

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

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

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

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

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

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

Université de Montréal

Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone
et
Les N-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes pour
l'aziridination énantiosélective des styrènes

par

Michaël Parmentier

Département de chimie

Facultés des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiæ Doctor (PhD)

en chimie

Octobre 2008

©Michaël Parmentier, 2008



Université de Montréal
Faculté des Arts et des sciences

Cette thèse intitulée

*Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone
et
Les N-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes pour
l'aziridination énantiosélective des styrènes*

Présentée par
Michaël Parmentier

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : Prof. André B. Charette

Directrice de recherche : Prof. Hélène Lebel

Membre du jury : Prof. Yvan Guindon

Examineur externe : Prof. Marco A. Ciufolini

Représentant du doyen de la FES : Prof. André B. Charette

Thèse acceptée le : _____

Résumé

La présente thèse traite de deux sujets distincts. La synthèse totale et énantiosélective de la (+)-Désoxygaliéllalactone fera l'objet de la première partie. Ensuite, le développement d'une méthodologie d'aziridination énantiosélective des styrènes par transfert d'un nitrène métallique dérivés des *N*-tosyloxycarbamates sera décrit.

La première partie de cette thèse est consacrée à la synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone, précurseur biologique de la (-)-Galiéllalactone. Cette dernière est un dérivé tétrahydro-isobenzofuranone et un inhibiteur particulièrement efficace de la production d'interleukine IL-6 dans les cellules hépatiques HepG2 ou les cellules cancéreuses prostatiques. La biosynthèse de la (-)-Galiéllalactone fait appel à une réaction de Diels-Alder intramoléculaire de la (-)-Prégaliéllalactone pour former la (+)-Désoxygaliéllalactone. Nous avons réalisé la synthèse de celle-ci en nous appuyant sur l'utilisation de la réaction de méthylation catalytique développée dans notre groupe de recherche pour la formation du triène intermédiaire, précurseur de la réaction de Diels-Alder. Dans cette étude, les méthodes de formation d'alcools propargyliques chiraux les plus modernes ont été utilisées lors d'une étape d'addition énantiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde. Une séquence en un seul pot d'hydrostannylation-lactonisation-couplage de Stille a également été développée pour former la lactone présente dans le produit naturel. Enfin, la réaction de méthylation catalytique a été appliquée avec succès pour conduire au triène désiré. La réaction de Diels-Alder finale, en présence d'un acide de Lewis, a permis d'isoler la (+)-Désoxygaliéllalactone. Une séquence en un seul pot de méthylation-Diels-Alder a également pu être développée, évitant ainsi la purification délicate du triène intermédiaire. Un bon rendement global de 18%, sur les huit étapes que contient cette synthèse, a ainsi été obtenu.

La seconde partie de cette thèse rapporte le développement d'une méthodologie d'aziridination énantiosélective des styrènes par transfert d'un nitrène métallique. Celle-ci est basée sur la découverte récente des *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes métalliques. La formation du nitrène métallique se faisant par dégradation de ceux-ci en présence d'une base comme le carbonate de potassium et d'un sel de cuivre comme source métallique, le toylate de potassium est le seul sous produit de la réaction et

est facilement éliminé par filtration ou lavage aqueux. La réaction d'aziridination énantiosélective des styrènes utilise 5 mol% du complexe d'acétonitrile de l'hexafluorophosphate de cuivre(I) en présence de 6 mol% d'une bisoxazoline comme système chiral. Une optimisation de la structure du ligand est présentée ainsi que celle des autres paramètres réactionnels. Basé sur les premiers travaux du groupe sur la réaction d'aziridination, le 2,2,2-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate a initialement été utilisé comme source de nitrène. Celui-ci ayant rapidement montré des limitations, une optimisation du précurseur du nitrène a été réalisée. Différentes substitution ont ainsi été testées, cyclique ou non, et le groupement *gem*-diméthyle a permis d'obtenir une bonne énantiosélectivité de 85% ee sur le 4-nitrostyrène. De plus, la mono-substitution du *N*-tosyloxycarbamate permet la formation d'aziridines de manière diastéréosélective. Une étude préliminaire de cette réaction a été réalisée et un ratio de diastéréoisomères de 32:1 en faveur du dérivé *syn* a ainsi pu être obtenu sur le 4-nitrostyrène. Chacun de ces résultats a pu être rationalisé par la proposition d'états de transition pour l'étape de transfert du nitrène.

Enfin, les aziridines formées par cette méthode sont protégées par un groupement Troc ou dérivé, clivable sous des conditions douces. La mise au point d'une méthodologie de déprotection de ceux-ci a été également rapportée dans cet ouvrage qui permet l'accès aux aziridines libres N-H correspondantes avec de très bons rendements.

Mots clés : (+)-Désoxygaliéllactone

Méthylénation

Diels-Alder

N-Tosyloxycarbamates

Aziridination

Nitrènes métalliques

Abstract

This thesis will discuss two different subjects. The first project is the enantioselective total synthesis of (+)-desoxygaliellalactone, whereas the second part is dedicated to the development of an enantioselective aziridination reaction of styrene derivatives with *N*-tosyloxycarbamates as metal nitrene precursors.

The first part of this thesis describes the total synthesis of the (+)-desoxygaliellalactone, a biological precursor of (–)-galiellalactone, which is a tetrahydro-isobenzofuranone particularly effective as an inhibitor of interleukine IL-6 induced in hepatic cells HepG2 or prostatic cancer cells. The biosynthesis of (–)-galiellalactone involves an intramolecular Diels-Alder reaction with (–)-pregaliellalactone to form desoxygaliellalactone. The transition metal catalyzed methylenation reaction recently developed in our group was used to form the triene species as a key step for the synthesis of (+)-desoxygaliellalactone. In this study, modern methods for the formation of chiral propargylic alcohols were used to achieve the enantioselective addition of an alkyne moiety to an aldehyde intermediate. A one-pot hydrostannylation–lactonization–cross-coupling sequence was also developed to form the requisite lactone. Finally, the copper-catalyzed methylenation reaction was successfully applied to lead to the desired triene. The final Diels-Alder reaction gave the (+)-desoxygaliellalactone in good yield in the presence of a stoichiometric amount of Lewis acid. A one-pot methylenation–Diels-Alder reactions sequence was also developed, avoiding the purification of the triene intermediate. (+)-desoxygaliellalactone was obtained in 18 % overall yield in 8 steps.

The second part of this thesis explores the development of an enantioselective aziridination of styrenes using metal nitrenes generated from *N*-tosyloxycarbamates according to a method recently developed in our group. The metal nitrene is formed via the degradation of *N*-tosyloxycarbamates in the presence of potassium carbonate and a copper salt. The potassium toylate is the only by-product of the reaction and is easily eliminated by filtration or aqueous workup. The enantioselective aziridination reaction of styrenes derivatives uses 5 mol% of acetonitrile copper(I) hexafluorophosphate complex in the presence of 6 mol% of a chiral bisoxazoline. Optimizations of the ligand structure as well as the reaction conditions are presented. Based on previous work within our group

on the aziridination reaction, 2,2,2 trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate was initially used as a metal nitrene source. However, this precursor having quickly shown its limitation, an optimization of the nitrene source was realized. Sterically different hindered groups were tested, cyclic or not, and the *gem*-dimethyl group allowed us to obtain the desired aziridine in 85% ee. Furthermore, the chiral mono-substituted *N*-tosyloxycarbamate led to the formation of aziridines in a diastereoselective manner. A preliminary study of this reaction was realized and a 32:1 diastereoisomic ratio in favour of the *syn* product was obtained with the 4-nitrostyrene. Based on these results, we were able to propose a transition state model for the nitrene transfer step.

Finally, aziridines formed by this method are protected by a Troc group, cleavable under mild reaction conditions. We also reported the development of a methodology for Troc deprotection, which leads to the corresponding free aziridines in very good yields.

Key words : (+)-desoxygaliellalactone

Methylenation

Diels-Alder reaction

N-Tosyloxycarbamates

Aziridination

Metal Nitrenes

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	III
TABLE DES MATIÈRES	V
Liste des figures	IX
Liste des schémas	XI
Liste des tableaux	XIV
Liste des abbréviations	XVII
REMERCIEMENTS	XXVII
CHAPITRE I.....	1
I.1. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET BIOSYNTÈSE.....	2
I.2. PREMIÈRES SYNTHÈSES TOTALES DE LA GALIÉLLALACTONE (1)	7
I.2.1 SYNTHÈSE DE L'ÉNANTIOMÈRE NON NATUREL.....	7
I.2.2 SYNTHÈSE DE LA (-)-GALIÉLLALACTONE À PARTIR DU 4-PENTÉNAL.....	10
I.3. MÉTHODOLOGIES DE MÉTHYLÉNATIONS CATALYTIQUES DE DÉRIVÉS	
CARBONYLÉS.....	13
I.3.1 LE COMPLEXE DE WILKINSON [ClRh(PPh ₃) ₃] EN TANT QUE CATALYSEUR	15
I.3.2 CATALYSE DE LA RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION PAR LES COMPLEXES DE CUIVRE.....	17
I.3.3 PROCÉDÉS MULTICATALYTIQUES ET EN UN SEUL POT	20
I.4. PROPOSITION DE RÉTROSYNTÈSE DE LA (+)-	
DÉSOXYGALIÉLLALACTONE (8).....	22

CHAPITRE II	24
II.1. SYNTHÈSE DE L'ALCOOL PROPARGYLIQUE 39 PAR ADDITION D'UN ALCYNURE MÉTALLIQUE SUR UN ALDÉHYDE.....	26
II.1 1 UTILISATION DE LA MÉTHODE AU TRIFLATE DE ZINC(II) DE CARREIRA.....	26
II.1 2 SYNTHÈSE DE L'ALCOOL SECONDAIRE PROPARGYLIQUE CHIRAL	31
II.1 3 VERS LA FORMATION DU BUTÉNOLIDE 38	32
II.2. ADDITION ÉNANTIOSÉLECTIVE DU PROPIOLATE D'ÉTHYLE (21) SUR UN ALDÉHYDE.....	38
II.2 1 UTILISATION DE LA MÉTHODE DE SHIBASAKI	38
II.2 2 LE BINOL COMME INDUCTEUR CHIRAL : MÉTHODE DE LIN PU	41
II.3. FORMATION DU BUTÉNOLIDE 38.....	52
II.3 1 UTILISATION DU RÉACTIF DE STRYKER COMME CATALYSEUR D'HYDROSTANNYLATION.....	55
II.3 2 SÉQUENCE HYDROSTANNYLATION-LACTONISATION-COUPLAGÉ DE STILLE CATALYSÉE PAR UN COMPLEXE DE PALLADIUM	61
II.4. SYNTHÈSE DE LA DÉSOXYGALIÉLLALACTONE À L'AIDE D'UNE RÉACTION EN UN SEUL POT	69
II.4 1 MÉTHYLÉNATION CATALYTIQUE : FORMATION DE LA PRÉGALIÉLLALACTONE (7)	69
II.4 2 RÉACTION DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRE.....	73
II.4 3 RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION-DIELS-ALDER EN UN SEUL POT	74
CHAPITRE III.....	79
CHAPITRE IV	82
IV.1 INTÉRÊTS BIOLOGIQUES ET SYNTHÉTIQUES	83
IV.2 SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE ET CATALYTIQUE DES AZIRIDINES.....	86
IV.2.1. AZIRIDINATION ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYTIQUE PAR TRANSFERT DE CARBÈNE	87
IV.2.2. AZIRIDINATION ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYTIQUE PAR TRANSFERT D'UN NITRÈNE MÉTALLIQUE SUR UNE OLÉFINE	93
a) <i>Les nitrènes : généralités</i>	93
b) <i>Utilisations des métallo-porphyrines et des Salen de ruthénium pour la synthèse énantiosélectives d'aziridines</i>	98
c) <i>Aziridination énantiosélective utilisant un catalyseur de cuivre</i>	104
d) <i>Catalyse avec des complexes de rhodium et de fer</i>	115
e) <i>Conclusion</i>	118
CHAPITRE V.....	119

V.1. LES <i>N</i>-TOSYLOXYCARBAMATES COMME SOURCE DE NITRÈNES MÉTALLIQUE : INSERTION DANS UN LIEN C-H ET AZIRIDINATION	119
V.1.1 INSERTION DE NITRÈNES MÉTALLIQUES DÉRIVÉS DE <i>N</i> -TOSYLOXYCARBAMATES DANS LES LIENS C-H	120
V.1.2 AZIRIDINATION D'OLÉFINES AVEC LES <i>N</i> -TOSYLOXYCARBAMATES.....	123
V.2. DÉPROTECTION DES AZIRIDINES PROTÉGÉ PAR UN GROUPEMENT TROC	125
V.2.1 ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES	125
V.2.2 ÉTUDE DE LA DÉPROTECTION DU GROUPEMENT TROC SUR LES AZIRIDINES	129
V.2.3 CONCLUSION	133
CHAPITRE VI	134
VI.1 ÉTUDES PRÉLIMINAIRES	134
VI.2 LE CUIVRE(II) COMME CATALYSEUR DE LA RÉACTION D'AZIRIDINATION ÉNANTIOSÉLECTIVE	136
VI.3 ÉTUDE DE LA RÉACTION D'AZIRIDINATION ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYSÉE PAR UN COMPLEXE DE CUIVRE(I)	138
VI.3.1. OPTIMISATION DU TYPE DE LIGAND ET DE SOLVANT	139
VI.3.2. OPTIMISATION DES CONDITIONS RÉACTIONNELLES.....	142
a) <i>Stœchiométrie des réactifs</i>	142
b) <i>Influence de la quantité d'eau dans le milieu réactionnel</i>	145
c) <i>Choix du substrat d'optimisation</i>	146
VI.3.3. OPTIMISATION DU LIGAND CHIRAL	147
a) <i>Influence de l'angle de pont</i>	148
b) <i>Influence des groupements sur les oxazolidines</i>	150
VI.3.4. MODIFICATION DE LA STRUCTURE DU <i>N</i> -TOSYLOXYCARBAMATE, EFFET SUR LES ÉNANTIOSÉLECTIVITÉS DE LA RÉACTION D'AZIRIDINATION	157
a) <i>Utilisation des alcools primaires benzyliques</i>	157
b) <i>Utilisation des alcools secondaires et tertiaires</i>	159
c) <i>Effets de solvant, d'additifs et de quantité de catalyseur sur l'énantiosélectivité de la réaction</i>	163
d) <i>Étendue et limitations de la méthode d'aziridination</i>	167
e) <i>Conclusion</i>	170
VI.4 DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION D'AZIRIDINATION DIASTÉRÉOSÉLECTIVE	171
VI.4.1. ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES	171
VI.4.2. SYNTHÈSE DES <i>N</i> -TOSYLOXYCARBAMATES CHIRAUX	174
a) <i>Préparation des <i>N</i>-tosyloxy carbamates chiraux 160 et 161</i>	174

b) <i>Étude de la réaction d'aziridination diastéréosélective</i>	176
c) <i>Interprétation des résultats</i>	178
d) <i>Conclusion</i>	180
CHAPITRE VII	182
<i>PARTIE EXPÉRIMENTALE</i>	186
<i>ANNEXES A</i>	XXV
<i>ANNEXES B</i>	LVII
<i>ANNEXES C</i>	XXIV
<i>ANNEXES D</i>	XXV

Liste des figures

Figure 1. <i>Galiella Rufa</i> et structure de la (-)-Galiéllalactone (1)	1
Figure 2. Molécules naturelles biosynthétiquement formées par une Diels-Alderase	4
Figure 3. État de transition <i>endo</i> conduisant à la (+)-Désoxygaliéllalactone (8).....	6
Figure 4. Stabilité des différents groupements protecteurs silylés.....	35
Figure 5. Diamine 54 et dérivé du Taddol 55 testé dans la formation de l'alcool 52d	47
Figure 6. Structures titane/BINOLate proposées	48
Figure 7. Intermédiaire proposé par Walsh pour l'étape d'addition asymétrique.....	49
Figure 8. Modèle d'état de transition proposé par Lin Pu pour l'addition du propiolate de méthyle sur un aldéhyde en présence de BINOL et de tétraisopropoxide de titane .	52
Figure 9. La plus simple des lactones insaturée, la 2(5H)-furanone (56)	52
Figure 10. Représentation des interactions orbitales lors de la complexation d'un métal sur une double liaison et lors de la réaction d'hydrométallation	54
Figure 11. Structure du catalyseur de Sigman	70
Figure 12. Spectres ¹ H et ¹³ C de la (+)-Désoxygaliéllalactone (8) synthétique ; comparaison des déplacements ¹³ C entre la molécule naturelle et synthétique	80
Figure 13. Structure du Thalidomide (65).....	82
Figure 14. Les aziridines dans quelques produits naturels.....	83
Figure 15. Coordination d'un acide de Lewis sur les aziridines	85
Figure 16. Approches catalytiques pour la synthèse d'aziridines chirales.....	87
Figure 17. Ligands (<i>S</i>)-VAPOL (82) et (<i>S</i>)-VANOL (83).....	89
Figure 18. Iminoiodinanes couramment rencontrés dans la littérature	97
Figure 19. Métallo-porphyrine 86, 87 et 88	100
Figure 20. Modèles utilisés par Norrby pour réaliser ses calculs ¹⁸⁸	110
Figure 21. Espèce métallanitrene 93	110
Figure 22. État de transition postulé par Xu	114
Figure 23. Structure du ligand Chxn-Py-Al (125)	137
Figure 24. Schématisation de l'influence de l'angle de pont (Φ) et de morsure (θ).....	148
Figure 25. Propositions d'états de transition	152

Figure 26. Substitution de la position β de l'azote sur les ligands 119, 133 et 135.....	155
Figure 27. <i>N</i> -tosyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires	160
Figure 28. Structure rayon X du composé 158	169
Figure 29. Structure cristalline obtenue par diffraction des rayons X de l'aziridine (<i>R,R</i>)-168.....	180
Figure 30. Proposition de ligands bisoxazolines pour la synthèse énantiosélective d'aziridine.....	183
Figure 31. Proposition de <i>N</i> -tosyloxyurées, précurseur de nitrènes pour la réaction d'aziridination énantiosélective	184
Figure 32. Proposition de <i>N</i> -tosyloxyurées dérivés de la L-proline, précurseur de nitrènes pour la réaction d'aziridination diastéréosélective	185

Liste des Schémas

Schéma 1. Proposition de biosynthèse de la Galiéllalactone (1) par Steglich	3
Schéma 2. Étude de la réaction de Diels-Alder <i>in vitro</i> du triène 12.....	5
Schéma 3. Rétrosynthèse de la (+)-Galiéllalactone (<i>ent</i> -1) utilisée par Sterner	8
Schéma 4. Synthèse de la (+)-Galiéllalactone (<i>ent</i> -1) par Sterner.....	9
Schéma 5. Synthèse de la (-)-Prégaliéllalactone (7) par Sterner.....	10
Schéma 6. Étape de cyclisation de la (-)-Prégaliéllalactone (7).....	12
Schéma 7. Formation de la double liaison terminale par méthylation de 27	13
Schéma 8. Mécanisme proposé pour la réaction catalytique de méthylation.....	15
Schéma 9. Méthylation d'aldéhydes et de cétones catalysée par le complexe de Wilkinson.....	16
Schéma 10. Méthylation d'un substrat sensible aux conditions basiques.....	19
Schéma 11. Rétrosynthèse proposée de la (+)-Désoxygaliéllalactone (8).....	23
Schéma 12. Possibilité de formation d'alcools propargyliques chiraux	24
Schéma 13. Postulat de mécanisme par Carreira pour la formation de l'alcynure de zinc.....	28
Schéma 14. Schéma rétrosynthétique du buténolide 38.....	32
Schéma 15. Déprotection de l'alcyne 45.....	34
Schéma 16. Essai de formation du buténolide avec l'alcool secondaire protégé.....	35
Schéma 17. Double rôle de l'indium	39
Schéma 18. Utilisation des conditions de Shibasaki avec le propiolate d'éthyle 21	40
Schéma 19. Mécanisme postulé pour la formation de 53	41
Schéma 20. Effet de l'excès de tétraisopropoxyde de titane sur l'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.....	48
Schéma 21. Principales méthodes de formation des furanones	53
Schéma 22. Rétrosynthèse de 38 à partir de l'alcool propargylique 52d.....	53
Schéma 23. Possibilité de formation de vinyl métallique avec le réactif de Stryker	57
Schéma 24. Mécanisme proposé par Chiu pour la réaction d'hydrostannylation.....	59
Schéma 25. Séquence de formation de 57d à partir de 52d	59
Schéma 26. Rationalisation des faibles rendements obtenus avec le réactif de Stryker ...	61
Schéma 27. Contrôle de la régiosélectivité de l'hydrostannylation par les groupements présents sur l'alcyne.....	62

Schéma 28. Procédure de formation de cyclopenténones par hydrostannylation-couplage de Stille-cyclisation de Nazarov.....	64
Schéma 29. Mécanisme proposé pour le rôle des fluorures dans la réaction de Stille	67
Schéma 30. Rétrosynthèse de la Prégaliéllalactone (7) à partir du buténolide 38	70
Schéma 31. Représentation des interactions orbitales pour les différents types de réaction de Diels-Alder	75
Schéma 32. Résumé de la synthèse de la (+)-Désoxygaliéllalactone (8).....	79
Schéma 33. Exemples d'ouvertures d'aziridines	84
Schéma 34. Mécanisme d'aziridination par l'EDA catalysée par le cuivre.....	88
Schéma 35. Cycle catalytique du système d'Aggarwal catalysé par un complexe de au rhodium(II).....	91
Schéma 36. État électronique des nitrènes.....	94
Schéma 37. Stéréospécificité de la réaction d'aziridination avec les nitrènes libres	95
Schéma 38. Première synthèse d'aziridine par utilisation d'un nitrène.....	95
Schéma 39. Première synthèse d'une aziridine par formation d'un nitrène de cuivre.....	96
Schéma 40. Principe de génération <i>in-situ</i> des iminoiodinanes.....	97
Schéma 41. Utilisation des ligands de type Salen avec le manganèse ou le ruthénium.	103
Schéma 42. Système catalytique et asymétrique de Jacobsen	108
Schéma 43. États de transition proposés par Evans	109
Schéma 44. Mécanismes proposés pour le système de Jacobsen.....	109
Schéma 45. Nouvelle source de nitrènes métalliques	120
Schéma 46. Insertion intramoléculaire dans un lien C-H de nitrènes métalliques dérivés de <i>N</i> -tosyloxycarbamates	121
Schéma 47. Synthèse du 2,2,2-trichloroéthyl- <i>N</i> -tosyloxycarbamate (101)	121
Schéma 48. Insertion intermoléculaire du nitrène dérivé du trichloroéthyl- <i>N</i> -tosyloxycarbamate (101).....	122
Schéma 49. Aziridination des styrènes par le trichloroéthyl- <i>N</i> -tosyloxycarbamate (101)	124
Schéma 50. Déprotection de la <i>N</i> -tosylbenzylaziridine	127
Schéma 51. Formation de l'aziridine 106 par decarboxylation	130
Schéma 52. Premiers essais d'aziridinations énantiosélectives sur le styrène.....	135

Schéma 53. Synthèse des bisoxazolines	150
Schéma 54. Préparation de la bisoxazoline 135.....	154
Schéma 55. Synthèse des <i>N</i> -tosyloxycarbamates benzyliques	158
Schéma 56. Interactions possibles lors de l'utilisation d'un <i>N</i> -tosyloxycarbamate substitué	159
Schéma 57. Synthèse des <i>N</i> -tosyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires	161
Schéma 58. Mécanisme postulé pour la formation de l'oxazoline 158.....	169
Schéma 59. Préparation du sulfonimidamide non symétrique.....	171
Schéma 60. Aziridinations diastéréosélectives d'oléfines en présence de cuivre(II)	173
Schéma 61. Préparation des <i>N</i> -tosyloxycarbamates 160 et 161.....	175
Schéma 62. Synthèse du composé (<i>R</i>)-160 et (<i>R</i>)-161.....	175
Schéma 63. Propositions d'états de transition pour l'aziridination diastéréosélective	179

Liste des tableaux

Tableau 1. Méthylénation catalysée par des complexes de cuivre(I).....	18
Tableau 2. Séquence en un seul pot d'oxydation-méthylénation.....	21
Tableau 3. Addition énantiosélective d'alcyne sur des aldéhydes	28
Tableau 4. Addition de 42 sur divers aldéhydes en présence de Zn(OTf) ₂ et de (-)-NME	30
Tableau 5. Addition énantiosélective de l'alcyne 42 sur l'aldéhyde 40	32
Tableau 6. Optimisation de la déprotection sélective du TBS	36
Tableau 7. Étendue de la réaction de Shibasaki	39
Tableau 8. Comparaison des résultats de Pu et Chan sur l'addition énantiosélective du phénylacétylène sur des aldéhydes aromatiques	43
Tableau 9. Addition du phénylacétylène sur les aldéhydes aliphatiques et α,β -insaturés	44
Tableau 10. Addition énantiosélective du propiolate de méthyle sur des aldéhydes aromatiques et α,β -insaturés.....	45
Tableau 11. Addition énantiosélective du propiolate d'éthyle (21) sur les aldéhydes 40a, b et d.....	46
Tableau 12. Comparaison des excès énantiomériques obtenus avec différentes sources alkylantes	49
Tableau 13. Influence du ratio Ti(OiPr) ₄ /BINOL sur les énantiosélectivités de 52d	50
Tableau 14. Addition énantiosélective du propiolate de méthyle sur des aldéhydes aliphatiques	51
Tableau 15. Hydroméallation des alcynes en utilisant le réactif de Stryker	56
Tableau 16. Hydrostannylation des propiolates en utilisant une quantité catalytique de réactif de Stryker	58
Tableau 17. Optimisation des conditions d'hydrostannylation de 48d avec le réactif de Stryker	60
Tableau 18. Régiosélectivité de la réaction d'hydrostannylation sur les dérivés propiolates et cétones propargyliques.....	62
Tableau 19. Hydrostannylation-couplage de Stille en un seul pot.....	64
Tableau 20. Essai de formation de la lactone 57.....	65

Tableau 21. Étude qualitative de solvants pour la réaction de couplage de Stille de 60d	66
Tableau 22. Effet de la présence de CuI et CsF sur le couplage de Stille entre le 4-iodotoluène (62) et le tributyl-(4-nitrophenyl) stannane (63)	68
Tableau 23. Optimisation des conditions d'oxydation du buténolide 38 en aldéhyde 27	71
Tableau 24. Optimisation de la réaction de méthylation de l'aldéhyde 27 catalysée par un complexe organométallique	72
Tableau 25. Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur un dérivé phthalide	76
Tableau 26. Effet d'un acide de Lewis sur les réactions en un seul pot de méthylation- cyclisation de Diels-Alder	77
Tableau 27. Aziridination énantiosélective par l'EDA utilisant les ligands 82 et 83	90
Tableau 28. Aziridination énantiosélective d'Aggarwal	92
Tableau 29. Aziridination énantiosélective à l'aide de la métallo-porphyrine 85	99
Tableau 30. Étendue de la réaction d'aziridination utilisant le DPPA et le complexe 88	101
Tableau 31. Aziridination asymétrique avec le complexe 92 et le SESN_3	103
Tableau 32. Aziridination catalysée par des sels de cuivre (I) ou (II)	105
Tableau 33. Système catalytique et asymétrique d'Evans	106
Tableau 34. Aziridination énantiosélective intramoléculaire par les dérivés sulfamates	112
Tableau 35. Aziridination énantiosélective des cinnamates par le système de K. Ding	113
Tableau 36. Aziridination énantiosélective des chalcones par le système de Xu	114
Tableau 37. Aziridination énantiosélective par le $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (98)	116
Tableau 38. Aziridination énantiosélective intramoléculaire catalysée au $\text{Rh}_2(\text{meox})_4$ (99)	116
Tableau 39. Aziridination intramoléculaire par les complexes de rhodium ou de cuivre	123
Tableau 40. Étude qualitative de la déprotection de l'aziridines 105	129
Tableau 41. Optimisation de la déprotection de l'aziridine 105	130
Tableau 42. Déprotection de l'aziridine 105 dans l'acétonitrile	131
Tableau 43. Étendue de la réaction de déprotection des aziridines	132
Tableau 44. Évaluation de la capacité catalytique et énantiosélective du ligand 125	137

Tableau 45. Essais de solvants avec le ligand 125	138
Tableau 46. Détermination du type de ligand et du solvant.....	140
Tableau 47. Aziridination avec le $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ comme catalyseur	141
Tableau 48. Optimisation des quantités de base et de styrène	143
Tableau 49. Étude de la stœchiométrie des réactifs	144
Tableau 50. Influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel.....	146
Tableau 51. Détermination du substrat d'optimisation	147
Tableau 52. Influence de la valeur de l'angle Φ sur les énantiosélectivités	149
Tableau 53. Effet de l'encombrement stérique sur le ligand	151
Tableau 54. Réaction d'aziridination avec le ligand 135	154
Tableau 55. Effet de dissociation du contre-cation du cuivre.....	156
Tableau 56. Aziridination avec des carbamates fluorés.....	158
Tableau 57. Aziridination avec les <i>N</i> -tosyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires ..	162
Tableau 58. Influence de la quantité de cuivre et du temps de réaction	163
Tableau 59. Influence du solvant sur l'énantiosélectivité	164
Tableau 60. Effet de l'ajout d'additifs sur les énantiosélectivités.....	165
Tableau 61. Effet du BozPHOS sur les énantiosélectivités	166
Tableau 62. Étendue de la réaction d'aziridination énantiosélective	168
Tableau 63. Réaction d'aziridination intermoléculaire diastéréosélective avec des sulfonimidamides catalysée au cuivre(I).....	172

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
Ac	acétyle
Å	angström
acac	acétylacétonate
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-binaphthol
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BozPhos	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1- ¹ -2,5-diméthylphospholane 1-oxide
BOX	bisoxazoline
br	large (<i>broad</i>)
Bu	butyle
c	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CBS	réactif de Corey-Bakshi-Shibata
CDI	carbonyle diimidazole
Chxn-Py-Al	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,7 <i>E</i>)- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -bis((pyridin-2-yl)méthylène)cyclohexane-1,2-diamine
cm	centimètre(s)
CoA	Coenzyme A
δ	déplacement chimique
d	doublet
dba	(<i>E,E</i>)-dibenzylidène acétone
DCE	1,2-dichloroéthane

DCM	dichlorométhane
DIP-Cl	chlorodiisopinocampénylborane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DPPA	Azoture de diphenylphosphonate (<i>diphenylphosphoryl azide</i>)
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	électrophile
ee	excès énantiomère
équiv.	équivalent(s)
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
éter	diéthyléter
ESI	<i>Electron Spray Ionization</i>
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme(s)
GA ₃	acide gibbérellique (<i>Gibberellin A₃</i>)
GC-MS	chromatographie en phase gazeuse (détection masse)
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
GP	groupement protecteur
h	Heure(s)
HepG2	<i>Human hepatocellular</i>
HMDS	hexaméthylidisilyle
HRMS	spectre de masse de haute résolution (<i>high-resolution mass spectrum</i>)
hν	irradiation lumineuse (ultraviolet)
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	iso

IL-6	Interleukine 6
IMes	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IndaBOX	ligand indanol bisoxazoline
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>)
<i>J</i>	constante de couplage
JAK	<i>Janus Kinase</i>
L	litre(s)
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (<i>leaving group</i>)
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Mes	2,3,5-triméthylbenzènesulfonyle (mésityle)
mg	milligramme(s)
MHz	mégahertz
min	Minute(s)
mL	Millilitre(s)
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole(s)
mol%	pourcentage molaire
μL	microlitre(s)
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
NOE	effet Overhauser nucléaire
Ns	nosyle
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oct	octanoate
<i>p</i>	<i>para</i>
pé	point d'ébullition

mp	point de fusion (<i>melting point</i>)
Pd/C	palladium sur charbon activé
PG	groupement protecteur (<i>protecting group</i>)
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxyphényl
ppm	partie par million
Pr	propyle
Py	pyridine
PyBOX	ligand pyridine bisoxazoline
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
rac	racémique
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN ou NMR	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
s	sec
S	sinister
sec	seconde
ses	2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle
SFC	<i>Supercritic Fluid Chromatography</i>
Stat	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
t	triplet
t	<i>tert</i>
T	température
TBABr	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TIPS	triisopropylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique

THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
t_R	temps de rétention
Troc	2,2,2-trichloroéthoxycarbone
Ts	tosyle
VANOL	2-(1-hydroxy-3-phénylnaphthalen-2-yl)-3-phénylnaphthalen-1-ol
VAPOL	3-(4-hydroxy-2-phénylphenanthren-3-yl)-2-phénylphenanthren-4-ol

Si c'était facile, tout le monde le ferait.....

Remerciements

Les remerciements sont généralement la dernière chose que l'on écrit. Cependant, les personnes citées dans ces quelques lignes nous ont souvent permis de nous accomplir, d'aller au bout de nos envies. Je tiens ici à remercier certains de ces acteurs, ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Mes premiers remerciements et non les moindres, vont au professeur Hélène Lebel qui m'a permis de réaliser mes études de doctorat dans son groupe de recherche. La confiance et le soutien qu'elle a su me témoigner m'ont permis d'acquérir l'expérience et l'autonomie que je recherchais. Sa rigueur scientifique ainsi que son insatiable "*what's next*", ont fait que j'ai dépassé de beaucoup ce que je pensais être mes limites.

Mes collègues de laboratoire ont tous interagi, d'une manière ou d'une autre, sur le déroulement de ma thèse. Je tiens à remercier en premier lieu les "locataires" du D-720, ceux qui ont été le plus proche de moi, qui m'ont aidé, conseillé mais aussi supporté. Ainsi, Chehla Ladjel, Nicolas Lévaray, Sylvain Lectard, et plus récemment Karen Ross et Steve Dierick ont fait de ces quatre années une période inoubliable de ma vie. Merci particulièrement à Chehla pour nos discussions particulièrement agitées lors de mes deux premières années. Je voudrais également remercier les autres membres du groupe : Kim Huard, Lise Bréthous, Alexandre Clavel, Michaël Davi et Carl Trudel avec qui j'ai eu la chance d'interagir que se soit scientifiquement ou personnellement.

Certaines de ces personnes ont pris une place particulière dans ma vie et d'un point de vue beaucoup plus personnel, je tiens à dire merci à Kim, Lise et Hélène pour nos belles sorties d'hivers, celles qui font que l'espace d'une journée, on ne pense plus à la chimie... Enfin, une personne a volontairement été omise pour le remercier tout particulièrement. Ainsi, mon collègue, devenu ami, Olivier Léogane, m'a permis de traverser ces années par son excellence scientifique, son soutien moral et sa capacité à relativiser les choses. A toi, merci.

Je tiens à remercier le professeur André Charette et les membres de son groupe de recherche, notamment David Marcoux et Maude Poirier, pour leur disponibilité et

leur aide. Je voudrais également souligner le très bon travail de l'ensemble du personnel du département de chimie notamment Jad Tannous pour les analyses SFC, le service de RMN, de rayon X, de spectrométrie de masse, de la bibliothèque ainsi que les gens de l'atelier mécanique et de l'administration. Je voudrais porter attention particulière à Line Laurin sans qui je me serais sûrement perdu dans les méandres administratifs et qui facilite grandement la vie des étudiants gradués du département. Merci aussi à Gaétan Caron pour sa bonne humeur et les nombreuses discussions et à David G. pour avoir contribué à mon bien être pendant mes longues heures d'écriture.

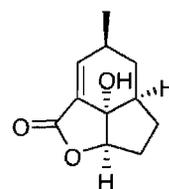
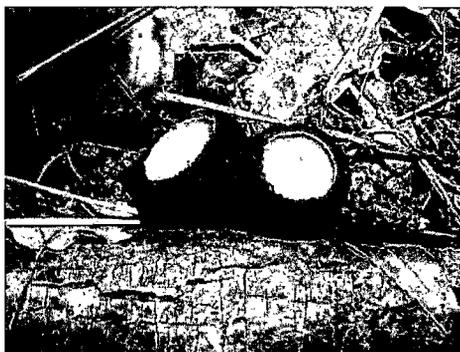
Enfin, je ne peux finir cette page sans remercier ceux qui, dans l'ombre, m'ont soutenu et encouragé, inconditionnellement, quelques soit mes décisions et mes envies; à mes parents, à Christophe et sa famille, je tiens à dire merci pour... tout.

Certaines personnes ont probablement été oubliées, volontairement parfois, involontairement le plus souvent, à ces dernières, je m'en excuse.

Chapitre I

La (+) – Désoxygaliéllalactone : Introduction

Il a été estimé qu'environ 80% de la population mondiale se soigne encore aujourd'hui en utilisant la médecine populaire, celle qui se transmet par la parole et l'apprentissage de la flore environnante.¹ Au delà des rites et des croyances, certains de ces mélanges contiennent des substances actives capables d'éliminer certains maux. On peut notamment citer la morphine, extraite du pavot, qui est efficace contre la douleur, ou la quinine, extraite des quinquinas, qui permet de soigner le paludisme. Les ethnobotanistes et ethnopharmacologues doivent apprendre les rudiments de cette médecine, recenser les plantes et champignons utilisés et isoler les molécules potentiellement thérapeutiques. Malheureusement, les faibles quantités de molécules pouvant être extraites des différents organismes végétaux ne permettent souvent pas une étude approfondie. C'est dans ce cadre que le groupe de recherche du professeur Heidrun Anke, en 1990, a isolé pour la première fois la (-)-Galiéllalactone (**1**) de cultures d'ascomycètes de *Galiella Rufa* (Figure 1).²



(-) - Galiéllalactone (**1**)

Figure 1. *Galiella Rufa* et structure de la (-)-Galiéllalactone (**1**)

¹ Fleurentin J., Pelt J.-M., Mazars G. *Des sources du savoir aux médicaments du futur*, IRD – SFE Ed., Paris 2002.

² (a) Hautzel, R.; Anke, H. *Z. Naturforsch. Teil. C* 1990, 45, 1093-1098.

I.1. Propriétés biologiques et biosynthèse

La (-)-Galiéllalactone (**1**) est un dérivé tétrahydro-isobenzofuranone qui possède une activité inhibitrice de l'acide gibbérellique GA₃, laquelle induit la synthèse d'enzymes hydrolytiques tels que les α -amylases.³ Cette molécule joue également un rôle pour contrer les réactions inflammatoires, en particulier celles associées aux inflammations chroniques, qui dépendent des protéines de la phase aiguë (*acute phase response*). Ces protéines sécrétées par le foie, en réponse à une inflammation, conduisent à la production d'interleukine IL-6. Celle-ci se sert des tyrosines kinases, de la famille des Janus kinase (Jak), et des facteurs de transcription Stat (*signal transducer and activator of transcription*) comme principal médiateur pour induire une réponse au niveau intracellulaire.⁴ L'interleukine IL-6 induit la phosphorylation et ainsi l'activation des facteurs de transcription Stat1 et Stat3. C'est la production d'interleukine IL-6 en réponse aux protéines de phase aiguë, qui est inhibé par la (-)-Galiéllalactone (**1**). Cette dernière est également un inhibiteur particulièrement efficace dans les cellules hépatiques HepG2 (IC₅₀ = 0.25 μ M)^{4b} ou les cellules cancéreuses prostatiques (IC₅₀ = 5 μ M).⁵

La structure tricyclique non-usuelle de la (-)-Galiéllalactone (**1**) implique une biosynthèse particulière. L'isolement et la détermination des structures des produits issus des ascomycètes,^{6,7} ainsi que des expériences de marquage isotopique au carbone 13 ont permis de proposer une voie biosynthétique du produit naturel (Schéma 1).⁸

³ L'acide gibbérellique GA₃ fait parti de la famille des gibbérellines. Les gibbérellines sont des phytohormones qui déclenchent la germination et la croissance des plantes traitées. Certains comme le GA₃ sont commercialement disponible et utilisés dans la culture de certain type de raisins ou de riz; voir : Campbell, Neil A.; Jane B. Reece. *Biology*. 6th ed. San Francisco: Benjamin Cummings, **2002**.

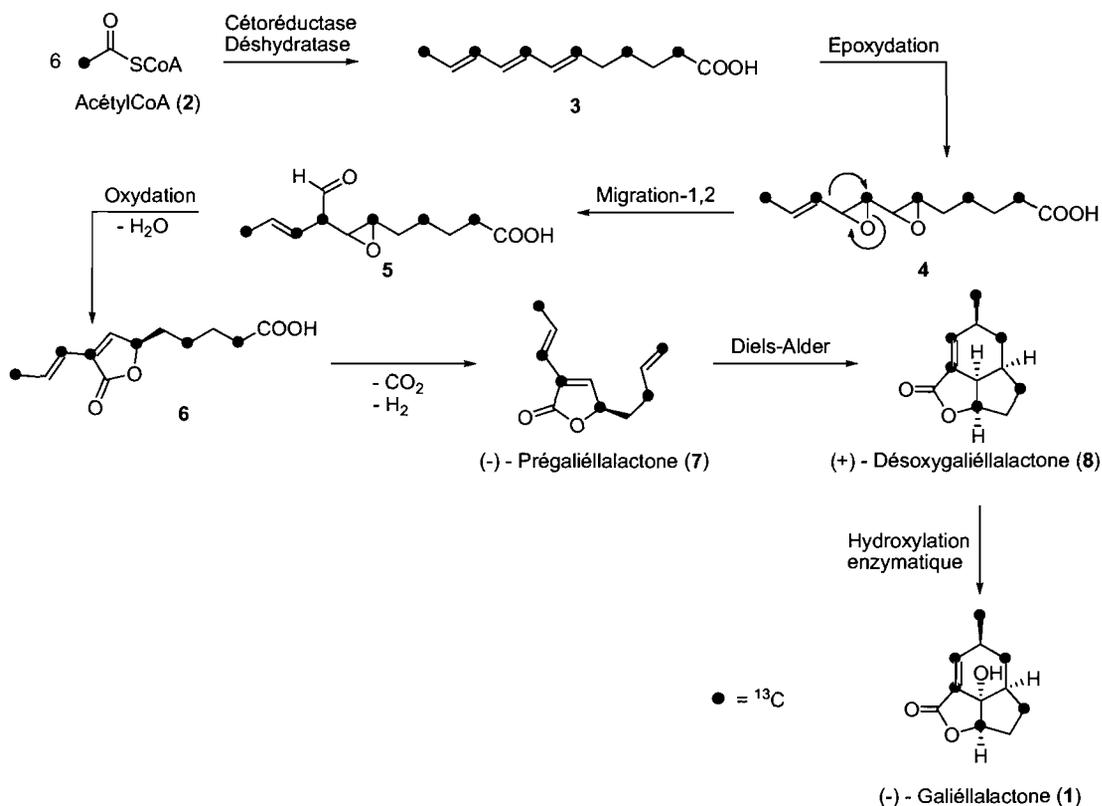
⁴ (a) Weidler, M.; Rether, J.; Anke, T.; Erkel, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *276*, 447-453. (b) Weidler, M.; Rether, J.; Anke, T.; Erkel, G. *FEBS Lett.* **2000**, *484*, 1-6. (c) Heinrich, P. C.; Behrmann, I.; Muller-Newen, G.; Schaper, F.; Graeve, L. *Biochem. J.* **1998**, *334*, 297-314. (d) Darnell, J. E., Jr. *Science* **1997**, *277*, 1630-1635. (e) Baumgarten, J.; Weidler, M.; Erkel, G.; Anke, H.; Anke, T. 28 Jan. **2003**, US patent 6,512,007 B1.

⁵ (a) Hellsten, R.; Johansson, M.; Sterner, O.; Bjartell, A. *Eur. Urol. Suppl.* **2006**, *5*, 797-797. (b) Hellsten, R.; Johansson, M.; Dahlman, A.; Dizeyi, N.; Sterner, O.; Bjartell, A. *Prostate* **2008**, *68*, 269-280.

⁶ Johansson, M.; Kopcke, B.; Anke, H.; Sterner, O. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 104-106.

⁷ Dans cette catégorie de champignons, on retrouve de nombreuses espèces utiles à l'Homme comme les levures, certains champignons comestibles comme les morilles ou les truffes. Ce groupe comporte également de nombreuses moisissures et des champignons phytopathogènes des plantes cultivées; voir:

Schéma 1. Proposition de biosynthèse de la Galiéllalactone (**1**) par Steglich⁸



L'autocondensation de six unités d'acétyl CoA marquées au ¹³C (**2**) par l'action d'une cétoréductase et d'une enzyme déshydratase conduit à la formation du polyène **3** comportant six carbones marqués. L'époxydation sélective de deux doubles liaisons suivi de la migration-1,2 du groupement vinylique terminal forme l'aldéhyde **5**. La (-)-Prégaliéllalactone (**7**) est formée après des étapes d'oxydation, de décarbonylation et de déshydrogénation. Une réaction de Diels-Alder intramolécule à demande électronique inverse avec ce triène conduit à la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**). Enfin, l'hydroxylation enzymatique sélective de la position centrale permet la formation de la (-)-Galiéllalactone (**1**).

Alexopoulos, C. J., C. W. Mims, and M. Blackwell. 1996. *Introductory Mycology*. John Wiley and Sons Ed., New York. 868p.

⁸ (a) Steglich, W.; Eizenhöfer, T.; Casser, I.; Steffan, B.; Rabe, U.; Böker, R.; Knerr, H. J.; Anke, H.; Anke, T. *Dechema Monogr.* 1993, 129, 3-13. (b) Kopcke, B.; Weber, R. W. S.; Anke, H. *Phytochemistry* 2002, 60, 709-714.

L'étape de cyclisation est particulièrement intéressante puisque très rarement utilisée par la nature. En effet, peu d'exemples de réaction de Diels-Alder catalysée par une enzyme sont présents dans la littérature.⁹ Seuls la Solanapyrone A (**9**),¹⁰ la Lovastatine (**10**)¹¹ et l'acide macrophomique (**11**)¹² (Figure 2) sont à ce jour connus comme étant biologiquement formés par une cycloaddition [4+2] catalysée par une Diels-Aldérase.

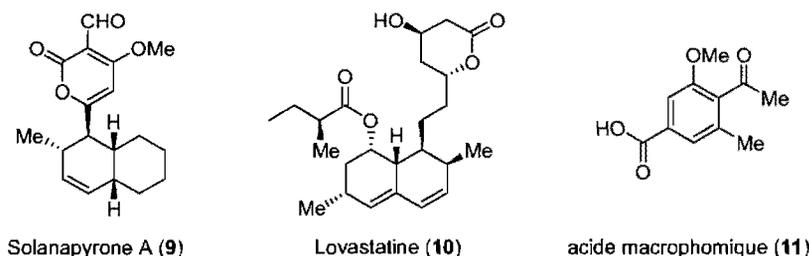


Figure 2. Molécules naturelles biosynthétiquement formées par une Diels-Aldérase

Les enzymes de type Diels-Aldérase permettent généralement la formation d'un seul stéréoisomère de cycloaddition contrairement aux conditions thermiques ou à l'utilisation d'un acide de Lewis. À ce titre, l'étude réalisée par Vederas sur la biosynthèse de la Lovastatine (**10**) en présence d'une moisissure d'*Aspergillus terreus*¹³ est un bon exemple (Schéma 2).⁹

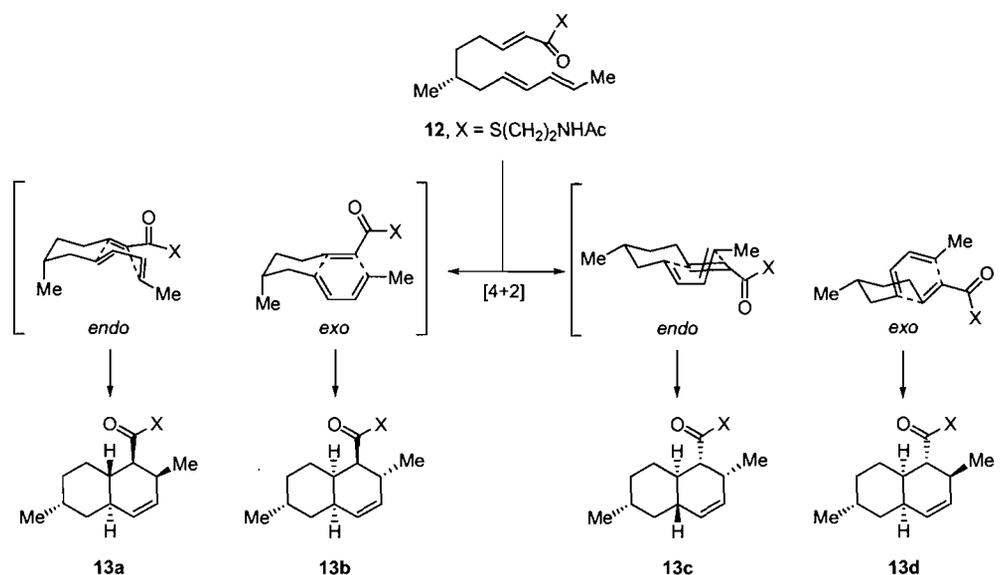
⁹ Pour des revues sur les réactions de Diels-Alder biosynthétiques voir : (a) Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115. (b) Oikawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 537-554.

¹⁰ (a) Oikawa, H.; Katayama, K.; Suzuki, Y.; Ichihara, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1321-1322. (b) Oikawa, H.; Kobayashi, T.; Katayama, K.; Suzuki, Y.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8748-8756.

¹¹ Auclair, K.; Sutherland, A.; Kennedy, J.; Witter, D. J.; Van den Heever, J. P.; Hutchinson, C. R.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.

¹² Watanabe, K.; Mie, T.; Ichihara, A.; Oikawa, H.; Honma, M. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 38393-38401.

¹³ Champignon qui contribue à la décomposition de la matière organique. Il est fréquemment rencontré sur les céréales ensilées, la paille, les fourrages et autres substrats végétaux. Certains types d'*Aspergillus* sont utilisés en industrie agroalimentaire, d'autres sont pathogènes pour l'Homme; voir: J.E. Smith, ed. *Aspergillus*. Biotechnology Handbooks Vol. 7, Plenum Press, New York, USA, 273 pp.

Schéma 2. Étude de la réaction de Diels-Alder *in vitro* du triène **12****Conditions**

Thermique	0	0	1	1
Acide de Lewis (EtAlCl ₂)	0	0	19	1
Tempon pH 7.7 avec LNKS	1	0	15	15
LNKS inhibée	0	0	1	1

Lors de la réaction de cycloaddition du triène **12**, quatre diastéréoisomères peuvent être formés. Le bicycle **13a** possède la stéréochimie du produit naturel. Dans des conditions thermiques, les auteurs ont pu constater que seuls les produits **13c** et **13d** étaient formés dans un ratio 1:1. Ceux-ci sont le résultat d'états de transition où le groupement méthyle en C6 est en position pseudo-équatoriale et crée le moins d'interactions stériques. En présence d'un acide de Lewis, le produit **13c** devient largement majoritaire mais une fois encore, le diastéréoisomère **13a**, précurseur de la Lovastatine (**10**), n'est pas observé. Ces deux dernières expériences suggèrent que la réaction de Diels-Alder conduisant à celui-ci pourrait être catalysée et dirigée par l'environnement biologique.

La souche d'*Aspergillus terreus* contient une protéine particulière, la LNKS (*lovastatin nonaketide synthase*). Le produit **13a** peut être observé en présence de la LNKS dans un milieu tamponné. Par contre, lorsque celle-ci est inhibée dans la moisissure par élévation de la température, la cycloaddition [4+2] du triène **12** s'effectue avec la même stéréochimie que sous des conditions thermiques. L'état de transition *endo*, possédant

des interactions stériques dues au groupement méthyle en position pseudo-axiale, qui conduit à **13a** serait donc stabilisé par l'enzyme. Les auteurs évoquent des interactions de type Van-der-Waals dans le site actif hydrophobe de l'enzyme qui forceraient le triène à adopter une position qui ressemblerait à l'état de transition *endo*. Ceci est le premier exemple qui met en évidence la possibilité qu'une enzyme puisse catalyser une cycloaddition [4+2] de Diels-Alder.

Cependant, la voie biosynthétique qui conduit à la Désoxygaliéllactone (**8**) ne conduit pas à un stéréoisomère différent de celui de la voie thermique. En effet, l'étude par Sterner de l'étape de cyclisation a montrée que le rôle joué par l'enzyme dans la conversion du triène **7** en tricyclic **8** n'était pas le même que précédemment.¹⁴

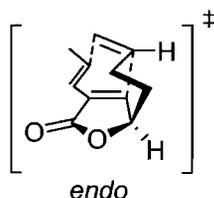


Figure 3. État de transition *endo* conduisant à la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**)

En milieu micellaire, la cyclisation de **7** à **8** se fait spontanément par un état de transition de type *endo* (Figure 3). Par contre, la même réaction réalisée dans l'eau, sans présence de micelles, montre une diminution de vitesse et le temps de demi-vie de la Prégaliéllactone (**7**) a été évalué à 65 heures. L'utilisation d'un solvant organique tel que le chloroforme fait apparaître la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**) après une semaine de réaction à température ambiante. Pour obtenir des temps de réaction plus raisonnables, il est nécessaire de réaliser la réaction dans le toluène à 140 °C dans un tube scellé. Après cinq heures dans ces conditions, 80% du produit cyclisé a pu être isolé sur une échelle de 0.22 mmol. Des expériences comparatives ont montré que la réaction de Diels-Alder réalisée en milieu biologique était huit fois plus rapide avec le composé **7** (naturel) qu'avec son énantiomère (non-naturel). Enfin, l'utilisation de micelles préalablement passées dans un autoclave (rendant les enzymes inactives mais conservant les macromolécules initialement présentes) fait considérablement diminuer la vitesse de la réaction. De toutes ces expériences, les auteurs ont conclu que le rôle de l'enzyme serait

¹⁴ Johansson, M.; Kopcke, B.; Anke, H.; Sterner, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2158-2160.

purement cinétique et favoriserait l'état de transition en diminuant l'énergie de celui-ci par complexation ou interactions hydrophobes. Il est important de préciser que la (-)-Galiéllalactone (**1**) est le seul exemple connu dont le chemin biosynthétique comporte une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

La stéréochimie relative du produit naturel a été initialement déterminée par études RMN et diffraction des rayons X, mais la configuration absolue n'a pu être déterminée qu'après la première synthèse totale énantiosélective.

I.2. Premières synthèses totales de la Galiéllalactone (**1**)

Devant les activités biologiques que possèdent la (-)-Galiéllalactone (**1**), l'équipe de Sterner a décidé de réaliser la synthèse énantiosélective de celle-ci. L'obtention de la molécule en quantité plus importante que par extraction de la source naturelle permettrait l'étude plus approfondie des interactions avec l'interleukine 6.

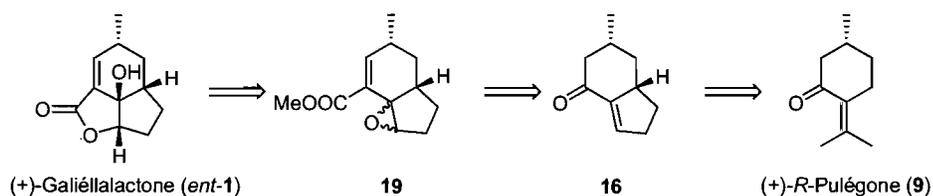
I.2.1 Synthèse de l'énantiomère non naturel

En 2001, Sterner a rapporté la première synthèse énantiosélective de la (+)-Galiéllalactone (*ent-1*).¹⁵ La synthèse s'appuie sur une approche chiron¹⁶ avec l'utilisation du monoterpène naturel (+)-*R*-Pulégone comme précurseur chiral (Schéma 3).

¹⁵ Johansson, M.; Sterner, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2843-2845.

¹⁶ Hanessian, S. dans *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*; Baldwin, J. E., Ed., Pergamon: Oxford, 1983.

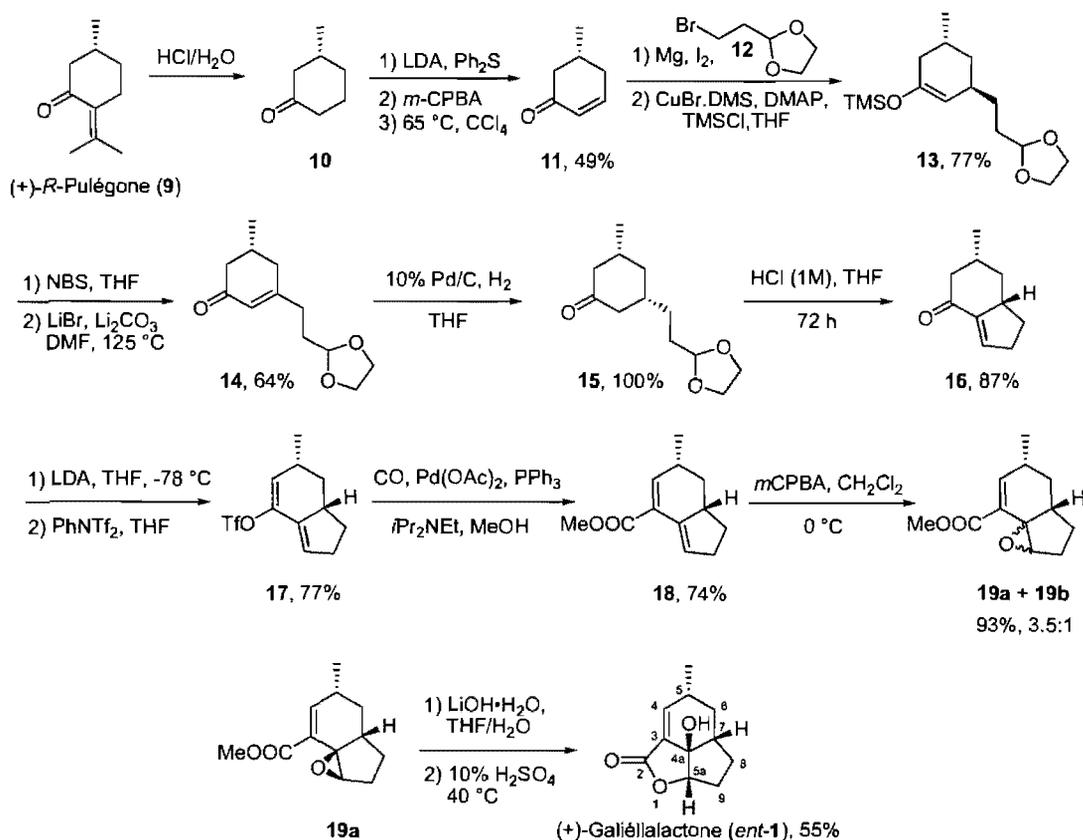
Schéma 3. Rétrosynthèse de la (+)-Galiéllalactone (*ent-1*) utilisée par Sterner¹⁵



Cette voie de synthèse a permis d'obtenir la (+)-Galiéllalactone en 15 étapes avec un rendement global de 3.4%. La cyclohexénone **11** est obtenue avec un bon rendement de 49% sur quatre étapes en suivant la procédure décrite dans la littérature par Oppolzer (Schéma 4).¹⁷ L'attaque conjuguée du cuprate dérivé de l'acétal **12** conduit au produit **13**. Cependant, l'attaque la plus favorable, sur la face la moins encombrée, conduit au produit possédant la mauvaise stéréochimie. L'inversion du centre a nécessité trois étapes et le bicyclic **16** a été obtenu après une réaction d'annulation en milieu acide. La formation de l'enol triflé permet la mise en place de la fonction ester après une réaction de carbonylation catalysée au palladium(II). La réaction d'époxydation de la double liaison contenue dans le cycle à cinq chaînons s'effectue avec un très bon rendement de 93% en utilisant le *m*-CPBA comme agent oxydant. Cependant, les deux diastéréoisomères sont formés dans un rapport de 3.5:1. Après purification par chromatographie flash, le composé **19a** a pu être obtenu à hauteur de 72%. Enfin, l'hydrolyse de l'ester par l'hydroxyde de lithium suivie de la formation de la lactone par ouverture de l'époxyde en milieu acide permet d'obtenir le produit désiré. Celui-ci a été identifié comme étant l'énantiomère opposé au produit naturel par comparaison des pouvoirs rotatoires.

¹⁷ Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2755-2762.

Schéma 4. Synthèse de la (+)-Galiéllactone (*ent-1*) par Sterner¹⁵



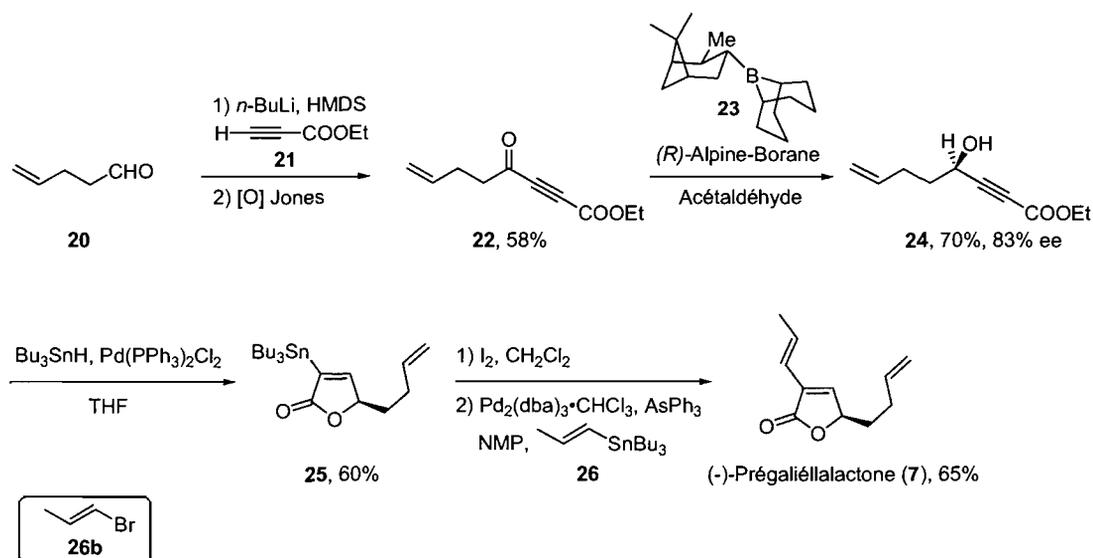
Grâce à cette approche, l'utilisation de la (-)-*S*-Pulégone (non naturelle) permettrait l'accès à la (-)-Galiéllactone. Mais le coût élevé du précurseur chiral combiné au nombre élevé d'étapes linéaires en font une voie de synthèse peu intéressante. Récemment, la configuration absolue de la (-)-Galiéllactone (4*aS*, 5*S*, 5*aR*, 7*R*) a été confirmée par l'équipe de von Nussbaum par rayons X.¹⁸

¹⁸ von Nussbaum, F.; Hanke, R.; Fahrig, T.; Benet-Buchholz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2783-2790.

I.2.2 Synthèse de la (-)-Galiéllactone à partir du 4-pentéнал

Dans le but d'obtenir l'énantiomère naturel de la Galiéllactone et d'en étudier les propriétés biologiques, une nouvelle voie synthétique a été rapportée par l'équipe de Sterner (Schéma 5).¹⁹

Schéma 5. Synthèse de la (-)-Prégaliéllactone (7) par Sterner¹⁹



L'attaque de l'organolithien dérivé du propionate d'éthyle (**21**) sur le 4-pentéнал (**20**) suivie d'une oxidation dans les conditions de Jones permettent la formation de la cétone **22** avec un rendement de 58% sur les deux étapes. La réduction de la cétone est l'étape énantiosélective de la synthèse. L'utilisation du réactif stœchiométrique de Corey-Bakshi-Shibata²⁰ (CBS) conduit au produit désiré avec de bonnes énantiosélectivités mais de faibles rendements dus à la réaction compétitive d'hydroboration de la double

¹⁹ Johansson, M.; Kopcke, B.; Anke, H.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2523-2528.

²⁰ Pour une revue sur le réactif CBS voir : Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

liaison terminale. Le (*R*)-alpine borane²¹ a plutôt été utilisé comme agent réducteur chiral et permet la formation de l'alcool propargylique désiré **24** avec un bon rendement de 70%. L'excès énantiomérique est cependant modéré pour ce genre de réaction et 83% ee en faveur de l'alcool *R* est obtenu. Les auteurs ne parlent cependant pas si d'autres réactions de réduction énantiosélective et catalytique ont été évaluées.

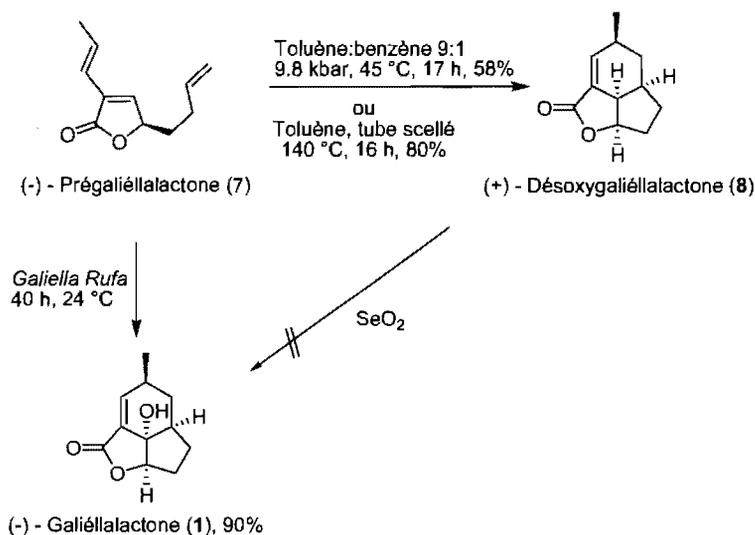
La réaction d'hydrostannylation *syn* de la triple liaison catalysée par un complexe de palladium conduit au buténolide **25** après lactonisation dans un rapport de régioisomères $\alpha:\beta$ de 6:1. L'utilisation du partenaire de couplage bromé **26b** a permis d'obtenir le produit désiré qu'avec un rendement moyen de 50%. Par contre, une réaction d'échange halogène-métal entre le dérivé stannylé **25** et l'iode permet d'augmenter le rendement de la réaction de couplage de Stille. Ainsi, l'utilisation d'un dérivé stannylé stériquement moins encombré permet d'augmenter sensiblement la vitesse de transmétallation Sn-Pd, étape cinétiquement déterminante de la réaction.²² En présence de palladium(II) dibenzylidene acétylacétonate [Pd₂(dba)₃], d'iodure de cuivre (CuI) et de triphénylarsine (AsPh₃) dans la NMP, la (-)-Prégaliéllalactone (**7**) a été obtenue avec un rendement de 80%.

Tel que mentionné plus haut, le composé **7** a pu être cyclisé en présence de micelles de *Galiella Rufa* pour donner la Galiéllalactone (**1**) avec un rendement de 90%. Sous conditions non biologiques, dans un mélange toluène/benzène 9:1 à 45 °C sous 9.8 kbar pendant 17 heures, la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**) a été obtenue avec un rendement modeste de 58%. Par contre, la même réaction réalisée dans un tube scellé, à 140 °C dans le toluène pendant 16 heures a permis d'obtenir le produit de cyclisation avec excellent rendement de 80%. Des essais d'oxydation de la position quaternaire ont été réalisés en présence d'oxyde de sélénium (SeO₂) mais sans succès (Schéma 6).

²¹ M. Mark Midland dans *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Leo A. Paquette, Ed; Wiley 2001, *B-3-Pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane*.

²² Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; Van Horn, D. E.; Okukado, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393-2401.

Schéma 6. Étape de cyclisation de la (-)-Prégaliéllalactone (**7**)



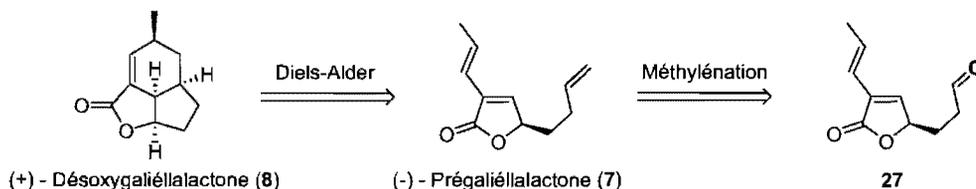
Les deux synthèses de la (-)-Galiéllalactone (**1**) et de la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**) ici présentées possèdent certains désavantages. D'une part, l'utilisation de produits de départ coûteux (23 \$/g de (*R*)-Pulégone ou 145 \$/ml de (*S*)-Pulégone) ou encore la présence de fonctionnalités (double liaison terminale) impose des limites dans le choix des réactifs. D'autre part, la réduction énantiosélective de la cétone nécessite une quantité stœchiométrique du réactif chiral et ne donne qu'un excès énantiomérique modeste. Cependant; la synthèse ne comportent que 7 étapes avec un bon rendement globale de 12%.

Nous avons décidé de réaliser la synthèse énantiosélective de la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**), en passant aussi par l'intermédiaire triène **7**, mais qui serait préparé d'une manière originale et efficace, à partir de réactifs peu coûteux. Le positionnement de la double liaison terminale se fera en dernier lieu, juste avant la réaction de Diels-Alder, ce qui permettra non seulement d'éviter les réactions secondaires indésirables avec cette fonctionnalité, mais aussi de démontrer la versatilité de la réaction de méthylation catalytique développée dans le laboratoire. De plus, l'utilisation de procédés en un seul pot sera évaluée, de façon à développer une voie synthétique la plus efficace possible.

I.3. Méthodologies de méthylénations catalytiques de dérivés carbonylés

La présente synthèse de la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**) repose sur l'utilisation d'une réaction de méthylation d'un aldéhyde pour mettre en place la double liaison terminale donnant accès à l'intermédiaire **7** nécessaire à la formation du tricycle (Schéma 7).

Schéma 7. Formation de la double liaison terminale par méthylation de **27**



Les conditions réactionnelles les plus connues pour la méthylation d'alcènes terminaux sont sans aucun doute celles développées par Wittig.²³ Au-delà des capacités réactionnelles que présente cette réaction, elle possède néanmoins quelques limites. D'une part, une faible réactivité de l'ylure de phosphore a pu être constatée en présence de groupements carbonylés encombrés²⁴ et, d'autre part, une épimérisation partielle en position α du carbonyle peut avoir lieu sur des substrats sensibles aux milieux basiques. Pour palier à ces problèmes, des méthodes alternatives d'oléfinations ont été développées. L'utilisation de complexes dérivés de métaux comme le titane/aluminium (Tebbe-Petasis),²⁵ le zinc (Nozaki-Oshima,²⁶ Lombardo,²⁷ Matsubara),²⁸ le chrome/zinc

²³ (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*. (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318. (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. (d) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 1283-1301. (e) Beadham, I.; Micklefield, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 231-259.

²⁴ Pour des exemples où l'excès de réactifs est nécessaire voir : (a) Mehta, G.; Islam, K. *Synlett* **2000**, 1473-1475. (b) Enders, D.; Voith, M. *Synlett* **2002**, 29-32. (c) Pirrung, M. C.; Liu, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1983-1985.

²⁵ (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613. (b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394. (c) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834. (d) Siebeneicher, H.; Doye, S. *J. Prakt. Chem.-Chem. Ztg.* **2000**, *342*, 102-106. (e) Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2763-2793.

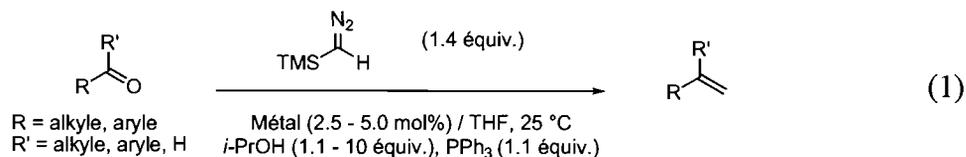
²⁶ Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579-5580.

²⁷ Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81-89.

²⁸ Ukai, K.; Arioka, D.; Yoshino, H.; Fushimi, H.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Matsubara, S. *Synlett* **2001**, 513-514.

(Takai-Utimoto,²⁹ Nysted),³⁰ le bore/lithium³¹ ou le silicium/lithium (Peterson)³² permettent la formation d'oléfines dérivées de divers types de carbonyles. Ces méthodes utilisent cependant une quantité stœchiométrique de réactifs avec parfois des métaux coûteux et/ou toxiques. Des oléfinations catalytiques utilisant le diazo acétate d'éthyle (EDA) ont été développées avec des métaux de transition tels que le molybdène, le cobalt, le ruthénium ou encore le fer mais uniquement pour induire la formation d'un ester α,β -insaturé de configuration *E*.³³

Récemment, notre groupe de recherche a développé une réaction de méthylation catalytique dans des conditions douces, non basiques et sans effet de sels permettant la méthylation de nombreux composés carbonylés. L'unité méthylène transférée est issue de la dégradation du triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN₂) en présence d'une quantité catalytique d'un complexe d'un métal de transition, d'une quantité stœchiométrique de 2-propanol et de triphénylphosphine (PPh₃). Trois complexes de métaux de transition peuvent être utilisés pour catalyser la réaction de méthylation, soit des complexes de rhodium,³⁴ de cuivre³⁵ ou plus récemment d'iridium (Équation 1).³⁶



²⁹ Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.

³⁰ (a) Nysted, L. N. U.S. patent 3,865,848, 1975. (b) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, *3*, 313-315.

³¹ Pelter, A.; Buss, D.; Colclough, E.; Singaram, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103.

³² Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.

³³ Kühn, F. E.; Santos, A. M. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, *1*, 55-64.

³⁴ (a) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890. (b) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.

³⁵ Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144-149.

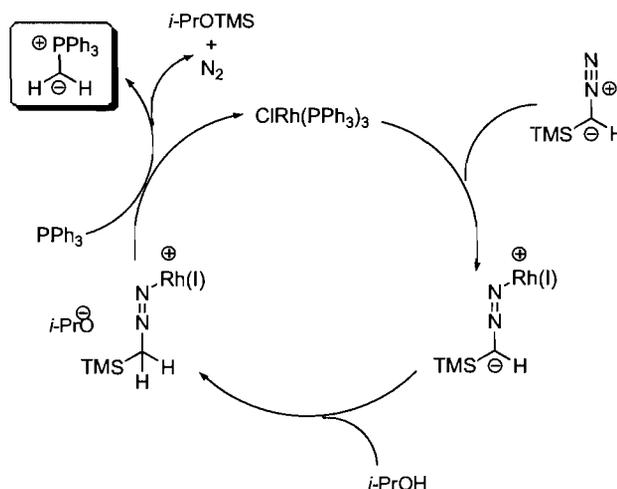
³⁶ Lebel, H.; Ladjel, C. *Organometallics* **2008**, *27*, 2676-2678.

I.3 1 Le complexe de Wilkinson [ClRh(PPh₃)₃] en tant que catalyseur

La grande versatilité de la réaction de méthylation mise au point au laboratoire est due principalement aux conditions réactionnelles qu'on utilise. En effet, le mécanisme proposé implique un intermédiaire zwitterionique métallique permettant la formation d'un ylure de façon catalytique.³⁷ Ceci évite ainsi que les substrats sensibles (présence de centres chiraux, de sites électrophiles) soient en présence d'une grande quantité d'espèces basiques dans le milieu.

La première étape du cycle catalytique serait la complexation du rhodium sur l'azote terminale du groupement diazo suivi de la protonation par le 2-propanol. Ensuite, l'attaque de la triphénylphosphine permettrait la libération d'une molécule d'azote et la régénération du catalyseur. La désilylation par l'alcoolate formerait enfin l'ylure de phosphore nécessaire à la réaction de méthylation (Schéma 8).

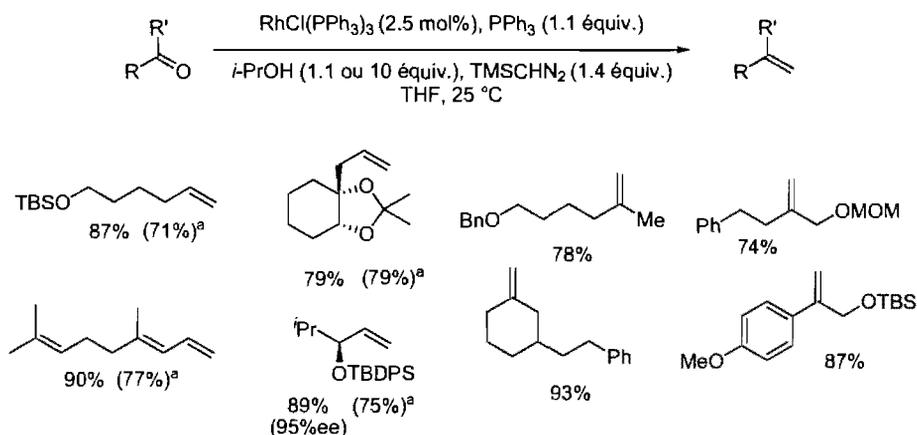
Schéma 8. Mécanisme proposé pour la réaction catalytique de méthylation



Sous les conditions décrites précédemment (Équation 1), en présence de 2.5 mol% du complexe de Wilkinson [ClRh(PPh₃)₃], les aldéhydes réagissent pour donner l'alcène terminal correspondant avec de très bons rendements, généralement supérieurs à ceux obtenus dans les conditions standards de la réaction de Wittig (Schéma 9).^{34b}

³⁷ Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187-1190.

Schéma 9. Méthylénation d'aldéhydes et de cétones catalysée par le complexe de Wilkinson



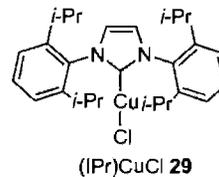
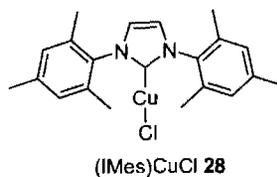
^aRendements obtenu avec la réaction de Wittig entre parenthèses.

Les aldéhydes aliphatiques simples donnent les produits de méthylation avec de très bons rendements de 87 et 90%. La présence de groupement complexant comme le MOM ou la conjugaison à un groupement aromatique n'influence pas l'efficacité de la réaction. Les conditions réactionnelles exceptionnellement douces permettent de conserver intacte des fonctionnalités sensibles comme les acétals. Enfin, aucune racémisation des centres enolisables n'a été constatée. La méthylation des cétones est réalisée avec une légère modification des conditions réactionnelles. La présence de dix équivalents de 2-propanol permet d'obtenir d'excellents rendements de méthylation sur différents types de substrats.

Néanmoins, même si la réaction de méthylation catalysée au rhodium de Wilkinson est très efficace, certaines limitations demeurent. En effet, les substrats contenant des groupements azotés ou hydroxyles libres ne sont pas toujours tolérés. Il apparaissait donc nécessaire de développer une méthode qui permettrait la formation d'alcènes terminaux de façon efficace avec ce type de substrat. De plus, l'emploi d'un catalyseur moins onéreux que le rhodium serait un atout majeur à l'utilisation de cette méthode.

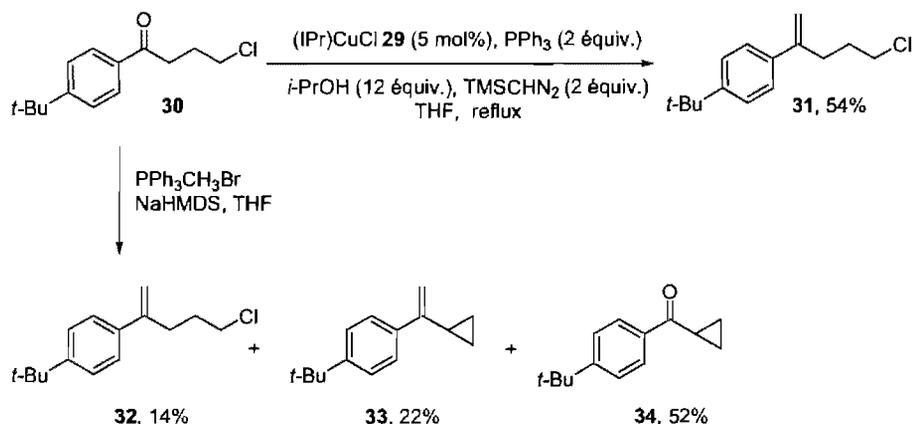
Tableau 1. Méthylénation catalysée par des complexes de cuivre(I)

Entrée	Produit	Rdt (%) ^a		Entrée	Produit	Rdt (%) ^a	
		28	29			28	29
1		69%	62%	5		--	75%
2		82%	57%	6		74%	78%
3		92%	58%	7		74%	43%
4		88%	83%	8		86%	68%

^aRendements isolés.

Les conditions réactionnelles se sont montrées efficaces sur les aldéhydes aliphatiques avec des rendements voisins de 65% quelque soit le catalyseur utilisé (Tableau 1, entrée 1). D'une manière générale, le complexe (IMes)CuCl **28** s'est montré plus réactif avec les aldéhydes aromatiques (entrées 2-3 et 5-7). L'utilisation des carbènes *N*-hétérocycliques a permis de résoudre le problème de réactivité rencontré avec la méthylation des dérivés nitrobenzaldéhydes catalysée par le complexe de Wilkinson. Ainsi, la présence de 5 mol% de (IPr)CuCl **29** permet de catalyser efficacement la méthylation du 3-nitrobenzaldéhyde et de former le styrène correspondant avec un bon rendement de 78% (entrée 6). Enfin, les dérivés hétérocycliques tels que la pyridine ou la proline protégée par un groupement *tert*-butylcarbonyle (Boc) ont pu être méthylés en utilisant les complexes (NHC)CuCl **28** ou **29** (entrées 4 et 8).

Pour mettre en évidence les conditions douces développées lors de la réaction de méthylation catalysée au cuivre, par rapport à celles de la réaction de Wittig, un substrat sensible aux bases a été utilisé (Schéma 10).

Schéma 10. Méthylénation d'un substrat sensible aux conditions basiques.

Le produit issu de la méthylation du produit **30** a pu être isolé avec un rendement de 54% lorsque le complexe IPrCuCl (**29**) a été utilisé en présence de 12 équivalents de 2-propanol, 2 équivalents de triphénylphosphine et de 2 équivalents de TMSCHN₂ dans le THF à reflux. Par contre, le même substrat a conduit à un mélange dans les conditions de Wittig, conduisant aux produits **33** et **34** issus du déplacement de l'atome de chlore par l'énolate.

Les complexes de cuivres(I) *N*-hétérocycliques sont donc capables de réaliser la méthylation de cétones et d'aldéhydes de manière catalytique par formation de l'ylure dérivé du triméthylsilyldiazométhane. La basicité du milieu est faible et les effets de sels de la réaction sont inexistant ce qui lui confère une très grande tolérance fonctionnelle.

Le fait de pouvoir synthétiser aisément des doubles liaisons terminales présente un grand intérêt en synthèse totale. En effet, les unités méthylènes sont le point de départ de nombreuses transformations et les réaliser directement à partir des dérivés carbonyles correspondants sans isoler les intermédiaires est bénéfique d'un point de vue pratique (manipulations) et économique (temps, quantité de solvant).

I.3.3 Procédés multicatalytiques et en un seul pot

Les termes de "multicatalyse" ou de "catalyse en tandem" définissent les stratégies utilisant de manière séquentielle des réactions catalysées évitant ainsi les parachèvements réactionnels. Les termes en "un seul pot" ou "cascades" définissent quant à eux l'enchaînement de plusieurs réactions catalytiques ou non, sans isolement des intermédiaires.⁴⁰ D'une manière générale, ces types de réactions nécessitent la compatibilité des différents acteurs de la réaction : catalyseurs, réactifs, produits et sous-produits.

Une manière de tirer avantage de la réaction de méthylation développée dans notre laboratoire est de l'utiliser dans un procédé en un seul pot. En effet, la génération de l'ylure de manière catalytique avec très peu de sous produits associés permet d'envisager une nouvelle séquence réactionnelle sans purification préalable.

Valérie Paquet a ainsi développé une séquence d'oxydation-méthylation,⁴¹ reposant sur la réaction d'oxydation de Sigman utilisant un catalyseur de palladium⁴² et de la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson. Cette stratégie a l'avantage d'utiliser les alcools comme produits de départ, contrecarrant la faible disponibilité commerciale des aldéhydes correspondants, mais surtout le manque de stabilité qui leur est propre.

Deux catalyseurs sont utilisés et introduits d'une manière séquentielle pour chacune des étapes. Les rendements obtenus pour ces séquences réactionnelles en un seul pot sont supérieurs ou similaires à ceux obtenus par une séquence étape par étape en isolant les intermédiaires (Tableau 2).

⁴⁰ (a) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-166. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

⁴¹ (a) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152-11153.

⁴² (a) Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813. (b) Sigman, M. S.; Schultz, M. J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 2551-2554. (c) Schultz, M. J.; Adler, R. S.; Zierkiewicz, W.; Privalov, T.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8499-8507.

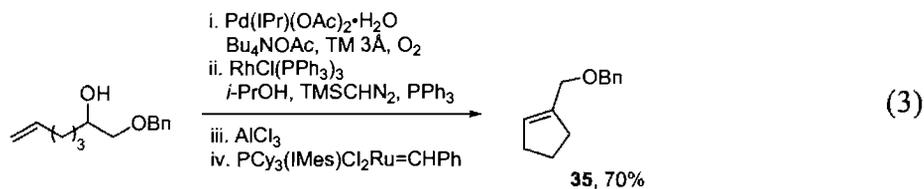
Tableau 2. Séquence en un seul pot d'oxydation-méthylénation

$$\begin{array}{ccc} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' & \xrightarrow[\text{ii. RhCl(PPh}_3)_3, \text{ } i\text{-PrOH, TMSCHN}_2, \text{ PPh}_3, \text{ 1,4-dioxane, 50 }^\circ\text{C}]{\text{i. Pd(IPr)(OAc)}_2\cdot\text{H}_2\text{O, Bu}_4\text{NOAc, TM 3A, O}_2, \text{ toluène, 60 }^\circ\text{C}} & \text{R}-\text{C}(\text{R}')=\text{CH}_2 \end{array}$$

Entrée	substrat	produit	Rdt (%) ^a
1			54%
2			78% (65%)
3			82% (61%)
4			92% (84%)

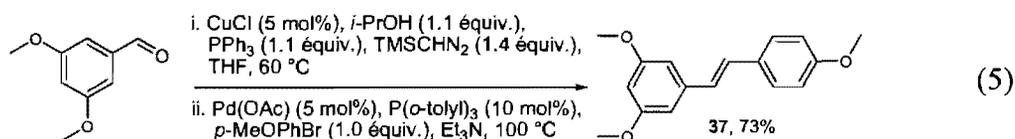
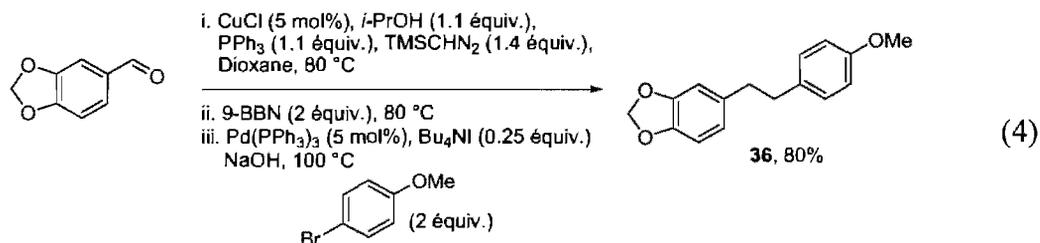
^aRendements isolés étape par étape entre parenthèses.

Avec un raisonnement similaire, une méthodologie en un seul pot impliquant trois transformations successives a pu être développée.⁴¹ L'enchaînement de la réaction d'oxydation d'un alcool catalysée par un complexe de palladium de Sigman suivie de la méthylénation et enfin d'une métathèse de fermeture de cycle, a permis d'isoler le produit désiré **35** avec un rendement de 70% à partir de l'alcool primaire (Équation 3).



Il est important de mentionner ici les difficultés rencontrées pour faire cohabiter les résidus des deux réactions. Ainsi, l'usage de trichlorure d'aluminium s'est avéré décisif avant la réaction de métathèse. En effet, la présence de triphénylphosphine résiduelle semble inhiber le catalyseur de Grubbs II avant qu'il ne puisse réaliser la réaction de fermeture de cycle.

Plus récemment, Chelha Ladjel et Lise Bréthous ont respectivement développé des séquences de méthylation suivies de couplages de Suzuki (Équation 4) ou de Heck (Équation 5).⁴³



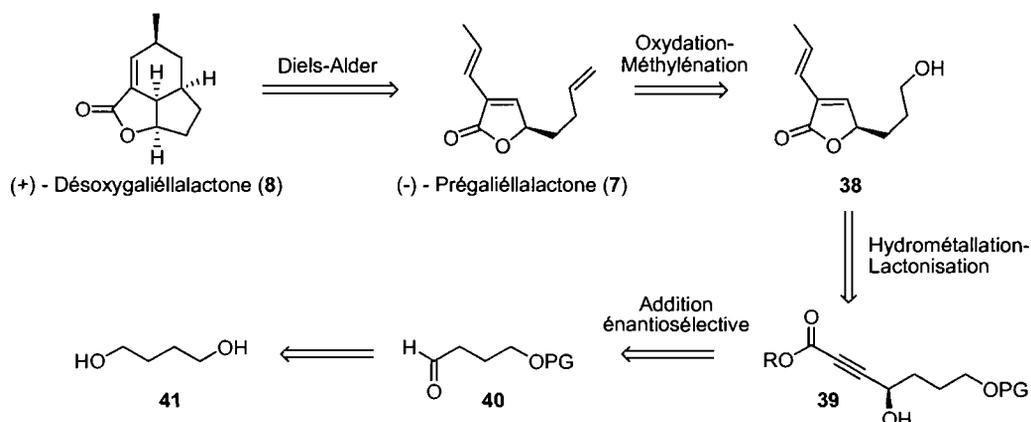
Ainsi, le composé biarylique **36** a pu être isolé avec un excellent rendement de 80% sur les trois étapes de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki. Le Resvératrol protégé **37** a pu également être préparé avec un bon rendement de 73% après la séquence réactionnelle impliquant un couplage de Heck. Ces trois exemples illustrent clairement les possibilités offertes par la méthylation catalytique et les avantages pratiques qu'elle peut offrir lors de manipulations de produits sensibles.

I.4. Proposition de rétrosynthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**)

Comme vu précédemment, l'équipe de Sterner est la seule à avoir travaillé sur la synthèse de la Galiéllactone. Les rendements pour la synthèse des deux énantiomères sont relativement faibles (3.4% pour *ent*-**1** et 9% pour **1**) et les étapes énantiosélectives ne conduisent qu'à des excès d'énantiomères modestes. La synthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**) reste donc un défi synthétique où il y a place à l'amélioration. Nous avons décidé de réaliser la synthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**) en nous appuyant sur l'utilisation de la réaction de méthylation précédemment décrite pour former le triène **7** précurseur de **8** (Schéma 11).

⁴³ Lebel, H.; Ladjel, C.; Brethous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321-13326.

Schéma 11. Rétrosynthèse proposée de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**)



L'aldéhyde **40** pourra être facilement obtenu à partir du 1,4-butanediol (**41**), commercialement disponible et peu onéreux, par monoprotection et oxydation. La formation des buténolides est une réaction bien connue dans la littérature.⁴⁴ Les réactions d'hydrométabolations d'une triple liaison sont de loin les plus efficaces. C'est donc cette voie que nous avons décidé de suivre pour la synthèse du composé **38**. L'addition énantiosélective d'un alcyne sur l'aldéhyde **40**, permettra donc de former l'alcool **39** possédant le centre chiral désiré. L'hydrométabolation de la triple liaison suivie d'un couplage vinylique conduira à la formation du buténolide **38**. Les méthodologies de multicatalyse développées dans le laboratoire s'appliquent parfaitement aux deux étapes suivantes. Ainsi, la séquence en un seul pot d'oxydation-méthylénation permettrait d'obtenir la (-)-Prégaliéllactone (**7**) sans isolement de l'aldéhyde **27**.⁴¹ La réaction de Diels-Alder finale devrait pouvoir s'effectuer dans les conditions développées par Sterner.¹⁴

⁴⁴ Pour des revues sur la formation des buténolides, voir : (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625-694. (b) Knight, D. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287-315. (c) Collins, I. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 295-321. (d) Collins, I. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 281-307. (e) Collins, I. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1999**, 1377-1395.

Chapitre II

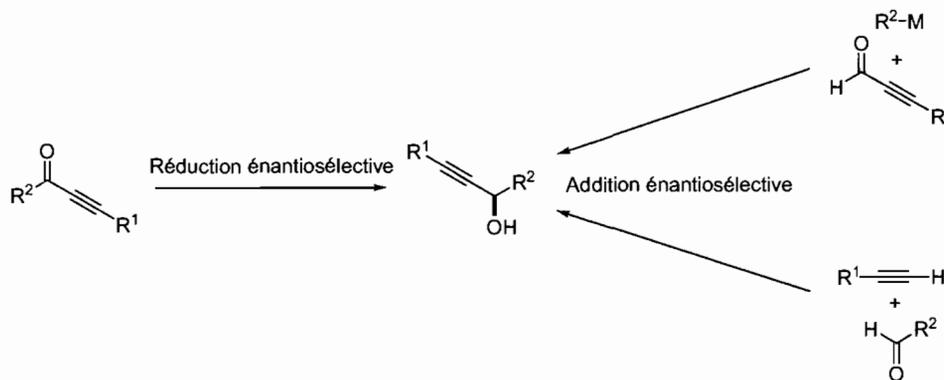
Synthèse de la (+)-Désoxygaliéllalactone

Comme vu précédemment, la voie synthétique de la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**) proposée comporte deux étapes clés. D'une part, la formation directe de l'alcool **39** par addition énantiosélective d'un alcyne et d'autre part, l'utilisation de la méthodologie de méthylation développée dans le laboratoire.

La préparation de l'alcool sous forme énantiomériquement enrichie est une étape importante de la synthèse puisque qu'elle est la seule à déterminer la pureté optique de la (+)-Désoxygaliéllalactone (**8**). Par ailleurs, la réaction de Diels-Alder finale devrait s'effectuer normalement sans racémisation et de manière diastéréosélective.¹⁴

La formation des alcools propargyliques chiraux tel que **39** peut être faite de plusieurs manières, dont la réduction de la cétone correspondante (qui nécessite la préparation de celle-ci) ou l'addition d'un motif alcyne sur un aldéhyde (Schéma 12).

Schéma 12. Possibilité de formation d'alcools propargyliques chiraux



Les méthodes de réduction des cétones en utilisant des réactifs tels que DIP-Cl ou Alpine borane ont l'énorme désavantage d'être stœchiométriques en réactif chiral.⁴⁵ Les réactifs nécessaires sont le plus souvent coûteux et nécessitent plusieurs étapes de synthèse. Le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) utilisé de manière sous-stœchiométrique (0.25 équivalent) est une bonne alternative à ces composés mais les énantiosélectivités observées pour la réduction des α,β -ynones sont moyennes.²⁰ De nouvelles méthodes catalysées par des complexes de métaux de transitions permettent quant à elles la formation de ce genre d'alcools chiraux. La méthodologie développée par Noyori utilisant un catalyseur de ruthénium comportant une diamine tosylée C_2 -symétrique est certainement la plus efficace.⁴⁶ Les excès énantiomériques obtenus par cette méthode sont excellents avec une quantité de catalyseur très faible (0.05 mol%). Cependant, la compatibilité fonctionnelle avec les groupements présents sur l'alcyne est limitée aux chaînes aliphatiques sans aucune fonctionnalité.

Les premiers travaux de Soai ont permis d'ouvrir une nouvelle voie vers la formation d'alcools propargyliques énantiomériquement enrichis.⁴⁷ En effet, l'addition énantiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde permet l'accès direct, en une seule étape, aux alcools chiraux désirés. L'acidité du proton terminal ($pK_a \sim 25$) permet la formation d'un alcynure de métal avec facilité. On peut ainsi obtenir des alcynures de potassium,⁴⁸ de lithium,⁴⁹ ou encore de magnésium.⁵⁰ Cependant, les espèces formées sont très nucléophiles ne conduisant pas à des chimiosélectivités ni à des énantiosélectivités élevées.

⁴⁵ Pour des revues sur les réductions énantiosélectives en utilisant des organoboranes voir : (a) Midland, M. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553-1561. (b) Burkhardt, E. R.; Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617-2650.

⁴⁶ (a) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739. (b) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2660. (c) Ryoji Noyori, T. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.

⁴⁷ Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1990**, 937-943.

⁴⁸ Babler, J. H.; Liptak, V. P.; Phan, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 416-417.

⁴⁹ (a) Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 447-448. (b) Mukaiyama, T.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1980**, 255-256.

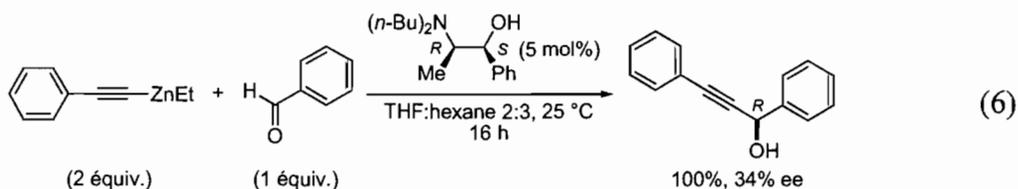
⁵⁰ (a) Trost, B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131-6141. (b) Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 152-154.

Cependant, la tolérance des alcynures de zinc vis-à-vis des fonctionnalités comme les esters ou les amides, a permis de développer de nouvelles réactions d'addition énantiosélective, notamment sur les aldéhydes.⁵¹

II.1. Synthèse de l'alcool propargylique 39 par addition d'un alcynure métallique sur un aldéhyde.

II.1.1 Utilisation de la méthode au triflate de zinc(II) de Carreira.

Les amino alcools ont une place particulière dans les additions asymétriques d'alcynures de zinc. En 1990, Soai⁴⁷ et Loubinoux⁵² ont rapporté séparément les premiers exemples d'addition énantiosélective de dérivés de l'acétylène sur divers aldéhydes. Dans le cas de Soai, les zinciques nécessaires sont préparés par chauffage de l'alcyne en présence de diéthylzinc dans le solvant approprié.⁵³ Le meilleur résultat est obtenu lors de l'addition du phénylacétylène sur le benzaldéhyde en présence de 5 mol% d'un amino alcool chiral et 34% d'excès énantiomère a été obtenu pour l'alcool correspondant avec un excellent rendement (Équation 6).



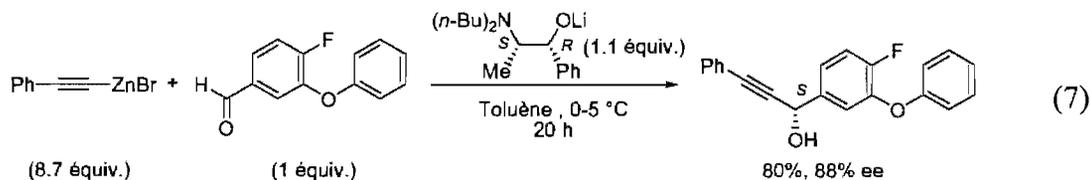
Loubinoux a obtenu de meilleures énantiosélectivités lors de l'addition du bromure de 2-phényléthynylzinc en présence de l'aminoalcoolate de lithium de la (-)-*N*-méthyléphédrine ((-)-NME). Ainsi, 80% de rendement et 88% d'excès

⁵¹ (a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856. (b) Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824. (c) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873-9886. (d) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095-4105.

⁵² Tombo, G. M. R.; Didier, E.; Loubinoux, B. *Synlett* **1990**, 547-548.

⁵³ Okhlobystin, O. Y.; Zakharkin, L. I. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 257-258.

énantiomérique ont été mesurés lors de l'addition sur un aldéhyde aromatique encombré (Équation 7). Cependant, l'étendue de la réaction est limitée à quatre substrats et les énantiosélectivités chutent dans certains cas (19-80% ee).



Depuis, de nombreux efforts ont été déployés afin d'augmenter les énantiométries de cette réaction en utilisant un amino alcool comme inducteur chiral. Il est important de noter que la plupart des systèmes développés ne sont applicables qu'à l'addition du phénylacétylène sur le benzaldéhyde.^{51, 54} Or, il nous faut réaliser la réaction sur un aldéhyde aliphatique. À la fin de 2004, les meilleurs résultats dans ce cas sont ceux obtenus par l'équipe de Carreira avec la (+)-NME.⁵⁵ La formation de l'alcynure de zinc est alors réalisée dans des conditions très douces à température ambiante. Le triflate de zinc(II) ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) est utilisé comme source métallique et la triéthylamine comme base. L'étude mécanistique réalisée récemment par infrarouge suggère clairement la formation d'un alcynure de zinc avec la disparition de la bande d'élongation C–H à 3277 cm^{-1} après seulement cinq minutes.⁵⁶ La formation du dérivé zincique passe par un complexe π entre l'alcyne et le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ puis l'activation du lien C–H par la base. Enfin, la déprotonation conduit à l'intermédiaire réactif **C** (Schéma 13). Par ailleurs, les auteurs ajoutent que ce mécanisme serait complètement réversible. En effet, l'ajout d'un acide de Brønsted tel que l'acide triflique permet la réapparition de la bande d'élongation de

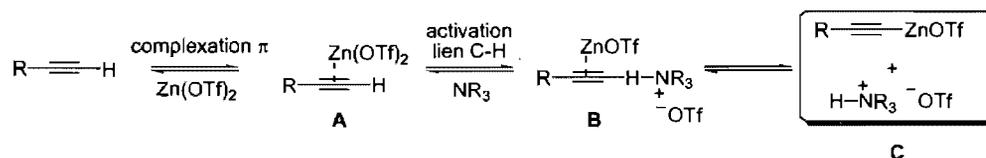
⁵⁴ (a) Nakamura, M.; Hirai, A.; Sogi, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5846-5847. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413-10416. (c) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636-12637. (d) Lu, G.; Li, X. S.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 172-173. (e) Zhou, Y. F.; Wang, R.; Xu, Z. Q.; Yan, W. J.; Liu, L.; Kang, Y. F.; Han, Z. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4147-4149. (f) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8-9.

⁵⁵ (a) Frantz, D. E.; Fassler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807. (b) Frantz, D. E.; Fassler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381. (c) Boyall, D.; Lopez, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233-4236. (d) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688. (e) El-Sayed, E.; Anand, N. K.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017-3020. (f) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.

⁵⁶ Fassler, R.; Tomooka, C. S.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *PNAS* **2004**, *101*, 5843-5845.

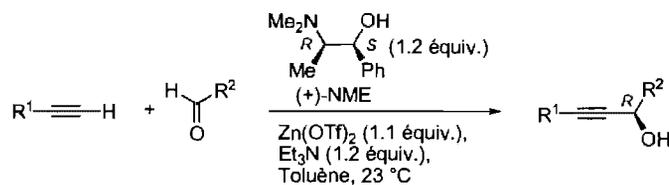
l'alcyne. Une nouvelle addition de la base permet de distinguer clairement la reformation du complexe C par disparition de la bande C–H.

Schéma 13. Postulat de mécanisme par Carreira pour la formation de l'alcynure de zinc.⁵⁶



Malheureusement, aucun état de transition pouvant expliquer les énantiosélectivités observées n'a été évoqué par les auteurs.⁵⁷ Carreira obtient ainsi les alcools propargyliques désirés avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités généralement supérieures à 90% ee avec l'utilisation de 1.2 équivalent de (+)-NME et 1.1 équivalent de triflate de zinc(II) (Tableau 3).^{55a}

Tableau 3. Addition énantiosélective d'alcynes sur des aldéhydes



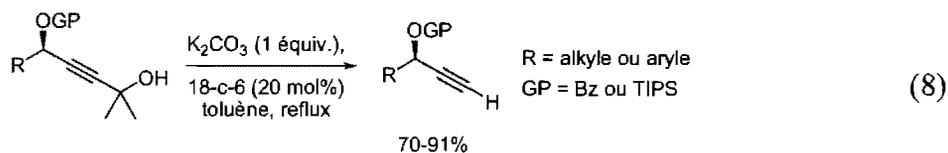
Entrées	Alcyne R ¹	Aldéhyde R ²	Rdt(%) ^a	ee(%)
1	Ph	<i>c</i> -Hex	99	96
2		<i>i</i> -Pr	95	90
3		<i>t</i> -Bu	99	94
4		Ph	53	94
5	Ph(CH ₂) ₂	<i>t</i> -Bu	84	99
6		Ph	52	96
7		PhCH=CH	39	80
8	TMS	<i>c</i> -Hex	93	98
9		<i>c</i> -Hex	90	98
10		<i>i</i> -Pr	97	98

^aRendements isolés.

⁵⁷ On peut toutefois imaginer un état de transition similaire à celui proposé par Superchi, voir : Pizzuti, M. G.; Superchi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2263-2269.

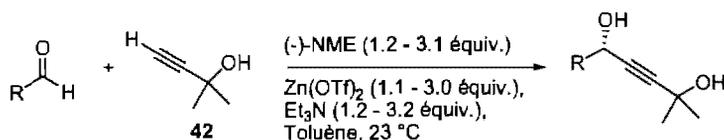
Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont tolérés. Le phénylacétylène est additionné avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités sur les aldéhydes aliphatiques (Tableau 3, entrées 1-3). On peut noter une légère diminution du rendement lorsque les aldehydes aromatiques sont utilisés comme le benzaldéhyde (entrées 4 et 6). Les excès énantiomériques des alcools correspondants restent toutefois excellents. L'addition sur le cinnamaldéhyde montre une certaine limite et 39% de rendement et 80% ee sont obtenus pour l'alcool correspondant (entrée 7). Les fonctionnalités telles que les acétals, silyles ou alcools sont tolérées dans les conditions réactionnelles. Les produits désirés sont isolés avec des excès énantiomériques de 98% (entrées 8-10).

Un énorme avantage à l'utilisation de cette méthodologie est la possibilité d'utiliser des conditions non-anhydres. Une diminution de rendement et d'énantiosélectivité très acceptable a été observée lors de l'utilisation de toluène de grade ACS sans atmosphère inerte.^{55f} Cependant, les substrats présentés ne permettent que très peu de fonctionnalisations ultérieures et la présence d'un proton acétylénique permettrait d'étendre les possibilités synthétiques de la méthode. Une version utilisant directement l'acétylène gazeux a bien été développée mais les conditions réactionnelles particulières de l'utilisation d'un substrat gazeux et inflammables limitent son utilisation.⁵⁸ Pour palier à ce problème, Carreira a décidé d'utiliser un équivalent synthétique de l'acétylène sécuritaire et facile à manipuler au laboratoire. Ainsi, le réactif disponible commercialement 2-méthyl-3-butyn-2-ol (**42**) a été choisi comme nucléophile. En effet, le groupement 2-(2-hydroxy)-propyle décompose en acétone en milieu basique et constitue ainsi une fonction masquée de l'alcyne vrai (Équation 8).



Les énantiosélectivités observées avec l'addition de **42** sont très bonnes, sans protection préliminaire de l'alcool tertiaire (Tableau 4).

⁵⁸ Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964-971.

Tableau 4. Addition de **42** sur divers aldéhydes en présence de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et de (-)-NME

Entrées	R	Rdt (%) ^a	ee (%)
1	<i>c</i> -Hex	89	99
2	<i>i</i> -Pr	97	98
3	<i>t</i> -Bu	82	98
4	Ph	96 ^b	98
5	PhCH=CH	99 ^b	88
6	<i>n</i> -pent	81 ^b	98

^aRendements isolés.^b(-)-NME 3.1 équiv.; $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 3.0 équiv.

Les aldéhydes moins encombrés possédant des groupements aromatiques, α,β -insaturés ou aliphatiques linéaires donnent de moins bonnes énantiosélectivités. Néanmoins, l'utilisation de trois équivalents de ligand et de zinc permet de retrouver de très bons résultats (Tableau 4, entrées 4-6).

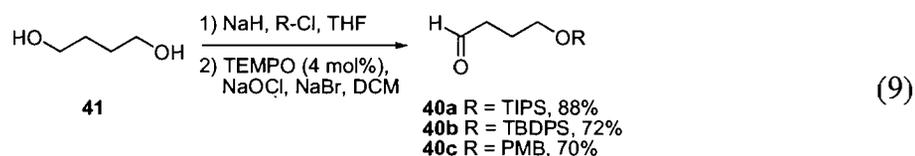
Une version catalytique en $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (20 mol%) et NME (22 mol%) a ensuite été développée.^{55d} Cependant, la chélation du catalyseur sur le produit réactionnel (formation de l'alkoxide de zinc) limitait grandement l'activité de celui-ci. L'augmentation de la température du milieu réactionnel à 60 °C permet la protonation de cet alkoxide et réintroduit le complexe métallique dans le cycle catalytique. De bons rendements (55-94%) et énantiosélectivités (86-99% ee) dans le toluène à 60 °C ont pu être obtenus sur divers substrats.

Les possibilités offertes par la méthode de Carreira sont donc multiples. Premièrement, les énantiosélectivités observées sont excellentes aussi bien avec les aldéhydes aliphatiques qu'aromatiques, en conditions stœchiométriques ou catalytiques. Ensuite, les deux énantiomères de l'alcool formé sont aisément accessibles en utilisant l'énantiomère (+) ou (-) de la *N*-méthyléphédrine. Et enfin, la fonctionnalisation ultérieure de l'alcyne est facilitée lors de l'utilisation du composé **42** par clivage du groupement diméthylhydroxyle.

Nous avons donc décidé d'utiliser en premier lieu cette méthodologie pour former l'alcool secondaire propargylique nécessaire à notre voie de synthèse.

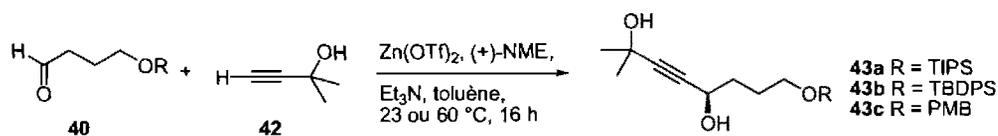
II.1 2 Synthèse de l'alcool secondaire propargylique chiral

Le précurseur carbonyle nécessaire à la synthèse énantiosélective de l'alcool **39** se prépare aisément. En effets, les aldéhydes **40a**, **b** et **c** sont obtenus par simple monoprotection du 1,4-butanediol (**41**) par un groupement TIPS, TBDPS ou PMB, suivie de l'oxydation de l'alcool primaire restant. L'utilisation d'une quantité catalytique de TEMPO⁵⁹ permet la formation des aldéhydes désirés avec de bons rendements sur les deux étapes (Équation 9).



Comme mentionné précédemment, plusieurs conditions réactionnelles peuvent être appliquées à la réaction de Carreira. Ainsi, l'addition de l'alcyne **42** sur l'aldéhyde **40a** en présence d'une quantité sous-stœchiométrique de zinc(II) et de (+)-NME dans le toluène à 60 °C conduit à l'alcool secondaire **43a** avec un faible rendement de 17% et un excès énantiomérique de 80% (Tableau 5, entrée 1). L'excès de triflate de zinc et de (+)-NME favorise la réaction et les énantiosélectivités, puisque 3.3 équivalents de réactifs donne l'alcool avec un bon rendement de 77% et un excès énantiomère de 94% (entrée 3). Nous avons observé que la nature du groupement protecteur placé à quatre carbones du centre réactif a une certaine influence sur les énantiosélectivités de la réaction. Quand un groupement plus encombrant comme le TBDPS est employé, les énantiosélectivités chutent à 77% ee (entrée 4). Un effet de complexation π entre les groupements phényles de la NME et du groupement protecteur pourrait être à l'origine de cette perte de sélectivité. Le groupement protecteur PMB n'est pas toléré et le clivage de celui-ci a probablement eu lieu dans les conditions réactionnelles, ne conduisant qu'à des produits de dégradation (entrée 5).

⁵⁹ Pour des revues sur l'utilisation du TEMPO voir : (a) Bobbitt, J. M.; Flores, M. C. L. *Heterocycles* **1988**, 27, 509-533. (b) Nooy, A. E. J.; Besemer, A.; Bekkum, H. v. *Synthesis* **1996**, 1153-1176. Pour la formation des alcools **40a** et **40b** voir : Groth, T.; Meldal, M. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 34-44.

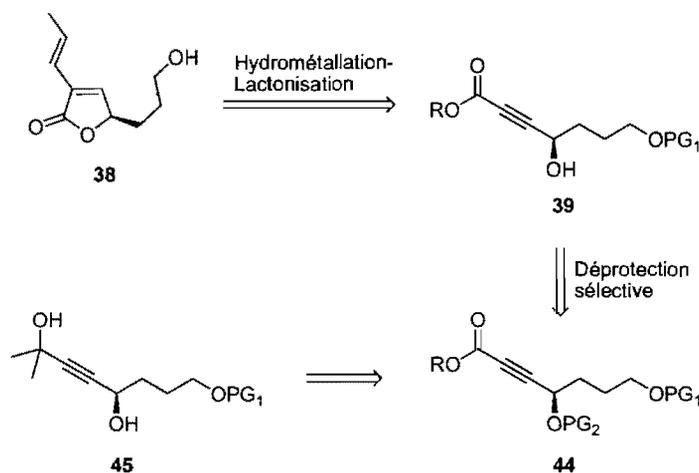
Tableau 5. Addition énantiosélective de l'alcyne **42** sur l'aldéhyde **40**

Entrée	R	Zn(OTf) ₂ (équiv.)	(+)-NME (équiv.)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	TIPS	0.5	0.55	17%	80%
2	"	2.0	2.2	61%	76%
3	"	3.0	3.3	77%	94%
4	TBDPS	3.0	3.3	78%	77%
5	PMB	3.0	3.3	---	---

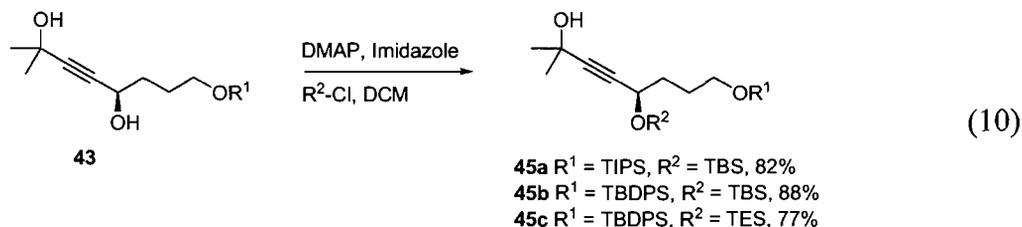
^aRendements isolés. ^bDéterminés par HPLC sur colonne chirale.

II.1 3 Vers la formation du buténolide **38**

Pour permettre la formation du buténolide, il est nécessaire qu'un groupement ester soit présent sur l'alcyne (Schéma 14).

Schéma 14. Schéma rétrosynthétique du buténolide **38**

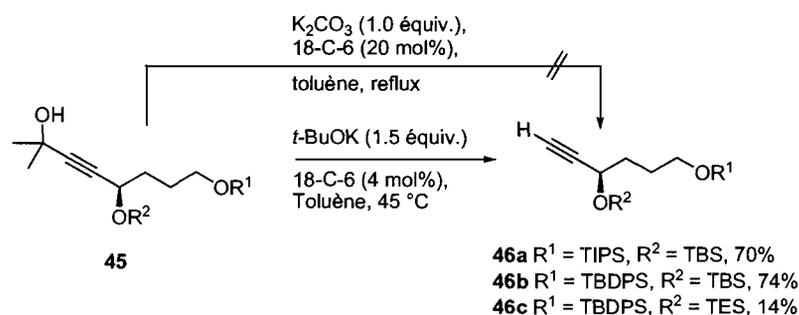
La protection de l'alcool secondaire nouvellement formé est indispensable à la formation de l'alcyne terminal (Équation 10).



Ainsi, en présence d'une quantité catalytique de DMAP et de 1.2 équivalents d'imidazole, les composés **43a** et **b** ont pu être protégés par des groupements silylés avec de bons rendements. Il est important pour la suite de la synthèse que ceux-ci soient différents d'un TIPS ou TBDPS puisqu'une déprotection sélective de l'un d'eux devra avoir lieu. L'utilisation d'un groupement tel que le benzyle est à proscrire à cause de la présence de la triple liaison qui ne résisterait pas aux conditions d'hydrogénolyse. La mise en place d'une protection de type ester comme un benzoyle ou un acétate aurait pu être envisagée. Cependant, ceux-ci sont connus pour être de bons groupes partants lors de réaction de type SN₂' et une attaque nucléophile sur la triple liaison pourrait avoir lieu. De plus, les conditions basiques de déprotection ne seraient probablement pas compatibles avec le groupement protecteur de l'alcyne.

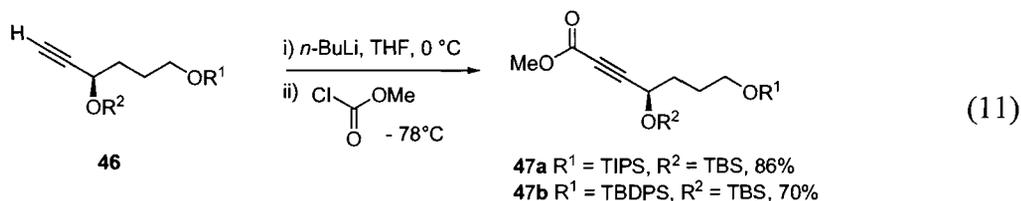
La régénération de l'alcyne vrai par dégradation du groupement isopropanol a été rapportée pour la première fois en 1956 par Boissier en utilisant le méthanolate de sodium.⁶⁰ Depuis, plusieurs conditions réactionnelles ont été développées pour réaliser cette transformation (xylène à reflux ou encore NaOH dans le benzène). Carreira utilise le carbonate de potassium en présence d'une quantité catalytique d'éther couronne dans le toluène à reflux.^{55c} Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir les produits désirés **46a**, **b** ou **c** (Schéma 15).

⁶⁰ Mauge, R.; Malen, C.; Boissier, J. R, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 425-8.

Schéma 15. Déprotection de l'alcyne **45**

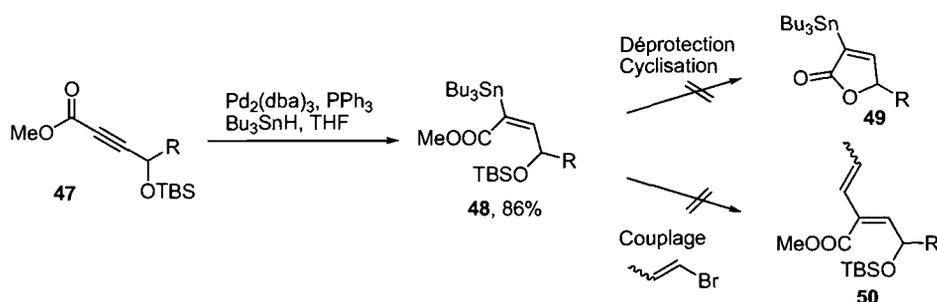
L'optimisation des conditions nous a conduit à utiliser une base plus forte comme le *tert*-butylate de potassium en présence de 4 mol% de 18-C-6 ainsi que la réduction de la température réactionnelle, ce qui donne les produits **46a** et **b** avec des rendements de 70 et 74% respectivement. Le groupement TES, plus labile, ne résiste pas à ces conditions et l'alcyne **46c** n'a été isolé qu'avec un faible rendement de 14%. Celui-ci a donc été abandonné pour le reste des investigations.

Comme précisé plus haut, il est nécessaire d'avoir une fonction ester sur l'alcyne pour permettre la formation de la lactone. Cette étape a été réalisée par condensation à basse température de l'alcynure de lithium sur le chloroformate de méthyle (Équation 11).

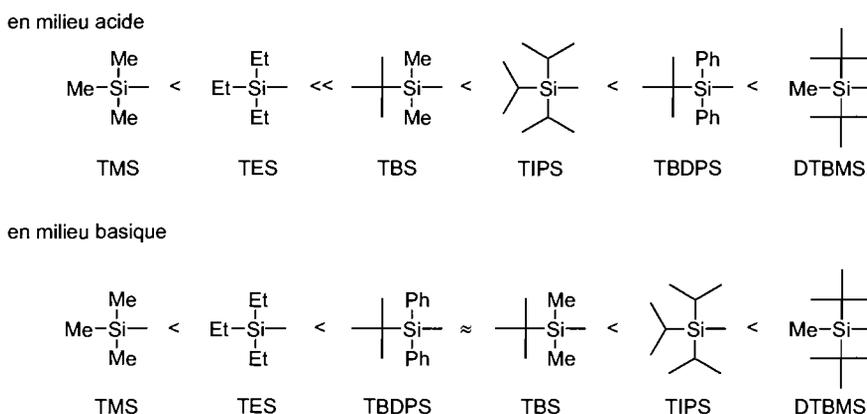


Les dérivés propiolates **47** ont été obtenus avec des rendements de 86 et 70% selon le groupement protecteur présent. L'étape suivante est la formation du buténolide par réduction de la triple liaison et lactonisation.

Les premiers essais d'hydrométallation par le tributylstannane en présence de palladium(II) ont permis d'isoler le produit de réduction correspondant **48** avec un très bon rendement de 86% (Schéma 16). Cependant, le couplage avec le bromopropène ou la cyclisation pour former la lactone ont échoué.

Schéma 16. Essai de formation du buténolide avec l'alcool secondaire protégé

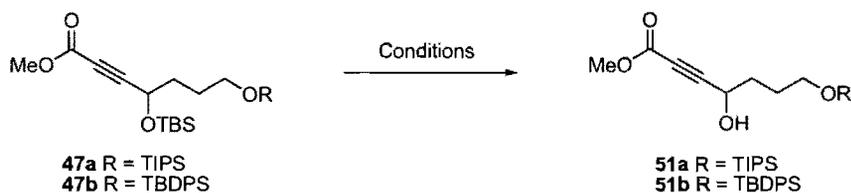
La déprotection du groupement TBS secondaire s'avère donc nécessaire avant ces étapes. Le clivage des groupements protecteurs silylés peut se faire aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique. Néanmoins, la stabilité relative des uns par rapport aux autres change en fonction des groupements alkyles qu'ils possèdent (Figure 4).⁶¹

**Figure 4.** Stabilité des différents groupements protecteurs silylés

Ainsi, on peut remarquer que le groupement TBS est plus labile qu'un groupement TBDPS ou TIPS en milieu acide alors qu'il devient aussi résistant que le TBDPS dans des conditions alcalines. Le groupement DTBMS est le plus difficile à cliver de tous les éthers silylés quelque soit le pH du milieu.

La déprotection sélective d'un alcool secondaire en présence d'un primaire demande des conditions particulières. L'optimisation a été réalisée sur le produit **47b**, le TBS et le TBDPS ayant des réactivités nettement différentes en milieu acide (Tableau 6).

⁶¹ Pour une revue sur la déprotection sélective des groupements silylés, voir : Nelson, T.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.

Tableau 6. Optimisation de la déprotection sélective du TBS

Entrée	Substrat	Conditions	Temp. (°C)	Résultats
1	47b	TBAF (1.1 équiv.), THF	23 ou 0	dégradation
2		AcCl (15 mol%), MeOH	23 ou 0	diol
3		HF (2.65M)/pyr.	23	peu de réactivité
4		AcOH:THF:H ₂ O 3:3:1	23	produit de départ
5		PPTS (1.3 équiv.), MeOH	23	produit de départ
6		"	55	51b , 23%
7		PPTS (1.3 équiv.), EtOH	55	51b , 31%
8		TMS-OTf (1.1 équiv.), DCM	-20	diol
9		"	-70	51b , 43%
10		"	-50	51b , 60%
11	47a	"	-50	51a , 57%

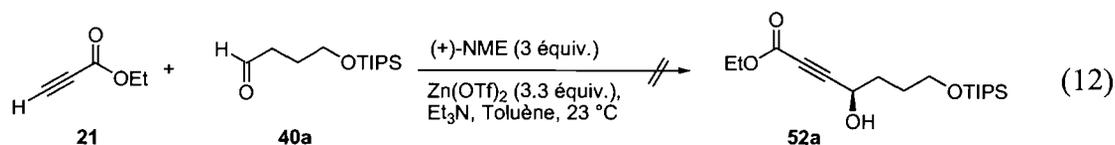
De nombreuses conditions ont été testées pour réaliser la déprotection sélective de l'alcool secondaire sans obtenir le diol issu du clivage des deux groupements silylés. Les milieux trop acides forment le diol exclusivement en très peu de temps (Tableau 6, entrées 2 et 8). Ainsi, l'utilisation des conditions réactionnelles décrites par Mondal,⁶² impliquant la formation de HCl *in-situ* par du chlorure d'acyle dans le méthanol, conduisent au diol (entrée 2). Le *para*-toluène sulfonate de pyridinium (PPTS) utilisé dans le méthanol à température ambiante n'a eu aucune efficacité (entrée 5). Par contre, à 55 °C, 23% du composé désiré **51b** a pu être isolé. Le changement de solvant pour l'éthanol permet une légère augmentation du rendement de la réaction (entrée 7). Vilarassa a montré que la présence d'un équivalent de triflate de triméthylsilyle dans le DCM à basse température permettait de déprotéger sélectivement un groupement TBS secondaire en présence d'un TBDPS primaire.⁶³ Le mécanisme proposé par les auteurs impliquerait le remplacement sélectif du groupement TBS par le TMS puis l'hydrolyse de celui-ci lors du parachèvement. À -20 °C, uniquement le diol a pu être observé

⁶² Khan, A.; Mondal, E. *Synlett* **2003**, 694-698.

⁶³ Bou, V.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 567-568.

(entrée 8). Une diminution de la température à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ permet d'isoler l'alcool **51b** avec 60% de rendement (entrée 10). Dans les mêmes conditions, le produit **51a** a quant à lui été obtenu avec un rendement un peu plus faible de 57% (entrée 11). Devant les difficultés rencontrées lors de l'étape de déprotection sélective et le rendement moyen obtenu, il convenait de trouver une voie de synthèse plus convergente et efficace pour former le buténolide **38**.

La formation de **51a** nécessite sept étapes linéaires pour un rendement global de 15%. Une des solutions serait d'ajouter directement de façon énantiosélective un alcyne possédant un ester, évitant ainsi les étapes de protection et de déprotection. Malheureusement, Carreira ne rapporte pas l'addition de dérivés propiolates et les essais effectués avec le propiolate d'éthyle **21** sur l'aldéhyde **40a** n'ont pas été concluants, n'obtenant aucune réactivité ou la dégradation du propiolate lors de l'augmentation de la température (Équation 12).



Malgré les excellentes énantiosélectivités obtenues avec le 2-méthyl-3-butyl-2-ol (**42**), la voie synthétique choisie comportait beaucoup de lacunes. Ainsi, avec l'idée de développer une synthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**) rapide et efficace, nous nous sommes tournés vers d'autres méthodologies permettant la formation de composés tel que **52a** par addition directe d'un groupement propiolate.

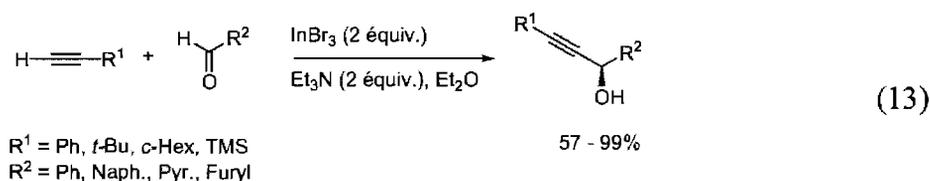
II.2. Addition énantiosélective du propiolate d'éthyle (21) sur un aldéhyde

Il nous fallait donc une méthode d'addition énantiosélective du propiolate d'éthyle sur un aldéhyde aliphatique. Au moment de ces travaux (octobre 2005), aucune méthode qui rencontrait ces deux critères n'avait été rapportée dans la littérature. Nous avons choisi d'étudier deux méthodologies, soit celle de Shibasaki, qui s'applique aux aldéhydes aliphatiques, et celle de Pu, qui a rapporté l'addition du propiolate de méthyle, mais uniquement sur des aldéhydes aromatiques.

II.2 1 Utilisation de la méthode de Shibasaki

À la fin 2005, Shibasaki a rapporté une nouvelle méthodologie utilisant un système indium(III)/BINOL capable de catalyser l'addition énantiosélective d'alcynes sur des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques.⁶⁴

L'utilisation de sels d'indium pour catalyser l'addition d'alcynes sur des aldéhydes pour conduire aux alcools propargyliques racémiques a été rapportée pour la première fois par Sakai en 2003 (Équation 13).⁶⁵



Sakai⁶⁶ et Shibasaki^{67a} ont évoqué un double rôle de l'indium dans le mécanisme de cette réaction. Ainsi, la coordination du métal sur la triple liaison permet d'accroître l'acidité du proton acétylénique et faciliter la déprotonation par la triéthylamine. De plus, l'acidité de Lewis de l'indium permet également l'activation de l'aldéhyde et aident à l'attaque de l'alcynure d'indium formé (Schéma 17).

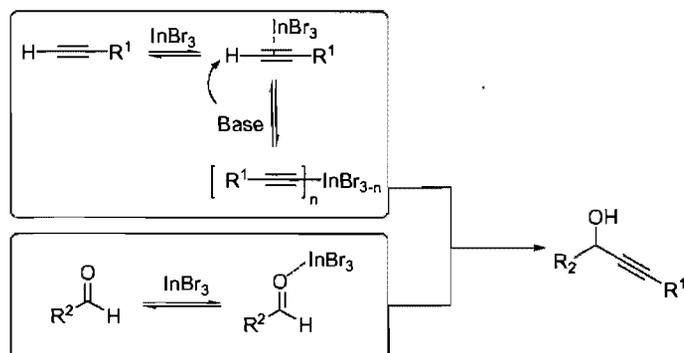
⁶⁴ Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761.

⁶⁵ (a) Sakai, N.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4171-4174.

⁶⁶ Sakai, N.; Kanada, R.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9298-9304.

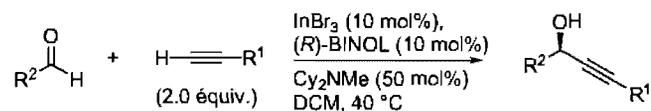
⁶⁷ (a) Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363-1366. (b) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761.

Schéma 17. Double rôle de l'indium



Shibasaki s'est donc appuyé sur ces observations pour élaborer un système catalytique capable de promouvoir efficacement et énantiosélectivement cette transformation.^{67b} Les alcynes peuvent donc être additionnés en présence de 10 mol% de tribromure d'indium et de BINOL, 0.5 équivalent de dicyclohexyle méthylamine dans le DCM à 40 °C pour conduire aux alcools propargyliques sous formes énantiométriques (Tableau 7).

Tableau 7. Étendue de la réaction de Shibasaki



Entrée	Produits	Rdt(%), ee(%)
1		95, 98
2		nd, 94 ^a
3		85, 98
4		77, 97
5		84, 98

^a BINOL à 20% ee utilisé

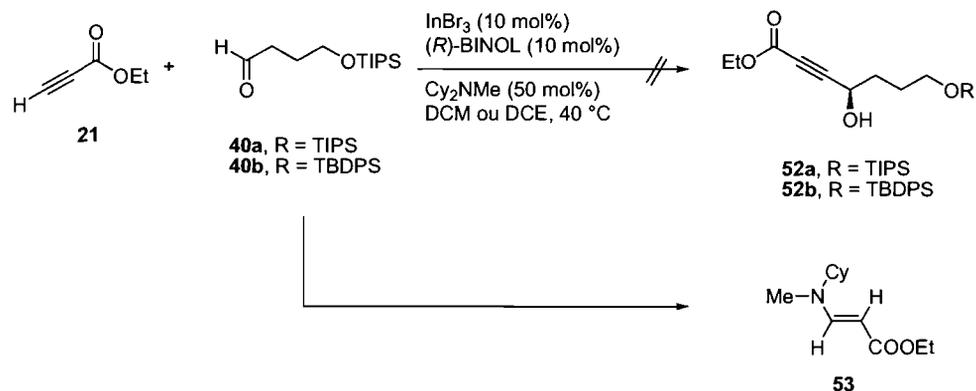
L'addition sur les aldéhydes aliphatiques conduit aux produits désirés avec de très bonnes énantiosélectivités (Tableau 7, entrées 1-3). De meilleurs rendements peuvent

être obtenus lorsque des aldéhydes encombrés sont employés. L'aromaticité de ceux-ci n'influence pas les excès énantiomériques observés (entrées 4-5).

De plus, un effet non linéaire positif important a pu être constaté.⁶⁸ Ainsi, l'utilisation de BINOL non énantiomériquement pur (20% ee), conduit au produit désiré avec 94% d'excès d'énantiomère (entrée 2). Un autre avantage de cette méthodologie est qu'elle ne nécessite pas de conditions réactionnelles anhydres et qu'elle conduit aux alcools propargyliques chiraux désirés sans perte de pureté énantiomérique. Cependant, la gamme d'alcynes pouvant être employée reste très limitée et les auteurs ne mentionnent pas si des dérivés propiolates sont tolérés ou non.

Les premiers essais de formation de liens C-C entre le propiolate d'éthyle (**21**) et les aldéhydes **40a** et **b** n'ont malheureusement pas abouti à la formation du produit désiré. En effet, uniquement le produit **53** résultant de l'addition de l'amine sur l'alcyne a été obtenu (Schéma 18).

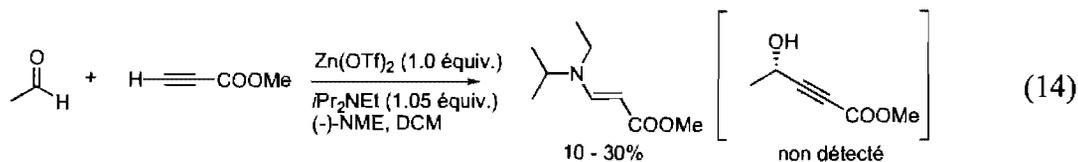
Schéma 18. Utilisation des conditions de Shibasaki avec le propiolate d'éthyle **21**



La formation du composé **53** a pu être confirmée lors d'expériences contrôlées sans présence de l'aldéhyde ni de BINOL. Une telle réactivité avec le triflate de zinc(II) et la diisopropyle méthylamine comme base a déjà été rapportée par Koide (Équation 14).⁶⁹

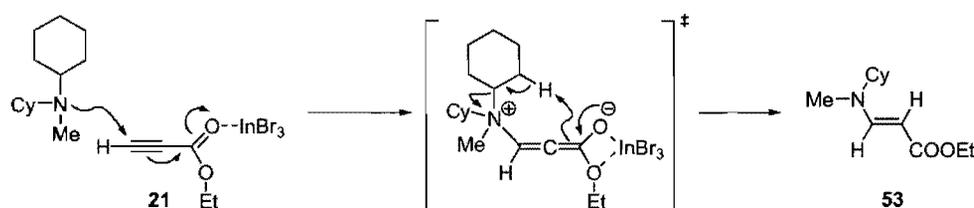
⁶⁸ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959.

⁶⁹ Shahi, S. P.; Koide, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2525-2527.



Le mécanisme probable de la formation du dérivé **53** serait l'attaque de type Michaël de l'amine, favorisée par l'activation de l'indium sur l'ester, suivie de la déprotonation du cyclohexyle et de la libération d'une molécule de cyclohexène (Schéma 19).

Schéma 19. Mécanisme postulé pour la formation de **53**



L'utilisation de bases moins nucléophiles et ne comportant pas de protons acide en β de l'azote telles que la pyridine, la 2,6-lutidine, la collidine ou la DBU n'a pas permis de former le produit désiré. Les bases inorganiques n'ont quand à elles apportées aucune amélioration. Devant les résultats non satisfaisants obtenus par cette méthodologie, nous nous sommes tournés vers les conditions réactionnelles de Pu pour atteindre notre but.

II.2 2 Le BINOL comme inducteur chiral : méthode de Lin Pu

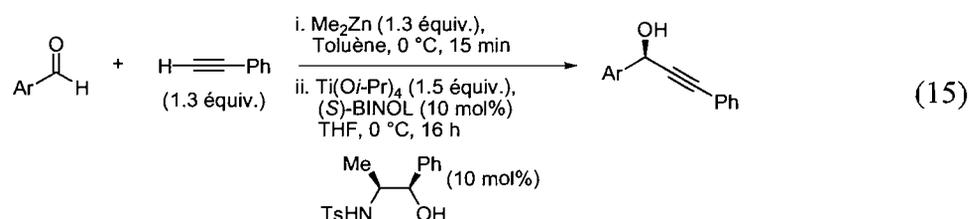
Très peu de méthodologies proposent la synthèse énantiosélective d'esters γ -hydroxy- α,β -acétyléniques par addition d'un propiolate sur un aldéhyde. Lin Pu est le premier à avoir rapporté cette réaction en utilisant un système très efficace de 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) et de tétraisopropoxyde de titane.⁷⁰ La grande disponibilité et efficacité du BINOL dans plusieurs types de réactions énantiosélectives a permis de le

⁷⁰ Gao, G.; Wang, Q.; Yu, X.-Q.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 122-125.

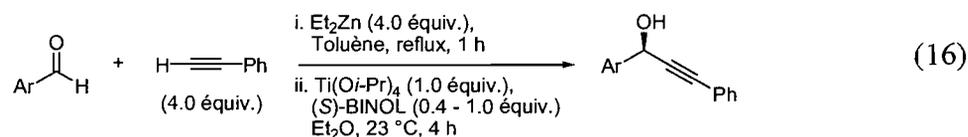
hisser parmi les ligands les plus utilisés en synthèse organique.⁷¹ Sa combinaison avec un acide de Lewis lui confère des propriétés catalytiques qui donnent de très bons résultats dans les réductions de cétones, les réactions de Diels-Alder ou d'hétéro Diels-Alder, d'allylations ou encore les réactions d'aldol.⁷²

De manière indépendante, Chan⁷³ et Pu⁷⁴ ont montré les possibilités offertes lors de l'utilisation du BINOL dans les réactions d'additions asymétriques d'alcynes sur des aldéhydes (Équations 15 et 16).

système de Chan



système de Pu



La formation de l'alcynure de zinc est réalisée à l'aide de diéthyle ou diméthylzinc dans le toluène. Les systèmes catalytiques sont basés sur la formation de binolate de titane qui permet la complexation de l'alcynure de zinc et de l'aldéhyde pour former le produit désiré. Le système développé par le groupe de Chan est un peu moins intéressant puisqu'il nécessite l'emploi de deux ligands chiraux en quantité égale contrairement à celui de Pu qui ne requiert que du BINOL. Les résultats obtenus avec les deux méthodologies sur des aldéhydes aromatiques sont présentées dans le tableau 8.

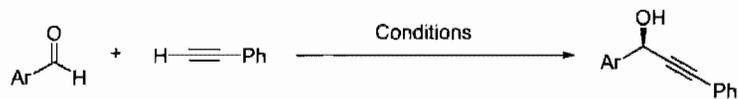
⁷¹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.

⁷² Pour des revues sur l'utilisation du BINOL ou ces analogues, voir : (a) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212. (b) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.

⁷³ Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636-12637.

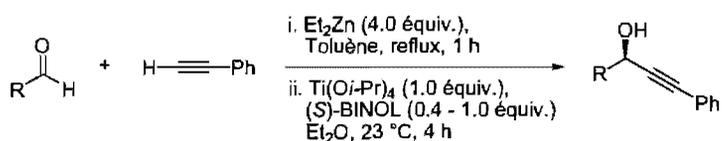
⁷⁴ (a) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R. G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143-4146. (b) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855-1857.

Tableau 8. Comparaison des résultats de Pu et Chan sur l'addition énantiosélective du phénylacétylène sur des aldéhydes aromatiques



Entrée	Aldéhyde	Rdt(%), ee(%)	
		Chan	Pu
1		83, 96	77, 96
2		83, 88	79, 97
3		84, 97	79, 92
4		79, 92	93, 97
5		78, 95	97, 94
6		81, 95	77, 98

Les résultats obtenus par les deux groupes sont du même ordre. Les groupements électroattracteurs comme électrodonneurs sont tolérés et ne modifient ni la réactivité ni l'énantiosélectivité de la réaction. L'ajout du dérivé tosylé de la NME ne permet pas à Chan d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques. Un autre avantage de la méthodologie développée par le groupe de Pu est qu'elle est compatible avec les aldéhydes aliphatiques mais également α,β -insaturés (Tableau 9).

Tableau 9. Addition du phénylacétylène sur les aldéhydes aliphatiques et α,β -insaturés

Entrée	Aldéhyde	Rdt(%), ee(%)
1		96, 96
2		91, 93
3		84, 97
4		58, 95
5		93, 96
6		96, 99
7		93, 91

Les excès énantiomériques sont excellents avec un minimum de 91% ee pour le phénylacétaldéhyde (Tableau 9, entrée 7). Les cas les plus difficiles comme les longues chaînes aliphatiques conduisent à l'alcool secondaire avec des excès d'énantiomères de 96% et 93% ee et des rendements supérieurs à 90% (entrées 1 et 2). L'encombrement stérique engendré par le cyclohexyle fait légèrement diminuer le rendement de la réaction mais sans perte d'énantiosélectivité (entrée 4). Les insaturations ne gênent pas non plus l'obtention des produits désirés (entrées 5 et 6). Un problème qui se pose tout de même est le fait de devoir chauffer à reflux du toluène pour former l'alcynure de zinc. Ceci peut être néfaste à la réaction car certains alcynes peuvent décomposer à une telle température, notamment les propiolates.

Pour palier à cette limitation, l'addition de 2 équivalents d'hexaméthylphosphoramide (HMPA) dans le DCM permet de favoriser la formation du zincique à la température ambiante.⁷⁵ Ainsi, Pu a optimisé ses conditions réactionnelles pour qu'elles deviennent

⁷⁵ Gao, G.; Xie, R. G.; Pu, L. *PNAS* **2004**, *101*, 5417-5420.

compatibles avec l'emploi de substrats sensibles comme le propiolate de méthyle.⁷⁶ Les aldéhydes utilisés sont cependant tous aromatiques ou α,β -insaturés (Tableau 10).

Tableau 10. Addition énantiosélective du propiolate de méthyle sur des aldéhydes aromatiques et α,β -insaturés

Entrée	Aldéhyde	Rdt(%), ee(%)	Entrée	Aldéhyde	Rdt(%), ee(%)
1		69, 91	6		96, 91
2		94, 91	7		81, 93
3		76, 85	8		82, 91
4		82, 93	9		65, 91
5		84, 93	10		55, 87

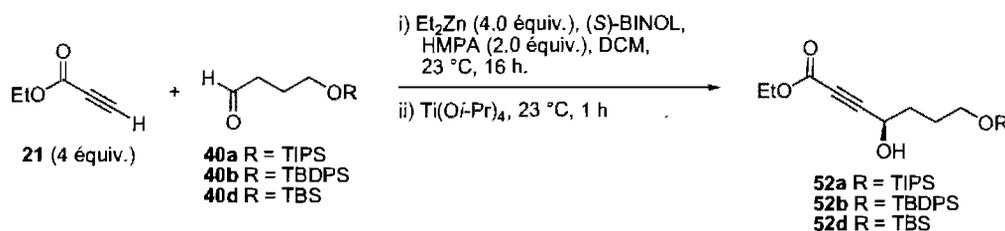
Les groupements électroattracteurs comme électrodonneurs sont tolérés, les rendements obtenus sont supérieurs à 76% tandis que les énantiosélectivités dépassent généralement 90% ee (Tableau 10, entrées 2-4 et 8). L'encombrement stérique sur la position *ortho* de l'aromatique n'influence pas l'excès énantiomérique et 91% ee sont obtenus pour le 2-méthyl benzaldéhyde avec un excellent rendement de 96% (entrée 6). Une baisse d'énantiosélectivité et de réactivité est à noter pour les dérivés hétéroaromatiques comme le furaldéhyde avec 55% de rendement et 87% d'excès énantiomère (entrée 10). Notons également les rendements plus faibles obtenus avec le benzaldéhyde ou l'aldéhyde cinnamique mais dont les énantiosélectivités restent très bonnes (entrée 1 et 9).

⁷⁶ Gao, G.; Wang, Q.; Yu, X.-Q.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 122-125.

Les excellentes énantiosélectivités observées avec ce système et la possibilité d'utiliser les dérivés propiolates comme alcynes nous ont poussé à utiliser cette méthodologie dans le cadre de la synthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**). Par contre, la méthode n'étant à ce moment rapportée que sur les aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés, une optimisation des conditions réactionnelles pourrait être éventuellement nécessaire avec les aldéhydes aliphatiques **40a**, **b** et **d**.

Les premiers essais ont été réalisés comme décrit par Pu avec 40 mol% de (*S*)-BINOL, 2 équivalents de HMPA, 4 équivalents de diéthylzinc et du propiolate d'éthyle **21** et un équivalent de tétraisopropoxide de titane ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$) dans le DCM à température ambiante. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11. Addition énantiosélective du propiolate d'éthyle (**21**) sur les aldéhydes **40a**, **b** et **d**



Entrée	R	(<i>S</i>)-BINOL (mol%) ^a	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (équiv.) ^a	Rdt(%) ^b	ee(%) ^c
1	TIPS	40	1.0	58	88
2	"	60	1.5	61	84
3	TBDPS	40	1.0	60	77
4	"	60	1.5	74	87
5	TBS	40	1.0	87	90
6	"	60	1.5	87	87

^a $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ / BINOL = 2.5. ^b Rendements isolés. ^c Déterminé par HPLC chirale

Le groupement protecteur a une fois de plus une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction. Le meilleur résultat dans les conditions décrites précédemment a été obtenu avec l'aldéhyde **40d** ayant un TBS comme groupement protecteur et qui est additionné de façon contrôlée par pompe seringue sur une période de 4 heures (Tableau 11, entrée 5). Les cycles aromatiques présents sur le TBDPS semblent avoir des interactions défavorables avec le BINOL puisqu'une baisse de l'énantiosélectivité est observée avec

l'aldéhyde **40b** (entrée 3). L'addition du zincique sur **40a** donne le produit désiré avec une bonne énantiosélectivité de 88% mais un rendement moyen de 58% (entrée 1). Pour tenter d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques, une quantité plus importante du système catalytique $Ti(OiPr)_4/BINOL$ a été utilisée (entrées 2, 4 et 6). Malheureusement, aucune amélioration n'a pu être observée avec l'utilisation de 0.6 équivalent de BINOL. Les rendements isolés de **52a** et **b** sont un peu améliorés tandis que celui de **52d** demeure 87%.

D'autres ligands ont été testés pour la formation de **52d** mais sans grand succès. Ainsi, la diamine tosylée **54** ou le dérivé du taddol **55**, conduisent à des alcools racémiques ou ayant des excès énantiomériques faibles (Figure 5).

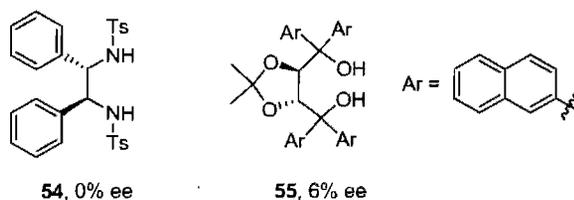


Figure 5. Diamine **54** et dérivé du Taddol **55** testé dans la formation de l'alcool **52d**

Un paramètre important dans ce type de réactions où un complexe métallique est utilisé comme inducteur chiral, est la stoechiométrie des différents composants de ce système. En effet, initialement le ratio $Ti(OiPr)_4/BINOL$ avait été fixé à 2.5, mais la variation de celui-ci peut avoir une influence majeure sur les espèces présentes en solution et donc sur l'énantiosélectivité de la réaction.

En effet, Patrick Walsh a montré en 2002 l'importance de la stoechiométrie entre le BINOL et le titane.⁷⁷ L'étude décrite par Walsh porte sur l'addition du diméthylzinc sur les aldéhydes aromatiques en présence de divers complexes titane/BINOLate préalablement formés. Des dérivés alkylés du BINOL ont été utilisés pour permettre une meilleure maîtrise de la formation de l'espèce catalytique dans le milieu réactionnel. Plusieurs structures différentes de titane/BINOLate ont été proposées en fonction de la chélation du centre métallique (Figure 6).

⁷⁷ Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336-10348.

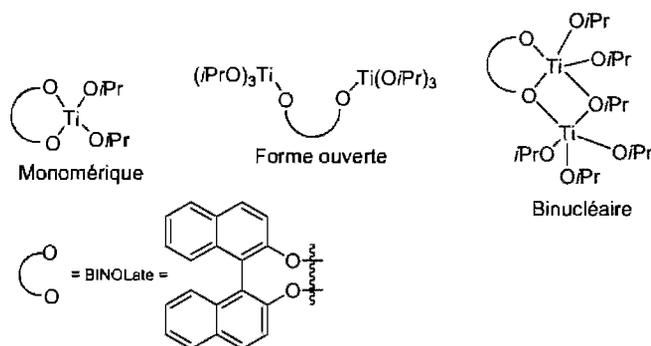
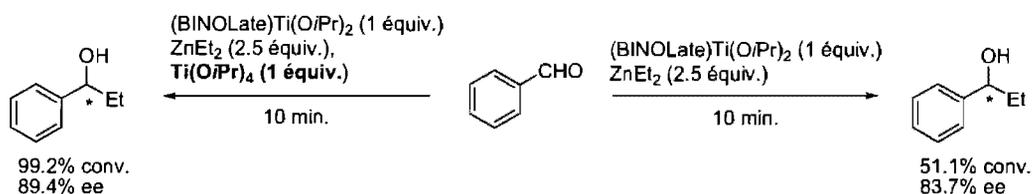


Figure 6. Structures titane/BINOLate proposées

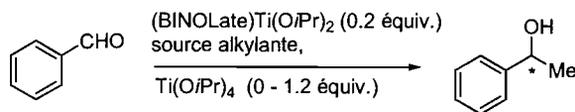
Le caractère acide de Lewis du titane varie en fonction de la nature de ses ligands, agissant ainsi sur la complexation de l'aldéhyde et sa proximité vis-à-vis du ligand chiral. L'étude cinétique a clairement montrée que l'espèce monomérique n'était pas celle impliquée dans l'addition énantiosélective du dialkylzinc sur le benzaldéhyde. De plus, un excès de tétraisopropoxyde de titane par rapport au complexe $(\text{BINOLate})\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ est nécessaire pour obtenir de bonnes conversions et énantiosélectivités (Schéma 20).

Schéma 20. Effet de l'excès de tétraisopropoxyde de titane sur l'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde



Une comparaison de l'efficacité de la source alkylante a été ensuite réalisée (Tableau 12). Les excès énantiomériques obtenus pour le produit d'addition d'un groupement méthyle sur le benzaldéhyde mettent en évidence l'implication d'une espèce $\text{Ti}(\text{OiPr})_3\text{Me}$ dans la formation du lien C-C.

Tableau 12. Comparaison des excès énantiomériques obtenus avec différentes sources alkylantes



Entrée	Source alkylante (équiv.)	Ti(OiPr) ₄ (équiv.)	ee(%)
1	ZnMe ₂ (2.0)	1.2	50.2
2	Ti(OiPr) ₃ Me (1.2)	0.2	50.9
3	Ti(OiPr) ₃ Me (1.2)	0	48.8

Les auteurs proposent donc que le rôle du dialkylzinc soit de transférer son groupement alkyle sur le titane qui ensuite réaliserait l'addition énantiosélective de celui-ci sur l'aldéhyde. Une espèce binucléaire de BINOLate/titane serait également impliquée dans le mécanisme de la réaction (Figure 7).

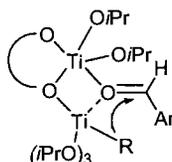
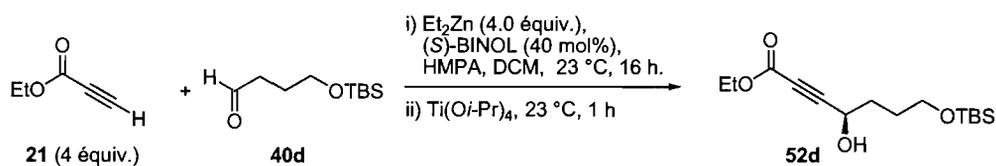


Figure 7. Intermédiaire proposé par Walsh pour l'étape d'addition asymétrique

Des conclusions similaires ont également été tirées par Wang sur l'étude de l'addition du phénylacétylène sur les cétones en présence d'un complexe BINOLate/titane.⁷⁸ Devant l'influence du ratio Ti(OiPr)₄/BINOL sur les énantiosélectivités, nous avons donc décidé d'étudier la variation de celui-ci dans le système employé pour la formation de **52d** (Tableau 13).

⁷⁸ Zhou, Y. F.; Wang, R.; Xu, Z. Q.; Yan, W. J.; Liu, L.; Kang, Y. F.; Han, Z. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4147-4149.

Tableau 13. Influence du ratio $Ti(OiPr)_4/BINOL$ sur les énantiosélectivités de **52d**

Entrée	Ti(Oi-Pr) ₄ (équiv.)	Ratio Ti / BINOL	HMPA (équiv.)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	0.4	1.0	2.0	53	83
2	0.8	2.0	2.0	67	84
3	1.0	2.5	2.0	87	90
4	2.0	5.0	2.0	78	71
5	1.0	2.5	1.0	77	87
6	0.8	2.0	1.0	76	85

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale

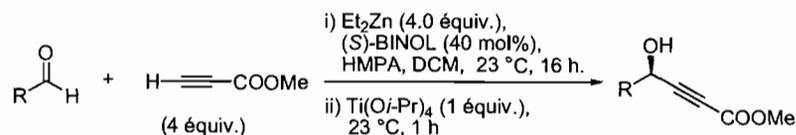
Les essais précédents montrent qu'un ratio $Ti(OiPr)_4/BINOL$ de 2.5 donnait de bons résultats en favorisant la forme binucléaire du complexe. Ainsi, le rendement obtenu pour **52d** était de 87% avec un excès énantiomérique de 90% (Tableau 13, entrée 3). Une valeur de ratio égale à 1 permet de favoriser la forme monomérique du complexe. La forme dimérique du complexe est quant à elle présente lorsque 2 équivalents de titane sont disponibles pour 1 équivalent de BINOL. Enfin, un ratio très élevé induit essentiellement la forme ouverte du complexe. Cette dernière permet d'obtenir l'alcool **52d** avec 78% de rendement mais l'excès énantiomérique est modeste (entrée 4). Le monomère induit une baisse de réactivité et 53% de l'alcool ont été isolés avec 83% de pureté énantiomérique (entrée 1). Le transfert de chiralité dans ce type de complexe est donc plus efficace que dans la forme ouverte, probablement par un effet de proximité entre l'aldéhyde et le BINOL. La perte de rendement pourrait être attribuée à la diminution de l'acidité de Lewis du milieu. Enfin, un ratio de 2 permet d'augmenter la réactivité du complexe mais très peu son efficacité puisque 67% de rendement et 84% ee ont été obtenus pour le produit désiré (entrée 2). Comme démontré par Walsh, un léger excès de titane est donc nécessaire pour obtenir de bons résultats. Le dernier paramètre à faire varier est la quantité de HMPA dans le milieu. Le pouvoir dissociant du milieu étant plus faible, des interactions de type Van-der-Waals peuvent avoir lieu, favorisant le transfert de chiralité. Jusqu'à présent, 2 équivalents de HMPA avaient été utilisés.

Lorsqu'un seul équivalent de HMPA est ajouté, seules des diminutions de rendements et d'énantiosélectivités ont été observées (entrées 5 et 6).

Les meilleures conditions réactionnelles pour la formation de **52d** par addition du propiolate d'éthyle sur l'aldéhyde **40d** sont donc l'utilisation de 40 mol% de BINOL, 1 équivalent de titane, en présence de 2 équivalents de HMPA et 4 équivalents d'alcynure de zinc dans le DCM à la température de la pièce.

Peu de temps après la réalisation de ces travaux, Lin Pu a rapporté l'extension de sa méthodologie aux aldéhydes aliphatiques.⁷⁹ Les excès énantiomériques obtenus pour les alcools propargyliques correspondants sont du même ordre que ceux obtenus pour l'alcool **52d**. Les conditions réactionnelles sont identiques à celles décrites précédemment. Les aldéhydes encombrés ou non permettent d'obtenir des rendements moyens et des énantiométries de 81% à 90% ee (Tableau 14).

Tableau 14. Addition énantiosélective du propiolate de méthyle sur des aldéhydes aliphatiques



Entrée	Aldéhyde	Rdt(%)	ee(%)
1		72	81
2		76	89
3		73	83
4		60	81
5		38	90

Contrairement à Walsh, les auteurs proposent un état de transition de type monomérique ne comprenant qu'un seul titane et où le zincique permet le transfert de l'alcynure sur l'aldéhyde (Figure 8).

⁷⁹ Rajaram, A. R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2019-2021.

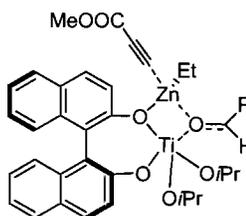


Figure 8. Modèle d'état de transition proposé par Lin Pu pour l'addition du propiolate de méthyle sur un aldéhyde en présence de BINOL et de tétraisopropoxide de titane⁷⁹

Ayant une méthode directe et donnant de bonnes énantiosélectivités pour la formation de l'alcool propargylique chiral désiré, nous avons donc entrepris la formation du buténolide **38**.

II.3. Formation du buténolide **38**

Le terme buténolide dérive de but-2-én-4-olide. Il a été introduit en 1898 par Klobb et fait référence aux dérivés de la 2(5H)-furanone (**56**), la plus simple des lactones insaturées (Figure 9).⁸⁰



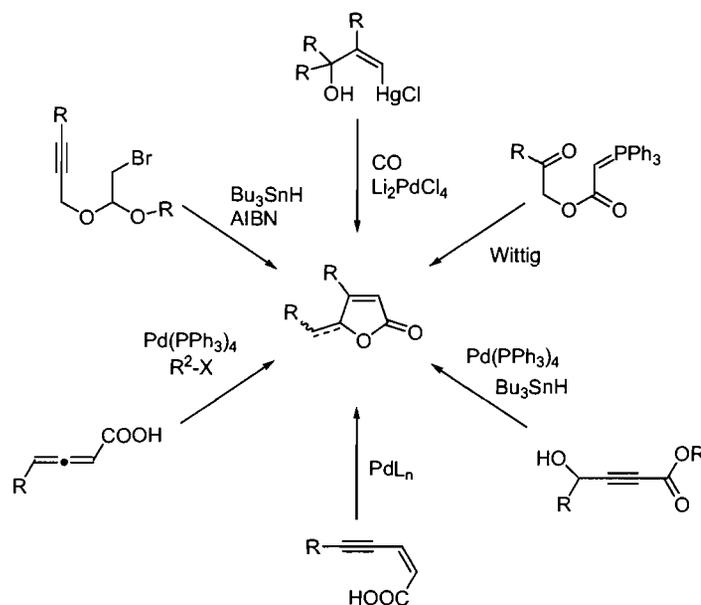
2(5H)-furanone (**56**)

Figure 9. La plus simple des lactones insaturée, la 2(5H)-furanone (**56**)

Les méthodes de formation des lactones insaturées sont nombreuses dans la littérature.⁴⁴ Des voies aussi bien radicalaires qu'anioniques peuvent être utilisées pour former ce cycle à cinq chaînons (Schéma 21).

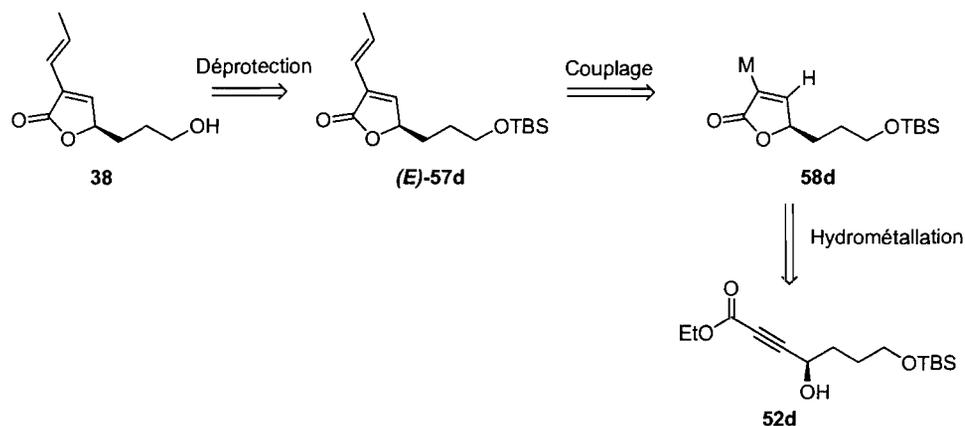
⁸⁰ Klobb, T. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1898**, 389.

Schéma 21. Principales méthodes de formation des furanones



Des réactions de Wittig intramoléculaires ont été réalisées mais les rendements sont moyens et la compatibilité fonctionnelle limitée.⁸¹ Les méthodes les plus modernes utilisent la carbopalladation d'un allène ou la catalyse au palladium pour réduire une triple liaison par hydrométabolisation. Cette dernière est sans doute la plus appropriée dans le cadre de la formation de **38** puisqu'elle permet la mise en place d'un métal en position β du carbonyle, permettant ainsi sa fonctionnalisation par couplage (Schéma 22). Elle a d'ailleurs été utilisée dans les synthèses précédentes de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**).^{14,19}

Schéma 22. Rétrosynthèse de **38** à partir de l'alcool propargylique **52d**



⁸¹ Krauser, S. F.; Watterson, A. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3400-3402.

La réaction d'hydrométtallation peut être définie comme un processus d'addition d'un composé M-H sur une liaison π . Le modèle de Dewar-Chat-Duncanson permet de représenter les interactions orbitales entre l'hydrure métallique et l'insaturation (Figure 10).⁸²

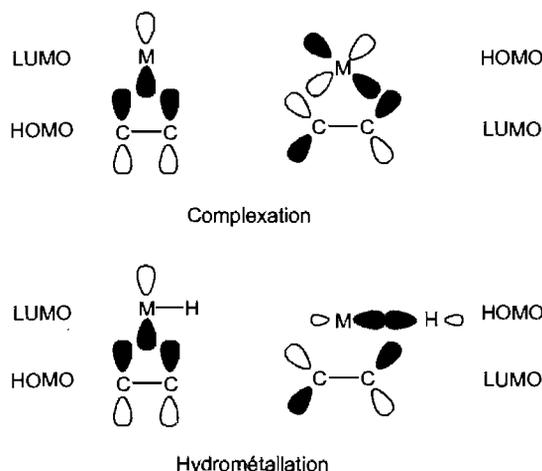


Figure 10. Représentation des interactions orbitales lors de la complexation d'un métal sur une double liaison et lors de la réaction d'hydrométtallation

L'addition est généralement concertée et donne donc essentiellement le produit *syn*. Les premiers métaux capables de réaliser cette transformation étaient du groupe 13 comme l'aluminium⁸³ et le bore.⁸⁴ Désormais, des métaux du groupe 14 comme le silicium, le germanium ou l'étain sont communément utilisés.⁸⁵ Ce dernier a été le plus étudié et bon nombre d'applications sont présentes dans la littérature.⁸⁶ Le palladium est bien connu pour catalyser la réduction *syn* d'un alcyne par l'hydrure de tributylétain (Bu_3SnH), mais d'autres métaux incluant le molybdène,⁸⁷ le rhodium⁸⁸ ou le nickel⁸⁹ en sont également

⁸² (a) Dewar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C79. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939 - 2947.

⁸³ T. Mole and E. A. Jeffery, *Organoaluminum Compounds*, Elsevier, Amsterdam: 1972, 465 pp.

⁸⁴ A. Pelter, K. Smith, and H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, New York: 1988, 503 pp

⁸⁵ Negishi, E.-i. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-i., Ed.; Wiley: 2002, p 2789 - 2823.

⁸⁶ Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3257-3282.

⁸⁷ Kazmaier, U.; Schauss, D.; Pohlman, M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1017-1019.

⁸⁸ Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Wada, F.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1988**, 881-884.

⁸⁹ Bamba, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8199-8202.

capables. Tout récemment,⁹⁰ un autre type de catalyseurs a été identifié comme permettant l'hydrostannylation des alcynes et notamment les propiolates soit le réactif de Stryker.

II.3 1 Utilisation du réactif de Stryker comme catalyseur d'hydrostannylation

Après sa caractérisation par analyse de diffraction des rayons X en 1971 par Osborn,⁹¹ le potentiel synthétique de l'hexamère d'hydrure de cuivre de triphénylphosphine ($[PPh_3CuH]_6$)⁹² a été démontré par celui qui lui donna son nom, Jeffrey M. Stryker.⁹³ Ainsi, la réduction des doubles liaisons conjuguées aux cétones,^{93a}⁹⁴ aux esters ou lactones,^{93a, 95} aux nitros,⁹⁶ ou encore aux aldéhydes^{93b} ou sulfures⁹⁷ est très efficace en présence d'une quantité stœchiométrique ou catalytique de ce réactif. Il est bon de noter que les alcènes isolés ou les fonctions carbonylées ne sont pas réduits dans ces conditions réactionnelles (Équations 17 et 18).^{93a}

⁹⁰ (a) Leung, L. T.; Leung, S. K.; Chiu, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5249-5252. (b) Leung, L. T.; Chiu, P. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 281-285. (c) Miao, R.; Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6737-6740.

⁹¹ (a) Bezman, S.; Churchill, M.; Osborn, J. A.; Wormald, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2063-2065. (b) Churchill, M. R.; Bezman, S. A.; Osborn, J. A.; Wormald, J. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1818-1825.

⁹² Le réactif de Stryker est commercialement disponible. Il est sensible à l'air et doit être manipulé avec précautions. De nombreuses méthodes sont rapportées pour sa préparation : (a) Lee, D. W.; Yun, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2037-2039. (b) Chiu, P.; Li, Z. N.; Fung, K. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 455-457.

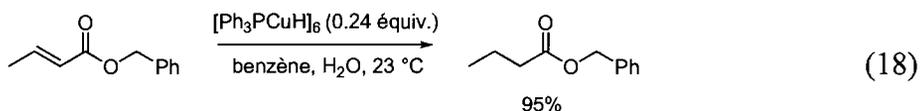
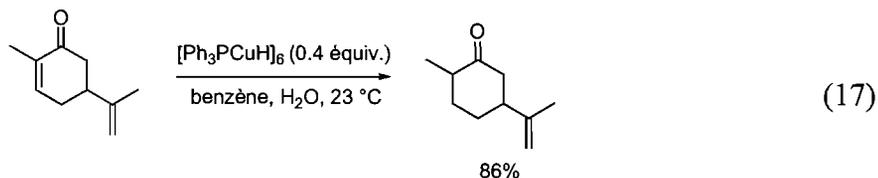
⁹³ (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293. (b) Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677-5680. (c) Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823. (d) Daeuble, J. F.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2397-2400. (e) Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237-3240. (f) Chen, J. X.; Daeuble, J. F.; Stryker, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2789-2798. (g) Chen, J.-X.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166.

⁹⁴ Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901-1903.

⁹⁵ Ziegler, F. E.; Tung, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6530-6537.

⁹⁶ Chung, W. K.; Chiu, P. *Synlett* **2005**, 55-58.

⁹⁷ Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237-3240.



La réduction des alcynes par le réactif de Stryker se fait exclusivement de manière *cis*, et nécessite un reflux du benzène avec 10 équivalents d'eau. Différents types d'alcynes peuvent être réduits et conduisent aux alcènes correspondants avec de bons rendements. Les alcools propargyliques ne nécessitent pas de protection (Tableau 15).⁹⁸

Tableau 15. Hydroméallation des alcynes en utilisant le réactif de Stryker

$$R^1-C\equiv C-R^2 \xrightarrow[\text{benzène reflux, H}_2\text{O (10 équiv.)}]{[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6 \text{ (0.5 équiv.)}} R^1-CH=CH-R^2$$

Entrée	Substrat	Produit	Rdt(%)
1			96 ^a
2	Ph-C≡C-Ph		91 ^a
3			76
4			84
5			42

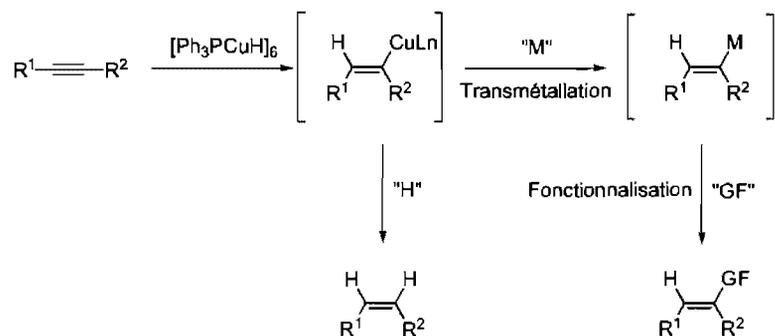
^a1 équiv. de $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ est requis.

Un avantage de la réduction de triples liaisons en utilisant le réactif de Stryker est la formation d'un cuprate vinylique intermédiaire, qui est ensuite piégé par une source de

⁹⁸ Daeuble, J. F.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2397-2400.

proton (eau, hydrogène, solvants). Cet intermédiaire a donc la capacité d'être transmétallé et de conduire au vinyl métallique correspondant (Schéma 23).

Schéma 23. Possibilité de formation de vinyl métallique avec le réactif de Stryker

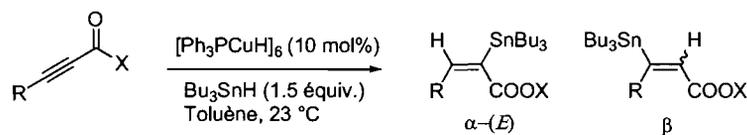


Pauline Chiu a utilisé cette possibilité pour la formation de vinyl stannanes dérivés d'esters propargyliques avec une excellente régiosélectivité et une quantité catalytique de réactif.⁹⁹ Bien que la catalyse au palladium soit efficace, certains problèmes demeurent, notamment la régiosélectivité moyenne de cette réaction avec l'utilisation d'alcynes activés ou possédant des groupements chélatants.¹⁰⁰ La méthodologie de Chiu devient donc très intéressante lorsque l'on considère que les deux régioisomères, apolaires, issus des réactions d'hydrostannylation sont très difficilement séparables par chromatographie flash et qu'ils sont de plus relativement instables et peuvent décomposer sur la silice (Tableau 16).

⁹⁹ Leung, L. T.; Leung, S. K.; Chiu, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5249-5252.

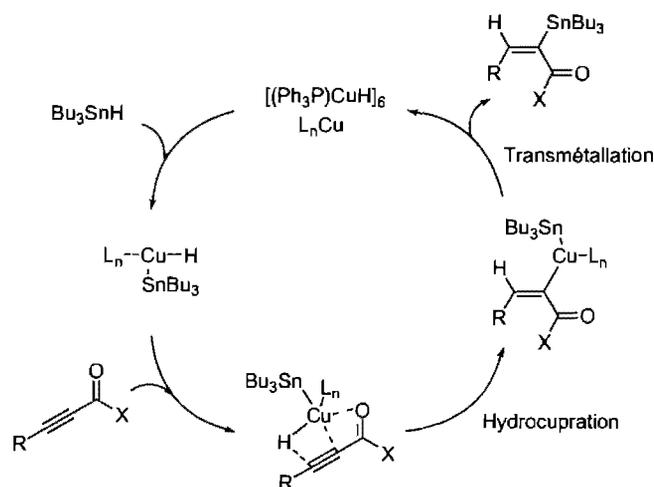
¹⁰⁰ Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1087-1089.

Tableau 16. Hydrostannylation des propiolates en utilisant une quantité catalytique de réactif de Stryker

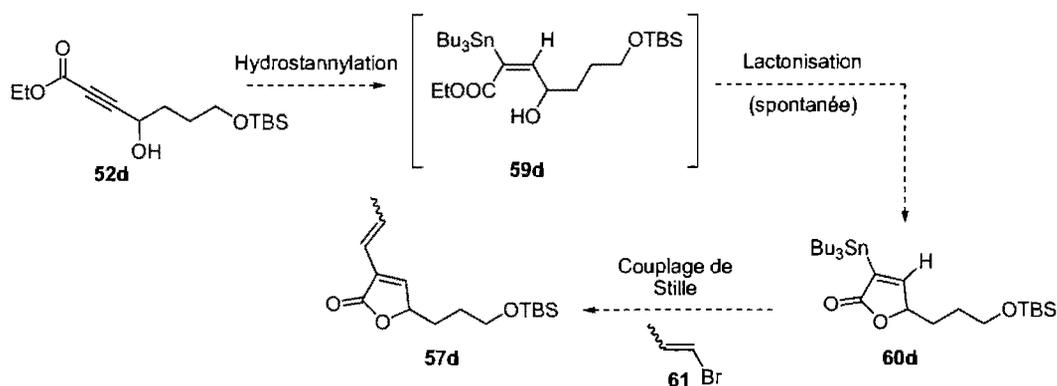


Entrée	Substrat	Rdt(%) α -(<i>E</i>)	Comparaison avec Pd Rdt%, α : β
1		83	86-92, 10>1
2		62	79, 2.8:1
3		70	75, 4:1
4		41	87, 10:1

Dans tous les cas, la régiosélectivité est totale et seul le produit α a été obtenu, contrairement à la même réaction catalysée par le palladium où celle-ci est variable. Les rendements observés sont généralement bons, sauf dans le cas où un amide a été utilisé et seulement 41% du produit désiré a pu être isolé (Tableau 16, entrée 4). Le mécanisme proposé pour cette réaction est basé sur une hydrocupration de la triple liaison, suivie d'une transmétallation avec l'étain qui permet la régénération du réactif de Stryker (Schéma 24).

Schéma 24. Mécanisme proposé par Chiu pour la réaction d'hydrostannylation

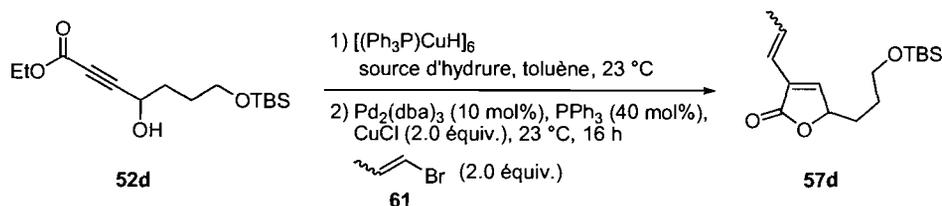
Les résultats obtenus avec ce réactif étant très convaincants, nous avons donc décidé d'utiliser cette méthodologie dans le cas précis du composé **52d**. Il est important de remarquer que pour des raisons pratiques nécessaires à l'optimisation de toutes les étapes de la synthèse, ce dernier a été préparé sous forme racémique par addition du dérivé lithié du propiolate d'éthyle sur l'aldéhyde **40d**. L'hydrostannylation de l'alcyne **52d** devrait conduire à un intermédiaire **59d** pouvant spontanément cycliser par réaction entre la fonction alcool et l'ester pour former la lactone **60d** (Schéma 25).

Schéma 25. Séquence de formation de **57d** à partir de **52d**

Comme mentionné précédemment, les dérivés stannylés sont parfois instables sur le gel de silice. Nous avons donc préféré engager **60d** sans purification dans l'étape de couplage de Stille suivante pour former **57d** (Tableau 17). Les conditions réactionnelles

de couplage sont standards et sans optimisation. Par souci d'économie, le mélange d'isomères *Z:E* du 1-bromo-1-propène (**61**) a été employé.¹⁰¹ La double liaison terminale sera par la suite isomérisée pour former le composé (*E*)-**57d** exclusivement.

Tableau 17. Optimisation des conditions d'hydrostannylation de **48d** avec le réactif de Stryker

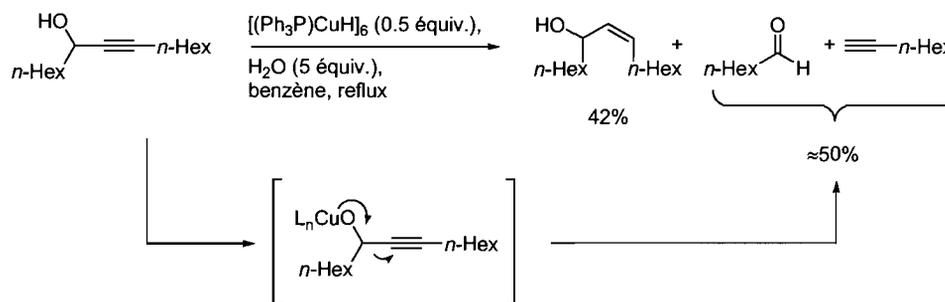


Entrée	$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$	Source d'hydrure	Rdt(%) ^a
1	10 mol%	Bu_3SnH (1.5 équiv.)	22
2	1.0 équiv.	-	<10
3	2.0 équiv.	-	<10

^aRendements isolés.

En présence de 10 mol% de réactif de Stryker et 1.5 équivalents d'hydrure de tributyle étain, l'hydrostannylation n'est pas complète et le produit de couplage **57d** n'a pu être isolé qu'avec un rendement de 22% sous forme du seul régioisomère α (Tableau 17, entrée 1). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactif donne des traces du produit désiré. La présence de l'alcool libre qui aurait piégé l'hydrure pourrait expliquer ce résultat. Toutefois, même l'utilisation d'un excès de réactif n'a pas conduit à de meilleurs rendements. Une explication possible serait la réaction de fragmentation tel qu'a pu l'observer Stryker sur certains substrats de ce type (Schéma 26).⁹⁸

¹⁰¹ 100 g = 163.50\$ pour le mélange *Z:E*, 5 g = 159.50\$ pour le composé *E* pur; prix Aldrich 2008.

Schéma 26. Rationalisation des faibles rendements obtenus avec le réactif de Stryker

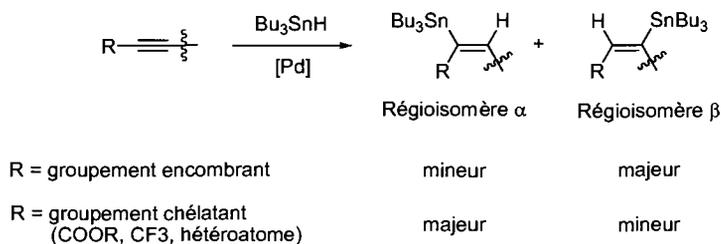
Avec la certitude que la seule façon d'éviter ce genre de réactivité était de protéger l'alcool secondaire, et dans un souci d'économie d'étapes, nous avons décidé d'abandonner cette méthodologie d'hydrostannylation avec le réactif de Stryker pour nous tourner vers des conditions réactionnelles beaucoup plus répandues.

II.3 2 Séquence hydrostannylation-lactonisation-couplage de Stille catalysée par un complexe de palladium

Les premiers exemples d'hydrostannylation catalysés par un complexe de palladium ont été rapportés par Oshima en 1987.¹⁰² La communauté scientifique a vite montré un vif intérêt pour cette méthodologie car elle permet un accès rapide et facile aux vinyles stannanes diversement substitués sous des conditions réactionnelles douces, utilisables dans des réactions de couplage de Stille. Cependant, la régiosélectivité de la réaction pose problème et conduit souvent à un mélange des produits α et β -stannylés. Néanmoins, la présence de groupements stériquement encombrants ou chélatants peut favoriser l'un ou l'autre de ces régioisomères (Schéma 27).

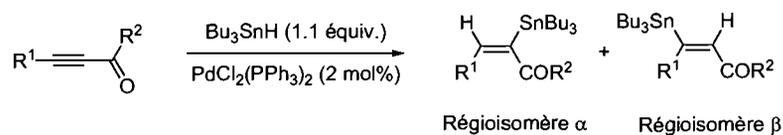
¹⁰² Ichinose, Y.; Oda, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468-3470.

Schéma 27. Contrôle de la régiosélectivité de l'hydrostannylation par les groupements présents sur l'alcyne



Ainsi, un groupement encombrant permettra de former majoritairement le régioisomère β alors que des groupements chélatants permettront de former l'alcène α par complexation.¹⁰³ Les dérivés carbonylés donnent une très bonne régiosélectivité α avec de bons rendements en présence de palladium(II) (Tableau 18).

Tableau 18. Régiosélectivité de la réaction d'hydrostannylation sur les dérivés propiolates et cétones propargyliques



Entrée	Substrat	Ratio		Rdt(%)
		α	β	
1		82	18	65
2		100	0	94
3		75	25	83
4		100	0	71

¹⁰³ Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

La régiosélectivité de la réaction est totale sur le propiolate de méthyle avec un excellent rendement de 94% (Tableau 18, entrée 2). Lorsqu'un groupement encombrant est présent à l'autre bout de la chaîne, une perte de régiosélectivité est constatée mais un ratio de 3:1 en faveur du régioisomère α est tout de même obtenu avec un rendement de 83% (entrée 3).

Il est important de noter que la réaction nécessite un palladium au degré d'oxydation zéro, ainsi, le palladium(II) présent est réduit dans le milieu réactionnel par le Bu_3SnH selon l'équation 19.¹⁰³



Comme mentionné précédemment, les vinylstannanes nouvellement formés sont généralement utilisés dans des réactions de couplage de Stille. Beaucoup de conditions réactionnelles peuvent convenir pour l'étape de couplage mais il est nécessaire d'avoir un palladium au degré d'oxydation zéro.¹⁰⁴

Une des grandes améliorations apportées à cette réaction est l'ajout de sels de cuivre(I). Ceci permet une accélération de la réaction soit par formation du cuprate¹⁰⁵ ou alors par complexation d'un ligand phosphine, libérant un site de coordination sur le complexe organométallique ce qui accélère l'étape de transmétallation palladium-étain.¹⁰⁶ Par ailleurs, le rôle du cuivre dépend beaucoup de la polarité du solvant utilisé.

Une application récente de ces deux réactions est la formation en un seul pot de diénones conjuguées, précurseurs de la réaction de cyclisation de Nazarov (Schéma 28).¹⁰⁷

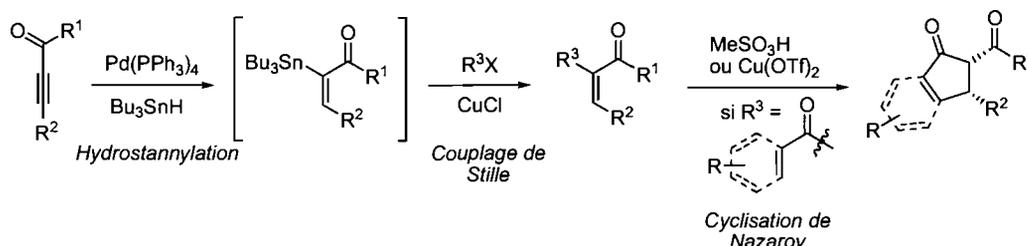
¹⁰⁴ Pour des revues sur la réaction de Stille voir : (a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524. (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1998**, *50*, 1–652. (c) Kosugi, M.; Fugami, K. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed. 2002; Vol. 1, p 263-283.

¹⁰⁵ Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911.

¹⁰⁶ Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 1305-1309.

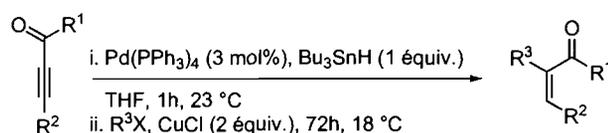
¹⁰⁷ Kerr, D. J.; Metje, C.; Flynn, B. L. *Chem. Commun.* **2003**, 1380-1381.

Schéma 28. Procédure de formation de cyclopenténone par hydrostannylation-couplage de Stille-cyclisation de Nazarov



Dans ces travaux, l'intermédiaire stannylé n'est jamais isolé et est directement engagé dans la réaction de Stille avec le même catalyseur de palladium que celui ayant servi pour la réaction d'hydrostannylation. Plusieurs partenaires halogénés peuvent être utilisés et conduisent aux produits de couplage correspondants avec de très bons rendements sur les deux étapes (Tableau 19).

Tableau 19. Hydrostannylation-couplage de Stille en un seul pot¹⁰⁷



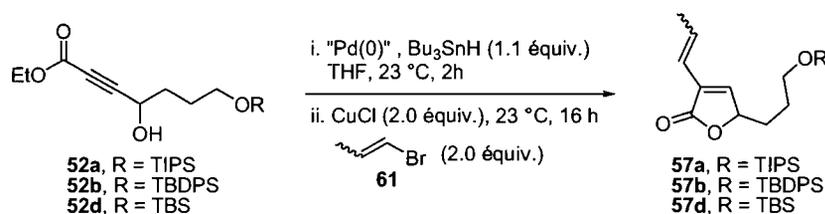
Entrée	Substrat	Produit	Rdt(%)
1			61
2			75
3	"		83
4	"		87 ^a
5			80 ^a

^aisomérisation partielle du produit

Les dérivés propiolates aromatiques ou aliphatiques conduisent aux produits désirés avec des rendements généralement supérieurs à 60% pour les deux étapes. Une isomérisation partielle de la diénone est constatée avec l'utilisation des chlorures d'acide lorsqu'elle est laissée à température ambiante quelques heures (Tableau 19, entrées 4 et 5). Le bromure d'allyle peut également être utilisé et donne le produit de couplage correspondant avec un rendement de 83% (entrée 3).

La formation du buténolide désiré a donc été entreprise en utilisant ces conditions réactionnelles sans isoler l'intermédiaire stannylé. Des essais préliminaires sur les alcools propargyliques **52a** et **b** ont montré que le meilleur catalyseur pour réaliser ces deux réactions est le palladium tétrakistriphénylphosphine ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (Tableau 20).

Tableau 20. Essai de formation de la lactone **57**



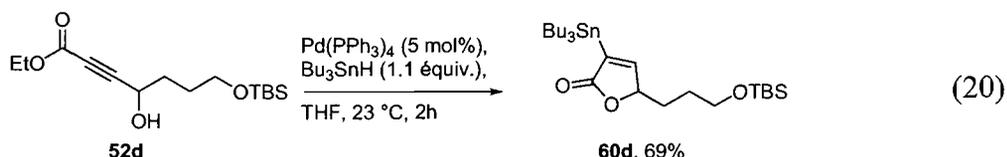
Entrée	Substrat	Pd(0)	Rdt (%) ^a
1	52a	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mol%)	43%
2		$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mol%)• CHCl_3	21%
3		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)	70%
4		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5 mol%)	-
5	52b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)	45%
6	52d	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)	25%

^aRendements isolés.

Ainsi, la lactone **57a** a pu être isolée avec un rendement de 70% lorsque 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ont été utilisés pour catalyser la réaction d'hydrostannylation suivie du couplage de Stille co-catalysé par 2 équivalents de chlorure de cuivre I (Tableau 20, entrée 3). En abaissant la quantité de catalyseur à 2.5 mol%, l'hydrostannylation était complète mais la réaction de couplage n'a donné aucun résultat. Les meilleures conditions réactionnelles utilisées avec l'alcool **52b** conduisent à la lactone correspondante avec un rendement plus faible de 45% (entrée 5). Une fois encore, le

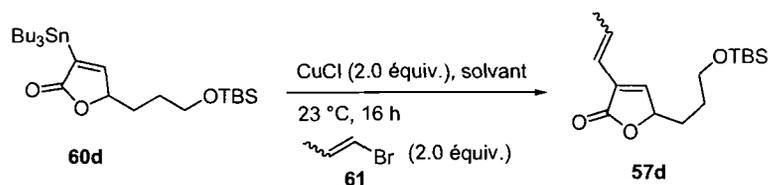
groupement protecteur de l'alcool en bout de chaîne a une influence sur la réactivité générale de la molécule. Malheureusement, celle-ci n'a pas joué en notre faveur puisque la lactone désirée **57d** n'a été obtenue qu'avec un rendement de 25% (entrée 6).

Devant ce résultat insatisfaisant de la réaction en un seul pot, nous avons décidé d'étudier plus en détail la réaction de couplage. En effet, la réaction de couplage du dérivé stannylé intermédiaire **60d** n'était pas efficace et ce dernier retrouvé en fin de réaction. L'intermédiaire **60d** a d'ailleurs été formé et isolé avec un rendement de 69% (Équation 20).



Le couplage de **60d** avec le bromure de propène **61** a été étudié qualitativement par chromatographie en phase gazeuse. Différents solvants usuels ont été testés mais n'ont jamais permis de fournir des résultats satisfaisants (Tableau 21).

Tableau 21. Étude qualitative de solvants pour la réaction de couplage de Stille de **60d**

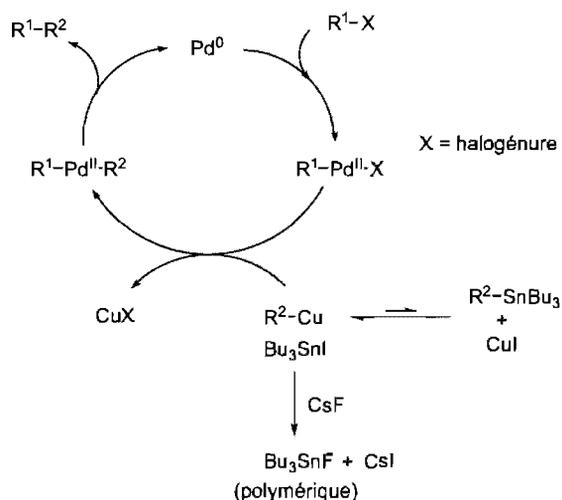


Solvants	Observations GC/MS
DME	présence de produit d'homocouplage
NMP	
CHCl ₃	
Dioxane	
CH ₃ CN	
DMA	réaction incomplète et présence de sous produits
THF	
Toluène	
DMF	

Ces observations ne permettant pas d'établir une stratégie visant à améliorer le rendement de formation de la lactone **57d**, nous avons décidé d'utiliser une autre

modification apportée aux conditions de couplage de Stille récemment rapportée par Baldwin.¹⁰⁸ Celle-ci se base sur les premiers résultats de Stille qui a observé une accélération de la vitesse de couplage entre les triflates de vinyle et divers organostannanes en présence d'ions fluorures.¹⁰⁹ L'avantage est la formation d'un polymère de Bu_3SnF qui est insoluble dans la majorité des solvants et peut être facilement éliminé par simple filtration.¹¹⁰ Baldwin a donc supposé que la formation de ce sel pouvait déplacer l'équilibre de formation du cuprate intermédiaire et favoriser ainsi la réaction de couplage (Schéma 29).

Schéma 29. Mécanisme proposé pour le rôle des fluorures dans la réaction de Stille



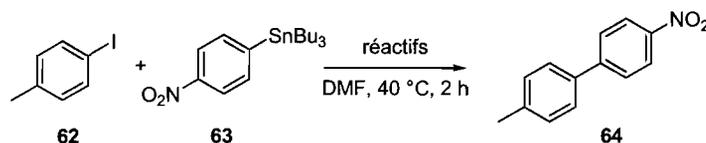
Pour ne donner qu'un exemple de l'efficacité du couple cuivre/fluorure, le couplage entre le 4-iodotoluène (**62**) et le dérivé stannylé désactivé **63** est total en deux heures à 40 °C alors que le produit est à peine détecté avec le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ utilisé seul (Tableau 22).

¹⁰⁸ (a) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132-1136. (b) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294-3308.

¹⁰⁹ Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.

¹¹⁰ Leibner, J. E.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449-450.

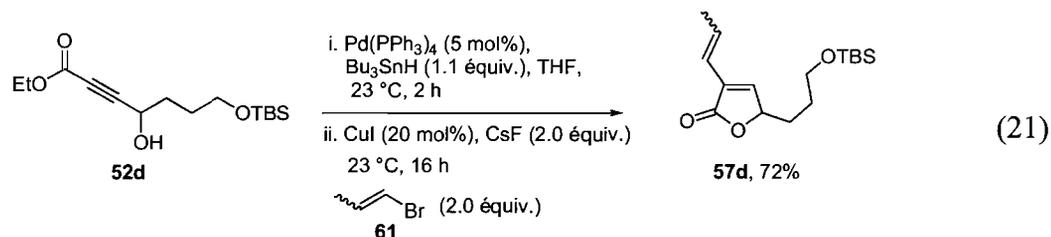
Tableau 22. Effet de la présence de CuI et CsF sur le couplage de Stille entre le 4-iodotoluène (**62**) et le tributyl-(4-nitrophenyl) stannane (**63**)



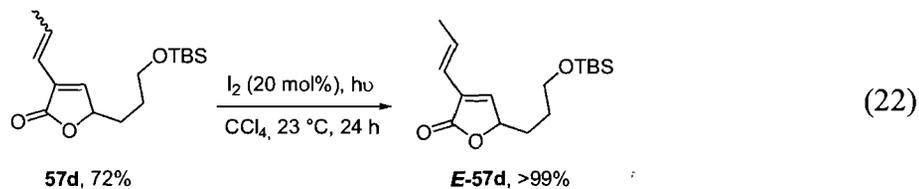
Entrée	Réactifs ^a	Rdt(%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	2
2	Pd(PPh ₃) ₄ , CsF	8
3	Pd(PPh ₃) ₄ , CuI	46
4	Pd(PPh ₃) ₄ , CuI, CsF	98

^aPd(PPh₃)₄ (10 mol%), CuI (20 mol%), CsF (2 équiv.).

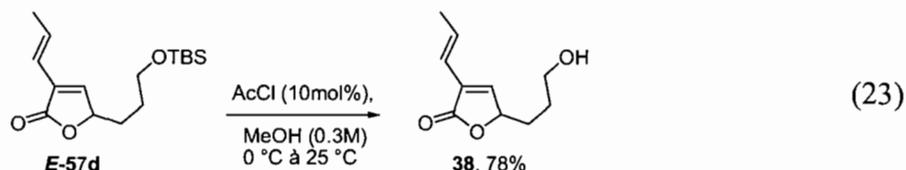
L'utilisation de ces conditions réactionnelles particulières de couplage nous ont permis d'obtenir la lactone **57d** avec un très bon rendement de 72% sur les trois étapes d'hydrostannylation-lactonisation-couplage sans isoler le stannane intermédiaire (Équation 21).



Tel que mentionné précédemment, nous avons utilisé un mélange 1:1 d'isomère *Z:E* du 1-bromo-1-propène (**61**). Il était donc nécessaire d'isomériser cette double liaison afin de n'obtenir que le dérivé (*E*)-**57d**. Cette étape a été réalisée quantitativement sous des conditions photochimiques en présence d'une quantité catalytique de diiode (Équation 22).



La dernière étape pour la formation du buténolide **38** est la déprotection de l'alcool primaire. De nombreux réactifs tels que le fluorure de tétrabutyle ammonium ou encore le PPTS dans le méthanol ont été testés mais sans succès, conduisant à des produits de dégradation ou la récupération du produit de départ selon les conditions. Le produit désiré a cependant été isolé avec un bon rendement de 78% lorsque les conditions de Mondal ont été utilisées (Équation 23).⁶²



La formation de **38** aura donc nécessité quatre étapes à partir de l'alcool propargylique **52d**. Deux de ces étapes ont été réalisées en un seul pot en utilisant le même catalyseur au palladium. Le rendement global pour ces transformations est de 56%.

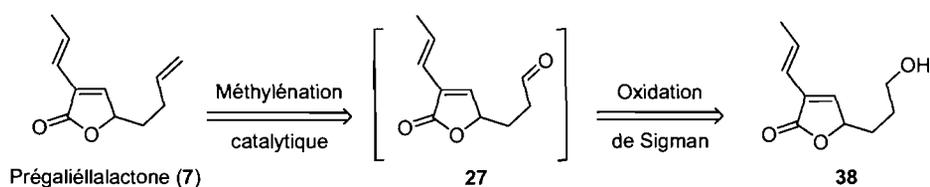
La fin de la synthèse de la Désoxygaliéllactone (**8**) nécessite encore quelques étapes de synthèse importantes et notamment, la méthylation catalysée par les complexes de métaux de transition, permettant la mise en place de la double liaison terminale.

II.4. Synthèse de la Désoxygaliéllactone à l'aide d'une réaction en un seul pot

II.4.1 Méthylation catalytique : formation de la Prégaliéllactone (7)

Dans le but de mettre à profit les réactions multicatalytiques récemment développées au laboratoire, nous avons envisagé d'utiliser la séquence d'oxydation de Sigman catalysée au palladium suivie de la méthylation avec le complexe de Wilkinson (chapitre I.4.3) (Schéma 30).⁴¹

Schéma 30. Rétrosynthèse de la Prégaliéllactone (**7**) à partir du buténolide **38**



Cette séquence permettrait d'éviter l'isolement et la purification de l'aldéhyde **27**. Il serait directement engagé dans la réaction suivante de méthylation sans aucun traitement préalable.

Comme mentionné précédemment, les conditions d'oxydation de Sigman nécessitent l'utilisation d'un catalyseur de palladium possédant un carbène *N*-hétérocyclique (Figure 11).⁴²

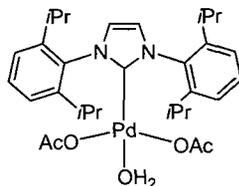
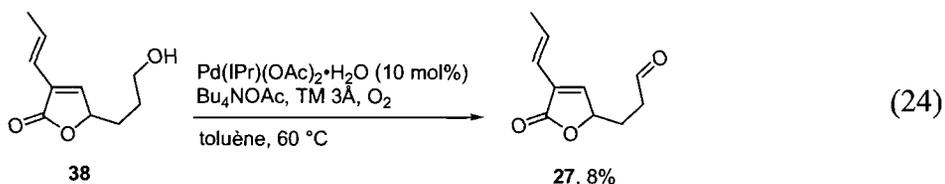
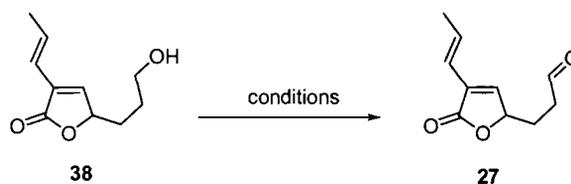


Figure 11. Structure du catalyseur de Sigman

Les alcools primaires comme secondaires peuvent être oxydés pour donner l'aldéhyde ou la cétone correspondante en présence de 2.5 mol% de catalyseur sous atmosphère d'air ou d'oxygène à une température de 60 °C. Les rendements obtenus sont généralement proches du quantitatifs. Malheureusement, l'oxydation de la lactone **38** n'a donné le produit espéré **27** qu'avec un très faible rendement de 8% ainsi que des produits issus de dégradation lorsque 10 mol% du catalyseur de palladium ont été utilisées (Équation 24).



Les résultats n'étant pas ceux espérés, nous nous sommes tournés vers des méthodes d'oxydation plus classiques pour former la lactone **27** (Tableau 23).

Tableau 23. Optimisation des conditions d'oxydation du buténolide **38** en aldéhyde **27**

Entrée	Conditions	Rdt(%) ^a
1	DMSO (4 équiv.), (COCl) ₂ (2 équiv.), Et ₃ N (6 équiv.), DCM, -50 °C	72
2	TEMPO (4 mol%), NaOCl, NaBr, DCM	20
3	TPAP (1 mol%)/NMO, DCM	-
4	TPAP (10 mol%)/NMO, DCM	20
5	TPAP (10 mol%)/NMO, CH ₃ CN	16
6	Dess-Martin	10
7	IBX (3 équiv.), DMSO	80

^aRendements isolés.

L'oxydation de Swern permet d'obtenir l'aldéhyde désiré avec un bon rendement de 72% (Tableau 23, entrée 1). Les méthodes catalytiques comme le TEMPO⁵⁹ ou le TPAP¹¹¹ ne donnent que de faibles rendements d'oxydation (entrées 2-5). Le meilleur rendement a été obtenu en utilisant l'IBX¹¹² dans le DMSO à température ambiante et 80% de l'aldéhyde **27** ont pu être isolés (entrée 7).

Malheureusement, une réaction en un seul pot d'oxydation-méthylénation ne peut être envisagée avec ces conditions réactionnelles. En effet, les résidus de l'oxydation (acide 2-iodobenzoïque) et le solvant utilisé ne conviennent pas à la réaction de méthylénation catalytique.

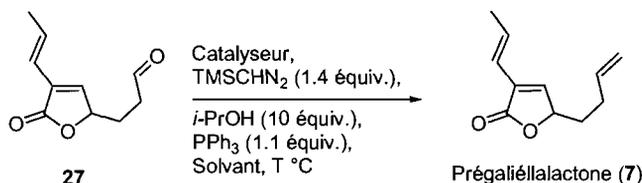
Avec l'aldéhyde désiré en main, nous avons donc commencé nos investigations pour la réaction de méthylénation de l'aldéhyde **27** catalysée par les complexes de métaux de transitions développée dans le laboratoire. Comme décrit dans l'introduction (chapitre I.4), plusieurs conditions réactionnelles ont été mises au point pour la formation du groupement méthylène terminal. Le catalyseur de rhodium RhCl(PPh₃)₃, les sels de cuivres ou les (NHC)CuCl sont efficaces pour dégrader le TMSCHN₂ et

¹¹¹Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis-Stuttgart* **1994**, 639-666.

¹¹²Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

généraliser en présence de PPh_3 et de 2-propanol, le méthylènetriphénylphosphorane nécessaire à la réaction. Les solvants comme le THF, le dioxane ou le toluène peuvent être utilisés à des températures variables. Beaucoup de possibilités étaient donc à notre disposition pour réaliser efficacement cette transformation (Tableau 24).

Tableau 24. Optimisation de la réaction de méthylation de l'aldéhyde **27** catalysée par un complexe organométallique



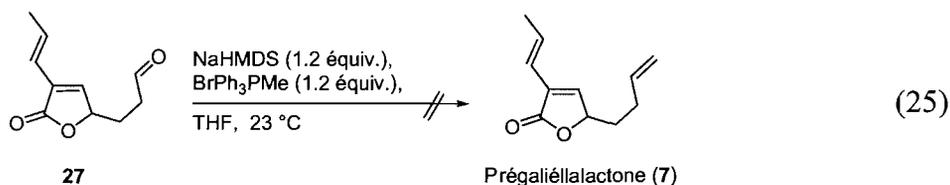
Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Rdt(%) ^a
1	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (3 mol%)	THF	23 °C	- ^b
2	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (3 mol%)	THF	23 °C	-
3	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (3 mol%)	1,4-Dioxane	60 °C	-
4	CuCl (10 mol%)	THF	60 °C	< 5
5	IPrCuCl (5 mol%)	1,4-Dioxane	60 °C	9
6	IMesCuCl (5 mol%)	THF	60 °C	< 5
7	IMesCuCl (5 mol%)	1,4-Dioxane	60 °C	70
8	IMesCuCl (10 mol%)	1,4-Dioxane	60 °C	77

^aRendements isolés. ^b1.1 équivalent de *i*-PrOH a été utilisé.

Les conditions initialement décrites par Valérie Paquet,³⁴ à savoir 1.4 équivalent de TMSCHN_2 , 1.1 ou 10 équivalents de 2-propanol en présence de 3 mol% de $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ et de 1.1 équivalent de PPh_3 dans le THF à température ambiante, n'ont malheureusement pas permis d'obtenir la Prégaliéllalactone (**7**) (Tableau 24, entrées 1 et 2). Le changement de solvant pour le dioxane à une température de 60 °C n'a pas amélioré les résultats précédents (entrée 3). Une des raisons possibles est la complexation du rhodium sur le buténolide, favorisant ainsi la dégradation du produit par attaque nucléophile de la triphénylphosphine sur la lactone. Nous nous sommes ensuite tournés vers les conditions de méthylation développées par Michael Davi avec l'utilisation d'un sel de cuivre(I).³⁵ L'utilisation de 10 mol% de chlorure de cuivre(I)

dans le THF à 60 °C n'a montré qu'une légère activité et des traces du triène **7** ont pu être détectées par RMN du proton (entrée 4). Par contre, 9% du produit de méthylation a pu être isolé lorsque le (IPr)CuCl a été utilisé comme catalyseur de la réaction dans le dioxane (entrée 5). Son homologue (IMes)CuCl dans les mêmes conditions conduit au triène désiré avec un rendement de 70% (entrée 7). En doublant la quantité de catalyseur (10 mol%), dans le dioxane à 60 °C, nous avons isolé 77% de la Prégaliéllactone (**7**) (entrée 8).

Il est important de noter que la réaction de Wittig sous ses conditions standard (NaHMDS, BrPh₃PMe, THF) n'a pas donné le produit désiré mais uniquement de la dégradation du buténolide (Équation 25).



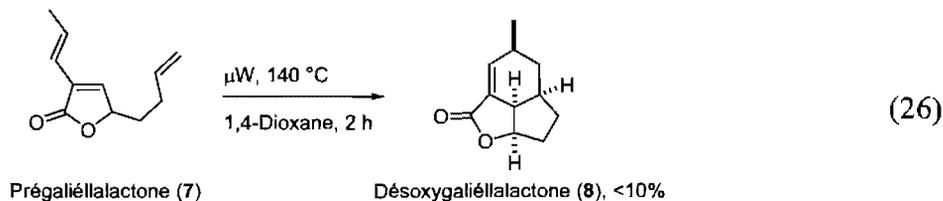
Ce résultat montre donc une fois de plus les possibilités et avantages offerts par la réaction de méthylation catalytique et les conditions douces qui sont utilisées comparativement aux méthodes classiques.¹¹³

II.4 2 Réaction de Diels-Alder intramol\u00e9culaire

Sterner et ses collaborateurs ont d\u00e9crit deux types de conditions pour la cyclisation de la (-)-Pr\u00e9gali\u00e9llactone (**7**) dont l'utilisation du tolu\u00e8ne \u00e0 140 °C dans un tube scell\u00e9. Celles-ci conduisent au produit d\u00e9sir\u00e9 avec un rendement de 80%, sur une \u00e9chelle de 0.22 mmol du tri\u00e8ne **7** (40 mg).¹⁴ Malheureusement, nous n'avons jamais r\u00e9ussi \u00e0 reproduire ce r\u00e9sultat et la D\u00e9soxygali\u00e9llactone n'a pu \u00eatre isol\u00e9e sous ces conditions, lesquelles conduisent \u00e0 la d\u00e9gradation du tri\u00e8ne. Le changement de solvant pour le dioxane \u00e0 140 °C sous micro-ondes pendant 2 heures n'a pas permis non plus d'obtenir

¹¹³ Pour une autre application en synth\u00e8se totale de la m\u00e9thylation catalytique, voir : (a) Kwon, M. S.; Woo, S. K.; Na, S. W.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733-1735. (b) Zhang, H.; Sridhar, M.; Phoenix, R. S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272-1275.

le produit désiré en quantité raisonnable, mais des traces ont pu être observées par RMN du proton du mélange réactionnel brut (Équation 26). Nous avons donc décidé de conserver ce solvant pour l'optimisation.



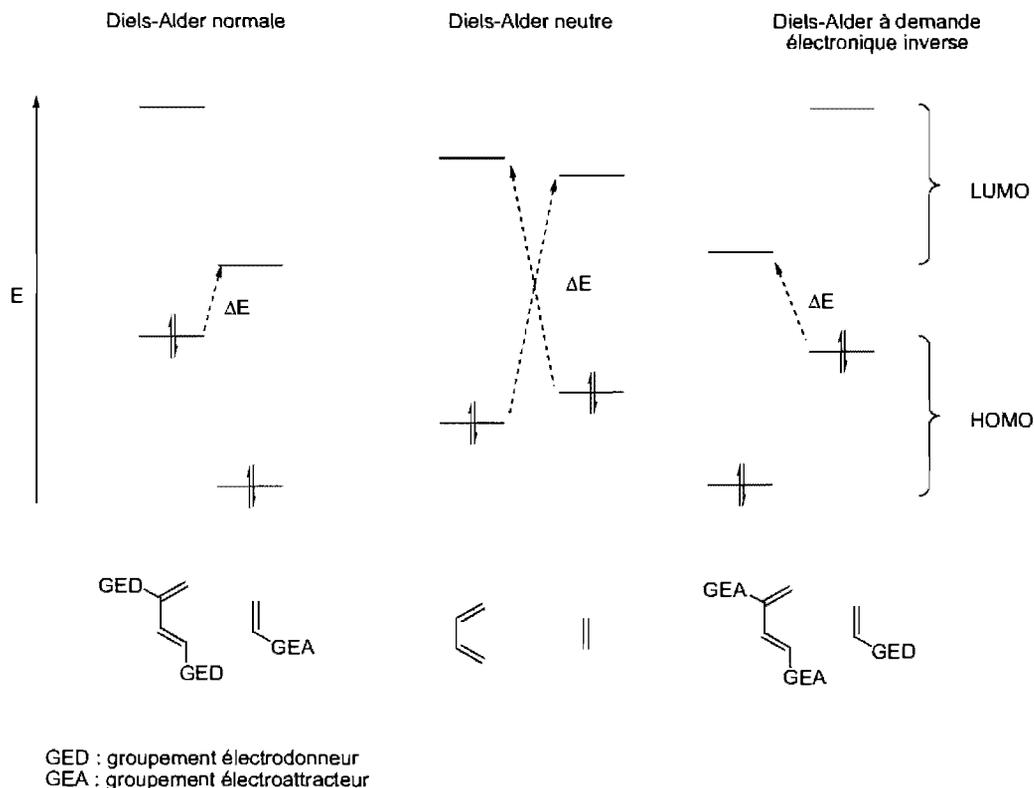
Un des problèmes rencontrés avec les triènes tel que **7**, est leur instabilité et leur tendance à polymériser. Pour éviter ce genre de réactivité néfaste, une solution est de les utiliser directement en évitant les manipulations de purification et les évaporations de solvant qui favorisent ce genre de réaction par rapprochement des molécules.

Le produit de cyclisation a pu être observé lorsque la manipulation a été effectuée dans le dioxane, solvant également utilisé pour la réaction de méthylation catalytique avec (IMes)CuCl. Nous nous sommes donc intéressés au développement d'une réaction en un seul pot de méthylation-Diels-Alder permettant d'éviter les problèmes cités plus haut.

II.4 3 Réaction de méthylation-Diels-Alder en un seul pot

La réaction de cyclisation de la Prégaliéllactone (**7**) est considérée comme étant à demande électronique inverse.¹⁴ Ceci implique une répartition des électrons dans les orbitales du diène et du diénophile à l'inverse de la réaction classique, ce qui a pour effet de faire réagir la LUMO du diène avec HOMO du diénophile (Schéma 31).

Schéma 31. Représentation des interactions orbitales pour les différents types de réaction de Diels-Alder



La réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a beaucoup été étudiée en série hétérocyclique¹¹⁴ mais très peu dans des cas similaires à celui de la Prégaliéllactone (7) avec un diénophile que l'on pourrait qualifier de neutre électroniquement en comparaison aux groupements électrodonneurs généralement employés tels que le méthoxy ou la diméthyle amine. Sterner a étudié des réactions de cyclisation à demande électronique inverse avec un diène ayant un squelette carboné ressemblant à celui de la Prégaliéllactone, et avec différents diénophiles dont certains pauvres en électrons (Tableau 25).¹¹⁵

¹¹⁴ Pour une revue récente sur les hétéro Diels-Alder voir : Jørgensen, Karl A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588. Pour la réactivité des azadiènes dans la réaction de Diels-Alder voir : Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-793.

¹¹⁵ Lager, E.; Sundin, A.; Toscano, R. A.; Delgado, G.; Sterner, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4215-4218.

Tableau 25. Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur un dérivé phthalide

Entrée	Diénophile	temps	Produit majoritaire	Rdt(%)
1		3 jours		57
2		3 jours		39
3		2 jours		51 ^a
4		-	-	-
5		-	-	-

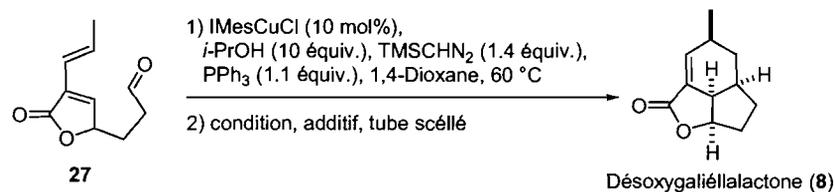
^al'alcool est utilisé comme solvant en présence de 1 équivalent de *p*TsOH.

Les conditions réactionnelles sont extrêmement dures et nécessitent l'emploi de toluène à reflux dans un tube scellé pour plusieurs jours. Les rendements obtenus sont moyens. Lorsque l'alcool allylique est utilisé comme diénophile, un ajout d'acide de Brønsted permet de promouvoir la réaction pour obtenir le produit désiré avec 51% de rendement (Tableau 25, entrée 3). Si aucun additif n'est présent dans le milieu réactionnel, la réaction ne conduit pas au produit de cyclisation.

Ces quelques résultats montrent à quel point la cyclisation [4+2] peut être difficile lorsque la densité électronique des orbitales n'est pas idéale. Une des façons qui permet un meilleur recouvrement orbitalaire est l'ajout d'un acide de Lewis. Cette méthode est beaucoup utilisée en série hétérocyclique et a pour conséquence de diminuer la

différence d'énergie entre la LUMO du diène et la HOMO du diénophile.¹¹⁶ Nous avons donc décidé d'étudier l'influence d'un acide de Lewis sur les réactions en un seul pot de méthylation-cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder de l'aldéhyde **27** (Tableau 26).

Tableau 26. Effet d'un acide de Lewis sur les réactions en un seul pot de méthylation-cyclisation de Diels-Alder



Entrée	Condition	Additif	Rdt(%) ^a
1	140 °C, 16 h	-	< 10
2	μW, 140 °C, 2 h	Toluene (1:1)	< 10
3	μW, 140 °C, 2 h	LiCl/H ₂ O (4.86M)	20
4	μW, 140 °C, 2 h	La(OTf) ₃ (1.1 équiv.)	22
5	μW, 140 °C, 2 h	AlCl ₃ (1.1 équiv.)	48
6	140 °C, 16 h	Cu(OTf) ₂ (1.1 équiv.)	12
7	140 °C, 16 h	BF ₃ ·Et ₂ O (1.1 équiv.)	15
8	140 °C, 16 h	ZnCl ₂ (1.1 équiv.)	11
9	140 °C, 16 h	SnCl ₄ (1.1 équiv.)	-
10	140 °C, 16 h	TiCl ₄ (1.1 équiv.)	20
11	140 °C, 16 h	H ₂ O ₂ (0.1 équiv.)	-
12	140 °C, 16 h	AlCl ₃ (1.1 équiv.)	52

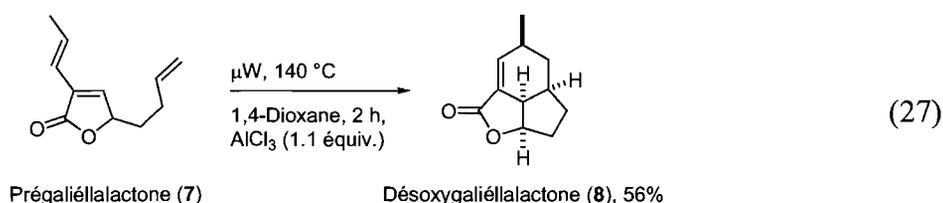
^aRendements isolés.

La réaction de méthylation a été effectuée comme décrite précédemment dans le dioxane à 60 °C en présence de 1.4 équivalent de TMCHN₂ jusqu'à conversion totale de l'aldéhyde. Deux types de conditions réactionnelles ont été utilisés pour la cyclisation et conduisent à la disparition totale du triène. D'une part une température de 140 °C dans le

¹¹⁶ Fringuelli, F.; Taticchi, A. In *The Diels-Alder Reaction: selected practical methods*; Wiley: 2002, p 99-142.

dioxane dans un tube scellé pour 16 heures de réaction et d'autre part, sous micro-ondes pour seulement 2 heures à la même température.

Sans acide de Lewis dans le milieu réactionnel sous conditions thermiques, le produit désiré a été obtenu avec un rendement faible (Tableau 26, entrée 1). L'ajout d'une solution de chlorure de lithium, pour se rapprocher des conditions biologiques décrites par Sterner, a conduit à la Désoxygaliéllalactone (**8**) avec un rendement de 20% sur les deux étapes (entrée 3). L'utilisation de sels de cuivre, de zinc, de titane, de lanthanide ou encore d'étain ne permettent pas d'augmenter le rendement de la réaction (entrées 4, 6-10). Par contre, l'ajout de 1.1 équivalent de trichlorure d'aluminium permet d'obtenir le produit de cyclisation **8** avec un rendement de 48% en utilisant l'irradiation aux micro-ondes pendant deux heures (entrée 5). Si le mélange réactionnel est chauffé pendant 16 heures dans un tube scellé, le rendement isolé de ces deux réactions augmente jusqu'à 52% (entrée 12). Une hypothèse aurait été que l'acide de Lewis ait aussi un rôle de complexant de la triphénylphosphine résiduelle de la réaction de méthylation comme observé par Valérie Paquet dans la réaction multicatalytique de méthylation-réaction de métathèse (chapitre I.4.3). Pour vérifier celle-ci, nous avons ajouté 0.1 équivalent d'eau oxygénée, quantité suffisante pour oxyder la triphénylphosphine résiduelle (entrée 11). Cependant, sous ces conditions réactionnelles, le produit n'a pas été détecté. Pour vérifier le rôle réel du trichlorure d'aluminium, nous avons soumis directement le triène **7** aux conditions de Diels-Alder nouvellement mises au point (Équation 27).

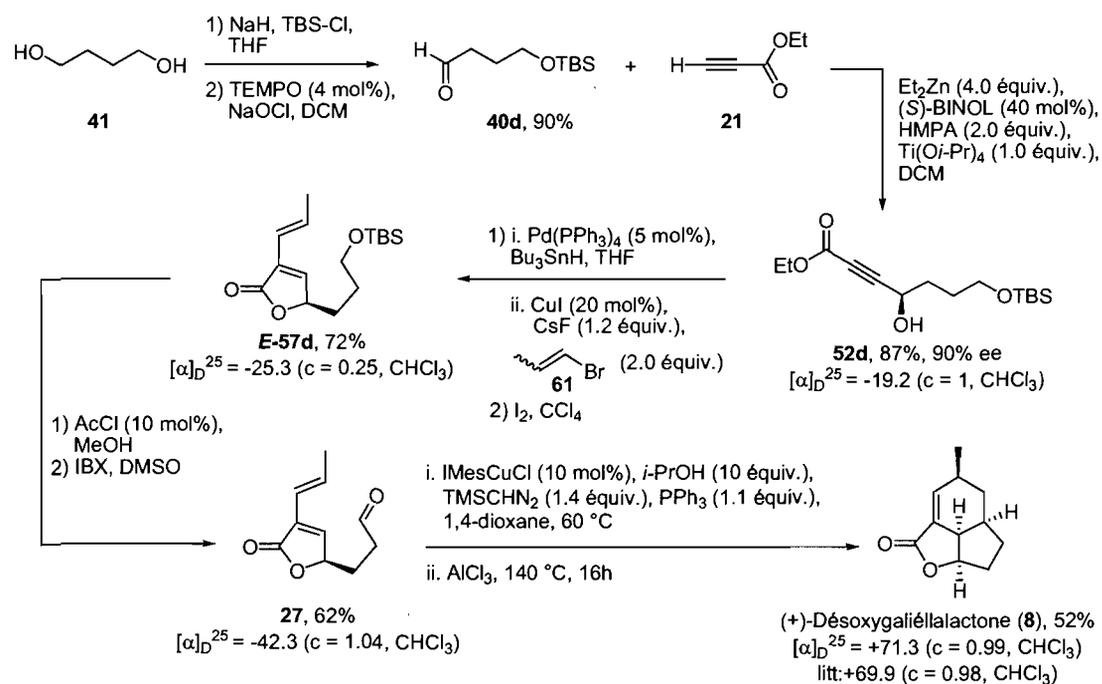


En présence de 1.1 équivalent de trichlorure d'aluminium, dans le dioxane à 140 °C sous micro-ondes pendant 2 heures, la Désoxygaliéllalactone (**8**) a pu être isolée avec un rendement de 56%. Ceci met ainsi en évidence le rôle d'activant de l'acide de Lewis ainsi que l'avantage de réaliser des réactions en un seul pot, puisque ces deux réactions faites étape par étape donne un rendement globale de 43% alors que la réaction en un seul pot donne 52% du produit isolé.

Chapitre III

Conclusions sur la Synthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone

Bien que précédemment réalisée sur des composés racémiques pour l'optimisation des étapes, la synthèse énantiosélective de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**) a néanmoins été également effectuée en huit étapes avec un rendement global de 18% (Schéma 32).¹¹⁷

Schéma 32. Résumé de la synthèse de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**)

Le stéréocentre de la molécule a été placé en utilisant une méthode récente développée par Lin Pu et a permis d'obtenir l'alcool propargylique désiré avec un excès énantiomérique de 90%.

La voie synthétique choisie comporte également plusieurs étapes qui ont été réalisées en un seul pot, sans purification d'intermédiaires. Ainsi, la formation de la lactone **57d** se fait avec un bon rendement de 72% par une réaction d'hydrostannylation

¹¹⁷ Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3563-3566.

catalysée au palladium suivie d'un couplage de Stille avec le même catalyseur. La molécule finale a été obtenue par la méthylation catalysée au cuivre développée dans le laboratoire. Cette étape a conduit au triène désiré, précurseur de la Désoxygaliéllactone, dans un rendement de 77%. La purification de celui-ci pouvant poser problème, une réaction en un seul pot a été également mise au point pour permettre la formation du tricycle **8**. L'enchaînement de la réaction de méthylation et de la cyclisation de Diels-Alder donne le produit désiré avec un bon rendement de 52% sur les deux étapes.

Les caractéristiques spectroscopiques de la molécule ainsi que le pouvoir rotatoire de celle-ci sont en tous points similaires à ceux rapportés dans la littérature (Figure 12).

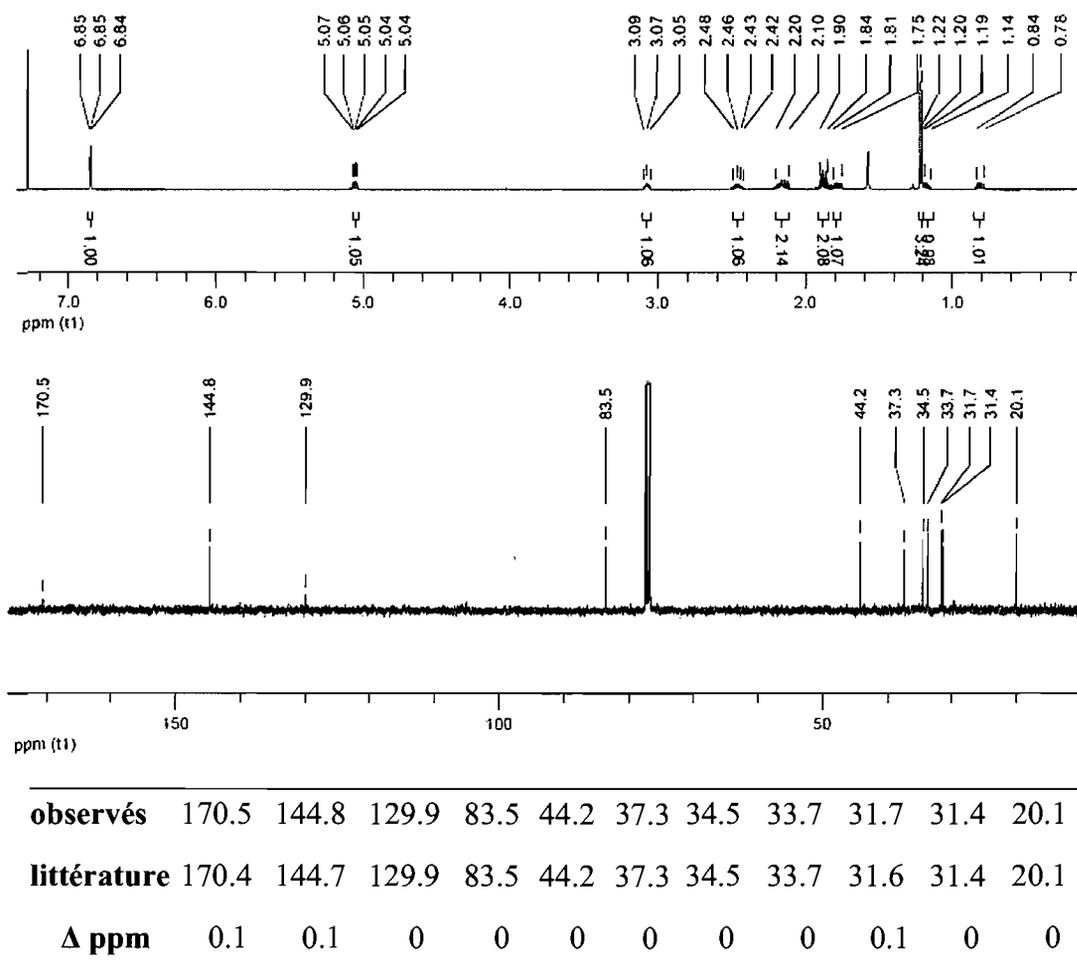


Figure 12. Spectres ^1H et ^{13}C de la (+)-Désoxygaliéllactone (**8**) synthétique ; comparaison des déplacements ^{13}C entre la molécule naturelle et synthétique

Cette synthèse montre la versatilité de la réaction de méthylation et le fait que des conditions réactionnelles douces sont utilisées, comparativement aux méthodes classiques. Les deux énantiomères de la molécule sont facilement accessibles en utilisant le (*S*) ou le (*R*)-BINOL. L'accès à la molécule en quantité importante est facilité par le faible nombre d'étapes et l'utilisation de nombreux réactifs en quantité catalytique. La synthèse proposée permet également la fonctionnalisation des intermédiaires donnant éventuellement accès à des analogues, dont les propriétés biologiques pourraient être étudiées.

Chapitre IV

Aziridines énantiorenrichies : utilisations et méthodes de synthèses

En 2007, 70% des molécules thérapeutiques approuvées par l'agence d'enregistrement et de contrôle du gouvernement américain *Food and Drug Administration* contenaient au moins un stéréocentre.¹¹⁸ Dans certains cas, l'utilisation du racémate ne pose aucun problème et l'énantiomère non désiré est tout simplement inactif. L'exemple de l'Ibuprofène illustre bien ce dernier cas puisque seul l'énantiomère *S* de la molécule a des propriétés anti-inflammatoires, l'énantiomère *R* subissant une racémisation biologique recréant la forme active de la molécule.¹¹⁹ Cependant, l'ensemble du corps humain étant composé de molécules chirales, le système biologique reconnaît deux énantiomères d'un composé comme deux substances différentes et il n'est pas rare que ceux-ci aient des activités thérapeutiques nettement différentes. Certains génèrent quelques effets secondaires désagréables mais surmontables alors que d'autres ont des conséquences beaucoup plus graves et le Thalidomide est à cet égard un bon exemple (Figure 13). Utilisé sous sa forme racémique entre les années 1950 et 1960 en Europe pour éviter les nausées chez les femmes enceintes, il s'est avéré quelques années plus tard que l'énantiomère *S* possédait des propriétés tératogènes conduisant à des malformations fœtales irréversibles.

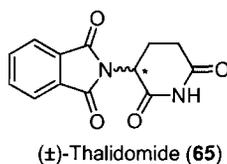


Figure 13. Structure du Thalidomide (65)

¹¹⁸ Thayer, A. M. *C&EN*, **2008**, 86, 12-20.

¹¹⁹ Pour un mélange racémique ingéré, un mélange 70:30 (*S/R*) est excrété du corps humain; voir : Soo, C. T.; Bhavesh, K.; Patel, S. H. D.; Jackson, C. G.; Hutt, A. J. *B.J.C.P.* **2003**, 55, 579-587.

Le contrôle de la pureté énantiomérique des molécules chirales est donc devenu un enjeu majeur, tant pour les laboratoires pharmaceutiques dont l'une des priorités est de disposer de composés bioactifs énantiopurs, que pour les chimistes organiciens développant de nouvelles synthèses ou méthodologies asymétriques.

IV.1 Intérêts biologiques et synthétiques

Les atomes d'azote sont particulièrement présents dans les molécules thérapeutiques et jouent souvent un rôle prépondérant dans leur activité biologique.¹²⁰ Leur introduction représente donc un défi que bon nombre de chimistes tentent de relever.¹²¹ La fonction aziridine est très peu représentée dans la nature et seulement un petit nombre de produits naturels connus contiennent ce cycle à trois chaînons (Figure 14).¹²²

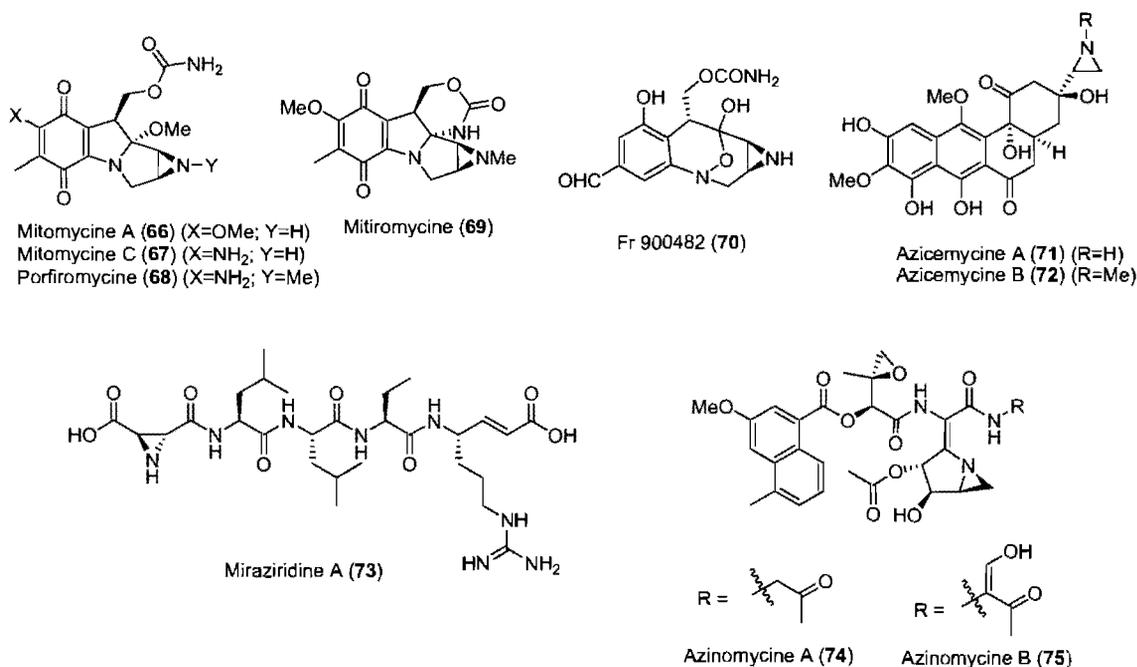


Figure 14. Les aziridines dans quelques produits naturels

¹²⁰ Hili, R.; Yudin, A. K. *Nature Chemical Biology* **2006**, *2*, 284-287.

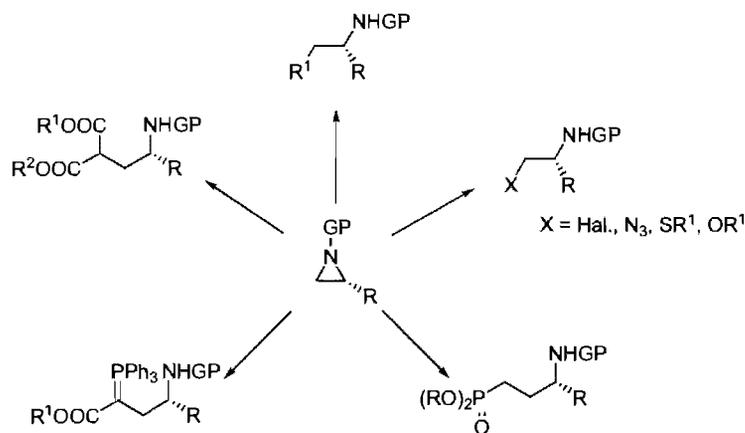
¹²¹ (a) Ricci, A. *Modern Amination Methods*; Wiley-VCH : Weinheim, 2000. (b) Ricci, A. *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Wiley-VCH : Weinheim, 2008.

¹²² (a) Lowden, P. A. S. In *Aziridines and epoxides in organic synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley VCH : Weinheim: 2006, p 399-442. (b) Jacobsen, E. N. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York, 2004; Vol. 2, p 607-618.

Les Mitomycines (66-67), Porfiromycine (68) et Mitiromycine (69) possèdent des activités antibiotiques et antitumorales,¹²³ tandis que la Miraziridine A (73) est un inhibiteur de protéases à cystéine.¹²⁴ La présence de la fonction aziridine est essentielle à leur activité biologique puisqu'elle permet notamment une alkylation irréversible du brin d'ADN.¹²⁵ On peut également ajouter que plusieurs études ont été menées pour incorporer un motif aziridine dans le squelette de molécules dont les propriétés médicinales étaient reconnues, mais ceci sans réel succès.¹²⁶

Les aziridines sont également des précurseurs synthétiques versatiles puisqu'elles peuvent réagir avec de nombreux électrophiles, pour donner accès à plusieurs produits (Schéma 33).¹²⁷

Schéma 33. Exemples d'ouvertures d'aziridines



L'ouverture du cycle peut se faire de façon régio- et stéréosélective avec une préférence pour la position la moins encombrée (une exception est toutefois faite avec le groupement phenyl où l'attaque sur la position benzylique est électroniquement

¹²³ (a) Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W. K.; Zbinovsky, V.; Monnikendam, P.; Adam, J.; Bohonos, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3184-3185. (b) Tulinsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3188-3190.

¹²⁴ (a) Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462-10463. (b) Schaschke, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 855-857.

¹²⁵ (a) Higgins, W.; Tardif, C.; Richaud, C.; Krivanek, M. A.; Cardin, A. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *186*, 137-143. (b) Schiltz, P.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10510-10518.

¹²⁶ On peut citer les travaux de Chen sur des analogues du paclitaxel qui a remplacé l'ester de méthyle ou cyclopropyle terminal par un amide dérivé d'une aziridine (Chen, S.-H.; Fairchild, C.; Long, B. H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2263-2267.)

¹²⁷ Pour des revues sur l'utilisation des aziridines voir : (a) Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; DeKimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135. (b) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258. (c) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347-1365. (d) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599-619.

privilégée). La nature du groupement protecteur de l'azote ainsi que la présence d'agent d'activation tel que les acides de Lewis ou de Brønsted peuvent faciliter cette attaque. L'activation peut se faire sur l'azote ou sur le substituant si la structure le permet (Figure 15).

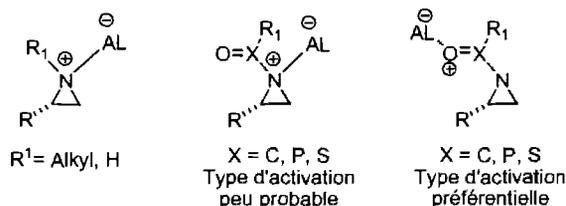
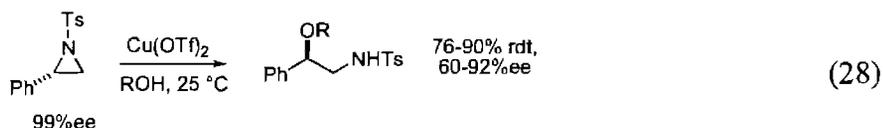


Figure 15. Coordination d'un acide de Lewis sur les aziridines

Un exemple récent d'ouverture d'aziridines consiste à utiliser le triflate de cuivre(II) comme acide de Lewis avec divers alcools comme nucléophiles (Équation 28).¹²⁸ Les aminoalcools correspondants ont pu être obtenus avec de bons rendements (76-90%), avec inversion de configuration du centre chiral mais perte partielle de l'excès énantiomérique dans certains cas.



D'autres modes d'ouvertures comme la génération d'ylures, permettant la formation de dipoles 1,3 sous des conditions thermiques, ou encore la génération d'un ion aziridinium peuvent également être rencontrées mais de façon beaucoup plus occasionnelle.^{127b}

La grande diversité de produits ou synthons pouvant être ainsi obtenus a contribué à l'engouement de la communauté scientifique pour la synthèse des aziridines énantiométriques. Plusieurs approches ont été développées avec chacune leurs avantages et leurs limitations.

¹²⁸ Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5859-5862.

IV.2 Synthèse énantiosélective et catalytique des aziridines

Depuis la première synthèse rapportée par S. Gabriel en 1888 à partir des 1,2-aminoalcools,¹²⁹ la formation des aziridines a connu un véritable essor. Cependant, comparativement à leurs équivalents oxygénés ou carbonés, la synthèse asymétrique de celles-ci a été beaucoup moins développée et le nombre de méthodes efficaces et générales pour former ce cycle azoté à trois chaînons de manière énantio pure est plus restreint.

Avant la découverte de systèmes catalytiques d'aziridination énantiosélective, la préparation des aziridines chirales était étroitement reliée à la présence d'un centre stéréogénique préétabli sur le produit de départ.^{127d} Ainsi, les aminoalcools, époxydes ou diols chiraux permettent la formation de l'aziridine chirale par déplacement de type S_N2 d'un groupement partant. Les réactions de Gabriel-Cromwell¹³⁰, aza-Darzens¹³¹ ou plus récemment, l'organocatalyse¹³² ont également permis la formation d'aziridines de façon diastéréosélective.

La catalyse asymétrique a désormais une place prépondérante en chimie organique depuis la fin des années 1960 avec la découverte de ligands chiraux permettant l'hydrogénation énantiosélective d'oléfines par H. Kagan¹³³ et W.S. Knowles puis la remise du prix Nobel en 2001 à ce dernier ainsi qu'à B. Sharpless et R. Noyori.¹³⁴ La synthèse des aziridines chirales ne fait pas exception et plusieurs systèmes catalytiques ont vu le jour durant ces quinze dernières années. Deux approches différentes permettent

¹²⁹ (a) S. Gabriel, *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2664-2669. (b) S. Gabriel, R. Stelzner, *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 2929-2938.

¹³⁰ (a) Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentilucci, L.; Tomasini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1848-1849. (b) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejon-Bordas, M. P. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 755-762. (c) Ploux, O.; Caruso, M.; Chassaing, G.; Marquet, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3154-3158. (d) Garnet, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1653-1656.

¹³¹ (a) Hanessian, S.; Bennani, Y.; Hervé, Y. *Synlett* **1993**, 35-36. (b) Hanessian, S.; Cantin, L.-D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 787-790. (c) Cantrill, A. A.; Hall, L. D.; Jarvis, A. N.; Osborn, H. M. I.; Raphy, J.; Sweeney, J. B. *Chem. Commun.* **1996**, 2631-2632. (d) Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentilucci, L.; Tomasini, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1848-1849.

¹³² Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G. L.; Rios, R.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.

¹³³ Kagan, H. B.; Dang Tuan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.

¹³⁴ (a) William, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

de catalyser énantiosélectivement la formation des aziridines. D'une part l'attaque d'un carbène ou carbénoïde sur une imine, *via* une catalyse métallique ou par un acide de Lewis, ou d'autre part l'attaque d'un nitrène métallique sur une oléfine (Figure 16).

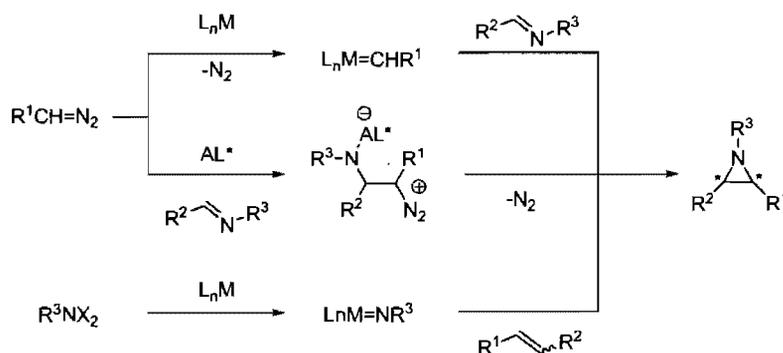


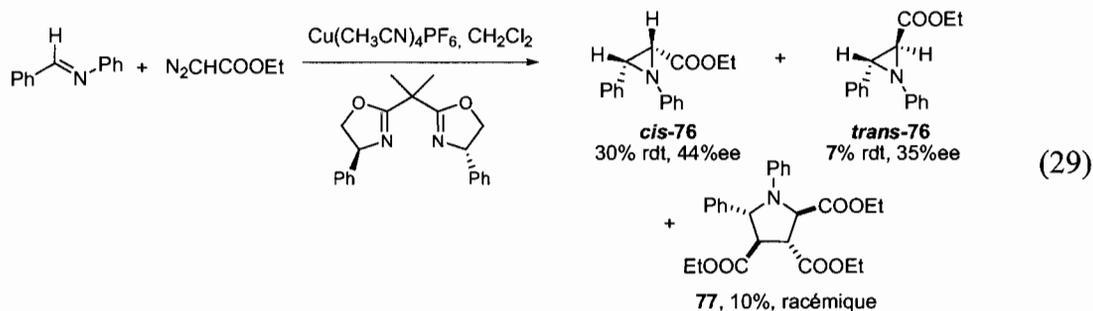
Figure 16. Approches catalytiques pour la synthèse d'aziridines chirales

IV.2.1. Aziridination énantiosélective catalytique par transfert de carbène

L'addition d'un carbène ou carbénoïde sur une imine catalysée par un métal est connue depuis 1972 avec les travaux de Baret, qui a rapporté l'aziridination de divers imines en présence de cuivre métallique et de diazoacétate d'éthyle (EDA).¹³⁵ Ce n'est qu'en 1995 que Jacobsen a publié l'utilisation d'une bisoxazoline chirale pour la formation du carbène dérivé de l'EDA en présence de sels de cuivre(I) permettant la synthèse de l'aziridine désirée mais avec une faible énantiosélectivité (Équation 29).¹³⁶

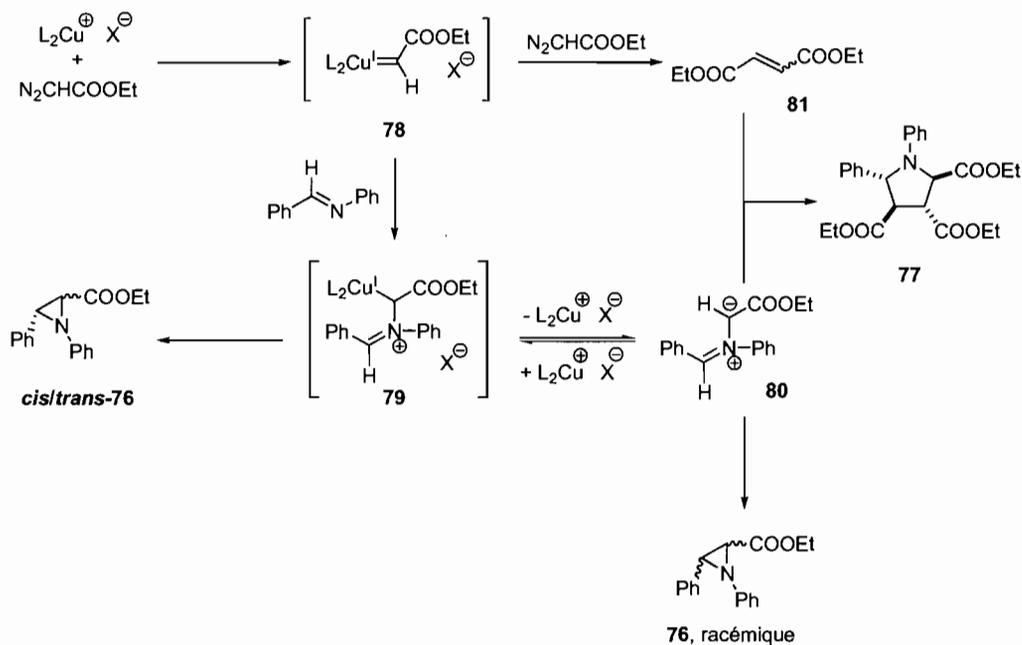
¹³⁵ Baret, P.; Buffet, H.; Pierre, J.-L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2493-2501.

¹³⁶ (a) Moran, M.; Bernardinelli, G.; Muller, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 2048-2052. (b) Rasmussen, K. G.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1401-1402. (c) Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 676-678.



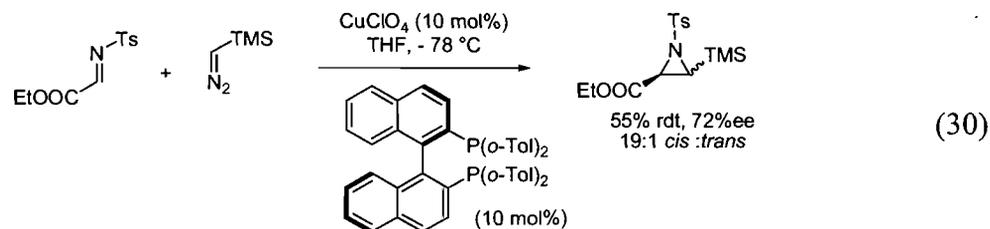
Basés sur ces résultats, les auteurs ont proposé un mécanisme permettant d'expliquer la diastéréosélection modeste (4:1 *cis:trans*) et la formation de la pyrrolidine racémique **77** laquelle proviendrait de l'attaque de l'ylure **80** sur le fumarate **81** issu de la dégradation de l'EDA. (Schéma 34).

Schéma 34. Mécanisme d'aziridination par l'EDA catalysée par le cuivre



L'accès aux imines et aux composés diazoïques étant aisé, plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur ce problème d'induction asymétrique lors de l'attaque d'un complexe métal-carbène sur une imine.¹²² L'équipe de Jørgensen a obtenu une

énantiosélectivité de 72% avec un dérivé du BINAP comme ligand chiral lors de l'attaque du TMSCHN₂ sur une imine tosylée (Équation 30).¹³⁷



Contrairement au mécanisme réactionnel impliqué lors de l'utilisation de l'EDA, les auteurs postulent une activation de type acide de Lewis sur l'imine suivie de l'attaque du réactif diazoïque. L'absence de produit de dimérisation du TMSCHN₂ ou de la pyrrolidine correspondant à l'attaque du composé diazoïque sur le diéthyl fumarate, lors de l'utilisation d'EDA ajouté en excès, leur permet de conclure que le carbène de cuivre(I) dérivé du TMSCHN₂ n'est ni formé, ni impliqué dans la formation de l'aziridine.

Ces observations, combinées à celles de Tempelton et Brookhart¹³⁸ ont permis d'envisager une nouvelle approche pour la synthèse des aziridines chirales à partir d'imines par activation avec un acide de Lewis. En 1996, Wolff a mis au point deux ligands chiraux, dérivé du BINOL, le VAPOL (**82**) et le VANOL (**83**) (Figure 17).¹³⁹

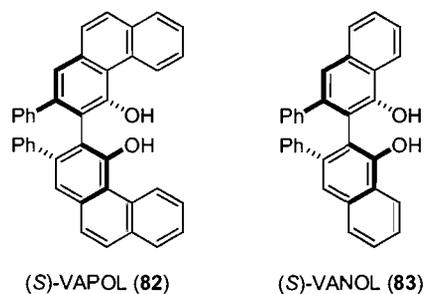


Figure 17. Ligands (S)-VAPOL (**82**) et (S)-VANOL (**83**)

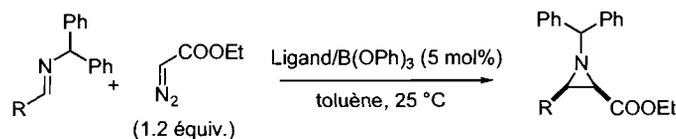
¹³⁷ Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2293-2297.

¹³⁸ Casarrubios, L.; Perez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8358-8359.

¹³⁹ Bao, J. M.; Wulff, W. D.; Dominy, J. B.; Fumo, M. J.; Grant, E. B.; Rob, A. C.; Whitcomb, M. C.; Yeung, S. M.; Ostrander, R. L.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392-3405.

Complexés au triphénylborate (B(OPh)₃), ces ligands sont capables de catalyser la formation d'aziridines à partir d'une imine et de l'EDA, essentiellement *cis* avec des diastéréo- et énantiosélectivités élevées (Tableau 27).¹⁴⁰

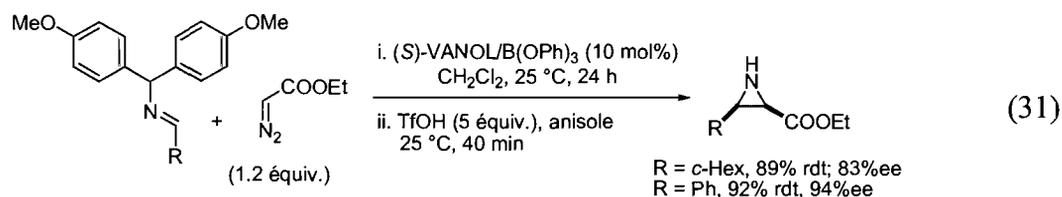
Tableau 27. Aziridination énantiosélective par l'EDA utilisant les ligands **82** et **83**



Entrée	R	Ligand	Rdt(%) ^a	ee(%)	<i>cis/trans</i>
1	1-naph	83	76	93	34:1
2	1-naph	82	80	93	51:1
3	Ph	82	87	93	100:1
4	<i>o</i> -MePh	83	63	91	10:1
5	<i>p</i> -NO ₂ Ph	82	86	89	100:1
6	<i>n</i> -Pr	82	40	81	14:1
7	<i>c</i> -Hex	82	72	87	100:1
8	<i>t</i> -Bu	82	89	85	100:1

^aRendements isolés.

La nature du groupement protecteur de l'imine est important non seulement pour l'énantiosélectivité de la réaction mais également pour la valorisation de cette méthodologie. Ainsi, Wulff a développé une méthode de déprotection efficace de l'azote permettant l'accès à l'aziridine libre.^{140d} L'utilisation du groupement dianisylméthane permet d'une part, la formation des aziridines désirées avec de bons rendements et énantiosélectivités et d'autre part, son clivage sous des conditions acides dans l'anisole donne accès aux aziridines libres sans ouverture de celles-ci (Équation 31).

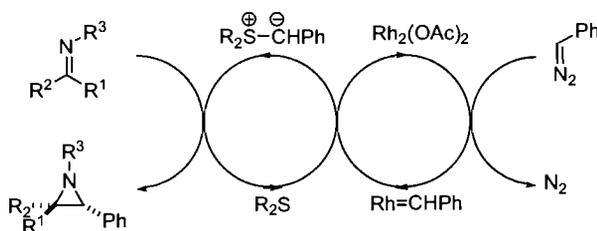


¹⁴⁰ (a) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4518-4521. (b) Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3675-3678. (c) Deng, Y. H.; Lee, Y. R.; Newman, C. A.; Wulff, W. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2068-2071. (d) Lu, Z. J.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7185-7194. (e) Zhang, Y.; Desai, A.; Lu, Z. J.; Hu, G.; Ding, Z. S.; Wulff, W. D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3785-3803.

Cette méthode est très versatile et a été utilisée pour la synthèse de quelques molécules possédant une activité biologique (notamment la L-DOPA)^{140a,b, 141} et représente la plus aboutie des méthodologies de synthèses d'aziridines chirales catalytiques utilisant l'addition d'un composé diazoïque sur une imine.

La dernière méthodologie couramment utilisée pour la synthèse d'aziridines à partir d'une imine est la génération d'un ylures de soufre par décomposition d'un composé diazoïque par un complexe métallique.¹⁴² Inspiré par les travaux pionniers de García Ruano sur les *N*-sulfinimines chirales permettant la formation d'aziridines énantiométriques,¹⁴³ Aggarwal a développé une méthode catalytique utilisant un complexe de rhodium(II) dont le cycle catalytique est présenté au Schéma 35.¹⁴⁴

Schéma 35. Cycle catalytique du système d'Aggarwal catalysé par un complexe de rhodium(II)^{144d}



L'énantiosélectivité de cette réaction a pu être induite par l'utilisation du sulfure chiral **84** et la dégradation de type Bamford-Stevens¹⁴⁵ d'une tosylhydrazone laquelle conduit à la formation du carbène métallique désiré nécessaire (Tableau 28). Plusieurs groupements protecteurs sont tolérés sur l'azote et les énantiométries observées sont très élevées pour l'aziridine *trans*. La quantité du catalyseur de rhodium utilisée est très

¹⁴¹ La L-DOPA (3,4-dihydroxy-L-phénylalanine) est utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson en permettant d'augmenter le taux de dopamine dans le cerveau; voir : (a) Hyland, K.; Clayton, P. T. *Clin Chem* **1992**, *38*, 2405-2410. (b) Simuni, T.; Stern, M. B. *Drugs & Aging* **1999**, *14*, 399-408.

¹⁴² Pour une étude mécanistique voir : Robiette, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2726-2734.

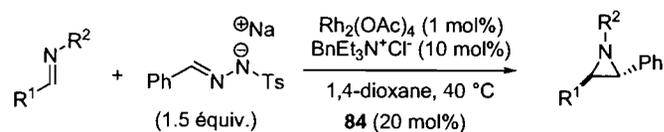
¹⁴³ García Ruano, J.; Fernández, I.; Prado Catalina, M. d.; Cruz, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3407-3414.

¹⁴⁴ (a) Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8368-8369. (b) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4107-4110. (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G. Y.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1433-1436. (d) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1635-1643. (e) Aggarwal, V. K.; Vasse, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987-3990.

¹⁴⁵ W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740.

faible (1 mol%) mais les diastéréosélectivités sont cependant modestes et les rendements modérés.

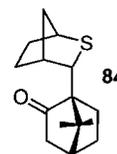
Tableau 28. Aziridination énantiosélective d'Aggarwal^{144c}



Entrée	R ¹	R ²	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b	<i>trans/cis</i>
1	<i>p</i> -ClPh	TcBoc ^c	56	94	6:1
2	<i>p</i> -ClPh	SES	82	98	2:1
3	<i>c</i> -Hex	SES	50	98	2.5:1
4	<i>p</i> -MePh	SES	60	92	2.5:1
5	<i>t</i> -Bu	Ts	53	73	2:1

^aRendements isolés du produit *trans*. ^bExcès énantiomérique du produit *trans*.

^cTcBoc = 1,1-diméthyl-2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl



Cette voie de synthèse a été utilisée avec succès par Aggarwal pour la formation de la chaîne latérale du Taxol[®], via le réarrangement de l'aziridine *trans* en *trans*-oxazoline.^{144e}

Enfin, de nombreuses autres méthodes, dérivées de l'addition d'un carbène sur une imine ont pu voir le jour ces dernières années, utilisant des ylures de tellurium¹⁴⁶ de cérium,¹⁴⁷ ou de soufre¹⁴⁸ ou encore une quantité stœchiométrique d'un ligand sulfuré chiral.¹⁴⁹

Le transfert catalytique d'un carbène sur une imine connaît néanmoins quelques limitations. Ainsi, seuls les composés diazoïques ayant un groupement électroattracteur (cyano, nitro, phényle, ester) sont suffisamment stables pour être utilisés. De plus, les aziridines résultantes de ce type de réaction sont nécessairement disubstituées.¹⁵⁰

¹⁴⁶ Zheng, J. C.; Liao, W. W.; Sun, X. X.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Dai, L. X.; Deng, J. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5789-5792.

¹⁴⁷ Hodgson, D. M.; Kloesges, J.; Evans, B. *Org. Lett.* **2008**.

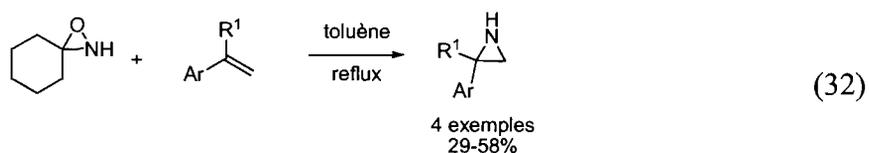
¹⁴⁸ Yang, X. F.; Zhang, M. J.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8097-8103.

¹⁴⁹ Saito, T.; Sakairi, M.; Akiba, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5451-5454.

¹⁵⁰ Tout récemment, Concellon a rapporté l'utilisation de carbènes dérivés du diiodométhane conduisant aux aziridines terminales aliphatiques ou aromatiques, voir : Concello, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457-4450.

IV.2.2. Aziridination énantiosélective catalytique par transfert d'un nitrène métallique sur une oléfine

La similarité structurelle entre les aziridines et les époxydes permet de penser qu'un réactif analogue à ceux utilisés pour les époxydations, tels que les peroxydes, permettrait de réaliser l'aziridination des oléfines. Cependant, les liaisons N–O et N–N sont relativement inertes comparativement aux liaisons O–O vis-à-vis de l'attaque nucléophile d'une oléfine.¹⁵¹ Seulement quelques exemples de transfert d'azote sur des oléfines par des équivalents du dioxirane (diaziridine ou oxaziridine) ont été rapportés avec quelques substrats (Équation 32).¹⁵²



Depuis, très peu d'efforts synthétiques ont été réalisés pour développer cette méthodologie aussi bien d'une manière racémique que chirale.¹⁵³ Par contre, l'utilisation de nitrènes, en particulier des nitrènes métalliques, avec des alcènes permet d'obtenir les aziridines avec de bons rendements.

a) Les nitrènes : généralités

L'azote monovalent formant le nitrène est neutre et possède six électrons de valence, de sorte qu'il est déficient électroniquement.¹⁵⁴ Les nitrènes libres peuvent être obtenus à partir des azotures correspondants par dégradation photochimique ou

¹⁵¹ Sweeney, J. B. In *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006, p 117-144.

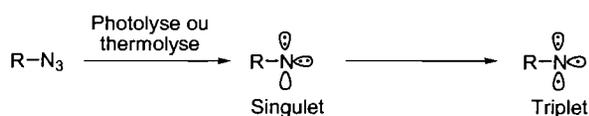
¹⁵² Pour le transfert d'azote en utilisant les diaziridines, voir : (a) Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5207-5210. Pour le transfert d'azote en utilisant les oxaziridines, voir : (b) Andreae, S.; Schmitz, E. *Synthesis* **1991**, 327-341. Pour une étude théorique récente, voir : (c) Washington, I.; Houk, K. N.; Armstrong, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6497-6501.

¹⁵³ Pour un exemple énantiosélectif, voir : Ishihara, H.; Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4272-4286.

¹⁵⁴ Lwowski, W. In *Azides and Nitrenes*; Scriven, E. F. V., Ed.; Academic Press: Orlando, 1984, p 223-242.

thermique et peuvent exister sous deux configurations électroniques qui influencent la façon dont ils vont réagir.¹⁵⁵ Le nitrene singulet possède un état électronique dans lequel tous ses électrons de valence sont appariés. Il dispose d'une orbitale vide, lui conférant un caractère électrophile plus marqué que le nitrene triplet, état de plus basse énergie lorsqu'il est libre. Les électrons de même spin de ce dernier sont contenus dans deux orbitales différentes et l'oblige à réagir de manière radicalaire plutôt que concertée. Les réactions secondaires d'arrachement radicalaire d'hydrogènes et de dimérisation sont souvent engendrées par cette espèce (Schéma 36).

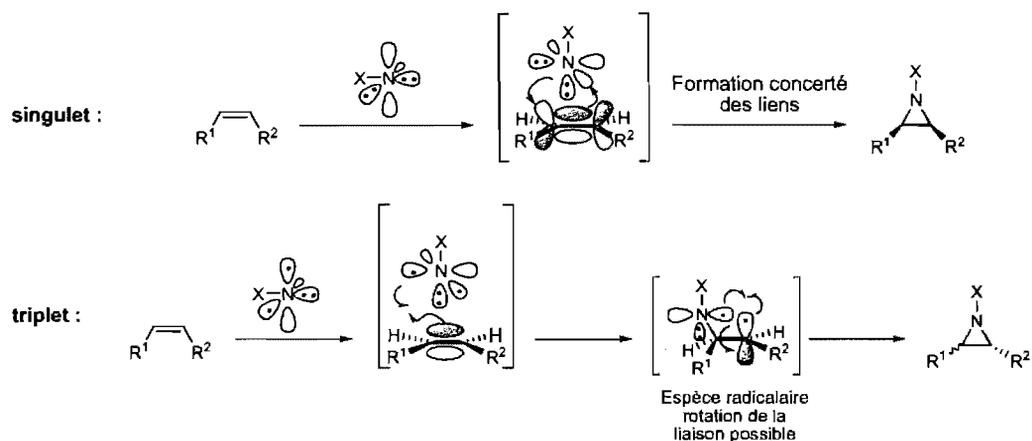
Schéma 36. État électronique des nitrènes



Le nitrene singulet permet un meilleur contrôle dans les réactions d'aziridination en présence d'une double liaison. Cette dernière réaction se fait principalement de manière stéréospécifique par un mécanisme d'addition concertée (Schéma 37).¹⁵¹

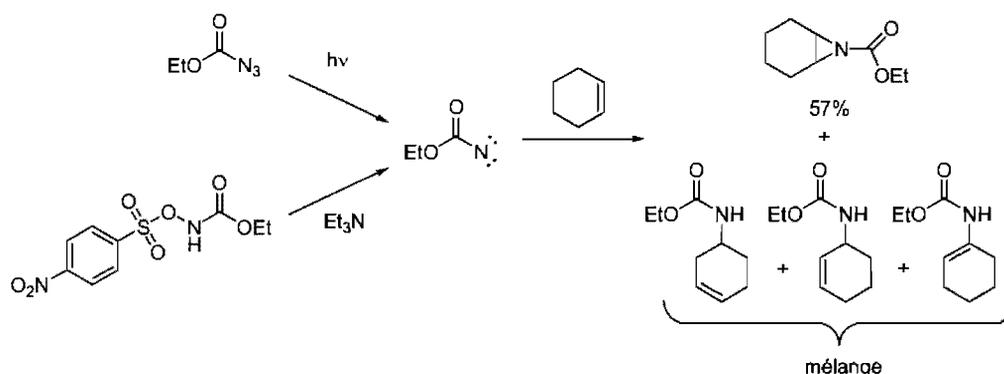
¹⁵⁵ Pour des revues sur la formation des nitrènes par dégradation d'azotures, voir : (a) Smith, P. A. S. In *Organic Reactions*; Adams, R., Ed.; Wiley-VCH: New York, 1946, p 337. (b) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1-57. (c) Kirmse, W. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 537-541. (d) L. Horner, A. C. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 707-716. (e) Abramovitch, R. A.; Davis, B. A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 149-185. (f) L'Abbe, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345-363. (g) Patai, S. *The Chemistry of the Azido Group*; Wiley-VCH: New York, 1971. (h) Abramovitch, R. A. In *Organic Reaction Intermediates*; McManus, S., Ed.; Academic: New York, 1973, p 127. (i) Iwowski, W. In *Reactive Intermediates*; Jones, M., Moss, R. A., Eds.; Wiley: New York, 1978, 1981, 1985. (j) Scriven, E. F. V. In *Reactive Intermediate*; Abramovitch, R. A., Ed.; Plenum: New York, 1982; Vol. 2, p 1. (k) Meth-Cohn, O. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 18-27. (l) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368. (m) Moody, C. J. In *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and efficiency in modern organic chemistry*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, England; New York, 1991, p 21. (n) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.

Schéma 37. Stéréospécificité de la réaction d'aziridination avec les nitrènes libres



Lwowski a rapporté en 1965 la première synthèse d'aziridines en une seule étape utilisant la dégradation photochimique de l'azidoformate d'éthyle ou la réaction d' α -élimination d'un *N*-nosyloxycarbamate en milieu basique comme source de nitrène.¹⁵⁶ Les réactions effectuées dans le cyclohexène conduisent à un mélange de produits d'insertion et de l'aziridine désirée (Schéma 38).

Schéma 38. Première synthèse d'aziridine par utilisation d'un nitrène



Le contrôle de l'espèce présente dans le milieu réactionnel peut être difficile étant donné les conditions réactionnelles utilisées pour la génération du nitrène.¹⁵⁷ De plus, les faibles stéréo- et chimio-sélectivités de la réaction limitent grandement l'utilisation de

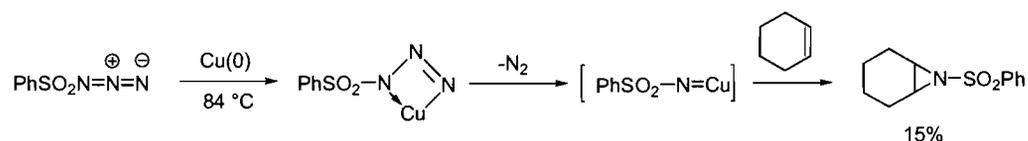
¹⁵⁶ (a) Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637. (b) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1947-1958. (c) Lwowski, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 897-906. pour une application plus récente, voir : (d) Allemann, S.; Vogel, P. *Synthesis* **1991**, 923-928.

¹⁵⁷ Pour les risques associés à l'utilisation des azotures, voir : Wiss, J.; Fleury, C.; Onken, U. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 349-353.

cette méthodologie en synthèse organique. Enfin, le contrôle de la chiralité de cette réaction est difficilement envisageable par l'ajout d'un ligand chiral.

Les travaux de Kwart et Khan ont permis de mettre en évidence la formation d'une espèce nitrène métallique par décomposition de l'azoture de benzène sulfonyle en présence de poudre de cuivre métallique,¹⁵⁸ qui donne l'aziridine désirée avec un rendement de 15% (Schéma 39).

Schéma 39. Première synthèse d'une aziridine par formation d'un nitrène de cuivre



Dans les dernières années, l'azoture de diphénylphosphonate (DPPA),¹⁵⁹ de tosyle (TsN₃)¹⁶⁰ ou de nosyle (NsN₃)¹⁶¹ ont été utilisés comme précurseurs de nitrènes métalliques pour la réaction d'aziridination. Bien que très attrayante d'un point de vue économique et écologique, la dégradation des azotures en présence d'un complexe métallique n'est pas la principale source de nitrène métallique utilisée pour la réaction d'aziridination des oléfines. Ainsi, les iminoiodinanes occupent une place prépondérante pour la préparation des nitrènes métalliques. Synthétisés en 1974 par Abramovitch¹⁶² puis par Yamada,¹⁶³ ils n'ont cessé d'être étudiés et utilisés en présence de divers complexes métalliques (Figure 18).¹⁶⁴

¹⁵⁸ (a) Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950-1951. (b) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

¹⁵⁹ Gao, G. Y.; Jones, J. E.; Vyas, R.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6655-6658.

¹⁶⁰ Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355.

¹⁶¹ Omura, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2060-2061.

¹⁶² Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 340-345.

¹⁶³ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 361-362.

¹⁶⁴ Pour une revue sur l'utilisation des iminoiodinanes voir : Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571-1586.

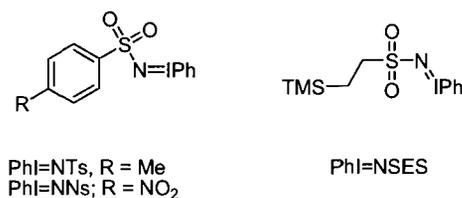
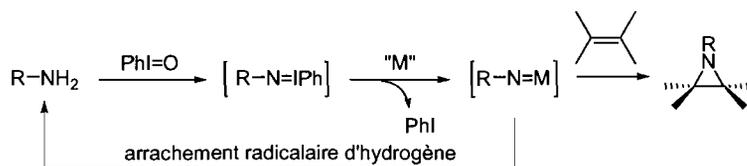


Figure 18. Iminoiodinanes couramment rencontrés dans la littérature¹⁶⁴

Les iminoiodinanes sont des sources de nitrènes très réactives et efficaces. Même si la majorité des méthodes d'aziridination modernes en font usage, il reste néanmoins certains inconvénients à leur utilisation. Ainsi, leur instabilité à l'air et la tendance à polymériser nécessite qu'ils doivent être préparés fraîchement pour une réactivité maximale et une bonne reproductibilité des résultats. L'inconvénient majeur à leur utilisation, contrairement aux autres précurseurs de nitrènes métalliques, est la formation d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène comme sous produit de la réaction. Celui-ci peut notamment rendre difficile la purification de produits non-polaires. Pour palier à quelques-uns de ces problèmes, Dodd a rapporté la synthèse d'aziridines par la préparation *in-situ* de l'espèce iminoiodinane par oxydation d'une sulfonamine par l'iodosylbenzène PhI=O .¹⁶⁵ Un point important à mentionner dans ce cas est que les produits de décomposition par réaction radicalaire d'arrachement d'hydrogène conduisent à la régénération de l'amine de départ (Schéma 40). Cette dernière peut de nouveau se faire oxyder par le réactif d'iode hypervalent présent dans le milieu. Il s'agit possiblement d'une des raisons pour laquelle un excès d'oxydant est souvent utilisé.

Schéma 40. Principe de génération *in-situ* des iminoiodinanes



¹⁶⁵ Dauban, P.; Sanier, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

Pour être complet dans la description des précurseurs de nitrènes utilisés en aziridination, on peut également souligner que les chloramines-T¹⁶⁶ ou leurs équivalents bromés¹⁶⁷ ont également fait l'objet de quelques études mais sans grand succès. Récemment, l'utilisation d'ammoniaque en présence d'eau de Javel et de iode d'ammonium a également permis la formation d'aziridines libres N-H de divers styrènes.¹⁶⁸

b) *Utilisations des métallo-porphyrines et des Salen de ruthénium pour la synthèse énantiosélectives d'aziridines*

Rapportées pour la première fois en 1983 par Groves comme étant efficaces pour le transfert d'un atome d'azote sur le cyclooctène (Équation 33),¹⁶⁹ les métallo-porphyrines sont utilisées pour la formation d'aziridines avec différents métaux dans la cavité centrale (Mn, Fe, Ru, Co)¹⁷⁰ et différentes sources d'azote (ArN₃, DPPA ou iminoiodinane).

¹⁶⁶ (a) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. S.; Challenger, S.; Derrick, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571. (b) Simkhovich, L.; Gross, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8089-8092.

¹⁶⁷ (a) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30-34. (b) Antunes, A. M. M.; Marto, S. J. L.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *Chem. Commun.* **2001**, 405-406.

¹⁶⁸ Varszegi, C.; Ernst, M.; van Laar, F.; Sels, Bert F.; Schwab, E.; De Vos, Dirk E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1477-1480.

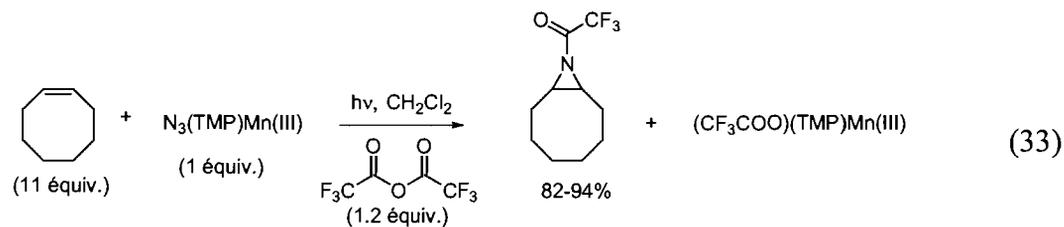
¹⁶⁹ (a) Groves, J. T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073-2074. Pour la caractérisation du complexe N₃(TMP)Mn(III), voir : (b) Hill, C. L.; Hollander, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7318-7319.

¹⁷⁰ **Mn** : (a) Mansuy, D.; Mahy, J. P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163. Pour une étude mécanistique, voir : (b) Zdilla, M. J.; Abu-Omar, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16971-16979.

Fe : (c) Mahy, J. P.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1079-1080. (d) Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907-1910.

Ru : (e) Che, C. M.; Yu, W. Y. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 281-288. (f) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619. Pour une étude mécanistique, voir : (g) Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Macchi, P.; Casati, N.; Cenini, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 4710-4713. (h) Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Piangiolino, C.; Ragaini, F.; Cenini, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6053-6059. (i) Gallo, E.; Buonomenna, M. G.; Vigano, L.; Ragaini, F.; Caselli, A.; Fantauzzi, S.; Cenini, S.; Drioli, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *282*, 85-91.

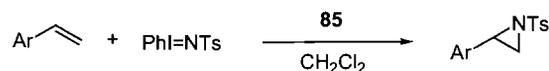
Co : (j) Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193. (k) Gao, G. Y.; Jones, J. E.; Vyas, R.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6655-6658. (l) Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995-1998.



TMP = 5, 10, 15, 20-tétramésitylporphyrine

Seulement quelques exemples de catalyse asymétrique utilisant des métallo-porphyrines pour la formation d'aziridines sont rapportés dans la littérature.^{122b, 127b, 171} Chi-Ming Che a été le premier à utiliser une métallo-porphyrine de manganèse chirale pour la synthèse d'aziridines aromatiques (Tableau 29).¹⁷²

Tableau 29. Aziridination énantiosélective à l'aide de la métallo-porphyrine **85**

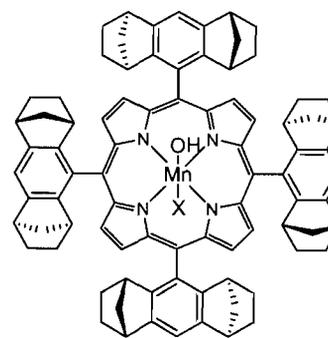


Entrée	Ar	Rdt (%) ^{a,b}	ee (%)
1	Ph	73 ^c	55
2	4-Me-Ph	66	44
3	4-Cl-Ph	47 ^c	51
4	2-Br-Ph	56 ^c	68

^aRatio catalyseur/PhINTs/styrène = 1/200/4000

^bRendements isolés basés sur la quantité de PhINTs utilisée.

^cAjout d'oxyde de 4-phénylpyridine comme additif.



85, X = MeOH

Les énantiosélectivités obtenues sont moyennes et les rendements basés sur la quantité d'iminoiodinane consommée. Les oléfines aliphatiques comportant des protons allyliques conduisent aux produits d'insertion dans le lien C-H allylique. L'étude comprend néanmoins des calculs d'activité du catalyseur (TON : *turn over number*) et une courte étude mécanistique basée sur des absorptions UV-visible. Le même ligand porphyrine utilisé avec le ruthénium comme centre métallique donne des rendements comparables à ceux obtenus avec le complexe de manganèse **85** mais avec des

¹⁷¹ Pour des revues plus spécifiques sur la synthèse d'aziridines énantioenrichies, voir : Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2919.

¹⁷² Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Che, C. M.; Peng, S. M. *Chem. Commun.* **1997**, 2373-2374.

énantiosélectivités beaucoup plus faibles.¹⁷³ Une étude mécanistique très complète a été menée par le groupe de Che sur la réaction d'aziridination des dérivés du styrène et la réaction d'amination par les porphyrines de ruthénium et de manganèse.¹⁷⁴ Les auteurs concluent à un mécanisme radicalaire par l'observation d'une isomérisation partielle des oléfines *Z*-substituées; l'étape cinétiquement déterminante impliquerait la formation du radical, selon une étude des effets de substitution sur l'aromatique.

Marchon et *coll.* ont testé l'aziridination énantiosélective du styrène catalysée par des porphyrines chirales telles que **86** ou **87** (Figure 19). La *N*-tosylaziridine désirée a été obtenue avec de faibles rendements (27-34%) et des énantiosélectivités très modestes (28-57% ee).¹⁷⁵ Les meilleurs résultats d'aziridination énantiosélective sur des dérivés du styrène n'ont été rapportés que très récemment par Zhang en utilisant une métallo-porphyrine de cobalt *D*₂-symétrique **88** (Figure 19).¹⁷⁶

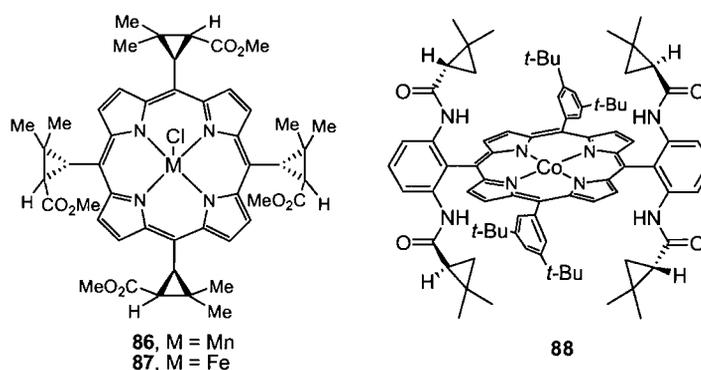


Figure 19. Métallo-porphyrine **86**, **87** et **88**

La méthode utilise le DPPA, commercialement disponible, comme source du nitrène métallique, permettant la formation des aziridines correspondantes protégées par un

¹⁷³ Liang, J. L.; Huang, J. S.; Yu, X. Q.; Zhu, N. Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572.

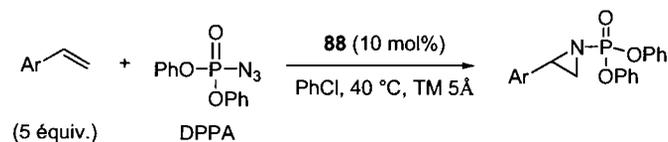
¹⁷⁴ Au, S. M.; Huang, J. S.; Yu, W. Y.; Fung, W. H.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.

¹⁷⁵ Simonato, J. P.; Pecaut, J.; Scheidt, W. R.; Marchon, J. C. *Chem. Commun.* **1999**, 989-990.

¹⁷⁶ Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265

groupement phosphorane, dont la déprotection n'a pas été rapportée dans cet article (Tableau 30).¹⁷⁷

Tableau 30. Étendue de la réaction d'aziridination utilisant le DPPA et le complexe **88**



Entrée	Ar	Rdt (%) ^a	ee (%)
1	Ph	88	37
2	Ph	20 ^b	71
3	4-Me-Ph	58	37
4	4- <i>t</i> -Bu-Ph	77	53
5	4-Cl-Ph	64	6
6	4-F-Ph	39	10
7	4-CF ₃ -Ph	64	44
8	3-NO ₂ -Ph	58	46
9	3-Br-Ph	58	45
10	2-Br-Ph	68	7

^aRendements isolés.

^bAjout de 20 mol% de DMAP comme additif.

Des produits d'excès énantiomériques modestes de 6 à 53% ont été obtenus avec des styrènes diversement substitués. L'excès énantiomérique a pu être considérablement augmenté par ajout de 20 mol% de 4-(diméthylamino)pyridine pour obtenir 71% ee mais au détriment du rendement de la réaction (Tableau 30, entrée 2).

Comme on peut le constater au regard de ces quelques résultats, l'aziridination énantiosélective des oléfines par le transfert du nitrène métallique catalysé par les métallo-porphyrines n'est que peu attrayante. En effet, les excès énantiomériques observés ne dépassent que rarement les 70% ee, les rendements obtenus sont modérés et les substrats rapportés sont tous des dérivés aromatiques. Enfin, la synthèse des

¹⁷⁷ La déprotection d'aziridines protégées par un groupement diméthylphosphorane a été précédemment rapporté par Danishefsky lors de la synthèse totale d'analogues de la Mitomycin, voir : Danishefsky, S.; Berman, E. M.; Ciufolini, M.; Etheredge, S. J.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3891-3898.

porphyrines chirales nécessaires à la réaction comporte plusieurs étapes qui conduisent à des rendements plutôt faibles.¹⁷⁸

Parallèlement aux métallo-porphyrines, des systèmes catalytiques beaucoup plus efficaces et robustes ont été développés ces dernières années. Ainsi, la méthode d'aziridination de Katsuki permet d'obtenir des énantiosélectivités élevées avec des ligands de type Salen, très encombrés, et un centre métallique de ruthénium ou de manganèse.¹⁷⁹

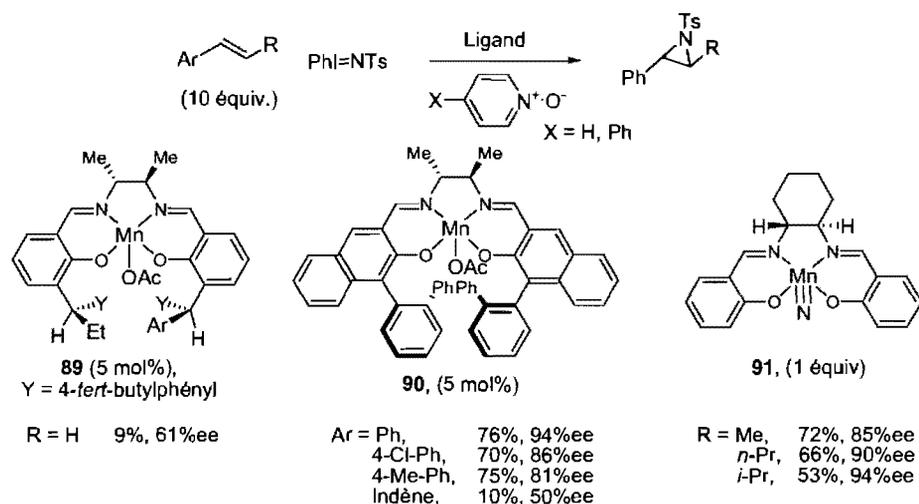
En 1993, Katsuki a rapporté l'utilisation d'un système catalytique de Salen-manganèse **89** permettant d'obtenir la phénylaziridine *N*-tosylée avec des rendements faibles (6-34%) mais les produits pouvaient atteindre 61% d'excès énantiomérique en présence d'oxyde de pyridine (Schéma 41).^{179a} L'optimisation du ligand **90** leur a permis par la suite d'obtenir de bons résultats pour l'aziridination catalytique de quelques oléfines aromatiques et de l'indène.^{179b} L'étude de la même réaction par Komatsu montre que l'utilisation d'un ligand Salen dérivé de la *R,R*-cyclohexyldiamine permet d'obtenir des énantiosélectivités allant de 85% à 94% sur des styrènes *E* β -substitués.¹⁸⁰ Cette méthode est cependant peu attrayante puisqu'elle nécessite une quantité stœchiométrique de complexe de nitrido-manganèse **91**.

¹⁷⁸ Pour la synthèse des porphyrines, voir : (a) Lindsey, J. S.; Wagner, R. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 828. (b) Chen, Y.; Fields, K. B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14718-14719.

¹⁷⁹ Mn : (a) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 469-471. (b) Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245-9248. Ru : (c) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355. (d) Omura, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2060-2061. (e) Kawabata, H.; Omura, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574. (f) Kawabata, H.; Omura, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 248-256.

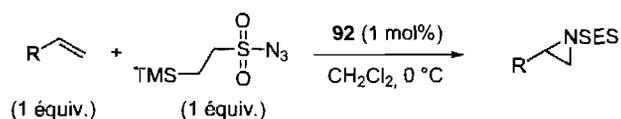
¹⁸⁰ Minakata, S.; Ando, T.; Nishimura, M.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3392-3394.

Schéma 41. Utilisation des ligands de type Salen avec le manganèse ou le ruthénium.



Récemment, Katsuki a rapporté la synthèse d'aziridines chirales avec l'utilisation du complexe de ruthénium **92** (Tableau 31).^{179f} Son système catalytique ne requiert pas d'excès de substrat et une faible quantité de catalyseur permet d'obtenir d'excellents rendements avec un azoture de sulfonyle comme source de nitrène.

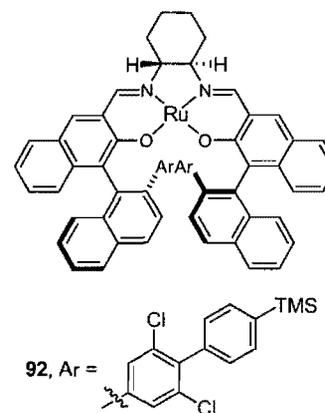
Tableau 31. Aziridination asymétrique avec le complexe **92** et le SESN₃



Entrée	R	Rdt (%) ^a	ee (%)
1	Ph	99	92
2	4-Br-Ph	76	92
3	PhC≡C—	50	99
4	indène	65 ^b	98
5	COOBn	81	99
6	CON(OMe)Bn	85	99

^aRendements isolés.

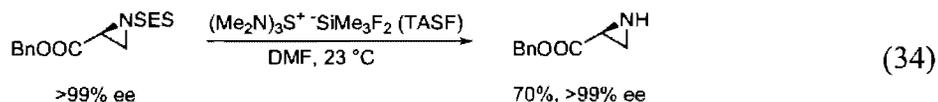
^b5 mol% du catalyseur ont été utilisés.



Les excès énantiomériques obtenus sont excellents et généralement supérieurs à 90%. Les groupements électroattracteurs, tels que les halogénures, font légèrement baisser l'énantiosélectivité de la réaction et les rendements (tableau 31, entrée 2), cependant, des énantiosélectivités élevées ont été obtenues sur les esters ou amides insaturés (entrées 5 et 6). L'indène conduit à l'aziridine protégée correspondante avec un excès

énantiomérique de 98% mais un rendement moyen de 65% en présence de 5 mol% de catalyseur (entrée 4).

Un fait important est la possibilité de déprotection de l'aziridine nouvellement formée dans des conditions douces sans perte d'énantiosélectivité ni ouverture du cycle (Équation 34).



L'excellence de ces derniers résultats montre à quel point le transfert d'atomes d'azote peut être efficace et sélectif avec ce type de catalyseur. Cependant, la complexité du ligand et le nombre d'étapes nécessaires à sa formation limitent son utilisation.

c) Aziridination énantiosélective utilisant un catalyseur de cuivre

Une avancée significative dans le domaine des aziridinations catalytiques a été réalisée par Evans au début des années 1990. Inspiré par les travaux de Kwart et Khan sur l'aziridination du cyclooctène en présence de cuivre(0)¹⁵⁸ et motivé par la découverte de Mansuy sur la génération de nitrènes par les iminoiodinanes,^{170a,c} Evans décida de mettre à profit son expertise sur la réaction de cyclopropanation catalysée au cuivre(I)¹⁸¹ pour la formation d'aziridines avec ce type de réactif.¹⁸² Considérant la réaction d'aziridination comme l'homologue azoté de la réaction de cyclopropanation, Evans a été le premier à décrire l'utilisation efficace de sels de cuivre (I) ou (II) pour le transfert d'azote sur les oléfines.¹⁸² Un mélange de l'iminoiodinane, $\text{PhI}=\text{NTs}$, dans l'acétonitrile

¹⁸¹ Evans a rapporté la première aziridination énantiosélective sur le styrène par les iminoiodinanes et un complexe cuivre(II)-bisoxazoline lors de son étude sur la cyclopropanation énantiosélective, voir : Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.

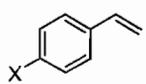
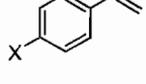
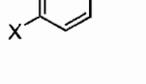
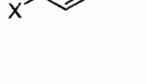
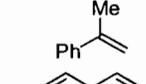
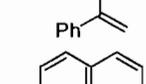
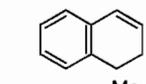
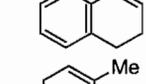
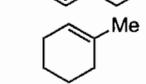
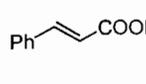
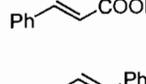
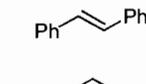
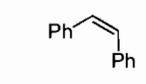
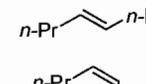
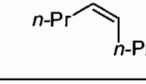
¹⁸² (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746. (b) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.

en présence de 5 équivalents d'oléfine permet de former l'aziridine tosylée avec des rendements de 51 à 95% selon le catalyseur employé (Tableau 32).

Tableau 32. Aziridination catalysée par des sels de cuivre (I) ou (II)

$$\text{PhI=NTs} + \text{R}^1\text{-CH=CH-R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{Cu(I) ou (II) (5-10 mol\%)}} \text{R}^1\text{-CH}_2\text{-CH(R}^1\text{)-N}^{\text{Ts}}$$

(1 équiv.) (5 équiv.)

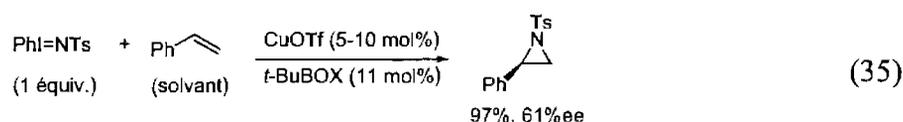
Entrée	Oléfine	Cu	Ratio <i>cis:trans</i>	Rdt (%) ^a
1	X = H	CuClO ₄	-	89
2		Cu(OTf) ₂	-	95
3		CuClO ₄	-	78
4		CuClO ₄	-	83
5		CuClO ₄	-	90
6		CuClO ₄	-	89
7		CuClO ₄	-	78
8		Cu(OTf) ₂	-	73
9		CuClO ₄	-	71
10		Cu(OTf) ₂	-	73
11		Cu(OTf) ₂	-	51
12		CuClO ₄	nd	69
13		Cu(OTf) ₂	nd	75
14		CuClO ₄	5:95	56
15		CuClO ₄	83:17	73
16		CuClO ₄	<5:95	64
17		CuClO ₄	>95:5	78

^aRendements isolés.

Les dérivés *para*-substitués du styrène conduisent à l'aziridine correspondante avec de bons rendements quelque soit le groupement présent sur le cycle aromatique, électroattracteur ou donneur en présence de perchlorate de cuivre(I) (Tableau 32, entrées 1-6). La substitution benzylique du styrène ne fait que légèrement baisser le rendement d'aziridination et 78% de l'hétérocycle a pu être isolé (entrée 7). Les oléfines cycliques réagissent un peu mieux avec les sels de cuivre(II) (entrées 9-11). La stéréospécificité de la réaction est excellente avec les chaînes alkyles (entrées 16-17) alors qu'elle diminue

avec le *cis*-stilbène (entrée 15). Ces derniers résultats permettant de postuler un mécanisme concerté (*vide-infra*).

En 1991, Evans a rapporté la cyclopropanation énantiosélective des oléfines par des composés diazoïques en utilisant les ligands bisoxazolines comme inducteurs chiraux et des sels de cuivre(I) comme centres métalliques.¹⁸¹ Les énantiosélectivités observées sont généralement supérieures à 95% avec de bonnes sélectivités *cis* : *trans*. Lors de cette première communication, Evans présentait déjà la synthèse de la phénylaziridine *N*-tosylée énantioenrichie en présence du ligand bisoxazoline *t*-BuBOX avec un rendement de 97% et 61% ee (Équation 35).

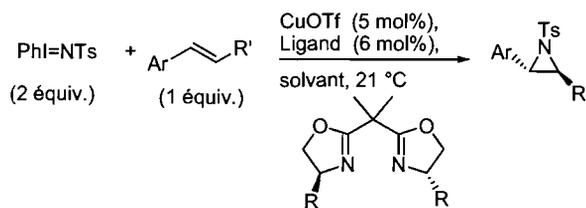


Simultanément, en 1993, Evans¹⁸³ et Jacobsen¹⁸⁴ ont rapporté l'aziridination des oléfines *énantiosélective* et catalysée par le triflate de cuivre(I) avec le PhI=NTs comme source de nitrène. Evans obtient ses meilleurs résultats sur les dérivés cinnamates en présence des ligands bisoxazoline alors que Jacobsen se concentre d'avantage sur les oléfines cycliques avec les ligands de type Salen (Tableau 33 et Schéma 42).

Tableau 33. Système catalytique et asymétrique d'Evans¹⁸³

¹⁸³ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.

¹⁸⁴ Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.



Entrée	Oléfine	Ligand R	Solvant	Rdt(%) ^a	ee(%)
1	Ph-CH=CH-COOR'' R'' = Me	Ph	benzène	63	94
2	Ph-CH=CH-COOR'' R'' = Ph	Ph	benzène	64	97
3	Ph-CH=CH-COOR'' R'' = <i>t</i> -Bu	Ph	benzène	60	96
4	Naph-CH=CH-COOMe	Ph	benzène	76	95
5	Ph-CH=CH-Me	<i>t</i> -Bu	MeCN	62 ^b	70
6	Ph-CH=CH_2	<i>t</i> -Bu	styrène	89	63

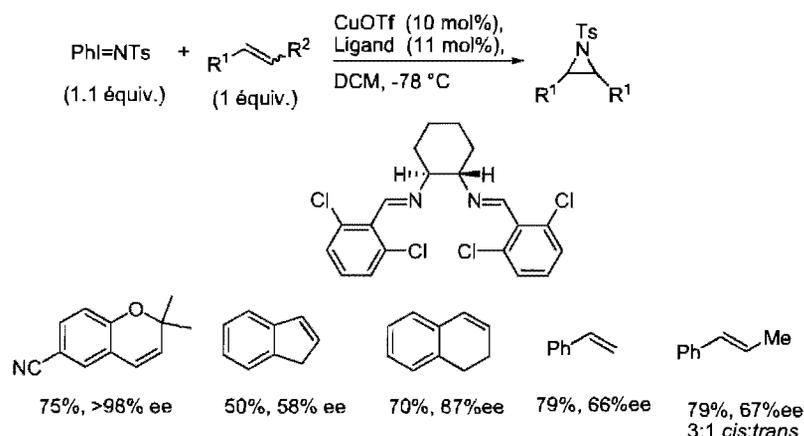
^aRendements isolés. ^bRéaction effectuée à -20 °C.

Ainsi, Evans a obtenu des valeurs d'énantiosélectivités élevées sur les dérivés cinnamates quelque soit le groupement présent sur l'ester avec 5 mol% de catalyseur et 6 mol% de ligand dans le benzène à température ambiante (Tableau 33, entrées 1-4). Les aziridines dérivées du *trans*-méthylstyrène et du styrène ont été obtenues avec 70% et 63% ee respectivement avec la bisoxazoline dérivée de la *tert*-leucine (entrées 5 et 6). Les substrats présentés sont limités aux oléfines conjuguées et Evans précise clairement que les conditions optimales identifiées pour les dérivés cinnamates ne peuvent être extrapolées pour d'autres types d'oléfines. Plus tard, une légère modification du groupement présent sur l'aromatique de l'iminoiodinane par Andersson a permis d'augmenter quelques-uns de ces résultats (86% de rendement et 78% ee sur le styrène).¹⁸⁵

Le système développé par Jacobsen se montre aussi sélectif sur le *trans*-méthylstyrène ou le styrène que celui de Evans (Schéma 42). On peut aussi noter les excellentes valeurs d'excès énantiomériques obtenues pour les aziridines dérivés d'alcènes cycliques à 6 chaînons. L'aziridine protégée par un groupement tosyle dérivé de l'indène n'a pu être obtenue qu'avec 58% ee dans les conditions réactionnelles.

¹⁸⁵ Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3563-3565.

Schéma 42. Système catalytique et asymétrique de Jacobsen¹⁸⁴



Ces deux méthodologies sont donc complémentaires avec une meilleure sélectivité pour les oléfines *Z* dans le cas de Jacobsen. Dans les deux cas présentés, la présence d'un groupement aromatique conjugué à l'alcène s'est avéré nécessaire pour obtenir de bonnes énantiosélectivités. Jacobsen postule, dans le cas précis de l'utilisation des ligands Salen, l'existence d'interactions entre les groupements aromatiques du ligand et du substrat, lesquelles joueraient un rôle prépondérant dans la discrimination faciale des substrats prochiraux.¹⁸⁶

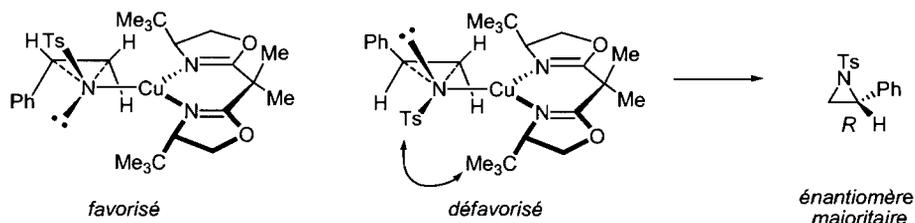
Evans a quant à lui effectué une étude mécanistique sur son système catalytique.¹⁸⁷ Dans sa version de l'aziridination asymétrique avec les ligands bisoxazolines, le cuivre(I) aussi bien que le cuivre(II) permettent d'obtenir des valeurs élevées d'énantiosélectivités. Evans propose que l'espèce active du système soit l'état d'oxydation +2 du cuivre. L'espèce cuivre(I) serait oxydée par l'iminoiodinane présent dans le milieu. Il base son interprétation sur des observations en spectroscopie UV-visible dans laquelle le complexe Cu(I)OTf traité par le PhI=NTs ne donnerait aucune différence notable que son homologue Cu(II) dans les mêmes conditions. Cette proposition est soutenue par l'étude de Perez sur le système utilisant des hydridotrispyrazolylborates, agrémentée de courbes de Hammett qui suggèrent une

¹⁸⁶ (a) Quan, R. W.; Li, Z.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8156-8157. Pour des études sur les interactions CH- π et π - π , voir : (b) Janiak, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3885-3896. (c) Roesky, H. W.; Andruh, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 91-119. (d) Nishio, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6923-6950.

¹⁸⁷ (a) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753. (b) D. M. Barnes, Thèse de Doctorat, Harvard University, 1997.

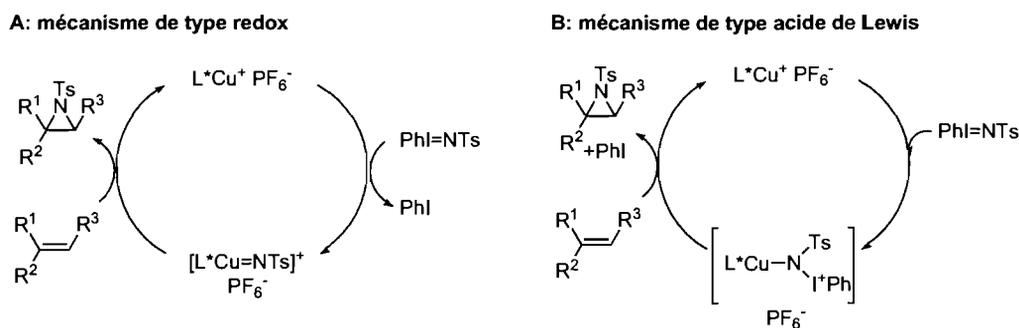
réaction entre l'alcène et une espèce radicalaire électrophile.¹⁸⁸ Evans propose également des modèles pour expliquer les interactions et la formation de l'énantiomère *R* de la phénylaziridine tosylée (Schéma 43).

Schéma 43. États de transition proposés par Evans



Une étude mécanistique très détaillée a également été réalisée par Jacobsen sur son système.¹⁸⁹ Deux cycles catalytiques sont proposés, l'un de type redox (Schéma 44, A) et l'autre de type activation acide de Lewis (Schéma 44, B).

Schéma 44. Mécanismes proposés pour le système de Jacobsen



Par analogie à la réaction de cyclopropanation, pour laquelle l'intervention d'une espèce carbène de cuivre est généralement acceptée, un intermédiaire nitrène de cuivre a également été proposé pour la réaction d'aziridination au cuivre(I) en présence d'iminoiodinane (Schéma 44, A). Une vision alternative impliquerait un rôle acide de Lewis du complexe de cuivre, permettant d'exacerber l'électrophilie de l'azote. Les études cinétiques menées sur le système Cu(I)-bis(imine) ainsi que des expériences

¹⁸⁸ Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.

¹⁸⁹ Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889-5890.

compétitives ont permis de déterminer que le mécanisme redox était le plus probable. Un intermédiaire nitrène-Cu(III) est proposé comme étant l'espèce réactive dans un cycle catalytique Cu(I)/Cu(III).

Récemment, Norrby a décrit une étude utilisant la chimie computationnelle détaillée, en complément de l'étude cinétique réalisée par Jacobsen, en utilisant deux modèles de son système (Figure 20).¹⁹⁰

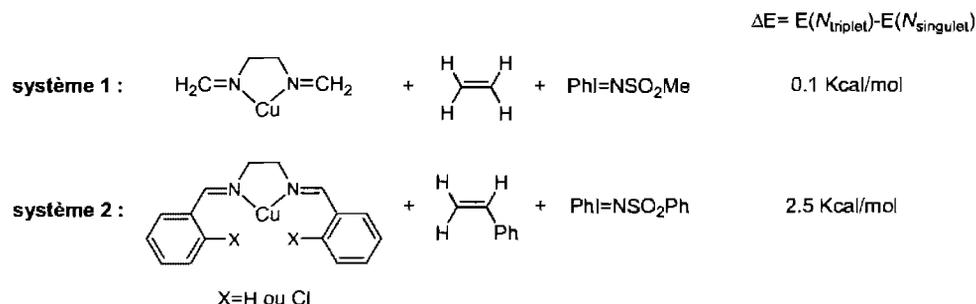


Figure 20. Modèles utilisés par Norrby pour réaliser ses calculs¹⁹⁰

L'évaluation énergétique de plusieurs états de transition et d'espèces indique que le Cu(III) serait l'espèce active du cycle catalytique comme mentionné par Jacobsen. Cependant, la faible différence énergétique entre l'état triplet et singlet du nitrène ne permet pas de trancher sur la nature exacte du transfert du nitrène sur l'oléfine (concerté ou radicalaire). L'étape limitante du cycle catalytique serait la formation de l'espèce **93** (Figure 21).¹⁹¹

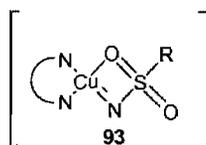


Figure 21. Espèce métallanitrène **93**

¹⁹⁰ (a) Brandt, P.; Sodergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020. Pour une étude très récente sur le mécanisme d'aziridination passant par un cuivre(III), voir : (b) Comba, P.; Lang, C.; Laorden, C. L. d.; Muruganatham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajaczkowski, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-5328.

¹⁹¹ Pour une autre étude mécanistique, voir : (a) Sanders, C. J.; Gillespie, K. M.; Bell, D.; Scott, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7132-7133. (b) Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2001**, 785-786.

Cette dernière étude, corroborant les observations de Jacobsen, constitue l'hypothèse la plus acceptée de nos jours. Ainsi, l'aziridination des oléfines par transfert de nitrènes nécessiteraient la présence d'une espèce cuivre(I), initiant le cycle catalytique d'oxydoréduction Cu(I)/Cu(III).

Devant les résultats très encourageants obtenus par Evans et Jacobsen, de nombreux groupes de recherche se sont penchés sur le problème de l'aziridination énantiosélective des oléfines. Masamune a été l'un des pionniers et a rapporté l'aziridination du styrène avec un rendement de 91% et 88% ee en utilisant une bisoxazoline dérivée du camphre;¹⁹² cependant, ce résultat n'a jamais pu être reproduit.¹⁹³ Des contre-ions chiraux dérivés du BINOL ont été utilisés par Llewellyn afin d'augmenter les énantiosélectivités de la réaction mais sans succès.¹⁹⁴ Plusieurs modifications de ligands ont également été réalisées pour permettre un meilleur transfert de la chiralité au moment de la formation de l'aziridine.¹⁹⁵ Les meilleurs résultats ont été rapportés par Min Shi sur les dérivés cinnamates avec des énantiosélectivités comprises entre 61% et 93%.¹⁹⁶

L'équipe de recherche de Robert Dodd a rapporté en 2001 une méthode intéressante d'aziridination intra- ou intermoléculaire avec des dérivés sulfonamides mais avec des énantiosélectivités faibles sur le styrène (59% ee).¹⁶⁵ Récemment, l'aziridination intramoléculaire énantiosélective de dérivés sulfamates permettant l'accès à des aziridines très fonctionnalisées a été rapportée par cette équipe de recherche (Tableau 34).¹⁹⁷ La génération du nitrène se fait *in-situ* avec 2 équivalents de PhIO comme oxydant. Le système catalytique est similaire à celui de Evans avec 10 mol% d'hexafluorophosphate de cuivre(I) et 5 mol% de *t*-BuBOX.

¹⁹² Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376.

¹⁹³ La reproduction des expériences de Masamune par le groupe de Evans a conduit à la phényl aziridine protégée avec un rendement de 71% et 35% d'excès énantiomérique. Voir aussi référence 187.

¹⁹⁴ Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-4168.

¹⁹⁵ (a) Cho, D.-J.; Jeon, S.-J.; Kim, H.-S.; Kim, T.-J. *Synlett* **1998**, 617-618. (b) Song, J. H.; Cho, D. J.; Jeon, S. J.; Kim, Y. H.; Kim, T. J.; Jeong, J. H. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 893-896. (c) Cho, D.-J.; Jeon, S.-J.; Kim, H.-S.; Cho, C.-S.; Shim, S.-C.; Kim, T.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3833-3848. (d) Shi, M.; Wang, C. J.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, *12*, 3105-3111.

¹⁹⁶ Shi, M.; Wang, C. J. *Chirality* **2002**, *14*, 412-416.

¹⁹⁷ Esteoule, A.; Duran, F.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Synthesis-Stuttgart* **2007**, 1251-1260.

Tableau 34. Aziridination énantiosélective intramoléculaire par les dérivés sulfamates

Entrée	Produit	Rdt (%) ^a	ee (%)	Entrée	Produit	Rdt (%) ^a	ee (%)
1		86	84	4		83	80
2		81	52	5		86	72
3		24	36	6		72	47

^aRendements isolés.

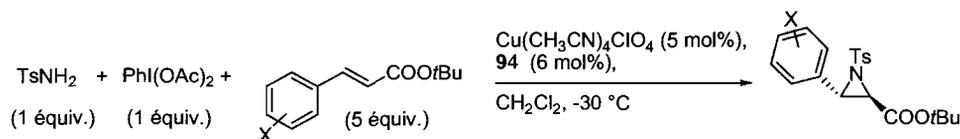
Les rendements sont généralement bons mais les énantiosélectivités sont variables. Ainsi, 84% ee ont pu être obtenus avec l'oléfine substituée par un groupement phényle en position terminale (Tableau 34, entrée 1) alors que seulement 24% de rendement et 36% ee sont obtenus pour l'oléfine terminale substituée par un méthyle (entrée 3). Les auteurs ne donnent aucune explication pour cette baisse de réactivité et d'énantiosélectivité au regard des entrées 4 et 5 qui donnent d'excellents résultats. Enfin, les cycles à sept membres peuvent également être formés mais l'énantiosélectivité de la réaction chute de façon importante (entrée 6). Le développement d'une réaction diastéréosélective d'aziridination intermoléculaire a également été réalisé en utilisant des sulfamates non symétriques.¹⁹⁸ Cet aspect sera développé plus en détail dans le chapitre VI de ce manuscrit.

Les meilleurs résultats d'aziridinations asymétriques sur les dérivés cinnamates et les chalcones ont été rapportés récemment par deux groupes de recherche chinois, Kuiling Ding¹⁹⁹ et Jiayi Xu.^{200,201} Ding utilise un ligand diimine dérivé du D-mannitol

¹⁹⁸ Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.¹⁹⁹ Wang, X. S.; Ding, K. L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568-4575.

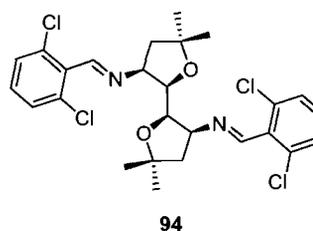
94. La génération *in-situ* de l'iminoiodinane par oxydation de la tosylamine par le diacétoxyiodobenzène (PhI(OAc)₂) et la présence de 5 mol% de son catalyseur lui ont permis d'obtenir des énantiosélectivités allant jusqu'à 97.4% ee (Tableau 35).

Tableau 35. Aziridination énantiosélective des cinnamates par le système de K. Ding¹⁹⁹



Entrée	X	Rdt(%) ^a	ee(%)
1	H	49	96.1
2	4-F	55	95.5
3	4-Cl	45	95.3
4	4-Br	44	95.8
5	4-Me	39	88.3
6	4-OMe	41	74.3 (<i>ent</i>)
7	2-NO ₂	19	97.4 (<i>ent</i>)
8	2,3-OMe	86	75.0

^aRendements isolés.

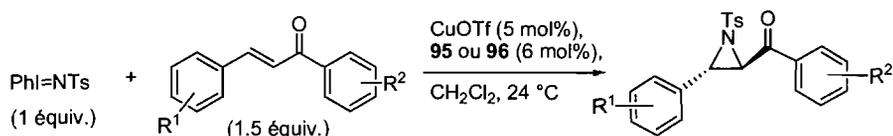


Les rendements obtenus sont moyens mais les énantiosélectivités observées sont très bonnes avec la présence d'halogénure en *para* du cycle aromatique (Tableau 35, entrées 2-4). Le groupement nitro en position *ortho* fait baisser dramatiquement le rendement de la réaction et seulement 19% du produit désiré a pu être isolé (entrée 7).

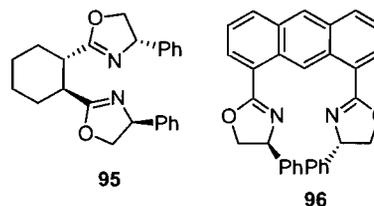
Xu s'intéresse pour sa part à l'aziridination des chalcones avec des bisoxazolines dérivés de l'acide *trans*-cyclohexane-1,2-dioïque **95** ou de l'antracène 1,8-dioïque **96** (Tableau 36).

²⁰⁰ (a) Xu, J. X.; Ma, L. G.; Jiao, P. *Chem. Commun.* **2004**, 1616-1617. (b) Ma, L. G.; Du, D. M.; Xu, J. X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10155-10158. (c) Ma, L. G.; Jiao, P.; Zhang, Q. H.; Xu, J. X. *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 3718-3734. (d) Ma, L. G.; Du, D. M.; Xu, J. X. *Chirality* **2006**, *18*, 575-580. (e) Ma, L. G.; Hao, P.; Zhang, Q. H.; Du, D. M.; Xu, H. X. *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 878-884.

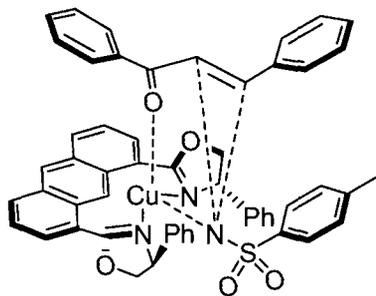
²⁰¹ On peut également citer les travaux de P. Scott, mais ceux-ci conduisent à de moins bons résultats, voir : Gillespie, K. M.; Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P.; Westmoreland, I.; Thickitt, C. P.; Scott, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3450-3458.

Tableau 36. Aziridination énantiosélective des chalcones par le système de Xu²⁰⁰

Entrée	R ¹	R ²	Ligand	Rdt(%) ^a	ee(%)
1	H	H	99	80	96
2	H	H	98	56	91
3	4-F	H	98	62	90
4	3-F	H	98	64	92
5	4-Me	4- <i>t</i> Bu	98	53	89
6	4-Me	4-Me	98	55	99
7	H	4-OMe	98	73	97

^aRendements isolés.

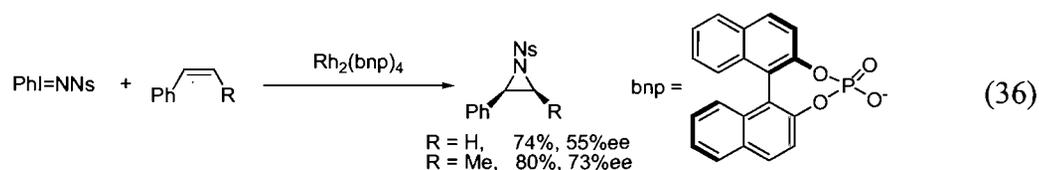
Les groupements fonctionnels permettant d'obtenir de bonnes énantiosélectivités sont généralement placés en position *para* de l'un ou l'autre des cycles aromatiques. Xu a rationalisé les résultats obtenus par l'élaboration d'un état de transition où les interactions d'empilement π - π entre le substrat et le ligand sont prédominantes (Figure 22).

**Figure 22.** État de transition postulé par Xu

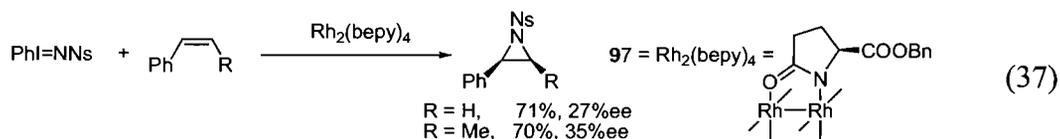
Au regard de tous ces résultats, les nitrènes de cuivre sont les plus utilisés dans le domaine des aziridinations énantiosélectives, mais il en demeure toutefois que d'autres métaux tels que le rhodium ou le fer peuvent également catalyser cette réaction.

d) Catalyse avec des complexes de rhodium et de fer

Dix ans après la communication de Breslow rapportant l'amination de liens C-H par le tétraacétate de dirhodium(II) $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_2]$,²⁰² Müller a réalisé la première aziridination du styrène utilisant ce même catalyseur et un iminoiodinane comme source de nitrène.²⁰³ Très peu de réactions d'aziridination énantiosélective intermoléculaire utilisant des complexes de rhodium ont été rapportées jusqu'à maintenant. Les meilleurs résultats ont été obtenus par Pirrung avec son étude sur le styrène et le β -méthylstyrène (Équation 36).²⁰⁴



Les mêmes expériences réalisées par Doyle avec le ligand bep_y ne donnent pas autant de satisfaction et seulement 27% ee sont obtenus pour la phénylaziridine protégée par un groupement nosyle (Équation 37).^{171c}



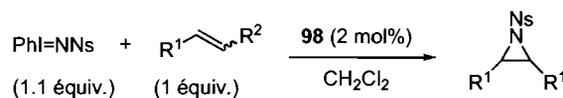
Récemment, le dimère de rhodium(II) $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})$ (**98**) a été rapporté pour l'aziridination de plusieurs types de dérivés styrènes avec de bons rendements.²⁰⁵ La réaction ne nécessite pas d'excès de l'oléfine ni de l'iminoiodinane mais malheureusement, les énantiosélectivités sont relativement faibles (Tableau 37).

²⁰² (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401. (b) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729.

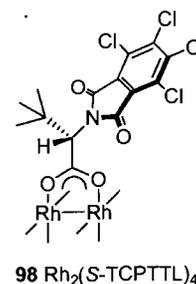
²⁰³ (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548. (b) Moran, M.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2048-2052. (c) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-750.

²⁰⁴ Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.

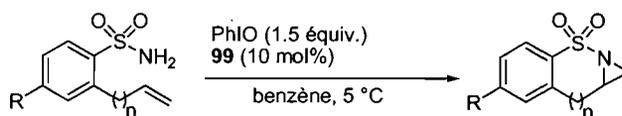
²⁰⁵ Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709-721.

Tableau 37. Aziridination énantiosélective par le $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**98**)

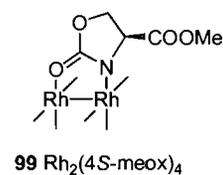
Entrée	Oléfine	Rdt (%) ^a	ee (%)
1	X = CF ₃	96	58
2	OAc	96	36
3	Me	82	19
4	Cl	92	40
5		80	14
6		79	23
7		83	32
8		54	15

^aRendements isolés.

Il y a eu beaucoup d'intérêt pour réaction d'aziridation asymétrique *intramoléculaire* et les travaux de Che avec le $\text{Rh}_2(\text{meox})_4$ (**99**) sont pour l'instant les meilleurs résultats.²⁰⁶ Ainsi, l'utilisation de sulfonamides en présence d'un oxydant tel que le PhIO permet d'obtenir le nitrène métallique nécessaire à la réaction d'aziridation intramoléculaire (Tableau 38).

Tableau 38. Aziridination énantiosélective intramoléculaire catalysée au $\text{Rh}_2(\text{meox})_4$ (**99**)

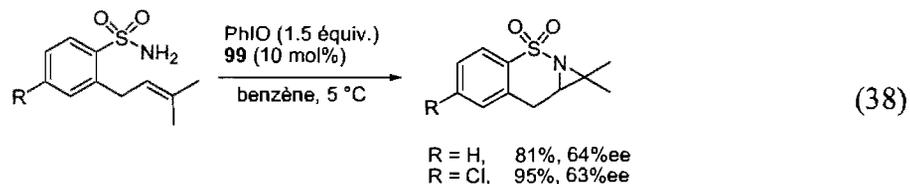
Entrée	R	n	Rdt (%) ^a	ee (%)
1	H	0	90	76
2	H	1	70	57
3	Me	0	71	74
4	Me	1	73	55
5	Cl	1	68	67
6	Br	0	74	75

^aRendements isolés.

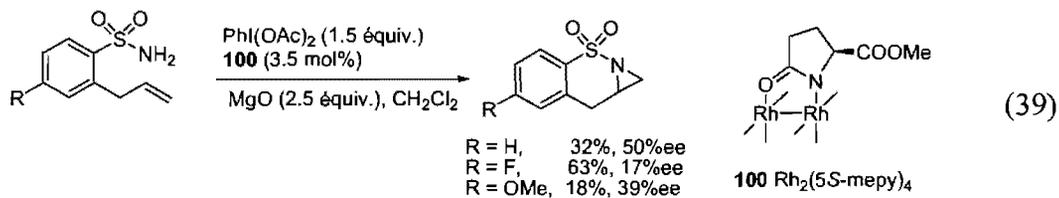
²⁰⁶ Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.

Les rendements d'aziridination sont bons et varient entre 68% et 90%. Des cycles à cinq ou six membres peuvent être formés dépendamment de l'utilisation d'un groupement vinyle ou allyle sur l'aromatique. Les excès énantiomériques sont moyens et 76% ee est le maximum obtenu pour ce type de système.

Les oléfines trisubstituées permettent d'obtenir également les aziridines correspondantes avec de bons rendements et des énantiosélectivités acceptables (Équation 38).



Müller a également travaillé sur l'aziridination intramoléculaire de dérivés sulfamates avec les dimères de rhodium(II).²⁰⁷ Après bon nombre d'essais, le meilleur résultat a été obtenu avec le Rh₂(mepy)₄ mais avec seulement 50% ee et 32% de rendement (Équation 39).

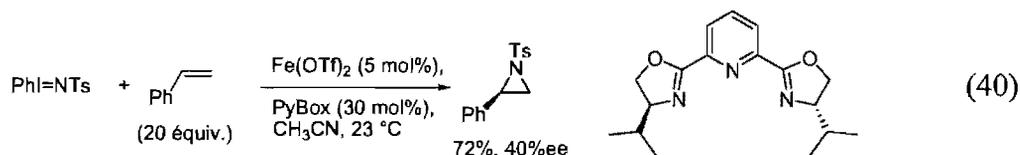


La catalyse asymétrique avec un complexe de fer a également été testée dans les réactions d'aziridination énantiosélective. Les premiers essais racémiques avaient été réalisés par Evans et 63% de la phénylaziridine *N*-tosylé avait été obtenu.^{182b} Carsten Bolm a tout récemment rapporté l'aziridination asymétrique catalysée par un complexe de triflate de fer(II).²⁰⁸ L'étude montre l'activité énantiomérique de plusieurs ligands de type PyBOX.²⁰⁹ La phénylaziridine a été obtenue avec 72% de rendement et 40% d'excès d'énantiomères en utilisant 30 mol% du ligand PyBOX dérivé de la valine et 5 mol% du complexe de fer (Équation 40).

²⁰⁷ Fruit, C.; Muller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.

²⁰⁸ Nakanishi, M.; Salit, A.-F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1835-1840.

²⁰⁹ Pour des revues sur les PyBOX, voir : (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119-3154. (b) Tilliet, M.; Frölander, A.; Levacher, V.; Moberg, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10244-10249.



e) Conclusion

Le cuivre est le métal de transition le plus utilisé dans les réactions d'aziridation d'une part parce qu'il est disponible commercialement à faible coût, mais également pour sa chimio-sélectivité, qui évite le plus souvent les réactions d'insertion du nitrene dans les liens C-H, contrairement aux complexes de rhodiums. Comme on peut facilement le constater au regard de tous ces résultats, la source de nitrene la plus utilisée est sans aucun doute les iminoiodinanes. Ils permettent l'aziridation des oléfines aromatiques ou aliphatiques, cycliques ou linéaires, intra- ou intermoléculairement avec de bons rendements et des énantiosélectivités allant jusqu'à 99% ee. Cependant, la préparation, la manipulation ou le stockage de ceux-ci peuvent poser problème dû au pouvoir oxydant qu'ils possèdent. De plus, la génération d'un équivalent d'iodobenzène comme sous produit est indésirable à grande échelle. Une avancée majeure permettant d'éviter certains inconvénients de la manipulation des iminoiodinanes a été développée par Dodd et l'oxydation d'une amine par le PhIO ou le PhI(OAc)₂ permet leur préparation *in-situ*, mais il reste néanmoins le iodobenzène résiduel généré lors de la réaction. Enfin, un problème intervenant plus tardivement en synthèse organique est la disponibilité fonctionnelle de l'aziridine. Ainsi, ces méthodes utilisant les iminoiodinanes forment majoritairement des aziridines protégées par des groupements tosylo ou nosylo. Ces derniers sont difficilement clivables et des conditions réactionnelles dures sont généralement nécessaires, pouvant dégrader l'hétérocycle nouvellement formé.

Dans ce contexte, le groupe de recherche de la professeure Lebel s'est intéressé à l'élaboration d'une nouvelle source de nitrene, et plus particulièrement dérivée de carbamates *N*-substitués.

Chapitre V

Les N-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes.

Accès aux aziridines libres : déprotection du groupement Troc

La dégradation en milieu basique des *N*-nosyl- ou *N*-tosyloxycarbamates avait auparavant été rapportée comme pouvant former des nitrènes libres.^{156,210} Notre groupe a récemment découvert qu'il était également possible d'obtenir des nitrènes métalliques à partir de cette famille de réactifs.²¹¹

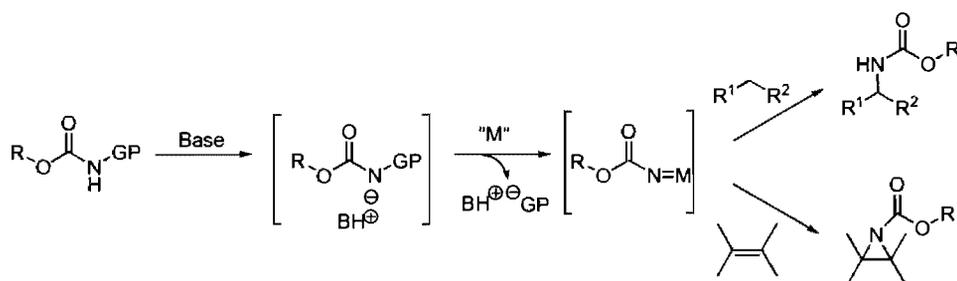
V.1. Les *N*-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes métallique : insertion dans un lien C–H et aziridination

Notre hypothèse de départ était que les *N*-tosyloxycarbamates pouvant réaliser une réaction d' α -élimination en milieu basique, l'ajout d'un métal devrait permettre la formation du nitrène métallique désiré (Schéma 45). Comme vu précédemment, la réactivité particulière de celui-ci lui permet de réaliser plusieurs transformations chimiques intéressantes. D'une part, l'insertion dans un lien C–H saturé et d'autre part l'aziridination des oléfines. Ces deux voies ont donc été étudiées par notre groupe de recherche.

²¹⁰ (a) Seno, M.; Namba, T.; Kise, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3345-3348. (b) Banks, M. R.; Blake, A. J.; Cadogan, J. I. G.; Dawson, I. M.; Gosney, I.; Grant, K. J.; Gaur, S.; Hodgson, P. K. G.; Knight, K. S.; Smith, G. W.; Stevenson, D. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7979-8006. (c) Barani, M.; Fioravanti, S.; Loreto, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3829-3834. (d) Carducci, M.; Fioravanti, S.; Loreto, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3777-3778. (e) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Synthesis-Stuttgart* **2001**, 1975-1978.

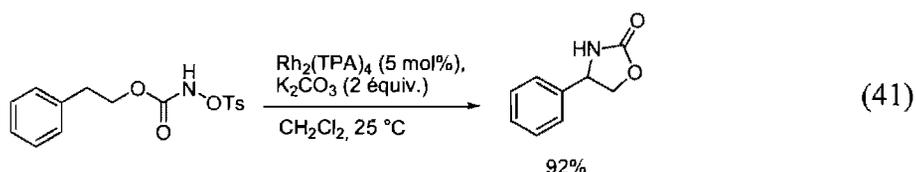
²¹¹ (a) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199. (b) Lebel, H.; Leogane, O.; Huard, K.; Lectard, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 363-375. Pour l'étude d'une version asymétrique, voir : (c) Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642. Pour une étude mécanistique récente ; voir : (d) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230. (e) K. Huard, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2008.

Schéma 45. Nouvelle source de nitrènes métalliques



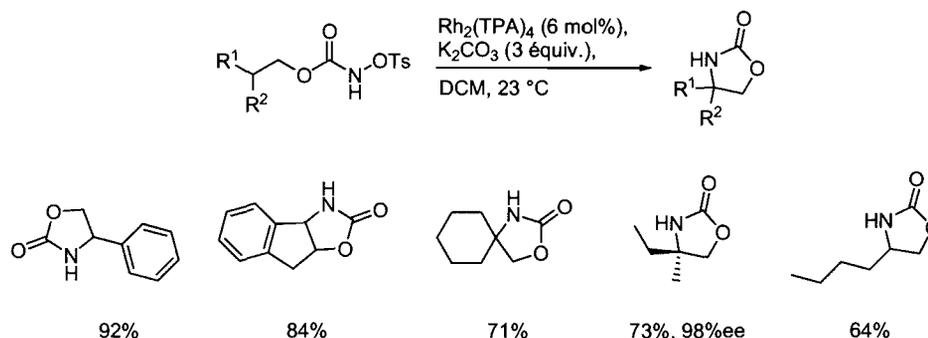
V.1.1 Insertion de nitrènes métalliques dérivés de *N*-tosyloxycarbamates dans les liens C-H

Kim Huard^{211a} a développé une réaction d'insertion d'un nitrène métallique dans un lien C-H en présence d'un dimère de rhodium. L'étude de plusieurs groupements partants sur le carbamate lors de l'insertion intramoléculaire a permis de déterminer que les dérivés sulfonyles étaient les plus actifs, en particulier le groupement tosyloxy (Équation 41).



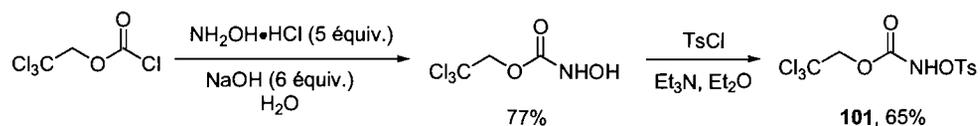
La présence de 2 à 3 équivalents de carbonate de potassium et de 5 mol% de catalyseur permet la formation du nitrène métallique et l'insertion dans le lien C-H benzylique pour conduire à l'oxazolidinone correspondante avec un très bon rendement de 92%. Plusieurs composés ont ainsi pu être soumis à ces conditions réactionnelles et conduire aux produits d'insertions correspondants (Schéma 46).

Schéma 46. Insertion intramoléculaire dans un lien C–H de nitrènes métalliques dérivés de *N*-tosyloxycarbamates



Les rendements isolés sont très bons et une stéréospécificité totale a pu être observée lors de l'utilisation d'un substrat chiral. Une version intermoléculaire de cette réaction a également été développée. La présence d'un groupement électroattracteur non sujet aux réactions d'insertion dans un lien C–H intramoléculaires sur le carbamate était nécessaire et le groupement trichloroéthyle s'est montré le plus efficace. Le précurseur du nitrène le 2,2,2-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**) peut être facilement préparé à partir du chloroformate correspondant par attaque de l'hydroxylamine suivie de la tosylation de l'alcool. Le produit désiré **101** est obtenu avec un bon rendement de 65% sur les deux étapes (Schéma 47).

Schéma 47. Synthèse du 2,2,2-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**)

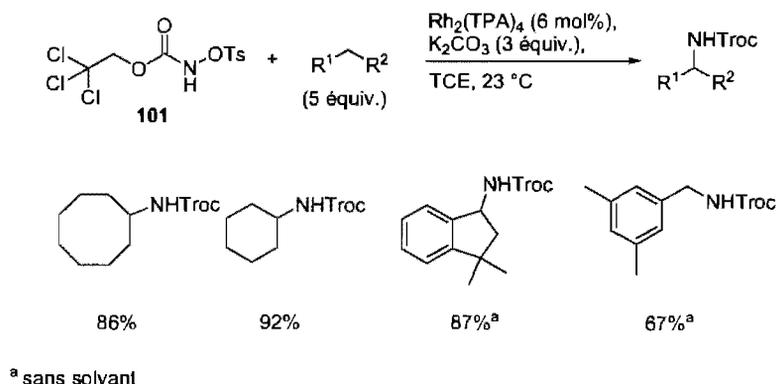


Ce produit est recristallisé dans un mélange hexanes/chloroforme et est apparu très stable thermiquement. Une étude thermogravimétrique (TGA) a montré qu'il ne décomposait qu'à des températures supérieures à 150 °C.

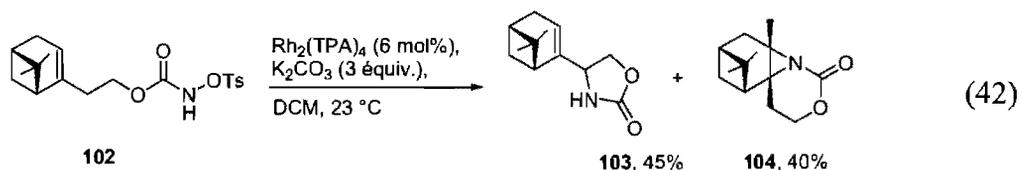
Le trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**) ainsi préparé forme le nitrène métallique en présence de K_2CO_3 et du complexe de rhodium $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$. Des réactions d'insertion

de ce nitrène dans des liens C–H benzyliques voire purement aliphatiques ont été réalisées avec de bons rendements allant de 67 à 92% (Schéma 48).

Schéma 48. Insertion intermoléculaire du nitrène dérivé du trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**)



Comme mentionn\u00e9 plus t\u00f4t (chapitre IV-2-2-c), il est possible que les nitr\u00e8nes m\u00e9talliques d\u00e9riv\u00e9s des dim\u00e8res de rhodium r\u00e9alisent non seulement l'insertion dans un lien C–H mais \u00e9galement l'aziridination des doubles liaisons. Cette derni\u00e8re r\u00e9activit\u00e9 a pu \u00eatre constat\u00e9e sur le compos\u00e9 **102** (\u00c9quation 42).



Les produits d'insertion **103** et d'aziridination **104** ont ainsi pu \u00eatre isol\u00e9s \u00e0 hauteur de 45% et 40% respectivement. Cette observation montrait que les nitr\u00e8nes m\u00e9talliques d\u00e9riv\u00e9s des *N*-tosyloxycarbamates pouvaient former des aziridines en pr\u00e9sence d'une double liaison.

V.1.2 Aziridination d'oléfines avec les *N*-tosyloxycarbamates

Sylvain Lectard²¹² a étudié la réaction d'aziridination des oléfines en utilisant des *N*-tosyloxycarbamates allyliques comme précurseurs de nitrènes métalliques qui ne comportent donc pas de lien C–H susceptible de subir une réaction d'insertion.^{211a-b, 212} La version intramoléculaire de l'aziridination catalytique a été réalisée en présence de 5 mol% d'acétate de rhodium ou d'un complexe de cuivre(II) pyridine (Tableau 39).

Tableau 39. Aziridination intramoléculaire par les complexes de rhodium ou de cuivre

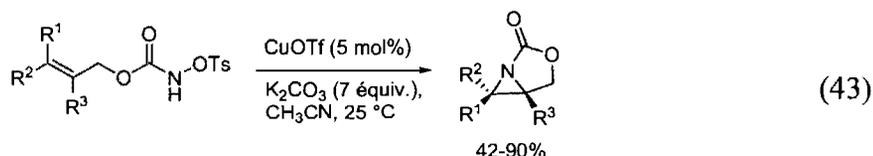
Entrée	Produit	Rdt(%) ^a		Entrée	Produit	Rdt(%) ^a	
		Cu	Rh			Cu	Rh
1		67%	66%	4		79%	79%
2		74%	84%	5		79%	84%
3		62%	-				

^aRendements isolés.

Les rendements obtenus sont bons et comparables avec l'un ou l'autre des catalyseurs utilisés. Les doubles liaisons trisubstituées conduisent aux aziridines correspondantes avec des rendements de 62% à 84% (Tableau 39, entrées 3-5). L'utilisation des complexes de cuivre est un avantage par rapport à celle des complexes de rhodium d'un

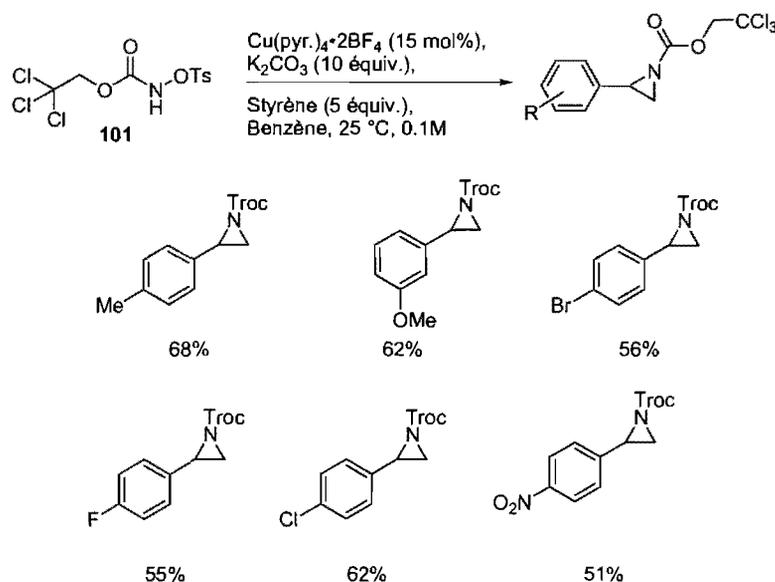
²¹² (a) S. Lectard, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2006. (b) Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.

point de vue économique. Durant cette étude l'équipe de Fleming a publié l'utilisation de complexe de cuivre(I) et des *N*-tosyloxycarbamates allyliques pour l'aziridination des oléfines intramoléculairement.²¹³ La base utilisée est la même que celle décrite précédemment et l'acétonitrile a été utilisé comme solvant (Équation 43).



Sylvain Lectard a ensuite étudié la version intermoléculaire de cette réaction notamment sur les dérivés du styrène. Le cuivre(II) pyridine est une fois de plus utilisé à hauteur de 10 mol% dans le benzène avec le trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**) comme source du nitrène métallique et 5 équivalents de styrène (Schéma 49).

Schéma 49. Aziridination des styrènes par le trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**)



Les rendements d'aziridination sont compris entre 51% avec les groupements électroattracteurs tels que le nitro et 68% avec les groupements électrodonneurs. La particularité de cette réaction est la formation d'une aziridine protégée par un groupement carbamate, plus précisément le Troc (trichloroéthyle carbonyle).

²¹³ Liu, R. M.; Herron, S. R.; Fleming, S. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5587-5591.

Le survol des résultats obtenus dans le groupe de recherche montre à quel point l'utilisation des *N*-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes est un avantage comparé aux iminoiodinanes. Le produit de départ est stable à l'air, peut être conservé plusieurs mois et peut être préparé en quantités importantes. La réactivité du nitrène métallique formé en présence de complexes de rhodium ou de cuivre (I ou II) est excellente et permet la formation des produits d'insertion ou d'aziridination désirés avec de bons rendements. La base utilisée pour la déprotonation est peu onéreuse et le seul sous produit généré est le tosylate de potassium, facilement éliminé par filtration ou lavage aqueux. Enfin, en version intermoléculaire, l'amine ou l'aziridine formées sont protégées par un groupement Troc, potentiellement clivable sous des conditions douces. C'est sur ce dernier point que mes premiers travaux sur les aziridines ont porté.

V.2. Déprotection des aziridines protégé par un groupement Troc

La formation des aziridines protégées par un groupement Troc est un avantage certain à l'utilisation de la méthodologie développée dans notre groupe. La déprotection de ce groupement est potentiellement plus douce que celle des groupements sulfonyles résultant de l'aziridination avec les iminoiodinanes. La valorisation de la réaction d'aziridination énantiosélective que nous allons développer passe donc également par le fait que l'accès à l'aziridine libre N-H pourra être réalisé dans des conditions douces.

V.2.1 Éléments bibliographiques

Les fonctions azotées peuvent être protégées de plusieurs manières selon les conditions réactionnelles qu'elles ont à supporter.²¹⁴ Les groupements sulfonyles tels que les tosyyles ou les nosyyles sont couramment employés pour protéger les amines vis-à-

²¹⁴ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry, 2nd ed.*; Wiley interscience: New York, 1991. (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: New York, 2003.

vis des conditions basique, acide, d'hydrogénolyse ou encore de réduction. La déprotection de ces groupements a été étudiée par de nombreux groupes et une grande variété de conditions réactionnelles est maintenant connue pour briser le lien N-S. Les méthodes utilisant des métaux dissous peuvent être employées comme le sodium ou le lithium dans l'ammoniaque,²¹⁵ les amalgames Na/Hg,²¹⁶ des acides forts comme HBr,²¹⁷ HF.pyridine dans l'anisole²¹⁸ ou HClO₄ dans l'acide acétique.²¹⁹ Plus récemment des réactions radicalaires ont vu le jour, mettant en jeu le lithium ou sodium naphthalène dans le THF²²⁰ ou le magnésium dans le méthanol sous sonication,²²¹ permettant d'adoucir un peu ces conditions.

Comme on a pu le constater, les méthodes d'aziridination énantiosélective conduisent le plus souvent à l'hétérocycle protégé par un groupement sulfonyl. La tension de ces cycles associée à la présence d'un groupement électroattracteur nécessite donc des conditions de déprotection bien particulières. Andersson a testé plusieurs de ces méthodes de déprotection sur des aziridines sulfonées (Schéma 50).²²²

²¹⁵ (a) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2367–2371. (b) Schultz, A. G.; McCloskey, P. J.; Court, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6496–6502. (c) Pettit, G. R.; Kadunce, R. E. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4566–4570.

²¹⁶ Chavez, F.; Sherry, A. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2990–2992.

²¹⁷ Jordis, U.; Sauter, F.; Siddiqi, S. M.; Ku"enburger, B.; Bhattacharya, K. *Synthesis* **1990**, 925–930.

²¹⁸ Oppolzer, W.; Bienayme, H.; Genovois-Borella, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9660–9661.

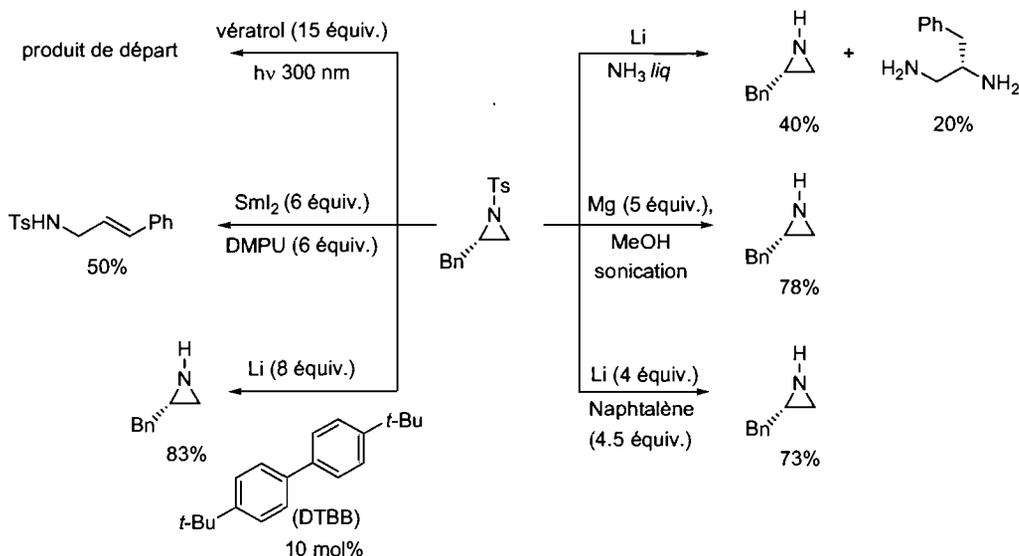
²¹⁹ Kudav, D. P.; Samant, S. P.; Hosangandi, B. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1185–1187.

²²⁰ (a) Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368. (b) Ji, S.; Gortler, L. B.; Waring, A.; Battisti, A. J.; Bank, S.; Closson, W. D.; Wriede, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5311–5312. (c) Closson, W. D.; Ji, S.; Schulenberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 650–657.

²²¹ (a) Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Chem. Commun.* **1997**, 1017–1018. (b) Nadir, U. K.; Krishna, R. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 737–739.

²²² Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455–9461.

Schéma 50. Déprotection de la *N*-tosylbenzylaziridine



Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le magnésium dans le méthanol sous sonication ou avec 8 équivalents de lithium métallique en présence de 10 mol% de DTBB dans le THF qui ont permis d'isoler l'aziridine désirée avec 78% et 83% respectivement. Malheureusement, ces méthodes ne sont pas générales et les résultats varient beaucoup d'un substrat à l'autre. La dégradation de l'aziridine est le plus souvent observée avec l'ouverture du cycle. Les méthodes d'aziridination couramment utilisées ont donc le désavantage de fournir un produit avec une faible utilité synthétique.

La méthode d'aziridination intermoléculaire développée dans le groupe permet de former toutes une gamme d'aziridines protégées par un groupement carbamate.²¹² Avant nos travaux, aucune méthode pour cliver un groupement Troc sur une aziridine n'avait été rapportée. Cependant, diverses conditions réactionnelles sont connues pour le clivage des Troc sur d'autres types d'amines.²¹⁴ Ainsi, les sels de zinc dans un mélange THF/H₂O à pH 5.5 – 7.2 (clivage sélectif du Troc en présence de Boc ou benzyle) peuvent conduire à l'amine libre avec d'excellents rendements.²²³ Bon nombre de méthodes utilisent des méthodes radicalaires pour la déprotection du groupement Troc avec l'utilisation d'amalgames cadmium-plomb²²⁴ ou zinc/plomb.²²⁵ Avery a développé

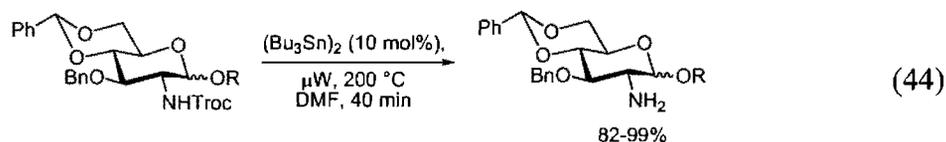
²²³ Just, G.; Grozinger, K. *Synthesis* **1976**, 457-458.

²²⁴ Dong, Q.; Eric Anderson, C.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5681-5682.

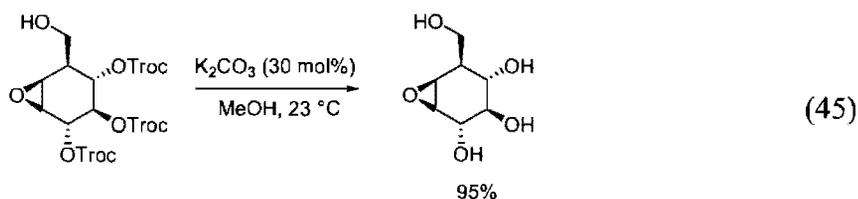
²²⁵ Overman, L. E.; Freerks, R. L. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2833-2835.

une méthodologie de déprotection des amines exclusivement aromatiques par de l'indium métallique en présence de chlorure d'ammonium dans un mélange EtOH/H₂O.²²⁶ Les rendements obtenus sont excellents avec un minimum de 66% sur les substrats présentés.

Des conditions radicalaires sont également compatibles dans certains cas de la chimie glycosidique et la présence de 10 mol% de (Bu₃Sn)₂ dans la DMF à 200 °C sous micro-ondes permet de cliver sélectivement le groupement Troc en présence d'un acétal et d'un benzyle (Équation 44).²²⁷



L'utilisation de 40 équivalents de zinc en poudre dans une solution aqueuse d'acétate d'ammonium a permis de déprotéger sélectivement une amine-Troc avec 92% de rendement lors de la synthèse totale de la (-)-Virginiamycin M₂.²²⁸ Enfin, Trost a utilisé une méthode très douce de déprotection du groupement Troc sur un alcool secondaire pour la synthèse du Cyclophellitol (Équation 45).²²⁹



La présence de 30 mol% de carbonate de potassium dans le méthanol lui permet d'obtenir un excellent rendement de 95% pour la triple déprotection du substrat. Les conditions sont faiblement nucléophiles et ne conduisent pas à l'ouverture de l'époxyde présent.

Toutes ces méthodes de déprotection du groupement Troc ont été rapportées avec des amines ou des alcools mais jamais avec des aziridines. Le problème restait donc

²²⁶ Mineno, T.; Choi, S.-R.; Avery, M. *Synlett* **2002**.

²²⁷ (a) Tokimoto, H.; Fukase, K. *Glycobiology* **2004**, *14*, 1200-1200. (b) Tokimoto, H.; Fukase, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6831-6832.

²²⁸ Schlessinger, R. H.; Li, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301-3302.

²²⁹ Trost, B. M.; Patterson, D. E.; Hembre, E. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3768-3775.

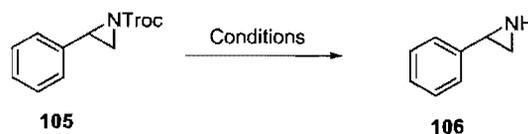
entier et certaines optimisations allaient être nécessaires pour permettre d'obtenir une aziridine N-H de manière efficace.

V.2.2 Étude de la déprotection du groupement Troc sur les aziridines

La fragilité des aziridines, en particulier des aziridines aromatiques, comparativement aux amines ne permet pas l'utilisation de conditions réactionnelles dures telles que HCl ou HBr à reflux ou n'importe quelles conditions acide. En effet, la protonation de l'azote ne ferait que renforcer sa tendance à l'ouverture par un nucléophile (alcool, eau). Des conditions basiques ou neutres sont donc requises.

Les premiers essais qualitatifs nous ont montré que l'utilisation des conditions réactionnelles développées par Trost permettait la déprotection de l'aziridine **105** (Tableau 40, entrée 3).²²⁹

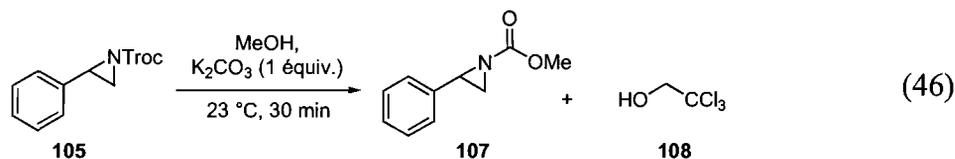
Tableau 40. Étude qualitative de la déprotection de l'aziridines **105**



Entrée	Conditions	Résultats ^a
1	Zn (40 équiv.), NH ₄ OAc (aq.) THF, 16h, 23 °C	105
2	MeOH, BF ₃ .Et ₂ O, 16h, 23 °C	105
3	MeOH, K ₂ CO ₃ (0.3 équiv.), 16h, 23 °C	106 ≤10%

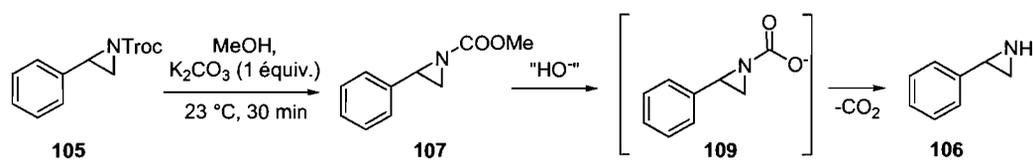
^aDéterminé par RMN ¹H

Le faible rendement observé est dû à la formation du sous produit issu de la transestérification du groupement protecteur. Ainsi, on peut observer la formation du carbamate méthylique **107** lorsque que l'aziridine **105** est mise en présence de carbonate de potassium dans le méthanol (Équation 46).



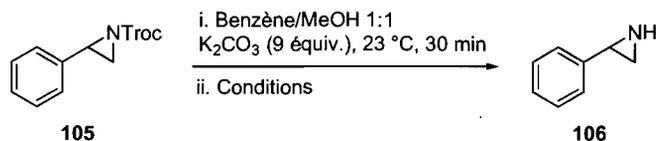
Pour remédier à ce problème, nous avons décidé d'ajouter une source d'ion hydroxyde au milieu réactionnel pour permettre la formation de l'acide carbamique correspondant, qui par décarboxylation spontanée conduirait à l'aziridine libre **106** (Schéma 51).

Schéma 51. Formation de l'aziridine **106** par decarboxylation



Dans un souci de développement d'une séquence en un seul-pot aziridination-déprotection, nous avons décidé, de réaliser l'optimisation de cette dernière étape dans le solvant d'aziridination. Ainsi, l'utilisation de 9 équivalents de carbonate de potassium dans le mélange benzène/méthanol 1:1 à température ambiante pendant 30 minutes permet de former quantitativement le carbamate **107**. L'ajout de différentes quantités d'eau à diverses températures nous a permis d'obtenir l'aziridine libre **106** désirée (Tableau 41).

Tableau 41. Optimisation de la déprotection de l'aziridine **105**.

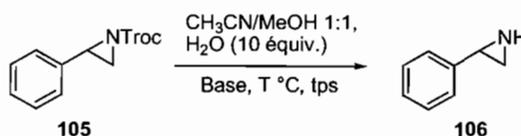


Entrée	"OH" (équiv.)	T °C	tps (hres)	Rdt (%) ^a
1	H ₂ O (3)	60 °C	1	34%
2	H ₂ O (10)	reflux	5	56%
3	H ₂ O (50)	reflux	5	55%
4	H ₂ O (300)	reflux	5	30%
5	LiOH•H ₂ O (2)	reflux	5	44%

^aRendements isolés.

L'ajout de 10 équivalents d'eau au milieu réactionnel à reflux après la formation de l'ester méthylique **107** permet d'isoler 56% de l'aziridine libre **106** sans présence de produit d'ouverture (Tableau 41, entrée 2). L'utilisation de 300 équivalents d'eau nuit à la réaction et seulement 30% du produit désiré a pu être isolé (entrée 4). Une autre source comme l'hydroxyde de lithium hydraté a également été testé à reflux (entrée 5). Sous ces conditions réactionnelles, 44% de l'aziridine **106** a pu être isolé. Ces résultats étaient très encourageants et nous avons décidé de changer de solvant réactionnel pour tenter d'augmenter l'efficacité de la réaction. Le solvant choisi devait être miscible avec le méthanol et permettre une bonne homogénéité du milieu avec la présence d'eau. L'acétonitrile permet cette compatibilité et a été testé dans la réaction; les résultats sont présentés dans le Tableau 42.

Tableau 42. Déprotection de l'aziridine **105** dans l'acétonitrile



Entrée	Base (5 équiv.)	T °C	tps	Rdt (%) ^a
1	K ₂ CO ₃	reflux	20h	23%
2	LiOH•H ₂ O	23 °C	5h	74%

^aRendements isolés.

Le carbonate de potassium utilisé comme base à reflux de l'acétonitrile ne permet d'obtenir l'aziridine **106** qu'avec un faible rendement de 23% (Tableau 42, entrée 1). Néanmoins, l'utilisation d'hydroxyde de lithium hydraté conduit au produit désiré avec un bon rendement de 74% après 5 heures à température ambiante en présence de 10 équivalents d'eau dans un mélange 1:1 CH₃CN/MeOH. Ces conditions réactionnelles sont donc les plus efficaces pour la déprotection du groupement Troc sur les aziridines aromatiques avec la formation exclusive de l'aziridine libre correspondante sans ouverture de celle-ci.^{212b}

L'extension à d'autres aziridines a pu être également réalisée dans des conditions réactionnelles identiques (Tableau 43).

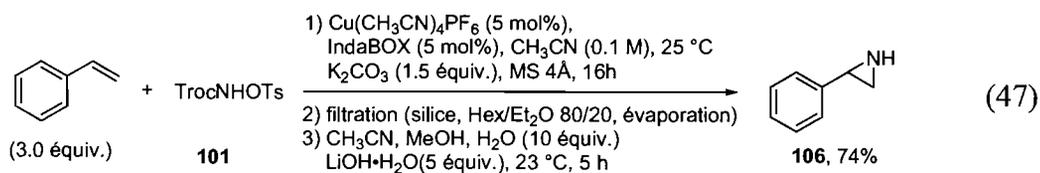
Tableau 43. Étendue de la réaction de déprotection des aziridines

Entrée	Aziridine	Produit	Rdt (%) ^a
1	 110	113	91%
2	 111	114	92%
3	 112	115	82%

^aRendements isolés.

L'aziridine **110** possédant un groupement nitro en position *para* du cycle aromatique conduit à son homologue N–H **113** avec un excellent rendement de 91% (Tableau 43, entrée 1). Le déplacement de ce groupement en position *mé*ta conduit à l'aziridine libre **114** correspondante avec un rendement de 92% (entrée 2). Enfin, la présence d'un chlore en *ortho* du cycle aromatique ne nuit pas à la réaction et 82% de la 2-chlorophényle aziridine (**115**) ont pu être isolés (entrée 2).

Les aziridines protégées par un groupement Troc n'étant pas particulièrement stables sur gel de silice, nous avons décidé de réaliser une réaction en un seul-pot d'aziridation-déprotection sans purification de l'intermédiaire. Les conditions d'aziridation employées sont celles développées lors de la partie énantiosélective présenté au chapitre VI et les conditions de déprotection sont identiques à celles précédemment décrites (Équation 47).



Après la déprotection, l'aziridine libre **106** a pu être isolée avec un rendement global de 74% à partir du *N*-tosyloxycarbamate **101** sans purification du composé intermédiaire

protégé. Une filtration sur une petite quantité de silice est cependant nécessaire pour éliminer les sels de cuivre, néfastes à la réaction de déprotection.²³⁰

V.2.3 Conclusion

Les possibilités offertes par l'utilisation du trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**101**) comme précurseur de nitrènes pour la réaction d'aziridination intermoléculaire sont donc multiples et la déprotection de celui-ci est un atout de plus pour la méthodologie développée. L'accès aux aziridines libres correspondantes est donc facilité par l'utilisation de conditions réactionnelles douces non destructrices.

Toutes ces observations nous ont tout naturellement motivé à développer une version asymétrique de la réaction catalytique d'aziridination des styrènes. L'étude de plusieurs catalyseurs de cuivre, de ligand chiraux ainsi que des *N*-tosyloxycarbamates diversement substitués sera présentée.

²³⁰ Les sels de cuivre ont montré une certaine acidité de Lewis vis-à-vis des aziridines lors de réactions contrôlées, qui pourraient catalyser une ouverture en position benzylique.

Chapitre VI

Aziridinations intermoléculaires énantiosélectives catalysées par un complexe de cuivre

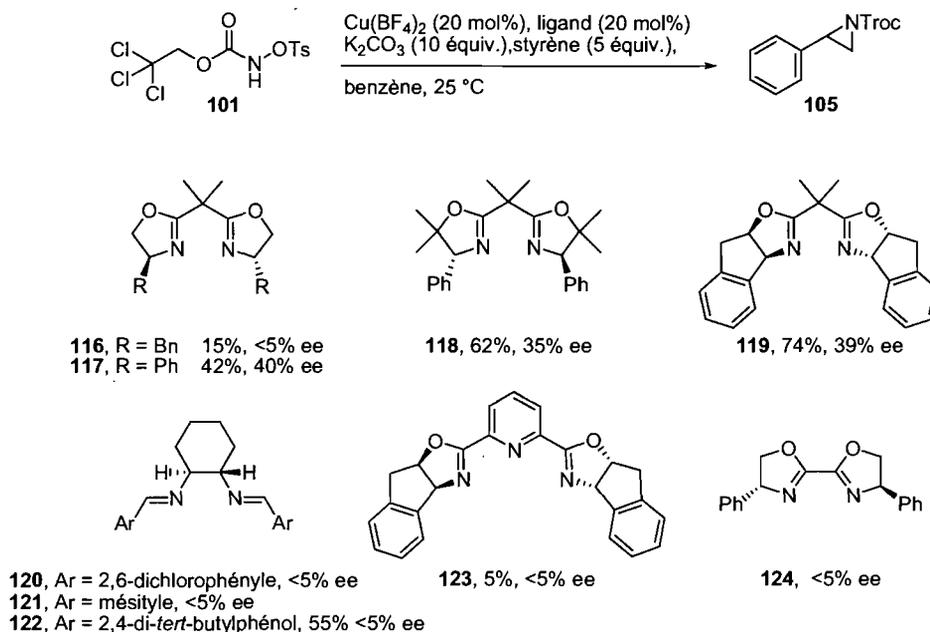
Comme vu précédemment, la formation des aziridines chirales est un sujet sur lequel de nombreux groupes de recherche se sont penchés. Les limitations dues à l'utilisation et la manipulation des iminoiodinanes ont poussé notre groupe de recherche à développer une méthode d'aziridination intermoléculaire énantiosélective basée sur la découverte récente des *N*-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes métalliques.

VI.1 Études préliminaires

La disponibilité commerciale des complexes de cuivre, leur stabilité et leur faible coût en font des complexes de choix pour le développement de méthodologies de synthèse. Leur combinaison avec des ligands chiraux tels que les bisoxazolines ou Salen permet généralement d'obtenir de très bons résultats en synthèse asymétrique.

Les premiers essais d'aziridinations énantiosélectives avec les *N*-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes métalliques sur les styrènes ont été réalisés par Sylvain Lectard.^{212a} Divers ligands bisimines et bisoxazolines ont été testés dans la réaction d'aziridination avec le cuivre(II) tétrafluoroborate [Cu(BF₄)₂] comme catalyseur (Schéma 52). La réaction a été réalisée dans le benzène à 25 °C en présence de 10 équivalents de carbonate de potassium et 5 équivalents de styrène.

Schéma 52. Premiers essais d'aziridinations énantiosélectives sur le styrène^{212a}



Les ligands bisimines aromatiques tels que les ligands **120**, **121** ou **122** ne donnent aucune énantiosélectivité avec un rendement moyen de 55% lorsque le ligand dérivé du 2,4-di-*tert*-butylphénol (**122**) est utilisé. Les ligands bisoxazolines donnent de meilleurs résultats et l'aziridine **105** a pu être isolée avec un rendement de 42% et une énantiosélectivité de 40% en présence de 20 mol% du ligand **117**. L'ajout du groupement *gem*-diméthyle en position β sur la bisoxazoline **118** permet d'augmenter le rendement de la réaction mais malheureusement pas son énantiosélectivité. Le meilleur rendement d'aziridination a été obtenu avec l'indaBOX **119** avec 74% et une énantiosélectivité de 39%. Enfin, le ligand pyBOX **123** dérivé de l'indanol ne donne que des traces d'aziridine et aucune énantiosélectivité. D'autres ligands chiraux, couramment utilisés en synthèse asymétrique, ont également été testés. Ainsi, des ligands tels le BINAP, la spartéine, la diphosphine mono-oxydée (BozPhos)²³¹ ou dérivé du BINOL n'ont pas permis d'obtenir de conversion ni d'énantiosélectivité sur la réaction d'aziridination du styrène.

²³¹ (a) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Cote, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261. (b) Cote, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525-6528. (c) Cote, A.; Desrosiers, J.-N.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 1-4. (d) Desrosiers, J.-N.; Cote, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 5-17. (e) Cote, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771-2773.

En tenant compte de ces premières expériences, j'ai débuté l'optimisation de ces conditions réactionnelles dans le but d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction d'aziridination.

VI.2 Le cuivre(II) comme catalyseur de la réaction d'aziridination énantiosélective

Evans a montré que les complexes de cuivre(I) aussi bien que les complexes de cuivre(II) pouvaient catalyser la réaction d'aziridination énantiosélective avec de très bonnes énantiosélectivités (chapitre IV.2.2 c).¹⁸³ Le système développé au sein de notre groupe utilise également un sel de cuivre(II) comme catalyseur de la réaction racémique. Nous nous sommes donc d'abord penchés sur ce type de complexes pour catalyser la réaction énantiosélective.

La présence d'un ligand sur le cuivre permet l'accélération de la réaction comme a pu le montrer Jacobsen dans sa méthodologie d'aziridination énantiosélective.¹⁸⁹ Sylvain Lectard avait également remarqué cette augmentation de réactivité et avait déterminé que le complexe $\text{Cu}(\text{pyr})_4(\text{BF}_4)_2$ était le plus actif pour la réaction d'aziridination intermoléculaire.^{212a} Ainsi, nous avons décidé d'utiliser cette observation dans l'élaboration du système énantiosélectif.

Les doublets des pyridines étant fortement liés au métal, il n'était pas possible d'utiliser le $\text{Cu}(\text{pyr})_4(\text{BF}_4)_2$ et de déplacer ses ligands dans le milieu. Nous avons donc choisi le cuivre(II) tétrafluoroborate $[\text{Cu}(\text{BF}_4)_2]$ comme catalyseur.

La modularité des ligands Salen est exceptionnelle et permet d'obtenir facilement une large gamme de ligands.²³² Dans le but de conserver l'accélération observée par la présence de ligands pyridine sur le cuivre, nous nous sommes tournés vers l'utilisation

²³² Canali, L.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 85-93.

de ligands du type Salen comportant deux cycles pyridiniques tel que le Chxn-Py-Al (**125**) (Figure 23).²³³

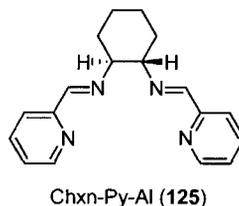
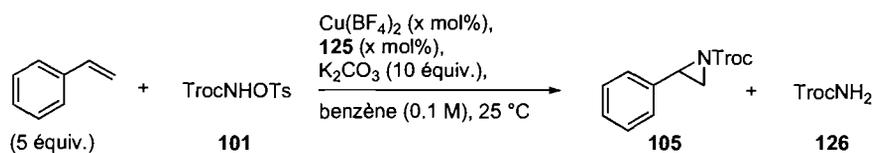


Figure 23. Structure du ligand Chxn-Py-Al (**125**)

Les premiers essais avaient pour but de déterminer le ratio cuivre:ligand optimal ainsi que la quantité nécessaire d'espèce catalytique présente dans le milieu. Les tests d'aziridination ont été effectués sur le styrène en présence de 10 mol% de $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ et de 10 équivalents de carbonate de potassium dans le benzène à 25 °C (Tableau 44). Rappelons que le sous produit majeur de la réaction d'aziridination est le carbamate **126** issue de l'arrachement radicalaire de d'hydrogène par le nitrène métallique dans son état triplet.

Tableau 44. Évaluation de la capacité catalytique et énantiosélective du ligand **125**



Entrée	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ (mol%)	125 (mol%)	Ratio ^a 105:126	ee ^b (%)
1	10	10	2:1 (23%)	rac.
2	10	20	1:2 (7%)	nd
3	20	20	1.6:1	nd

^aDéterminé par RMN ¹H, rendements isolés entre parenthèses.
^bDéterminé par HPLC chirale.

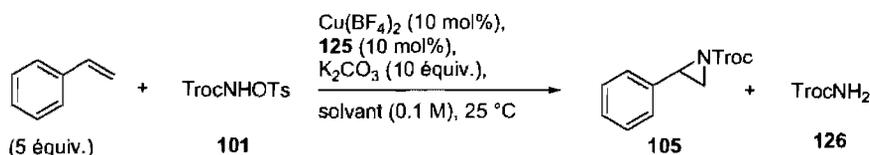
L'utilisation de 10 mol% de $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ avec une quantité égale du ligand **125** conduit à l'aziridine désirée **105** avec un ratio **105:126** de 2:1 et un rendement isolé de 23%

²³³ (a) Belokon, Y. N.; North, M.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Maleev, V. I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2491-2498. (b) Schoumacker, S.; Hamelin, O.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8110-8116. (c) Zhang, Y.; Xiang, L.; Wang, Q.; Duan, X.-F.; Zi, G. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1246-1254.

(Tableau 44, entrée 1). L'énantiosélectivité de la réaction est cependant nulle et seul le produit racémique a été obtenu. La variation de la quantité de ligand n'a pas permis d'augmenter ce résultat (entrées 2 et 3).

Le changement du solvant aromatique apolaire pour des solvants beaucoup plus dissociants tels que l'acétonitrile (Tableau 45, entrée 1) ou le dichlorométhane (entrée 2) n'a pas permis non plus d'obtenir de bonnes conversions avec le ligand **125**.

Tableau 45. Essais de solvants avec le ligand **125**



Entr\u00e9e	Solvant	Ratio 105:126^a
1	CH ₃ CN	1.5:1
2	DCM	1:1

^aD\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H.

Devant les r\u00e9sultats d\u00e9cevants obtenus avec le complexe de cuivre(II) et les ligands test\u00e9s par S. Lectard ou moi-m\u00eame dans plusieurs conditions r\u00e9actionnelles, nous avons d\u00e9cid\u00e9 d'utiliser le m\u00eame m\u00e9tal \u00e0 son degr\u00e9 d'oxydation le plus bas pour la suite de l'\u00e9tude. En effet, les r\u00e9sultats obtenus par de nombreux groupes de recherche ainsi que les \u00e9tudes th\u00e9oriques sur le sujet montrent que le cuivre(I) est plus propice au d\u00e9veloppement d'une m\u00e9thodologie d'aziridination \u00e9nantios\u00e9lective (chapitre IV.2.2 c).

VI.3 \u00c9tude de la r\u00e9action d'aziridination \u00e9nantios\u00e9lective catalys\u00e9e par un complexe de cuivre(I)

Le cuivre(I) utilis\u00e9 dans la r\u00e9action d'aziridination n'est probablement pas l'esp\u00e8ce qui permet le transfert du nitr\u00e8ne sur l'ol\u00e9fine. Comme le postulent Jacobsen,¹⁸⁹

Norrby^{190a} et très récemment Comba,^{190b} un cuivre(III) serait l'espèce réactive du système catalytique, formant l'espèce Cu(III)=NR par un cycle d'oxydo-réduction Cu(I)/Cu(III). Le nitrène métallique résultant n'étant probablement pas très stable,²³⁴ de nombreux paramètres peuvent donc influencer sa réactivité. Le type de ligand, le solvant ou encore la température ont donc été considérés afin de déterminer le système le plus efficace d'un point de vue énantiosélectivité mais également réactivité.

VI.3.1. Optimisation du type de ligand et de solvant

Les ligands chiraux présents dans le milieu réactionnel ont un double rôle. D'une part ils modulent la densité électronique autour du métal, qui va avoir une influence sur l'efficacité de la catalyse, et d'autre part, ils permettent une discrimination faciale de la réaction sur des substrats pro-chiraux. Un autre paramètre important à considérer lors d'une optimisation est le solvant réactionnel. Il peut influencer les interactions entre les espèces présentes dans le milieu réactionnel (métal, ligand, substrat, réactif) qui ont des effets très significatifs sur les excès énantiomériques de la réaction.²³⁵

L'étude de ces deux paramètres a été menée simultanément avec le styrène comme substrat d'optimisation (Tableau 46). Le dimère de triflate de cuivre(I) complexé au benzène [(CuOTf)₂·C₆H₆] a tout d'abord été choisi comme source métallique en présence d'une quantité équimolaire de ligand chiral et de 5 équivalents de styrène. Trois types de ligands différents ont été utilisés pour évaluer le plus efficace et sélectif d'entre eux. Les Salen (**120** et **121**) avaient été déterminés par Jacobsen comme étant les plus efficaces dans sa réaction d'aziridination et l'indaBOX **119** donnait les meilleurs résultats lors des premiers essais de Sylvain Lectard avec le cuivre(II). Ceux-ci ont donc été choisis pour l'optimisation préliminaire. L'influence des groupements pyridines sur

²³⁴ Le carbamate correspondant à l'arrachement radicalaire d'hydrogène ou les produits de dimérisation peuvent être de bons indicateurs de cette instabilité.

²³⁵ Pour une discussion générale sur les effets de solvant, voir : Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Third Edition*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

le ligand a été déterminée avec l'utilisation du ligand **125**. Enfin, des solvants chélatants, apolaires ou polaires ont été utilisés lors de cette optimisation.²³⁶

Tableau 46. Détermination du type de ligand et du solvant

Entrée	Solvant	Ligand	Ratio 105:126 ^a	ee(%) ^b
1	Benzène	125	1:2	rac.
2	DCM	119	126	-
3	DCM	121	1:1	rac.
4	DCM	125	1: 2.25	nd
5	CH ₃ CN	119	2.3:1	17
6	CH ₃ CN	120	2:1	22
7	CH ₃ CN	121	1:1	nd
8	Bz/CH ₃ CN	119	126	-
9	DME	119	126	-
10	THF	119	126	-
11	Dioxane	119	126	-

indabox (**119**)

Chxn-Py-Al (**125**)

120, Ar = 2,6-dichlorophényl
121, Ar = mésityle

^aDéterminé par RMN ¹H. ^bDéterminé par HPLC chirale.

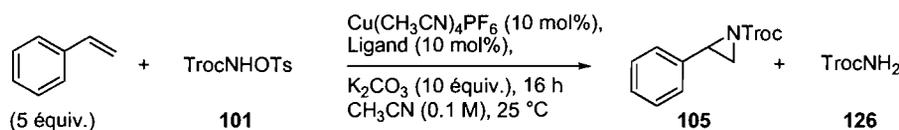
Les solvants apolaires comme le benzène ($\epsilon_r = 2.27$) permettent difficilement la solubilisation des complexes métalliques et la réactivité obtenue avec ceux-ci est faible (Tableau 46, entrée 1). Le produit racémique a été obtenu avec le ligand Chnx-Py-Al **125**. L'augmentation du pouvoir dissociant du milieu avec le dichlorométhane comme solvant ($\epsilon_r = 8.93$) ne permet pas d'obtenir l'aziridine désirée quelque soit le ligand utilisé (entrées 2-4). Le dichlorométhane ne semble pas stabiliser le nitrène métallique puisque seul le carbamate **126** est obtenu avec le complexe de cuivre dérivé de l'indaBOX **119** (entrée 2). Les groupements pyridine présents sur le ligand **125** ne permettent pas la formation de l'aziridine et le carbamate **126** est obtenu majoritairement (entrée 4). Néanmoins, l'acétonitrile ($\epsilon_r = 35.94$) conduit à l'aziridine **105** avec un ratio

²³⁶ La polarité des solvants les plus courants peut être définie de plusieurs manières. L'une d'elles est basée sur la normalisation de Reichardt où l'eau a un facteur $E^N_T = 1.000$ et le cyclohexane de 0.006 par exemple. L'autre paramètre mieux connu est la constante diélectrique ϵ_r . Cette dernière sera utilisée dans ce manuscrit.

de 2.3:1 en présence de 10 mol% d'indaBOX **119** (entrée 5). L'énantiosélectivité obtenue est cependant faible avec 17%. Evans a également pu observer que les solvants polaires tels que CH₃CN ou MeNO₂ favorisaient la réaction d'aziridination par augmentation de la cinétique réactionnelle, évitant ainsi la dégradation du nitrène par des temps de réaction trop longs.¹⁸¹ Le ligand Salen **120** ayant deux groupements 2,6-dichlorophényles conduit à l'aziridine dans des ratios et énantiométries similaires à celles observées plus tôt (entrée 6). Les solvants éthers comme le THF ($\epsilon_r = 7.58$), l'éther diméthylique ($\epsilon_r = 4.20$) et le dioxane ($\epsilon_r = 2.21$) ne donnent pas l'aziridine **105** mais uniquement le produit de dégradation **126** (entrées 9–11). Le mélange de solvants benzène/acétonitrile ne permet pas non plus d'obtenir l'aziridine protégée **105** (entrée 8).

L'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile) cuivre(I) [Cu(CH₃CN)₄PF₆] est un autre complexe de cuivre(I) cationique communément employé en catalyse qui est relativement plus stable à l'air que le triflate de cuivre(I). Nous avons donc testé ce complexe dans l'acétonitrile en présence des ligands indaBOX **119** ou Salen **120** (Tableau 47).

Tableau 47. Aziridination avec le Cu(CH₃CN)₄PF₆ comme catalyseur



Entrée	Ligand	Ratio 105:126 ^a	ee(%) ^b
1	120	126	-
2	119	20:1	15
3	119	1.6:1	26 ^c
4	-	126	-

^aDéterminé par RMN ¹H. ^bDéterminé par HPLC chirale.
^cRéaction conduite à 0 °C.

Le ligand Salen **120** utilisé avec cette source de cuivre(I) n'a pas permis d'obtenir l'aziridine **105** (Tableau 47, entrée 1). Le ligand indaBOX **119** conduit cependant à l'aziridine avec un excellent ratio de 20 :1 et une énantiométrie de 15% dans ces conditions réactionnelles (entrée 2). La dissociation du centre métallique et de son contre-ion tend donc à améliorer la réactivité du nitrène métallique. La diminution de la

température permet l'augmentation de l'énantiosélectivité jusqu'à 26% ee mais avec une chute de la réactivité du nitrene métallique envers l'oléfine (entrée 3).

Une réaction contrôle sans ligand a été menée pour vérifier l'existence ou non d'une réaction d'aziridination racémique par le cuivre seul, qui pourrait avoir lieu après une éventuelle décomplexation du ligand. Cependant, uniquement le carbamate **126** a été observé par RMN du proton (entrée 4). Cette expérience nous montre donc la nécessité d'avoir un ligand sur le cuivre pour le transfert du nitrene sur l'oléfine. Ceci permet également de juger de l'efficacité de l'induction d'énantiosélectivité des ligands directement sans être biaisé par un phénomène de réactions parallèles non sélectives.

Le ligand indaBOX **119** et le $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})\text{PF}_6$ ont donc été retenus pour la suite de l'optimisation ainsi que l'acétonitrile comme solvant de réaction à température ambiante.

VI.3.2. Optimisation des conditions réactionnelles

a) Stœchiométrie des réactifs

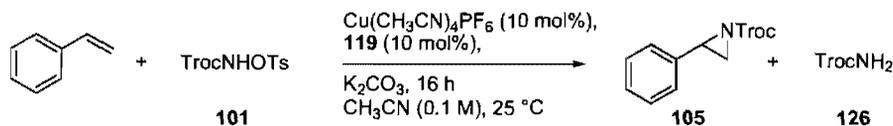
Les conditions réactionnelles ayant évolué par rapport à celles initialement décrites par Sylvain Lectard, il était donc nécessaire de redéfinir les quantités de base et de styrène dans le milieu.

Le carbonate de potassium n'est pas soluble dans le benzène précédemment utilisé et la réaction d'aziridination se passait probablement à l'interface solide-liquide. L'utilisation de l'acétonitrile permettant une plus grande solubilité de la base dans le milieu réactionnel, une diminution de sa stœchiométrie serait donc envisageable.

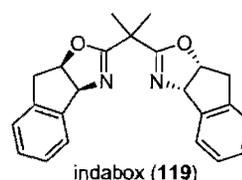
L'autre point important à considérer est l'utilisation d'un large excès du substrat alcène. En effet, plusieurs méthodologies d'aziridination, y compris celle développée au sein du groupe, utilisent 5 équivalents de styrène pour obtenir de bonnes conversions. Cependant, bon nombre de styrènes ne sont pas commerciaux et l'usage de ceux-ci en quantité plus faible serait un avantage de plus à notre méthode.

Les réactions d'optimisation ont été effectuées dans l'acétonitrile en présence de 10 mol% de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ et 10 mol% d'indaBOX **119** (Tableau 48).

Tableau 48. Optimisation des quantités de base et de styrène



Entrée	K_2CO_3 (équiv.)	Styrène (équiv.)	Ratio 105:126 ^a
1	10	5	20:1
2	3	5	10:1
3	1.1	5	12.5:1
4	1.1	3	9:1
5	1.5	3	12:1 ^b
6	1.1	1.5	1.7:1 ^b
7	1.1	1.1	1.1:1 ^b
8	1.5	3	2:1 ^{b,c}



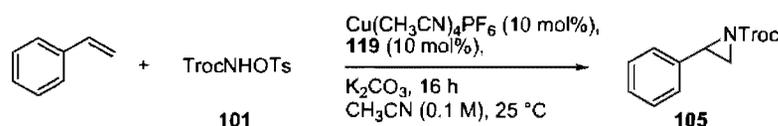
^adéterminé par RMN ¹H. ^bAjout du TrocNHOTs **101** avec un pousse seringue sur 2h dans l'acétonitrile (0.25M).
^cRéaction à 0.25 M

L'utilisation de 10 équivalents de carbonate de potassium et 5 équivalents de styrène nous donne un excellent ratio **105:126** de 20:1 (Tableau 48, entrée 1). La diminution de la base de 10 à 1.1 équivalents permet de conserver une bonne réactivité du nitrène métallique avec un ratio de 12.5:1 (entrée 3). Le nombre d'équivalents de styrène présent dans le milieu est important pour éviter les réactions secondaires non productives comme la dimérisation ou la formation du carbamate **126**. Ainsi, l'utilisation de 3 équivalents de styrène et 1.1 équivalent de base fait diminuer le ratio **105:126** à 9:1. L'addition goutte-à-goutte du *N*-tosyloxycarbamate **101** dissout dans le solvant (0.25 M) sur une période de deux heures, pour une génération lente du nitrène métallique, permet de retrouver un bon ratio (entrée 5). Enfin, l'emploi d'un léger excès des réactifs ne suffit pas à obtenir une réaction efficace (entrée 7). La concentration du milieu réactionnel à 0.25 M donne un moins bon résultat, la viscosité du milieu pouvant en être une explication (entrée 8).

D'autres carbonates tels que Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , BaCO_3 ou CaCO_3 ont également été testés dans la réaction, mais aucune amélioration n'a été constatée et les rendements d'aziridination variaient entre 10% et 19%.

La stœchiométrie des différents protagonistes de la réaction est un paramètre important à considérer lors du développement d'une méthodologie. Ainsi, nous avons décidé de faire varier les quantités de styrène, de *N*-tosyloxycarbamate **101** et de base les uns par rapport aux autres (Tableau 49).

Tableau 49. Étude de la stœchiométrie des réactifs

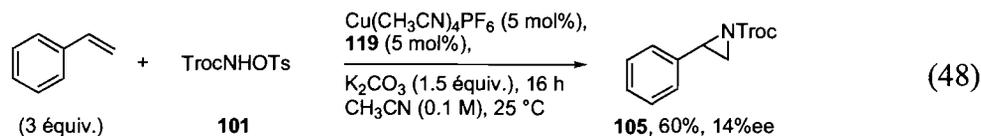


Entrée	Styrène (équiv.)	TrocNHOTs (équiv.)	K_2CO_3 (équiv.)	Rdt(%) ^a
1	3.0	1.0	1.5	62
2	1.0	2.0	1.0	20
3	1.0	2.0	3.0	25

^aRendements isolés de **105** basé sur le réactif limitant. Addition de **101** sur 2 h.

Initialement, une quantité de 3 équivalents de styrène et 1.5 équivalents de K_2CO_3 permettaient d'obtenir un rendement de l'aziridine protégée **105** de 62% basé sur le *N*-tosyloxycarbamate **101** (Tableau 49, entrée 1). Une quantité stœchiométrique de base et de styrène en présence d'un excès du précurseur de nitrène **101** ne donne que 20% de l'aziridine désirée (entrée 2). La génération d'un excès du nitrène métallique (2 équivalents) par rapport au styrène ne permet pas d'augmenter le rendement de la réaction et seulement 25% d'aziridine ont pu être isolés (entrée 3).

Enfin, la quantité du catalyseur de cuivre a pu être diminuée à 5 mol% contre les 10 mol% précédemment utilisés sans réelle perte de rendement (équation 48). L'excès énantiomère du produit est de 14%.



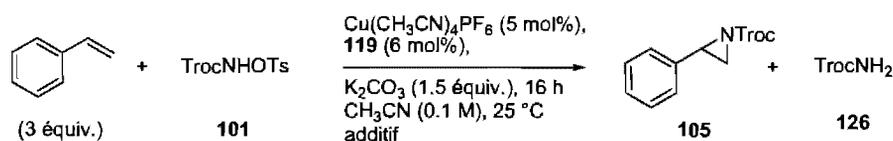
À ce stade de l'optimisation, nous avons donc pu diminuer la quantité de carbonate de potassium nécessaire, ce qui rend le milieu moins hétérogène. La quantité de styrène a pu être abaissée à 3 équivalents, ce qui évite l'utilisation d'un large excès de réactif pouvant être onéreux ou nécessitant quelques étapes de synthèse. Enfin, la quantité de catalyseur nécessaire a pu être diminuée de moitié et le temps d'addition ajusté à deux heures permet l'augmentation de la proportion d'aziridine par rapport à celle du carbamate.

Un paramètre pour le moment ignoré est la quantité d'eau nécessaire ou tolérée dans le milieu réactionnel. L'acétonitrile et l'eau étant miscibles, la quantité d'eau contenue dans le solvant peut varier et influencer la réactivité du nitrene. Nous avons donc étudié son influence sur la réaction d'aziridation.

b) Influence de la quantité d'eau dans le milieu réactionnel

La présence d'eau ne nuit pas nécessairement à l'existence ou à la réactivité d'un nitrene. Pour preuve, Kim Huard de notre groupe de recherche, a montré que la présence d'eau dans le milieu réactionnel était nécessaire à la réaction d'insertion dans un lien C-H catalysée par un dimère de rhodium. En effet, lorsque réalisée sur quelques grammes de substrat, l'eau contenue dans le solvant de réaction (dichlorométhane) n'est plus suffisante et il est nécessaire d'ajouter 10% d'eau à la réaction pour obtenir une conversion complète.²³⁷ Même si le système catalytique est relativement différent, le même *N*-tosyloxycarbamate est cependant utilisé comme précurseur de nitrene métallique. Nous avons donc entrepris d'étudier également l'influence de l'eau sur la réaction (Tableau 50).

²³⁷ Kim Huard; Hélène Lebel, *Org. Synth.* **2008**, accepté.

Tableau 50. Influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel

Entr\u00e9e	CH ₃ CN	Additif	K ₂ CO ₃	Ratio 105:126 ^a
1	non anhydre	-	non anhydre	4:1
2	anhydre	5% H ₂ O	non anhydre	0.4:1
3	anhydre	-	anhydre	8:1
4	anhydre	TM 4\u00c5	anhydre	12:1 (82%)
5	anhydre	TM 3\u00c5	anhydre	8:1

^aD\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H, rendements isol\u00e9s entre parenth\u00e8ses. Addition de **101** sur 2 h.

L'utilisation d'ac\u00e9tonitrile non distill\u00e9 et de carbonate de potassium non-\u00e9tuv\u00e9, donne un ratio **105:126** de 4:1 (Tableau 50, entr\u00e9e 1). L'ajout d'une quantit\u00e9 de 5% d'eau en volume au solvant anhydre inhibe la r\u00e9action (entr\u00e9e 2). Des conditions anhydres de solvant et de base permettent de retrouver une bonne r\u00e9activit\u00e9 (entr\u00e9e 3). L'ajout de tamis mol\u00e9culaire 4 \u00c5 pour obtenir des conditions strictement anhydres, permet d'obtenir l'aziridine **105** avec un rendement de 82% (entr\u00e9e 4). Enfin, on peut signaler que l'usage d'un tamis mol\u00e9culaire 3 \u00c5 ne donne pas de meilleur r\u00e9sultat (entr\u00e9e 5).

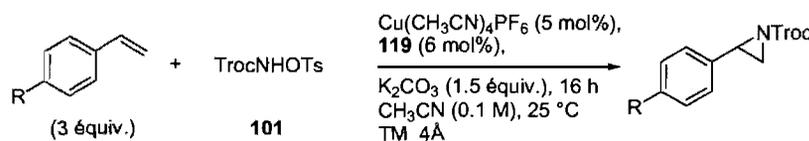
Les conditions strictement anhydres avec la pr\u00e9sence de tamis mol\u00e9culaire 4 \u00c5 donnant les meilleurs r\u00e9sultats, elles ont donc \u00e9t\u00e9 retenues pour la suite de l'optimisation.

c) *Choix du substrat d'optimisation*

Bien que commercialement disponible, le styr\u00e8ne a \u00e9t\u00e9 reconnu par Evans comme n'\u00e9tant pas le substrat refl\u00e9tant le mieux l'efficacit\u00e9 des syst\u00e8mes catalytiques \u00e9nantios\u00e9lectifs en aziridination.¹⁸³ En effet, il donne toujours les m\u00eames r\u00e9sultats en terme d'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 ou de rendement quelque soit le complexe de cuivre, de mangan\u00e8se, de fer ou de rhodium utilis\u00e9 dans des solvants polaires ou non. Nous avons donc tenu compte de cette observation et avons d\u00e9cid\u00e9 d'utiliser un autre styr\u00e8ne pour l'optimisation de l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action. Des styr\u00e8nes substitu\u00e9s en position

para ont été choisis, afin d'éliminer le paramètre d'encombrement stérique pouvant influencer la discrimination faciale dans l'état de transition (Tableau 51).

Tableau 51. Détermination du substrat d'optimisation



Entrée	R	Produit	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	H	105	82	15
2	OMe	127	- ^c	-
3	NO ₂	110	85	46

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.
^cUniquement le carbamate **126** a été obtenu.

Le 4-méthoxystyrène ne permet pas d'obtenir l'aziridine correspondante et seulement le carbamate **126** a été obtenu (Tableau 51, entrée 2). Par contre, le 4-nitrostyrène conduit à l'aziridine protégée correspondante **110** avec un excellent rendement de 85% et une énantiosélectivité de 46% ee (entrée 3). Un groupement électroattracteur en position *para* du cycle aromatique semble donc favoriser l'aziridination contrairement au groupement électrodonneur. Le 4-nitrostyrène a donc été choisi comme substrat d'optimisation pour le reste de l'étude.

D'autres oléfines telles que l'indène, l'acétate vinylique ou le cinnamate d'éthyle ont été testés mais uniquement le carbamate **126** résultant de la dégradation du nitrène métallique a été obtenu.

Après l'optimisation des conditions opératoires et réactionnelles, nous nous sommes intéressés à l'aspect énantiosélectif de la réaction en commençant par l'étude de la géométrie du ligand utilisé.

VI.3.3. Optimisation du ligand chiral

Les bisoxazolines ont été déterminées précédemment comme étant les plus efficaces dans le transfert de chiralité lors de la réaction d'aziridination avec les *N*-tosyloxycarbamates. Le nombre de carbones entre les deux oxazolines, la présence ou

non de groupements sur le carbone pontant ou encore la nature de l'encombrement stérique en position α de l'azote, sont autant de paramètres pouvant être modifiés sur le squelette de la bisoxazoline et qui influence l'énantiosélectivité de la réaction.²³⁸

a) *Influence de l'angle de pont*

Complexé avec un métal, les bisoxazolines forment une structure très rigide, qui impose un environnement chiral autour du centre métallique. Ainsi, la taille du cycle formé et la distance entre le métal et les groupements encombrants de la bisoxazoline vont influencer les énantiomères de la réaction (Figure 24).²³⁹

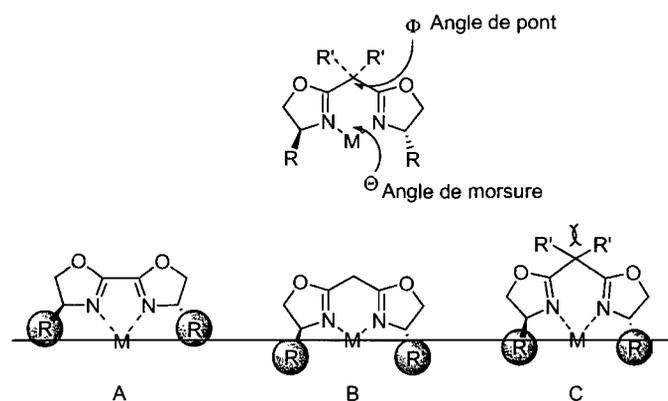


Figure 24. Schématisation de l'influence de l'angle de pont (Φ) et de morsure (θ)

La formation d'un cycle à cinq membres avec un angle θ petit conduit à l'éloignement du centre métallique ainsi que l'écartement des groupements chiraux imposé par la géométrie du chélate (Figure 24, A). Les cycles à six membres permettent de rapprocher les groupements encombrants R du centre métallique (Figure 24, B et C). L'influence de l'angle Φ se fait donc prédominante puisqu'il impose une distorsion du cycle et fait varier la distance entre le métal et les azotes chélatants. La valeur de cet angle est régie

²³⁸ Pour des revues sur la préparation et l'utilisation des bisoxazolines, voir : (a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45. (b) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494. (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651.

²³⁹ (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343. (b) Davies, I. W.; Gerena, L.; Castonguay, L.; Senanayake, C. H.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1753-1754. (c) Davies, I. W.; Deeth, R. J.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1233-1236. (d) Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518-2526. (e) Denmark, S. E.; Stiff, C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5875-5878.

par les effets de répulsions stériques entre les deux groupements R' selon l'effet de Thorpe-Ingold.²⁴⁰

Trois bisoxazolines dérivées de l'indanol ont donc été testées dans notre réaction pour juger de l'effet de substitution, et donc de la valeur de Φ sur les énantiosélectivités de l'aziridination (Tableau 52).²⁴¹

Tableau 52. Influence de la valeur de l'angle Φ sur les énantiosélectivités

Entrée	Ligand	R	T (°C)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b	Angle (°)	
						Φ	Θ
1	119	Me	25	85	46	} 112.8	95.4 (Cu)
2	"	"	0	56	51		
3	"	"	-15	41	22		
4	128^c	CH ₂ CH ₂	0	nd	38	120.6	97.7 (Cu)
5	129^c	H	25	54	15	-	82.9 (Ru)

119-128-129

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.

^cEchantillons gracieusement fournis par le groupe d' André B. Charette.

L'utilisation d'un groupement *gem*-diméthyle à la position centrale nous a permis d'obtenir l'aziridine protégée **110** avec un rendement de 85% et 46% ee à 25 °C (Tableau 52, entrée 1). L'abaissement de la température à 0 °C permet d'augmenter légèrement l'énantiosélectivité de la réaction mais le rendement chute à 56 % (entrée 2). L'angle Φ du ligand indaBOX **119** complexé au cuivre à une valeur de 112.8°. La présence d'un groupement cyclopropyle à la position centrale a pour effet de faire augmenter cet angle jusqu'à atteindre 120.6° mais la réaction réalisée à 0 °C avec le ligand **128** montre une baisse de la sélectivité faciale pour obtenir 38% d'excès d'énantiomères (entrée 4). Enfin, l'absence de substituant sur le ligand **129**, augmente l'angle Φ et éloigne les substituants présents sur la bisoxazoline du métal, faisant baisser

²⁴⁰ Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans* **1915**, 107, 1080-1106.

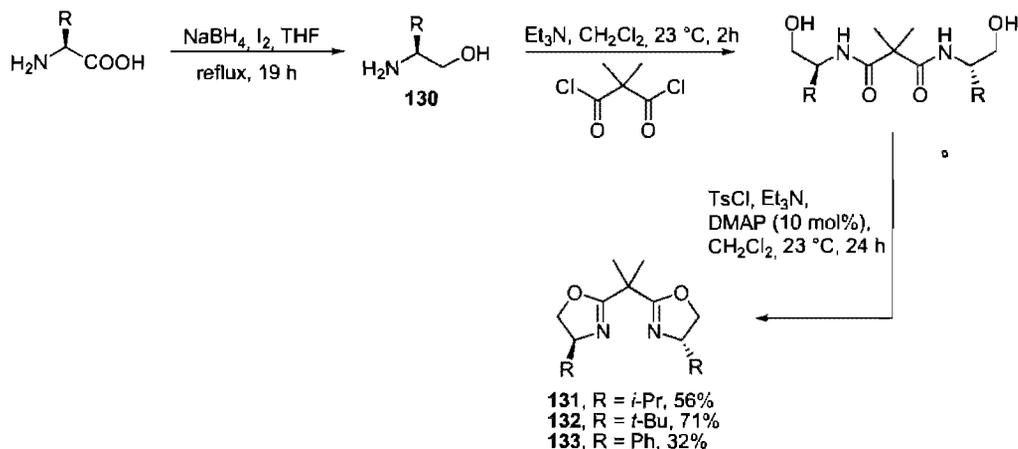
²⁴¹ Les valeurs d'angles sont rapportées d'après les calculs effectués par l'équipe de Davies (voir références 114 b et c).

d'autant l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 5).²⁴² Les groupements méthyles sur la position centrale ont montré une meilleure efficacité pour le transfert de la chiralité. Malheureusement, des groupements plus encombrants tels que les butyles, créant des angles plus grands, n'ont pas été testés.

b) *Influence des groupements sur les oxazolidines*

Les ligands bisoxazolines ont l'avantage d'utiliser une source de chiralité naturelle, dérivée des acides aminés, permettant l'accès rapide à diverses substitutions en position α de l'azote. La synthèse de ligands substitués par des groupements isopropyle, *tert*-butyle ou phényle a été effectuée facilement avec de bons rendements globaux en trois étapes, incluant la réduction de l'acide aminé en aminoalcool **130**, tel que décrit par Evans et Corey (Schéma 53).^{238c, 243}

Schéma 53. Synthèse des bisoxazolines

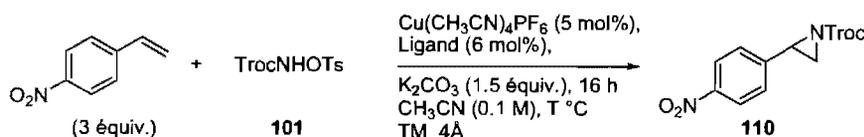


²⁴² Il est important de noter que la valeur de l'angle de morsure pour un complexe métallique de cuivre n'a pas été rapportée dans la littérature. La valeur de l'angle de morsure avec un ruthénium a donc été rapportée pour donner une idée de la géométrie du complexe.

²⁴³ (a) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541-4544. (b) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729. La réduction de l'acide aminé en aminoalcool a été réalisée en utilisant la méthode de Meyers et Drauz avec NaBH₄, I₂, THF, voir : (c) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

Avec ces trois bisoxazolines, nous avons pu juger de l'effet de l'encombrement en α de l'azote sur les énantiosélectivités de la réaction d'aziridination ainsi que sur la réactivité. (Tableau 53).

Tableau 53. Effet de l'encombrement stérique sur le ligand



Entrée	Ligand	T (°C)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	131	0	nd	45
2	132	-15	65	45
3	132	0	56	35
4	132	23	62	44
5	133	0	nd	47
6	133	23	65	50

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.

La bisoxazoline dérivée de la *L*-valine **131** utilisée à 0 °C permet d'obtenir des traces d'aziridine désirée **110** avec une énantiosélectivité de 45%, similaire à celle obtenue avec le ligand indaBOX **119** (Tableau 53, entrée 1). L'encombrement stérique plus important imposé par le groupement *tert*-butyle du ligand **132** ne permet pas d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction qui reste de 44 ou 45% ee selon la température de réaction (entrées 2 et 4). Les rendements isolés sont plus faibles qu'avec l'indaBOX **119** et varient entre 56 et 65%. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la bisoxazoline ayant un groupement phényle **133** (entrée 5 et 6). La réaction à la température de la pièce permet d'obtenir l'aziridine **110** avec un rendement de 65% et une énantiosélectivité de 50% ee. L'aziridine formée a été déterminée comme étant l'énantiomère *S*.²⁴⁴ Un état de transition minimisant les interactions stériques entre les cycles aromatiques du substrat et du ligand peut être proposé pour expliquer la sélectivité observée (Figure 25). En se basant sur le fait que l'espèce active de cuivre est probablement sous sa forme (III),^{190,191} la géométrie de celui-ci serait donc plan carré, et

²⁴⁴ Déterminé par comparaison du signe du pouvoir rotatoire de l'aziridine libre N-H correspondante après déprotection avec la valeur de la littérature; voir: Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455-9461.

le nitrène serait complexé via l'atome d'azote, mais également par le carbonyle.²⁴⁵ Les substituants du groupement Troc se placent de manière à minimiser la tension allylique 1,3 pouvant se produire avec le doublet électronique de l'oxygène. L'ester adapte une configuration *S-cis*, plus réactive que sa forme *S-trans*, en plus de dégager une voie d'accès au nitrène. La double liaison attaquera ainsi la face en opposition au groupement Troc, le groupement aromatique du styrène se trouvant au dessous de la bisoxazoline pour éviter les interactions stériques avec son substituant (état de transition C).

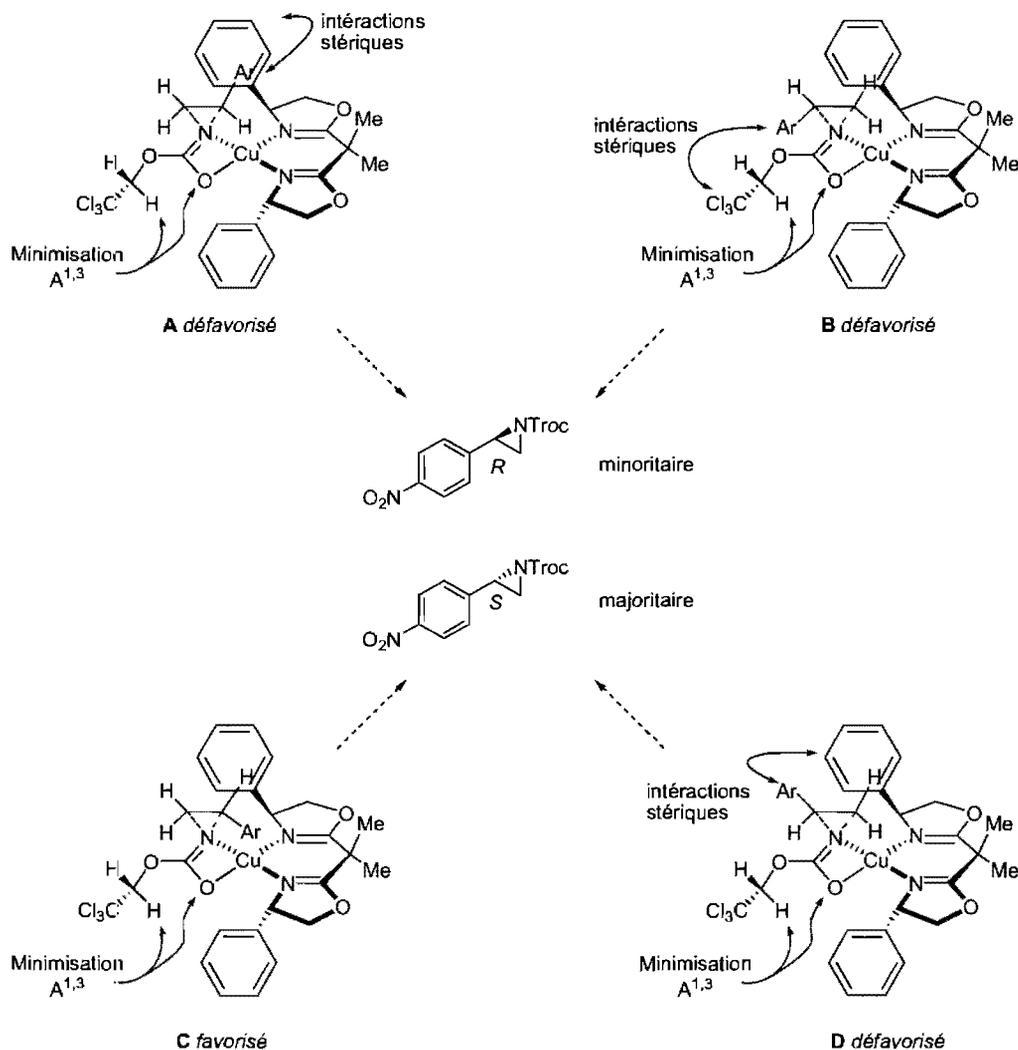
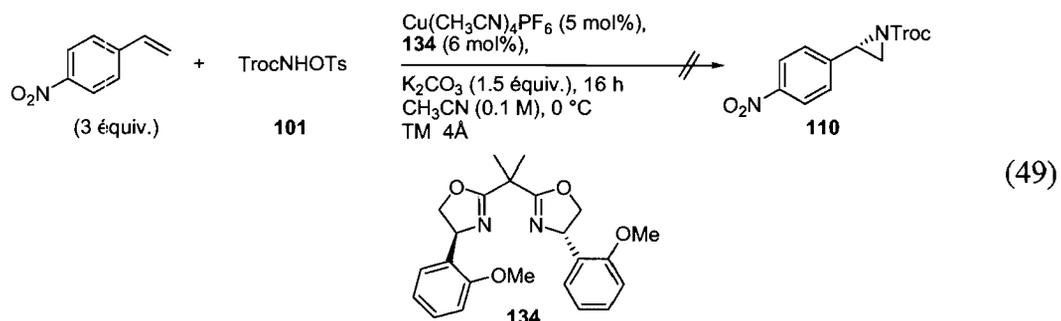


Figure 25. Propositions d'états de transition

²⁴⁵ (a) Bertz, S. H.; Cope, S.; Murphy, M.; Ogle, C. A.; Taylor, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7208-7209. (b) Hu, H. P.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7210-7211. (c) Bartholomew, E. R.; Bertz, S. H.; Cope, S.; Murphy, M.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11244-11245.

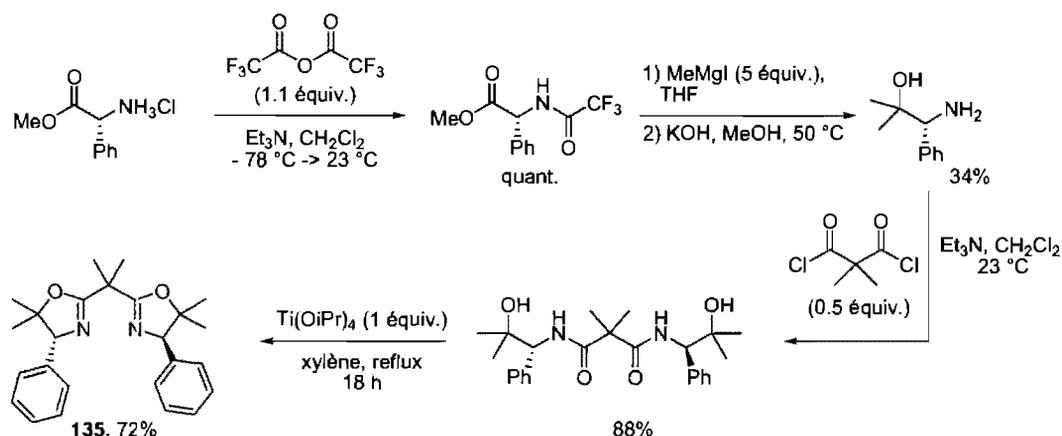
L'utilisation d'une bisoxazoline telle que **134**,²⁴⁶ ayant des groupements méthoxy sur les cycles aromatiques, permettant d'augmenter l'encombrement stérique, n'a pas conduit à l'aziridine désirée mais uniquement au carbamate **126** (Équation 49). La réaction pourrait être limitée par l'encombrement stérique induit par les groupements méthoxy.



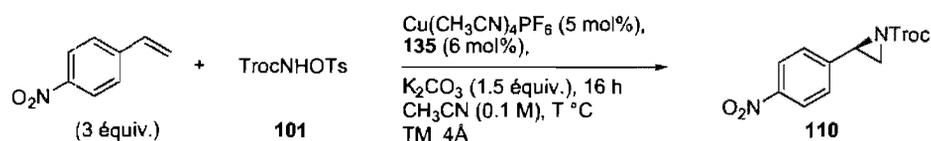
Nous avons ensuite utilisé une bisoxazoline avec un squelette beaucoup plus rigide. La substitution en position β de l'azote permet de créer un encombrement permettant de "figer" dans l'espace les cycles aromatiques adjacents et d'éviter leur libre rotation. La poche chirale du ligand est donc plus définie. Nous avons ainsi préparé la bisoxazoline **135** dérivée de la D-phénylglycine avec des groupements *gem*-diméthyles en position β avec un rendement global de 21% (Schéma 54).²⁴⁷ Il est important de remarquer que c'est l'énantiomère *R,R* de cette bisoxazoline **135** qui a été préparé contrairement à son homologue **133**.

²⁴⁶ Bisoxazoline préparée par M. Berthod, chercheur postdoctoral 2005.

²⁴⁷ (a) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807-6810. (b) Itagaki, M.; Masumoto, K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3292-3295.

Schéma 54. Préparation de la bisoxazoline **135**


La réaction d'aziridination a été réalisée à différentes températures avec 5 mol% du complexe de cuivre(I) précédemment utilisé et 6 mol % du ligand **135**. Les résultats sont présentés dans le Tableau 54.

Tableau 54. Réaction d'aziridination avec le ligand **135**


Entrée	T (°C)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	0	60	70
2	23	82	71
3	23	79	70 ^c

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.
^c2 équivalents de ligand (12 mol%) ont été utilisés.

Le ligand **135** permet une nette amélioration de l'énantiosélectivité de la réaction et 82% de l'aziridine protégée **110** ont pu être isolés avec une énantiosélectivité de 71% lorsque la réaction est réalisée à température ambiante (Tableau 54, entrée 2). La diminution de la température ne fait cependant pas augmenter l'excès énantiomérique de la réaction et une baisse de rendement est constatée (entrée 1). Enfin, la présence de 2 équivalents de ligand par rapport au complexe de cuivre(I) ne donne pas de meilleurs résultats (entrée 3).

La présence des groupements *gem*-diméthyles en position β de l'azote permet donc un gain de 21% d'excès énantiomérique (à comparer avec l'entrée 6, Tableau 53). Ce type d'encombrement semble donc bénéfique pour la réaction d'aziridination sur des styènes.

Une observation intéressante peut être faite en comparant la structure des ligands indaBOX **119**, **133** et **135** (Figure 26).

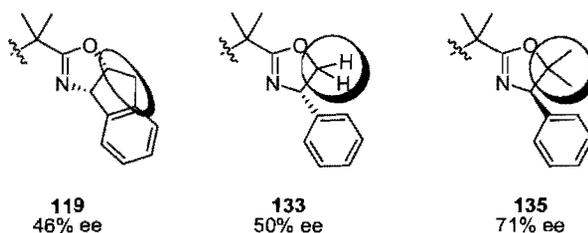
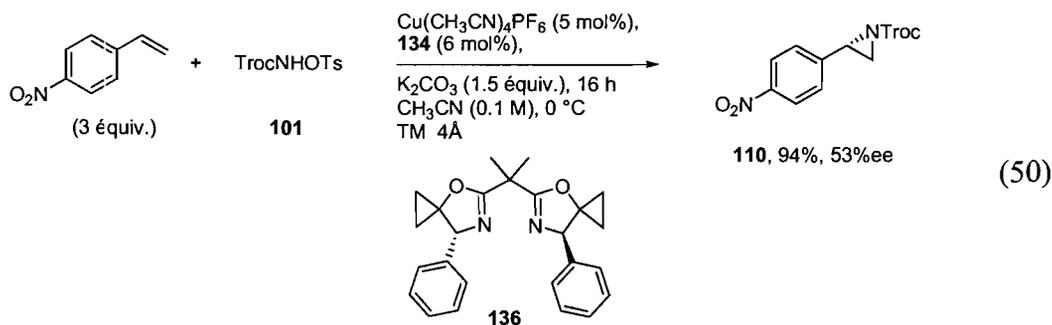


Figure 26. Substitution de la position β de l'azote sur les ligands **119**, **133** et **135**

Ainsi, on peut remarquer que la variation de l'encombrement en position β de l'azote de l'oxazoline a une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction. L'absence de degré de liberté du groupement phényle dans l'indaBOX (**119**) ajouté à une configuration spatiale induite par le cycle à cinq membres conduit à une énantiosélectivité moyenne de 46% ee. L'élimination d'un carbone pour briser le cyclopentane et rendre le phényle libre de toute rotation sur le ligand **133** permet une légère augmentation de l'énantiosélectivité de la réaction. Enfin, l'élimination de certains degrés de liberté du groupement phényle avec le positionnement d'un groupement *gem*-diméthyle permet peut-être une meilleure ouverture de la cage chirale comparativement au ligand **133** qui donne le produit désiré avec une énantiosélectivité de 71%. Cette remarque intéressante nous a donc conduit à l'utilisation d'un autre groupement à cette position et notamment des groupements cyclopropanes.²⁴⁸ Cependant, la bisoxazoline **136** ne permet pas d'obtenir une meilleure énantiosélectivité, malgré l'excellence du rendement isolé (Équation 50).

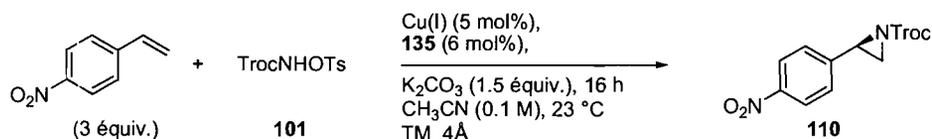
²⁴⁸ Cette bisoxazoline a été préparée et fournie par Dino Alberico, chercheur postdoctoral associé du Prof. A. B. Charette.



La densité électronique élevée induite par les groupements cyclopropanes ayant un fort caractère p pourrait être une explication de l'augmentation du rendement de la réaction par rapport à l'usage de méthyles ou de protons. L'encombrement stérique créée est plus faible qu'avec les méthyles ce qui peut expliquer la diminution d'énantiosélectivité.

À ce stade de l'étude, après de nombreux changements dans le système catalytique, il était peut être nécessaire de revenir sur l'un des paramètres les plus importants dans les réactions catalytiques, soit la source de cuivre. Nous avons donc testé trois autres sources de cuivre(I) avec des contre-cations nettement différents pour juger de l'effet de dissociation de celui-ci sur l'énantiosélectivité de la réaction. La réaction a été réalisée dans l'acétonitrile, en présence de 6 mol% du ligand **135** et 5 mol% de complexe de cuivre(I) (Tableau 55).

Tableau 55. Effet de dissociation du contre-cation du cuivre



Entrée	Cu(I)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	CuI	-	-
2	CuOTf	70	68
3	CuBARF	nd	53

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.

L'iodure de cuivre(I) ne permet pas de réaliser l'aziridination et uniquement des produits de dégradation du nitrène métallique ont pu être observés (Tableau 55, entrée 1). Le

dimère de triflate de cuivre(I) s'est montré légèrement moins efficace que le $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ avec un rendement isolé de l'aziridine **110** de 70% et 68% ee (entrée 2). Enfin, un cation très dissocié comme le BARF (tetrakis[(3,5-trifluorométhyl)phényl]borate) ne donne pas de résultat concluant (entrée 3). Le système le plus efficace reste donc l'utilisation de 5 mol% de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ en présence de 6 mol% de ligand **135** dans l'acétonitrile.

Tous les paramètres du système réactionnel ayant été optimisés (source de cuivre, ligand, solvant) et les résultats restant moyens, nous avons donc entrepris de modifier le réactif principal de notre réaction d'aziridination.

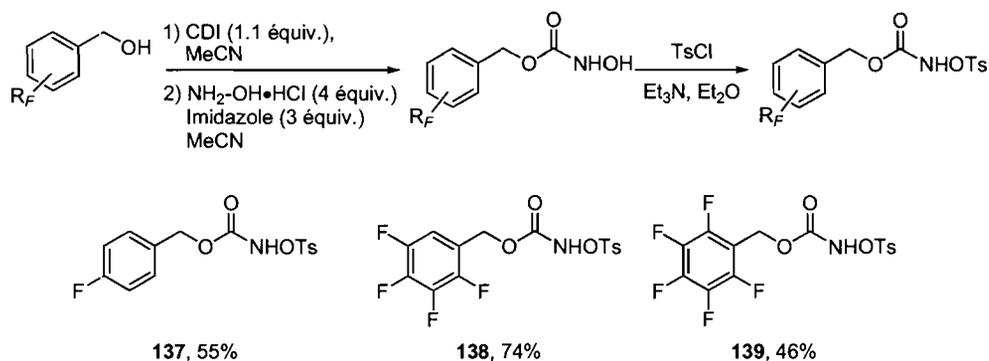
VI.3.4. Modification de la structure du *N*-tosyloxycarbamate, effet sur les énantiosélectivités de la réaction d'aziridination

Comme on a pu le constater, le phénomène d'encombrement stérique a une influence considérable sur les énantiosélectivités de la réaction d'aziridination. Ainsi, après l'optimisation du ligand chiral, permettant d'atteindre jusqu'à 71% d'excès énantiomérique, nous avons émis l'hypothèse qu'un précurseur de nitrène diversement fonctionnalisé ou plus encombré en périphérie du carbamate permettrait peut être d'augmenter les énantiosélectivités de la réaction.

a) Utilisation des alcools primaires benzyliques

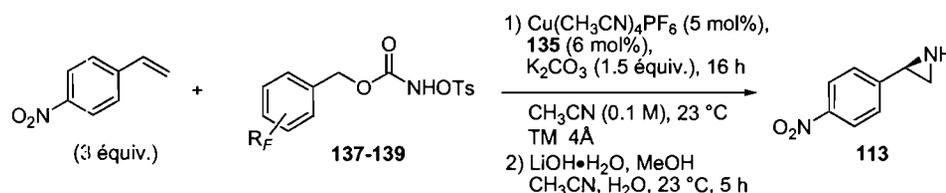
Tout d'abord, nous avons choisi de préparer des dérivés d'alcools benzyliques, en espérant que des interactions d'empilement π avec le ligand chiral du catalyseur favoriseraient la réactivité et l'énantiosélectivité de l'aziridination. Tout en conservant la nature électrodéficente du *N*-tosyloxycarbamate, nécessaire à la réaction, nous avons décidé de préparer les dérivés benzyliques fluorés correspondants par la voie synthétique précédemment décrite (Schéma 55).

Schéma 55. Synthèse des *N*-tosyloxycarbamates benzyliques



Ces substrats ont été testés dans la réaction d'aziridination développée avec le ligand **135**. Ceux-ci ont montré une faible réactivité et les énantiosélectivités observées ne dépassent pas les 20% (Tableau 56). Précisons que pour des raisons de manque de stabilité des aziridines formées, celles-ci ont été directement engagées dans une étape de déprotection du carbamate (conditions décrites dans le chapitre V), permettant l'analyse du composé N-H **113**.

Tableau 56. Aziridination avec des carbamates fluorés



Entrée	<i>N</i> -Ts-carbamate	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	137	17	13
2	138	31	16
3	139	46	20

^aRendements isolés sur les deux étapes.

^bDéterminé par HPLC chirale.

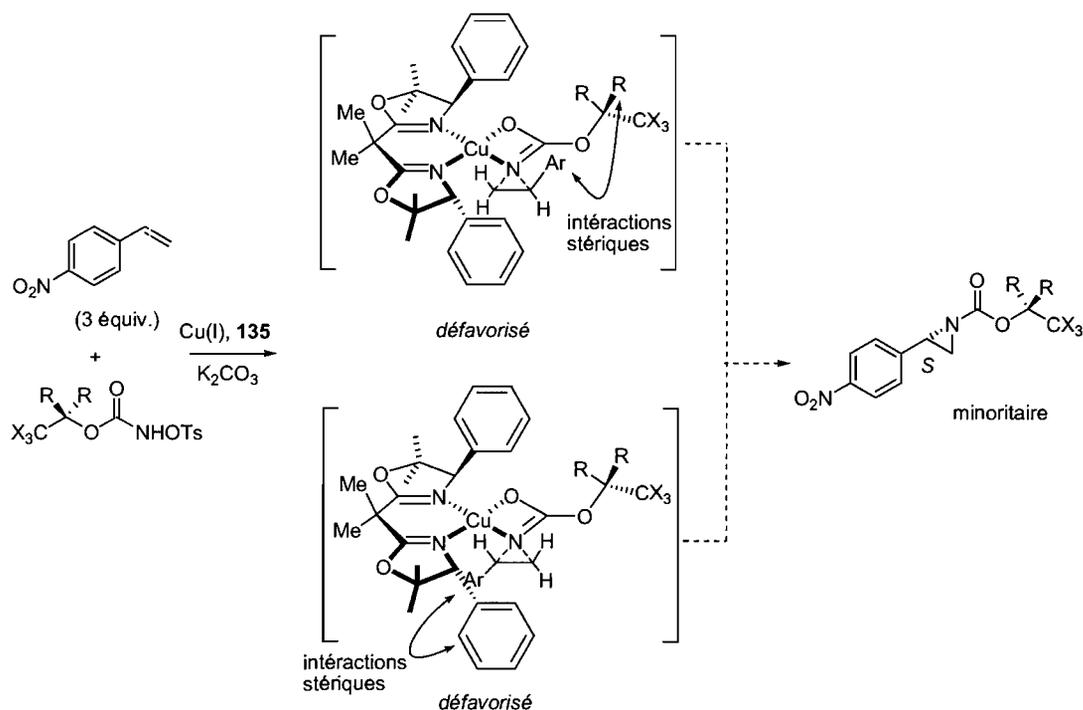
On peut remarquer que plus le cycle aromatique est pauvre en électrons plus la réactivité du nitrène métallique est élevée et le rendement isolé de l'aziridine **113** augmente en conséquence. Ainsi, 46% de l'aziridine déprotégée a pu être obtenu avec le dérivé pentafluoré **139** (Tableau 56, entrée 3). Les énantiosélectivités observées sont faibles et ne dépassent pas 20% ee.

Au regard de ces résultats, on peut facilement conclure que les groupements benzyliques ne procurent pas une gêne stérique suffisante pour favoriser la formation d'un énantiomère. La nécessité d'avoir une déficience électronique du *N*-tosyloxycarbamate limite également les fonctionnalités pouvant être placées sur le cycle aromatique. La présence de cinq fluors ne permettant déjà pas de dépasser 46% de rendement, nous n'avons pas testé d'autres dérivés benzyliques substitués et nous avons décidé d'utiliser des alcools plus encombrés pour la formation des précurseurs du nitrene.

b) Utilisation des alcools secondaires et tertiaires

Une plus grande discrimination faciale pourrait être envisagée par des interactions stériques entre le styrène et des substituants présents sur le groupement trichloroéthyle par l'utilisation d'alcools secondaires ou tertiaires (Schéma 56).

Schéma 56. Interactions possibles lors de l'utilisation d'un *N*-tosyloxycarbamate substitué



La minimisation de la tension allylique est importante et permet d'éliminer toute rotation des groupements. La configuration *S-cis* du carbamate permet une fois encore l'accès au nitrène, l'autre géométrie empêchant l'approche du styrène.

Ainsi, la synthèse de plusieurs *N*-tosyloxycarbamates diversement substitués a été entreprise, telle que décrite précédemment, avec des alcools secondaires benzyliques. Les rendements sur trois étapes sont bons pour chacun des composés (Figure 27).

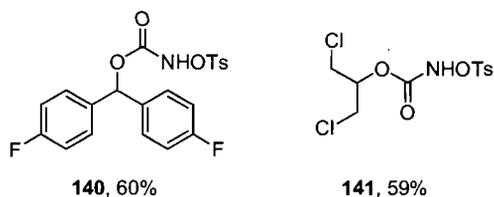
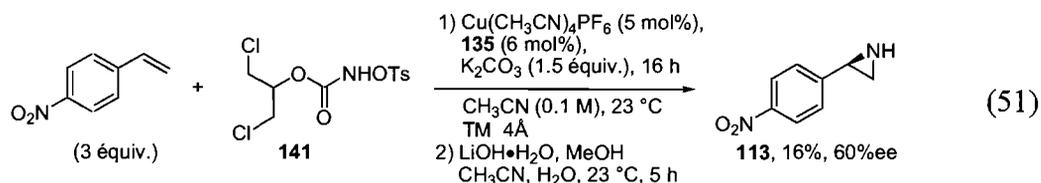


Figure 27. *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires

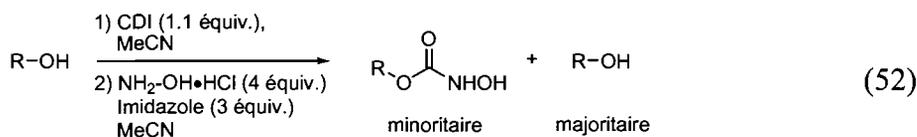
Le produit dibenzylidene **140** s'est montré très instable et s'est dégradé en quelques heures au contact de l'air. Le composé **141** a pu être testé dans la réaction d'aziridination énantiosélective mais n'a pas fourni les résultats escomptés et seulement 60% d'excès énantiomérique a été obtenu avec un rendement de 16% après déprotection (Équation 51).



Pour obtenir encore plus d'encombrement stérique et tenter d'augmenter les énantiosélectivités, nous nous sommes tournés vers l'utilisation des alcools tertiaires. Ceux-ci possèdent aussi des groupements trichloro et trifluoro en bout de chaîne pour donner un nitrène métallique avec une bonne réactivité.

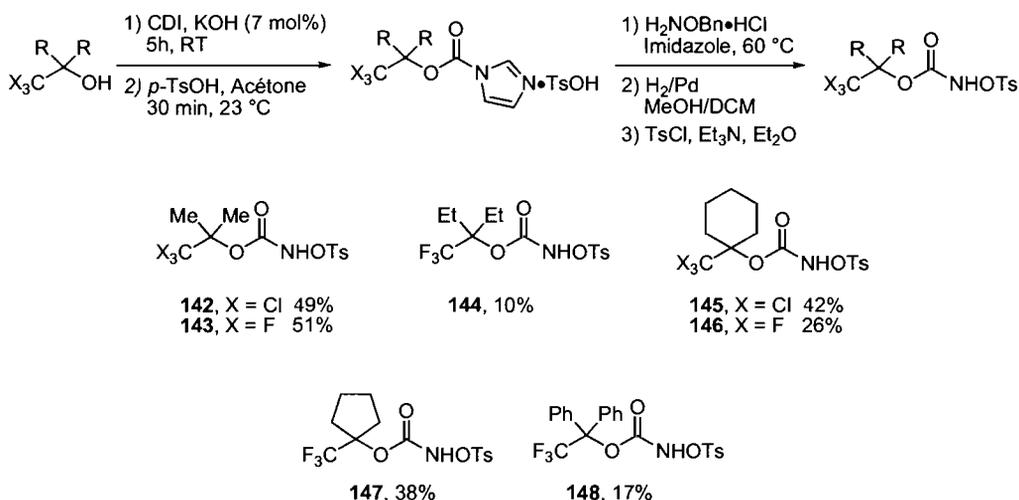
La voie synthétique développée pour les dérivés Troc a été utilisée mais sans succès. L'alcool tertiaire s'est avéré être un meilleur groupement partant que l'imidazole et celui-

ci était majoritairement présent dans le milieu à la fin de la réaction d'addition de l'hydroxylamine hydrochlorée (Équation 52).



Des essais avec diverses stoechiom\u00e9tries ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9s mais sans succ\u00e8s. Le ph\u00e9nom\u00e8ne est d'autant plus marqu\u00e9 que l'alcoolate form\u00e9 est stable. Nous avons donc d\u00e9velopp\u00e9 une voie de synth\u00e8se bas\u00e9e sur les travaux de Hideg qui permet d'accro\u00eetre l'\u00e9lectrophilie du produit d'attaque de l'alcool sur le CDI par protonation de l'imidazole (Sch\u00e9ma 57).²⁴⁹

Sch\u00e9ma 57. Synth\u00e8se des *N*-tosyloxycarbamates d\u00e9riv\u00e9s d'alcools tertiaires

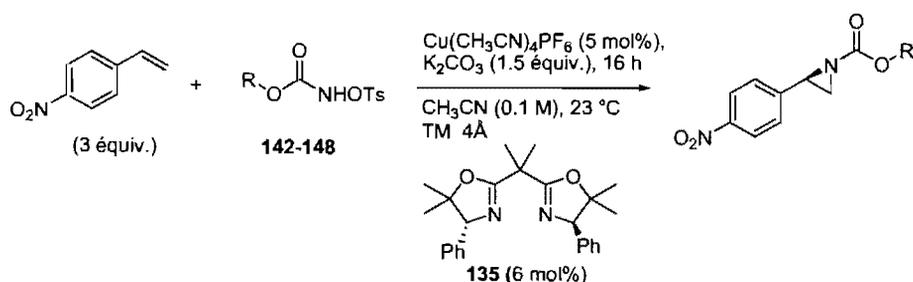


La protonation de l'imidazole permet l'attaque de l'hydroxylamine benzyl\u00e9e sans d\u00e9part de l'alcool. Apr\u00e8s hydrog\u00e9nolyse dans des conditions standards, l'hydroxylamine libre peut \u00eatre obtenue puis tosyl\u00e9e. Cette voie de synth\u00e8se n\u00e9cessite cinq \u00e9tapes \u00e0 partir de l'alcool. Les alcools tertiaires trichlor\u00e9s non disponibles commercialement ont \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s par l'attaque de l'anion du chloroforme sur la c\u00e9tone, alors que les d\u00e9riv\u00e9s trifluor\u00e9s proviennent de la r\u00e9action des c\u00e9tones avec le TMSCF₃ en pr\u00e9sence de TBAF. Bien que la s\u00e9quence totale pour acc\u00e9der aux r\u00e9actifs *N*-tosyloxycarbamates puisse

²⁴⁹ Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L.; Tigyi, J. *Synthesis* **1979**, 530-531.

sembler longue, elle ne fait appel qu'à deux étapes de purification : la première par précipitation du sel d'imidazolium dans l'ether et la seconde par chromatographie ou recristallisation après l'étape finale de tosylation, le reste des étapes étant fait sur les mélanges réactionnels bruts. Par cette voie, les *N*-tosyloxycarbamates désirés ont pu être obtenus avec des rendements allant de 10% à 51% sur les cinq étapes présentées. Les résultats de la réaction d'aziridination avec ces nouvelles sources de nitrène métallique sont présentés dans le Tableau 57.

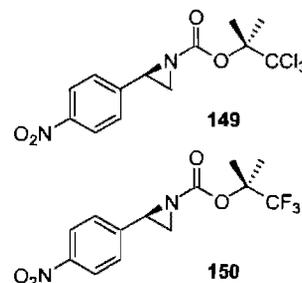
Tableau 57. Aziridination avec les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires



Entrée	<i>N</i> -Ts-carbamate	Produit	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	142	149	52	85
2	143	150	81	71
3	143	150	44	82 ^c
4	144	carbamate	-	-
5	145	dégradation	-	-
6	146	dégradation	-	-
7	147	dégradation	-	-
8	148	dégradation	-	-

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.

^cRéaction effectuée à 0 °C.



À notre plus grande satisfaction, la présence du groupement *gem*-diméthyle sur le *N*-tosyloxycarbamate **142** a une influence très positive sur les énantiosélectivités de la réaction d'aziridination. En présence du ligand bisoxazoline **135**, l'aziridine protégée **149** a pu être isolée avec un rendement de 52% et une bonne énantiosélectivité de 85% ee (Tableau 57, entrée 1). L'homologue trifluoré **143** se montre beaucoup plus réactif et un rendement de 81% de l'aziridine correspondante **150** a été obtenu (entrée 2). Cependant, les fluors étant de petits atomes, la sélectivité faciale est moins marquée et 71% d'excès d'énantiomères a été obtenu pour cette réaction. Néanmoins, une bonne valeur d'énantiosélectivité peut être retrouvée en abaissant la température à 0 °C, mais au

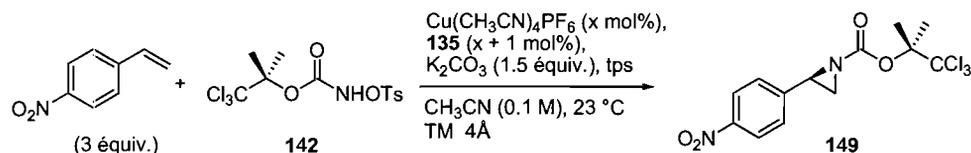
détriment du rendement de la réaction (entrée 3). Le dérivé **144** possédant des groupements éthyles a été utilisé pour augmenter la gêne stérique, mais celui-ci s'est montré inactif et seul le carbamate correspondant a pu être observé par RMN ^1H (entrée 4). Les produits **145** à **148** dérivés d'alcools tertiaires cycliques ou aromatiques se sont montrés très instables dans les conditions réactionnelles et seuls des produits issus de réactions de dégradation ont été observés (entrée 5–8).

De tous ces essais, seuls les produits comportant des groupements méthyles se sont montrés stables et efficaces dans les conditions réactionnelles utilisées. Le résultat obtenu avec le dérivé **144** est cependant intéressant et nous montre la limite de la gêne stérique pouvant être imposé par le précurseur de nitrène. Le dérivé **142** ayant montré la meilleure sélectivité, il a été conservé pour la suite de l'étude.

c) Effets de solvant, d'additifs et de quantité de catalyseur sur l'énantiosélectivité de la réaction

Comme après chaque modification importante du système, il est bon de vérifier si l'un ou l'autre des paramètres ne peut pas être optimisé pour permettre d'obtenir de meilleurs résultats d'énantiosélectivité ou de réactivité. La quantité de catalyseur présent dans le milieu a tout d'abord été étudiée avec la même stoechiométrie cuivre:ligand de 1:1 (Tableau 58).

Tableau 58. Influence de la quantité de cuivre et du temps de réaction



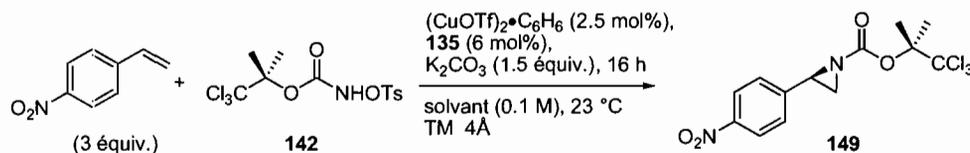
Entrée	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (mol%)	tps (h)	Rdt(%) ^a	ee(%) ^b
1	2.5	16	35	84
2	5	16	55	85
3	10	16	60	85
4	10	3	34	85

^aRendements isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale.

Une chose importante à remarquer est que quelque soit la quantité de cuivre utilisée ou le temps de réaction, l'énantiosélectivité reste de 84-85% ee (Tableau 58, entrées 1–4). Par contre, le rendement est influencé par la présence d'une plus grande quantité du complexe métallique; 2.5 mol% de catalyseur ne permettent d'obtenir que 35% de rendement après 16 heures de réaction (entrée 1). L'augmentation à 10 mol% donne un bon rendement de 60% après une nuit à la température de la pièce (entrée 3). Cependant, après 3 heures de réaction dans ces conditions, seulement 34% d'aziridine **149** ont pu être obtenus (entrée 4).

Le solvant de la réaction a été une fois de plus étudié (Tableau 59). Le dimère de triflate de cuivre(I) a été employé pour éviter toute influence de l'acétonitrile présent sur le complexe utilisé jusqu'à présent. Les résultats obtenus avec ces deux complexes de cuivre étant proches, l'influence du solvant sur les énantiosélectivités de la réaction pourra être ainsi jugée efficacement. Les solvants éthers n'ayant montré aucune activité précédemment, ils n'ont pas été testés dans ces conditions réactionnelles.

Tableau 59. Influence du solvant sur l'énantiosélectivité



Entrée	Solvant	ϵ_r	ee(%) ^a
1	benzène	2.27	-
2	PhCl	5.62	69 ^b
3	CH ₂ Cl ₂	8.93	-
4	Acétone	20.56	75 ^b
5	EtNO ₂	28.0	13
6	EtCN	28.26	84
7	NMP	32.2	-
8	MeNO ₂	35.87	46 ^c
9	MeCN	35.94	85
10	DMF	36.71	-

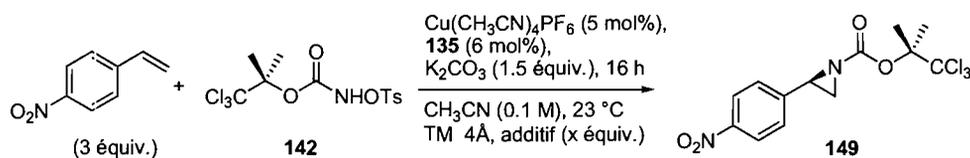
^aDéterminé par HPLC chirale. ^bUniquement des traces de produit ont pu être détectés. ^cÉnantiomère opposé de l'aziridine.

L'acétone et le chlorobenzène se sont montrés relativement efficaces d'un point de vue énantiosélectivité mais seulement des traces d'aziridine ont pu être détectées par RMN

du proton (Tableau 59, entrées 2 et 4). Des solvants polaires aprotiques comme la DMF ou la NMP n'ont conduit qu'à des produits de dégradation ou au carbamate correspondant (entrées 7 et 10). L'utilisation du propionitrile à la place de l'acétonitrile ne montre pas d'augmentation d'énantiosélectivité et 84% d'excès d'énantiomère a été obtenu (entrée 6). Un fait remarquable est le changement de sélectivité faciale observé avec le nitrométhane. En effet, 46% d'excès de l'énantiomère *S* de l'aziridine a été obtenu alors que le nitroéthane donne l'énantiomère *R* avec 13% ee avec le même ligand chiral **135** (entrée 8 et 5). Ce résultat, pour le moins intéressant, montre un changement important d'état de transition et d'interactions lors du transfert de chiralité. Une courte étude nous a permis de déterminer que ce phénomène était le résultat d'un effet de complexation des solvants sur le cuivre. Il est intéressant de voir que l'acétonitrile a un pouvoir complexant beaucoup plus fort que le nitrométhane. En effet, ce dernier ne joue aucun rôle lorsqu'il est ajouté comme additif dans l'acétonitrile. Par contre, la manipulation inverse, ajout d'acétonitrile dans le nitrométhane, permet de conserver la sélectivité en faveur de l'énantiomère *R*.

Devant cet effet de complexation permettant de changer la face d'attaque du nitrène métallique sur l'alcène, nous nous sommes intéressés à l'influence d'additifs au milieu réactionnel (Tableau 60).

Tableau 60. Effet de l'ajout d'additifs sur les énantiosélectivités



Entrée	Additif (équiv)	ee(%) ^a	Entrée	Additif (équiv)	ee(%) ^a
1	18-C-6 (1.5)	-	7	HMPA (0.06)	84
2	TBAI (1.5)	-	8	PhNO ₂ (1.5)	84
3	LiClO ₄ (1.5)	84	9	DMAP (0.06)	59
4	HMPT (10)	-	10	Ph ₃ P=O (1.0)	75
5	HMPA (1.0)	85	11	DMSO (1.0)	82
6	HMPA (10)	81	12	DMF (1.0)	77

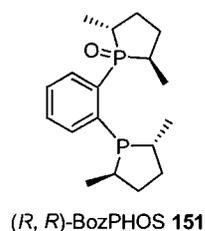
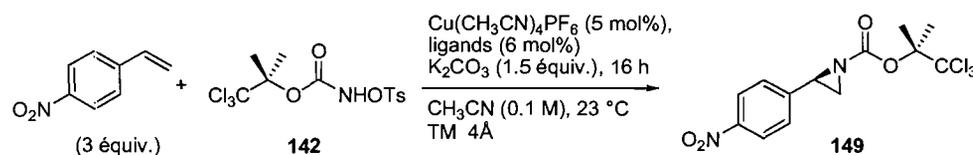
^aDéterminé par HPLC chirale.

Les composés tels que les éthers couronnes (18-C-6), les agents de transfert de phase (TBAI) ou les phosphites (HMPT) ne permettent pas d'obtenir l'aziridine désirée **149** et

des mélanges de produits de départ et du carbamate correspondant ont été observés par RMN du proton (Tableau 60, entrées 1, 2 et 4). L'ajout de sels de lithium n'a aucune influence sur l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 3). Le HMPA ajouté en quantité stœchiométrique ou catalytique permet également de conserver les énantiosélectivités de la réaction alors qu'un large excès de ce réactif fait diminuer les excès énantiomériques du produit (entrées 5 et 6). La DMAP, l'oxyde de triphénylphosphine ou la DMF font largement diminuer l'énantiosélectivité de la réaction (entrées 9, 10 et 12). Enfin, les solvants dissociants comme le DMSO et le nitrobenzène ajoutés en quantité stœchiométrique n'ont que très peu d'influence sur les excès énantiomériques de l'aziridine formée (entrées 8 et 11).

Les composés ayant un groupement oxo comme le HMPA, DMSO ou l'oxyde de triphénylphosphine ayant montré une certaine activité, positive ou négative, nous avons décidé d'étudier l'effet d'un oxyde de phosphine chirale comme la diméthylidiphos monoxydée **151** (BozPHOS)²³¹ (Tableau 61).

Tableau 61. Effet du BozPHOS sur les énantiosélectivités



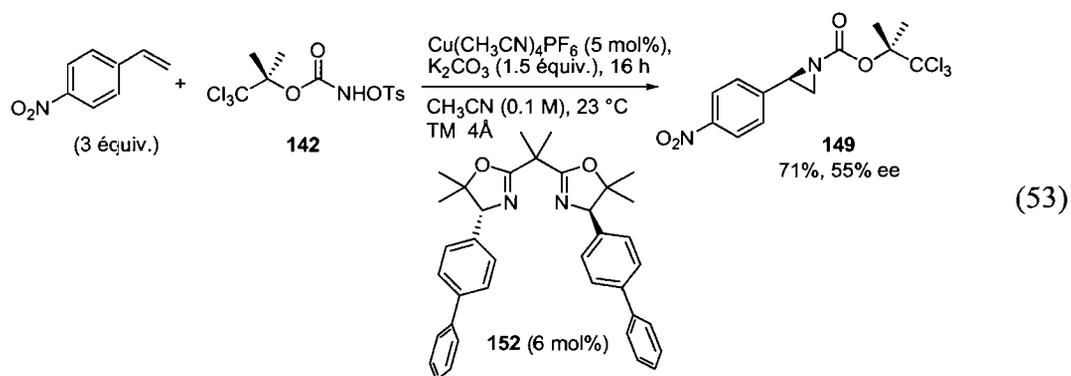
Entrée	Ligands	ee(%) ^a	Enantiomère
1	151	7	S
2	151 + 135	80	R
3	151 + (<i>ent</i>)- 135	85	S
4	135	85	R

^aDéterminé par HPLC chirale.

L'utilisation du (R, R)-BozPHOS **151** seul dans l'acétonitrile conduit à l'énantiomère S de l'aziridine protégée **149** avec un excès énantiomérique de 7% ee (Tableau 61, entrée 1). L'ajout de la bisoxazoline **135** dans le milieu donne 80% d'excès de l'énantiomère R (entrée 2). Un cas *mismatch* entre les deux ligands pourrait expliquer cette valeur plus faible que celle obtenue sans phosphine. Pour vérifier cela, nous avons utilisé l'énantiomère opposé de la bisoxazoline **135** mais, une fois encore, 85% ee ont été

obtenus montrant ainsi que l'oxyde de phosphine chirale n'a aucun effet positif sur l'énantiosélectivité de la réaction.

Nous avons également essayé de projeter la chiralité plus loin dans l'espace pour une meilleure sélectivité en préparant une bisoxazoline avec un groupement *para*-biphényle comme substituant.²⁵⁰ L'aziridination en présence de ce ligand **152** permet d'obtenir l'aziridine désirée avec un bon rendement de 71% mais une énantiosélectivité plus faible de 55% ee (Équation 53).



Tous les paramètres ayant été optimisés et étudiés, nous avons décidé d'appliquer ces conditions réactionnelles à d'autres styrènes afin de former les aziridines protégées correspondantes.

d) Étendue et limitations de la méthode d'aziridination

La réaction d'aziridination énantiosélective catalysée au cuivre(I) utilisant un *N*-tosyloxycarbamate substitué comme précurseur du nitrène a été appliquée à plusieurs styrènes diversement substitués (Tableau 62). Le groupement nitro en position *mé*ta du cycle aromatique conduit à l'aziridine protégée correspondante avec des rendements de 58% (entrées 2). L'encombrement stérique du chlore en position *ortho* ne permet pas d'augmenter la discrimination faciale et l'aziridine **143** correspondante a été obtenue

²⁵⁰ Ce travail a été effectué par Steve Dierick, stagiaire de Master 1, Université Louvain-la-Neuve, Belgique. La préparation a été effectuée selon la méthode de Takacs, voir : Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Vellekoop, A. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2742-2748.

avec 56% ee (entrées 3). L'absence de substitution sur le styrène donne des résultats très décevants et seulement 36% d'excès d'énantiomère ont pu être observés (entrée 4). Cependant, la réaction réalisée dans le nitrométhane nous a permis d'obtenir 74% ee et 52% de rendement de l'aziridine déprotégée **106** sur les deux étapes (entrée 5). Notons que l'étape de déprotection de l'aziridine est nécessaire pour des raisons de stabilité du produit formé.

Tableau 62. Étendue de la réaction d'aziridination énantiosélective

Reaction scheme showing the enantioselective aziridination of a styrene derivative (3 equiv.) with a chiral auxiliary (142) to form an aziridine product. Conditions: $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5 mol%), K_2CO_3 (1.5 equiv.), 16 h, CH_3CN (0.1 M), 23 °C, TM 4A, and a chiral ligand (135, 6 mol%).

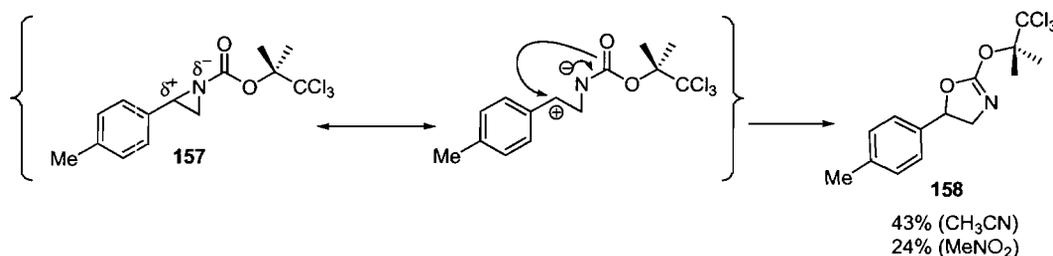
Entrée	Produit	Rdt(%) ^a , ee(%) ^b	Entrée	Produit	Rdt(%) ^a , ee(%) ^b
1		52, 85	6		-
2		58, 60	7		-
3		77, 56	8		-
4		nd, 36, <i>R</i> (CH_3CN)			
5		52, 74, <i>S</i> (MeNO_2) ^c			

^aRendement isolés. ^bDéterminé par HPLC chirale. ^cRendement sur les deux étapes.

Malheureusement, les substrats riches en électrons ne permettent pas d'obtenir l'aziridine désirée. Ainsi, uniquement des produits de dégradation ou le carbamate correspondant ont été observés avec la présence de groupements méthoxy en position *mé*ta du styrène (entrées 6). Les groupements tels que méthyle ou *tert*-butyle en position *para* ne donnent

pas non plus l'aziridine désirée mais conduisent à l'oxazoline issue du réarrangement de celle-ci. La formation d'un carbocation stabilisé en position benzylique pourrait être à l'origine du réarrangement de l'aziridine **157** en oxazoline **158** (Schéma 58).

Schéma 58. Mécanisme postulé pour la formation de l'oxazoline **158**



L'oxazoline **158** a pu être isolée à 43% lorsque la réaction a été réalisée dans l'acétonitrile et à 24% dans le nitrométhane. Ces produits ont été déterminés comme étant racémiques, confirmant ainsi l'hypothèse de la formation d'un carbocation via un mécanisme de type S_N1 et non pas concerté avec inversion de configuration. Une analyse par diffraction des rayons X de ce produit a pu être faite, confirmant ainsi la structure (Figure 28).

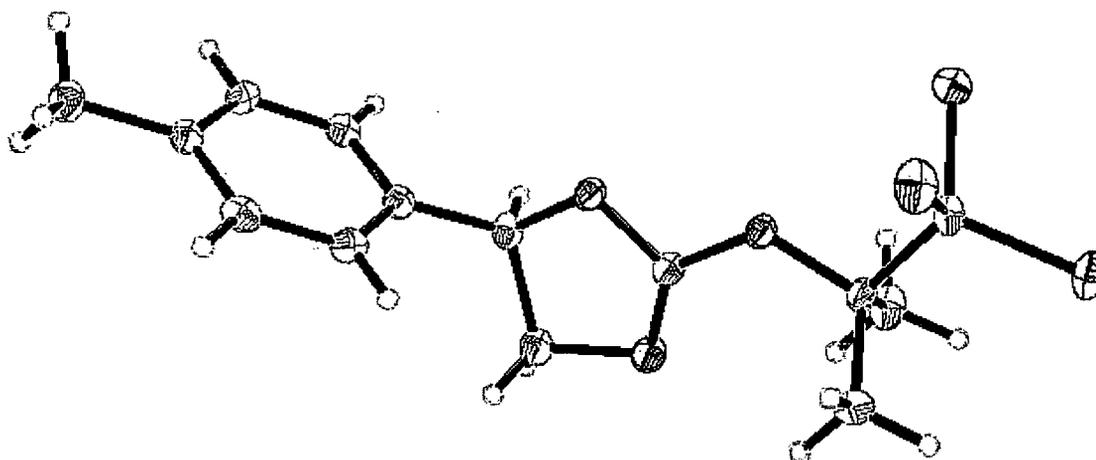
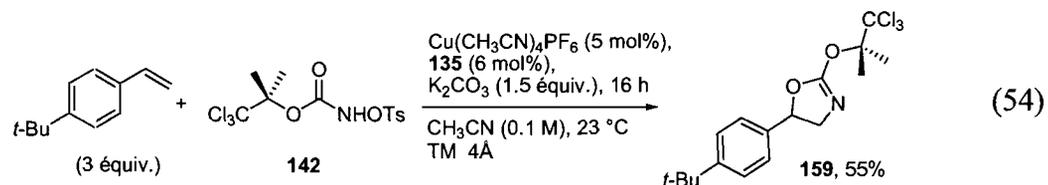


Figure 28. Structure rayon X du composé **158**

Le même type de réarrangement a été constaté avec le 4-*tert*-butyle styrène et le produit **159** a été isolé avec un rendement de 55% dans l'acétonitrile (Équation 54).



Ce réarrangement se fait très rapidement et les essais de déprotection en un seul pot après un temps de réaction court n'ont pas permis d'isoler les aziridines désirées.

e) Conclusion

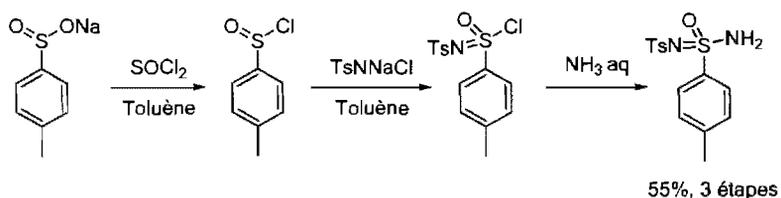
La réaction d'aziridination énantiosélective utilisant les *N*-tosylloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes métalliques a été étudiée et optimisée sur de nombreux points. Plusieurs bisoxazolines ont été synthétisées et testées avec des conditions de solvant et de température optimisées. L'étude des états de transition possibles nous a conduit à utiliser un ligand encombré en position β de l'azote et à reconsidérer la structure du *N*-tosylloxycarbamates. Ainsi, la substitution de celui-ci par un groupement *gem*-diméthyle nous a permis d'atteindre un bon niveau d'énantiosélectivité sur le substrat choisi. Cependant, des énantiosélectivités plus faibles ont été obtenues avec d'autres styrènes. Ces résultats sont néanmoins les meilleurs à ce jour pour le transfert asymétrique d'un nitrene de cuivre sur des styrènes. La réaction a également montré ses limitations avec l'incapacité d'obtenir des aziridines possédant des groupements inductifs ou mésomères donneurs. D'autres *N*-tosylloxycarbamates plus substitués ont été préparés et testés pour tenter d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction. Cependant, la réactivité ou la stabilité de ceux-ci limitait grandement leur utilisation. Une des solutions possibles aux énantiosélectivités moyennes obtenues est l'utilisation d'un *N*-tosylloxycarbamate chiral, lequel pourrait donner de meilleurs résultats, en permettant une meilleure discrimination entre les états de transition.

VI.4 Développement d'une réaction d'aziridination diastérosélective

VI.4.1. Éléments bibliographiques

La présence d'un centre chiral sur un réactif peut influencer considérablement la sélectivité faciale dans un état de transition par création d'interactions stériques ou électroniques. Dodd a utilisé cette dernière propriété dans la réaction d'aziridination en utilisant des sulfonimidamides chiraux.²⁵¹ La préparation de la sulfonimidamide de départ non symétrique se fait en trois étapes avec un rendement global de 55% (Schéma 59).

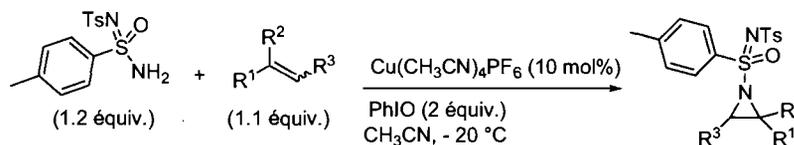
Schéma 59. Préparation du sulfonimidamide non symétrique



L'utilisation de ce réactif en présence de 2 équivalents d'oxydant permet la formation du nitrène métallique *in-situ* en présence d'une source de cuivre(I). L'aziridination d'oléfines aromatiques, d'acrylates ou d'oléfines aliphatiques a été rapportée avec des diastérosélections variables (Tableau 63).

²⁵¹ Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.

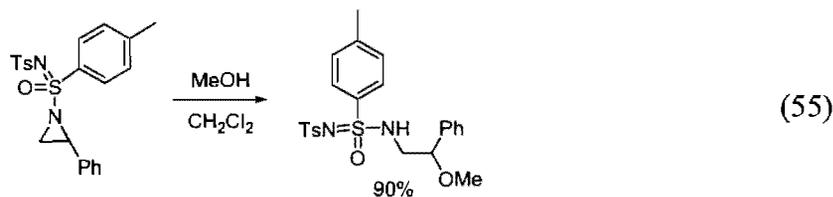
Tableau 63. Réaction d'aziridination intermoléculaire diastéréosélective avec des sulfonimidamides catalysée au cuivre(I)



Entrée	Oléfine	Rdt (%) ^a	de (%) ^b
1		63	20
2		63	25
3		81	50
4		96	41
5		92	38
6	Pent	60	10

^aRendements isolés. ^bDéterminé par RMN ¹H.

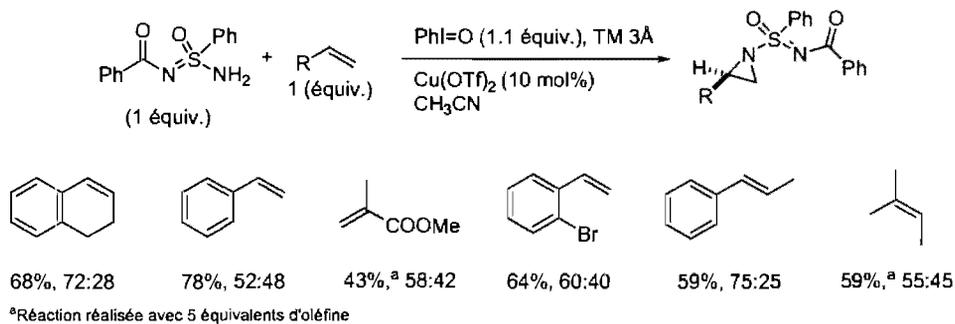
Les dérivés aromatiques permettent la formation de l'aziridine correspondante avec de bons rendements de 63% mais avec des excès diastéréomériques modestes de l'ordre de 20% (Tableau 63, entrées 1 et 2). Les dérivés acrylates donnent de meilleures diastéréosélectivités; ainsi, l'aziridine dérivée de l'acrylate de méthyle a été obtenue avec 50% de et un rendement de 81% (entrée 3). La substitution de la double liaison fait chuter les sélectivités (entrées 4 et 5). Enfin, la mise en réaction d'oléfines aliphatiques telles que l'hept-1-ène ne conduit à l'aziridine protégée correspondante qu'avec un rendement moyen de 60% et une diastéréosélectivité de 10%. Les résultats obtenus ont été rationalisés par une chélation de l'oxygène sur le cuivre, permettant le transfert de la chiralité. Les aziridines nouvellement formées ont pu être utilisées dans des réactions d'ouverture de cycle en présence de méthanol avec de très bons rendements (Équation 55)



Les résultats obtenus avec cette méthodologie sont très intéressants d'un point de vue conceptuel mais restent cependant moyens avec des diastéréosélectivités ne dépassant pas les 60% lorsque 5 équivalents d'oléfines sont utilisés. La génération *in-situ* de l'iminoiodinane est un avantage certain de cette méthode mais seuls les dérivés sulfonimidamides aromatiques peuvent supporter les conditions d'oxydations, les sulfinamides chiraux racémisant durant celle-ci.²⁵²

Durant ces travaux, Malacria a rapporté également une réaction d'aziridination diastéréosélective par un sulfonimidamide oxydé *in-situ* formant le nitrène métallique en présence de cuivre(II).²⁵³ Les rendements sont similaires à ceux de Dodd et les diastéréosélectivités modestes (Schéma 60).

Schéma 60. Aziridinations diastéréosélectives d'oléfines en présence de cuivre(II)



Les oléfines aliphatiques et aromatiques donnent les aziridines correspondantes avec des rendements de 43 à 78% et des diastéréosélectivités observées allant de 1:1 à 3:1 dans le cas du β -méthylstyrène. L'accès aux composés aliphatiques nécessite l'emploi de 5 équivalents d'oléfines. Notons que les auteurs ont appliqué cette méthodologie à la

²⁵² Pour une étude sur la stabilité des sulfinamides à l'oxydation par les réactifs à base d'iode hypervalent, voir : Leca, D.; Song, K.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 906-916.

²⁵³ Leca, D.; Toussaint, A.; Mareau, C.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3573-3575.

formation de sulfonimidamides chiraux dans des réactions diastéréosélectives d'insertion du nitrene dans un lien C–H donnant des diastéréosélectivités généralement supérieures à 80%.²⁵⁴

À la vue de ces résultats, nous avons décidé de mettre à profit nos observations sur la sélectivité faciale induite par l'encombrement des *N*-tosyloxycarbamates substitués, pour l'élaboration d'une méthodologie d'aziridination diastéréosélective. Quelques études préliminaires ont donc été réalisées dans ce contexte. Une fois de plus, la formation d'un carbamate comme groupement protecteur de l'aziridine sera un atout puisque la déprotection sera probablement réalisable dans des conditions similaires à celles décrites dans le chapitre V.

VI.4.2. Synthèse des *N*-tosyloxycarbamates chiraux

L'ajout d'un centre stéréogénique sur le réactif risque de beaucoup influencer la sélectivité de l'attaque du nitrene métallique sur la double liaison. Deux paramètres sont à prendre en considération, d'une part, la nature de l'encombrement stérique sur le *N*-tosyloxycarbamate, et d'autre part, le centre chiral requis (*R* ou *S*). En effet, la présence d'un ligand chiral dans le milieu avec sa propre stéréochimie, va placer le système dans un cas *match* ou *mismatch* selon les interactions présentes entre le nitrene et le ligand.

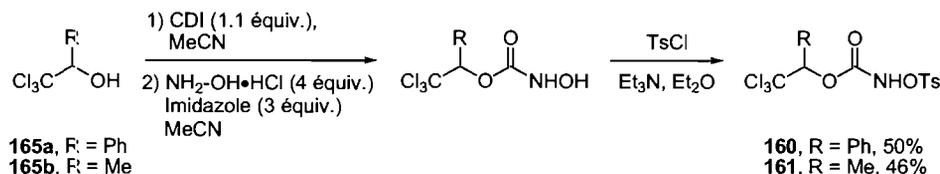
a) Préparation des *N*-tosyloxycarbamates chiraux **160** et **161**

Nous avons préparé deux types de *N*-tosyloxycarbamates comportant un centre stéréogénique avec un groupement phényle ou méthyle. Ils ont tout d'abord été

²⁵⁴ (a) Liang, C. G.; Robert-Pedlard, F.; Fruit, C.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 4641-4644. (b) Liang, C. G.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.

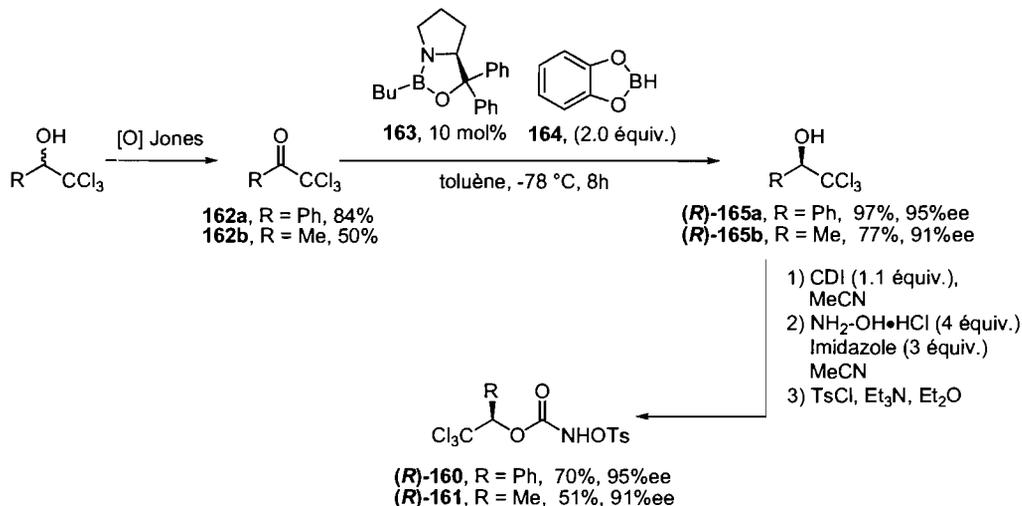
synthétisés de manière racémique en 3 étapes avec la méthode décrite précédemment et des rendements de 50% et 46% pour le substrat ayant un phényle (**160**) et un méthyle (**161**) respectivement (Schéma 61).

Schéma 61. Préparation des *N*-tosyloxycarbamates **160** et **161**



La synthèse des énantiomères (*R*)-**160** et (*R*)-**161** a été réalisée par réduction énantiosélective de la cétone correspondante avec le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) **163** et le catécholborane (**164**) comme agent réducteur (Schéma 62).²⁵⁵

Schéma 62. Synthèse du composé (*R*)-**160** et (*R*)-**161**



Le réactif CBS **163** n'étant pas commercial, il a été préparé selon les procédures décrites dans la littérature.²⁵⁶ La réduction des cétones **162a** et **162b** avec le réactif CBS

²⁵⁵ Mellin-Morlière, C.; Aitken, D. J.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 149-155.

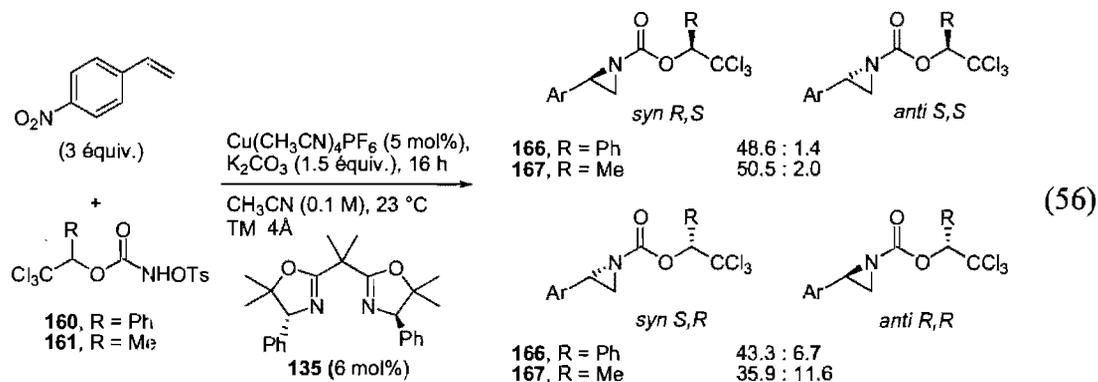
²⁵⁶ (a) Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Jones, E. T. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751-762. (b) Daly, W. H.;

donne l'alcool *R* correspondant avec de bons rendements et une énantiosélectivité variable selon la substitution. Ainsi, 95% ee ont été obtenus pour le composé (*R*)-**162a** et 91% ee pour l'alcool (*R*)-**162b**. Les trois étapes suivantes conduisent aux *N*-tosyloxycarbamates (*R*)-**160** et (*R*)-**161** désirés avec des rendements de 70% et 51% respectivement. Les rendements de la synthèse à partir des alcools racémiques sont de 57% pour le substrat (*R*)-**160** et 20% pour son homologue (*R*)-**161**.

Les excès énantiomériques obtenus pour ces deux réactions ne sont pas parfaits et non suffisants pour une étude optimale de la réaction d'aziridination diastéréosélective. Toutefois, le mélange peut être enrichi pour donner une pureté supérieure à 98% ee, par séparation sur colonne chirale en SFC préparative.

b) Étude de la réaction d'aziridination diastéréosélective

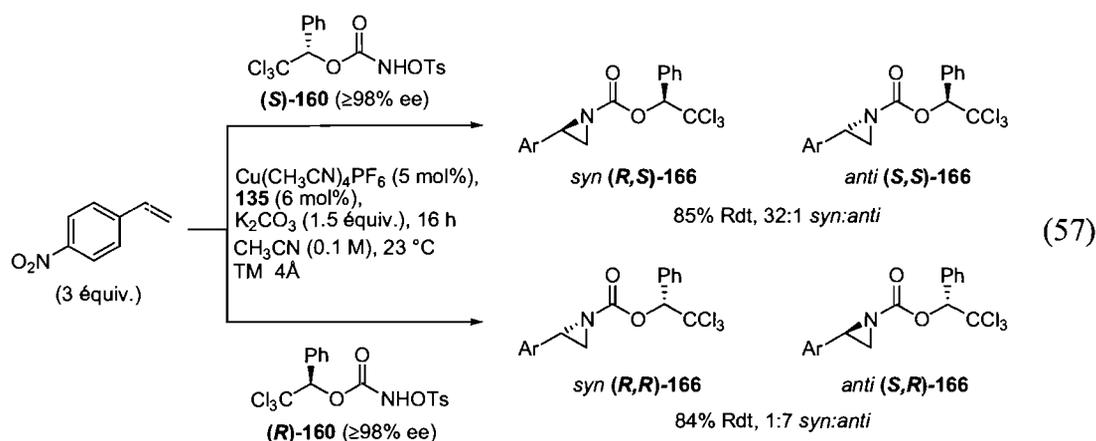
Dans le but de déterminer rapidement les cas "match" et "mismatch" entre le précurseur de nitrène chiral et la bisoxazoline **135**, la réaction d'aziridination diastéréosélective a été effectuée avec les *N*-tosyloxycarbamates racémiques **160** et **161** comme précurseurs du nitrène (Équation 56).



Les rapports *syn:anti* des diastéréoisomères sont de 34:1 et 1:6.5 dans le cas de l'utilisation du *N*-tosyloxycarbamate **160**. Sans inverser la face d'attaque, le centre chiral

présent sur celui-ci influence donc la sélectivité faciale avec un cas largement favorisé lors de la formation du dérivé *syn* (***R,S***-166).²⁵⁷ La même tendance peut être observée avec le *N*-tosyloxycarbamate **161** et des rapports *syn:anti* de 26:1 et 1:3. Ces expériences nous montrent donc que le substituant chiral doit avoir une configuration absolue *S* pour obtenir des valeurs élevées de diastéréosélectivité.

Nous avons donc utilisé les *N*-tosyloxycarbamates (***R***-160) et (***S***-160) énantiomériquement purs ($\geq 98\%$ ee) dans la réaction d'aziridination du 4-nitrostyrène (Équation 57).

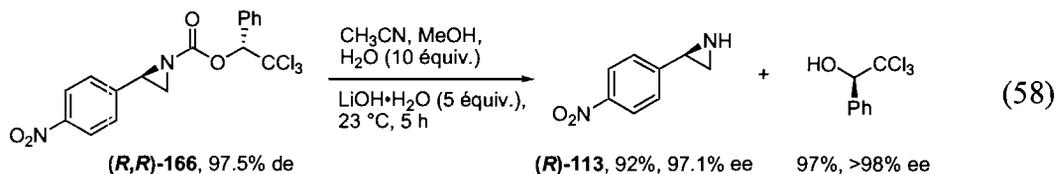


À partir du *N*-tosyloxycarbamate *S* énantiomériquement pur, seules les aziridines diastéréoisomères *R,S* et *S,S* seront formées, leur proportions pouvant être déterminées par RMN du proton. Ainsi, 84% de rendement a pu être obtenu pour la formation de l'aziridine **166** avec un rapport diastéréoisomérique acceptable de 1:7 avec l'énantiomère *R* du *N*-tosyloxycarbamate **160**. Par contre, l'utilisation du groupement phényle de configuration *S* permet d'augmenter ce ratio jusqu'à atteindre 32:1 en faveur de l'aziridine *syn* (***R,S***-166).

Un des avantages majeurs à la formation de composés diastéréoisomères est la possibilité de les séparer et d'augmenter la proportion de l'un par rapport à l'autre. L'aziridine (***R,R***-166) a ainsi pu être obtenue avec une pureté diastéréoisomérique

²⁵⁷ Le centre stéréogénique des *N*-tosyloxycarbamates (***R***-160) ou (***S***-160) ainsi que ceux du produit **161** ont été déterminés par comparaison des $[\alpha]_D$ des alcools chiraux, obtenus par déprotection de l'aziridine formée, avec les données de la littérature.

supérieure à 97.5% et un rendement non optimisé de 45% après trituration dans l'hexanes. La méthode d'aziridination diastéréosélective utilisant un réactif chiral pour la formation du *N*-tosyloxycarbamate, il serait donc avantageux et valorisant de pouvoir récupérer cet alcool une fois la protection éliminée. L'aziridine **(R,R)-166** a été soumise aux conditions de déprotection du groupement Troc précédemment décrites (Équation 58).



L'aziridine libre **(R)-113** a ainsi pu être obtenue après 5 heures de réaction avec un excellent rendement de 92% sans racémisation notable. L'alcool chiral a pu également être récupéré en quasi-totalité sans racémisation également, mettant ainsi un peu plus en avant notre méthodologie.

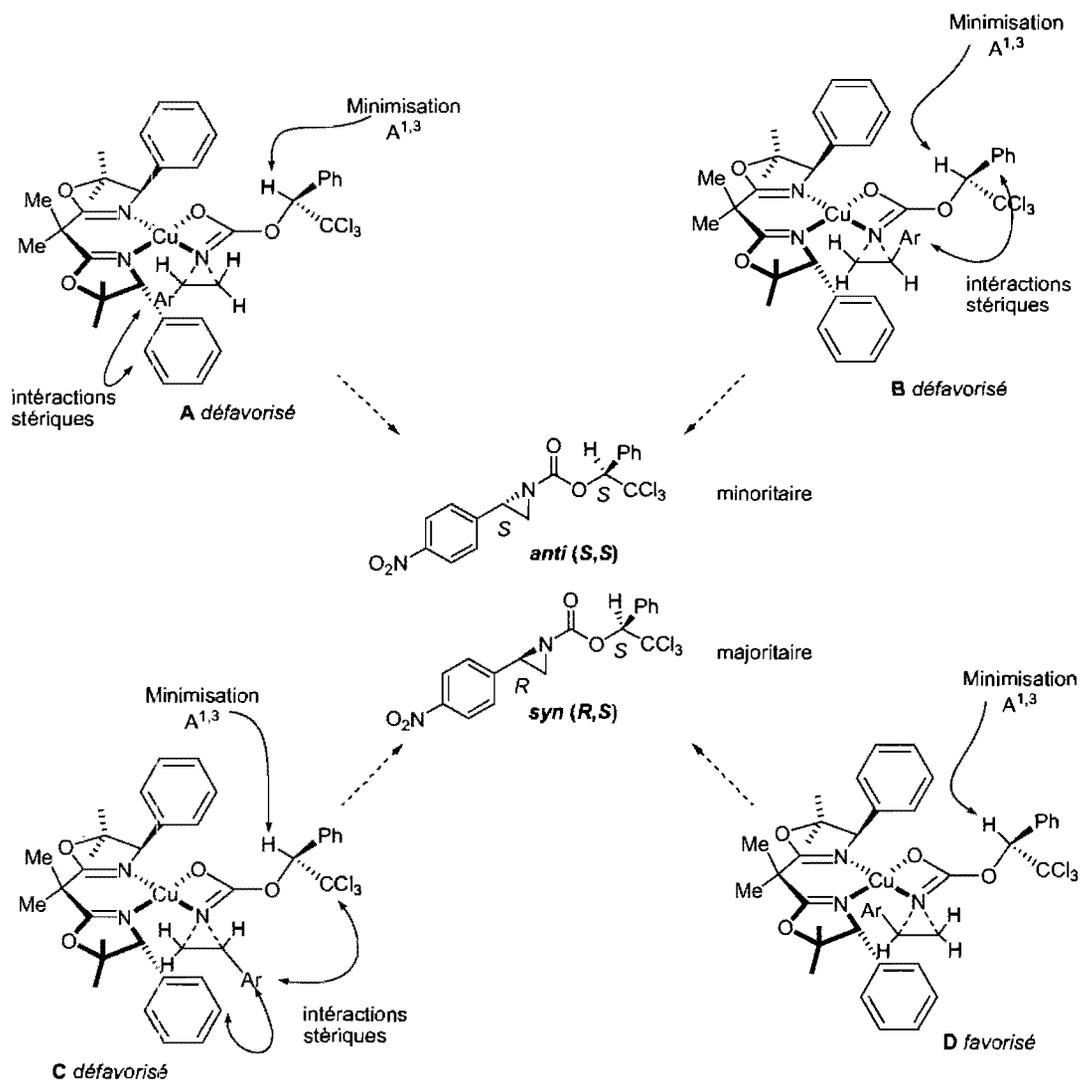
c) *Interprétation des résultats*

Une rationalisation de ces résultats est possible mais il est important de garder à l'esprit que l'ajout d'un centre chiral au système implique la prise en compte d'un paramètre supplémentaire. Ainsi, la minimisation de la tension allylique 1,3 sur le précurseur du nitrène est prépondérante et implique que le proton du groupement trichloroéthyle se trouve sur le côté de l'oxygène. Comme précédemment, la géométrie du cuivre est plan carré et le nitrène lié à la fois par l'atome d'azote et le groupement carbonyle. Ainsi, quatre états de transition peuvent être proposés permettant d'expliquer la formation des aziridines **(R,S)** et **(S,S)** (Schéma 63).

Les états de transition A et B, conduisant au produit majoritairement observé **(R,S)**, montrent des interactions importantes entre le styrène et les substituants du carbamate ou le phényle de la bisoxazoline. Lors de la formation du produit majoritairement observé **(R,S)**, deux géométries sont possibles pour le styrène. Ainsi, la configuration présentée sur l'état de

transition C montre des interactions stériques possibles du groupement phényle avec le phényle de la bisoxazoline et les substituants du carbamate. Par contre, l'état de transition D permet de placer efficacement l'aromatique du styrène pour éviter au maximum les interactions stériques. Ce dernier état de transition proposé semble donc être favorisé pour former le produit désiré.

Schéma 63. Propositions d'états de transition pour l'aziridination diastéréosélective



Une structure par diffraction des rayons X a pu être obtenue de l'aziridine (**R,R**)-168, dérivé de l'addition du nitrene du *N*-tosyloxycarbamate (**R**)-160 sur le 2-chlorostyrène. On peut observer que la conformation privilégiée du carbamate à l'état solide implique la

minimisation de la tension allylique 1,3. Ainsi, on peut clairement voir le proton vis-à-vis du carbonyle du carbamate, minimisant les interactions stériques (Figure 29). Ceci permet donc de valider en partie les propositions d'états de transition du Schéma 58.

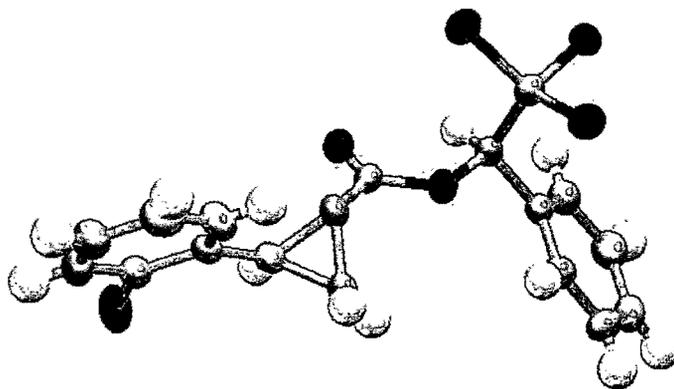


Figure 29. Structure cristalline obtenue par diffraction des rayons X de l'aziridine (*R,R*)-168

d) Conclusion

Les résultats décrits dans cette dernière section sont très prometteurs et montrent qu'il semble possible de tirer avantage d'un réactif *N*-tosyloxycarbamate chirale pour réaliser des aziridinations diastéréosélectives, avec de bons rendements et sélectivités. Au regard de ces quelques expériences préliminaires, le groupement phényle de configuration *S* présent sur le précurseur de nitrène semble donner la meilleure sélectivité faciale lors de la formation de l'aziridine. L'étude des états de transition nous a permis d'expliquer les sélectivités observées lors de l'attaque de l'oléfine sur le nitrène. Une optimisation rigoureuse des conditions réactionnelles est néanmoins nécessaire et l'étude d'autres groupements stériquement encombrants tels qu'éthyle ou *tert*-butyle permettrait peut être d'augmenter encore d'avantage les rapports diastéréoisomériques de la réaction, déjà supérieurs à ceux de la littérature (3:1). L'étendue de la réaction devra

également étudiée, pour savoir si ces bons résultats peuvent être également appliqués à d'autres styrènes.

Nous avons su tirer avantage des propriétés physique des composés diastéréoisomères et les excès diastéréomériques ont pu être augmentés par trituration du mélange dans l'hexane pour obtenir des valeurs très élevées. Enfin, la déprotection du groupement carbamate sur l'azote a également été réalisée avec un très bon rendement et des conditions réactionnelles douces, non racémisantes et non destructrices pour le cycle azoté. L'alcool chiral présent sur le *N*-tosyloxycarbamate de départ a également pu être récupéré en quasi-totalité lors de cette étape.

Chapitre VII

Conclusion et perspectives

Comme on a pu le constater, la formation d'aziridines chirales est un réel défi pour les chimistes organiciens. Leurs potentiels synthétiques et biologiques ont poussé de nombreux groupes de recherche à mettre au point des approches de synthèse, notamment par l'addition d'un carbène sur une imine ou par la réaction d'un nitrène métallique avec un alcène. L'avènement de la catalyse métallique ou acide de Lewis a permis d'accéder à des systèmes efficaces avec des énantio- ou diastéréosélectivités élevées.

Notre groupe de recherche s'est intéressé à la formation de nitrènes métalliques par dégradation de dérivés *N*-tosyloxycarbamates. Le seul sous produit généré est le tosylate de potassium, facilement éliminé par filtration ou lavage aqueux. Ces composés sont stables à l'air, entreposables sans précaution particulière, généralement cristallins et préparés en deux étapes simples à partir des alcools correspondants. Ces composés ont été utilisés avec succès lors de réactions d'insertion du nitrène dans un lien C–H mais également dans la formation d'aziridines intra- ou intermoléculaire sur divers types de substrats.

Nous avons tout d'abord rapporté dans cet ouvrage une méthode de déprotection du groupement Troc, présent sur l'azote en fin de réaction, dans des conditions douces, non destructives et non racémisantes, donnant ainsi un accès facile aux aziridines libres N–H avec de très bons rendements. Cette méthode est applicable à tous les types d'aziridines protégées par des groupements carbamates, substitués ou non.

Le développement d'une méthodologie d'aziridination de styrènes énantio- ou diastéréosélective par la formation de nitrènes de cuivre dérivés des composés *N*-tosyloxycarbamates a également été rapporté. Les premières études nous ont montré que les bisoxazolines étaient les ligands de choix pour ce type de réaction avec le dérivé TrocNHOTs comme précurseur de nitrène. Les meilleurs résultats ont été obtenus sur le dérivé 4-nitrostyrène avec 82% de rendement et une énantiosélectivité de 71% ee en

faveur de l'aziridine *R*. Plusieurs ligands bisoxazolines diversement substitués ainsi que différents solvants plus ou moins chélatants ont été testés pour tenter d'améliorer ces résultats. Une étude plus approfondie des états de transitions possibles nous a permis de déterminer qu'une modification du dérivé tosyloxy-carbamate permettrait sans doute d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction. Ainsi, le groupement *gem*-diméthyles en position α du CCl_3 a été identifié comme étant le plus efficace. L'aziridination du 4-nitrostyrène avec ce nouveau précurseur nous a permis d'atteindre 85% d'excès énantiomérique. Malheureusement, ce résultat s'est avéré être un cas particulier et les excès énantiomériques obtenus sur d'autres styrènes sont moins élevés et varient entre 56 et 74% ee. Ces résultats sont néanmoins les meilleurs à ce jour dans le cadre du transfert asymétrique d'un nitrene de cuivre sur des styrènes. Pendant l'optimisation de cette réaction, un phénomène intéressant de complexation de solvant a pu être observé. Ainsi, le nitrométhane permet d'obtenir l'énantiomère *S* de l'aziridine quel que soit le styrène utilisé, opposé à celui obtenu dans l'acétonitrile. Les différences de complexation de ces solvants au centre métallique sont probablement à l'origine de modifications importantes dans l'état de transition lors du transfert de chiralité.

Une optimisation plus accrue du ligand utilisé permettrait peut être d'augmenter la sélectivité faciale de la réaction d'aziridination. Basée sur les observations que l'on a pu faire sur l'importance de la substitution en position β de la bisoxazoline, une gamme de ligand plus rigide pourrait être synthétisée et testée (Figure 30).

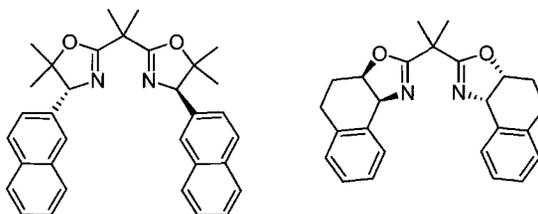


Figure 30. Proposition de ligands bisoxazolines pour la synthèse énantiosélective d'aziridine

La projection de la chiralité par des groupements naphtyles permettrait la formation d'une zone très encombrante plane, n'ayant que très peu de degré de liberté due à la présence du groupement *gem*-diméthyle en β . Des ligands basés sur le squelette de

l'indaBOX pourraient également être synthétisés. Ainsi, le remplacement du cycle indane par un tétrahydronaphtyle changerait la géométrie du ligand et l'encombrement stérique engendré. Une autre possibilité serait l'utilisation de ligands de type PHOX. Ceux-ci sont reconnus pour induire des degrés d'énantiosélectivité élevés et peuvent être utilisés avec des complexes de cuivre. L'électronique ainsi que la géométrie du complexe PHOX-Cu serait radicalement différente de celui présenté dans ce mémoire et une réoptimisation du système serait probablement nécessaire.

Une augmentation des énantiosélectivités pourrait également provenir de l'utilisation d'autres précurseurs de nitrène. Les dérivés des urées pourraient être une option très intéressante. Comparativement aux carbamates utilisés où la substitution s'effectue en position β du carbonyle, l'utilisation d'urées permettrait la création d'un encombrement stérique plus proche du carbonyle (Figure 31). Une optimisation des conditions réactionnelles serait également à prévoir étant donné les changements électroniques importants du réactif.

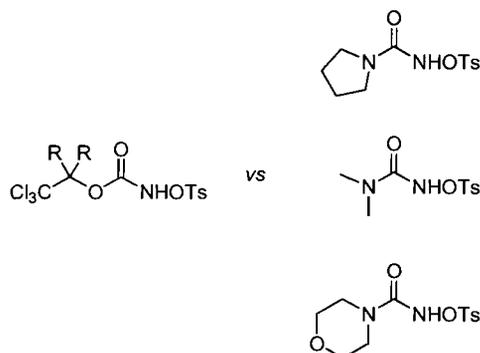


Figure 31. Proposition de *N*-tosyloxyurées, précurseur de nitrènes pour la réaction d'aziridination énantiosélective

Une étude préliminaire d'une version diastéréosélective de la réaction d'aziridination a été réalisée et présentée dans ce mémoire en utilisant des dérivés monosubstitués *N*-tosyloxy-carbamates optiquement purs. Le groupement phényle nous a permis d'obtenir le plus haut degré de sélectivité allant jusqu'à 32:1 avec le 4-nitrostyrène. Les précédents de la littérature rapportaient des sélectivités maximales de 3:1 faisant de nos résultats les meilleurs à ce jour. De plus, les conditions de déprotection précédemment développées

ont pu être utilisées avec succès sur ce nouveau groupement protecteur permettant la récupération de l'alcool chiral contenu dans la chaîne du *N*-tosyloxycarbamate.

La synthèse de *N*-tosyloxycarbamates monosubstitués chiraux avec un groupement éthyle, isopropyle ou *tert*-butyle permettrait une plus forte discrimination faciale dans l'état de transition et peut être une augmentation des diastéréosélectivités observées. La synthèse de ces composés pouvant être fastidieuse, une alternative basée sur les dérivés des urées pourrait être utilisés avec notamment l'ester de la proline ou le prolinol protégé, motif chiral facilement accessible (Figure 32).



Figure 32. Proposition de *N*-tosyloxyurées dérivés de la L-proline, précurseur de nitrènes pour la réaction d'aziridination diastéréosélective

D'un point de vue plus général, la formation d'aziridines énantiorenrichies par transfert d'un nitrene sur une oléfine est une réaction puissante permettant l'accès rapide à des molécules avec une application synthétique importante. Cependant, le manque de connaissance sur la nature exacte d'un nitrene métallique et l'absence de diffraction des rayons X permettant de définir sa géométrie à l'état solide implique une approche méthodologique dispersée conduisant à de nombreuses déceptions. La découverte des dérivés substitués *N*-tosyloxycarbamates pour la formation d'aziridines chirales permet d'apporter une pierre de plus à la compréhension de ce système et conduira peut être à l'élaboration d'une méthode plus générale et efficace.

Partie expérimentale

Notes Générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.²⁵⁸ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka et Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution aqueuse d'acide phosphomolibdique (PMA), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still²⁵⁹ en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh ; diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m²/g). L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisés comme gradient lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité *Omnisolv*.

²⁵⁸ Shriver, D. F.; Drezdzon, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

²⁵⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), AV-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), ARX-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)) et AV-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C), 162 MHz (^{31}P)) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0) pour éviter la confusion. Dans le cas des noyaux benzéniques, l'assignation est faite en employant les lettres a, b, c et d données aux carbones en débutant par le centre quaternaire. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series GC System*, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (*Electron Impact*) ou CI (*Chemical Impact*) dont le gaz ionisé est le méthane (CH_4). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : méthodes d'analyse et temps de rétention. Deux méthodes d'analyse ont été utilisées pour la mesure des conversions réactionnelles (substrat/produit) :

Faster 40 : débute à 40 °C pendant 2 minutes suivi de 10 °C par minute jusqu'à 140 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C.

HTemp : débute à 40 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C pendant 5 minutes.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur UV à iode. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant, et le temps de rétention (t_R).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer *Spectrum One* équipé d'un ATR *Golden Gate Diamond*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System* d'Agilent Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Les procédures générales décrivant les protocoles expérimentaux sont placées en annexe de même que la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés. Par ailleurs, cette partie du manuscrit sera rédigée exclusivement en anglais.

Annexes A

Total Synthesis of (+) – Desoxygaliellalactone

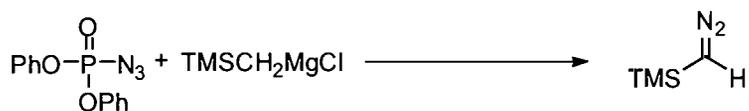
General procedure A: asymmetric addition of 2-methyl-3-butyn-2-ol to aldehyde.

To a stirred solution of Zn(OTf)₂ (1.09 g, 3.00 mmol), (-)-*N*-methylephedrine (592 mg, 3.30 mmol) in toluene (5 mL) under argon was added Et₃N (0.500 mL, 3.60 mmol). After the solution has been stirred at 23 °C for 2 h, 2-methyl-3-butyn-2-ol (0.200 mL, 2.10 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 3 h. Then, the aldehyde (1.0 mmol) in toluene (5 mL) is slowly added with syringe pump over 3 h. After 12 h at 23 °C, the reaction mixture was quenched by addition of saturated NH₄Cl solution (5 mL). AcOEt (15 mL) was then added and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired diol after flash chromatography using AcOEt/hexanes as eluant.

General procedure B: asymmetric addition of ethyl propiolate to aldehyde.

To a stirred solution of (*S*)-BINOL (114 mg, 0.4 mmol), HMPA (348 μL, 2.0 mmol), ethyl propiolate (0.4 mL, 4.0 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) under argon is slowly added Et₂Zn (0.41 mL, 4.0 mmol). After the solution has been stirred at 23 °C for 16 h, Ti(O*i*Pr)₄ (296 μL, 1.0 mmol) is added and stirring continued for another hour. Then, the aldehyde (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) is slowly added with syringe pump over 4 h. After another 4 h at 23 °C, the reaction mixture was quenched by addition of 1M aqueous Rochelle's salt and stirred for 30 min. Aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) and 1M HCl (2 mL) solution were then added and the two layers were separated. The aqueous layer was further washed with Et₂O (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the corresponding γ -hydroxy- α,β -acetylenic ester after flash chromatography using AcOEt/hexanes as eluant.

General procedure for synthesis of trimethylsilyldiazomethane.^{260,261}



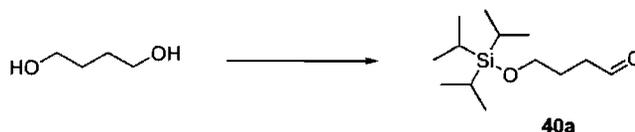
A three-necked round bottom flask was equipped with a 250 ml pressure-equalizing dropping funnel capped with a rubber septum. The apparatus is flushed with argon and an argon atmosphere was maintained throughout the reaction. A solution of diphenylphosphorazidate (46.0 g, 167 mmol) in ethyl ether (200 mL) is placed in the flask with a syringe. The Grignard reagent (200 mL, 200 mmol) is transferred to the dropping funnel, the flask is cooled at -10 °C and the stirring is started. The Grignard reagent is added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below 0 °C. After the addition is complete the flask is placed in an ice bath and the mixture is stirred for 2 hours. Then the flask is stored in a fridge overnight. The reaction mixture is cooled again to -15 °C with vigorous stirring water (50 mL) is carefully added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below 0 °C and the stirring is continue for 30 minutes. The reaction mixture is then filtered by suction using a Buchner. The white solid is thoroughly washed with three 50 mL portion of diethyl ether. The combined filtrate is washed with two 50 mL portions of water and dried over sodium sulfate. After the sodium sulfate is removed by filtration, the filtrate is placed in a 1 L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, the solution is slowly concentrated by distillation at atmospheric pressure. The remaining deep yellow solution is distilled through a "U" tube under reduced pressure (0.1 mmHg). The distillate is then dried over sodium sulfate. The drying agent is removed by filtration and the solution is concentrated by distillation until the temperature reaches 80 °C. The resulting product is stored in a fridge with protection from light.

The concentration of trimethylsilyldiazomethane was determined by ¹H NMR analysis: 46 mg of dibenzyl was dissolved in 0.5 mL of trimethylsilyldiazométhane and 0.5 mL of

²⁶⁰ Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.

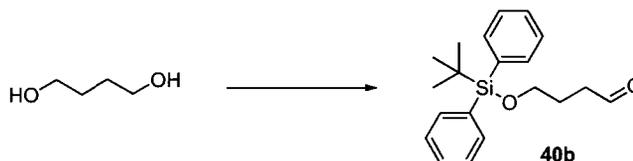
²⁶¹ Although it is possible to use a commercial solution's in ether (see ref. 4), it is highly recommended to check the purity of these solutions (¹H NMR or GC-MS spectra) prior to use, as the quality change from bacht to bacht. For instance, we have experienced a bacht from Aldrich that contain up to 50% of TMSCH₂Cl. See : Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.

CDCl_3 . The concentration was determined as follow: [] = 2 x dibenzyl integration (2.99 ppm) / diazo integration (2.58 ppm).

4-(Triisopropylsilyloxy)butanal (40a).

To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (1.92 g, 50 mmol) in THF (100 mL) was added 1,4-butanediol (4.43 mL, 50 mmol) at 0 °C. After 15 min stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 h. The triisopropylsilyl chloride (12.80 mL, 50 mmol) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 45 min. The mixture was quenched by addition of saturated Na₂CO₃ (100 mL) and extracted with AcOEt (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the monoprotected alcohol as colorless oil. Then the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (70 mL), and TEMPO (0.312 g, 2.0 mmol) and NaBr (0.771 g, 7.5 mmol) were added. A basic solution of NaOCl (100 mL) was buffered to pH=8 by addition of NaHCO₃. This solution was then transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with MeOH (80 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), washed with saturated NH₄Cl solution (50 mL) and brine (50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **40a** (10.73 g, 88%) as colorless oil after flash chromatography (10% AcOEt/hexanes). *R_f* 0.50 (20% AcOEt/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, *J* = 2 Hz, 1H, CHO), 3.73 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.53 (dt, *J* = 7, 2 Hz, 2H, CHOCH₂), 1.92-1.82 (m, 2H, CHOCH₂CH₂), 1.15-0.92 (m, 21H, Si(*i*Pr)₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.3, 61.9, 40.4, 25.2, 17.5, 11.5; IR (neat) 2942, 2865, 1727, 1463, 1384, 1102, 1014, 881 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₃H₂₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 267.17508; found: 267.45600.

4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)butanal (40b).



To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (1.92 g, 50 mmol) in THF (100 mL) was added 1,4-butanediol (4.43 mL, 50 mmol) at 0 °C. After 15 min stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 h. The *tert*-butyldimethylsilyl chloride (12.80 mL, 50 mmol) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 45 min. The mixture was quenched by addition of saturated Na₂CO₃ (100 mL) and extracted with AcOEt (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the monoprotected alcohol as colorless oil. Then the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (70 mL), and TEMPO (0.312 g, 2.0 mmol) and NaBr (0.771 g, 7.5 mmol) were added. A basic solution of NaOCl (100 mL) was buffered to pH=8 by addition of NaHCO₃. This solution was then transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with MeOH (80 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), washed with saturated NH₄Cl solution (50 mL) and brine (50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **40b** (11.14 g, 72%) as colorless oil after flash chromatography (5% AcOEt/hexanes).

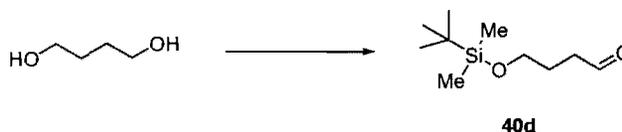
R_f 0.33 (5% AcOEt/hexanes). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (t, *J* = 2, 2 Hz, 1H, CHO), 7.67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 4H, CH_{ar}), 7.48-7.37 (m, 6H, CH_{ar}), 3.71 (t, *J* = 6, 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.58 (dt, *J* = 7, 7, 2 Hz, 2H, CHOCH₂), 1.91 (qd, *J* = 7, 6, 6, 6 Hz, 2H, CHOCH₂CH₂), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 202.2, 135.1, 133.2, 129.3, 127.3, 62.5, 40.4, 26.4, 24.8, 18.8; **IR** (neat) 3071, 2930, 2857, 1725, 1709, 1427, 1106, 823 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₂₀H₂₂O₂SiNa [M+Na]⁺: 349.15943; found: 349.15949.

4-(4-Methoxybenzyloxy)butanal (40c).

The title compound was prepared according to the procedure described by Ishikawa.²⁶² To a solution of 1,4-butanediol (4.65 mL, 52.5 mmol) in DMF-THF (1:1) mixed solvent (100 mL) was added NaH (2.15 g, 56 mmol) at 0 °C. After 20 min stirring, 4-methoxybenzyl chloride (5.09 mL, 35 mmol) was added dropwise to the solution at 0 °C. The mixture stirred overnight at room temperature, quenched by the addition of water (30 mL) and extracted with AcOEt-hexanes (1:1) mixed solvent (3 x 60 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired alcohol (5.15 g, 70%) as colorless oil after flash chromatography (30% AcOEt/hexanes). A solution of 4-(4-methoxybenzyloxy)butan-1-ol (1.78 g, 8.5 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was mixed with Swern reagent prepared from (COCl)₂ (1.48 mL, 17 mmol) and DMSO (2.41 mL, 34 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at -78 °C. After 20 min stirring, Et₃N (7.12 mL, 51 mmol) was added to the mixture at -78 °C and stirring was continued for additional 30 min at 0 °C. The reaction was quenched by the addition of water (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **40c** (1.41 g, 82%) as colorless oil after flash chromatography (70% AcOEt/hexanes).

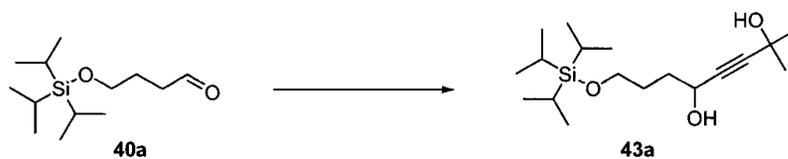
R_f 0.26 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, *J* = 2 Hz, 1H, CHO), 7.24 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 2H, CH_{ar}), 6.88 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 2H, CH_{ar}), 4.42 (s, 2H, PhCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (t, *J* = 6 Hz, 2H, PhCH₂OCH₂), 2.54 (dt, *J* = 7, 2 Hz, 2H, CHOCH₂), 1.98-1.89 (m, 2H, CHOCH₂CH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 202.2, 159.1, 130.2, 129.1, 113.7, 72.5, 68.7, 55.1, 40.9, 22.4; **IR** (neat) 2935, 2857, 1722, 1611, 1511, 1244, 1091, 1033, 819 cm⁻¹.

²⁶² Ishikawa, T.; Ikeda, S.; Ibe, M.; Saito, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5869-5882.

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)butanal (40d).

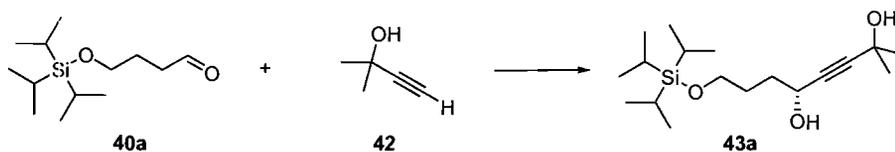
To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (13.3 g, 333 mmol) in THF (500 mL) was added 1,4-butanediol (29.5 mL, 333 mmol) at 0 °C. After 15 min stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 h. The *tert*-butyldimethylsilyl chloride (25.6 g, 166.4 mmol) in THF (30 mL) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 45 min at 23 °C. The mixture was quenched by addition of saturated NH₄Cl (100 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the monoprotected alcohol as colorless oil. Then the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (800 mL), and TEMPO (1.03 g, 6.6 mmol) and NaBr (2.56 g, 24.9 mmol) were added. A basic solution of NaOCl (330 mL) was buffered to pH=8 by addition of NaHCO₃. This solution was then transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with MeOH (200 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 200 mL), washed with brine (100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **40d** (30.1 g, 90%) as colorless oil after flash chromatography (5% AcOEt/hexanes).

R_f 0.60 (20% AcOEt/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, *J* = 2 Hz, 1H, CHO), 3.65 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.51 (dt, *J* = 7, 2 Hz, 2H, CHOCH₂), 1.86 (tt, *J* = 7, 6 Hz, 2H, CHOCH₂CH₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.4, 61.9, 40.6, 25.7, 25.3, 18.1, -5.5; IR (neat) 2954, 2929, 2857, 1727, 1472, 1254, 1097, 834 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₀H₂₃O₂Si [M+H]⁺: 203.1461; found: 203.1458.

2-Methyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-3-yne-2,5-diol (43a)

To a solution of 2-methylbut-3-yn-2-ol (13.26 mL, 137 mmol) in anhydrous THF (400 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *n*-Butyllithium 2.5 M in hexane (102.2 mL, 255.6 mmol). After 2 hours stirring at 0 °C, the mixture was cooled to -60 °C. Aldehyde **2** (22.3 g, 91.3 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was warmed to 23 °C. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (150 mL) to the reaction mixture at 0 °C. The two layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **43a** (25.2 g, 83%) as colorless oil after flash chromatography (30% AcOEt/hexanes). *R_f* 0.23 (30% AcOEt/hexanes).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (t, *J* = 6, 6 Hz, 1H, CHOH), 3.91 (br, 1H, CHOH), 3.78-3.65 (m, 2H, CH₂OSi), 3.01 (br, 1H, (CH₃)₂COH), 1.88-1.59 (m, 4H, CH₂CH₂OSi), 1.48 (s, 6H, (CH₃)₂COH), 1.04 (m, 21H, Si(*i*Pr)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 89.2, 83.0, 64.9, 63.3, 61.8, 35.1, 31.3, 28.6, 17.9, 11.8; IR (neat) 3326, 2941, 2865, 1462, 1364, 1102, 881 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₈H₃₆O₃SiNa [M+Na]⁺: 351.23259; found: 351.23284.

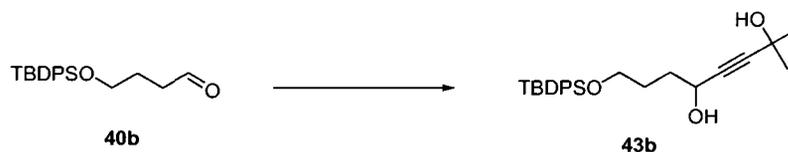
(S)-2-Methyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-3-yne-2,5-diol (43a).

The title compound was prepared from aldehyde 4-(triisopropylsilyloxy)butanal (244 mg, 1.0 mmol) according to the general procedure A. The desired diol **43a** (254 mg, 77%) was obtained as colorless oil after flash chromatography (30% AcOEt/hexanes).

R_f 0.23 (30% AcOEt/hexanes); 94% ee determined by HPLC analysis of the corresponding 4-methoxybenzoate ester using Chiracel-OD column (6% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: *t*_{major} = 11.1 min, and *t*_{minor} = 12.3 min; [α]_D²⁵ = -5.7 (c

0.98, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (t, $J = 6, 6$ Hz, 1H, CHOH), 3.91 (br, 1H, CHOH), 3.78-3.65 (m, 2H, CH_2OSi), 3.01 (br, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 1.88-1.59 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.48 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 1.04 (m, 21H, $\text{Si}(\text{iPr})_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 89.2, 83.0, 64.9, 63.3, 61.8, 35.1, 31.3, 28.6, 17.9, 11.8; **IR** (neat) 3326, 2941, 2865, 1462, 1364, 1102, 881 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.23259; found: 351.23284.

8-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyloct-3-yne-2,5-diol (43b).

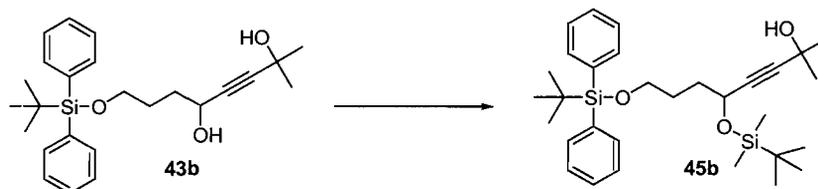


To a solution of 2-methylbut-3-yn-2-ol (4.36 mL, 45 mmol) in anhydrous THF (250 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *n*-Butyllithium 2.5 M in hexane (33.6 mL, 84 mmol). After 2 hours stirring at 0 °C, the mixture was cooled to -78 °C. Aldehyde **40b** (9.78 g, 30 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was warmed to 23 °C. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl (80 mL) to the reaction mixture at 0 °C. The two layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 100 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to give the desired product **43b** (10.91 g, 89%) as pale yellow oil after flash chromatography (40% AcOEt /hexanes).

R_f 0.11 (30% AcOEt /hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.66 (m, 4H, CH_{ar}), 7.47-7.36 (m, 6H, CH_{ar}), 4.47 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CHOH), 3.76-3.66 (m, 2H, CH_2CHOH), 2.87 (br, 1H, OH), 2.07 (br, 1H, OH), 1.91-1.65 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.52 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 133.3, 129.6, 127.6, 89.3, 82.9, 65.0, 63.8, 62.0, 34.9, 31.3, 28.1, 26.7, 19.0; **IR** (neat) 3336, 2930, 2857, 1427, 1110 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 433.21694; found: 433.21666.

R_f 0.28 (10% AcOEt/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CHOSi), 3.70 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OSi), 1.95 (br, 1H, OH), 1.77-1.61 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.51-1.48 (m, 6H, $\text{HOC}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (m, 21H, $\text{Si}(\text{iPr})_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (d, $J = 10$ Hz, 6H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 88.5, 83.7, 65.0, 63.0, 62.8, 35.1, 31.3, 31.3, 28.8, 25.7, 18.0, 11.9, -4.4, -4.9; **IR** (neat) 3363, 2941, 2865, 1751, 1463, 1252, 1102, 835 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 465.31907; found: 465.31807.

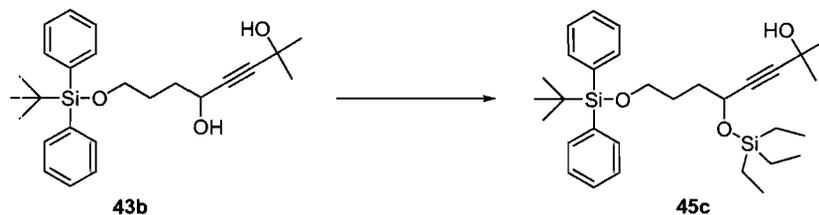
5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methyloct-3-yn-2-ol (45b).



The diol **43b** (10.66 g, 26.0 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (250 mL) with imidazole (4.52 g, 31.2 mmol) and DMAP (0.95 g, 7.77 mmol). TBSCl (4.79 g, 31.2 mmol) dissolved in 30 mL of CH_2Cl_2 was added dropwise at 23 °C and stirring for 12 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (100 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with HCl 10% (2 x 50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to give the desired product **45b** (11.9 g, 88%) as colorless oil after flash chromatography (10% AcOEt/hexanes).

R_f 0.22 (10% AcOEt/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 4H, CH_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, CH_{ar}), 4.39 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CHOSi), 3.68 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OSi), 1.81 (br, 1H, OH), 1.78-1.63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.49 (s, 6H, $\text{HOC}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (s, 9H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (d, $J = 11$ Hz, 6H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135., 133.8, 129.4, 127.4, 88.5, 83.6, 64.9, 63.5, 62.6, 35.0, 31.2, 31.2, 28.3, 26.7, 25.6, 19.1, 18.1, -4.5, -5.0; **IR** (neat) 3366, 2929, 2857, 1472, 1428, 1361, 1251, 1106, 837 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 547.30342; found: 547.30373.

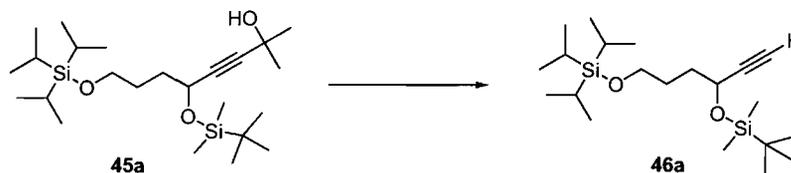
8-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-5-(triethylsilyloxy)oct-3-yn-2-ol (45c).



The diol **43b** (7.20 g, 17.56 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (200 mL) with imidazole (3.05 g, 21.1 mmol) and DMAP (642 mg, 5.26 mmol). TESCl (3.53 mL, 21.1 mmol) dissolved in 30 mL of CH₂Cl₂ was added dropwise at 23 °C and stirring for 12 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (100 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with HCl 10% (2 x 50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **45c** (7.08 g, 77%) as colorless oil after flash chromatography (10% AcOEt/hexanes).

R_f 0.25 (10% AcOEt/hexanes). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 4H, CH_{ar}), 7.46-7.34 (m, 6H, CH_{ar}), 4.40 (t, *J* = 6 Hz, 1H, CHOSi), 3.69 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 1.90 (br, 1H, OH), 1.81-1.63 (m, 4H, CH₂CH₂OSi), 1.49 (s, 6H, HOC(CH₃)₂), 1.05 (s, 9H, OSiPh₂C(CH₃)₃), 0.97 (t, *J* = 8 Hz, 9H, OSi(CH₂CH₃)₃), 0.68-0.58 (m, 6H, OSi(CH₂CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 133.9, 129.5, 127.5, 88.4, 83.6, 65.1, 63.6, 62.4, 35.2, 31.2, 28.4, 26.8, 19.2, 6.8, 4.7; **IR** (neat) 3374, 2954, 2875, 1428, 1238, 1111 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₃₁H₄₈O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 547.30342; found: 547.30477.

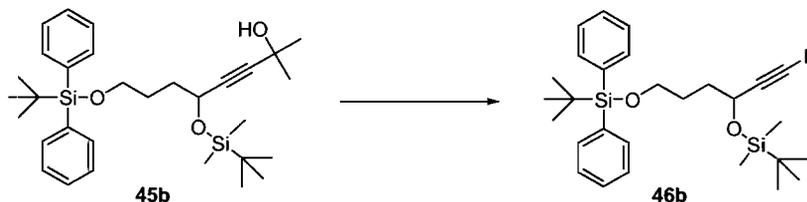
5-Ethynyl-10,10-diisopropyl-2,2,3,3,11-pentamethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane (46a).



A flask was charged with ground potassium *tert*-butoxyde (8.85 g, 78.9 mmol) and 18-crown-6 (800 mg, 3 mmol) and then purged with argon. To the flask was added toluene (300 mL) and the alkyne **45a** (27 g, 60.7 mmol). The suspension was heated to 45 °C under stream of argon for 2 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (60 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 70 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product **46a** (16.4 g, 70%) as colorless oil after flash chromatography (2% AcOEt/hexanes).

R_f 0.81 (5% AcOEt/hexanes). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (dt, *J* = 6, 6, 2 Hz, 1H, CHOSi), 3.72 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.38 (d, *J* = 2 Hz, 1H, CCH), 1.86-1.59 (m, 4H, CH₂CH₂OSi), 1.09-1.02 (m, 21H, Si(*iPr*)₃), 0.91 (s, 9H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.13 (d, *J* = 7 Hz, 6H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 85.4, 71.8, 62.8, 62.5, 34.9, 28.5, 25.6, 18.0, 17.8, 11.8, -4.7; **IR** (neat) 2943, 2866, 2094, 1686, 1464, 1255, 1100, 1024, 882 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₂₁H₄₄O₂Si₂Na [M+Na]⁺: 407.27720; found: 407.27686.

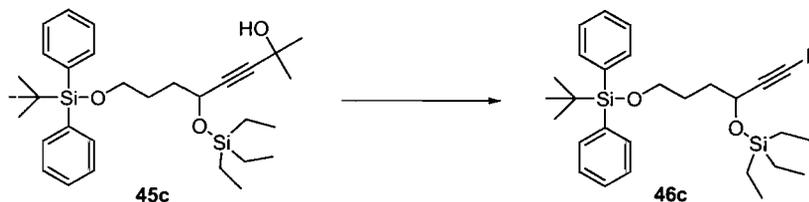
5-Ethynyl-2,2,3,3,11,11-hexamethyl-10,10-diphenyl-4,9-dioxo-3,10-disiladodecane (46b).



A flask was charged with ground potassium *tert*-butoxyde (2.92 g, 26 mmol) and 18-crown-6 (264 mg, 1 mmol) and then purged with argon. To the flask was added toluene (150 mL) and the alkyne **45b** (10.4 g, 20 mmol). The suspension was heated to 45 °C under stream of argon for 2 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product **46b** (6.85 g, 74%) as colorless oil after flash chromatography (2% AcOEt/hexanes).

R_f 0.80 (5% AcOEt/hexanes). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 4H, *CH_{ar}*), 7.46-7.35 (m, 6H, *CH_{ar}*), 4.38 (dt, *J* = 6, 2 Hz, 1H, *CHOSi*), 3.69 (dt, *J* = 6, 1 Hz, 1H, *CH₂OSi*), 2.38 (d, *J* = 2 Hz, 1H, *CCH*), 1.83-1.65 (m, 4H, *CH₂CH₂OSi*), 1.05 (s, 9H, OSiPh₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.11 (d, *J* = 12 Hz, 6H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 133.8, 129.3, 127.4, 85.4, 71.8, 63.4, 62.4, 34.9, 28.0, 26.7, 25.6, 19.0, 18.0, -4.6, -5.2; **IR** (neat) 2954, 2857, 1472, 1251, 1105, 837 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₂₈H₄₂O₂Si₂Na [M+Na]⁺: 489.26155; found: 489.26125.

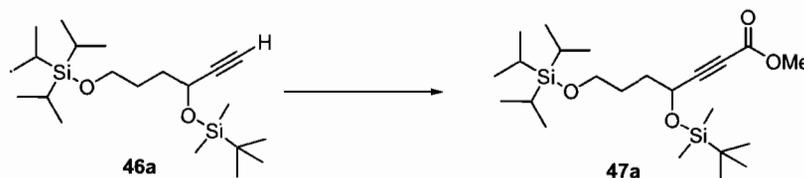
10,10-Diethyl-8-ethynyl-2,2-dimethyl-3,3-diphenyl-4,9-dioxo-3,10-disiladodecane (46c).



A flask was charged with ground potassium *tert*-butoxyde (729 mg, 6.5 mmol) and 18-crown-6 (66 mg, 0.25 mmol) and then purged with argon. To the flask was added toluene (40 mL) and the alkyne **45c** (2.62 g, 5 mmol). The suspension was heated to 45 °C under stream of argon for 2 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (10 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo to give the desired product **46c** (336 mg, 14%) as a pale yellow oil after flash chromatography (2% AcOEt/hexanes).

R_f 0.80 (5% AcOEt/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 4H, CH_{ar}), 7.42-7.31 (m, 6H, CH_{ar}), 4.36 (dt, $J = 6, 2$ Hz, 1H, CHOSi), 3.67 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.35 (d, $J = 2$ Hz, 1H, CCH), 1.83-1.64 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.02 (s, 9H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (t, $J = 8$ Hz, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.63 (q, $J = 7, 1$ Hz, 6H, $\text{OSi}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 133.8, 129.4, 127.4, 85.3, 71.9, 63.4, 62.2, 35.0, 28.1, 26.7, 19.1, 6.6, 4.6; IR (neat) 3309, 2954, 2875, 1472, 1427, 1105, 1087, 1004, 822 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 489.26155; found: 489.26109.

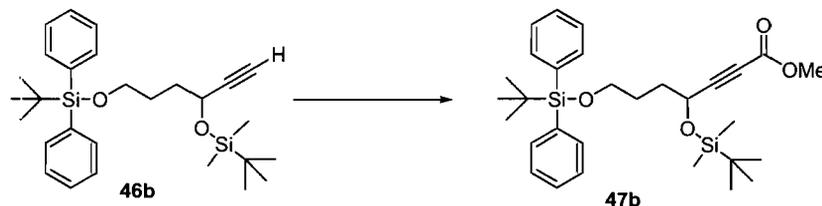
Methyl 4-(isopropylidimethylsilyloxy)-7-(triisopropylsilyloxy)hept-2-ynoate (47a).



A solution of *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane) (9.66 mL, 24.1 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **5** (7.78 g, 20.1 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C and the mixture was stirring for 2 hours. Methyl chloroformate (2.17 mL, 28.14 mmol) was added dropwise to the solution at -78 °C. After 30 min, the temperature was raise to 23 °C and the solution was quenched with saturated NH₄Cl (70 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was further washed with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (70 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product **6** (7.72 g, 86%) as colorless oil after flash chromatography (3% AcOEt/hexanes).

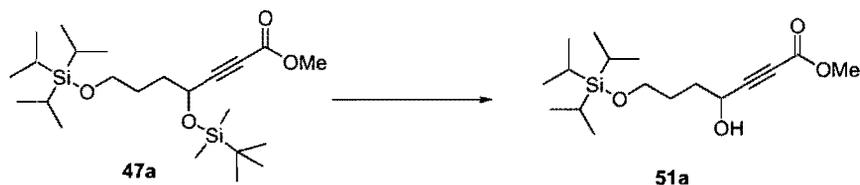
R_f 0.43 (5% AcOEt/hexanes). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (t, *J* = 6 Hz, 1H, CHOSi), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 1.84-1.73 (m, 2H, CH₂CH₂OSi), 1.70-1.62 (m, 2H, CH₂CH₂OSi), 1.03 (d, *J* = 3 Hz, 21H, Si(*i*Pr)₃), 0.87 (s, 9H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.10 (d, *J* = 10 Hz, 6H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 88.6, 62.4, 62.1, 60.0, 52.3, 34.0, 28.0, 25.3, 20.7, 17.6, 13.8, 11.5, -4.9, -5.5; **IR** (neat) 3397, 2929, 2866, 1721, 1463, 1255, 1096, 882 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₂₃H₄₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺: 465.28268; found: 465.28182.

Methyl 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hept-2-ynoate (47b).



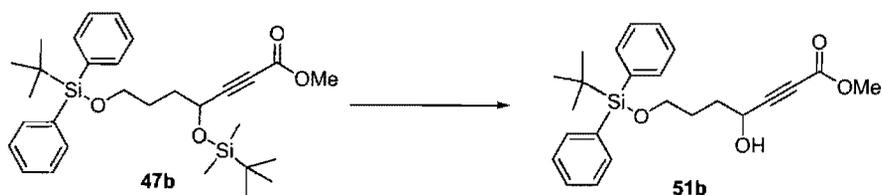
A solution of *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane) (5.6 mL, 14 mmol) was added slowly to a solution of alkyne **46b** (5.40 g, 11.67 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C and the mixture was stirring for 2 hours. Methyl chloroformate (1.26 mL, 16.33 mmol) was added dropwise to the solution at -78 °C. After 30 min, the temperature was raise to 23 °C and the solution was quenched with saturated NH₄Cl (50 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was further washed with AcOEt (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product **47b** (5.83 g, 96%) as colorless oil after flash chromatography (5% AcOEt/hexanes).

R_f 0.57 (15% AcOEt/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 4H, CH_{ar}), 7.46-7.35 (m, 6H, CH_{ar}), 4.49 (t, *J* = 6 Hz, 1H, CHOSi), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OSi), 1.90-1.78 (m, 2H, CH₂CH₂OSi), 1.77-1.64 (m, 2H, CH₂CH₂OSi), 1.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.12 (d, *J* = 17 Hz, 6H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 135.5, 133.8, 129.5, 127.6, 88.9, 75.7, 63.2, 62.4, 52.6, 34.3, 28.0, 26.8, 25.6, 19.1, 18.1, -4.5, -5.1; IR (neat) 2930, 2857, 2235, 1720, 1251, 1110, 837 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₃₀H₄₄O₄Si₂Na [M+Na]⁺: 547.26703; found: 547.26770.

Methyl 4-hydroxy-7-[(triisopropylsilyloxy)hept-2-ynoate (51b)

To a solution of **47a** (2.21 g, 5.0 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise TMSOTf (1.01 mL, 5.6 mmol) and stirring 3 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was further washed with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to give the desired product **51a** (0.936 g, 57%) as a pale yellow oil after flash chromatography (20% AcOEt/hexanes).

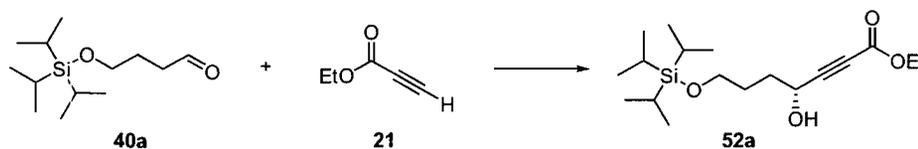
R_f 0.12 (10% AcOEt/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 4.18 (dd, $J = 5.8, 5.6$ Hz, 1H, CHOH), 3.67-3.31 (m, 2H, CH_2OSi), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 2.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH), 1.72-1.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.55-1.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.06 (m, 21H, $\text{Si}(\text{iPr})_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 88.8, 76.7, 63.3, 61.7, 51.9, 34.4, 28.6, 18.1, 12.1; IR (neat) 3404, 2944, 2866, 2237, 1720, 1435, 1252, 1107, 882 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.19675; found: 351.19602.

Methyl 7-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-4-hydroxyhept-2-ynoate (51b).

To a solution of **47b** (2.60 g, 5.0 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise TMSOTf (1.01 mL, 5.6 mmol) and stirring 3 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was further washed with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to give the desired product **51b** (1.231 g, 60%) as a pale yellow oil after flash chromatography (20% AcOEt/hexanes).

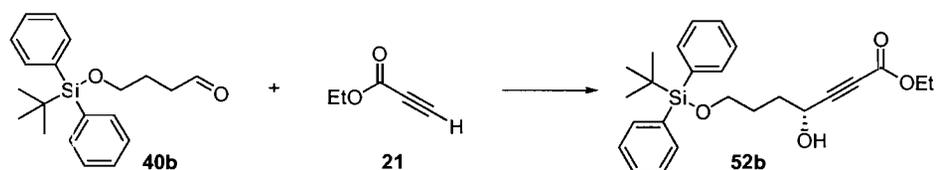
R_f 0.42 (30% AcOEt/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 4H, CH_{ar}), 7.47-7.37 (m, 6H, CH_{ar}), 4.59 (t, $J = 5$ Hz, 1H, CHOH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.77-3.64 (m, 2H, CH_2OSi), 3.39 (s, 1H, OH), 2.01-1.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.89-1.67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 135.4, 133.0, 129.6, 127.6, 88.2, 88.1, 76.1, 63.6, 61.6, 52.6, 34.1, 27.8, 26.6, 19.0; **IR** (neat) 3406, 2931, 2857, 2235, 1716, 1428, 1252, 1110 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 433.18066; found: 433.18072.

(R)-Ethyl 4-hydroxy-7-(triisopropylsilyloxy)hept-2-ynoate (52a).



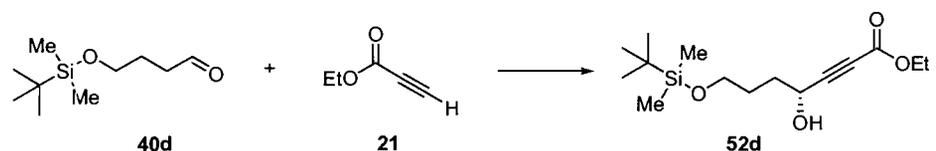
The title compound was prepared from aldehyde **40a** (244 mg, 1.0 mmol) according to the general procedure **B**. The desired alcohol **52a** (174 mg, 58%) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography (20% AcOEt/hexanes).

R_f 0.11 (10% AcOEt/hexanes); 88% ee determined by HPLC analysis using Chiralcel-OD column (5% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 7.3$ min, and $t_{\text{minor}} = 6.4$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.3$ (c 0.52, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.63-4.54 (m, 1H, CHOH), 4.25 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (d, $J = 7$ Hz, 1H, OH), 3.80-3.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3.71-3.63 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 2.02-1.80 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi} + 1 \text{CH}_2\text{CHOH}$), 1.79-1.69 (m, 1H, CH_2CHOH), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.08 (m, 21H, $\text{Si}(\text{iPr})_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 153.8, 90.9, 76.2, 63.1, 62.8, 61.0, 34.2, 29.0, 26.8, 18.9, 14.8, -4.2; **IR** (neat) 3405, 2930, 2858, 1714, 1247 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.1829; found: 301.1834.

(R)-Ethyl 7-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-4-hydroxyhept-2-ynoate (52b).

The title compound was prepared from aldehyde **40b** (326 mg, 1.0 mmol) according to the general procedure **B**. The desired alcohol **52b** (254 mg, 60%) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography (20% AcOEt/hexanes).

R_f 0.17 (15% AcOEt/hexanes); 77% ee determined by HPLC analysis using Chiracel-OD column (5% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 13.2$ min, and $t_{\text{minor}} = 11.8$ min; $[\alpha]_D^{25} = -14.2$ (c 0.50, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.63 (m, 4H, CH_{ar}), 7.48-7.35 (m, 6H, CH_{ar}), 4.58 (q, $J = 6$ Hz, 1H, CHOH), 4.24 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.80-3.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3.27 (d, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 2.02-1.61 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.4, 134.5, 132.8, 129.4, 127.4, 89.5, 74.8, 62.7, 61.4, 59.6, 32.7, 27.3, 26.2, 18.3, 13.3; **IR** (neat) 3405, 2931, 2857, 2235, 1711, 1472, 1427, 1389, 1366, 1243, 1105, 1008 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for C₂₅H₃₂O₄SiNa $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 447.19621; found: 447.19627.

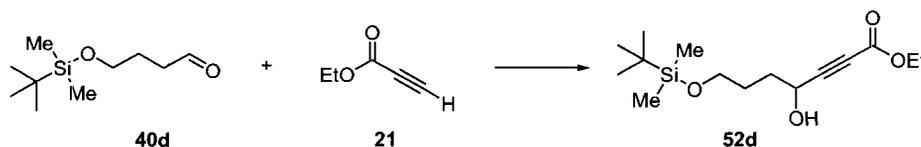
(R)-Ethyl 7-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-hydroxyhept-2-ynoate (52d).

The title compound was prepared from aldehyde **40d** (202 mg, 1.0 mmol) according to the general procedure **B**. The desired alcohol **52d** (176 mg, 87%) was obtained as pale yellow oil after flash chromatography (20% AcOEt/hexanes).

R_f 0.11 (10% AcOEt/hexanes); 90% ee determined by HPLC analysis using Chiracel-OD column (5% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 7.6$ min, and $t_{\text{minor}} = 6.8$ min; $[\alpha]_D^{25} = -19.2$ (c 1.00, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4.63-4.54 (m, 1H, CHOH), 4.25 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (d, $J = 7$ Hz, 1H, OH), 3.80-3.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3.71-3.63 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 2.02-1.80 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi} + 1 \text{CH}_2\text{CHOH}$), 1.79-1.69 (m, 1H, CH_2CHOH), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.93 (s,

9H, C(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₂)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₂)₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.8, 89.9, 75.2, 62.1, 61.8, 60.0, 33.2, 28.0, 25.8, 17.9, 13.8, -5.3; IR (neat) 3405, 2930, 2858, 1714, 1247 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₅H₂₉O₄Si [M+H]⁺: 301.1829; found: 301.1834.

Ethyl 7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxyhept-2-ynoate (52d).



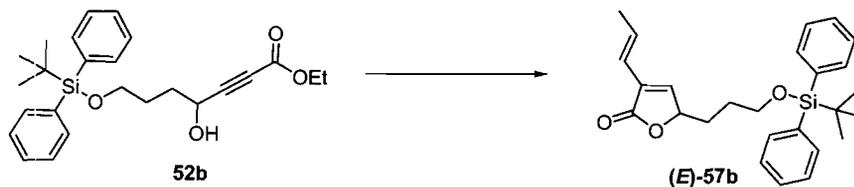
A flask was charged with LiHMDS (1.84 g, 11.0 mmol) in dry THF (40 ml) and stirring 20 min at -78 °C. Ethyl propiolate (1.06 mL, 10.45 mmol) in dry THF (5 ml) was added dropwise over 20 min. After 1 hour at -78 °C, aldehyde **40d** (2.68 g, 11.0 mmol) in dry THF (5 ml) was added to the mixture. After 30 min, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) at -78 °C and warmed to 23 °C. The two layers were separated and the aqueous layer was further extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **52d** (2.93 g, 82%) as a pale yellow oil after flash chromatography (20% AcOEt/hexanes).

See above the complete characterization of the product **52d**.

(E)-3-(Prop-1-enyl)-5-(3-(triisopropylsilyloxy)propyl)furan-2(5H)-one (57a).

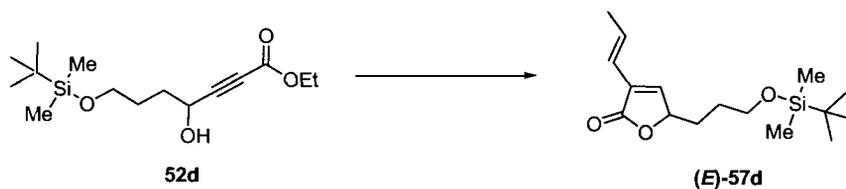
Pd(PPh₃)₄ (208 mg, 0.18 mmol) in THF (15 mL) was left 20 min at 23 °C. After this time, the reaction mixture was cooled to 0 °C and the ester **52a** was added (1.08 g, 3.6 mmol). Bu₃SnH (1.95 mL, 7.38 mmol) was then added dropwise and the mixture allowed to warm to 23 °C over 1h (TLC monitoring R_f 0.64; 15% AcOEt/hexanes). 1-Bromopropene (*cis/trans* mixture) (0.93 mL, 10.8 mmol) in toluene (15 ml) and CuCl (713 mg, 7.2 mmol) were added and the THF was removed under vacuo. The reaction mixture was stirred for 24 h at 23 °C. The mixture was filtered through celite, washed with CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) and concentrated in vacuo to give 850 mg (70%) of a *cis/trans* mixture as a pale yellow oil after flash chromatography (15% Et₂O/pentane). R_f 0.26 and 0.25 (15% Et₂O/pentane). The mixture was dissolved in CCl₄ (10 mL) and iodine (2.53 g, 10 mmol) was added to the solution. The mixture was then irradiated with UV lamp (275 W) for 24h at 23 °C. The solution was shaken with Na₂S₂O₃ (sat) and the phases were separated. The organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give 840 mg of the pure *trans* isomer **57a**.

R_f 0.26 and 0.25 (15% Et₂O/pentane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H, CH=C), 6.80 (qd, *J* = 13, 7, 7, 7 Hz, 1H, CH₃CH=CH), 6.11 (dd, *J* = 16, 2 Hz, 1H, CH₃CH=CH), 4.99 (t, *J* = 6 Hz, 1H, OCHCH₂), 3.79-3.66 (m, 2H, CH₂OSi), 1.89-1.80 (m, 4H, CH₃CH=CH + 1 CH₂CH₂OSi), 1.77-1.62 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂OSi + 1 CH₂CH₂CH₂OSi), 1.04 (m, *J* = 5 Hz, 21H, Si(*iPr*)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 145.7, 133.4, 129.5, 119.7, 80.6, 62.6, 30.3, 28.2, 18.9, 17.9, 11.8; IR (neat) 2941, 2865, 1754, 1462, 1105, 1078 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₂₃H₄₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺: 361.54618; found: 361.54624.

(E)-5-(3-Hydroxypropyl)-3-(prop-1-enyl)furan-2(5H)-one (57b).

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57 mg, 0.05 mmol) in THF (10 mL) was left 20 min at 23 °C. After this time, the reaction mixture was cooled to 0 °C and the ester **52b** was added (410 mg, 1 mmol). Bu_3SnH (0.29 mL, 1.1 mmol) was then added dropwise and the mixture allowed to warm to 23 °C over 1 h (TLC monitoring R_f 0.62; 15% AcOEt/hexanes). 1-Bromopropene (*cis/trans* mixture) (0.17 mL, 2.0) in toluene (10 ml) and CuCl (198 mg, 2.0 mmol) were added and the THF was removed under vacuo. The reaction mixture was stirred for 24 h at 23 °C. The mixture was filtered through celite, washed with CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) and concentrated in vacuo to give 102 mg (45%) of a *cis/trans* mixture as a pale yellow oil after flash chromatography (15% Et_2O /pentane). R_f 0.26 and 0.25 (15% Et_2O /pentane). The mixture was dissolved in CCl_4 (10 mL) and iodine (1.26 g, 5 mmol) was added to the solution. The mixture was then irradiated with UV lamp (275 W) for 24 h at 23 °C. The solution was shaken with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat) and the phases were separated. The organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo to give 100 mg of the pure *trans* isomer **57b**.

R_f 0.26 (15% Et_2O /pentane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 6$ Hz, 4H, CH_{ar}), 7.47-7.32 (m, 6H, CH_{ar}), 6.98 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.81 (qd, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 6.11 (dd, $J = 16, 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 4.93 (t, $J = 6$ Hz, 1H, OCHCH_2), 3.68 (m, 2H, CH_2OSi), 1.94-1.81 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH} + 1 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.80-1.60 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi} + 1 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 145.6, 135.4, 133.6, 133.5, 129.6, 129.5, 127.6, 119.7, 80.4, 63.0, 30.1, 27.8, 26.8, 19.1, 18.9; **IR** (neat) 3071, 2931, 2857, 1755, 1428, 1110 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.20129; found: 443.20042.

(E)-5-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl)-3-(prop-1-enyl)furan-2(5H)-one (57d).

Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0.05 mmol) in THF (10 mL) was left 20 min at 23 °C. After this time, the reaction mixture was cooled to 0 °C and the ester **52d** was added (300 mg, 1 mmol). Bu₃SnH (0.29 mL, 1.1 mmol) was then added dropwise and the mixture allowed to warm to 23 °C over 1 h (TLC monitoring R_f 0.65; 15% AcOEt/hexanes). 1-Bromopropene (*cis/trans* mixture) (0.17 mL, 2.0) in toluene (10 ml) and CuCl (198 mg, 2.0 mmol) were added and the THF was removed under vacuo. The reaction mixture was stirred for 24 h at 23 °C. The mixture was filtered through celite, washed with CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) and concentrated in vacuo to give 73 mg (25%) of a *cis/trans* mixture as a pale yellow oil after flash chromatography (15% Et₂O/pentane). R_f 0.26 and 0.25 (15% Et₂O/pentane). The mixture was dissolved in CCl₄ (10 mL) and iodine (1.26 g, 5 mmol) was added to the solution. The mixture was then irradiated with UV lamp (275 W) for 24 h at 23 °C. The solution was shaken with Na₂S₂O₃ (sat) and the phases were separated. The organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give 69 mg of the pure *trans* isomer **57d**.

See below the complete characterization of the product **(E)-57d**.

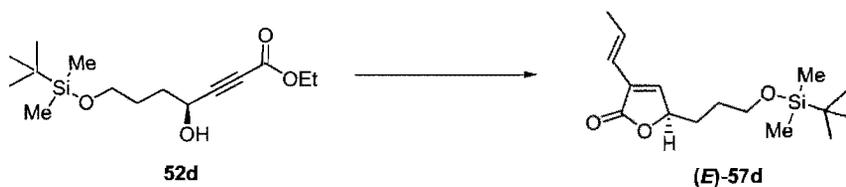
(E)-5-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl)-3-(prop-1-enyl)furan-2(5H)-one (57d).

Stryker's reagent was dissolved in dry toluene (3 mL) under argon at 23 °C to give a bright red solution. To this solution was added alkyne **52d** (0.68 mmol, 204 mg) and Bu₃SnH (0.27 mL, 1.02 mmol) in 1 mL toluene dropwise. The reaction mixture was stirred 12 h at 23 °C and monitored by TLC. Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.034 mmol) was added

to the reaction mixture and stirred 20 min. CuCl (134 mg, 1.36 mmol) and 1-Bromopropene (*cis/trans* mixture) (0.17 mL, 2.04 mmol) was finally added to the mixture and stirred for 40 h at 23 °C. The mixture was filtered through celite, wash with CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) and concentrated in vacuo to give a *cis/trans* mixture after flash chromatography (Et₂O/pentane). The mixture was dissolved in CCl₄ (5 mL) and a crystal of iodine was added to the solution. The mixture was then irradiated with UV lamp (275 W) for 24 h at 23 °C. The solution was shaken with Na₂S₂O₃ (sat) and the phases were separated. The organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give 69 mg of the pure *trans* isomer **57d**.

See below the complete characterization of the product (*E*)-**57d**.

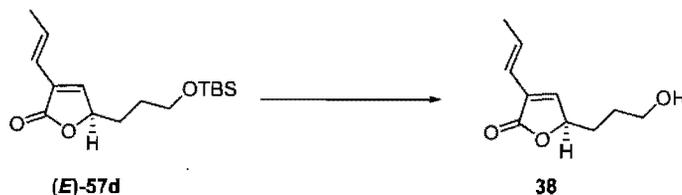
(*R*)-(E)-5-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl)-3-(prop-1-enyl)furan-2(5H)-one (57d).



To a solution of Pd(PPh₃)₄ (2.89 g, 2.50 mmol) in THF (500 mL) at 0 °C, was added the ester **52d** (15.2 g, 50.0 mmol). After 10 min, Bu₃SnH (13.5 mL, 51.0 mmol) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred 1 h at 0 °C. CuI (1.90 g, 10.0 mmol), CsF (9.11 g, 60.0 mmol) then 1-Bromopropene (*cis/trans* mixture) (8.56 mL, 100 mmol) were added sequentially. The reaction mixture was stirred for 12 h at 23 °C. Water (100 mL) was added, the mixture was filtered and the solid was washed with a 1:1 mixture of AcOEt:CH₂Cl₂ (200 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give 10.79 g (72%) of a *cis/trans* mixture of (*E*) and (*Z*)-**57d** as a pale yellow oil after flash chromatography (15% Et₂O/pentane). R_f 0.26 and 0.25 (15% Et₂O/pentane). The mixture was dissolved in CCl₄ (100 mL) and iodine (2.53 g, 10.0 mmol) was added to the solution. The mixture was then irradiated with UV lamp (275 W) for 3 h at 23 °C. Saturated aqueous Na₂S₂O₃

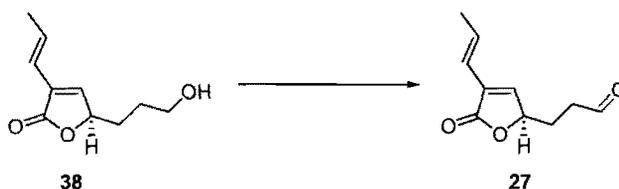
2855, 1740, 1463, 1255, 1142, 1100, 835 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{SiSnNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 569.24434; found: 569.24545.

(E)-5-(3-Hydroxypropyl)-3-(prop-1-enyl)furan-2(5H)-one (38).



To a stirred solution of protected lactone **(E)-57d** (3.72 g, 12.6 mmol) in dry MeOH (50 ml) was added AcCl (90 μL , 1.26 mmol) dropwise at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at 23 $^{\circ}\text{C}$. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 (10 ml) and washed with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo to give 1.78 g of the desired furanone **38** (78%) as a colorless oil after flash chromatography (50% AcOEt/hexanes).

R_f 0.24 (40% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = -27.7$ (c 0.34, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.81 (qd, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 6.12 (dd, $J = 16, 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 4.99 (t, $J = 5, 5$ Hz, 1H, OCHCH_2), 3.75-3.66 (m, 2H, CH_2OH), 1.85 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 1.95-1.81 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.76-1.66 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} + 1 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.54 (s (br), 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 145.2, 133.4, 129.4, 119.3, 80.1, 61.7, 29.7, 27.7, 18.6; IR (neat) 3385, 2934, 2876, 1739, 1445, 1347, 1207, 1076 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 181.08690; found: 181.08692.

(E)-3-(5-Oxo-4-(prop-1-enyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal (27).**Sigman Oxidation:**

To a solution of primary alcohol **38** (91 mg, 0.5 mmol) in toluene (5 mL) was added palladium catalyst Pd(IiPr)(OAc)₂·(H₂O)²⁶³ (0.031 g, 0.050 mmol), Bu₄NOAc (0.022 g, 0.075 mmol) and molecular sieves (200 mg). The flask was attached with a reflux condenser. The system was evacuated and refilled with O₂ from balloon. This step is repeated three times. The reaction mixture is placed in an oil bath at 60 °C overnight. The crude product was passed through a pad of Celite with AcOEt and concentrated to give the desired product **27** (7 mg, 8%) as colorless oil after flash chromatography (40% AcOEt/hexanes). The NMR spectra were identical to those obtained for **27** using IBX oxidation.

Swern Oxidation:

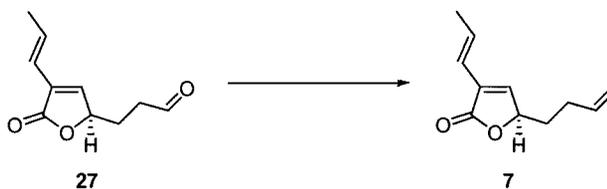
A solution of primary alcohol **38** (91 mg, 0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was mixed with Swern reagent prepared from (COCl)₂ (0.087 mL, 1 mmol) and DMSO (0.14 mL, 2 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at -78 °C. After 20 min stirring, Et₃N (0.42 mL, 3 mmol) was added to the mixture at -78 °C and the stirring was continued for additional 30 min at 0 °C. The reaction was quenched by the addition of water (5 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **27** (65 mg, 72%) as colorless oil after flash chromatography (40% AcOEt/hexanes). The NMR spectra were identical to those obtained for **27** using IBX oxidation.

²⁶³ The palladium catalyst was as described, see: (a) Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3387-3389. (b) Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813. (c) Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 63-65.

IBX Oxidation:

To a solution of IBX (5.60 g, 20.0 mmol) in DMSO (100 mL) was added alcohol **38** (1.82 g, 10 mmol). The resulting was stirred 16 h at 23 °C. The reaction was diluted with water (70 mL) and the white precipitate was filtrated. The filtrate was washed with Et₂O (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), H₂O (2 x 30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product **27** (1.44 g, 80%) as a colorless oil after flash chromatography (40% AcOEt/hexanes).

R_f 0.36 (50% AcOEt/hexanes); **[α]_D²⁵** = -42.3 (c 1.04, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H, CHO), 6.99 (s, 1H, C=CH), 6.82 (qd, *J* = 16, 7 Hz, 1H, CH₃CH=CH), 6.10 (dd, *J* = 16, 2 Hz, 1H, CH₃CH=CH), 5.07-4.94 (m, 1H, OCHCH₂), 2.78-2.52 (m, 2H, CH₂CHO), 2.33-2.10 (m, 1H, CH₂CH₂CHO), 1.85 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH=CH), 1.90-1.74 (m, 1H, CH₂CH₂CHO); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 200.4, 171.5, 144.7, 134.0, 129.9, 119.4, 79.0, 38.7, 25.4, 18.8; **IR** (neat) 2916, 2729, 1748, 1723, 1444, 1347, 1075 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₀H₁₃O₃ [M+H]⁺: 181.08592; found: 181.08534.

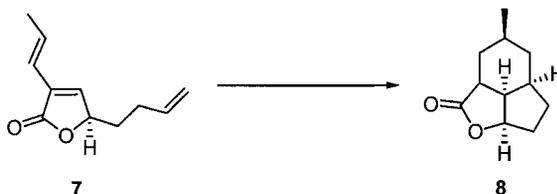
Pregaliellalactone (7).**Wittig reaction:**

To a solution of NaHMDS (83 mg, 0.5 mmol) in THF (5 ml) at room temperature was added methyltriphenylphosphonium bromide (178 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was then heated to 70 °C for 2 hours. The aldehyde **27** was added and the reaction was stirred at room temperature until completion. The crude mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

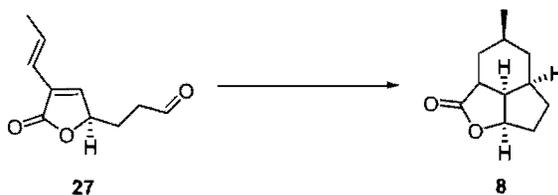
Catalyzed methylenation reaction:

To a solution of (IMes)CuCl (40 mg, 0.10 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in dioxane (15 mL) at 23 °C, was added 2-propanol (0.76 mL, 10 mmol) followed by the aldehyde **7** (180 mg, 1.00 mmol). The reaction mixture was heated at 60 °C and trimethylsilyldiazomethane (1.4 mmol) was then added dropwise (TMSCHN₂ was prepared according to the general procedure as 6.0-7.1 M solution in diethyl ether). The reaction was stirred for 2 h. Water (10 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with pentane (6 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product **7** (137 mg, 77%) as a colorless oil after flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

R_f 0.43 (20% AcOEt/hexanes); **[α]_D²⁵** = -38.0 (c 1.4, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H, C=CH), 6.87-6.75 (m, 1H, CH₃CH=CH), 6.12 (d, *J* = 15 Hz, 1H, CH₃CH=CH), 5.86-5.74 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.11-5.00 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.98-4.92 (m, 1H, OCHCH₂), 2.29-2.17 (m, 2H, CH₂CH₂CH=CH₂), 1.85 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH=CH), 1.82-1.67 (m, 2H, CH₂CH₂CH=CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 145.4, 136.8, 133.7, 129.7, 119.7, 116.0, 79.9, 32.8, 29.2, 18.9; **IR** (neat) 2917, 2850, 1750, 1438, 1111, 1083 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₁H₁₅O₂ [M+H]⁺: 176.1066; found: 179.1070.

Desoxygaliellalactone (8).

To a solution of pregaliellalactone **7** (89 mg, 0.50 mmol) in dioxane (10 mL) was added AlCl₃ (72 mg, 0.55 mmol). The reaction mixture was heated at 140 °C under microwaves for 2h. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give desoxygaliellalactone **8** (25 mg, 56%) after flash chromatography (20% Et₂O/pentane). The NMR spectra were identical to those obtained for **8** using the one-pot procedure.

Desoxygalliallactone (8): One pot procedure

To a solution of (IMes)CuCl (40 mg, 0.10 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in dioxane (15 mL) at 23 °C was added 2-propanol (0.76 mL, 10 mmol) followed by the aldehyde **27** (180 mg, 1.00 mmol). The reaction mixture was heated at 60 °C and trimethylsilyldiazomethane (1.4 mmol) was added dropwise (TMSCHN₂ was prepared according to the literature as 6.0-7.1 M solution in diethyl ether).^{260,261} The reaction was stirred for 2 h, then AlCl₃ (146 mg, 1.10 mmol) was added to the reaction mixture and stirred 16 h at 140 °C. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give desoxygalliallactone **8** (92 mg, 52%) after flash chromatography (20% Et₂O/pentane).

R_f 0.16 (20% Et₂O/pentane); [α]_D²⁵ +71.3 (c 0.99, CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (t, *J* = 3 Hz, 1H, CH₃CHCH=C), 5.08-5.03 (m, 1H, O=COCH), 3.10-3.04 (m, 1H, CHCH-O), 2.51-2.41 (m, 1H, CH₃CH), 2.21-2.09 (m, 2H, CH₂CH-O), 1.92-1.82 (m, 2H, CH₂CH₂CH-O), 1.82-1.75 (m, 1H, CH₃CHCH₂CH), 1.21 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.19-1.14 (m, 1H, CH₃CHCH₂), 0.85-0.78 (m, 1H, CH₃CHCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 144.8, 129.9, 83.5, 44.2, 37.3, 34.5, 33.7, 31.7, 31.4, 20.1; **IR** (neat) 2956, 2929, 2864, 1754, 1667, 1208, 1017 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₁H₁₅O₂ [M+H]⁺: 179.1066; found: 179.1074.

Annexes B***Enantioselective and diastereoselective aziridination reaction***

General procedure A for the preparation of *N*-tosyloxycarbamates from primary and secondary alcohols.



The aliphatic alcohol (7 mmol) was slowly added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (1.25 g, 7.7 mmol) in MeCN (70 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the mixture was then added hydroxylamine hydrochloride (1.95 g, 28.0 mmol) followed by imidazole (1.43 g, 21 mmol) and vigorous stirring was continued for 3.5 h. The suspension was concentrated by rotary evaporation and the white residue was dissolved in a 1:1 mixture of ethyl acetate and hydrochloric acid 10% (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated sodium chloride solution (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the *N*-hydroxycarbamate used without further purification. To a solution of *N*-hydroxycarbamate (15.0 mmol) in ether (150 mL) at 0 °C was added the tosyl chloride (16.5 mmol). Triethylamine (2.10 mL, 15.0 mmol) was then slowly added to the solution. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 2 hours. Water (25 mL) was added to the solution and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with ether (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired *N*-tosyloxycarbamate.

General procedure B for the preparation of *N*-tosyloxycarbamates from tertiary alcohols.



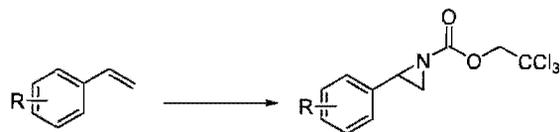
The alcohol (15.0 mmol) was slowly added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (2.55 g, 15.7 mmol) and potassium hydroxide (0.063 g, 1.12 mmol) in MeCN (50 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in Et₂O, washed with saturated aqueous

NH₄Cl, brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The product was then dissolved in acetone (10 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (2.95 g, 15.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. Et₂O (90 mL) was added to the solution and the precipitated salt was filtered and dried under vacuum for 30 min. The imidazolium salt was used without further purification.

O-Benzylhydroxylamine (1.86 g, 11.7 mmol) and imidazole (0.794 g, 11.7 mmol) were stirred in MeCN (100 mL) at room temperature for 1 h. The previously prepared imidazolium salt (8.54 mmol) was then added to the mixture and stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and Et₂O (100 mL) was added to precipitate the salts which were filtered off. The solvent of the filtrate was then removed under reduced pressure to afford the corresponding *N*-benzyloxycarbamate.

The residue was dissolved in MeOH (30 mL) and DCM (15 mL). Pd/C 10% wt (0.23 g, 0.2 mmol) was added to the solution which was stirred under a H₂ atmosphere for 16 h. The mixture was filtered through a celite pad and the solvent was removed under reduced pressure to afford the *N*-hydroxycarbamate which was used without further purification. To a solution of *N*-hydroxycarbamate (3.13 g, 15.0 mmol) in ether (150 mL) at 0 °C was added the tosyl chloride (16.5 mmol). Triethylamine (2.10 mL, 15.0 mmol) was then slowly added to the solution. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 2 hours. Water (25 mL) was added to the solution and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with ether (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired *N*-tosyloxycarbamate.

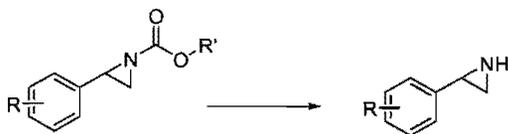
General procedure C for the intermolecular aziridination reaction with 2,2,2-trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (101) and copper(II) species.



Cu(pyridine)₄·2BF₄ (28 mg, 0.05 mmol) was suspended in benzene (5 mL). K₂CO₃ (692 mg, 5.00 mmol) and the olefin (2.5 mmol) were successively added. The heterogeneous

solution was stirred for 15 min at 25 °C and 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (182 mg, 0.50 mmol) was added in one portion. The solution was stirred at 25 °C overnight. The solution is taken up with 15 mL of ether and filtered. The solid was washed 3 times with 10 mL of ether. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel using Ether/hexane or AcOEt/hexane as eluent. The silica gel was pre-treated with 1% Et₃N/hexanes.

General procedure D for the deprotection of Troc protected aziridines.



To a solution of Troc protected aziridine (0.500 mmol) in mixture of acetonitrile (5 mL) methanol (2 mL) was added LiOH.H₂O (105 mg, 2.50 mmol) and water (0.090 mL, 5.0 mmol). After 5 hours of stirring at 23 °C, H₂O (5 mL) and AcOEt (15 mL) were added and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired aziridine after flash chromatography on silica gel with AcOEt as eluent. The silica gel was pre-treated with 5% Et₃N/hexanes.

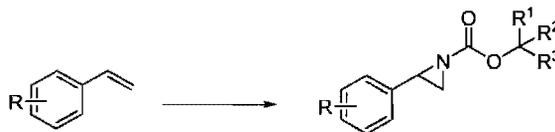
General procedure E for the one-pot aziridination of styrene-deprotection of Troc protected aziridines.



Cu(CH₃CN)PF₆ (9 mg, 0.025 mmol), ligand (0.030 mmol) and 4Å molecular sieves were suspended in MeCN (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and K₂CO₃ (103.5 mg, 0.750 mmol) and the olefin (1.5 mmol) were successively added. The heterogeneous solution was stirred for 15 min. The solution of *N*-tosyloxycarbamate (0.500 mmol) in MeCN (2 mL) was slowly added with syringe pump over 2 hours and stirred at room temperature overnight. The solution was filtered

through a pad of silica with Et₂O/hexane (20/80) as eluent. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was taken up in a mixture of acetonitrile (5 mL) methanol (2 mL). LiOH.H₂O (105 mg, 2.50 mmol) and water (0.090 mL, 5.0 mmol) was added. After 5 hours of stirring at 23 °C, H₂O (5 mL) and AcOEt (15 mL) were added and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the desired aziridine after flash chromatography on silica gel with AcOEt as eluent. The silica gel was pre-treated with 5% Et₃N/hexanes.

General procedure F for the enantioselective aziridination of styrene with copper(I) species



Cu(CH₃CN)PF₆ (9 mg, 0.025 mmol), ligand (0.030 mmol) and 4Å molecular sieves were suspended in MeCN (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and K₂CO₃ (103.5 mg, 0.750 mmol) and the olefin (1.5 mmol) were successively added. The heterogeneous solution was stirred for 15 min. The solution of *N*-tosyloxycarbamate (0.500 mmol) in MeCN (2 mL) was slowly added with syringe pump over 2 hours and stirred at room temperature 12h. The solution was filtered with Et₂O and the filtrate was concentrated in vacuo to give the desired protected aziridine after flash chromatography on silica gel with AcOEt/hexane as eluent. The silica gel was pre-treated with 1% Et₃N/hexanes.

General procedure G for the preparations of bisoxazoline ligands.²⁶⁴



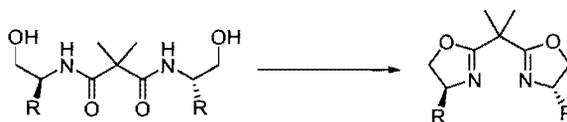
A dry 1-L three-necked round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer and a 250-mL addition funnel was charged with sodium borohydride (911 mg, 24.1 mmol) and 27 mL of anhydrous THF. The solution was stirred while amino acid (10.0 mmol) was added in one portion. The flask was cooled to 0 °C and fitted with a reflux condenser. The addition funnel was charged with a solution of I₂ (2.54 g, 10.0 mmol) in 3 mL of THF, which was added dropwise to the flask over a 1.5-h period with considerable gas evolution. The solution was allowed to warm to room temperature. When the brown color had dissipated to give a cloudy white solution, the reaction was brought to reflux for 18 h. The cloudy white suspension was cooled to room temperature. 2.5 mL of MeOH was added dropwise with rapid stirring. Vigorous gas evolution was observed. The solution was concentrated in vacuo to give a white pasty oil that was dissolved in 20 mL of 20% (w/w) aqueous KOH and stirred for 6 h at room temperature. The light green solution was washed with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). To minimize the emulsion, 15 mL of brine was added to the aqueous layer after the first extraction. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the desired amino alcohol which was used without further purification.



To a stirred, cooled (0 °C) solution of amino alcohol (10 mmol) and Et₃N (3.61 mL, 50.0 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) was added a mixture of dimethylmalonyl dichloride (0.661 mL, 5.00 mmol) and CH₂Cl₂ (3.8 mL) dropwise. After 15 min at 0 °C, the resulting mixture was allowed to warm to 23 °C and stirred for an additional 3 hours. CH₂Cl₂ (30 mL) was added, dissolving the white solid formed. The reaction mixture was washed

²⁶⁴ (a) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571. (b) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541-4544.

with 10% HCl (30 mL), and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (30 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL), and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (15 mL). The combined organic layers was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product after flash chromatography on silica-gel with AcOEt/hexane as eluent.



To a solution of dihydroxymalonodiamide (3.32 mmol) and DMAP (40.0 mg, 0.33 mmol,) in 16 mL of CH₂Cl₂ was added Et₃N (1.05 mL, 14.6 mmol,). The flask was placed at room temperature, and a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (1.27 g, 6.67 mmol) in 3.5 mL of CH₂Cl₂ was added via syringe. The bright yellow solution was stirred at room temperature for 24 h. The solution containing crystalline solid was diluted with 10 mL of CH₂Cl₂, and upon washing with 30 mL of saturated aqueous NH₄Cl, a white solid formed in the aqueous layer. Water (15 mL) was added, the layers were separated, and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (15 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL), and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (15 mL). The combined organic layers was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give the desired product after flash chromatography on silica-gel with AcOEt/hexane as eluent or recrystallization.

General procedure H for the preparation of tertiary trifluoroalcohol.²⁶⁵

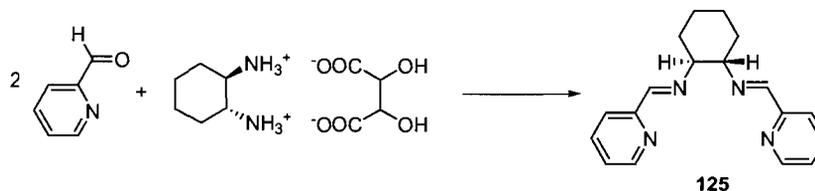
Ketone (10 mmol) and (trifluoromethyl)trimethylsilane (1.60 mL, 10.2 mmol) were placed in THF at 0 °C and TBAF (0.03 mL, 0.01 mmol) was added. The mixture was

²⁶⁵ Ramaiah, P.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. In *Organic Syntheses, Vol 72* 1995; Vol. 72, p 232-240.

stirred at 0 °C for 30 min and 1.5 h at 25 °C. THF (5 mL) was added and the reaction was hydrolyzed with HCl 3N solution (5 mL) and stirred 8 h at 25 °C. Ether (20 ml) was added and the aqueous layer was washed with ether (2x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired trifluoroalcohol which was used without further purification.

Preparation and characterization of chiral ligands

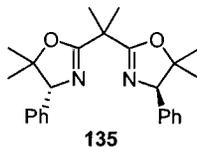
(1S,2S,6E,7E)-N1,N2-bis((pyridin-2-yl)methylene)cyclohexane-1,2-diamine (125).²⁶⁶



The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.²⁶⁶

$[\alpha]_D^{25} = +25.1$ (c 2, acetone) litt: +24.6 (c 2, acetone); mp 179-180 °C litt 181 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, CH_{pyr}), 8.31 (s, 2H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_{pyr}), 7.63 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H, CH_{pyr}), 7.21 (dd, $J = 6.9, 5.3$ Hz, 2H, CH_{pyr}), 3.53 (m, 2H, $\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$), 1.92-1.74 (m, 6H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 1.55-1.47 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 154.6, 149.2, 136.4, 124.4, 121.3, 73.5, 32.7, 24.3.

(R)-4,5-dihydro-2-(2-((R)-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-4-phenyloxazol-2-yl)propan-2-yl)-5,5-dimethyl-4-phenyloxazole (135)²⁶⁷



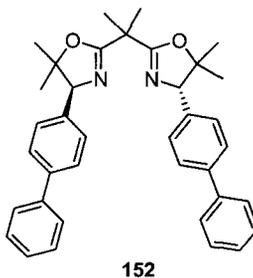
The title compound was prepared according to the procedure described in the literature.²⁶⁷

R_f 0.20 (40% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = +146.2$ (c 1, CHCl_3) litt: -149.5 (c 1, CHCl_3) (*S* form); mp 83 °C litt 83-84 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.19 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.85 (s, 2H, PhCH), 1.68 (s, 3H, $\text{PhCHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.57 (s, 3H, $\text{PhCHC}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 138.8, 128.1, 127.4, 127.3, 87.6, 77.8, 38.9, 29.0, 23.9, 23.6.

²⁶⁶ Schoumacker, S.; Hamelin, O.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8110-8116.

²⁶⁷ (a) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807-6810. (b) Itagaki, M.; Masumoto, K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3292-3295.

(R,R)-2,2'-propane-2,2-diylbis(4-biphenyl-4-yl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (152))²⁶⁸



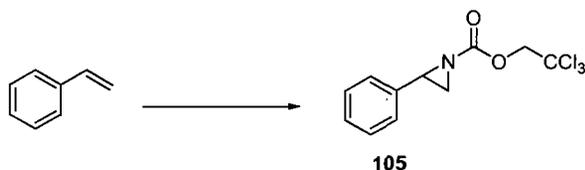
The title compound was prepared from diphenylacetic acid according to the procedure described in the literature.²⁶⁸

R_f 0.20 (40% EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** = 255 (c 0.5, CHCl₃) (*R* form); **mp** 142-143 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.42 (t, *J* = 7.64 Hz, 4H, CH_{Ar}), 7.35-7.28 (m, 6H, CH_{Ar}), 4.90 (s, 2H, N=CHPh), 1.71 (s, 6H, CH_{3 a+b}), 1.60 (s, 2H, CH_{3 a+b}), 0.94 (s, 6H, (CH₃)₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 140.8, 140.2, 138.0, 128.7, 128.7, 127.8, 127.1, 127.0, 126.8, 87.6, 38.9, 29.1, 23.9, 23.8; **IR** (neat) 2981, 2930, 1652, 1488, 1386, 1246, 1125, 1106, 754, 695 cm⁻¹; **HMRS** (MAB) calcd for C₃₇H₃₉N₂O₂ [M+H]⁺: 543.29980; found 543.30060.

²⁶⁸ (a) Cereghetti, M.; Marbet, R.; Schleich, K. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1319-1331. (b) Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Vellekoop, A. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2742-2748.

Synthesis of Troc-protected aziridines and their deprotection

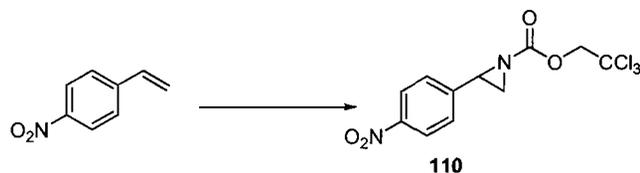
2,2,2-trichloroethyl 2-phenylaziridine-1-carboxylate (105)



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (182 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure C. The desired aziridine (108 mg, 74%) was obtained as a white solid after flash chromatography (1% ether/hexanes-10% ether/hexanes).

R_f 0.42 (15% EtOAc/hexanes); **mp** 71-72 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.84 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CCl₃CH₂O), 4.74 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CCl₃CH₂O), 3.64 (dd, *J* = 6, 4 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.82 (d, *J* = 6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 2.44 (d, *J* = 4 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 136.1, 128.5 (2C), 128.0, 126.1(2C), 94.8, 75.3, 39.7, 35.1; **IR** (neat) 3004, 1735, 1170, 907, 731 cm⁻¹; **HMRS** (MAB) calcd for C₁₁H₁₁Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 293.9849; found 293.9857.

2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (110).

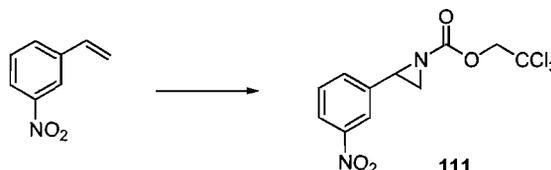


The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (182 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure C. The desired aziridine (86 mg, 51%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (15% AcOEt/hexane).

R_f 0.13 (15% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.84 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CCl₃CH₂O), 4.78 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CCl₃CH₂O), 3.71 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.91 (d, *J* = 6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 2.41 (d, *J* = 3 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ

160.8, 147.6, 143.7, 127.0, 123.8, 94.6, 75.4, 38.6, 35.8; **IR** (neat) 2956, 1738, 1605, 1520, 1346, 1169 cm^{-1} ; **HMRS** (MAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.97007; found 338.96910.

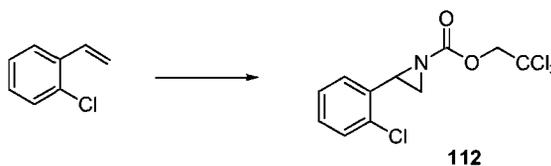
2,2,2-trichloroethyl 2-(3-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate(111)



The title compound was prepared according to the general procedure C. The desired aziridine (68 mg, 40%) was obtained as yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes-35% ether/hexanes).

R_f 0.53 (35% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.83 (t, $J = 2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.68 (ddd, $J = 8, 2, 1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.00-6.82 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.62 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.48 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.43 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.96 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, PhCHCH_2), 2.18 (d, $J = 6$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *trans*), 1.58 (d, $J = 4$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *cis*); **¹³C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 160.9, 148.7, 138.7, 131.5, 129.4, 122.9, 121.6, 95.5, 75.5, 38.6, 35.4; **IR** (neat) 3074, 2958, 1740, 1531, 1350, 1299, 1176, 719, 630 cm^{-1} ; **HMRS** (MAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.97007; found 338.97001.

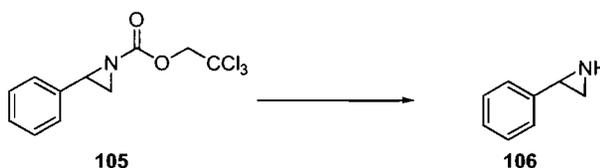
2,2,2-trichloroethyl 2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate (112)



The title compound was prepared according to the general procedure C. The desired aziridine (97 mg, 59%) was obtained as colourless oil after flash chromatography (2% ether/hexanes-10% ether/hexanes).

R_f 0.27 (15% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.82 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.75 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.58 (dd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, PhCHCH_2), 2.82 (d, $J = 6$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *trans*), 2.38 (d, $J = 4$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *cis*); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 135.3, 131.6, 127.8, 122.0, 94.7, 75.3, 39.1, 35.2; **IR** (neat) 3012, 2982, 2957, 1737, 1385, 1307, 1290, 1167, 1070, 1011, 821, 749, 681 cm^{-1} ; **HMRS** (MAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327.94656; found 327.69467.

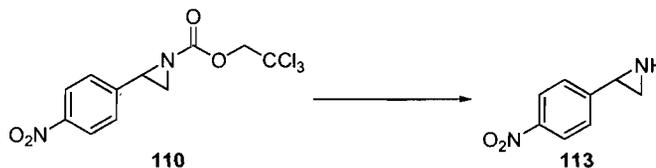
2-Phenylaziridine (106).²⁶⁹



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl-phenylaziridine-1-carboxylate (**105**) (146 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure **D**. The desired aziridine (44 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (EtOAc).

R_f 0.35 (100% AcOEt). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.00 (m, 5H, CH_{Ar}), 2.46 (m, 1H, PhCHCH_2), 1.58 (m, 1H, PhCHCH_2 *trans*), 1.34 (m, 1H, PhCHCH_2 *cis*), 0.15 (br, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 128.4, 127.0, 125.6, 32.1, 29.2.

2-(4-nitrophenyl)aziridine (113).



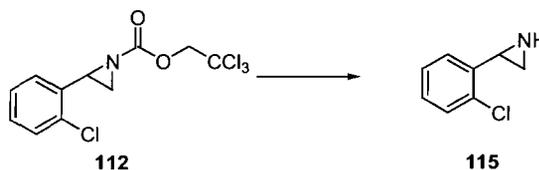
The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (**110**) (167 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure **D**. The

²⁶⁹ Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455-9461.

desired aziridine (74 mg, 91%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (EtOAc).

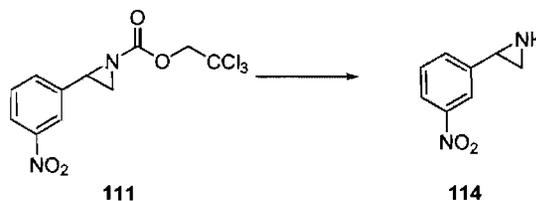
R_f 0.33 (AcOEt). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.14 (d, *J* = 3 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.37 (d, *J* = 6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 1.73 (s, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 1.14 (br, 1H, NH); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 148.5, 147.0, 126.4, 123.6, 31.2, 30.5; **IR** (neat) 3312, 3064, 2992, 1601, 1515, 1344, 1109, 851 cm⁻¹; **HMRS** (MAB) calcd for C₈H₁₀N₂O₂ [M+H]⁺: 165.06585; found 165.06598.

2-(2-chlorophenyl)aziridine (115).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl 2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate (241 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure **D**. The desired aziridine (62 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (EtOAc).

R_f 0.69 (AcOEt). **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.46-7.35 (s (br), 1H, NH), 7.18 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.75 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.90 (dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 1H, PhCHCH₂), 1.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 1.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 134.2, 129.0, 127.9, 126.8, 126.5, 29.6, 28.6; **IR** (neat) 3260, 3063, 2993, 1759, 1478, 1439, 1048, 749, 681 cm⁻¹; **HMRS** (MAB) calcd for C₈H₉ClN [M+H]⁺: 154.04180; found 154.04160.

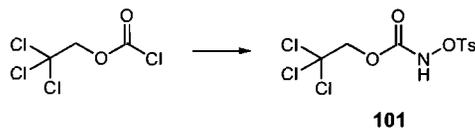
2-(3-nitrophenyl)aziridine (114).

The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl 2-(3-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (**111**) (170 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure **D**. The desired aziridine (75 mg, 92%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (EtOAc).

R_f 0.35 (AcOEt). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, CH_{Ar}), 8.08 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.90 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.68 (br, 1H, NH), 3.16 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 1.74 (s, 1H, PhCHCH₂ *cis*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 142.9, 131.9, 129.2, 121.9, 120.9, 31.0, 29.9; **IR** (neat) 3312, 3071, 2994, 1760, 1719, 1524, 1347, 1094, 736 cm⁻¹; **HMRS** (MAB) calcd for C₈H₉N₂O₂ [M+H]⁺: 165.06585; found 165.06555.

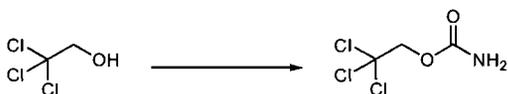
Preparation and characterization of *N*-hydroxycarbamates

2,2,2-Trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (101).



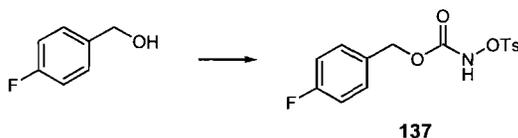
Hydroxylamine hydrochloride (13.9 g, 200 mmol) was added to a 1.5 M aqueous solution of sodium hydroxide (160 mL, 240 mmol). The solution was cooled to 0 °C and 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (5.30 mL, 38.5 mmol) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and acidified to pH 5 with concentrated HCl. The resulting mixture was extracted with ether (10 x 200 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), then dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure provided the desired 2,2,2-trichloroethyl-*N*-hydroxycarbamate^{Erreur ! Signet non défini.} which was used without further purification. To a solution of *N*-hydroxycarbamate (31.3 g, 150.0 mmol) in ether (1.5 L) at 0 °C was added the tosyl chloride (165 mmol). Triethylamine (21.0 mL, 150 mmol) was then slowly added to the solution. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 2 hours. Water (250 mL) was added to the solution and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with ether (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired *N*-tosyloxycarbamate (65%) was obtained as a white solid after recrystallization from hexane and chloroform (1:1).

R_f 0.45 (30% EtOAc/hexane); mp 123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, NH), 7.90 (d, *J* = 8.43 Hz, 2H, Ts), 7.36 (d, *J* = 8.01 Hz, 2H, Ts), 4.65 (s, 2H, CH₂O), 2.46 (s, 3H, Ts); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 146.5, 130.0, 129.9, 129.7, 94.1, 75.1, 21.8; IR (neat) 3265, 3010, 2960, 1765, 1600, 1445, 1380, 1190, 1185, 1115, 735 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₁₀H₁₁NO₅SCl₃[M+H]⁺: 361.9418; found: 361.9419.

Synthesis of 2,2,2-trichloroethylcarbamate (126).²⁷⁰


To a solution of 2,2,2-trichloroethanol (0.48 mL, 5.0 mmol) in toluene (10 mL), chlorosulfonyl isocyanate (0.45 mL, 5.2 mmol) was added at 0°C and the resulting solution was stirred for 2 h. After evaporation of the solvent under reduced pressure, water was added to the residue which was extracted with Et₂O, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. The desired carbamate was isolated as a white solid (0.62 g, 64%) after recrystallisation from hexane/CHCl₃.

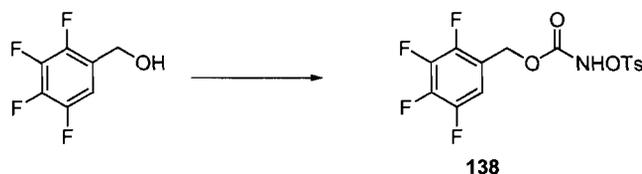
R_f 0.54 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 63–64 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (s (br), 2H, NH₂), 4.71 (s, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 95.1, 74.4; **IR** (neat) 3465, 3335, 3270, 3195, 2957, 1710, 1600, 1390, 1325, 1100, 1050, 900, 810, 770, 720 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₃H₅NO₂Cl₃ [M+H]⁺: 191.9380; found: 191.9390.

***p*-Fluorobenzyl *N*-tosyloxycarbamate (137).**


The title compound was prepared from *p*-fluorobenzyl alcohol (2.50 mL, 22.9 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate (4.23 g, 88%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2–5% EtOAc/DCM).

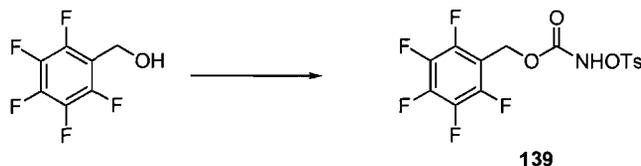
R_f 0.44 (5% EtOAc/DCM); **mp** 104°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.31–7.23 (m, 2H, Ar_β), 7.18 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2H, Ts), 7.00 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2H, Ar_β), 4.98 (s, 2H, CH₂O), 2.42 (s, 3H, Ts); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (d, *J* = 248 Hz), 155.4, 146.1, 130.4 (d, *J* = 3 Hz), 130.4 (d, *J* = 8 Hz), 130.0, 130.0, 129.4, 115.4 (d, *J* = 22 Hz), 67.7, 21.7; **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -142.68; **IR** (neat) 3275, 2260, 1740, 1510, 1380, 1225, 1190, 1175, 730 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₁₅H₁₄NO₅FSNa [M+Na]⁺: 362.0468; found: 362.0458.

²⁷⁰ Bachand, C.; Driguez, H.; Paton, J. M.; Touchard, D.; Lessard, J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3136–3138.

1,2,3,4-tetrafluorobenzyl *N*-tosyloxycarbamate (138).

The title compound was prepared from 1,2,3,4-tetrafluorobenzyl alcohol (1.74 g, 9.68 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate (2.78 g, 72%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexane).

R_f 0.22 (20% EtOAc/hexane); **mp** 61-62 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.83 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H, CH_{Ar} Ts), 7.33 (d, *J* = 8.06 Hz, 2H, CH_{Ar} Ts), 6.91-6.80 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.07 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃Ts); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 146.4, 129.9, 129.7, 129.4, 111.5, 111.3, 60.6, 21.6; **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -139.64 – -139.84 (m,1F), -143.71 – -143.90 (m,1F), -155.37 – -155.58 (m,1F), -156.11 – -156.30 (m,1F); **IR** (neat) 3200, 2948, 1774, 1743, 1525, 1490, 1384, 1363, 1228, 1194, 1181, 1120, 1084, 983, 936, 859, 817, 691 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₁₅H₁₁NO₅F₄SNa [M+Na]⁺: 416.01863; found: 416.01817.

pentafluorobenzyl *N*-tosyloxycarbamate (139).

The title compound was prepared from *p*-fluorobenzyl alcohol (1.99 g, 10.0 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.88 g, 46%) was obtained as a white solid after recrystallization from hexane and chloroform (1:1).

R_f 0.38 (30% EtOAc/hexane); **mp** 96-97 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H, NH), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.13 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H, PhCH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (175 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 146.49-144.74 (m,1C), 143.01-141.23 (m,1C), 138.33-136.59 (m,1C), 129.9, 129.7, 129.5, 108.39-108.11 (m,1C), 55.2, 21.7; **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -142.68 (dd, *J* = 23.1, 7.9 Hz, 2F), -152.60 (tt, *J* = 20.8, 2.5 Hz, 1F), -162.46 (m, 2F); **IR** (neat) 3200, 1781, 1748,

1517, 1488, 1366, 1233, 1196, 1130, 1060, 934, 817, 725, 693 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI⁺) calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{F}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 434.00921; found: 434.00861.

Synthesis and characterization of *N*-tosyloxycarbamates derived from secondary and tertiary alcohols

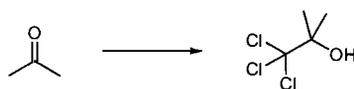
1,3-dichloropropan-2-yl *N*-tosyloxycarbamate (141).



The title compound was prepared from 1,3-dichloropropan-2-ol (2.56 g, 1.91 mL, 20 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a colorless oil (3.99 g, 59%) after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.42 (30% EtOAc/Hexane); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.03-4.93 (p, $J = 5.2$ Hz, 1H, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{CH}$), 3.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{CH}$), 2.47 (s, 3H, CH_3); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 146.4, 129.8, 129.6, 129.1, 74.3, 41.8, 21.7; **IR** (neat) 3204, 2964, 1761, 1734, 1597, 1493, 1383, 1245, 1191, 1185, 1086, 813, 730, 702, 657 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI⁺) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Cl}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.97837; found: 363.97837.

Synthesis of 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol.²⁷¹



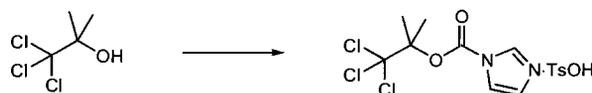
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (7.48 mL, 50.0 mmol) was added dropwise to a solution of acetone (7.34 mL, 100 mmol) and chloroform (8.00 mL, 100 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. The solution was then diluted with chloroform (40 mL), washed with HCl 10% (3 x 20 mL) and dried over MgSO_4 .

²⁷¹ Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7211-7212.

Removal of the solvent under reduced pressure afforded the desired alcohol as a white solid (5.88 g, 66%).

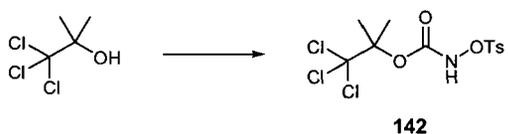
R_f 0.54 (20% EtOAc/Hexane); **mp** 63-65 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (s, 1H, OH), 1.64 (s, 6H, Me); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 109.1, 81.2, 24.8; **IR** (neat) 3275 (b), 2995, 2945, 1460, 1370, 1185, 1145, 826, 783 cm⁻¹.

Preparation and characterization of *N*-(2,2,2-trichloro-1,1-dimethyl-1-ethyloxycarbonyl)-imidazolium tosylate.



1,1,1-Trichloro-2-methylpropan-2-ol (3.52 g, 20.0 mmol) was added dropwise to 1,1'-carbonyldiimidazole (3.56 g, 22.0 mmol) and potassium hydroxide (0.078 g, 1.4 mmol) in MeCN (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 5 h and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in Et₂O, washed with saturated aqueous NH₄Cl, brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to afford the desired 1,1,1-trichloro-2-methylpropyl imidazole carboxylate was isolated as a white solid (4.22 g, 78%) which was used without further purification. The residue (3.30 g, 12.1 mmol) was dissolved in acetone (12 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (2.42 g, 12.7 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. Et₂O was added to the solution and the precipitated salt was filtered and dried under vacuum for 30 min. The desired product was isolated as a white solid (4.98 g, 93% yield).

R_f 0.22 (20% EtOAc/Hexane); **mp** 128-130 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H, NCHN), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.61 (d, *J* = 6 Hz, 2H, NCHCHN), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 2.34 (s, 3H, Ts), 2.09 (s, 6H, Me); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 143.0, 141.7, 140.3, 136.8, 128.8, 125.9, 122.6, 118.7, 103.7, 95.2, 21; **IR** (neat) 3105, 1810, 1570, 1320, 1235, 1210, 1125, 1110, 1005, 980, 800, 790, 675 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₈H₁₀N₂Cl₃O₂ [M+H]⁺: 270.9797; found: 270.9802.

2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosyloxycarbamate (142).

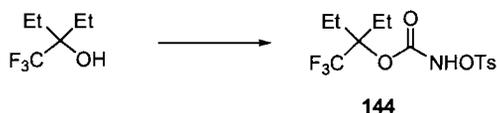
The title compound was prepared from 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (1.21 g, 6.85 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (1.28 g, 49%) after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes).

R_f 0.37 (20% EtOAc/Hexane); **mp** 101-103 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.87 (s (b), 1H, NH), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 2.47 (s, 3H, Ts), 1.80 (s, 6H, Me); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 146.0, 129.8, 129.4, 129.3, 104.7, 90.5, 21.5, 21.0; **IR** (neat) 3240, 2925, 1745, 1600, 1470, 1390, 1375, 1265, 1195, 1175, 1085, 785, 730, 660 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₁₂H₁₄Cl₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 411.95505; found: 411.95571.

2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl *N*-tosyloxycarbamate (143).

The title compound was prepared from 1,1,1-Trifluoro-2-methylpropan-2-ol (1.64 mL, 15.0 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (2.59 g, 51%) after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.33 (20% EtOAc/Hexane); **mp** 102-104 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 2.46 (s, 3H, Ts), 1.54 (s, 6H, Me); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 146.3, 129.9, 129.7, 129.6, 124.2 (q, *J* = 283 Hz, 1C), 82.1 (q, *J* = 30 Hz, 1C), 21.7, 19.1; **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -84.9; **IR** (neat) 3215, 2950, 1740, 1485, 1395, 1270, 1175, 1160, 1135, 730, 650 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₁₂H₁₄NF₃O₅SNa [M+Na]⁺: 364.0437; found: 364.0438.

3-(trifluoromethyl)pentylethyl *N*-tosyloxycarbamate (144).

The title compound was prepared from 3-(trifluoromethyl)pentan-3-ol (according to the general procedure **H**) (866 mg., 5.54 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (203 mg, 10%) after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.41 (20% EtOAc/Hexane); **¹H NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H, *NH*), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, *CH_{Ar}*), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, *CH_{Ar}*), 2.45 (s, 3H, *CH₃*), 2.08-2.02 (m, 2H, *CH₂CH₃*), 1.99-1.90 (m, 2H, *CH₂CH₃*), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, *CH₂CH₃*); **¹³C NMR** (175 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 146.3, 130.0, 129.7, 129.7, 124.72 (q, *J* = 286.4 Hz, 1C), 86.96 (q, *J* = 27.5 Hz, 1C), 25.7, 21.7, 7.5; **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -76.3; **IR** (neat) 3281, 2981, 2952, 1737, 1598, 1463, 1380, 1244, 1191, 1187, 1138, 956, 812, 736 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₁₄H₁₈NF₃O₅SNa [M+Na]⁺: 392.07500; found: 392.07521.

Trichloromethyl-1-cyclohexanol.²⁷²

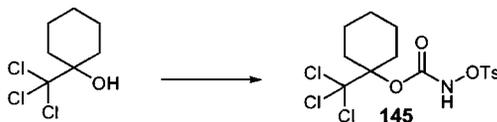
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (7.48 mL, 50.0 mmol) was added dropwise to a solution of cyclohexanone (10.4 mL, 100 mmol) and chloroform (8.00 mL, 100 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. The solution was then diluted with chloroform (40 mL), washed with HCl 10% (3 x 20 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the desired alcohol as a colorless oil (5.04 g, 46%).

R_f 0.63 (30% EtOAc/Hexane); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.11-2.03 (m, 3H, *CH₂C(OH)CH₂* and *OH*), 1.90 (dt, *J* = 13, 4 Hz, 2H, *CH₂C(OH)CH₂*), 1.79-1.55 (m, 5H,

²⁷² Falck, J. R.; He, A.; Reddy, L. M.; Kundu, A.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Kamila, S.; Akella, R.; Bejot, R.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4645-4647.

cycle), 1.42-0.85 (m, 1H, cycle); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 110.4, 81.7, 31.2, 25.0, 21.9.

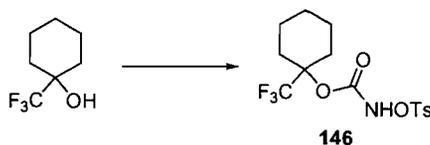
Trichloromethyl-1-cyclohexyl *N*-tosyloxycarbamate (145).



The title compound was prepared from trichloromethyl-1-cyclohexanol (0.716 g, 3.30 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a colorless oil (0.573 g, 42%) after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes).

R_f 0.48 (30% EtOAc/Hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s(br) 1H, NH), 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 2.62 (d, 2H, cycle), 2.44 (s, 3H, Ts), 1.84-1.61 (m, 5H, cycle), 1.29-1.13 (m, 3H, cycle); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.2, 146.1, 130.2, 129.8, 129.7, 105.5, 93.6, 30.4, 24.1, 22.0, 21.7; IR (neat) 3285, 2950, 2870, 1780, 1600, 1450, 1375, 1190, 1175, 1040, 775, 625 cm^{-1} ; HMRS (ESI $^+$) calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Cl}_3\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 447.0307; found: 447.0309.

1-(trifluoromethyl)cyclohexyl *N*-tosyloxycarbamate (146).

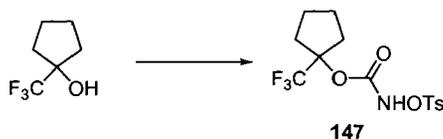


The title compound was prepared from 1-(trifluoromethyl)cyclohexanol (according to the general procedure H) (1.68 g, 10.0 mmol) according to the general procedure B. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (990 mg, 26%) after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.32 (20% EtOAc/Hexane); mp 102-104 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.34 (m, $J = 12.9$ Hz, 2H, CH_2 cycle), 1.68-1.56 (m, 3H, CH_2 cycle), 1.54-1.39 (m, 2H, CH_2 cycle), 1.30-1.18 (m, 3H; CH_2 cycle); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 146.3, 130.0, 129.8, 129.6, 124.1 (q, $J = 285.1$ Hz, 1C), 83.6 (q, $J = 29.3$ Hz, 1C),

28.3, 24.3, 21.8, 20.3; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -81.0; IR (neat) 3252, 2941, 2868, 1785, 1597, 1454, 1371, 1164, 1076, 732 cm^{-1} ; HMRS (ESI^+) calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NF}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 404.07500; found: 404.07551.

1-(trifluoromethyl)cyclopentyl *N*-tosyloxycarbamate (147).



The title compound was prepared from 1-(trifluoromethyl)cyclopentanol (according to the general procedure **H**) (1.54 g, 10.0 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (1.39 g, 38%) after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.32 (20% EtOAc/Hexane); mp 79-81 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 3H, CH_{Ar} + NH), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.13-1.95 (m, 4H, CH_2 cycle), 1.94-1.80 (m, 2H, CH_2 cycle), 1.71-1.57 (m, 2H, CH_2 cycle); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.4, 146.4, 130.3, 130.0, 129.8, 129.6, 125.0 (q, $J = 233$ Hz, 1C), 91.5 (q, $J = 30.1$ Hz, 1C), 32.8, 25.2, 21.8; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -81.4; IR (neat) 3247, 2981, 2880, 1746, 1598, 1479, 1393, 1256, 1160, 1089, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI^+) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NF}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 390.05935; found: 390.05952.

2,2,2-trifluoro-1,1-diphenylethyl *N*-tosyloxycarbamate (148).



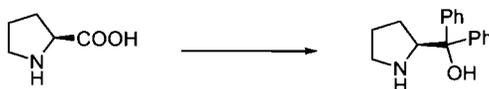
The title compound was prepared from 2,2,2-trifluoro-1,1-diphenylethanol (according to the general procedure **H**) (2.20 g, 8.75 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (810 mg, 17%) after flash chromatography (30% EtOAc/hexanes).

R_f 0.25 (20% EtOAc/Hexane); mp 108-110 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H, NH), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH_{Ar} Ts), 7.40 (t, $J = 7.36$ Hz, 2H, CH_{Ar} Ph), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, CH_{Ar} Ph), 7.29-7.24 (m, 6H, CH_{Ar} Ts+Ph), 2.45 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR

(175 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 146.2, 134.7, 129.7, 129.7, 129.2, 128.1, 128.0, 123.60 (q, *J* = 286.88 Hz, 1C), 87.20 (q, *J* = 29.68 Hz, 1C), 21.8; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -72.0; IR (neat) 3278, 1762, 1598, 1448, 1377, 1166, 1079, 949, 698 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₂₂H₁₈NF₃O₃SNa [M+Na]⁺: 488.07500; found: 488.07447.

Synthesis and characterization of chiral *N*-tosyloxycarbamates derived from secondary alcohols

(*R*)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinemethanol.



To a suspension of L-proline (6.57g, 57.1 mmol) in THF (100 mL) at 50 °C, was added trisphosgene (5.66g, 19.0 mmol). The solution was stirred 3 h at 50 °C (completely homogenous solution). The mixture was cooling to room temperature and concentrated in vacuo (*this step must be CAREFULLY achieved in an efficient fume hood*). Dry THF (100 mL) was added to the mixture and it is cooled to 0–5 °C. Dry triethylamine (8.37 mL, 59.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 0.5 h at 0–5 °C. The solution was filtered through a medium-frit Schlenk under Argon. The solid was several washed with THF. The filtrated and washes were combined and used as is in the next reaction. This mixture was added dropwise over 1 h to a solution of phenylmagnesium bromide (18.0 mL, 171 mmol) in THF at -15 °C. After the addition was complete, the mixture was aged for 3 h at -15 °C and 1 h at 0 °C. The reaction was quenched into a flask containing a precooled (0 °C) solution of 2M aqueous H₂SO₄ (200 mL). The mixture was stirred 1 h at 0 °C. During the quench, a thick white precipitate of MgSO₄ formed which was filtrated through a medium-frit. The MgSO₄ cake was washed with THF. The filtrate and washes were combined and concentrated in vacuo. The product as its sulfate salt was filtrated washed with water (4 x 100 mL) and AcOEt (2 x 100 mL). The solid was added to a solution 2M aqueous NaOH (100 mL) and stirred 0.5 h at 25 °C. The clear solution was washed with toluene (3 x 100 mL). The combined organic layers were concentrated in vacuo to give the desired alcohol (7.6 g, 30 mmol) as a white solid.

R_f 0.32 (50% DCM/hexanes); [α]_D²⁵ = + 57.5 (c 3, MeOH) litt: +58.8 (c 3, MeOH); **mp** 78-79 °C litt 76.5 – 77.5 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.7-7.5 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.4-7.1 (m, 6 H, CH_{Ar}), 4.65 (s(br), 1 H, OH), 4.3 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 3.1-2.9 (m, 2H,

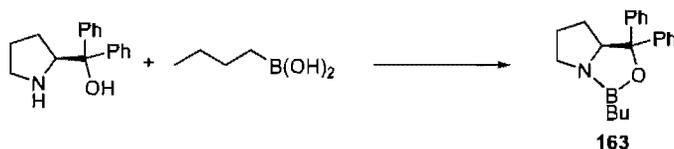
CH_2), 1.9-1.5 (m, 5H, $CH_2 + NH$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.2, 145.4, 128.24, 127.9, 126.4, 126.3, 125.9, 125.5, 77.1, 64.4, 46.6, 26.30, 25.51.

***n*-Butylboronic Acid.**



To a solution of $B(OMe)_3$ (14.3 mL, 100 mmol) in Et_2O (200 mL) at -78 °C, was added dropwise a freshly prepared 2M solution of butylmagnesium bromide in Et_2O (100 mmol). After the complete addition, the solution was stirred 2 h at -78 °C. The temperature was allowed to increase to room temperature and stirred for an additional 5 h. The reaction mixture was quenched with 1N aqueous HCl (100 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with Et_2O (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired boronic acid as a colorless solid after recrystallization in water.

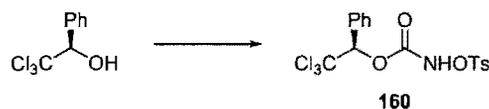
Oxazaborolidine (163).



To a solution of (*R*)- α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (506 mg, 2.00 mmol) in toluene (20 mL) was added the *n*-butylboronic acid (224 mg, 2.20 mmol). The solution was heated at reflux under argon using a dean-Stark trap. After 4 h the reaction cooled to room temperature and stored under argon or used without further purification.

Asymmetric reduction of trichloromethyl ketones.

A solution of aryl trichloromethyl ketone (20 mmol) in toluene (200 mL) was added to a 1 M solution of catalyst oxazaborolidine **163** in toluene (20 mL, 2.0 mmol). This mixture was cooled to -78°C and a 1 M solution of catecholborane in THF (40 mL, 40 mmol) was added slowly. The mixture was stirred at -78°C for 8 h and then at room temperature for 16 h, then water (40 ml) and EtOAc (40 ml) were added. The organic phase was washed with a 1 M NaOH solution (3×40 ml) and then with a 1 M HCl solution (2×30 ml), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The desired alcohol was used without further purification.

(1*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl *N*-tosyloxycarbamate (160)

The title compound was prepared from (*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethanol (4.28 g, 19.0 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (5.83 g, 70%) after flash chromatography (5% AcOEt/Toluene). 95% ee determined by SFC analysis using Chiralcel-OD-H chiralpak column (25 cm, 30°C , 5% MeOH at 210 bar), retention time: $t_{\text{minor}} = 9.8$ min, and $t_{\text{major}} = 11.7$ min.

R_f 0.43 (5% AcOEt/Toluene); **mp** $86 - 87^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44.5$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H, NH), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH_{Ar1}), 7.39-7.30 (m, 3H, CH_{Ar2}), 7.29-7.24 (m, 2H, CH_{Ar2}), 7.20-7.15 (m, 2H, CH_{Ar1}), 6.02 (s, 1H, PhCH), 2.32 (s, 3H, CH_3); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 146.4, 131.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 127.9, 98.4, 84.5, 21.7; **IR** (neat) 3490, 3188, 2956, 1766, 1652, 1597, 1483, 1383, 1237, 1190, 1182, 1088, 1036, 810, 771, 744, 724, 697 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI^+) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NCl}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 459.95505; found: 459.95599.

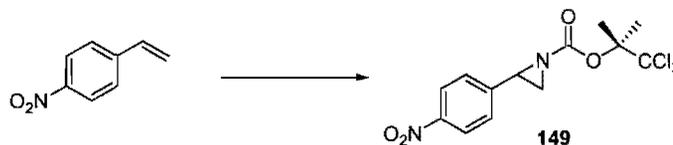
(1*R*)-2,2,2-trichloro-1-methylethyl *N*-tosyloxycarbamate (161)

The title compound was prepared from (*R*)-1,1,1-trichloropropan-2-ol (2.45 g, 15.0 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (2.88 g, 51%) after flash chromatography (5% AcOEt/Toluene). 91% ee determined by SFC analysis using Chiracel-AD-H chiralpak column (25 cm, 35 °C, 10% MeOH at 210 bar), retention time: $t_{\text{minor}} = 4.9$ min, and $t_{\text{major}} = 5.7$ min.

R_f 0.43 (5% AcOEt/Toluene); **mp** 82-83°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, NH), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.30 (q, $J = 6.22$ Hz, 1H, Cl₃CCH), 2.46 (s, 3H, CH₃Ph), 1.46 (d, $J = 6.23$ Hz, 3H, CH(CH₃)); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 146.4, 129.8, 129.7, 129.7, 99.3, 80.3, 21.7, 16.0; **IR** (neat) 3248, 1760, 1597, 1442, 1379, 1249, 1086, 794 cm⁻¹; **HMRS** (ESI⁺) calc. for C₁₁H₁₂NCl₃O₅SNa [M+Na]⁺: 397.93940; found: 397.93972.

Synthesis and characterization of protected Aziridines

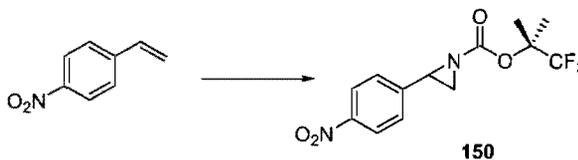
1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (**149**)



The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosyloxycarbamate (**142**) (195 mg, 0.50 mmol) and 4-nitrostyrene (223 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected aziridine was obtained as a yellow oil (95 mg, 52%) after flash chromatography (15% AcOEt/hexane) 85% ee determined by HPLC analysis using Chiracel-OD column (2% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 17.2$ min, and $t_{\text{minor}} = 16.7$ min.

R_f 0.55 (30% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = -80.4$ (c 1.0, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C₆D₆) δ 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.96 (dd, $J = 6.3, 3.5$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.76 (s, 3H, CH₃), 1.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 147.6, 144.0, 127.1, 123.7, 81.0 (q, 1C, CF₃), 77.2, 38.5, 35.6, 19.1; **IR** (neat) 3084, 3010, 2905, 1718, 1599, 1518, 1365, 1307, 1291, 1186, 1147, 1106, 856, 790, 750, 699 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for. C₁₃H₁₃N₂O₄Cl₃Na [M+Na]⁺: 388.9822; found: 388.9833.

1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (**150**)

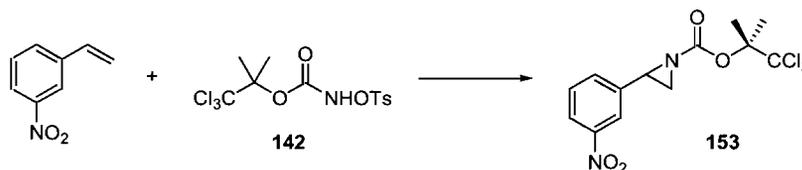


The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl *N*-tosyloxycarbamate (**143**) (170 mg, 0.50 mmol) and 4-nitrostyrene (223 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected aziridine was obtained as a

yellow oil (129 mg, 81%) after flash chromatography (15% AcOEt/hexane). 71% ee determined by HPLC analysis using Chiracel-OD column (2% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 15.0$ min, and $t_{\text{minor}} = 16.7$ min.

R_f 0.38 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = -71.8$ (c 1.1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.84 (dd, $J = 6.3, 3.4$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 1.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 147.3, 143.1, 126.3, 123.0, 105.9, 88.9, 37.9, 34.6, 20.6; **IR** (neat) 3002, 1733, 1604, 1522, 1346, 1309, 1162, 1133, 855 cm⁻¹; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ -84.8; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₃H₁₄N₂O₄F₃ [M+H]⁺: 319.09002; found: 319.09012

1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yl 2-(3-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate (**153**)

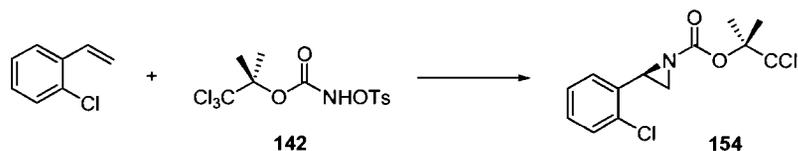


The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosylloxycarbamate (**142**) (170 mg, 0.50 mmol) and 3-nitrostyrene (223 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure **F**. The desired protected aziridine was obtained as a white solid (107 mg, 58%) after flash chromatography (15% AcOEt/hexane). 60% ee determined by HPLC analysis using Chiracel-OD column (1% *i*PrOH/hexane at 0.5 mL/min), retention time: $t_{\text{minor}} = 55.2$ min, and $t_{\text{major}} = 58.9$ min.

R_f 0.55 (30% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = -34.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂); **mp** 70-71 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.12 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.63 (dd, $J = 6.2, 3.5$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 2.37 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 1.94 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 148.4, 139.0, 132.5, 129.5, 122.9,

121.4, 105.7, 89.5, 38.4, 35.0, 21.2, 21.1; **IR** (neat) 3005, 2962, 1715, 1530, 1346, 1323, 1188, 1154, 802, 786 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388.98310; found: 388.98331.

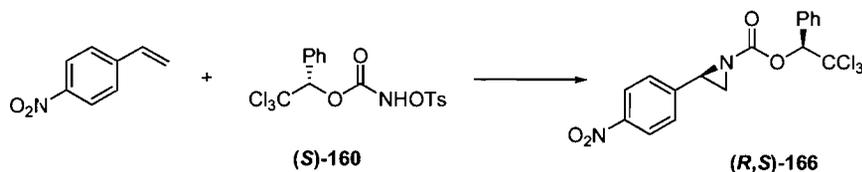
(R)-1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yl 2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate (154)



The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosylloxycarbamate (**154**) (194 mg, 0.50 mmol) and 2-chlorostyrene (208 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure **F**. The desired protected aziridine was obtained as a colorless oil (137 mg, 77%) after flash chromatography (15% AcOEt/hexane). 56% ee determined by HPLC analysis using Chiracel-AD column (1% *i*PrOH/hexane at 1.0 mL/min), retention time: $t_{\text{major}} = 5.0$ min, and $t_{\text{minor}} = 6.9$ min.

R_f 0.66 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -96.7$ (c 1.0, CHCl_3); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.41 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.40-7.35 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.30-7.23 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.82 (dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1H, PhCHCH_2), 2.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *trans*), 2.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *cis*), 1.97 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 134.6, 133.6, 129.0, 128.9, 127.6, 126.9, 105.9, 89.3, 37.7, 34.7, 21.2, 21.2; **IR** (neat) 3005, 2953, 2306, 1730, 1462, 1386, 1303, 1153, 194, 152 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.97732; found: 355.97626.

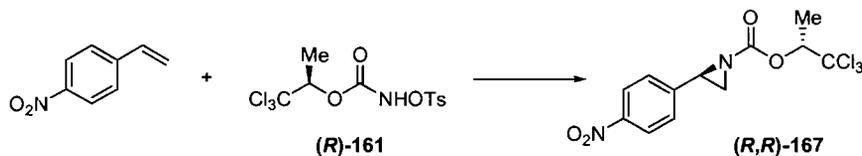
(2R)-(R)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl-2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate
((R,S)-166).



The title compound was prepared from (1S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl *N*-tosyloxycarbamate ((*S*)-160) (219 mg, 0.50 mmol) and 4-nitrostyrene (223 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure **F**. The desired protected aziridine was obtained as a white solid (174 mg, 85%) after flash chromatography (15% AcOEt/hexane) as a 32:1 diastereoisomeric mixture. Trituration in hexane affords the pure product in 45% yield as a white solid (97.5% ee determined by SFC analysis using Chiracel-AD-H chiralpak column (25 cm, 35 °C, 7% MeOH at 150 bar), retention time: $t_{\text{minor}} = 13.4$ min, and $t_{\text{major}} = 17.0$ min.

R_f 0.68 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = +116$ (c 0.5, C_6H_6); mp 128-130°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar1}), 7.40 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 2H, CH_{Ar2}), 7.08-7.01 (m, 3H, CH_{Ar2}), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar1}), 6.50 (s, 1H, $OCH(Ph)CCl_3$), 2.99 (dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1H, $PhCHCH_2$), 2.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, $PhCHCH_2$ *cis*), 1.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_2$ *trans*); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3, 147.7, 143.6, 132.3, 129.9, 129.5, 128.0, 127.1, 123.9, 99.0, 84.4, 38.7, 35.7; IR (neat) 2955, 2924, 2856, 1741, 1603, 1515, 1346, 1323, 1305, 1288, 1222, 1181, 1136, 1019, 948, 787, 748, 698 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $C_{17}H_{14}N_2O_4Cl_3$ $[M+H]^+$: 415.00137; found: 415.00161.

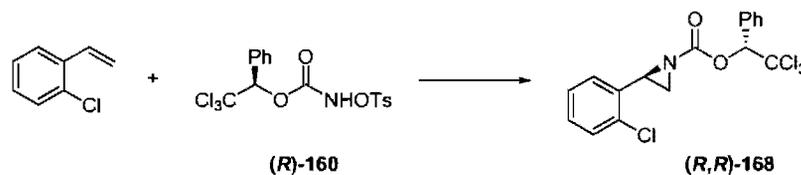
**(2R)-(R)-1,1,1-trichloropropan-2-yl-2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-carboxylate
((R,R)-167)**



The title compound was prepared from (1R)-2,2,2-trichloro-1-methylethyl *N*-tosylloxycarbamate ((**R**)-161) (188 mg, 0.50 mmol) and 4-nitrostyrene (223 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected aziridine was obtained as a yellow oil (105 mg, 59%) after flash chromatography (15% AcOEt/hexane) as a 13:1 diastereoisomeric mixture.

R_f 0.25 (15% EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** = -44.4 (c 2.6, C₆H₆); **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, CH_{Ar} *diast*), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H CH_{Ar}), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, CH_{Ar} *diast*), 5.49 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, OCH(Me)CCl₃), 3.08 (dd, *J* = 6.3, 3.4 Hz, PhCHCH₂ *diast*), 3.00 (dd, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 1H, PhCHCH₂), 2.30 (dd, *J* = 6.6, 6.1 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 2.23 (d, *J* = 6.4 Hz, PhCHCH₂ *trans diast.*), 1.64 (d, *J* = 4.4 Hz, PhCHCH₂ *cis diast.*), 1.61 (d, *J* = 3.49 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, CH₃ *diast.*); **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 158.7, 148.3, 145.9, 141.5, 124.9, 121.7, 98.7, 78.5, 40.5, 36.5, 33.7, 13.9; **IR** (neat) 2923, 2851, 1736, 1602, 1517, 1343, 1174, 854 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₂H₁₂N₂O₄Cl₃ [M+H]⁺: 352.98572; found: 352.98631.

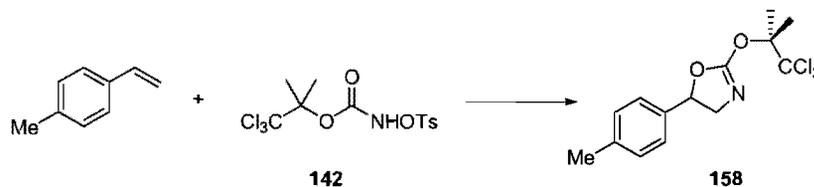
(2R)-(R)-1,1,1-trichloropropan-2-yl-2-(2-chlorophenyl)aziridine-1-carboxylate ((R,R)-168).



The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethyl *N*-tosylloxycarbamate ((*R*)-160) (219 mg, 0.50 mmol) and 2-chlorostyrene (208 mg, 1.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected aziridine was obtained as a white solid (109 mg, 54%) after flash chromatography (10% AcOEt/hexane) as a 3:1 diastereoisomeric mixture. Trituration in hexane affords the pure product in 35% yield as a colorless oil.

R_f 0.74 (30% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = -90.5$ (c 0.58, CHCl₃); 85 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H, CH_{Ar1}), 7.46-7.37 (m, 5H, CH_{Ar2}), 7.29-7.26 (m, 2H, CH_{Ar1}), 6.34 (s, 1H, OCH(Ph)CCl_3), 3.93 (dd, $J = 6.4, 3.7$ Hz, 1H, PhCHCH_2), 2.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *cis*), 2.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, PhCHCH_2 *trans*); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 134.4, 133.8, 132.6, 129.9, 129.6, 129.2, 129.1, 128.0, 127.4, 127.1, 99.2, 84.3, 37.8, 35.0; **IR** (neat) 2953, 1735, 1321, 1172, 1139, 1017, 754 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₇H₁₄NO₂Cl₄ [M+H]⁺: 403.97732; found: 403.97806.

2-(1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yloxy)-4,5-dihydro-5-p-tolyloxazole (158)

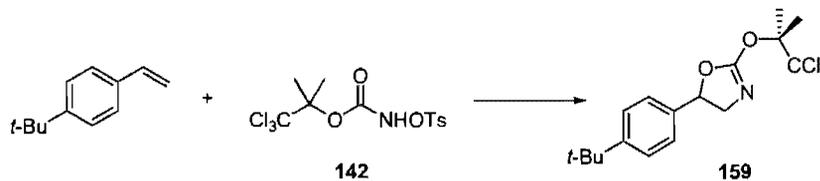


The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosylloxycarbamate (**142**) (195 mg, 0.50 mmol) and 4-methylstyrene (177 mg, 0.198 mL,

1.50 mmol) according to the general procedure **F**. The oxazoline was obtained as white solid (72 mg, 43%) after flash chromatography (10% AcOEt/hexane).

R_f 0.45 (15% EtOAc/hexanes); **mp** 57-58 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.07 (m, 1H, PhCHCH₂), 3.88 (dd, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 3.63 (dd, *J* = 12.9, 7.6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 2.04 (s, 3H, (CH₃)₂), 2.02 (s, 3H, (CH₃)₂), 1.99 (s, 3H, CH₃Ph); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 138.0, 137.7, 129.5, 125.8, 106.5, 90.9, 80.5, 60.8, 21.0, 20.5; **IR** (neat) 3007, 2962, 2876, 1653, 1342, 1250, 1161, 1071, 923, 820, 793, 710 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₄H₁₇NO₂Cl₃ [M+H]⁺: 336.03194; found: 336.03126.

2-(1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-yloxy)-5-(4-tert-butylphenyl)-4,5-dihydrooxazole (159)

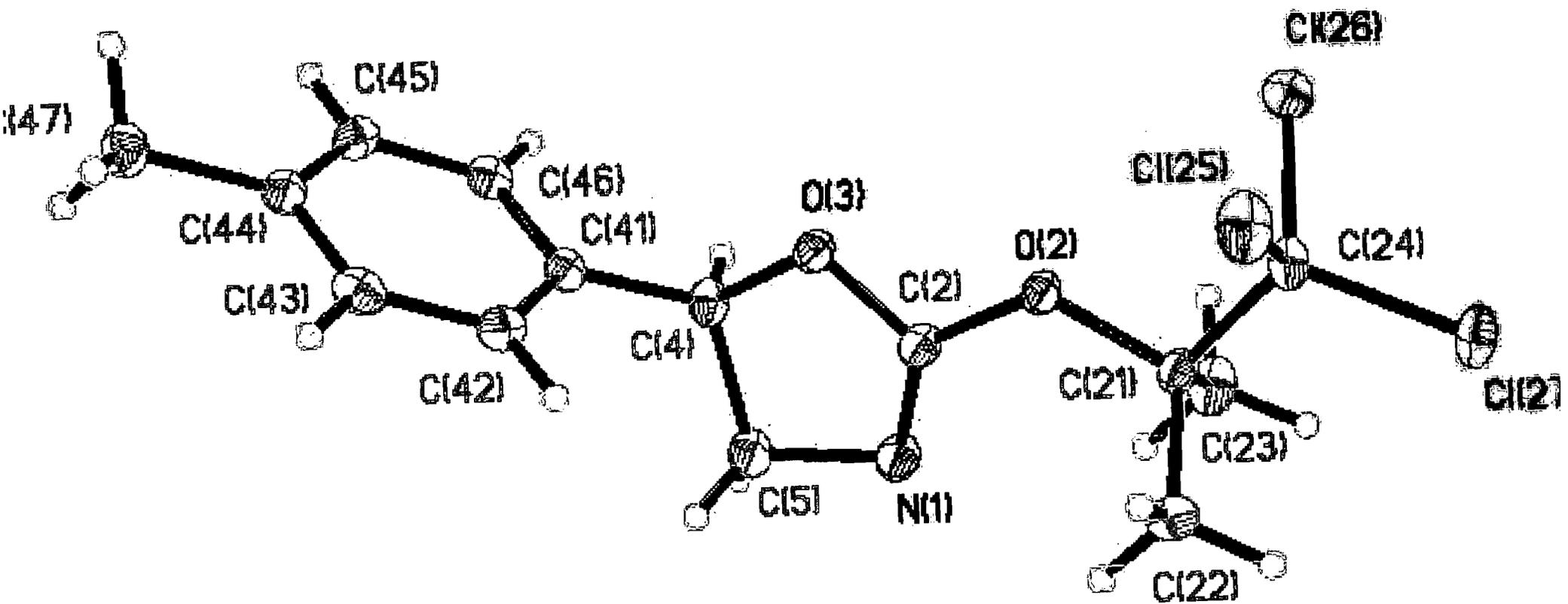


The title compound was prepared from (1*R*)-2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosylloxycarbamate (**142**) (195 mg, 0.50 mmol) and 4-*tert*-butylstyrene (240 mg, 0.274 mL, 1.50 mmol) according to the general procedure **F**. The oxazoline was obtained as white solid (103 mg, 55%) after flash chromatography (10% AcOEt/hexane).

R_f 0.40 (15% EtOAc/hexanes); **mp** 88 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.55 (dd, *J* = 9.4, 7.9 Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.25 (dd, *J* = 12.9, 9.6 Hz, 1H, PhCHCH₂ *trans*), 3.84 (dd, *J* = 12.9, 7.7 Hz, 1H, PhCHCH₂ *cis*), 2.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H, CH₃), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 151.5, 136.7, 125.6, 125.6, 105.7, 104.0, 90.7, 80.4, 63.7, 60.0, 34.5, 31.2, 20.6, 20.6, 18.0, **IR** (neat) 2959, 1735, 1663, 1371, 1257, 1109, 801 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calc. for C₁₇H₂₃NO₂Cl₃ [M+H]⁺: 378.07889; found: 378.07958.

Annexes C

Data for the crystal structure of oxazole 158



Submitted to *Acta Cryst. E*

Structure of HELE35

Hélène Lebel, Michael Parmentier and Francine Bélanger-Gariépy

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Correspondence email: [REDACTED]

Abstract

Computing details

Data collection: *APEX2* v2.1-0 (Bruker AXS, 2006a); cell refinement: *SAINTV7.34A* (Bruker AXS, 2006b); data reduction: *SAINTV7.34A* (Bruker AXS, 2006b); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *SHELXTL* v6.12 (Bruker AXS, 2001); software used to prepare material for publication: *UdMX* (Maris, 2004).

(hele35)

Crystal data

$C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$	$V = 1563.91 (17) \text{ \AA}^3$
$M_r = 336.63$	$Z = 4$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cu $K\alpha$
$a = 6.1176 (4) \text{ \AA}$	$\mu = 5.31 \text{ mm}^{-1}$
$b = 7.5448 (5) \text{ \AA}$	$T = 190 \text{ K}$
$c = 33.883 (2) \text{ \AA}$	$0.16 \times 0.12 \times 0.04 \text{ mm}$

Data collection

Bruker Smart 6000 diffractometer	3056 independent reflections
Absorption correction: multi-scan Sadabs (Sheldrick, 2004)	2697 reflections with $I > 2\sigma(I)$
$T_{\min} = 0.469$, $T_{\max} = 0.809$	$R_{\text{int}} = 0.070$
19773 measured reflections	

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.042$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.108$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.35 \text{ e \AA}^{-3}$

S = 1.02

3056 reflections

184 parameters

 $\Delta\rho_{\min} = -0.33 \text{ e \AA}^{-3}$

Absolute structure: Flack H D (1983), 1222 Friedel Pairs

Flack parameter: 0.037 (18)

Table 1*Selected geometric parameters (Å, °)*

O3—C2	1.353 (3)	C24—Cl25	1.778 (3)
O3—C4	1.473 (3)	C24—Cl26	1.780 (3)
C2—N1	1.262 (3)	C24—Cl27	1.784 (3)
C2—O2	1.339 (3)	C41—C46	1.392 (4)
O2—C21	1.459 (3)	C41—C42	1.393 (4)
N1—C5	1.483 (4)	C42—C43	1.385 (4)
C5—C4	1.537 (4)	C43—C44	1.403 (4)
C4—C41	1.508 (4)	C44—C45	1.386 (4)
C21—C22	1.514 (4)	C44—C47	1.508 (4)
C21—C23	1.521 (4)	C45—C46	1.386 (4)
C21—C24	1.558 (4)		
C2—O3—C4	103.8 (2)	C21—C24—Cl25	111.6 (2)
N1—C2—O2	131.0 (3)	C21—C24—Cl26	111.8 (2)
N1—C2—O3	120.4 (3)	Cl25—C24—Cl26	107.54 (16)
O2—C2—O3	108.6 (2)	C21—C24—Cl27	109.8 (2)
C2—O2—C21	121.2 (2)	Cl25—C24—Cl27	107.94 (15)
C2—N1—C5	104.3 (2)	Cl26—C24—Cl27	108.01 (15)
N1—C5—C4	104.3 (2)	C46—C41—C42	118.4 (3)
O3—C4—C41	109.6 (2)	C46—C41—C4	118.1 (3)
O3—C4—C5	101.5 (2)	C42—C41—C4	123.5 (2)
C41—C4—C5	118.7 (3)	C43—C42—C41	120.6 (3)
O2—C21—C22	110.9 (2)	C42—C43—C44	121.0 (3)
O2—C21—C23	110.3 (2)	C45—C44—C43	117.8 (3)
C22—C21—C23	112.4 (3)	C45—C44—C47	121.3 (3)
O2—C21—C24	100.1 (2)	C43—C44—C47	120.8 (3)
C22—C21—C24	111.3 (2)	C46—C45—C44	121.3 (3)
C23—C21—C24	111.1 (2)	C45—C46—C41	120.8 (3)
C4—O3—C2—N1	-12.7 (4)	C23—C21—C24—Cl26	56.3 (3)
C4—O3—C2—O2	166.5 (2)	O2—C21—C24—Cl27	179.89 (18)
N1—C2—O2—C21	0.2 (5)	C22—C21—C24—Cl27	62.6 (3)
O3—C2—O2—C21	-178.9 (2)	C23—C21—C24—Cl27	-63.6 (3)
O2—C2—N1—C5	178.0 (3)	O3—C4—C41—C46	114.4 (3)
O3—C2—N1—C5	-3.0 (4)	C5—C4—C41—C46	-129.8 (3)
C2—N1—C5—C4	16.7 (3)	O3—C4—C41—C42	-64.5 (3)
C2—O3—C4—C41	147.4 (2)	C5—C4—C41—C42	51.3 (4)
C2—O3—C4—C5	21.1 (3)	C46—C41—C42—C43	0.4 (4)
N1—C5—C4—O3	-23.1 (3)	C4—C41—C42—C43	179.3 (3)
N1—C5—C4—C41	-143.2 (2)	C41—C42—C43—C44	-1.0 (4)
C2—O2—C21—C22	-62.0 (3)	C42—C43—C44—C45	0.5 (4)
C2—O2—C21—C23	63.3 (3)	C42—C43—C44—C47	179.4 (3)
C2—O2—C21—C24	-179.6 (2)	C43—C44—C45—C46	0.6 (4)

O2—C21—C24—CL25	60.2 (2)	C47—C44—C45—C46	-178.3 (3)
C22—C21—C24—CL25	-57.1 (3)	C44—C45—C46—C41	-1.1 (4)
C23—C21—C24—CL25	176.8 (2)	C42—C41—C46—C45	0.6 (4)
O2—C21—C24—CL26	-60.3 (2)	C4—C41—C46—C45	-178.3 (2)
C22—C21—C24—CL26	-177.6 (2)		

References

Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.

Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.

APEX2 (2006). version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

Sheldrick, G. M. (2004). *SADABS*, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SHELXTL (2001). version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A. L. (2008). *PLATON*, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdMX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005). Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

supplementary materials

Structure of HELE35

Hélène Lebel, Michael Parmentier and Francine Bélanger-Gariépy

(hele35)

Crystal data

$C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$	$F_{000} = 696$
$M_r = 336.63$	$D_x = 1.430 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cu $K\alpha$ radiation
Hall symbol: P 2ac 2ab	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$a = 6.1176 (4) \text{ \AA}$	Cell parameters from 6802 reflections
$b = 7.5448 (5) \text{ \AA}$	$\theta = 2.6\text{--}71.5^\circ$
$c = 33.883 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 5.31 \text{ mm}^{-1}$
$V = 1563.91 (17) \text{ \AA}^3$	$T = 190 \text{ K}$
$Z = 4$	Plate, colorless
	$0.16 \times 0.12 \times 0.04 \text{ mm}$

Data collection

Bruker Smart 6000 diffractometer	3056 independent reflections
Radiation source: Rotating Anode	2697 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Monochromator: Montel 200 optics	$R_{\text{int}} = 0.070$
Detector resolution: $5.5 \text{ pixels mm}^{-1}$	$\theta_{\text{max}} = 72.3^\circ$
$T = 190 \text{ K}$	$\theta_{\text{min}} = 2.6^\circ$
ω scans	$h = -7 \rightarrow 7$
Absorption correction: multi-scan Sadabs (Sheldrick, 2004)	$k = -9 \rightarrow 9$
$T_{\text{min}} = 0.469$, $T_{\text{max}} = 0.809$	$l = -41 \rightarrow 41$
19773 measured reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H-atom parameters constrained
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.042$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0657P)^2]$
$wR(F^2) = 0.108$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
3056 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.35 \text{ e \AA}^{-3}$
184 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.33 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: none
Secondary atom site location: difference Fourier map	Absolute structure: Flack H D (1983), 1222 Friedel Pairs
	Flack parameter: 0.037 (18)

Special details

Experimental. X-ray crystallographic data for I were collected from a single-crystal sample, which was mounted on a loop fiber. Data were collected using a Bruker Platform diffractometer, equipped with a Bruker SMART 4 K Charged-Coupled Device (CCD) Area Detector using the program APEX2 and a Nonius FR591 rotating anode equipped with a Montel 200 optics. The crystal-to-detector distance was 5.0 cm, and the data collection was carried out in 512 x 512 pixel mode. The initial unit-cell parameters were determined by a least-squares fit of the angular setting of strong reflections, collected by a 10.0 degree scan in 33 frames over four different parts of the reciprocal space (132 frames total). One complete sphere of data was collected, to better than 0.80Å resolution.

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > \sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O3	0.8196 (4)	0.3327 (2)	0.16246 (5)	0.0305 (5)
C2	0.7736 (5)	0.2960 (4)	0.12427 (8)	0.0285 (6)
O2	0.6509 (4)	0.4274 (2)	0.10963 (5)	0.0306 (5)
N1	0.8427 (5)	0.1551 (3)	0.10855 (7)	0.0356 (6)
C5	0.9757 (6)	0.0699 (4)	0.13986 (9)	0.0366 (7)
H5A	1.1338	0.0873	0.1349	0.044*
H5B	0.9449	-0.0587	0.1414	0.044*
C4	0.9051 (5)	0.1641 (3)	0.17800 (8)	0.0298 (6)
H4	0.7821	0.0962	0.1902	0.036*
C21	0.5721 (5)	0.4230 (4)	0.06900 (8)	0.0290 (7)
C22	0.7611 (6)	0.4226 (5)	0.04015 (9)	0.0426 (8)
H22A	0.8605	0.5205	0.0464	0.064*
H22B	0.7051	0.4371	0.0132	0.064*
H22C	0.8400	0.3099	0.0422	0.064*
C23	0.4193 (6)	0.2663 (4)	0.06299 (10)	0.0429 (9)
H23A	0.5026	0.1557	0.0649	0.064*
H23B	0.3512	0.2745	0.0369	0.064*
H23C	0.3055	0.2679	0.0833	0.064*
C24	0.4444 (5)	0.6016 (4)	0.06753 (8)	0.0316 (7)
Cl25	0.61832 (14)	0.78542 (10)	0.07721 (2)	0.0449 (2)
Cl27	0.32789 (14)	0.63150 (10)	0.01971 (2)	0.0436 (2)
Cl26	0.22858 (13)	0.60727 (11)	0.10274 (2)	0.0440 (2)
C41	1.0752 (5)	0.2010 (4)	0.20917 (8)	0.0276 (6)
C42	1.2733 (5)	0.2853 (4)	0.20144 (8)	0.0302 (6)
H42	1.3070	0.3213	0.1753	0.036*
C43	1.4215 (5)	0.3170 (4)	0.23153 (9)	0.0335 (7)

H43	1.5567	0.3729	0.2256	0.040*
C44	1.3750 (5)	0.2677 (3)	0.27055 (8)	0.0287 (6)
C45	1.1768 (5)	0.1851 (4)	0.27797 (8)	0.0301 (6)
H45	1.1411	0.1516	0.3042	0.036*
C46	1.0296 (5)	0.1507 (4)	0.24784 (9)	0.0295 (6)
H46	0.8960	0.0920	0.2536	0.035*
C47	1.5380 (6)	0.3008 (4)	0.30313 (10)	0.0418 (8)
H47A	1.4608	0.3406	0.3269	0.063*
H47B	1.6418	0.3923	0.2948	0.063*
H47C	1.6172	0.1909	0.3089	0.063*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O3	0.0440 (12)	0.0239 (10)	0.0238 (9)	0.0094 (9)	-0.0052 (9)	-0.0011 (7)
C2	0.0374 (16)	0.0224 (13)	0.0257 (13)	-0.0001 (12)	-0.0032 (13)	-0.0001 (11)
O2	0.0443 (12)	0.0232 (9)	0.0242 (10)	0.0095 (9)	-0.0076 (9)	-0.0027 (8)
N1	0.0516 (16)	0.0238 (12)	0.0313 (13)	0.0086 (12)	-0.0076 (13)	-0.0056 (10)
C5	0.0493 (19)	0.0224 (15)	0.0381 (17)	0.0084 (13)	-0.0099 (15)	-0.0039 (12)
C4	0.0352 (17)	0.0219 (13)	0.0323 (15)	-0.0016 (12)	-0.0054 (14)	0.0049 (11)
C21	0.0364 (17)	0.0276 (14)	0.0229 (14)	0.0022 (12)	-0.0027 (13)	0.0019 (11)
C22	0.047 (2)	0.0494 (19)	0.0313 (16)	0.0104 (17)	0.0057 (15)	-0.0011 (14)
C23	0.055 (2)	0.0291 (16)	0.0442 (18)	-0.0066 (15)	-0.0157 (17)	-0.0014 (14)
C24	0.0337 (17)	0.0286 (15)	0.0326 (16)	-0.0008 (13)	-0.0087 (13)	0.0049 (12)
Cl25	0.0552 (5)	0.0254 (3)	0.0541 (5)	-0.0079 (4)	-0.0128 (4)	0.0066 (3)
Cl27	0.0476 (5)	0.0487 (5)	0.0343 (4)	0.0018 (4)	-0.0107 (4)	0.0124 (3)
Cl26	0.0395 (4)	0.0536 (5)	0.0389 (4)	0.0092 (4)	0.0019 (4)	-0.0005 (4)
C41	0.0341 (16)	0.0180 (13)	0.0306 (15)	0.0053 (12)	-0.0028 (13)	0.0021 (11)
C42	0.0386 (17)	0.0233 (13)	0.0289 (14)	0.0009 (13)	0.0043 (13)	0.0048 (12)
C43	0.0330 (18)	0.0219 (15)	0.0455 (18)	0.0003 (12)	0.0044 (15)	-0.0017 (13)
C44	0.0350 (16)	0.0183 (12)	0.0327 (15)	0.0051 (12)	-0.0045 (14)	-0.0016 (11)
C45	0.0416 (17)	0.0243 (14)	0.0244 (13)	0.0023 (12)	0.0018 (14)	0.0047 (11)
C46	0.0322 (16)	0.0226 (14)	0.0335 (15)	0.0004 (12)	0.0029 (13)	0.0030 (12)
C47	0.0448 (19)	0.0359 (18)	0.0445 (18)	0.0065 (15)	-0.0121 (17)	-0.0035 (16)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

O3—C2	1.353 (3)	C23—H23c	0.98
O3—C4	1.473 (3)	C24—Cl25	1.778 (3)
C2—N1	1.262 (3)	C24—Cl26	1.780 (3)
C2—O2	1.339 (3)	C24—Cl27	1.784 (3)
O2—C21	1.459 (3)	C41—C46	1.392 (4)
N1—C5	1.483 (4)	C41—C42	1.393 (4)
C5—C4	1.537 (4)	C42—C43	1.385 (4)
C5—H5a	0.99	C42—H42	0.95
C5—H5b	0.99	C43—C44	1.403 (4)
C4—C41	1.508 (4)	C43—H43	0.95
C4—H4	1	C44—C45	1.386 (4)
C21—C22	1.514 (4)	C44—C47	1.508 (4)

supplementary materials

C21—C23	1.521 (4)	C45—C46	1.386 (4)
C21—C24	1.558 (4)	C45—H45	0.95
C22—H22a	0.98	C46—H46	0.95
C22—H22b	0.98	C47—H47a	0.98
C22—H22c	0.98	C47—H47b	0.98
C23—H23a	0.98	C47—H47c	0.98
C23—H23b	0.98		
C2—O3—C4	103.8 (2)	C21—C23—H23C	109.5
N1—C2—O2	131.0 (3)	H23A—C23—H23C	109.5
N1—C2—O3	120.4 (3)	H23B—C23—H23C	109.5
O2—C2—O3	108.6 (2)	C21—C24—CL25	111.6 (2)
C2—O2—C21	121.2 (2)	C21—C24—CL26	111.8 (2)
C2—N1—C5	104.3 (2)	CL25—C24—CL26	107.54 (16)
N1—C5—C4	104.3 (2)	C21—C24—CL27	109.8 (2)
N1—C5—H5A	110.9	CL25—C24—CL27	107.94 (15)
C4—C5—H5A	110.9	CL26—C24—CL27	108.01 (15)
N1—C5—H5B	110.9	C46—C41—C42	118.4 (3)
C4—C5—H5B	110.9	C46—C41—C4	118.1 (3)
H5A—C5—H5B	108.9	C42—C41—C4	123.5 (2)
O3—C4—C41	109.6 (2)	C43—C42—C41	120.6 (3)
O3—C4—C5	101.5 (2)	C43—C42—H42	119.7
C41—C4—C5	118.7 (3)	C41—C42—H42	119.7
O3—C4—H4	108.9	C42—C43—C44	121.0 (3)
C41—C4—H4	108.9	C42—C43—H43	119.5
C5—C4—H4	108.9	C44—C43—H43	119.5
O2—C21—C22	110.9 (2)	C45—C44—C43	117.8 (3)
O2—C21—C23	110.3 (2)	C45—C44—C47	121.3 (3)
C22—C21—C23	112.4 (3)	C43—C44—C47	120.8 (3)
O2—C21—C24	100.1 (2)	C46—C45—C44	121.3 (3)
C22—C21—C24	111.3 (2)	C46—C45—H45	119.4
C23—C21—C24	111.1 (2)	C44—C45—H45	119.4
C21—C22—H22A	109.5	C45—C46—C41	120.8 (3)
C21—C22—H22B	109.5	C45—C46—H46	119.6
H22A—C22—H22B	109.5	C41—C46—H46	119.6
C21—C22—H22C	109.5	C44—C47—H47A	109.5
H22A—C22—H22C	109.5	C44—C47—H47B	109.5
H22B—C22—H22C	109.5	H47A—C47—H47B	109.5
C21—C23—H23A	109.5	C44—C47—H47C	109.5
C21—C23—H23B	109.5	H47A—C47—H47C	109.5
H23A—C23—H23B	109.5	H47B—C47—H47C	109.5
C4—O3—C2—N1	-12.7 (4)	C23—C21—C24—CL26	56.3 (3)
C4—O3—C2—O2	166.5 (2)	O2—C21—C24—CL27	179.89 (18)
N1—C2—O2—C21	0.2 (5)	C22—C21—C24—CL27	62.6 (3)
O3—C2—O2—C21	-178.9 (2)	C23—C21—C24—CL27	-63.6 (3)
O2—C2—N1—C5	178.0 (3)	O3—C4—C41—C46	114.4 (3)
O3—C2—N1—C5	-3.0 (4)	C5—C4—C41—C46	-129.8 (3)
C2—N1—C5—C4	16.7 (3)	O3—C4—C41—C42	-64.5 (3)
C2—O3—C4—C41	147.4 (2)	C5—C4—C41—C42	51.3 (4)

C2—O3—C4—C5	21.1 (3)	C46—C41—C42—C43	0.4 (4)
N1—C5—C4—O3	-23.1 (3)	C4—C41—C42—C43	179.3 (3)
N1—C5—C4—C41	-143.2 (2)	C41—C42—C43—C44	-1.0 (4)
C2—O2—C21—C22	-62.0 (3)	C42—C43—C44—C45	0.5 (4)
C2—O2—C21—C23	63.3 (3)	C42—C43—C44—C47	179.4 (3)
C2—O2—C21—C24	-179.6 (2)	C43—C44—C45—C46	0.6 (4)
O2—C21—C24—CL25	60.2 (2)	C47—C44—C45—C46	-178.3 (3)
C22—C21—C24—CL25	-57.1 (3)	C44—C45—C46—C41	-1.1 (4)
C23—C21—C24—CL25	176.8 (2)	C42—C41—C46—C45	0.6 (4)
O2—C21—C24—CL26	-60.3 (2)	C4—C41—C46—C45	-178.3 (2)
C22—C21—C24—CL26	-177.6 (2)		

Annexes D

Data for the crystal structure of aziridine (R,R)-168

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C17 H13 C14 N O2 COMPOUND (hele39)

Equipe Lebel

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-
ray diffraction Université de Montréal by Francine
Bélanger.

O2. **Table 1.** Crystal data and structure refinement for C17 H13 Cl4 N O2.

Identification code	hele39
Empirical formula	C17 H13 Cl4 N O2
Formula weight	405.08
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P21212
Unit cell dimensions	a = 17.4365(11) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 18.2093(11) Å $\beta = 90^\circ$ c = 5.5940(4) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1776.1(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.515 g/cm ³
Absorption coefficient	6.143 mm ⁻¹
F(000)	824
Crystal size	0.22 x 0.08 x 0.05 mm
Theta range for data collection	3.51 to 68.11°
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 20, -21 ≤ k ≤ 21, -6 ≤ l ≤ 6
Reflections collected	28513
Independent reflections	3093 [R _{int} = 0.065]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7355 and 0.3979
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3093 / 0 / 217
Goodness-of-fit on F ²	1.116
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0411, wR ₂ = 0.1055
R indices (all data)	R ₁ = 0.0412, wR ₂ = 0.1056
Absolute structure parameter	0.031(17)

Largest diff. peak and hole 0.450 and -0.252 e/Å³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C17 H13 Cl4 N O2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cl(1)	-256(1)	1289(1)	10451(1)	48(1)
Cl(2)	-727(1)	694(1)	5927(2)	42(1)
Cl(3)	749(1)	1385(1)	6388(2)	49(1)
Cl(11)	1138(1)	5759(1)	4031(2)	58(1)
C(1)	-225(2)	1425(2)	7336(5)	36(1)
C(2)	-580(2)	2160(1)	6567(5)	33(1)
O(2)	-125(1)	2717(1)	7678(4)	37(1)
C(3)	310(2)	3141(1)	6228(6)	33(1)
O(3)	334(1)	3095(1)	4097(4)	41(1)
N(3)	748(1)	3601(1)	7648(5)	37(1)
C(4)	381(2)	4137(2)	9172(7)	44(1)
C(5)	818(2)	4375(1)	6998(6)	39(1)
C(6)	1589(2)	4714(1)	7207(6)	36(1)
C(7)	2137(2)	4425(2)	8763(7)	50(1)
C(8)	2833(2)	4747(2)	9087(8)	58(1)
C(9)	3019(2)	5383(2)	7830(8)	56(1)
C(10)	2498(2)	5677(2)	6284(8)	52(1)
C(11)	1788(2)	5345(2)	5983(6)	40(1)
C(12)	-1411(2)	2264(1)	7268(6)	35(1)
C(13)	-1616(2)	2609(2)	9348(6)	41(1)
C(14)	-2389(2)	2713(2)	9893(7)	48(1)
C(15)	-2952(2)	2466(2)	8367(7)	50(1)
C(16)	-2748(2)	2122(2)	6265(7)	48(1)
C(17)	-1980(2)	2023(2)	5711(7)	43(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C17 H13 Cl4 N O2.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	-534	2209	4792	40
H(4A)	613	4233	10756	53
H(4B)	-185	4171	9123	53
H(5)	501	4540	5608	47
H(7)	2021	3989	9622	60
H(8)	3192	4540	10171	70
H(9)	3505	5610	8047	67
H(10)	2620	6110	5414	62
H(13)	-1231	2778	10419	49
H(14)	-2529	2956	11332	58
H(15)	-3478	2532	8758	60
H(16)	-3133	1953	5197	58
H(17)	-1841	1788	4258	51

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C17 H13 Cl4 N O2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
(1) Cl(1)	55(1)	53(1)	35(1)	4(1)	0(1)	5
(1) Cl(2)	46(1)	35(1)	46(1)	-4(1)	6(1)	-5
(1) Cl(3)	35(1)	52(1)	60(1)	0(1)	8(1)	2
(1) Cl(11)	46(1)	56(1)	71(1)	28(1)	-8(1)	-5
(1) C(1)	35(1)	39(1)	33(2)	-1(1)	2(1)	-3
(1) C(2)	36(1)	33(1)	31(2)	-4(1)	3(1)	-6
(1) O(2)	40(1)	38(1)	34(1)	-4(1)	3(1)	-11
(1) C(3)	29(1)	35(1)	37(2)	1(1)	5(1)	1
(1) O(3)	42(1)	41(1)	40(1)	2(1)	7(1)	-5
(1) N(3)	37(1)	33(1)	41(1)	2(1)	1(1)	-5
(1) C(4)	46(2)	37(1)	50(2)	-2(1)	7(2)	-9
(1) C(5)	38(1)	30(1)	48(2)	2(1)	1(1)	1
(1) C(6)	35(1)	30(1)	44(2)	-3(1)	0(1)	1
(1) C(7)	49(2)	41(2)	59(2)	10(2)	-11(2)	0
(2) C(8)	44(2)	64(2)	67(3)	-1(2)	-18(2)	5
(2) C(9)	41(2)	56(2)	70(3)	-8(2)	-6(2)	-11
(1) C(10)	41(2)	49(2)	65(2)	1(2)	6(2)	-10
(1) C(11)	38(1)	36(1)	46(2)	0(1)	1(1)	0
(1) C(12)	34(1)	31(1)	38(2)	2(1)	4(1)	-3
(1) C(13)	45(2)	41(1)	38(2)	-1(1)	1(1)	0
(1) C(14)	47(2)	49(2)	49(2)	3(2)	13(2)	8
(1) C(15)	40(2)	44(2)	66(2)	18(2)	9(2)	5
(1) C(16)	37(2)	48(2)	59(2)	6(2)	-7(2)	0

(1) C(17) 43(2) 41(2) 45(2) 2(1) -1(1) -3
(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C17 H13 Cl4 N O2

Cl(1)-C(1)	1.761(3)
Cl(2)-C(1)	1.778(3)
Cl(3)-C(1)	1.781(3)
Cl(11)-C(11)	1.745(3)
C(1)-C(2)	1.536(4)
C(2)-O(2)	1.430(3)
C(2)-C(12)	1.513(4)
O(2)-C(3)	1.353(3)
C(3)-O(3)	1.196(4)
C(3)-N(3)	1.383(4)
N(3)-C(4)	1.445(4)
N(3)-C(5)	1.460(3)
C(4)-C(5)	1.499(5)
C(5)-C(6)	1.483(4)
C(6)-C(11)	1.382(4)
C(6)-C(7)	1.396(4)
C(7)-C(8)	1.360(5)
C(8)-C(9)	1.393(5)
C(9)-C(10)	1.365(5)
C(10)-C(11)	1.387(4)
C(12)-C(13)	1.370(4)
C(12)-C(17)	1.392(4)
C(13)-C(14)	1.396(4)
C(14)-C(15)	1.376(5)
C(15)-C(16)	1.379(5)
C(16)-C(17)	1.387(4)
C(2)-C(1)-Cl1	112.8(2)
C(2)-C(1)-Cl2	109.22(19)
Cl1-C(1)-Cl2	108.54(16)
C(2)-C(1)-Cl3	109.72(19)
Cl1-C(1)-Cl3	108.55(16)
Cl2-C(1)-Cl3	107.91(16)
O(2)-C(2)-C(12)	109.2(2)
O(2)-C(2)-C(1)	105.9(2)
C(12)-C(2)-C(1)	115.1(2)
C(3)-O(2)-C(2)	117.1(2)
O(3)-C(3)-O(2)	125.2(3)
O(3)-C(3)-N(3)	126.6(3)
O(2)-C(3)-N(3)	108.1(3)
C(3)-N(3)-C(4)	120.3(2)
C(3)-N(3)-C(5)	119.2(3)
C(4)-N(3)-C(5)	62.1(2)
N(3)-C(4)-C(5)	59.45(19)
N(3)-C(5)-C(6)	117.3(2)
N(3)-C(5)-C(4)	58.43(19)
C(6)-C(5)-C(4)	121.1(3)
C(11)-C(6)-C(7)	116.7(3)
C(11)-C(6)-C(5)	122.4(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.8(3)
C(8)-C(7)-C(6)	122.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)	120.0(3)
C(10)-C(9)-C(8)	119.4(3)
C(9)-C(10)-C(11)	120.0(3)
C(6)-C(11)-C(10)	121.8(3)
C(6)-C(11)-Cl11	120.4(2)

C(10)-C(11)-CL11	117.8(3)
C(13)-C(12)-C(17)	119.4(3)
C(13)-C(12)-C(2)	121.8(3)
C(17)-C(12)-C(2)	118.7(3)
C(12)-C(13)-C(14)	120.0(3)
C(15)-C(14)-C(13)	120.6(3)
C(14)-C(15)-C(16)	119.6(3)
C(15)-C(16)-C(17)	119.9(3)
C(16)-C(17)-C(12)	120.5(3)

Table 6. Torsion angles [°] for C17 H13 Cl4 N O2.

CL1-C(1)-C(2)-O(2)	61.8(2)
CL2-C(1)-C(2)-O(2)	-177.40(18)
CL3-C(1)-C(2)-O(2)	-59.3(2)
CL1-C(1)-C(2)-C(12)	-58.8(3)
CL2-C(1)-C(2)-C(12)	61.9(3)
CL3-C(1)-C(2)-C(12)	-180.0(2)
C(12)-C(2)-O(2)-C(3)	-124.1(2)
C(1)-C(2)-O(2)-C(3)	111.5(3)
C(2)-O(2)-C(3)-O(3)	1.5(4)
C(2)-O(2)-C(3)-N(3)	-175.2(2)
O(3)-C(3)-N(3)-C(4)	120.4(3)
O(2)-C(3)-N(3)-C(4)	-63.0(3)
O(3)-C(3)-N(3)-C(5)	47.5(4)
O(2)-C(3)-N(3)-C(5)	-135.9(2)
C(3)-N(3)-C(4)-C(5)	-109.2(3)
C(3)-N(3)-C(5)-C(6)	-137.6(3)
C(4)-N(3)-C(5)-C(6)	111.5(3)
C(3)-N(3)-C(5)-C(4)	110.9(3)
N(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-104.9(3)
N(3)-C(5)-C(6)-C(11)	159.1(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(11)	-133.0(3)
N(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-24.2(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	43.7(4)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	0.6(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-176.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.6(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.2(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.2(6)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	-0.1(5)
C(5)-C(6)-C(11)-C(10)	176.7(3)
C(7)-C(6)-C(11)-CL11	-179.0(3)
C(5)-C(6)-C(11)-CL11	-2.1(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-0.3(5)
C(9)-C(10)-C(11)-CL11	178.6(3)
O(2)-C(2)-C(12)-C(13)	-25.6(4)
C(1)-C(2)-C(12)-C(13)	93.3(3)
O(2)-C(2)-C(12)-C(17)	152.3(3)
C(1)-C(2)-C(12)-C(17)	-88.8(3)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	0.3(4)
C(2)-C(12)-C(13)-C(14)	178.2(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.5(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.8(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.4(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	0.4(5)
C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-0.7(4)
C(2)-C(12)-C(17)-C(16)	-178.7(3)

ORTEP view of the C17 H13 Cl4 N O2 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data.
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections.
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc.,
Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool.
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool,
Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space
Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.