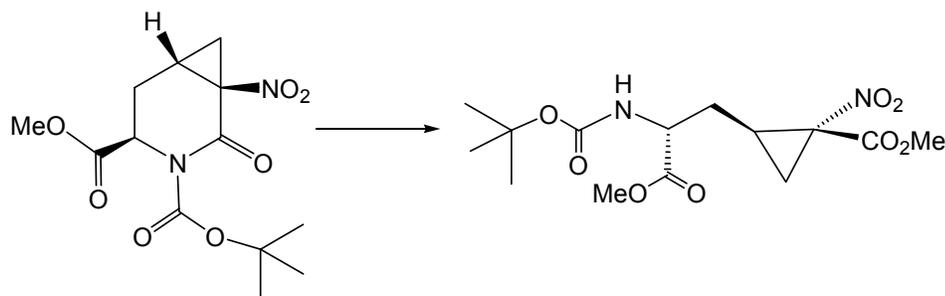
(1R, 4R, 6R)-4-({Benzyloxy}methyl)-1-nitro-3-azabicyclo [4.1.0]heptane-2-one (76) : To a flame dried round-bottom flask were added **44** (115.9 mg, 0.6 mmol) and dry DCM (10.0 mL) followed by a drop-wise solution of the corresponding acetimidate (**77** or **78**) (for **77**, 314.4 mg, 1.2 mmol) in cyclohexane. Then, to this solution was added the corresponding Lewis acid ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{H}$, 5.8 μL) and the resulting suspension was stirred for 18 h at room temperature. After filtration of the resulting suspension, saturated NaHCO_3 aq was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted 4 times using DCM. Then the organic layers were combined, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (1:2 to 1:1) gave **76** (58.2 mg, 34% by using **77**) as a colorless oil : $R_f = 0.68$ (1:9 MeOH/ DCM); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H, Ph), 6.49 (bs, 1H, NH), 4.52 (dd, $J = 17.9, 6.1$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.53 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H, BnOCH_2), 3.45–3.36 (m, 1H, BnOCH_2CH), 3.33 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1H, BnOCH_2), 2.35–2.33 (m, 2H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2 + \text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.05 (ddd, $J = 9.2, 4.6, 2.2$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.88 (ddd, $J = 13.3, 5.1, 2.5$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.70 (dd, $J = 4.1, 4.1$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CD_3OD) δ 170.3, 137.5, 128.7 (2C), 127.9, 127.5 (2C), 79.6, 75.9, 69.0, 47.4, 32.7, 27.2, 24.5.



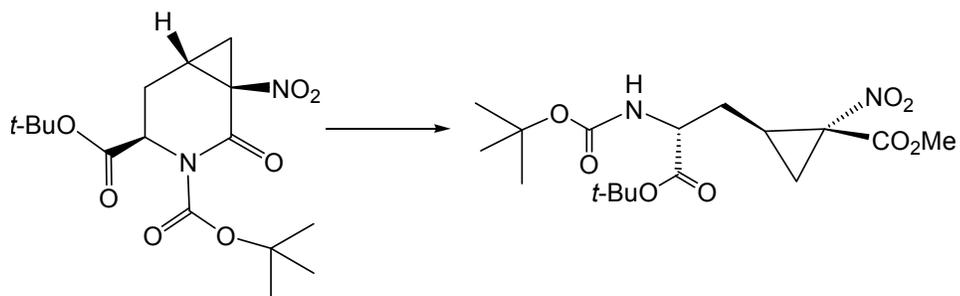
Methyl (1*R*, 4*R*, 6*R*)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-4-carboxylate (79) : To a flame dried round-bottom flask was added dry DCM (2.0 mL) followed by (1*R*,4*R*,6*R*)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-4-carboxylic acid (30.3 mg, 0.2 mmol). Then, freshly made CH₂N₂ 0.2 M (AL-180 Diazald) (0.9 mL, 0.2 mmol) was added slowly to the mixture and the solution was stirred 1 h at room temperature. Then, acetic acid (1.0 mL) was added dropwise to the mixture and the solvent was removed under reduced pressure. EtOAc and water were added to the crude residue and the aqueous phase was extracted 4 times using EtOAc. Then the organic layers were combined, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure affording **79** (29.0 mg, 91%) as a colorless oil : $R_f = 0.31$ (100% EtOAc); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (bs, 1*H*, NH), 3.85 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1*H*, MeO₂CCH), 3.74 (s, 3*H*, MeO₂C), 2.53–2.38 (m, 3*H*, NO₂CCH₂CHCH₂, NO₂CCH₂CHCH₂ and NO₂CCH₂CH), 2.25 (dd, $J = 14.2, 3.6$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.72 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 163.7, 62.2, 54.0, 51.5, 25.0, 24.6, 17.3; HRMS C₈H₁₁N₂O₅ calculated for [M + H]⁺ : 215.0663, found : 215.0653; FTIR (thin layer) 3212, 2921, 1745, 1661, 1538, 1436, 1353, 1237, 1176 cm⁻¹.



3-*tert*-Butyl 4-methyl (1*R*, 4*R*, 6*R*)-1-nitro-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3,4-dicarboxylate (80**)** : To a flame dried round-bottom flask containing the ester **70** (103.0 mg, 0.5 mmol) were added dry MeCN (10.0 mL), di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O) (211.6 mg, 1.0 mmol) and finally 4-DMAP catalyst (12.0 mg, 0.1 mmol) and the resulting suspension was stirred at room temperature for 5 h. After completion of the reaction, saturated NH₄Cl and water were added and the aqueous phase was extracted three times using DCM. The organic layers were combined, dried and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography using EtOAc/hexanes 2:3 afforded pure **80** (111.0 mg, 74%) as a colorless oil : $R_f = 0.92$ (7:3 EtOAc/hexanes); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 4.97 (dd, $J = 6.2, 3.6$ Hz, 1*H*, MeO₂CCH), 3.80 (s, 3*H*, MeO₂C), 2.88 (ddd, $J = 11.4, 8.7, 2.9$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.59 (dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 2.51–2.42 (m, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 1.88 (ddd, $J = 14.4, 5.5, 5.5$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.56 (s, 9*H*, *t*-BuO₂CN), 1.47 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CH); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 161.6, 152.3, 86.2, 66.8, 57.9, 54.2, 29.5, 28.7, 28.6, 26.8; HRMS C₁₃H₁₈N₂O₇ calculated for [M + Na]⁺ : 337.1114, found : 337.1021; FTIR (thin film) 2982, 2936, 1780, 1731, 1544, 1369, 1285, 1206, 1143, 972 cm⁻¹.



Methyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(1*R*, 2*R*)-2-(methoxycarbonyl)-2-nitrocyclopropyl]-*S*-propanoate (81**)** : To a flame dried round-bottom flask containing the activated lactam **80** (46.4 mg, 0.2 mmol) was added dry MeOH (0.6 mL) was added portion-wise at 5 °C the NaOMe (8.8 mg, 0.2 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h after warming at room temperature. Then, saturated NH₄Cl and water were added and the aqueous phase was extracted 4 times with DCM. The organic layers were combined, dried, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (2:3) gave **81** (43.6 mg, 85%) as a pale yellowish oil : $R_f = 0.58$ (2:5 EtOAc/hexanes); ¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.27–5.20 (m, 1*H*, MeO₂CNH), 4.51–4.43 (m, 1*H*, MeO₂CNHCHCO₂), 3.88 (s, 3*H*, MeO₂CCNO₂), 3.77 (s, 3*H*, MeO₂C), 2.54–2.41 (m, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 2.23–2.02 (m, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.93 (dd, $J = 14.1, 5.8$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂), 1.72 (ddd, $J = 8.3, 5.8, 5.8$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.66 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.44 (s, 9*H*, *t*-BuO₂CN); ¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 164.1, 155.4, 80.7, 69.9, 54.0, 52.9, 52.1, 31.1, 28.5, 27.0, 22.7; HRMS C₁₄H₂₂N₂O₈ calculated for [M + Na]⁺ : 369.1376, found : 369.1265; FTIR (thin film) 3376, 2924, 2852, 1744, 1713 (lb), 1548, 1514, 1353, 1219 cm⁻¹.



***tert*-Butyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(1*R*, 2*R*)-2-(methoxycarbonyl)-2-nitrocyclopropyl]-*S*-propanoate (**82**)** : To a flame dried round-bottom flask containing the activated lactam **46** (6.0 mg, 20.0 μmol) in dry MeOH (0.1 mL) was added dropwise at 5 $^{\circ}\text{C}$ a solution of NaOMe in dry MeOH (1 M, 17.0 μL , 20.0 μmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h after warming at room temperature. Then, saturated NH_4Cl and water were added and the aqueous phase was extracted 4 times with DCM. The organic layers were combined, dried, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using EtOAc/hexanes (2:3) gave **82** (4.1 mg, 63%) as a colorless oil : $R_f = 0.71$ (2:5 EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 6.21–6.12 (m, 1*H*, *t*-BuO₂CNH), 4.49–4.40 (m, 1*H*, *t*-BuO₂CNHCHCO₂), 3.75 (s, 3*H*, MeO₂C), 2.24–2.38 (m, 1*H*, NO₂CCH₂CH), 2.25–2.10 (m, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.98 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂), 1.70 (ddd, $J = 8.7, 6.3, 5.1$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.63 (dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, 1*H*, NO₂CCH₂CHCH₂), 1.45 (s, 9*H*, *t*-BuO₂CN), 1.37 (s, 9*H*, *t*-BuO₂CCNO₂); $^{13}\text{C NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 162.7, 154.5, 82.1, 80.7, 79.5, 71.6, 53.2, 52.1, 31.1 (3C), 30.4 (3C), 27.3, 22.7.