

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

Cycloaddition dipolaire [3+2] à partir d'hétérocycles aromatiques *N*-aminés

par

Christian Perreault

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et sciences

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

Mai 2008

© Christian Perreault, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Cycloaddition dipolaire [3+2] à partir d'hétérocycles aromatiques *N*-aminés

présenté par :
Christian Perreault

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur Stephen Hanessian, Président-rapporteur
Professeur André B. Charette, Directeur de recherche
Professeur James D. Wuest, Membre du jury

Sommaire

Nous discutons dans cet ouvrage de l'utilité que peut avoir l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium, une azométhine imine aromatique, dans la formation sélective d'hétérocycles par cycloaddition dipolaire-1,3. Le produit obtenu par cet outil synthétique donne accès à d'intéressantes unités structurales pouvant être utiles en synthèse organique.

Tout d'abord, dans le premier chapitre, nous présentons un bref historique des cycloadditions dipolaires-1,3. Nous y mentionnons aussi certains antécédents de réactions présentant une désaromatisation d'azométhine imine aromatique, incluant quelques exemples de leur utilisation en synthèse stéréosélective.

Dans le second chapitre, l'ylure de *N*-iminoquinolinium est sélectionné comme substrat pour étudier la réaction de cycloaddition [3+2]. Comme la littérature ne présente aucun exemple de catalyse pour la désaromatisation de ce type d'ylure, nous nous attardons à l'identification d'un dipolarophile propice à une réaction catalysée. Une fois ce dipolarophile choisi, nous nous attardons sur le choix du catalyseur, le perchlorate de nickel, qui est identifié comme excellent pour catalyser ce type de cycloaddition [3+2].

Dans le troisième chapitre, notre objectif vise à effectuer la formation stéréosélective du noyau tétrahydropyrazole et nous discutons de l'utilisation d'un auxiliaire chiral présent sur le dipolarophile. Une fois que les conditions réactionnelles optimales sont établies (haut rendement et une bonne sélectivité), l'optimisation de la projection de chiralité est réalisée en changeant la nature de l'auxiliaire chiral. Nous proposons également un mécanisme pour cette réaction, basée sur une analyse cristallographique et des expériences RMN. Nous présentons enfin un aperçu de la diversité que peut générer cette cycloaddition.

Finalement, dans le quatrième chapitre, nous utilisons le même type d'ylure dans une réaction de cycloaddition homo [3+2] avec des cyclopropanes comme dipolarophiles. Nous établissons des conditions réactionnelles optimales établies et rapportons même nos efforts pour augmenter la diastéréosélectivité. Ce chapitre illustre la diversité potentielle que peut avoir cette réaction et montre également que d'autres ylures ne semblent pas être aussi propices au bon déroulement de la réaction. Les résultats de l'analyse cristallographique des diastéréoisomères engendrés sont également traités. Par le biais d'une rétention de

l'information stéréogénique à l'un des centres durant la réaction ainsi que par des expériences de deutération, nous proposons un mécanisme pour cette cycloaddition homo [3+2].

Mots-clés : Ylures de *N*-iminoquinolinium
Azométhine imine
Désaromatisation
Catalyse
Acide de Lewis
Cycloaddition dipolaire-[3+2]
Dipolarophile
Auxiliaire chiral
Informations mécanistiques
Cycloaddition dipolaire homo[3+2]

Abstract

In this masters' thesis, we describe the use of an *N*-benzoyliminoquinolinium ylide, an aromatic azomethine imine, in the stereoselective synthesis of heterocycles *via* a [3+2] dipolar cycloaddition. The products obtained with this transformation give access to interesting structural units that can be useful building blocks in organic synthesis.

Firstly, a brief review of [3+2] dipolar cycloaddition is discussed. Several examples of reactions employing dearomatization of aromatic azomethine imines are also described, as well as their applications in stereoselective synthesis.

In the second chapter, the *N*-iminoquinolinium ylide is chosen as a model to study the scope of the [3+2] dipolar cycloaddition. As there is no precedent for the use of catalysis in the dearomatization of these types of ylides, a suitable dipolarophile for this reaction was identified. Upon determination of the dipolarophile, Lewis acids were screened as catalysts for the [3+2] dipolar cycloaddition reaction, and nickel perchlorate was found to be the optimal Lewis acid.

In the third chapter, we focus on the stereoselective formation of the resulting tetrahydropyrazole core. Once the optimal reaction conditions are established to obtain good selectivities and yields, chiral projection was optimized through the use of various chiral auxiliaries. A reaction mechanism based on crystallographic and NMR studies is also proposed. Additionally, the diversity that can be generated by this cycloaddition reaction is described.

In the final chapter, we discuss the use of the *N*-iminoquinolinium ylide in a homo [3+2] dipolar cycloaddition reaction with activated cyclopropanes. Optimal reaction conditions are established, and attempts to increase the diastereoselectivity are presented. Potential diversity of this reaction is described, and it is demonstrated that other aromatic ylides do not appear to be as effective for this transformation. The crystallographic studies of both diastereomers are also presented. A mechanism for this homo [3+2] dipolar cycloaddition reaction is proposed based on the established proof of the total retention of stereogenic information at a specific center during the reaction and deuterium-label experiments.

Keywords: *N*-Iminoquinolinium ylide
Azomethine imine
Dearomatization
Catalysis
Lewis acid
[3+2] Dipolar cycloaddition
Dipolarophile
Chiral auxiliary
Mechanistic insight
Homo [3+2] dipolar cycloaddition

Table des matières

Sommaire.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des figures.....	ix
Liste des schémas.....	x
Liste des tableaux.....	xii
Liste des abréviations.....	xiii
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1: Utilisation des ylures de <i>N</i> -iminoquinolinium comme dipôle-1,3	1
1.1 Bref historique des cycloadditions dipolaires-1,3 comme méthodologie de synthèse. 1	
1.2 Antécédents de la littérature pour la désaromatisation d'azométhines imines aromatiques via une cycloaddition dipolaire-1,3	4
1.2.1 Utilisation des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.....	4
1.2.2 Utilisation des ylures de <i>N</i> -iminoquinolinium et <i>N</i> -iminoisoquinolinium.....	8
1.3 Utilisation des azométhines imines en synthèse stéréosélective.....	13
1.3.1 Réactions diastéréosélectives	14
1.3.2 Réactions énantiosélectives impliquant des azométhines imines	15
1.3.3 Exemple d'utilisation en synthèse totale.....	17
Chapitre 2 : Catalyse de la réaction de cycloaddition [3+2] à l'aide d'un acide de Lewis..	19
2.1 Introduction.....	19
2.1.1 Synthèse de l'ylure de <i>N</i> -benzoyliminoquinolinium.....	20
2.2 Premiers essais de cycloadditions [3+2]	22
2.3 Recherche d'un catalyseur pour la cycloaddition [3+2]	25
2.4 Optimisation de la réaction	26
2.5 Découverte d'un dipolarophile idéal pour étudier la cycloaddition [3+2].....	29
2.6 Conclusion	31
Chapitre 3 : Cycloaddition [3+2] stéréosélective à l'aide d'auxiliaires chiraux.....	32
3.1 Introduction.....	32

3.2 Optimisation de la réaction	33
3.3 Informations sur la configuration des isomères formés	42
3.4 Proposition de mécanisme pour la cycloaddition [3+2].....	44
3.5 Diversité de la réaction.....	46
3.6 Clivage du lien N-N	49
3.7 Conclusion	51
Chapitre 4 : Cycloadditions de type homo [3+2] avec différents cyclopropanes	53
4.1 Introduction.....	53
4.2 Optimisation de la réaction	58
4.2.1 Identification d'un catalyseur.....	58
4.2.2 Effet du solvant sur la réaction.....	60
4.2.3 Effet de la température sur la réaction	61
4.2.4 Effet de l'eau sur la réaction	63
4.2.5 Quantité de catalyseur	64
4.2.6 Conversion dans le temps	65
4.3 Augmentation de la diastéréosélectivité.....	66
4.3.1 Effet des additifs fluxionnels	66
4.3.2 Synthèse et test des additifs fluxionnels.....	67
4.4 Diversité de la réaction.....	69
4.5 Informations mécanistiques	71
4.5.1 Stéréochimie relative obtenue	71
4.5.2 Synchronicité de la réaction.....	72
4.5.3 Mécanisme proposé.....	74
4.6 Conclusion	76
Chapitre 5 : Partie expérimentale.....	77
Annexe 1. Experimental Section.....	I
Annexe 2. Analyse cristallographique complète du dérivé de 108	XXXIX
Annexe 3. Analyse cristallographique complète pour la structure de 128a	XLIX
Annexe 4. Analyse cristallographique complète pour la structure de 128b	LXXII
Annexe 5. Exemples représentatifs d'expériences nOe	LXXXII

Liste des figures

Figure 1. Dipôles possibles par permutation des atomes d'azote, d'oxygène et de carbone .	3
Figure 2. Structures de transition pour les mécanismes par étapes et concertés.....	3
Figure 3. Stabilisations par effets orbitaux secondaires pour le <i>N</i> -méthylmaléimide.....	12
Figure 4. Exemples de cycloadditions [3+2] sans additif	23
Figure 5. Influence des substituants sur le produit de cycloaddition	24
Figure 6. Substrats utilisés lors de l'optimisation	33
Figure 7. RMN ¹ H typique d'une réaction brute.....	35
Figure 8. Analyse cristallographique du dérivé 108	44
Figure 9. Mécanismes envisagés.....	45
Figure 10. État de transition réactionnel	46
Figure 11. Accès facile à différents synthons intéressants.....	51
Figure 12. Mécanismes possibles entre les nitrones et les cyclopropanes diesters.....	56
Figure 13. Étude du déroulement de la réaction dans les conditions optimales	65
Figure 14. Additif fluxionnel	67
Figure 15. Représentation ORTEP du diastéréoisomère minoritaire 128b	71
Figure 16. Représentation ORTEP du diastéréoisomère majoritaire du produit 128a	72
Figure 17. Informations mécanistiques	74
Figure 18. Mécanisme proposé	75
Figure 19. Mécanisme réactionnel proposé	75

Liste des schémas

Schéma 1. Utilisation du propargylate d'éthyle comme dipolarophile	4
Schéma 2. Utilisation de nitriles comme dipolarophiles.....	5
Schéma 3. Utilisation du β -bromométhacrylate comme dipolarophile	6
Schéma 4. Utilisation d'une cétone α,β -insaturée comme dipolarophile.....	7
Schéma 5. Utilisation de l'ylure 22 dans une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.....	7
Schéma 6. Utilisation des sels 25 et 26 avec des dipolarophiles alcyniques	8
Schéma 7. Utilisation de 32 et 33 avec des dipolarophiles alcyniques.....	9
Schéma 8. Utilisation d'un sel de <i>N</i> -iminoquinolinium avec des dipolarophiles alcéniques	10
Schéma 9. Noyaux styréniques résultant des cycloadditions [3+2].....	11
Schéma 10. Utilisation de l'ylure de <i>N</i> -iminoquinolinium 45 avec différents alcènes.....	12
Schéma 11. Addition d'aldéhydes cinnamiques sur des azométhines imines	14
Schéma 12. Cycloaddition [3+3] impliquant l'unité triméthylèneméthane.....	15
Schéma 13. Cycloaddition [3+2] catalysée par un complexe de cuivre	16
Schéma 14. Cycloaddition [3+2] de la 3-acryloyl-2-oxazolidinone catalysée par un complexe de nickel chiral.....	16
Schéma 15. Formation de <i>C</i> -nucléosides par réaction de cycloaddition [3+2].....	17
Schéma 16. Synthèse d'un précurseur de la palau'amine et la styloguanidine.....	18
Schéma 17. Synthèse du réactif et amination de la quinoline.....	21
Schéma 18. Utilisation d'une espèce 1,3-dicarbonylée	29
Schéma 19. Formation <i>in situ</i> de l'acide de Lewis	42
Schéma 20. Élimination de l'auxiliaire chiral par réduction.....	43
Schéma 21. Premier exemple de cycloaddition de type homo [3+2].....	54
Schéma 22. Version à trois composantes de cycloaddition homo [3+2]	54
Schéma 23. Conservation de l'excès énantiomérique en C2	55
Schéma 24. Catalyse asymétrique pour le système nitron-cyclopropane	57
Schéma 25. Synthèse typique des additifs fluxionnels	67

Schéma 26. Substrats non effectifs dans les conditions testées	70
Schéma 27. Cycloaddition avec l'ylure de <i>N</i> -benzoyliminoisoquinolinium	70
Schéma 28. Synthèse des cyclopropanes modèles	73

Liste des tableaux

Tableau 1. Catalyse par l'ajout d'additif.....	25
Tableau 2. Effet du temps réactionnel sur les rendements et les sélectivités.....	26
Tableau 3. Influence du solvant sur la réaction.....	27
Tableau 4. Influence de la température et de la concentration sur la réaction	28
Tableau 5. Influence de différents acides de Lewis sur la réaction	30
Tableau 6. Influence de la température sur la sélectivité.....	34
Tableau 7. Influence de la quantité de catalyseur sur la sélectivité	36
Tableau 8. Influence de la concentration sur la sélectivité	37
Tableau 9. Influence du solvant utilisé sur la sélectivité	39
Tableau 10. Influence de l'auxiliaire utilisé sur la sélectivité.....	41
Tableau 11. Diversité de la réaction.....	47
Tableau 12. Tests sur différents ylures	49
Tableau 13. Catalyse par divers acides de Lewis.....	59
Tableau 14. Effet du solvant utilisé sur la réaction.....	61
Tableau 15. Effet de la température sur la diastéréosélectivité.....	62
Tableau 16. Effet de l'eau dans la réaction	63
Tableau 17. Effet du pourcentage de catalyseur utilisé.....	64
Tableau 18. Effet de l'additif fluxionnel sur la diastéréosélectivité	68
Tableau 19. Diversité des cyclopropanes utilisés	69

Liste des abréviations

Ac	acétyle
$[\alpha]_D$	rotation optique
anh.	anhydre
aq	aqueux
Ar	aryle
Aux	auxiliaire chiral
br	<i>broad</i> (large)
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
c	concentration en g / 100 mL
$^{\circ}\text{C}$	degré Celcius
CCM	chromatographie sur couche mince
cm^{-1}	réciproque de centimètre
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
dd	doublet de doublet
de	excès diastéréoisomère abréviation anglaise de <i>diastereomeric excess</i>
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthyl sulfoxyde
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalent

Et	éthyle
g	gramme
h	heure
HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée acronyme anglais de <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance acronyme anglais de <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IR	infrarouge
<i>i</i> Pr	<i>is</i> opropyle
<i>J</i>	constante de couplage
LUMO	plus basse orbitale moléculaire inoccupée acronyme anglais de <i>Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multiplet
M	molaire ou molarité
Me	méthyle
Mes	mésityle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmol	millimole
MS	tamis moléculaire
μ L	microlitre
<i>n</i> Bu	<i>normal</i> -butyle
Ph	phényle
ppm	partie par million
q	quadruplet
r. d.	rapport diastéréoisomère
Rdt	rendement isolé
R_f	rapport frontal (<i>retarding factor</i>)
RMN	résonance magnétique nucléaire

s	singulet
sat.	saturé
S _N 2	substitution nucléophile de 2 ^e ordre
SFC	chromatographie à fluide supercritique abréviation anglaise de <i>Supercritical Fluid Chromatography</i>
t	triplet
<i>i</i> Bu	<i>tert</i> butyle
td	triplet de doublet
Tf	triflate
THF	tétrahydrofurane
t.p	température de la pièce
T _r	temps de rétention

Remerciements

Je veux tout d'abord remercier sincèrement le Professeur André B. Charette. En me permettant de faire partie de son groupe de recherche, il m'a offert l'opportunité de concevoir, qu'avec de l'imagination et une bonne rigueur scientifique, les possibilités de création du chimiste sont sans bornes. Le rythme de travail effréné qu'il adopte pour sa carrière d'enseignement est une source de motivation continuelle pour donner son maximum au domaine fascinant de la chimie organique. En plus d'être un modèle de professionnalisme, il m'a également enseigné l'humilité à la suite de quelques matchs de tennis disputés.

Je veux également remercier tous les membres du groupe de recherche que j'ai côtoyés au jour le jour tout au long de mes études de maîtrise. Je remercie plus particulièrement les anciens membres des laboratoires F et D : Guillaume Larouche, Alexandre Larivée, Benoît Moreau, Jean-Manuel Cloarec et Dino Alberico. Je suis tout spécialement reconnaissant envers Alexandre Larivée, Dino Alberico, Arnaud Voituriez et Guillaume Barbe, qui sont tous les quatre des chimistes hors pairs, toujours prêts à discuter de chimie, et qui m'ont permis de développer ma vision de la chimie en général. Les projets n'arrivant pas toujours à terme et le temps étant une denrée parfois rare, je tiens également à remercier Sébastien Goudreau et Lucie Zimmer qui ont accepté de prendre part au projet du chapitre 4 de ce mémoire et qui en ont rendu possible la publication. Un gros merci à André B. Charette, Barbara Bessis, David Marcoux, Maryon Ginisty, Guillaume Barbe et Étienne Côté pour les corrections apportées à ce mémoire.

Je remercie Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Cédric Malveau, du laboratoire de résonance magnétique nucléaire de l'Université de Montréal, pour le soutien apporté. Je tiens à remercier également Francine Bélanger-Gariépy, du laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal, qui fait un travail incroyable. Je suis très reconnaissant envers Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert, des ateliers électronique et mécanique de l'Université de Montréal, qui rendent notre travail dans le

laboratoire beaucoup plus efficace. Un merci également aux autres membres du personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

En outre, je suis reconnaissant envers le groupe du Professeur André B. Charette, l'Université de Montréal et mes parents pour leur soutien financier durant mes études supérieures.

Merci à ma famille élargie : Étienne, Alexandre, Robin, Sébastien, Frédéric et Danick. Votre présence a été inestimable, et tout ce plaisir passé avec vous n'est qu'un avant-goût d'un avenir qui ne fait que commencer !

Finalement, je voudrais remercier ma famille proche : mon père Rodrigue Perreault, qui m'a beaucoup influencé de par son exemple de vie et son acharnement à toujours parfaire ses connaissances; ma mère Diane Fredette, qui donne beaucoup de bonheur sans rien espérer en retour et pour qui je serais tellement heureux de pouvoir lui rendre ne serait-ce qu'une parcelle de ce qu'elle m'a apporté; mes soeurs Nadine et Josée, que j'adore et qui m'ont toujours soutenu en tant que petit frère; Feu Rodolphe Émond, qui a toujours été un grand frère pour moi; mon neveu Charles et mes nièces Raphaëlle et Élodie, qui, de par leur sourire, leur amour et leur une immense soif de vivre, me permettent de conserver une bonne santé mentale.

*À ma famille, à qui je porte un amour
inconditionnel.*

Chapitre 1.

Utilisation des ylures de N-iminoquinolinium comme dipôle-1,3

1.1 Bref historique des cycloadditions dipolaires-1,3 comme méthodologie de synthèse

Le domaine très vaste que représente la chimie organique de synthèse est depuis longtemps une science permettant aux chercheurs d'extérioriser leur intérêt en mettant à profit leur imagination pour développer de nouveaux outils synthétiques. Ainsi, grâce à leur créativité sans borne et leur rigueur scientifique, les chimistes organiciens ont su mettre au point de nombreuses méthodologies de synthèse.

Maximiser le nombre de liens créés entre les atomes au moyen d'une seule réaction chimique représente une possibilité des plus intéressantes. Cela permettrait aux chercheurs d'économiser du temps de travail en réduisant le nombre d'étapes synthétiques nécessaires à l'atteinte de leur objectif. C'est pourquoi le développement de méthodologies prônant l'économie d'atomes a fait l'objet de maintes investigations. Parmi celles-ci, la cycloaddition [4+2], mieux connue sous le nom de « Diels-Alder », est largement exploitée et permet la formation de cycles à six membres de façon régio-, diastéréo- et énantiométrée. Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'études aussi élaborées que les cycloadditions Diels-Alder, les cycloadditions dipolaires-1,3 (ou cycloadditions [3+2]) ont attiré aussi l'attention des chercheurs depuis plusieurs années. En fait, il semblerait que les premiers exemples de cycloadditions dipolaires-1,3 ont été réalisés en 1888 sur des composés diazo aliphatiques.¹ Quelques années plus tard, en 1893, des exemples

¹ Buchner, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637.

impliquant des azotures organiques ont été publiés.² Dans une revue de la littérature³ de 1938, Smith a rassemblé les informations concernant les réactions d'additions, incluant autant les additions de nucléophiles que les cycloadditions. Smith est donc le premier à reconnaître le concept général des cycloadditions dipolaires-1,3, sans toutefois mettre à profit cette découverte. À partir de 1958, Huisgen a consolidé le concept général des cycloadditions dipolaires-1,3, et ce, en définissant mieux certains aspects mécanistiques de la réaction.⁴⁻⁵ Ainsi, il est parvenu à montrer que la réaction s'effectuait par cyclisation plutôt que par simple addition. Depuis ce temps, le prolifique Huisgen est reconnu comme l'un des pionniers dans le domaine de la cycloaddition [3+2].⁶ Une de ses plus grandes contributions a certainement été d'étendre les connaissances qu'il avait acquises sur les diazoalcanes à la création d'une série de structures similaires, dans lesquelles les atomes d'azote, d'oxygène et de carbone pouvaient être permutés (**Figure 1**).⁷

² Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.

³ Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1938**, 23, 193.

⁴ Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.

⁵ a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565. b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 604. c) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633. d) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291. e) Bihlmaier, W.; Geittner, R.; Huisgen, R.; Reissing, H.-U. *Heterocycles* **1978**, 10, 147.

⁶ Rüchard, C.; Sauer, J.; Sustmann, R. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1154.

⁷ a) R. Huisgen. Dans *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, 1st Ed., Ed. A. Padwa, Wiley-Interscience: Weinheim 1984. b) R. Huisgen. Dans *Festschrift zur Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie*, Düsseldorf, 1960, p.73.

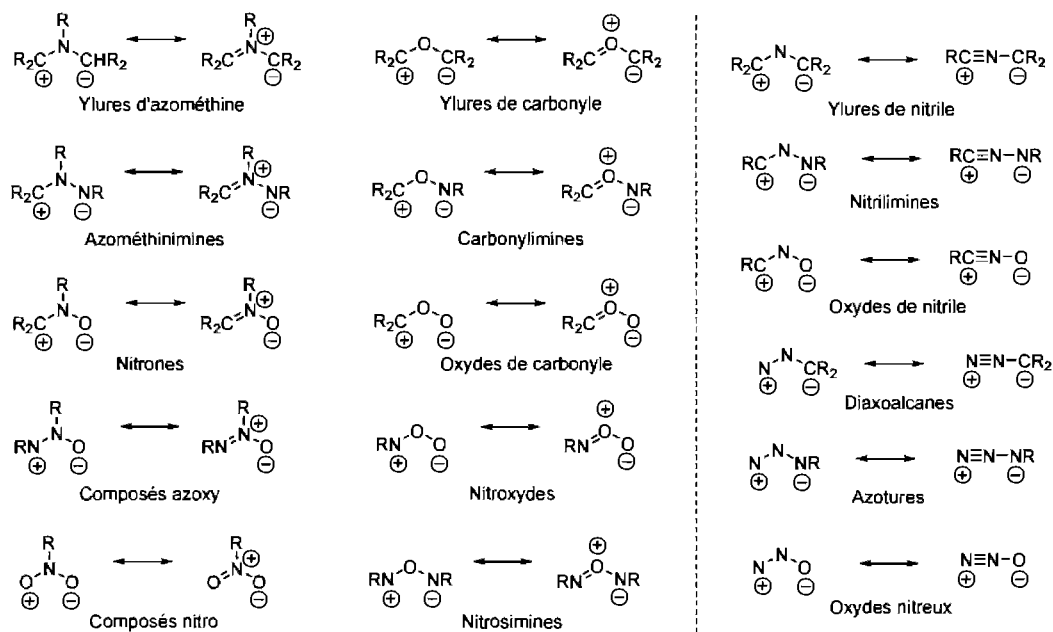


Figure 1. Dipôles possibles par permutation des atomes d'azote, d'oxygène et de carbone

Une fois ce concept établi et compte tenu que les dipôles-1,3 présentent à la fois les caractéristiques d'un nucléophile et d'un électrophile, il devient alors très intéressant de concevoir différents chemins rétrosynthétiques impliquant ces ylures. De plus, puisque la symétrie des orbitales⁸ permet une réaction concertée (**Figure 2**), cette réaction devient encore plus utile pour synthétiser des cycles à 5 chaînons de façon contrôlée.

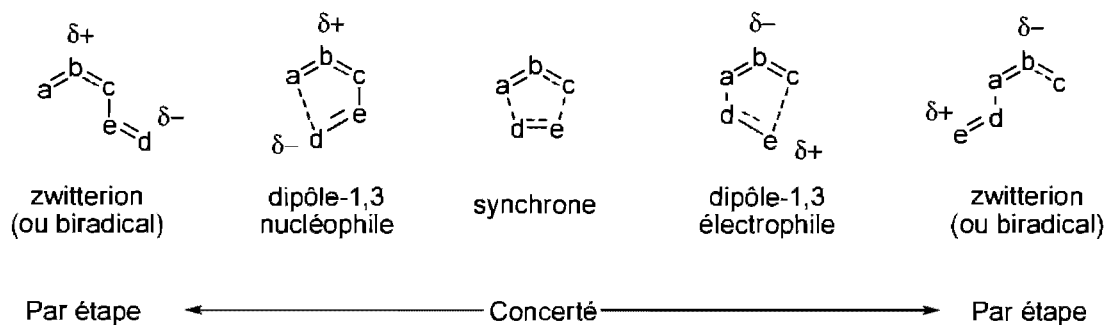


Figure 2. Structures de transition pour les mécanismes par étapes et concertés

⁸ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.

Cependant, chaque dipôle impliqué dans une nouvelle réaction doit être traité indépendamment, car il n'y a pas de mécanisme général qui exprime leur réactivité. Ils doivent donc être étudiés cas par cas.

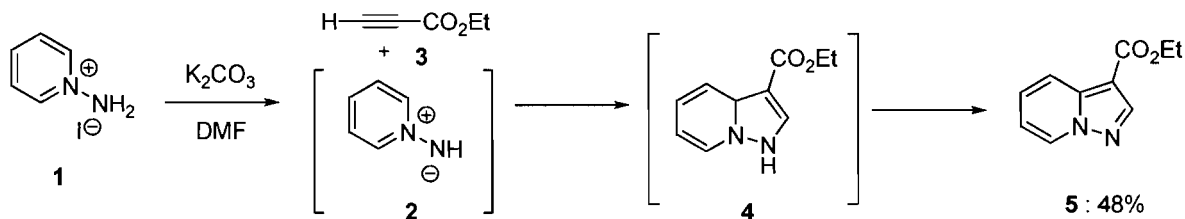
1.2 Antécédents de la littérature pour la désaromatisation d'azométhines imines aromatiques via une cycloaddition dipolaire-1,3

Compte tenu que ce mémoire porte sur la réaction d'azométhines imines aromatiques comme dipôles-1,3, une brève revue de la littérature scientifique sur l'utilisation de ces ylures y est présentée.

1.2.1 Utilisation des ylures de *N*-iminopyridinium

Les ylures de *N*-iminopyridinium ont la capacité de réagir comme dipôles-1,3 avec certains dipolarophiles. Puisque l'aromaticité de l'ylure initial est perdue au cours de la réaction, le produit formé est donc très instable et subit généralement une réoxydation, dont la force motrice est l'aromatisation de la molécule obtenue (**Schéma 1**).⁹

Schéma 1. Utilisation du propargylate d'éthyle comme dipolarophile

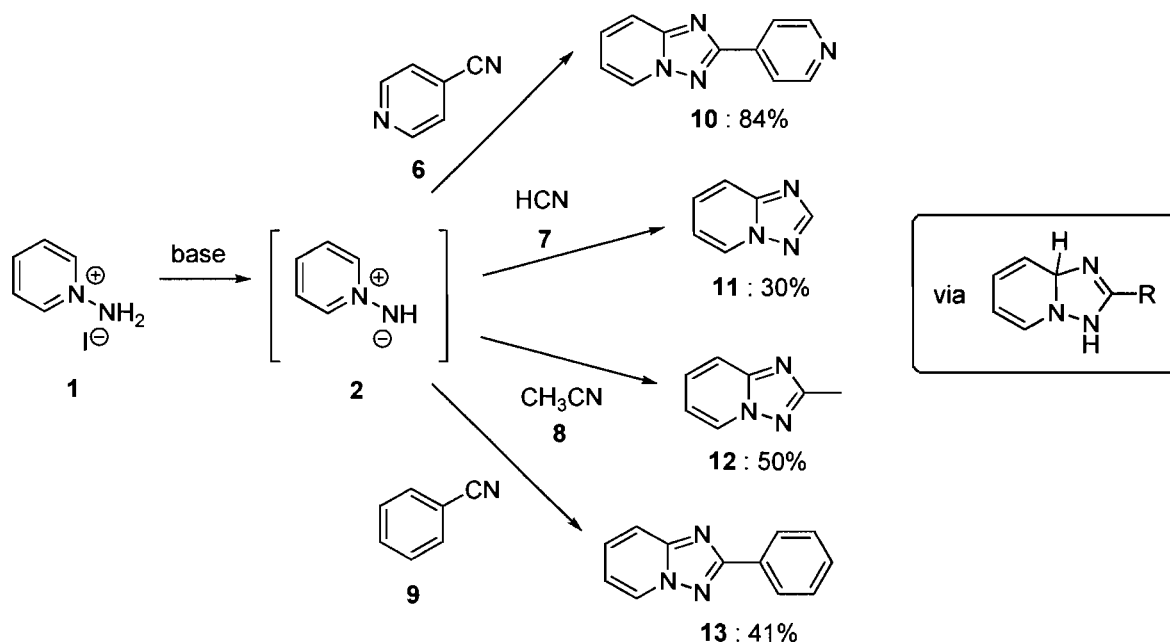


Comme l'illustre le **Schéma 1**, l'ylure de *N*-iminopyridinium **2** peut être formé *in situ* à partir du sel de pyridinium pour ensuite réagir avec l'ester acétylénique **3** et former l'espèce **4**. Cet intermédiaire réactionnel n'est pas stable et se réoxyde en pyrazole **5**. Ce même phénomène a également été observé par d'autres chercheurs, qui ont utilisé des

⁹ Boekelheide, V.; Fedoruk, N. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2062.

méthodologies très similaires.¹⁰ Le **Schéma 2** montre la réaction entre le sel **1** et différents nitriles conduisant à la formation de différents triazoles.¹¹

Schéma 2. Utilisation de nitriles comme dipolarophiles



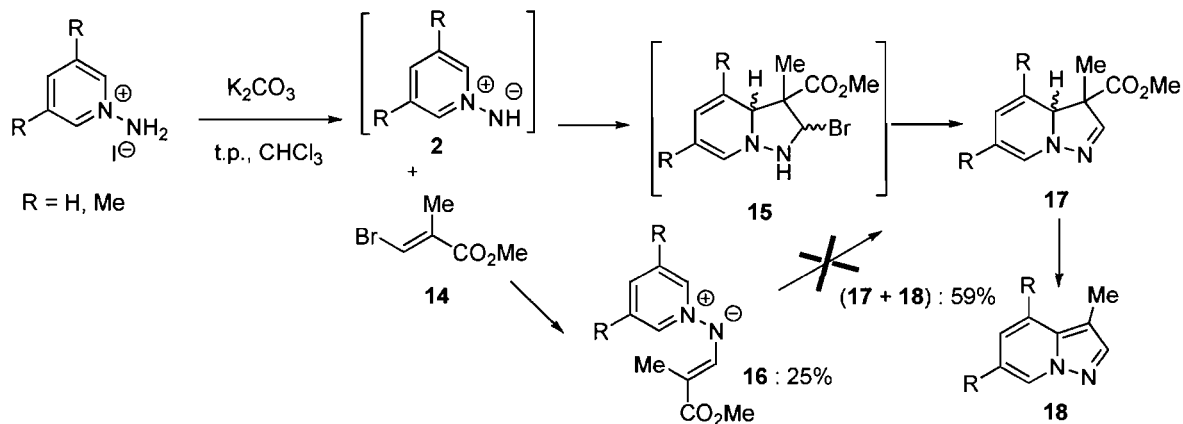
Encore une fois, le produit de cycloaddition n'est pas isolé, car une réoxydation de l'espèce formée y prend place. Il n'y a pas que les triples liaisons qui peuvent réagir avec les ylures de *N*-iminopyridinium. Le **Schéma 3** décrit la réaction entre certains sels de pyridinium et l'ester α,β -insaturé **14**.¹²

¹⁰ a) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2978. b) Tamura, Y.; Sumida, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 406.

¹¹ a) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Tamai, Y.; Yabe, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 506. b) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Tamai, Y.; Yabe, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 523.

¹² a) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5245. b) Tamura, Y.; Yamakami, A.; Ikeda, M. *Yakugaku Zasshi* **1971**, *11*, 1154.

Schéma 3. Utilisation du β -bromométhacrylate comme dipolarophile

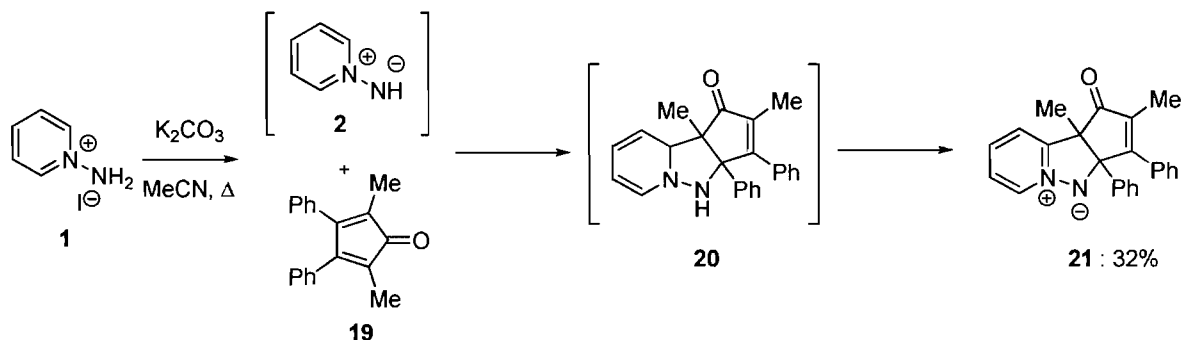


En obtenant l'ylure **16** provenant de l'addition de Michael suivie d'une élimination, il est possible de faire agir l'ylure de *N*-iminopyridinium comme nucléophile. Cependant, les produits obtenus majoritairement sont formés par cycloaddition [3+2] dans des proportions de 59%. On pourrait croire qu'un seul et même processus par étape est impliqué dans la formation des espèces isolées, mais il n'est pas possible de produire les espèces **17** et **18** en soumettant **16** aux mêmes conditions réactionnelles. L'espèce instable **17** réaromatise très facilement pour former le produit **18** correspondant. Les ylures de *N*-iminopyridinium peuvent également agir comme électrophiles et subir des réarrangements photochimiques et thermiques.¹³ Un autre exemple intéressant de cycloadditions avec un alcène est présenté au **Schéma 4**.¹⁴ Encore une fois, la réaromatisation du produit **20** s'effectue pour donner l'ylure **21** dans un rendement moyen, mais certains indices laissent croire que l'oxydation est plus lente que dans les cas précédents.

¹³ Pour une revue complète de l'utilisation des ylures de *N*-iminopyridinium agissant comme réactif autre qu'un dipôle-1,3, voir la thèse de doctorat suivante: Legault, C. *Ylures de N-iminohétéroaromatique : Applications à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées et au développement d'un nouveau type de ligand carbène anionique* Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, août 2003.

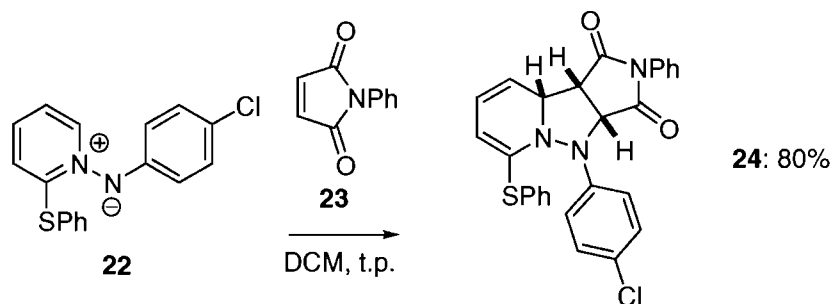
¹⁴ Yamashita, Y.; Masumura, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1765.

Schéma 4. Utilisation d'une cétone α,β -insaturée comme dipolarophile



En effet, 3% d'un produit provenant d'une réaction de Diels-Alder entre la cétone **20** et le dièneophile **19** a été isolé. Ce résultat implique que la réaromatisation du composé **20** est suffisamment lente pour que ce dernier se fasse piéger par le dièneophile. Dans certains autres cas, ce type d'intermédiaire a même pu être isolé (**Schéma 5**).

Schéma 5. Utilisation de l'ylure **22** dans une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3



En faisant réagir l'ylure **22** avec le dipolarophile **23**, Hajòs *et al.* ont réussi à isoler le produit de cycloaddition dans un rendement de 80%.¹⁵ Ce haut rendement en produit non réaromatisé peut provenir de deux facteurs : soit le processus d'oxydation est facilité par la présence d'un atome d'hydrogène sur l'azote; soit les deux doubles liaisons résiduelles sont stabilisées par la présence du substituant thiophényle. Dans la majorité des exemples

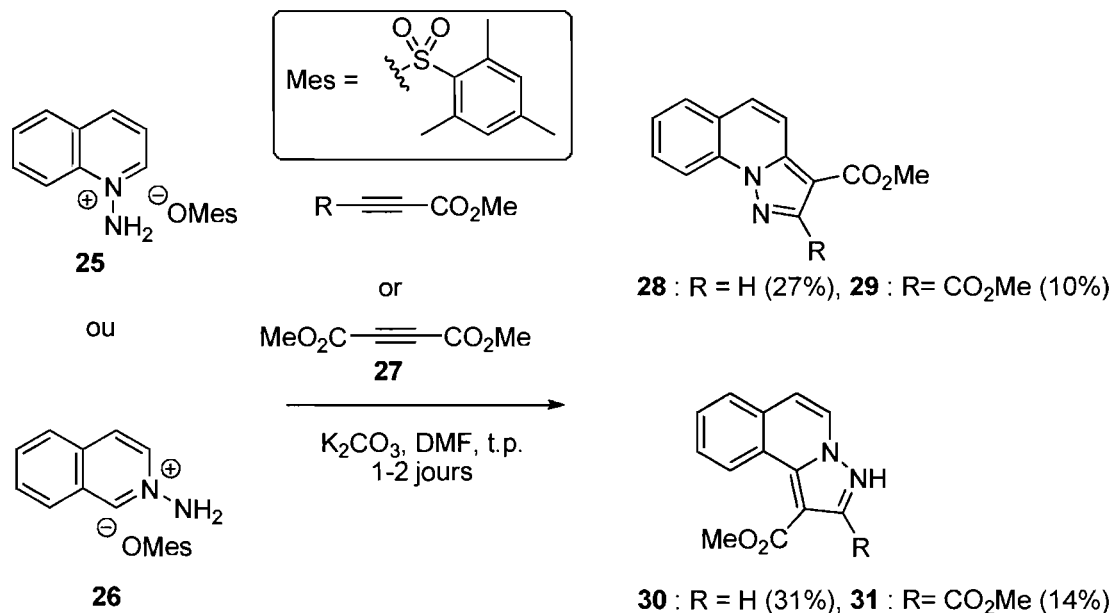
¹⁵ Messmer, A.; Kövér, P.; Riedl, Z.; Gömöry, A.; Hajos, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3613.

connus pour les ylures de *N*-iminopyridinium, la réaromatisation est une force motrice très importante qui entraîne la formation de plusieurs espèces. Cette réactivité particulière donne souvent suite à des rendements moyens ou faibles. La possibilité de développer une réaction de cycloaddition énantiosélective à partir de ces ylures reste toujours envisageable, mais l'oxydation doit être inhibée.

1.2.2 Utilisation des ylures de *N*-iminoquinolinium et *N*-iminoisoquinolinium

Contrairement aux ylures de *N*-iminopyridinium, les ylures de *N*-iminoquinolinium ont été très peu étudiés. Comme indiqué à la section précédente, il est possible de faire réagir les ylures de *N*-iminoquinolinium et de *N*-iminoisoquinolinium avec un alcyne en les formant *in situ* à partir des sels correspondants (**Schéma 6**).^{16,17}

Schéma 6. Utilisation des sels **25** et **26** avec des dipolarophiles alcyamiques

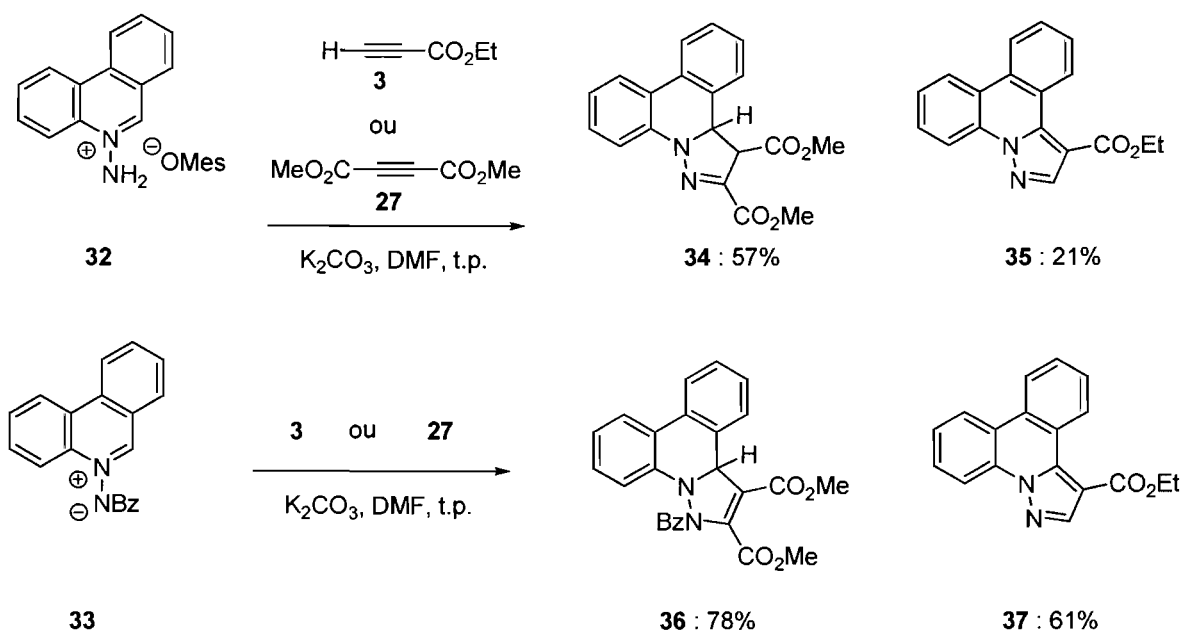


¹⁶ Tamura, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 119.

¹⁷ Huisgen, R.; Grashey, R.; Krischke, R. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 387.

Dans les deux cas, les produits de réaromatisation sont obtenus dans des rendements faibles de 27% et 31% pour **28** et **30**.¹⁶ Aucune formation n'est observée pour le produit secondaire non réaromatisé. Les réactions de cycloadditions dipolaires-1,3 entre l'ylure non substitué **32** et deux alcynes ont été comparées avec celles qui impliquent un ylure benzoylé **33** (Schéma 7).¹⁸ En partant de l'ylure **33**, il est possible d'arrêter au composé **36** dans un bon rendement. Cette observation est probablement due à la délocalisation du doublet d'électrons libres de l'azote dans le groupement protecteur benzoyle, qui mène à un produit plus stable.

Schéma 7. Utilisation de **32** et **33** avec des dipolarophiles alcyamiques

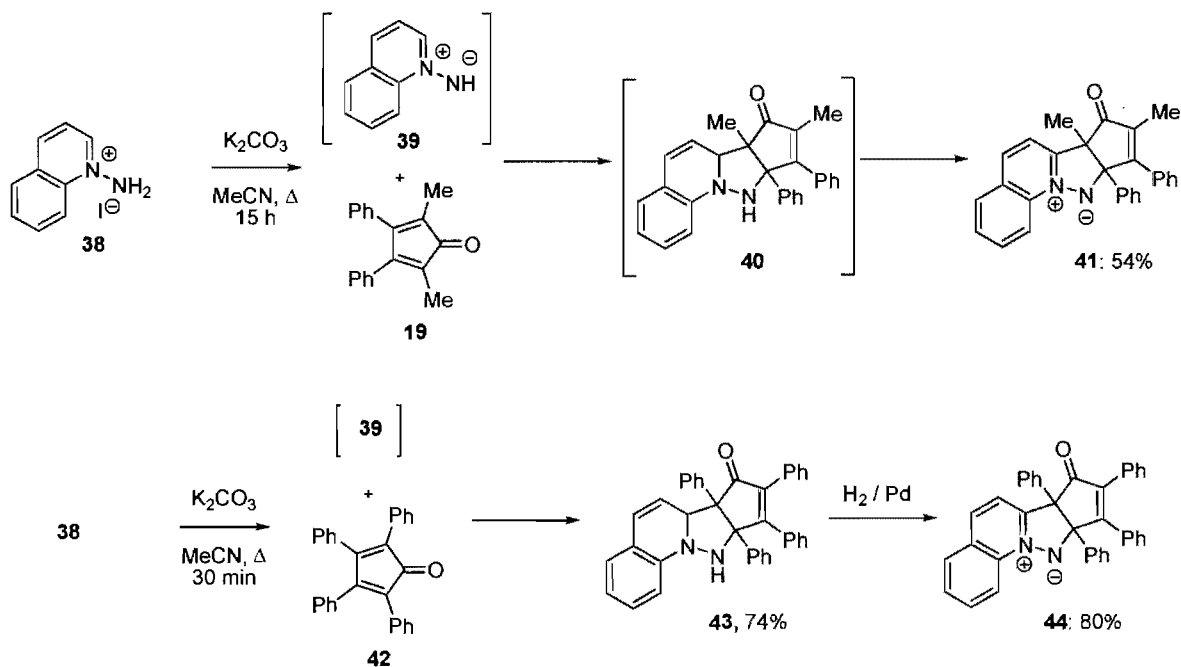


Cependant, cette même stabilisation ne peut pas être invoquée dans le cas du produit **37**. En effet, **37** est formé dans un rendement acceptable, et la perte du groupement benzoyle permet de tripler le rendement obtenu du même produit par rapport à celui qui est obtenu

¹⁸ Tamura, Y.; Miki, Y.; Nishikawa, Y.; Ikeda, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 317.

avec le *N*-iminoquinolinium **32** comme produit de départ. Si la même logique est suivie, la réaction entre le sel de *N*-iminoquinolinium **38** et un alcène (**Schéma 8**) devrait donner de bons rendements, compte tenu que la réaromatisation produite, suite à la cycloaddition, n'est pas facilitée par la présence d'une double liaison dans le produit final. Pour un temps réactionnel réduit, un rendement élevé du produit **43** montre directement cet effet. L'ylure peut par la suite être formé par une simple hydrogénation au palladium. En comparant les formations de **41** (**Schéma 8**) et **21** (**Schéma 4**) obtenues dans un temps réactionnel beaucoup plus long, il est clair que la formation de l'ylure **41** (54%) est plus efficace par rapport à celle de l'ylure **21** (32%), du fait que l'espèce intermédiaire **40** est moins réactive que l'espèce **20** par la présence d'un noyau styrénique résultant de la cycloaddition.

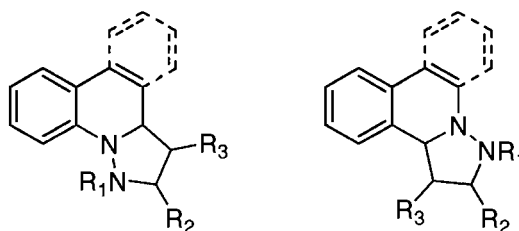
Schéma 8. Utilisation d'un sel de *N*-iminoquinolinium avec des dipolarophiles alcéniques



En effet, contrairement aux ylures de *N*-iminopyridinium, les ylures de *N*-iminoquinolinium et de *N*-iminoquinolinium présentent une réactivité plus élevée, à cause du noyau styrénique stable formé lors de la cycloaddition dipolaire-1,3 (**Schéma 9**). Dans

ces cas, il n'est donc plus nécessaire de former l'ylure *in situ* pour engendrer la cycloaddition désirée.

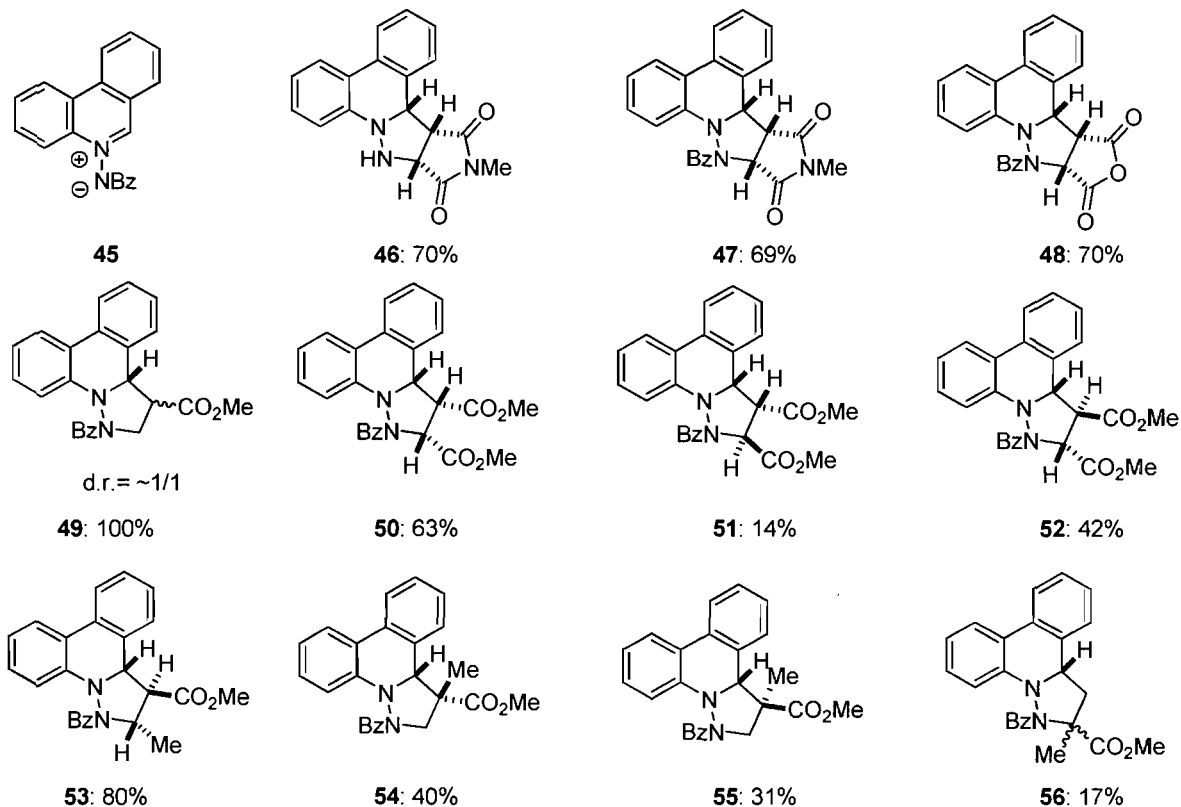
Schéma 9. Noyaux styréniques résultant des cycloadditions [3+2]



Les produits utilisant des alcènes comme dipolarophiles peuvent donc être isolés sans aucun problème (**Schéma 10**).¹⁹ En comparant les rendements de **46** et **47**, il faut constater que l'utilisation de l'ylure ou du sel de *N*-iminoquinolinium ne nuit en rien aux rendements des réactions de cycloaddition. La stéréochimie observée (3H *cis*) n'est pas non plus affectée par l'utilisation du groupement benzoyle.

¹⁹ Tamura, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 16, 1702.

Schéma 10. Utilisation de l'ylure de *N*-iminoquinolinium **45** avec différents alcènes



Bien que nous n'ayons pas de preuves directes autres que l'isolement d'un seul isomère, nous pouvons affirmer qu'une stabilisation, causée par les effets orbitaux secondaires, est responsable de la sélectivité obtenue (**Figure 3**).

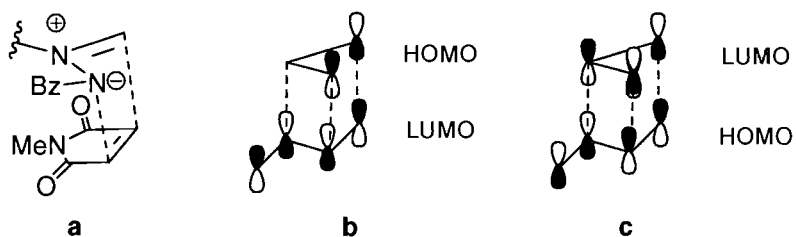


Figure 3. Stabilisations par effets orbitaux secondaires pour le *N*-méthylmaléimide

Ces effets, très peu invoqués dans les cycloadditions [3+2], sont particulièrement importants dans les cycloadditions [4+2], où le recouvrement favorable des orbitales est optimal.

Tamura *et al.* évoquent cependant une stabilisation plus grande dans le cas d'une réaction de cycloaddition inverse (LUMO dipôle et HOMO dipolarophile). Cet état de transition serait favorisé pour les substrats **46**, **47**, **48** et **50**. En ce qui a trait aux substrats **51** et **52** provenant de la réaction avec le diméthyl fumarate, un mélange des deux isomères est obtenu, ce qui favorise ainsi le positionnement endo du méthyl ester en α de l'azote *N*-benzoylé. Par contre, des facteurs stériques sont probablement responsables pour expliquer l'obtention d'un seul isomère avec le méthyl endo pour le composé **53**. Si aucun groupement n'est présent en α de l'azote *N*-benzoylé, un mélange d'isomères est obtenu, comme pour le composé **49** ou les composés **54**, **55** et **56** provenant de la réaction avec le méthacrylate de méthyle. Dans ce dernier cas, compte tenu des coefficients électroniques présents sur les atomes impliqués dans les nouvelles liaisons, il est très surprenant de voir que, malgré les interactions stériques importantes, 17% du régioisomère inverse est produit.

1.3 Utilisation des azométhines imines en synthèse stéréosélective

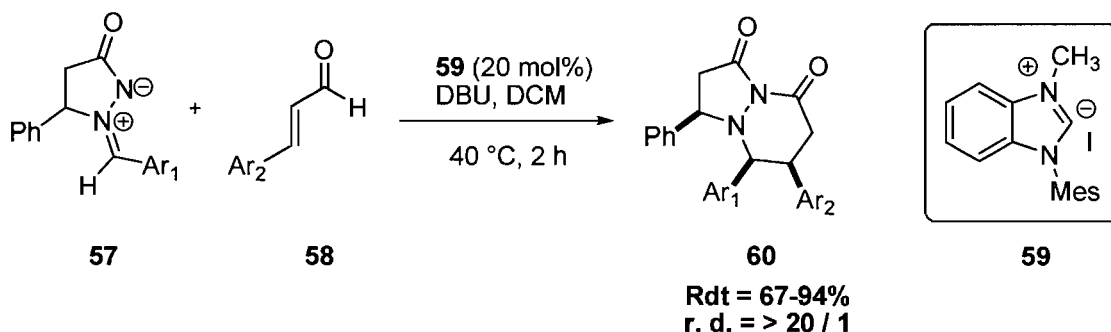
Dans la section précédente, seules les cycloadditions impliquant des azométhines imines aromatiques ont été présentées. Il a été vu que, dans la majorité des cas, une oxydation détruisait les centres stéréogènes qui avaient été construits lors de la réaction de cycloaddition [3+2]. C'est pour cette raison que la grande majorité des nouvelles réactions diastéréo- et énantiosélectives ont été effectuées sur des azométhines imines non aromatiques. Bien que ces composés aient été étudiés depuis déjà plusieurs années,^{20, 21} ce n'est que tout récemment que des réactions diastéréo- et énantiosélectives utilisant ces derniers comme précurseurs ont vu le jour. À juste titre, le développement croissant de la catalyse par des acides de Lewis a permis d'induire une sélectivité une fois qu'ils sont complexés à des ligands chiraux. Des méthodologies sélectives impliquant exclusivement des azométhines imines non aromatiques sont exposées au cours des prochaines sections.

La raison est bien simple : aucune méthodologie énantiosélective impliquant des ylures aromatiques n'a encore été développée.

1.3.1 Réactions diastéréosélectives

Les azométhines imines ont été utilisés comme produits de départ pour conduire à la formation de pyridazinones (**Schéma 11**).²⁰ En effet, Scheidt et Chan ont démontré qu'il est possible de faire réagir ce type d'ylure en activant divers aldéhydes α,β -insaturés en présence d'une quantité catalytique d'un précurseur de carbène hétérocyclique. Cette réaction permet de générer des substrats tels que **60** avec une très bonne diastéréosélectivité favorisant le produit *cis*. Dans ce cas, l'ylure ne réagit pas directement avec les aldéhydes de type cinnamique, mais avec une espèce plus réactive formée par l'addition du carbène hétérocyclique provenant de **59** sur l'aldéhyde **58**. Il n'est pas question ici d'une cycloaddition concertée, mais plutôt d'une réaction comportant plusieurs étapes.

Schéma 11. Addition d'aldéhydes cinnamiques sur des azométhines imines



Le **Schéma 12** montre la formation d'un hétérocycle à six chaînons, obtenu lors d'une cycloaddition de type [3+3] en utilisant le réactif de Trost.²¹ Hayashi et Shintani²² ont fait réagir l'azométhine imine avec le triméthylèneméthane en présence de palladium

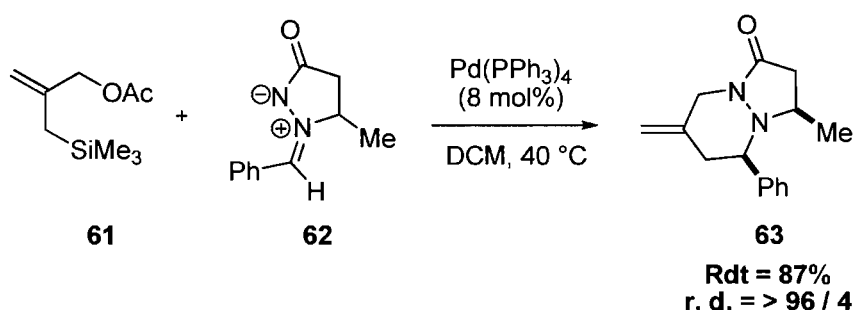
²⁰ Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5334.

²¹ Trost, B. M.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4811.

²² Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6330.

tétrakis(triphénylphosphine). Le produit *cis* est obtenu majoritairement dans un rapport *cis/trans* de 96/4 et dans un bon rendement. Il est intéressant de noter, qu'avec cet ylure, il est possible de contrôler, par activation du dipolarophile, l'approche des espèces pour obtenir une excellente diastéréosélectivité.

Schéma 12. Cycloaddition [3+3] impliquant l'unité triméthylèneméthane



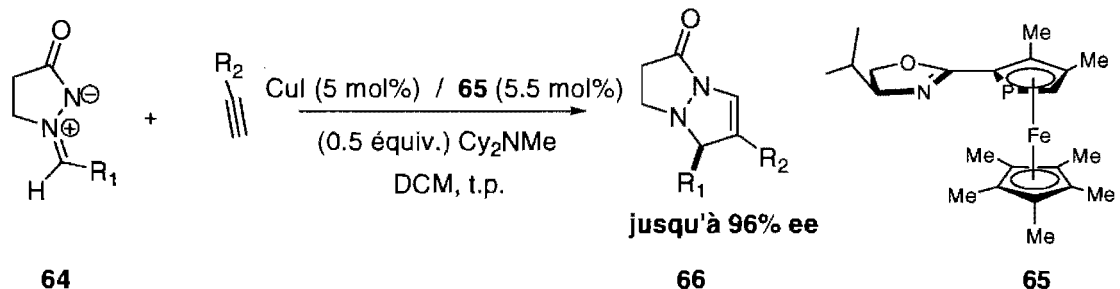
1.3.2 Réactions énantiosélectives impliquant des azométhines imines

La littérature scientifique rapporte seulement deux exemples de réactions énantiosélectives impliquant des azométhines imines. Dans les deux cas, le type d'ylure utilisé est le même qu'à la section précédente. D'abord, Fu et Shintani ont développé en 2003 l'addition sélective d'azométhines imines sur des acétylénures de cuivre (**Schéma 13**).²³ Le ligand **65**, avec sa chiralité plane, une fois complexé au cuivre, permet d'atteindre de très bonnes sélectivités pouvant aller jusqu'à 96% ee lors de la formation de pyrazolidinones bicycliques **66**. Deux années plus tard, Fu *et al.* ont utilisé ce même système avec un substituant en position β du carbonyle de **64** (voir **Schéma 13**) pour en faire la résolution cinétique.²⁴

²³ Shintani, R.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778.

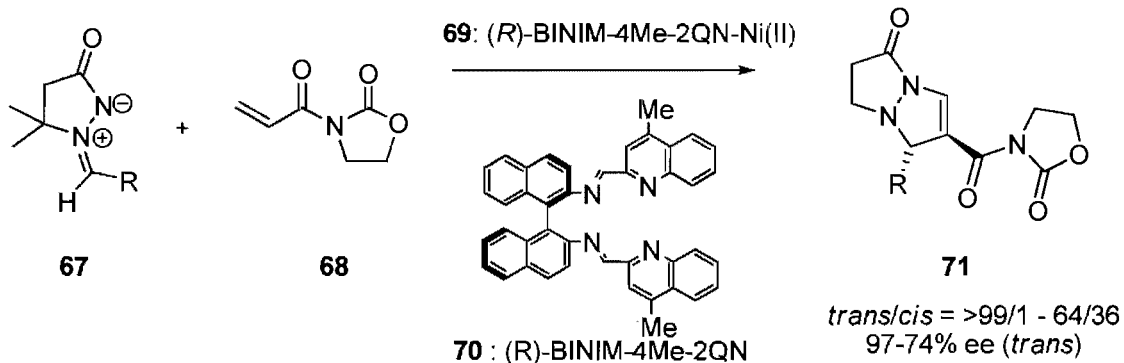
²⁴ Suarez, A.; Downey, W.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244.

Schéma 13. Cycloaddition [3+2] catalysée par un complexe de cuivre



La seconde réaction, présentée au **Schéma 14**, vise à former des pyrazolidinones bicycliques en faisant réagir l'ylure **67** et l'oxazolidinone **68** en présence d'un acide de Lewis.²⁵ L'acide de Lewis utilisé est un complexe entre le nickel et le ligand tétradentate **70**. Ce dernier permet d'obtenir des énantiosélectivités allant de bonnes à excellentes et une sélectivité *cis/trans* qui dépend intimement de la nature du groupe R.

Schéma 14. Cycloaddition [3+2] de la 3-acryloyl-2-oxazolidinone catalysée par un complexe de nickel chiral

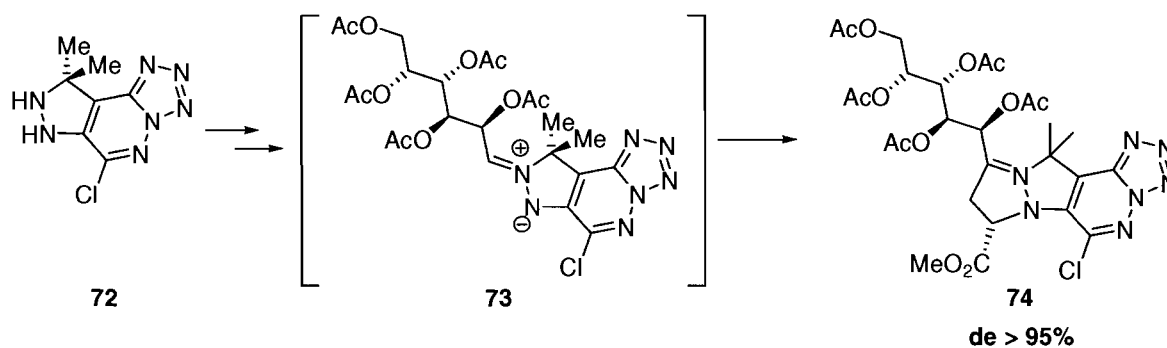


²⁵ Suga, H.; Funiyu, A.; Kakehi, A. *Org. Lett.* 2007, 9, 97.

1.3.3 Exemple d'utilisation en synthèse totale

Compte tenu de leur développement très récent et succinct dans le domaine, très peu d'azométhines imines ont été utilisées en synthèse totale. Cependant, deux exemples de réactions non catalysées, dans lesquelles l'ylure est formé *in situ*, peuvent illustrer l'efficacité et l'utilité de ces composés en synthèse. Le premier exemple (**Schéma 15**) a été rapporté par Tisler *et al.* et concerne l'utilisation d'une azométhine imine lors de la formation de C-nucléosides (**74**). Les diastéréosélectivités, supérieures à 95% pour les réactions étudiées, étaient excellentes.²⁶

Schéma 15. Formation de C-nucléosides par réaction de cycloaddition [3+2]

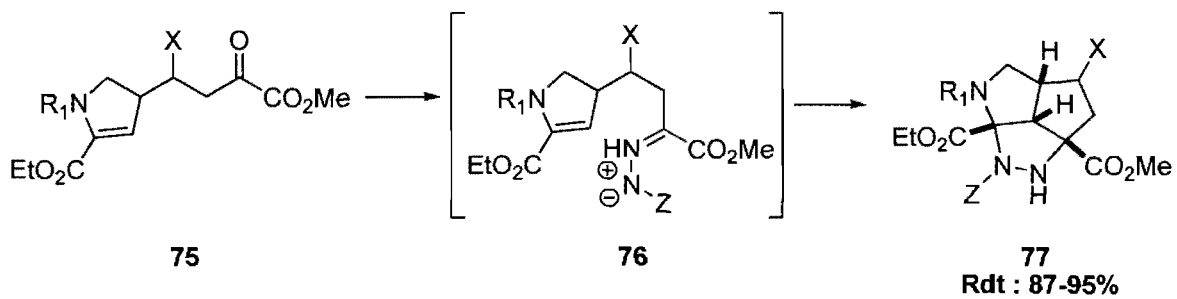


Le deuxième exemple a été rapporté par Overman *et al.* lors de la synthèse d'hétérocycles complexes et a présenté des guanidines telles que la palau'amine et la styloguanidine (**Schéma 16**). La cétone **75** a été traitée avec une hydrazine pour générer l'ylure **76**, qui a conduit au composé tricyclique **77** à la suite de la réaction de cycloaddition.²⁷

²⁶ a) Zlicar, M.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7965. b) Zlicar, M.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1209.

²⁷ a) Bélanger, G.; Hong, F. T.; Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7880. b) Gergely, J.; Morgan, J. B.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9144.

Schéma 16. Synthèse d'un précurseur de la palau'amine et la styloguanidine



Chapitre 2.

Catalyse de la réaction de cycloaddition [3+2] à l'aide d'un acide de Lewis

2.1 Introduction

La création de nouveaux outils pour former efficacement des hétérocycles prend une importance grandissante dans le monde de la chimie organique, plus spécifiquement au sein de l'industrie pharmaceutique. Les cycloadditions dipolaires-1,3 sont au cœur de multiples développements au cours des dernières années. La plupart des méthodologies rapportées exploitent les mêmes types d'ylures : les nitrones,²⁸ les oxydes de nitrile,²⁹ les nitriles imines,³⁰ et les ylures d'azométhine.³¹ Malgré ces antécédents, il est marquant de constater qu'aucune méthodologie utilisant un catalyseur pour la désaromatisation par cycloaddition des ylures *N*-iminohétéroaromatiques n'avait encore été développée. Il devenait donc intéressant de mettre au point cette nouvelle réaction afin de pouvoir contrôler efficacement la formation du noyau tétrahydropyrazole qui en résulte. Une fois cet objectif atteint, la deuxième mission était de rendre cette réaction sélective afin de permettre la formation contrôlée d'un seul des énantiomères de ce même tétrahydropyrazole. À noter qu'aucun précédent n'existe pour ce type d'ylure aromatique en catalyse asymétrique. Pour les raisons mentionnées au chapitre 1, le choix de l'ylure initial pour débiter l'étude s'est arrêté sur l'ylure de *N*-iminoquinolinium étant donné sa capacité à générer de bons rendements pour les cycloadditions dipolaires-1,3.

²⁸ Kobayashi, S.; Kawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840. Carmona, P.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Balama, A. I.; Tejero, T.; Merino, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13386. Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Romeo, G.; Mates, J. A. Tejero, T.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8991. Kano, T.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11926.

²⁹ Jiang, B.; Zou, N. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 6. Kanemasa, S.; Nishiuchi, M.; Kamimura, A.; Hori, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2324. Curran, D. P.; Fenk, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6023.

³⁰ Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276.

³¹ Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.

2.1.1 Synthèse de l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium

Tout d'abord, pour avoir accès à des quantités importantes du produit de départ (l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium), il est important d'utiliser un réactif d'amination efficace pour aminer la quinoline vendue commercialement. Plusieurs méthodologies existent pour la *N*-amination des hétéroatomes de type pyridine, mais très peu s'avèrent efficaces pour l'amination de la quinoline.

Une de ces méthodes implique la *N*-amination par la formation d'un nitrène en décomposant thermiquement un azidoformate (ou sulfonate) en présence d'un excès de pyridine.³² Cette réaction donne des rendements très peu élevés, et un large excès d'hétérocycle aromatique est nécessaire (~8-30 équiv.). Une autre méthode consiste à utiliser des sels de *N*-(2,4-dinitrophényl)pyridinium par la réaction avec la benzoylhydrazine³³. Cette méthodologie présente encore des rendements peu élevés (<50%), et très peu de groupements fonctionnels sont tolérés sur l'hétérocycle aromatique. La réaction de *N*-amination directe de l'azote constitue la façon la plus générale d'accès aux ylures désirés. Plusieurs réactifs d'amination ont été développés au fil des années. Tout d'abord, l'hydroxylamine *O*-acide sulfonique³⁴ a été grandement utilisé, mais sa faible solubilité et sa réactivité limitée font de lui un candidat moins attrayant. La *O*-(mésitylènesulfonique)hydroxylamine est le réactif le plus utilisé et a été popularisé par Tamura *et al.* Sa réactivité est excellente, mais le composé est lui-même explosif et sa synthèse, coûteuse.³⁵ Le *O*-(diphénylphosphinoyl)hydroxylamine présente un pouvoir d'amination comparable au réactif précédent, mais sa synthèse est également très

³² Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; Ichikawa, I.; Hayakawa, K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 426.

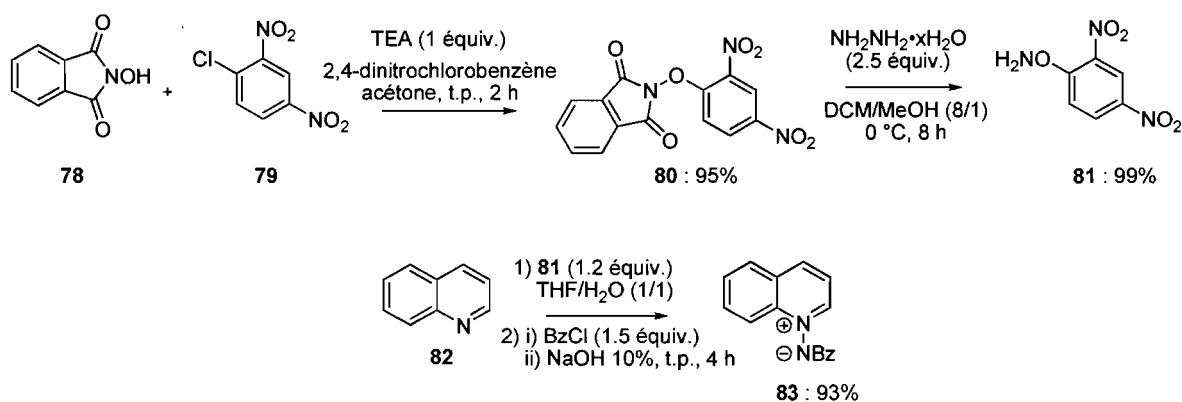
³³ Abramovitch, R. A.; Takaya, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2022.

³⁴ a) Gösl, R.; Meuwsen, A. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2521. b) Gösl, R.; Meuwsen, A. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 1. c) Wallace, R. G. *Aldrichimica Acta* **1980**, *13*, 3.

³⁵ a) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1. b) Ning, R. Y. *Chem. Eng. News* **1973**, *51*, 36.

coûteuse.³⁶ Le choix du réactif d'amination s'est donc arrêté sur l'*O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine, qui présente une bonne réactivité lors des réactions d'amination³⁷ et évite les risques d'explosion par sa surprenante stabilité. De plus, une synthèse très peu coûteuse de ce réactif a été développée au sein de notre groupe de recherche par le Dr. Claude Legault.³⁸ Celle-ci permet d'avoir rapidement accès à une quantité appréciable d'ylure. Legault rapporte un rendement de 93% pour la réaction d'amination/benzoylation de la quinoline (Schéma 17). Pour toutes ces raisons, c'est exclusivement cette méthode qui a été utilisée lors de cette étude.

Schéma 17. Synthèse du réactif et amination de la quinoline



Il est important de noter, qu'à l'étape de benzoylation de la quinoline exclusivement, la base doit être ajoutée en second lieu, sans quoi, une dimérisation du sel de quinolinium est observée. Cette observation avait déjà été faite il y a plusieurs années.³⁹

³⁶ a) Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 768. b) Kreuzkamp, N.; Schindler, H. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1960**, 293, 296.

³⁷ a) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239. b) Yamamoto, F.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1975**, 48, 77.

³⁸ Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119.

³⁹ Okamoto, T.; Hirobe, M.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, 14, 512.

2.2 Premiers essais de cycloadditions [3+2]

Une fois l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium **83** en main, il était possible de commencer une brève étude de sa réactivité en présence de différents dipolarophiles (**Figure 4**). Cette étude avait pour principal objectif d'identifier le dipolarophile idéal pour débiter les tests en catalyse. Tous les tests ont été effectués dans le dichlorométhane à divers temps réactionnels et à diverses températures, reflétant ainsi l'énergie nécessaire pour permettre à la réaction de se produire. Le composé **84** (un seul diastéréoisomère), provenant de la réaction avec le maléimide (3 équiv.), a pu être obtenu à température de la pièce sur une durée de 19 h et dans un rendement isolé de 49%. Il est à noter que la conversion observée était de 90% par RMN ¹H, démontrant ainsi que des pertes significatives sont survenues lors de la purification de celui-ci. Il s'agirait fort probablement d'une hydrolyse partielle de l'imide lors de la chromatographie sur silice. Le composé très similaire **85** (un seul diastéréoisomère), provenant de la réaction avec le *N*-phénylmaléimide (1.5 équiv.), a également pu être obtenu à température de la pièce après 25 h de réaction pour un rendement isolé de 65%. Les composés **84** et **85**, étant formés à température de la pièce sans l'utilisation d'un additif, n'apparaissent donc pas comme les candidats idéaux pour tester des catalyseurs accélérant la réaction de cycloaddition. L'assignation des structures des composés **84-88** est effectuée par des expériences nOe, en se basant sur les signaux observés pour les trois protons présents dans le cycle à cinq formé (Voir l'annexe 5 pour des exemples représentatifs d'expériences nOe). Le positionnement des protons impliqués dans cette analyse est défini par une expérience RMN¹H de type COSY. Cette même assignation avait été observée dans l'étude de Tamura *et al.*¹⁹ exposée au **Schéma 10**. Bien qu'il serait possible d'imaginer la formation de quatre isomères, seulement deux sont observés pour la formation des composée **86-88** (la configuration des isomères formés est présentée à l'annexe 1). Les deux autres régioisomères ne sont pas favorisés par les coefficients électroniques des carbones impliqués lors de la cycloaddition. Le composé **86** (r. d.: 2.5/1), provenant de la réaction avec l'acrylonitrile (5 équiv.), a pu être isolé dans un rendement de 81% à 100°C en 1 h. Il est à noter, qu'à température de la pièce, le composé

86 n'est formé qu'en très faible quantité pour un même temps réactionnel. Le composé **87** (r. d.: 5.6/1), provenant de la réaction avec l'acrylate d'éthyle (5 équiv.), est formé quantitativement (RMN ^1H), mais la réaction requiert 5 h à 125 °C. Malheureusement les diastéréoisomères sont difficilement séparables par chromatographie éclair. Le composé **88** (r. d.: 5.6/1), formé à température de la pièce en 20 h, est isolé dans un rendement de 52%.

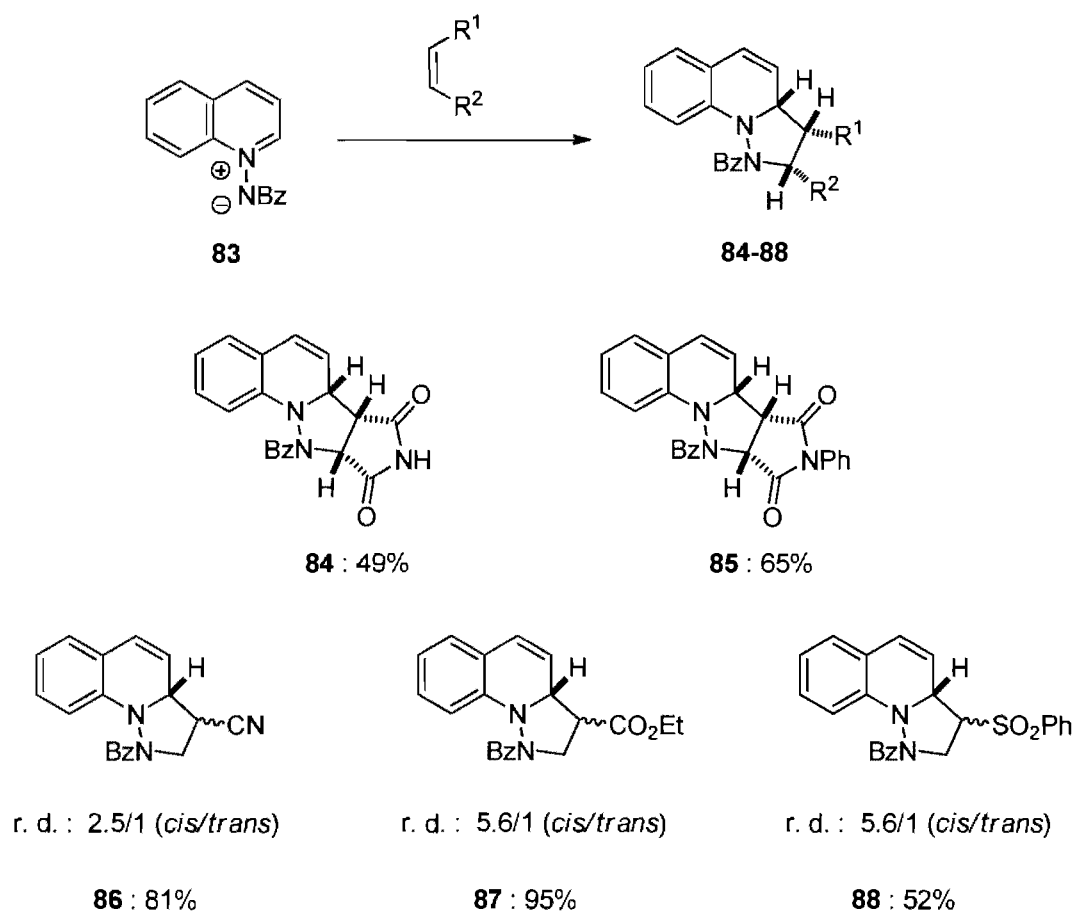
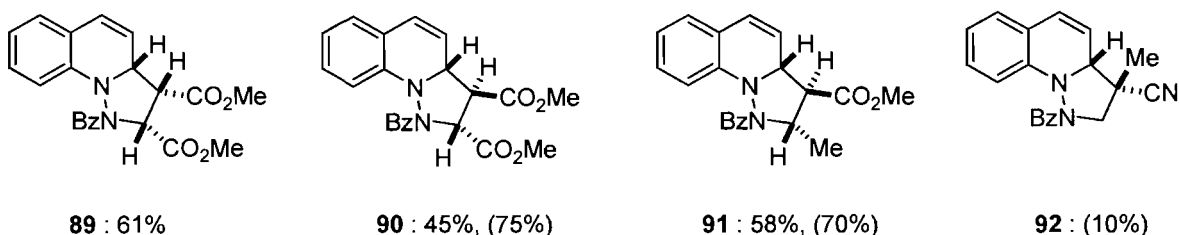


Figure 4. Exemples de cycloadditions [3+2] sans additif

Lors de l'utilisation d'un dipolarophile disubstitué (en α ou en β) (*cis* ou *trans*), le produit de cycloaddition est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère (**Figure 5**), probablement à cause de contraintes stériques. Encore une fois, l'assignation des structures des composés **89-92** est effectuée par des expériences nOe, en se basant sur les signaux

observés pour les trois protons présents dans le cycle à cinq formé (Voir l'annexe 5). Les composés **89** et **90** peuvent être isolés en 2 h à 100 °C dans des rendements de 61% et 45% respectivement. Il semblerait que les composés substitués en *trans* soient moins réactifs que ceux qui sont substitués en *cis*. Le composé **91** est formé dans un rendement très faible à 100 °C. Cependant, si la cycloaddition est conduite à 140 °C pendant 3 h, un rendement isolé de 58% a pu être obtenu pour le composé **91**. La substitution en α du groupement électroattracteur sur le dipolarophile semble, quant à elle, avoir un effet draconien sur la réactivité, du fait que le produit de cycloaddition **92** a été obtenu dans un rendement faible de 10% après 4 h à 140 °C. Dans ce dernier cas, une décomposition extensive du produit désiré est observée si la réaction est effectuée à 170 °C.



NB : Les conversions entre parenthèses sont calculées par RMN ^1H

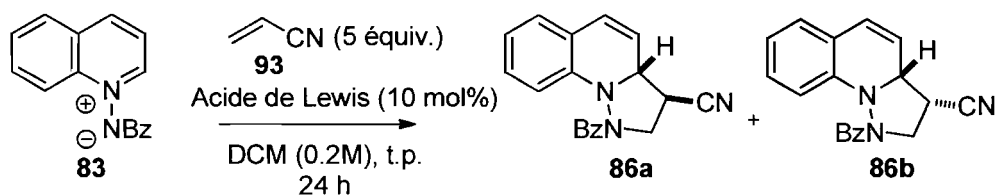
Figure 5. Influence des substituants sur le produit de cycloaddition

Ces études préliminaires ont permis de choisir la réaction entre l'ylure **83** et l'acrylonitrile comme réaction test pour identifier des acides de Lewis qui permettraient de catalyser la réaction de cycloaddition. En effet, le produit **86** est thermiquement stable; il n'est pas formé lorsque la réaction est effectuée à basse température; et le mélange réactionnel est facilement analysable par spectroscopie RMN ^1H . La prochaine section présente l'effet des acides de Lewis sur la cinétique de la cycloaddition [3+2].

2.3 Recherche d'un catalyseur pour la cycloaddition [3+2]

Ayant maintenant en main un dipolarophile capable de réagir efficacement avec l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium à haute température, il était logique de tester certains additifs pouvant catalyser la cycloaddition dipolaire-1,3 (**Tableau 1**). Toute une variété d'acides de Lewis ont été testés, mais seul le chlorure de cuivre (I) (entrée 2) semble catalyser efficacement la réaction en doublant la quantité du produit formé par rapport à la réaction contrôlée sans additif (entrée 1). De plus, la catalyse au chlorure de cuivre (I) augmente significativement le rapport entre les diastéréoisomères formés.

Tableau 1. Catalyse par l'ajout d'additif



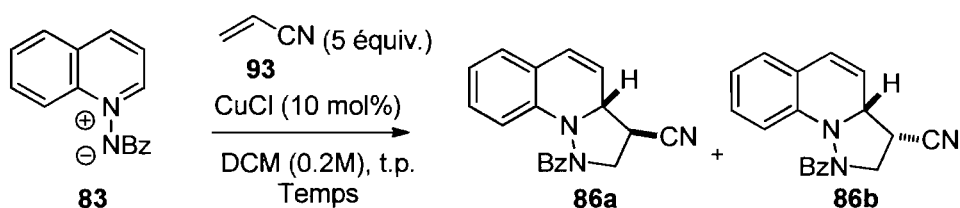
Entrée	Acide de Lewis	Conversion (%) ^a	r. d. (86a/86b) ^a
1	---	34	4.0/1
2	CuCl	73	8.0/1
3	[Rh(OAc) ₂] ₂	15	4.5/1
4	Sc(OTf) ₃	17	3.3/1
5	CuCl ₂ •2H ₂ O	24	1.6/1
6	Cu(OTf) ₂	47	3.8/1
7	ZnBr ₂	28	4.6/1

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H.

Le chlorure de cuivre permet également de catalyser la cycloaddition [3+2] jusqu'à une conversion totale lorsque la durée réactionnelle est prolongée à 48 h (**Tableau 2**, entrée 4). Il est intéressant de noter qu'il n'y a aucune diminution du rapport entre les

diastéréoisomères lorsque le temps réactionnel est prolongé. Ceci peut indiquer, soit que le produit obtenu est le produit cinétique, soit qu'il y a équilibration rapide du produit final en solution pour donner le rapport obtenu. Cependant, si un seul diastéréoisomère est soumis aux conditions réactionnelles pour une durée comparable, ce dernier n'est pas converti en son isomère, ce qui implique que la réaction n'est pas sous contrôle thermodynamique. Une quantité significative du produit désiré est formée en absence d'un acide de Lewis (**Tableau 2**, entrée 1). Pour développer la réaction catalytique asymétrique, il est important de trouver des conditions réactionnelles qui inhibent la réaction non catalysée.

Tableau 2. Effet du temps réactionnel sur les rendements et les sélectivités



Entrée	Temps (h)	Conversion (%) ^a	r. d. (86a/86b) ^a
1^b	24	34	4/1
2	1.5	11	n.d.
3	24	73	8/1
4	48	100, [80] ^c	8/1

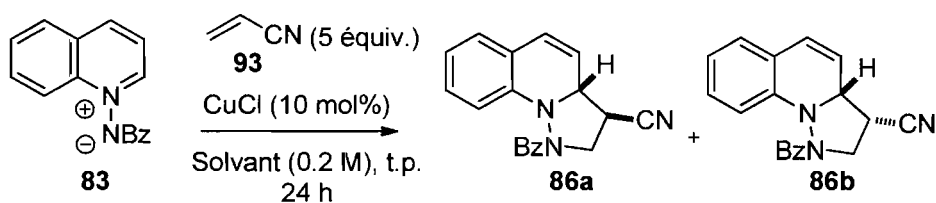
^a Les conversions et rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^b Réaction effectuée sans ajout de chlorure de cuivre. ^c Rendement isolé entre [].

2.4 Optimisation de la réaction

Pour diminuer le rendement de la réaction indésirable et non catalysée, il a fallu optimiser certains paramètres de la réaction. La première variable modifiée a été le solvant réactionnel. En testant divers solvants (**Tableau 3**), il a été constaté que seul le dichlorométhane offrait une conversion appréciable à température de la pièce. Étant donné que l'objectif était de transposer cette méthodologie en un outil de catalyse asymétrique, il

était nécessaire de faire la réaction à basses températures afin de maximiser les excès énantiomères. Bien que les conversions obtenues avec le chlorure de cuivre (entrées 2-7) donnent des résultats très semblables aux réactions non catalysées, les excès diastéréoisomériques sont, quant à eux, supérieurs, tout spécialement pour l'entrée 2 où l'on retrouve un rapport frôlant les 20/1 des deux isomères formés.

Tableau 3. Influence du solvant sur la réaction



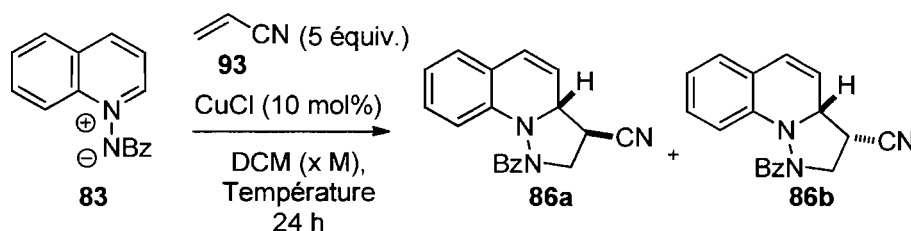
Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a	r. d. (86a / 86b) ^a
1	DCM	73	8.0/1
2	Toluène	21	19.7/1
3	DMF	40	10.2/1
4	DMSO	27	10.5/1
5^b	Toluène	33	8.3/1
6^b	DMF	31	7.2/1
7^b	DMSO	3	n.d.

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^b Réactions de contrôle sans acide de Lewis.

Afin d'éviter d'augmenter la quantité de catalyseur pour favoriser la réaction catalysée, d'autres variables ont été étudiées. Si la concentration du milieu réactionnel est diminuée (**Tableau 4**, entrée 2), il est possible d'augmenter le rapport des diastéréoisomères à 11.9/1 tout en maintenant une conversion acceptable. Cependant, l'entrée 4 indique que la réaction contrôlée effectuée dans les mêmes conditions (mais sans acide de Lewis) procède, malgré

tout, dans un rendement de 12%. Cependant, en conduisant à 5 °C la réaction non catalysée, il est possible de diminuer le rendement de la réaction de façon significative. Ce résultat aurait pu être encourageant, mais même la réaction catalysée n'a pas généré suffisamment de produit à 0 °C (entrée 3). La catalyse de la réaction impliquant l'acrylonitrile a donc été abandonnée. Malgré tout, il a été démontré qu'un acide de Lewis peut avoir un effet dans ces cycloadditions [3+2].

Tableau 4. Influence de la température et de la concentration sur la réaction



Entrée	Température (°C)	Concentration (M)	Conversion (%) ^a	r. d. (a/b) ^a
1	t.p.	0.2	73	8.0/1
2	t.p.	0.05	51	11.9/1
3	0	0.2	13	n.d.
4 ^b	t.p.	0.05	12	5.9/1
5 ^b	10	0.05	3	4.3/1
6 ^b	5	0.05	1	n.d.

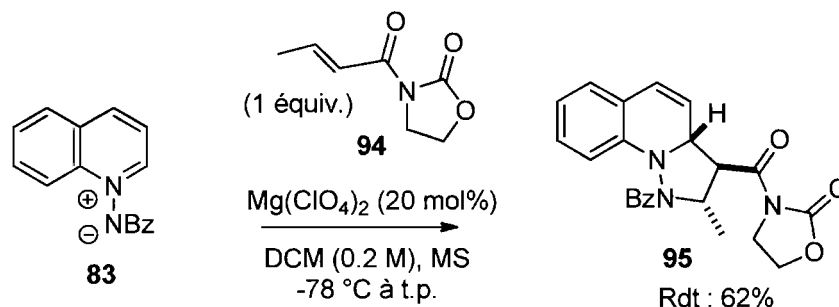
^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^b Réactions de contrôle non-catalysées.

Ayant toujours espoir que la réaction pourrait être catalysée en présence d'un réactif autre que l'acrylonitrile, nous avons testé douze autres dipolarophiles dans des conditions réactionnelles similaires. Aucun, cependant, n'a été activé en comparaison avec la réaction sans additif métallique.

2.5 Découverte d'un dipolarophile idéal pour étudier la cycloaddition [3+2]

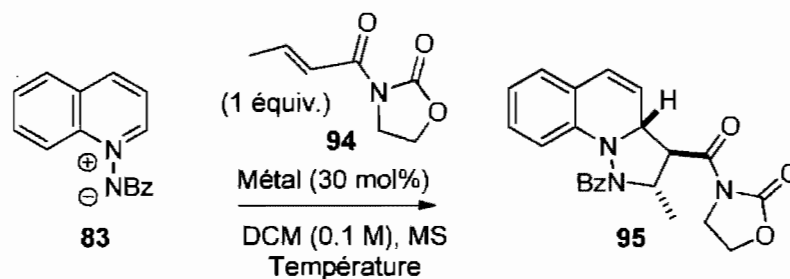
En voulant reproduire les conditions réactionnelles connues dans la littérature⁴⁰ et impliquant une catalyse asymétrique avec un acide de Lewis, nous avons obtenu un résultat très encourageant. Trois réactions ont été entreprises à -78 °C : une avec un acide de Lewis et ligand chiral; une avec seulement l'acide de Lewis (**Schéma 18**); et une dernière sans additif. Après une journée de réaction, aucune transformation en produit désiré n'a été observable par spectroscopie de masse. Cependant, en laissant la réaction revenir à température de la pièce pour 48 heures additionnelles, les deux premières réactions catalysées, contrairement à la réaction non catalysée, ont conduit à la formation du produit désiré. Bien que la réaction effectuée en présence d'un ligand chiral n'ait donné aucun excès énantiomère, le dipolarophile utilisé a présenté toutes les caractéristiques désirées pour entrevoir une solution au problème.

Schéma 18. Utilisation d'une espèce 1,3-dicarbonylée



Étant donné que le perchlorate de magnésium catalyse efficacement la cycloaddition en présence d'un seul équivalent de dipolarophile, la question était maintenant de savoir si un autre acide de Lewis était supérieur à ce dernier pour un temps réactionnel plus court et dans des concentrations plus faibles (**Tableau 5**). Aucun des acides de Lewis testés (entrées 3-9) n'a permis d'obtenir des résultats supérieurs à la réaction de contrôle à température de la pièce (entrée 1).

⁴⁰ Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276.

Tableau 5. Influence de différents acides de Lewis sur la réaction

Entrée	Métal	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%) ^a
1	---	t.p.	27	8
2	---	0	12	< 1
3	CuCl	t.p.	12	5
4	CuCl ₂ •2H ₂ O	t.p.	12	9
5	NiBr ₂	t.p.	12	4
6	[Cu(OTf)] ₂ .Tol	t.p.	12	3
7	Cu(OTf) ₂	t.p.	12	3
8	Mg(ClO ₄) ₂	t.p.	12	6
9	Zn(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	t.p.	12	6
10	Ni(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	t.p.	12	50
11	Ni(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	0	12	50
12	Ni(OAc) ₂ •4H ₂ O	-20	24	<3
13	Ni(acac) ₂	-20	24	<3
14	Ni(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	-20	24	80

^a Les conversions ont été calculées par RMN ¹H.

Cependant, le perchlorate de nickel (entrée 10) semble catalyser de façon efficace la réaction en ne formant qu'un seul diastéréoisomère provenant de l'approche *exo* (l'assignation de la stéréochimie est discutée au chapitre 3). De plus, si le mélange

réactionnel est refroidi à 0 °C (entrées 2 et 11), il est possible de conserver la réactivité du système tout en éliminant le chemin réactionnel non catalysé.

2.6 Conclusion

L'objectif en catalyse racémique était donc atteint : un acide de Lewis et une classe de dipolarophiles ont pu être identifiés comme partenaires à l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium. Il ne restait qu'une seule étape à accomplir pour finaliser le projet : la formation sélective d'un seul énantiomère du produit de cycloaddition.

Chapitre 3.

Cycloaddition [3+2] stéréosélective à l'aide d'auxiliaires chiraux

3.1 Introduction

Comme notre objectif était de développer une cycloaddition [3+2] ne formant qu'un seul énantiomère, il était naturel de commencer par une approche simple et efficace pour projeter la chiralité. Comme nous avons déjà développé une procédure de catalyse impliquant une oxazolidinone, nous avons utilisé des auxiliaires chiraux de type « Evans » pour développer une méthode stéréosélective. En plus de fournir un outil permettant diverses fonctionnalisations sur le substrat final, ce type d'auxiliaire offre également la possibilité d'être récupéré quantitativement et purifié par recristallisation. La synthèse des auxiliaires chiraux de type oxazolidinone s'est effectuée à partir des aminoalcools chiraux correspondants, et ce, via une étape de carbonylation.⁴¹ L'auxiliaire a ensuite été acylé, soit par addition sur un chlorure d'acyle,⁴² ou sur un anhydride mixte⁴³ ou encore par couplage peptidique.⁴⁴ Le tout a ainsi abouti à la formation du dipolarophile attendu. Pour débiter l'étude, les substrats **83** et **96** ont été sélectionnés afin d'optimiser la réaction entre l'azométhine imine et le dipolarophile de type oxazolidinone (**Figure 6**).

⁴¹ a) Nigel, J. P.; Broom, T., H.; Farmer, N.; Osborne, F.; Tyler, J. W. *Chem. Commun.* **1992**, 22, 1663. b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127. c) Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2093.

⁴² Hird, A. W.; Hoveyda, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1276.

⁴³ Soloshonok, V.A.; Chaozhong, C.; Hruby, J.V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6688.

⁴⁴ Andrade, C. K.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 15, 2351.

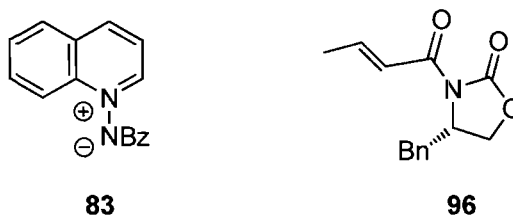


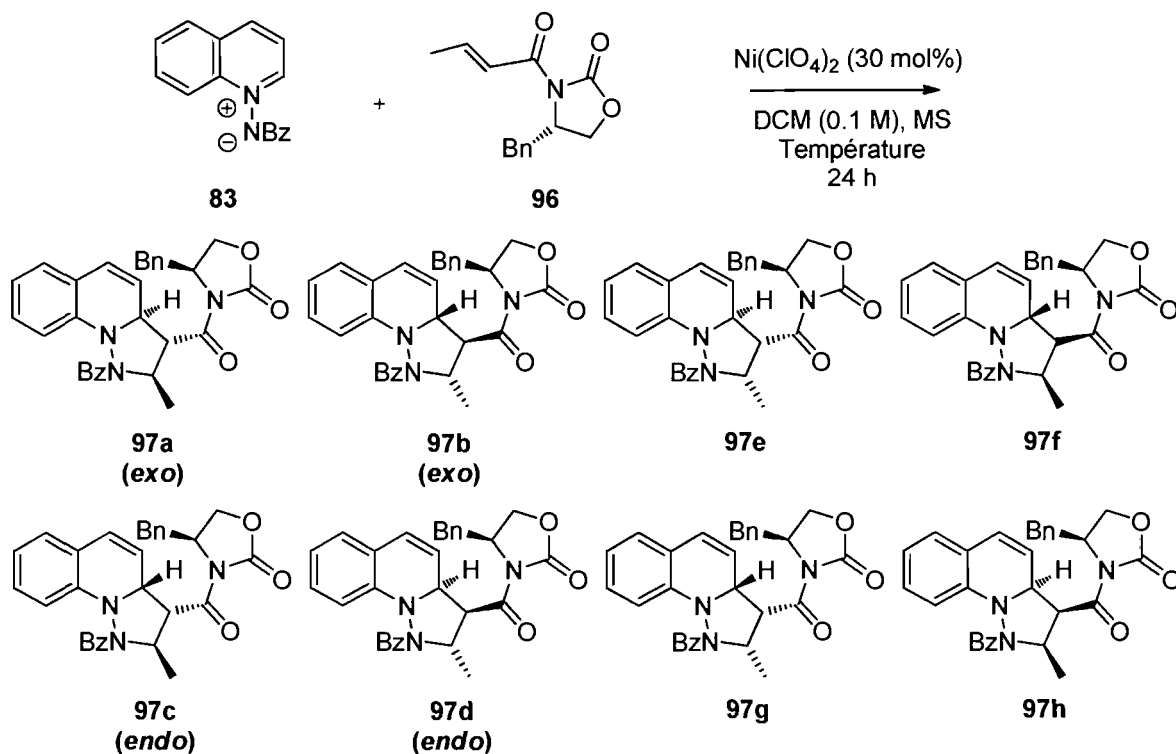
Figure 6. Substrats utilisés lors de l'optimisation

3.2 Optimisation de la réaction

Bien que 8 produits possibles puissent être potentiellement formés dans cette réaction, les produits **97c** et **97d** (*endo*) ne sont pas observés de même que les produits résultant d'une isomérisation du diénophile (**97e-97h**) (**Tableau 6**). L'assignation de la stéréochimie des deux isomères formés sera décrite à la section 3.3 de ce chapitre. La première variable explorée a été la température (**Tableau 6**). Les entrées 1 et 2 montrent qu'en refroidissant la réaction à 0 °C sans la présence du catalyseur, il est possible d'inhiber complètement la formation du produit de cycloaddition. Comme l'indiquent les entrées 3 à 8, les réactions effectuées en présence de perchlorate de nickel ont montré que la meilleure température réactionnelle était -20 °C, où un rapport entre les diastéréoisomères de 3.3/1 a été obtenu. Étrangement, le fait de refroidir davantage la réaction a entraîné une diminution du rapport diastéréoisomère tout en conservant une assez bonne réactivité. Ce phénomène pourrait être expliqué par deux espèces actives formées en solution et qui conduisent à la formation du produit final **97** avec des sélectivités différentes. Lorsque le mélange réactionnel est refroidi au-delà de -20 °C, un des deux chemins réactionnels possibles pourrait être favorisé, ce qui résulterait en une baisse de sélectivité pour la cycloaddition.

Les diastéréosélectivités et le rendement peuvent être aisément mesurés par RMN ¹H du mélange réactionnel brut, par intégrations des signaux identifiés et des signaux issus d'un standard interne (**Figure 7**).⁴⁵

⁴⁵ Les expériences RMN ¹H ont été réalisées en présence du 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

Tableau 6. Influence de la température sur la sélectivité

Entrée	Température ($^\circ\text{C}$)	Conversion (%) ^a	r. d. (97a/97b) ^a
1^b	t.p.	7	---
2^b	0	< 1	---
3	t.p.	71	1.4/1
4	0	70	1.3/1
5	-10	76	2.0/1
6	-20	77	3.3/1
7	-30	70	2.7/1
8	-50	61	2.4/1
9	-76	36	2.1/1

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ^1H . ^b Réactions de contrôle effectuées sans catalyseur.

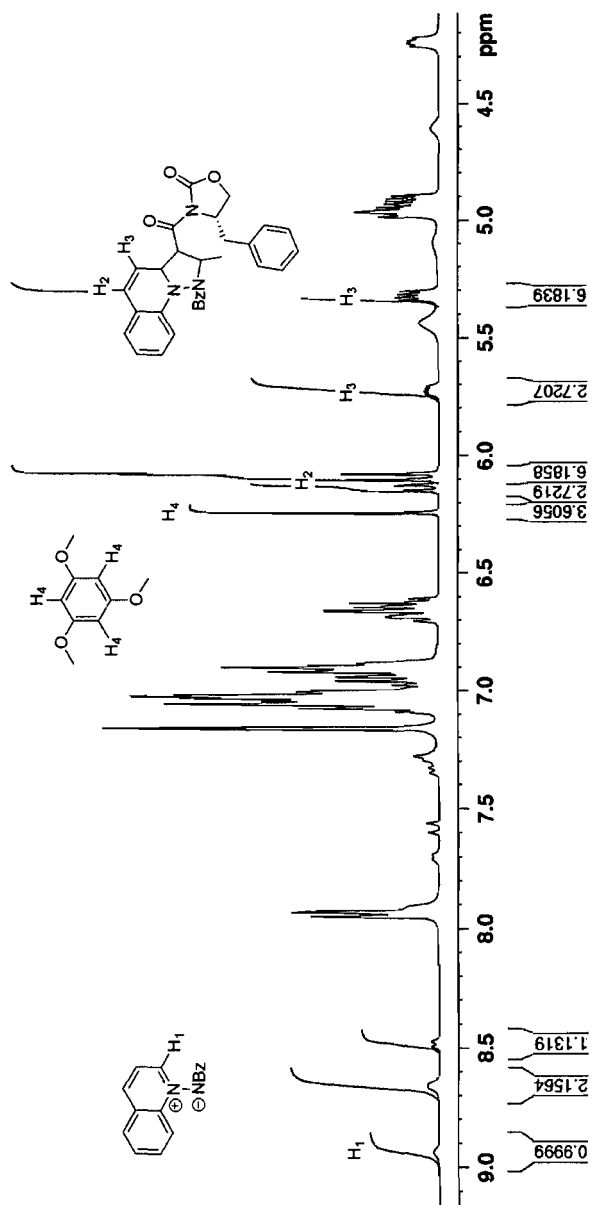
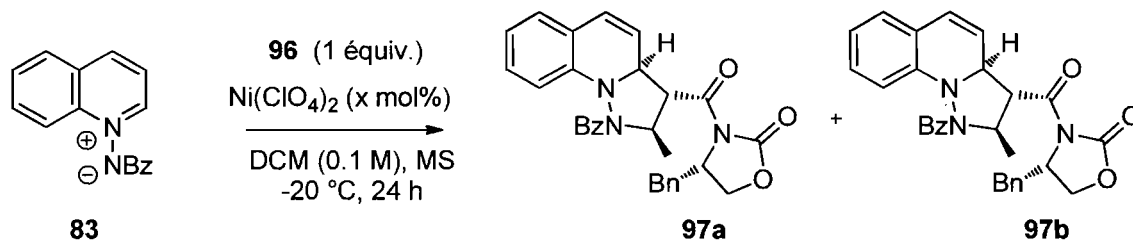


Figure 7. RMN ^1H typique d'une réaction brute

Le second paramètre étudié concerne la quantité de catalyseur utilisé dans la réaction (**Tableau 7**). Il faut remarquer que, pour une quantité stœchiométrique de catalyseur (entrées 5-7), les rapports diastéréoisomères ont chuté de manière draconienne. Étant donné la présence d'un plus grand nombre de sites de coordination, cette diminution a pu être créée par une différence dans la complexation formant l'espèce active. Dans les cas où des quantités sous-stœchiométriques du catalyseur ont été mises en jeu (entrées 1-4), la sélectivité a pu être considérablement améliorée en diminuant la quantité du catalyseur pour atteindre un maximum de 2.5 et 5 mol% (entrées 1-2). Cependant, à un certain niveau (entrée 1), le rendement de la réaction diminue, et l'utilisation de 5 mol% de perchlorate de nickel (entrée 2) est optimale pour cette réaction.

Tableau 7. Influence de la quantité de catalyseur sur la sélectivité

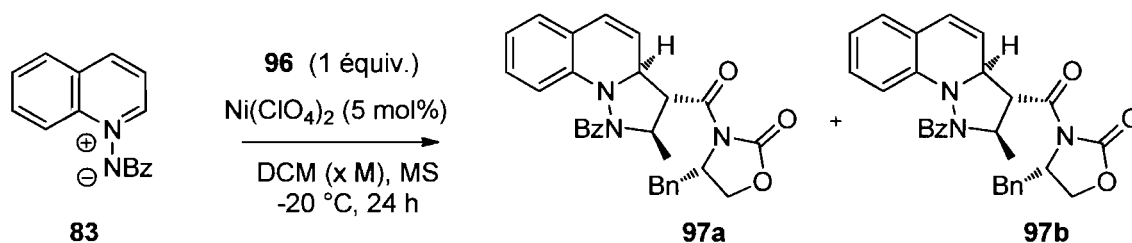


Entrée	Qté. catalyseur (mol%)	Conversion (%) ^a	r. d. (97a/97b) ^a
1	2.5	57	5.7/1
2	5	73	5.7/1
3	10	80	3.6/1
4	30	70	1.9/1
5	100	76	1/1
6	200	48	2.2/1
7	400	24	1.8/1

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H.

Dans un troisième temps, une très brève étude sur l'effet de la concentration de la réaction (**Tableau 8**) indique que cette variable ne semble pas influencer beaucoup l'excès diastéréoisomère obtenu. La concentration de 0.1 M s'est avérée très pratique pour les manipulations, et c'est pourquoi elle a été conservée pour les réactions subséquentes.

Tableau 8. Influence de la concentration sur la sélectivité

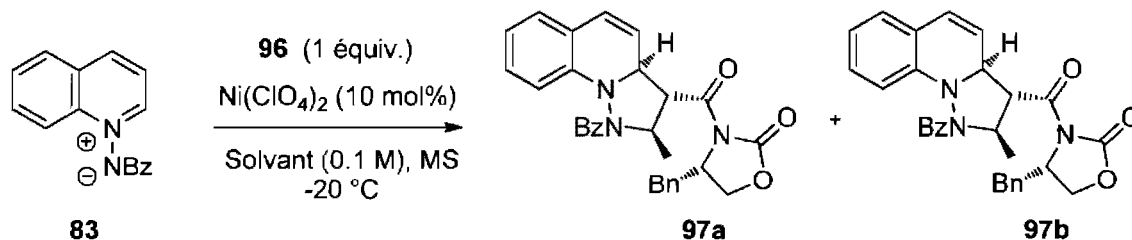


Entrée	Concentration (M)	Conversion (%) ^a	r. d. (97a/97b) ^a
1	0.05	61	4.0/1
2	0.1	73	5.7/1
3	0.2	76	3.9/1

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H.

La réaction a ensuite été optimisée au niveau du solvant (**Tableau 9**). Afin d'effectuer une meilleure comparaison entre les solvants pour analyser les réactions par RMN ¹H, une quantité non optimale de catalyseur (10 mol%) a été utilisée. L'utilisation du dichlorométhane (entrée 1), du chloroforme (entrée 2) et du dichloroéthane (entrée 3) a donné des conversions très semblables, mais une légère amélioration de la sélectivité a été observée lors de l'utilisation du dichloroéthane. L'utilisation du toluène (entrée 4), de l'éther éthylique (entrée 5), du méthanol (entrée 6) et du 1,1-diméthoxyéthane (entrée 7) n'a montré aucune activité pour cette cycloaddition. À -20 °C, aucune réaction n'est observée dans le dioxane et dans le benzène, mais, en laissant revenir à température de la pièce, il est possible d'obtenir de bonnes conversions (entrées 8-9). La sélectivité demeure cependant très faible pour ces deux derniers solvants.

Une avancée majeure a été faite en utilisant le tétrahydrofurane comme solvant (entrée 10). En plus d'un rendement satisfaisant, ce solvant a permis une amélioration notable de la sélectivité. Si il est utilisé avec la quantité optimale de catalyseur définie précédemment, il y a une diminution du rendement ainsi qu'une légère baisse dans le rapport diastéréoisomère. Comme les résultats obtenus n'étaient pas toujours reproductibles, il devenait important de modifier quelque peu la méthode utilisée. À ce stade de l'étude, un fait important a été observé : l'ylure **83** était soluble dans le dichlorométhane, mais pas le perchlorate de nickel en absence de l'espèce 1,3-dicarbonylée. En revanche, l'ylure **83** n'était pas totalement soluble dans le tétrahydrofurane alors que l'était grandement le perchlorate de nickel. Le manque de reproductibilité de la réaction est probablement causé par la solubilité des espèces en solution. Le mélange dichlorométhane/tétrahydrofurane (50/50) a donc été utilisé pour obtenir des résultats plus cohérents. Cependant, si le problème de solubilité a ainsi pu être résolu grâce à ce système binaire, son utilisation a également résulté en une baisse de rendement et de sélectivité pour le dipolarophile **96**.

Tableau 9. Influence du solvant utilisé sur la sélectivité

Entrée	Solvant ($^\circ\text{C}$)	Conversion (%) ^a	r. d. (97a / 97b) ^a
1	DCM	80	3.6/1
2	CHCl_3	70	4.1/1
3	DCE	79	4.4/1
4	Toluène	0	---
5	Et_2O	0	---
6	MeOH	0	---
7	DME	0	---
8 ^b	Dioxane	77	1.9/1
9 ^c	Benzène	75	2.4/1
10	THF	74	5.8/1
11 ^d	THF	50	5.0/1
12 ^d	THF/DCM	35	4.6/1

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ^1H . ^b 1 jour, t.p. ^c 4 jours, t.p. ^d 5 mol% de $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$.

Disposant à présent de conditions réactionnelles optimisées, nous avons procédé à une modification systématique de l'auxiliaire chiral afin de maximiser les diastéréosélectivités. La diastéréosélectivité obtenue pour les dipolarophiles présentant un groupement benzyle, isopropyle et phényle (**Tableau 10**, entrées 1-3) a été très faible dans les trois cas. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que ce groupement sur le carbone chiral peut s'éloigner

de la double liaison, résultant en une diminution de la transmission de la chiralité lors de la cycloaddition. Pour ces trois mêmes exemples, il est tout de même intéressant de voir une bonne conversion en produit final. Afin de contraindre le groupement détenant l'information stéréogénique à bien se positionner sous la double liaison, les auxiliaires **100** et **101** ont donc été synthétisés en utilisant un groupement *gem*-diphényle, bloquant ainsi la possibilité de rotation de ce même groupement. Non seulement une forte diminution des rendements obtenus a été observée, mais aussi aucune amélioration du rapport diastéréoisomère n'a eu lieu. Afin de vérifier qu'aucune rotation n'était possible pour le groupement encombrant une des faces de l'alcène, l'auxiliaire **102** a été synthétisé et testé dans les conditions optimales développées (**Tableau 10**, entrée 6). D'excellents résultats ont été observés, comme en témoignent le rapport entre les diastéréoisomères (supérieur à 30/1) ainsi que l'excellent rendement (95%). L'objectif fixé pour ce projet a donc été atteint par l'utilisation d'un auxiliaire dérivé de l'aminoindanol, qui est à la fois énantiopure et disponible commercialement.

Un test sur plus grande échelle a été effectué dans le but de développer une méthodologie utile à la fabrication de synthons intéressants en chimie de synthèse. Ainsi, l'entrée 6 du **Tableau 10** a été reproduite en utilisant 4 mmol de l'ylure soumis aux mêmes conditions réactionnelles. Aucune différence majeure n'a été observée et, en l'occurrence, 93% du produit final a été isolé dans un rapport diastéréoisomérique > 30/1. Toutefois, afin de conserver une excellente diastéréosélectivité, la réussite d'une telle réaction devait nécessairement être effectuée sous conditions anhydres. Sans quoi, une baisse importante de rendement et une perte significative de sélectivité étaient obtenues.^{46,47}

⁴⁶ a) Sans tamis moléculaire, le rendement est de 66% (r. d. : 2/1). b) Avec un ajout de 2 gouttes d'eau, le rendement descend à 47% (r. d. : 2/1).

⁴⁷ Il a été établi que, pour assécher efficacement la réaction, l'utilisation de tamis moléculaire en poudre (3Å) est plus efficace que l'utilisation de tamis en billes.

Tableau 10. Influence de l'auxiliaire utilisé sur la sélectivité

$\text{83} \xrightarrow[\text{THF/DCM (0.1 M), -20 }^\circ\text{C, MS}]{\text{Ni(ClO}_4)_2 \text{ (5 mol\%)} \text{ (1 \u00e9quiv.) Aux}^*}$

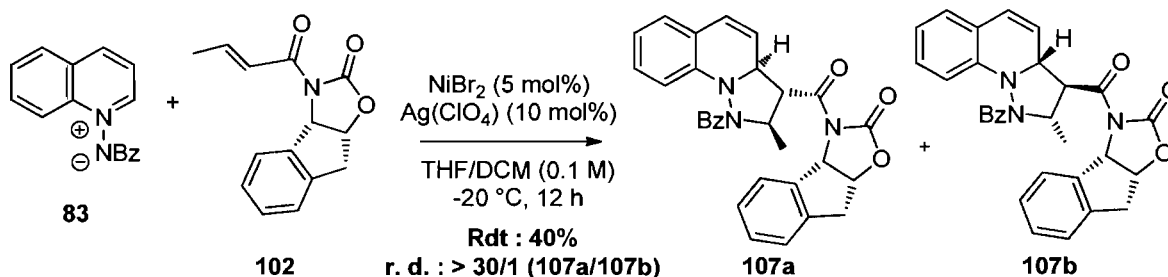
 $\text{97a, 103-107a} + \text{97b, 103-107b}$

Entr\u00e9e	Auxiliaire chiral	Rdt (%) ^c	r. d. (a/b) ^a
1		97a + 97b: 70	2.9/1
2		103a + 103b: 93	4.5/1
3		104a + 104b: 88	1/2.5
4 ^b		105a + 105b: (20)	1.1/1
5 ^b		106a + 106b: (11)	2.8/1
6 ^d		107a + 107b: 95	> 30/1

^a Les rapports diast\u00e9roisom\u00e8res ont \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9s par RMN ¹H. ^b Conversions calcul\u00e9es par RMN ¹H.
^c R\u00e9actions effectu\u00e9es sur l'\u00e9chelle de 0.4 mmol. ^d R\u00e9action reproduite sur une \u00e9chelle de 4 mmol.

Comme l'espèce active semblait nécessiter le perchlorate de nickel sous sa forme non hydratée, la formation *in situ* du perchlorate de nickel a été effectuée (**Schéma 19**), le tout sans avoir recours au perchlorate de nickel hexahydrate, ni au tamis moléculaire. Bien que le rendement obtenu soit plus faible qu'avec l'autre source de nickel, la sélectivité observée est demeurée excellente et a semblé démontrer la nécessité d'une source de nickel non hydratée en milieu réactionnel.⁴⁸

Schéma 19. Formation *in situ* de l'acide de Lewis



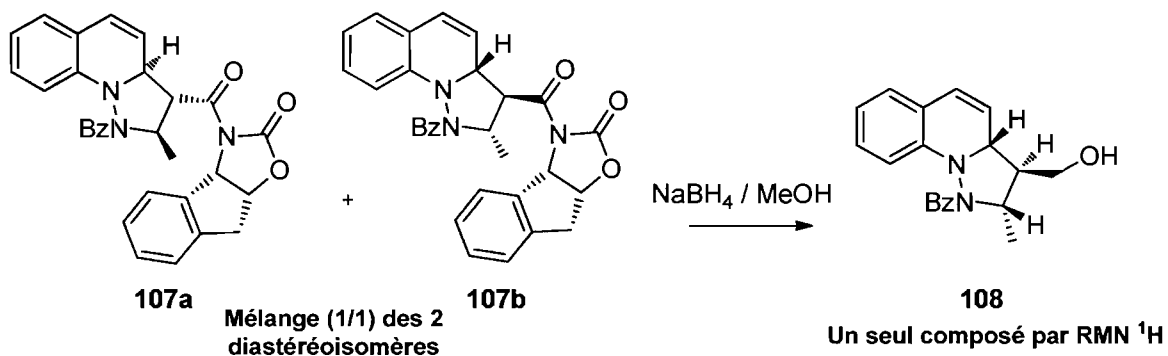
3.3 Informations sur la configuration des isomères formés

Afin de confirmer la structure des isomères formés, une étude plus approfondie s'est avérée nécessaire. Pour être certain que le r. d. calculé par RMN ^1H était bel et bien le rapport entre les deux diastéréoisomères du produit de cycloaddition *exo*, l'auxiliaire chiral fut clivé. La réduction de l'oxazolidinone en alcool a été effectuée sur un mélange d'isomères du produit **107** (**Schéma 20**). Une analyse RMN ^1H de l'alcool formé a révélé la présence d'un seul et même produit, prouvant ainsi la formation des deux énantiomères du produit désiré une fois l'auxiliaire soustrait de la molécule. Si les isomères formés lors de la réaction étaient des régioisomères ou bien des diastéréoisomères provenant d'un mélange de produits issus d'approches *endo* vs *exo*, deux séries de signaux non équivalentes seraient observés par RMN ^1H une fois l'auxiliaire enlevé. Un mélange racémique du produit **108** a également

⁴⁸ Pour nous assurer que le perchlorate d'argent ou bien le bromure de nickel n'était pas en cause lors de cette cycloaddition, nous avons effectué des réactions tests et n'ont démontré aucune activité.

été séparé par chromatographie chirale et a permis la détermination des excès énantiomères obtenus en effectuant une réduction quantitative du produit de cycloaddition.⁴⁹

Schéma 20. Élimination de l'auxiliaire chiral par réduction



Pour déterminer la stéréochimie relative entre les centres stéréogéniques contigus formés, l'addition d'un groupement 4-nitrobenzyle sur la molécule **108** a abouti à la formation d'un cristal permettant une analyse plus approfondie par diffraction de rayons-X (**Figure 8**). La stéréochimie relative provenant de l'approche *exo* a ainsi été confirmée et a permis d'avancer une proposition de mécanisme réactionnel.

⁴⁹ Le composé **108** est séparable par HPLC chirale en utilisant : colonne chiralpak AD-H, 1.0 mL/min., hexane/isopropanol (70/30), T_r : 7.22 min et 14.19 min.

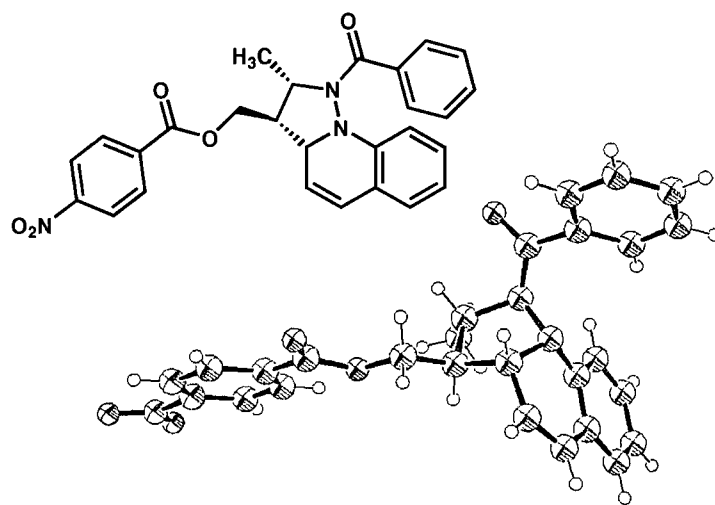


Figure 8. Analyse cristallographique du dérivé **108**

3.4 Proposition de mécanisme pour la cycloaddition [3+2]

Dès lors que la régiochimie et la stéréochimie relative des produits réactionnels était connue, il était intéressant d'imaginer les possibilités de mécanismes qui pouvaient mener aux produits finaux observés (**Figure 9**).

Dans toutes les expériences effectuées dans le cadre de cette étude, seulement deux diastéréoisomères provenant d'une approche *exo* ont été observés par RMN ^1H . Étant donné la formation de ces deux diastéréoisomères, le mécanisme concerté (**Figure 9**, mécanisme A) semble le plus plausible. En revanche, le mécanisme par étape ainsi qu'une épimérisation en milieu réactionnel (**Figure 9**, mécanismes B et C) sont deux possibilités à écarter, car ils sont des processus pouvant former quatre différents diastéréoisomères. Toutefois l'addition par étape reste envisageable, si l'on considère que l'approche de l'anion n'est possible que sur une des deux faces de la partie quinoline (**Figure 9**, mécanisme B).

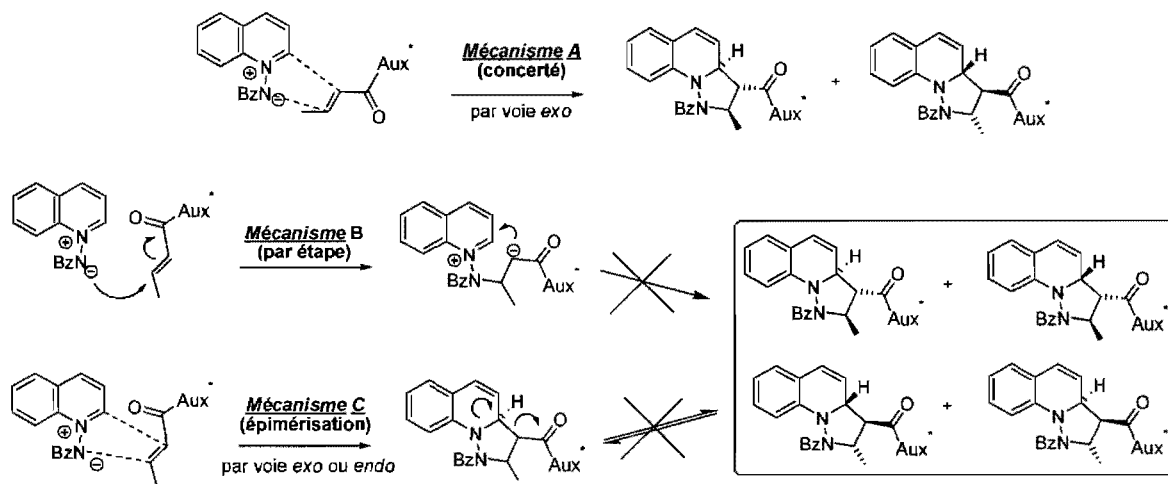


Figure 9. Mécanismes envisagés

À la lumière de ces nouvelles informations, il est maintenant facile d'imaginer un abaissement énergétique de la LUMO de l'espèce 1,3-dicarbonyle par une complexation au perchlorate de nickel, qui permettrait la désaromatisation de l'ylure par une cycloaddition [3+2] impliquant une approche *exo* (**Figure 10**). L'approche *endo* est défavorisée compte tenu qu'une telle approche engendrerait de l'encombrement stérique défavorable entre l'oxazolidinone et le noyau quinolinium. Comme nous connaissons la stéréochimie initiale de l'aminoalcool utilisé et que nous positionnons le dipolarophile en conformation *s-cis*, nous pouvons déduire la stéréochimie finale de l'isomère majoritaire formé. L'obtention de cristaux d'un des produits réactionnels avec un auxiliaire chiral aurait permis de conclure définitivement sur la stéréochimie absolue des diastéréoisomères formés, du fait que la stéréochimie absolue des aminoalcools utilisés est connue. Toutefois, il n'a pas été possible d'obtenir une telle information et, pour le restant de ce mémoire, il sera pris pour acquis que le produit majoritaire obtenu correspond à la stéréochimie présentée à la **Figure 10** sans preuves supplémentaires.

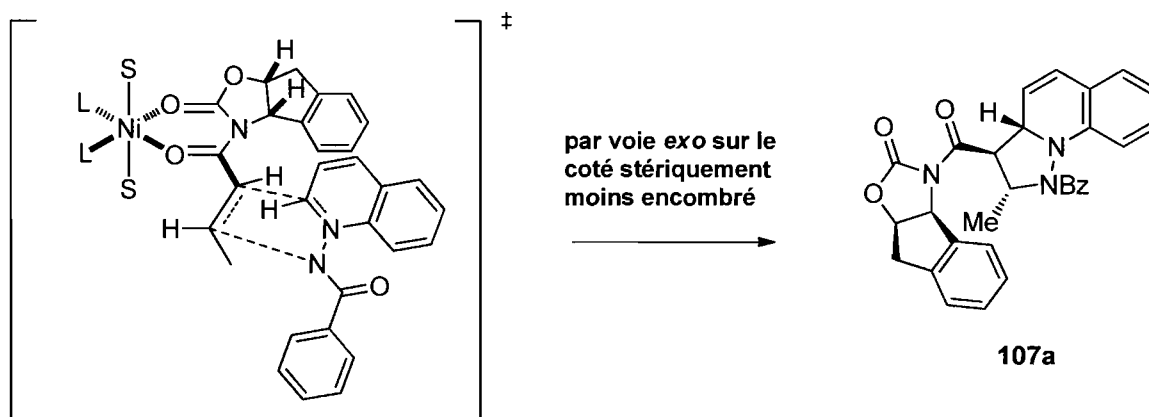
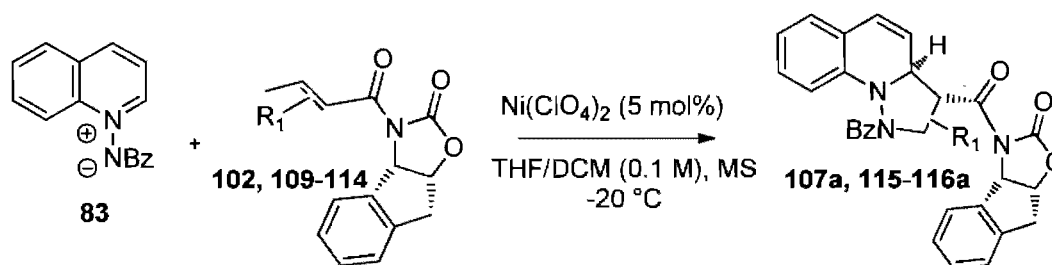


Figure 10. État de transition réactionnel

3.5 Diversité de la réaction

En raison de la bonne sélectivité obtenue en présence d'un méthyle en position *trans* sur le dipolarophile, il était intéressant de vérifier les possibilités qu'offraient de telles conditions catalytiques par l'introduction de diverses substitutions sur la double liaison. Différents dipolarophiles ont donc été synthétisés (**Tableau 11**, composés **102**, **109-112**) et soumis aux conditions réactionnelles précédemment établies. Si la double liaison du dipolarophile n'était pas substituée (entrée 1), il était possible d'obtenir une bonne sélectivité et un excellent rendement. L'encombrement stérique étant moins important dans cette réaction, la sélectivité a alors été diminuée par rapport à la substitution avec le méthyle *trans*. Si le substituant en *trans* était un peu plus encombré en utilisant un groupement éthyle (entrée 3), le rendement était grandement diminué même s'il conservait une excellente sélectivité. Par contre, si la même position était fonctionnalisée avec un groupement phényle, aucune activité réactionnelle n'a été observée (entrée 4). La génération d'un centre quaternaire n'a pas non plus été efficace (entrées 5-7). Les conditions optimisées n'étant pas nécessairement adéquates pour ces substrats, les mélanges réactionnels ont été chauffés à diverses températures échelonnées de -10 °C à 100 °C sans pour autant donner le produit final espéré.

Tableau 11. Diversité de la réaction

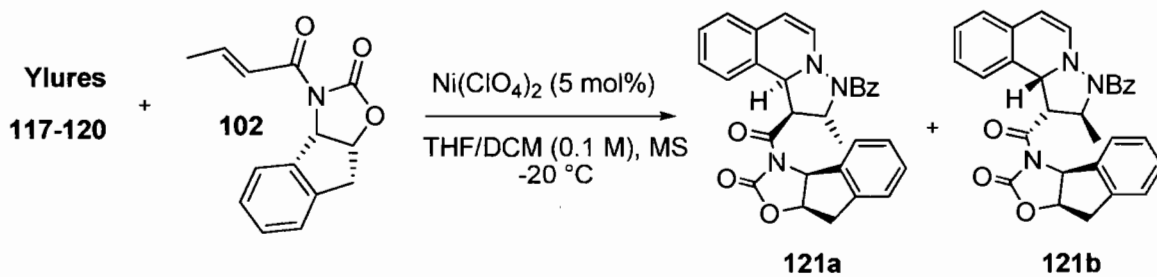
Entrée	Dipolarophile avec différents R_1	Produit final	Rdt (%) r. d. (a/b) ^a
1		115a + 115b	93 r. d. : > 16 / 1
2		107a + 107b	95 r. d. : > 30 / 1
3		116a + 116b	63 r. d. : > 30 / 1
4		Aucun	0 r. d. : ---
5		Aucun	0 r. d. : ---
6		Aucun	0 r. d. : ---
7		Aucun	0 r. d. : ---

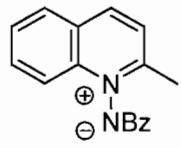
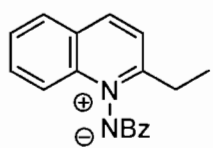
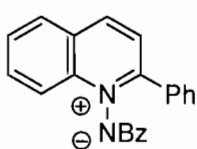
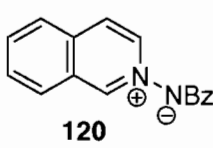
^a Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ^1H .

Comme les observations au sujet de la substitution du dipolarophile n'ont pas permis d'établir de règles générales, l'influence de l'ylure utilisé a été étudiée. La substitution en position 2 de l'ylure de *N*-iminoquinolinium par des groupements aliphatiques a encore mené à la formation de centres quaternaires, et quelques ylures ont été synthétisés.^{50,51} Une fois de plus, aucun des produits espérés n'a pu être formé, et ce, même si les mélanges réactionnels ont été portés jusqu'à une température de 100 °C (**Tableau 12**, entrées 1-3). Compte tenu du fait que plusieurs produits biologiquement actifs possèdent l'isoquinoline comme noyau commun, l'ylure de *N*-iminoisoquinolinium a alors été fabriqué pour être testé dans ce type de cycloaddition (entrée 4). Un bon rendement a pu être obtenu, mais la sélectivité est cependant restée assez faible. Ces résultats ont donc permis d'accéder à l'analogue du produit **107**.

⁵⁰ Legault, C. *Ylures de N-iminohétéroaromatique : Applications à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées et au développement d'un nouveau type de ligand carbène anionique* Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, août 2003, p.77.

⁵¹ Isolée de *Streptomyces nitrosporeus* 30643 et présentant des activités antifongique et antivirale, la benzastatine D possède un centre quaternaire chiral en position 2 d'une tétrahydroquinoline : Kim, W., Kim, J., Yoo, I. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 26.

Tableau 12. Tests sur différents ylures

Entrée	Différents R ₁	Produit final	Rdt (%) ^a
1	 117	Aucun	0 r. d. : ---
2	 118	Aucun	0 r. d. : ---
3	 119	Aucun	0 r. d. : ---
4	 120	121a + 121b	82 % r. d. ^b : 4.3/1 (121a/121b)

^a Réactions effectuées sur l'échelle de 0.4 mmol. ^b Le rapport diastéréoisomère a été calculé par RMN ¹H.

3.6 Clivage du lien N-N

Afin de voir si la formation de pyrazolidine pouvait être utilisée dans le cadre d'une simple fonctionnalisation de la position 2 de la quinoline, plusieurs tentatives de clivage du lien

N-N ont été réalisées. Cependant, quelles que soient les conditions utilisées (à savoir l'hydrogénation au nickel de Raney, l'hydrogénation sous pression à l'oxyde de platine, la réaction au chlorure d'étain dihydraté, la réaction à l'indium⁵² ou encore au zinc⁵³ en milieu acide), aucune d'entre elles n'a fonctionné. Cependant, il a été possible, après réduction du lien styrénique avec une hydrogénation au palladium sur charbon, de cliver le lien N-N en utilisant l'iodure de samarium (**Figure 11**).⁵⁴ Le clivage de l'auxiliaire chiral⁵⁵ aurait pu être envisagé, mais cette possibilité a été abandonnée, car le lien N-N ne pouvait être clivé sélectivement sans sa présence. Cette transformation a alors mené à un intermédiaire synthétique présentant une fonctionnalisation très diversifiée. Par un simple enlèvement de l'auxiliaire chiral, il était donc possible d'obtenir directement les β -aminoacides ou β -aminoalcools chiraux correspondants (**Figure 11**).

⁵² Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773.

⁵³ Karatholuvhu, M. S.; Sinclair, A.; Newton, A. F.; Alcaraz, M-L; Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

⁵⁴ Shirakawa, S.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9974.

⁵⁵ a) Hansen, A. M.; Lindsay, K. B.; Sudhadevi Antharjanam, P. K.; Karaffa, J.; Daasbjerg, K.; Flowers, R. A., II.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9616. b) Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers, R. A., II *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44.

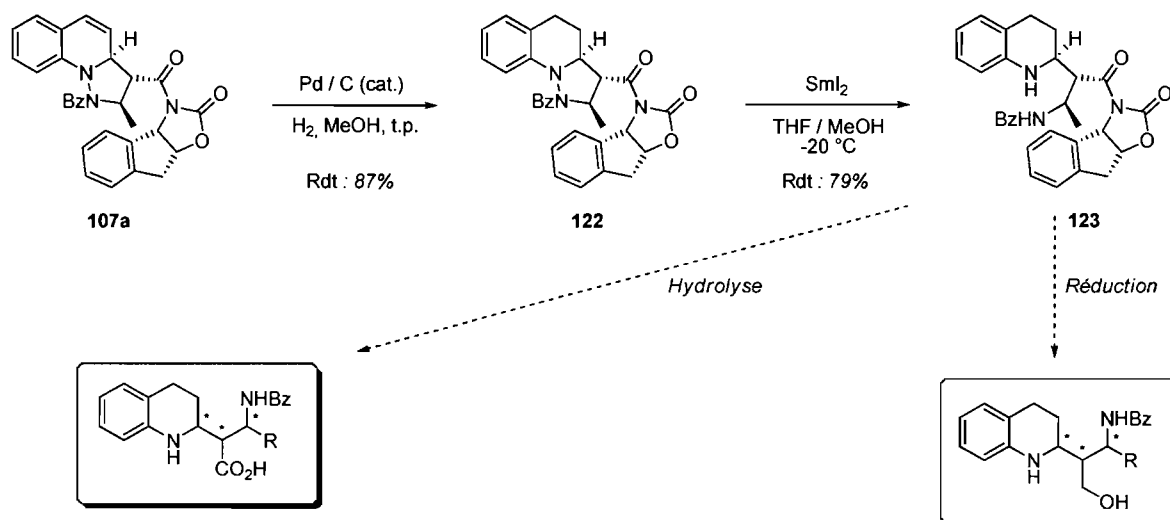


Figure 11. Accès facile à différents synthons intéressants

3.7 Conclusion

À la lumière des résultats obtenus et des connaissances actuelles, cette méthodologie représente la première cycloaddition [3+2] catalytique avec une azométhine imine. Une version diastéréosélective a été développée à l'aide d'un auxiliaire chiral. L'utilisation d'un auxiliaire chiral est utile dans les cas de faibles sélectivités, car il permet une séparation aisée des énantiomères formés en purifiant le mélange sur gel de silice. La formation sélective de trois centres asymétriques contigus dans une molécule hétérocyclique très particulière rend cette méthodologie attrayante pour la recherche en synthèse d'hétérocycles biologiquement actifs. La possibilité de cliver le lien N-N du cycle pyrazolidine et d'aboutir à la formation de tétrahydroquinolines énantiorenrichies fonctionnalisées en position 2 permet d'obtenir un synthon utile pour diverses cibles synthétiques. Cependant, puisque cette méthodologie ne peut pas encore être généralisée à un large éventail de substitutions sur le dipolarophile, des études complémentaires devront être menées en ce sens.

Comme il était intéressant de pouvoir introduire la chiralité de façon catalytique, plusieurs essais ont été effectués pour tenter d'obtenir une bonne énantiosélectivité. Pour cela, nous nous sommes basés sur les travaux rapportés par McMillan en organocatalyse. Dans le cadre de nos recherches, les rendements et les énantiosélectivités obtenus par cette

méthodologie n'ont pas été satisfaisants. De plus, les réactions mettant en jeu des ligands chiraux de type bisoxazoline n'ont pas plus permis l'atteinte des résultats escomptés.

Chapitre 4.

Cycloadditions de type homo [3+2] avec différents cyclopropanes

4.1 Introduction

Depuis bien des années, la capacité qu'a le cyclopropane à accepter et à donner des électrons est bien connue.⁵⁶ Cet attribut intéressant donne lieu à diverses utilisations du cyclopropane pour la construction de cycles utiles en synthèse organique.

Les travaux de Bone et de Perkin ont démontré la capacité des nucléophiles à faire des additions de Michael (1,4) sur des 1,1-diesters cyclopropanés.⁵⁷ Cette réactivité, semblable à celles des carbonyles α,β -insaturés, donne des produits d'homo-addition de Michael et montre qu'il est possible de considérer un caractère π significatif au lien proximal du cyclopropane.⁵⁸ La combinaison de ce caractère π significatif, due à l'énergie élevée de tension de cycle et à l'utilisation d'un acide de Lewis complexant un ou deux des esters présents, affaiblit le lien proximal du cyclopropane et permet d'imaginer des réactions catalytiques impliquant ce type de cyclopropanes. Cette technique a d'ailleurs été utilisée par Kotsuki, qui a procédé à l'homo-addition de Michael d'énolate sur des cyclopropanes 1,1-diesters catalysée par le triflate d'ytterbium (III).⁵⁹

⁵⁶ Reissig, H-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.

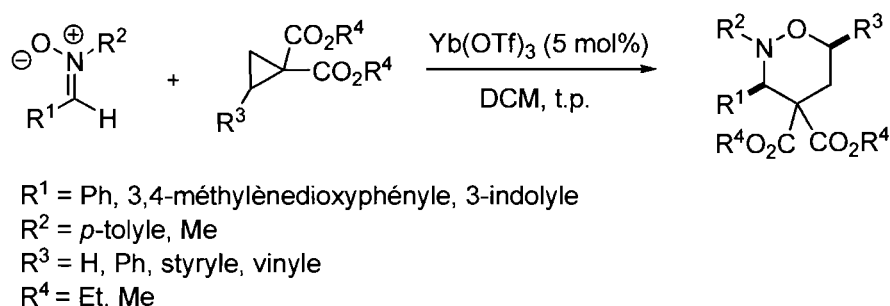
⁵⁷ a) Bone, W. A.; Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1895**, 67, 10. b) Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66. c) Corey, E. J.; Gant, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373.

⁵⁸ T.T. Tidwell. Dans *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, partie 1, Wiley: New York, 1987.

⁵⁹ Kotsuki, H.; Arimura, T.; Maruzawa, R.; Ohshima, R. *Synlett* **1999**, 650.

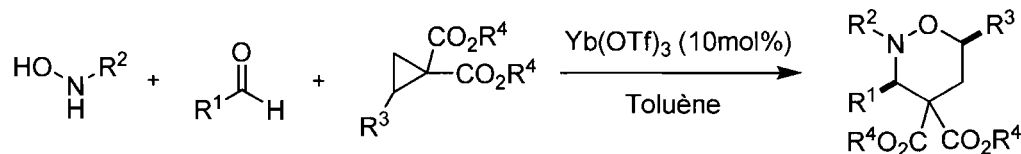
En 2003, inspirés des possibilités que présente l'activation d'un cyclopropane 1,1-diester par un acide de Lewis, Young et Kerr ont rapporté, pour la première fois, une cycloaddition de type homo [3+2] (**Schéma 21**).⁶⁰

Schéma 21. Premier exemple de cycloaddition de type homo [3+2]



L'utilisation de cette nitronne comme dipôle conduit directement à des tétrahydro-1,2-oxazines. Il est à noter que la diastéréosélectivité de cette réaction est excellente. Une fois le produit final obtenu, lequel ne résulte qu'en un seul isomère (voir stéréochimie relative au **Schéma 21**), Kerr *et al.* ont également démontré qu'il est possible d'être plus convergent dans la synthèse de motif tétrahydro-1,2-oxazine en développant une méthode formant les nitrones *in situ* (**Schéma 22**).⁶¹ Cette variante implique l'utilisation directe d'un aldéhyde, d'une hydroxylamine et du cyclopropane 1,1-diester. Une fois la nitronne formée, un acide de Lewis peut être ajouté pour activer la cycloaddition.

Schéma 22. Version à trois composantes de cycloaddition homo [3+2]



⁶⁰ Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023.

⁶¹ Young, I. S.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 139.

Quelques temps après avoir développé cette version à 3 composantes, Kerr *et al.* ont publié l'utilisation du MgI_2 anhydre comme acide de Lewis afin d'augmenter les rendements dans plusieurs cas.⁶² Cependant, l'iodure de magnésium (II) n'est pas aussi efficace que le triflate d'ytterbium (III) pour la diastéréosélectivité, car l'isomère *trans* devient un produit en quantité non négligeable dans plusieurs cas. Cette méthodologie a été appliquée pour la synthèse de la (+)-nakadomarin A.⁶³ La cycloaddition homo [3+2] a été utilisée pour établir tous les centres stéréogènes de la molécule par contrôle diastéréosélectif. Ainsi, en utilisant un cyclopropane énantiomériquement enrichi, l'information stéréogénique a été conservée et a mené à un produit énantiomériquement enrichi (**Schéma 23**).

Schéma 23. Conservation de l'excès énantiomérique en C2



Pour comprendre comment cette conservation d'information stéréogénique existe, il est important de se questionner sur le mécanisme de la réaction. Kerr en propose trois qui vont être étudiés plus attentivement à la **Figure 12** et au cours des prochains paragraphes.⁶⁰

⁶² Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8554.

⁶³ Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465.

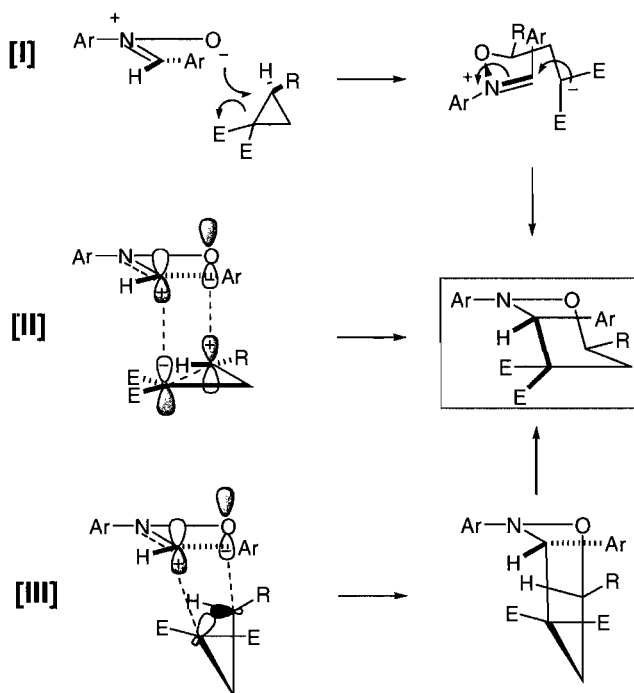


Figure 12. Mécanismes possibles entre les nitrones et les cyclopropanes diesters

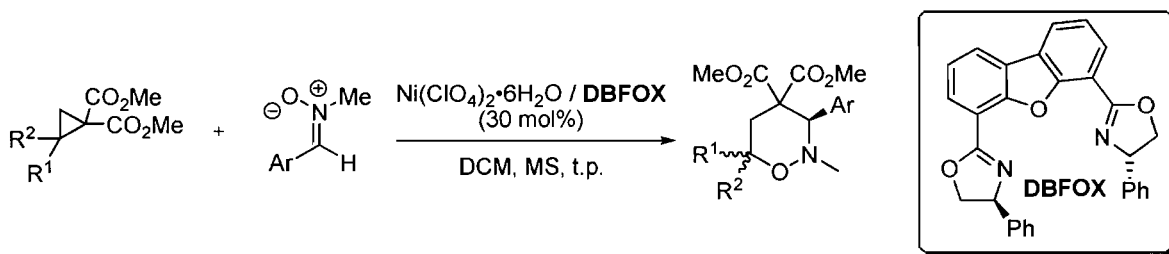
Le premier mécanisme par étape (**I**) implique une attaque S_N2 au C2 et permet la conservation de l'information stéréogénique à ce centre. Cependant, la fermeture n'est pas nécessairement diastéréosélective, mais peut l'être si les énergies des deux états de transition sont assez différentes, eux-mêmes dictés par les contraintes stériques engendrées. Le mécanisme (**II**) implique une séparation des charges du lien entre C1 et C2 sur le cyclopropane à l'état de transition pour donner une espèce dipolaire-1,3 qui réagit avec la nitrone. Cette alternative nécessite un élément qui stabilise la charge positive créée sur le C2, ce qui n'est pas toujours le cas. De plus, la séparation des charges a sûrement pour effet la perte partielle ou totale de l'excès énantiomère du produit par rapport à celle du substrat de départ.

Finalement, le mécanisme (**III**) propose une réaction totalement concertée entre la nitrone et le lien σ , dans une conformation demi-chaise. Dans ce mécanisme, il est également possible d'imaginer une conservation de l'excès énantiomère. Bien que Kerr ne sache pas

pas lequel de ces mécanismes entre en jeu dans la réaction, il a tendance à penser que (I) n'est pas propice à donner un seul diastéréoisomère tel qu'observé. Cependant, (III) semble plus approprié pour justifier ses observations.

Sur ce même sujet, Sibi a publié, en 2005, la catalyse asymétrique d'une cycloaddition homo [3+2] (**Schéma 24**).⁶⁴ Les substrats synthétisés sont essentiellement les mêmes que ceux de Kerr, sauf que, dans cette méthodologie, le triflate d'ytterbium ne s'est pas avéré le catalyseur optimal. En effet, après avoir testé quelques acides de Lewis combinés à différents ligands de type bisoxazoline, la combinaison donnant les meilleurs excès énantiomères a été le perchlorate de nickel combiné au ligand DBFOX. Cette combinaison s'est déjà montrée efficace dans d'autres méthodologies de cycloaddition utilisant la nitroène comme dipôle.⁶⁵

Schéma 24. Catalyse asymétrique pour le système nitroène-cyclopropane



Contrairement à la catalyse au triflate d'ytterbium (où seulement la formation du diastéréoisomère *cis* est observée), un ratio oscillant autour de 1/1 (*trans/cis*) est obtenu dans ce cas-ci. Les excès énantiomères obtenus pour les deux isomères sont excellents. Cependant, l'origine de ce ratio d'isomère n'est pas clairement défini par l'auteur. En ce qui a trait au mécanisme, l'auteur renvoie au trois mécanismes invoqués par Kerr (**Figure**

⁶⁴ Sibi, M. P.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764.

⁶⁵ a) Kanemasa, S.; Oderaotshi, Y.; Sakaguchi, S.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074. b) Kanemasa, S.; Oderaotshi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12355. c) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Oderaotshi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. d) Esquivias, J.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480.

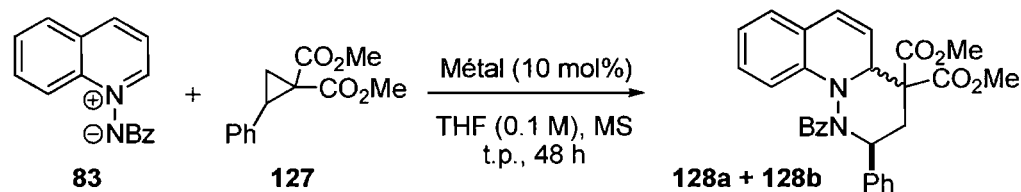
12). Il suggère que, dans le cas de la catalyse avec le perchlorate de nickel, la réaction passe par une séparation des charges réversibles pour donner le zwitterion (**II**) qui, complexé au système nickel/ligand, réagit à son tour avec le dipôle pour former les isomères finaux. Cette proposition vient précisément du fait, qu'en mettant un mélange racémique du cyclopropane (**Schéma 24**, $R^1 = Ph$) en présence du complexe métallique chiral, il est possible d'obtenir l'enrichissement de l'un des énantiomères (39% ee). Récemment, Tang *et al.* ont effectué une résolution cinétique d'un mélange racémique du cyclopropane en utilisant un système perchlorate de nickel combiné à un ligand de type FOX.⁶⁶

4.2 Optimisation de la réaction

4.2.1 Identification d'un catalyseur

Notre groupe de recherche s'intéresse grandement au développement de méthodologies de synthèses stéréosélectives d'hétérocycles. C'est pourquoi la question se posait de savoir s'il était possible d'utiliser le dipôle **83** pour les cycloadditions homo [3+2]. Quelques acides de Lewis ont donc été testés en présence d'un équivalent du cyclopropane **127** (**Tableau 13**). L'assignation de la stéréochimie des deux isomères formés sera décrite à la section 4.5 de ce chapitre.

⁶⁶ Kang, Y.-B.; Sun, X. L.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918.

Tableau 13. Catalyse par divers acides de Lewis

Entrée	Métal	Conversion (%) ^a	r. d. ^b
1	Sc(OTf) ₃	79	3.2/1
2	Yb(OTf) ₃	3	1/1
3	Cu(OTf) ₂	4	1/1
4	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	0	---
5	Ni(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	96	3.3/1
6	Mg(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	71	2.4/1
7	MgI ₂	0	---
8	---	0	---

^a Les conversions ont été calculées par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. ^b Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H.

En regardant les résultats de ces catalyseurs communs en cycloaddition, il est clair que, pour les entrées 2-4, les acides de Lewis respectifs ont donné de très faibles conversions. En vertu des résultats de Kerr et de Sibi (voir 4.1), il aurait été logique de s'attendre à une catalyse plus efficace du triflate d'ytterbium, mais il semble que l'azométhine imine utilisée se comporte assez différemment de la nitroène, laquelle est utilisée par les autres groupes de recherche. Les entrées 1 et 6 donnent, quant à elles, de bonnes conversions (> 70%). Cependant, le triflate de scandium (III) doit être utilisé dans la boîte à gants et coûte plus de 600 \$/g. Le perchlorate de magnésium hexahydraté est peu coûteux et peut être utilisé dans des conditions ambiantes, mais il est très hygroscopique (mi-solide mi-huile), et sa manipulation devient plus fastidieuse. Le perchlorate de nickel hexahydraté (entrée 5) regroupe les meilleures caractéristiques. En l'occurrence, il est très peu coûteux (0.2 \$/g) et

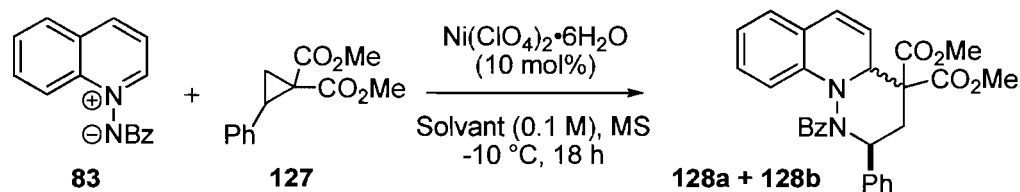
se manipule très bien dans les conditions ambiantes. Cet acide de Lewis présente également d'excellentes conversions (> 95%). Sa diastéréosélectivité, plutôt faible (3.3/1), reste cependant la meilleure observée pour les métaux testés. Il est important de noter qu'en n'utilisant aucun additif, aucune réaction n'est observée. La réaction passe donc obligatoirement par un mécanisme catalytique.

4.2.2 Effet du solvant sur la réaction

Une fois l'acide de Lewis choisi, plusieurs paramètres devaient être modifiés pour optimiser les conditions réactionnelles. La première variable étudiée a été le médium réactionnel. Puisque le **Tableau 14** ne présente qu'une source de comparaison entre les solvants, une température fixe de -10 °C a été choisie de façon aléatoire.

Tous les changements effectués au niveau du solvant n'ont pas amélioré les conversions, ni augmenté le rapport diastéréoisomère de façon significative (entrée 2). En passant au DCM, une forte diminution du rendement a été observée. Cette diminution peut être causée par une formation plus lente de l'espèce active, laquelle a nécessité une libération des molécules d'eau présentes sur le complexe métallique. En effet, il est à supposer que l'éther cyclique (THF) accélère la formation de l'espèce active en aidant cette même libération. Cette affirmation n'est bien sûr qu'une hypothèse car, en regardant d'autres éthers ou solvants nucléophiles (entrées 3-6), les résultats obtenus ne montrent aucune conversion supérieure à celles qui sont obtenues avec le DCM. Une autre hypothèse pourrait alors impliquer la complexation du THF au métal dans l'espèce active, mais aucune autre réaction n'a été effectuée pour confirmer cette hypothèse.

Pour terminer, le toluène aromatique (entrée 7) ne semble pas donner de meilleur résultat, tandis que le méthanol (entrée 8) ne donne absolument aucune conversion. La condition initiale dans le THF a donc été conservée pour le reste de l'optimisation.

Tableau 14. Effet du solvant utilisé sur la réaction

Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a	r. d. ^b
1	DCM	51	2.3/1
2	THF	94	3.3/1
3	Et ₂ O	29	2.5/1
4	MeCN	11	3.0/1
5	DME	52	2.2/1
6	MeOH	<1	---
7	Toluène	18	3.6/1
8	DMF	0	---
9 ^c	DCM	0	---
10 ^c	THF	0	---

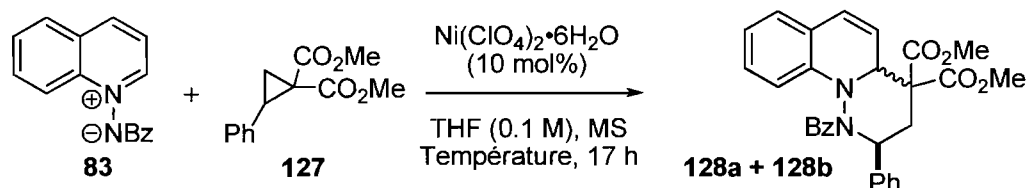
^a Les conversions ont été calculées par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. ^b Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^c Réactions de contrôle sans acide de Lewis à t.p.

4.2.3 Effet de la température sur la réaction

Puisque nous avons en main une très bonne conversion en produit désiré mais pas une très bonne diastéréosélectivité, nous avons décidé d'étudier la température comme seconde variable (**Tableau 15**). En effet, puisque les deux diastéréoisomères proviennent de deux mécanismes réactionnels différents et ont des énergies d'état de transition différentes, il serait envisageable de favoriser la formation d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre. Or, à notre grande surprise, aucun changement significatif n'a été observé dans la diastéréosélectivité en changeant la température. Ce résultat peut être expliqué de plusieurs

façons et sera discuté ultérieurement. Le seul changement observé est évidemment au niveau des conversions obtenues. Les rendements sont restés équivalents à température de la pièce, soit entre 0 °C et -10 °C. Si la température était abaissée un peu plus, à -20 °C, les rendements ont commencé à diminuer. À -40 °C, le rendement devenait très médiocre. Étant donné le rapport de 3.6/1 entre les diastéréoisomères quand le toluène est utilisé à -10 °C, l'entrée 5 du **Tableau 14** sert juste de comparaison à 0 °C afin de voir si le rendement pouvait s'améliorer. Ainsi, les conversions sont passées de 18% (3.6/1) à 32% (2.8/1). Pour conclure cette investigation, la température de la pièce s'est avérée très pratique et a donc été sélectionnée pour compléter l'optimisation.

Tableau 15. Effet de la température sur la diastéréosélectivité



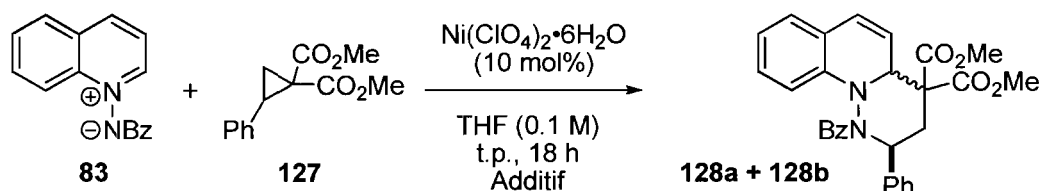
Entrée	Température (°C)	Conversion (%) ^a	r. d. ^b
1	-40	20	3.3/1
2	-20	79	3.5/1
3	-10	94	3.3/1
4	0	94	3.6/1
5 ^c	0	32	2.8/1
6	t.p.	96	3.3/1

^a Les conversions ont été calculées par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. ^b Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^c Réaction effectuée dans le toluène.

4.2.4 Effet de l'eau sur la réaction

Comme il a été proposé précédemment,⁶⁷ l'eau peut avoir une influence négative sur la réactivité du perchlorate de nickel de par son affinité à bien coordonner le métal. Cette supposition explique pourquoi le tamis moléculaire en poudre (3Å) a été utilisé depuis le début de l'investigation. Le **Tableau 16** présente l'étude de l'effet de l'eau sur la réaction.

Tableau 16. Effet de l'eau dans la réaction



Entrée	Additif	Conversion (%) ^a	r. d. ^b
1	(3Å) MS	96	3.3/1
2	---	45	2.4/1
3	H ₂ O (30 équiv.)	7	3.9/1

^a Les conversions ont été calculées par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. ^b Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H.

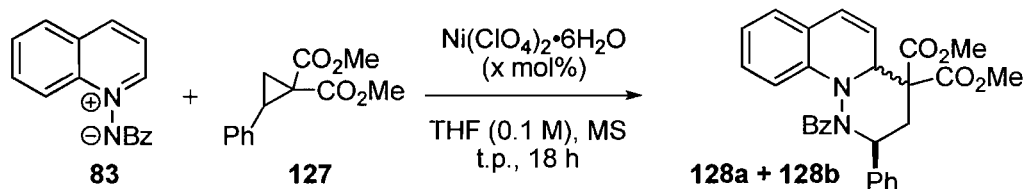
La réaction était donc optimale avec un tamis moléculaire (entrée 1). Si le tamis moléculaire était tout simplement retiré de la réaction, le rendement baissait de façon considérable. Si 30 équiv. d'eau étaient ajoutés à la réaction, la réactivité était pratiquement inhibée dans sa totalité. Le tamis moléculaire était donc essentiel à l'obtention d'un Ni (II) cationique sans ligand.

⁶⁷ Voir chapitre 3, section 3.2, p. 57.

4.2.5 Quantité de catalyseur

Du fait que la quantité de catalyseur utilisée est restée fixe à 10 mol% depuis le début de l'optimisation, une variation s'imposait pour identifier la quantité minimale requise et l'impact sur la formation des deux isomères (**Tableau 17**).

Tableau 17. Effet du pourcentage de catalyseur utilisé



Entrée	Qté. (mol%)	Conversion (%) ^a	r. d. ^b
1	2	11	3.8/1
2	5	57	3.5/1
3	10	96	3.3/1
4 ^c	10	67	2.5/1

^a Les conversions ont été calculées par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. ^b Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^c Réaction effectuée dans 50/50 (DCM/THF).

L'utilisation initiale de 10 mol% de catalyseur a été la quantité optimale désirée. En effet, en passant à 5 mol%, les rendements ont chuté aux environs de 50%; en passant à 2 mol%, ils ont chuté dans les 10%. Pour ce qui est de la sélectivité de la réaction, une légère augmentation a pu être décelée dans le rapport (3.8/1 contre 3.3/1), mais rien n'a justifié l'utilisation d'une quantité moindre de catalyseur. Pour ce qui est de l'entrée 4, effectuée dans THF/DCM (50/50), il est important de noter que toutes les espèces n'étaient pas totalement solubles au cours de la réaction. L'ylure de départ n'était pas soluble à 100% dans le THF, mais l'était totalement dans le DCM. Quant au perchlorate de nickel, il était très soluble dans le THF, mais ne l'était pas immédiatement dans le DCM (après complexation des 1,3-dicarbonyles).^{65a} L'entrée 4 élimine donc les facteurs de solubilité

des espèces confrontées l'une à l'autre, mais la diminution du rendement ne nous a pas encouragés à continuer d'utiliser cette condition, comme nous l'avions fait au chapitre 3.

4.2.6 Conversion dans le temps

Le temps utilisé (18 h) avait pour but d'assurer une entière complétion de la réaction. Il était donc intéressant d'étudier la conversion en produit désiré dans le temps, ce qui est illustré à la **Figure 13**.

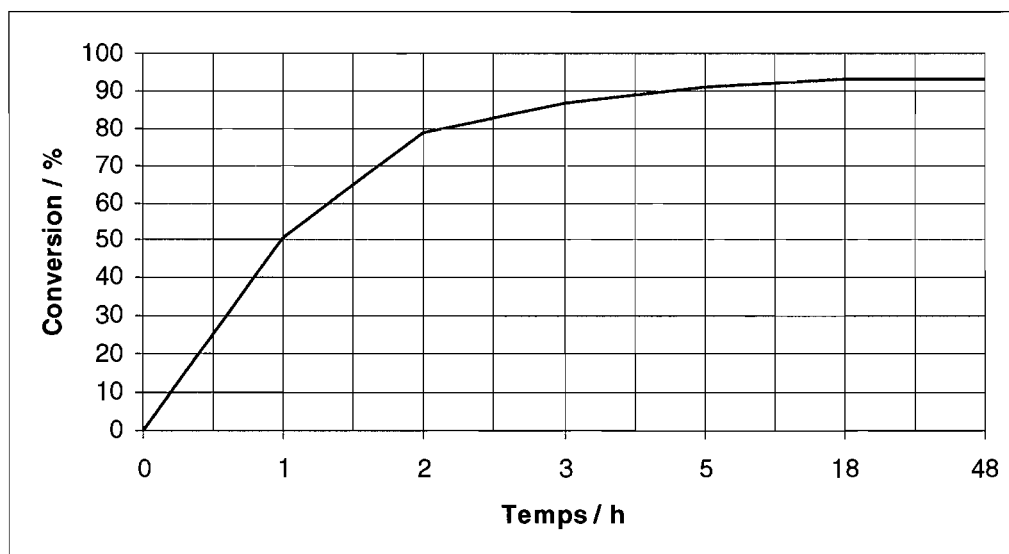
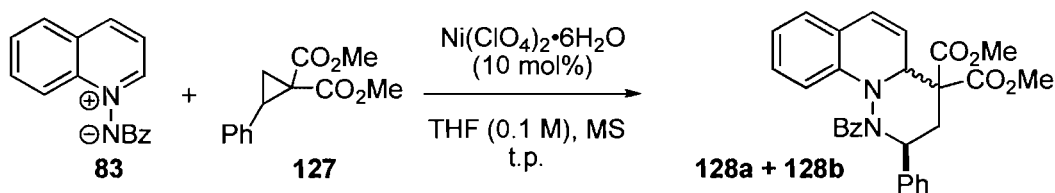


Figure 13. Étude du déroulement de la réaction dans les conditions optimales

Sur une réaction de 0.40 mmol, 0.03 mmol du mélange réactionnel a été retiré à l'aide d'une seringue à différents moments de la réaction. Ces aliquots ont ensuite été concentrés pour des analyses RMN ^1H avec la présence d'un standard interne. La réaction a été testée à différents temps réactionnels compris entre 1 h et 48 h. La **Figure 13** montre que la

majorité de la réaction s'est déroulée durant les 2 premières heures (environ 80%). De plus, en moins de 5 heures, plus de 91% du produit réactionnel a été formé. Par la suite, la réaction a diminué de vitesse à mesure que les espèces non réagies étaient moins concentrées en solution et a semblé se stabiliser à 93% entre 18 h et 48 h. Il est important de mentionner que, pour toutes les analyses faites durant cette expérience, le rapport entre les diastéréoisomères est resté stable à 3.3/1. Cette information porte à croire qu'il y a un contrôle cinétique des quantités respectives d'isomères formés, plutôt qu'un contrôle thermodynamique où un enrichissement de l'un des isomères aurait été observé.

4.3 Augmentation de la diastéréosélectivité

4.3.1 Effet des additifs fluxionnels

En 2001, Sibi a publié un nouveau concept pour l'induction de chiralité en chimie organique.⁶⁸ Il a rapporté l'utilisation de diénophiles achiraux capables d'amplifier la projection de chiralité créée dans l'environnement du ligand chiral utilisé. Au lieu de modifications longues et fastidieuses dans la synthèse des ligands chiraux, ce concept prône l'utilisation d'un relais de chiralité impliquant la synthèse de différentes molécules achirales, simples et rapidement accessibles. Ce concept très innovateur a été appliqué efficacement à diverses réactions telles que la réaction de Diels Alder,⁶⁹ la cycloaddition [3+2] avec nitrones,⁷⁰ et les cycloadditions [3+2] avec oxyde de nitrile.⁷¹ En plus d'amplifier la chiralité projetée par le ligand, l'additif fluxionnel (tel que Sibi le nomme) sert également à augmenter la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, comme le rapporte la littérature,⁷² pour une réaction de Diels-Alder avec le perchlorate de nickel et un additif fluxionnel donné, l'auteur montre un rapport entre les diastéréoisomères passant de

⁶⁸ Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8444.

⁶⁹ a) Sibi, M. P.; Zhang, R.; Manyem, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9306. b) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Nie, X.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395.

⁷⁰ Sibi, M. P.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 718.

⁷¹ Sibi, M. P.; Itoh, K.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366.

⁷² Sibi, M. P.; Manyem, S.; Palencia, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13660.

5/1 à 13/1 (*endo/exo*), et ce, en même temps que l'excès énantiomère passe de 66% à 92%. L'additif A, testé dans les mêmes conditions réactionnelles, ne donne aucune amplification et montre l'importance des groupements R₁ et R₂ de l'espèce B pour produire l'effet désiré (Figure 14).

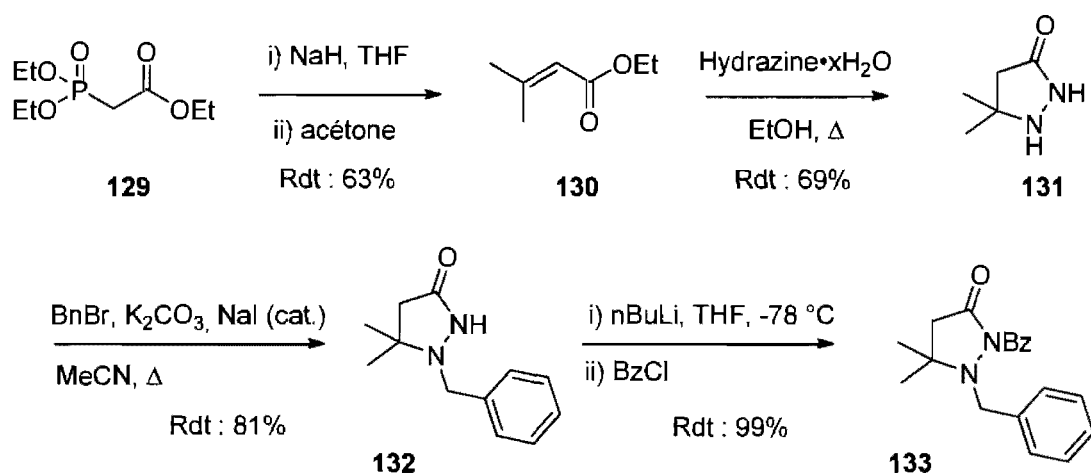


Figure 14. Additif fluxionnel

4.3.2 Synthèse et test des additifs fluxionnels

La séquence réactionnelle de la synthèse de l'additif fluxionnel en question^{69b-73} est présentée au **Schéma 25**. Cette séquence est très pratique, car elle permet, par des intermédiaires communs (**131** et **132**), de diverger vers différents additifs fluxionnels si des résultats positifs étaient observés.

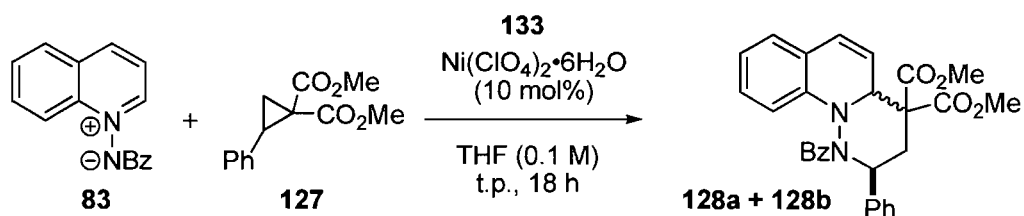
Schéma 25. Synthèse typique des additifs fluxionnels



⁷³ Faller, J. W.; Fontaine, P. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1912.

Le **Tableau 18** montre que, pour les entrées 1 et 2, une quantité sur-stœchiométrique ou stœchiométrique a conduit à de très faibles rendements, probablement à cause d'une complexation préférentielle de l'additif avec le nickel qui sature les sites réactionnels du métal. En utilisant 10 mol% de l'additif **133** (entrée 3), il y a eu une amélioration dans la formation de produit final (56% de rendement). Cependant, l'hypothèse selon laquelle le rapport entre les diastéréoisomères augmenterait est invalidée, car un rapport totalement identique (3.3/1) a été obtenu. À l'entrée 4, tout comme Sibi l'a fait dans ses publications, le dichlorométhane a été utilisé, dans l'espoir que ce solvant non complexant donnerait de bons résultats. Or, le rendement de 33% avec un rapport diastéréoisomère de 1.4/1 n'a présenté aucun indice d'une amélioration et nous avons donc abandonné les investigations dans cette direction.

Tableau 18. Effet de l'additif fluxionnel sur la diastéréosélectivité



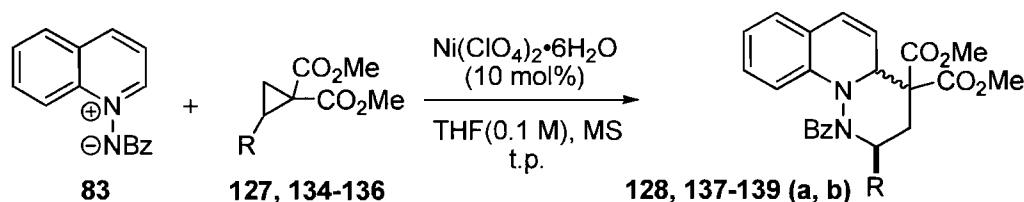
Entrée	Additif 133	Conversion (%) ^a	r.d. ^a
1	200	0	---
2	100	7	3.0/1
3	10	56	3.3/1
4 ^b	10	33	1.4/1

^a Les conversions et les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. ^b Réaction effectuée dans le DCM.

4.4 Diversité de la réaction

Maintenant que la réaction était optimisée, la diversité de la réaction a été étudiée en faisant varier la nature du cyclopropane (**Tableau 19**) et de l'ylure (**Schéma 26**). Tout d'abord, une question se posait: que se passerait-il avec la diastéréosélectivité si la densité électronique du lien cyclopropane était modifiée en changeant le groupement phényle? En substituant le phényle en *para* par un groupement électrodonneur (**Tableau 19**, entrée 2), la réactivité est conservée tout en augmentant la diastéréosélectivité. Si la position *para* est substituée par un groupement électroattracteur (entrée 3), aucun changement majeur ne semble intervenir au niveau de la sélectivité. À première vue, la stabilisation de la charge positive, qui se développe en α du phényle par le bris du lien C-C, entraîne une plus grande stabilité, mais, à ce stade de la recherche, il semble plus sage de penser que l'encombrement stérique joue un rôle plus important. L'utilisation d'un cyclopropane 1,1-diester non substitué (entrée 4) montre une réactivité plus faible, et il est nécessaire d'augmenter la quantité de **136** pour obtenir un rendement isolé intéressant. Cette entrée représente un cas limite par l'absence de stabilisation durant le bris du lien et il est maintenant possible de penser que plusieurs substitutions aliphatiques sont accessibles.

Tableau 19. Diversité des cyclopropanes utilisés

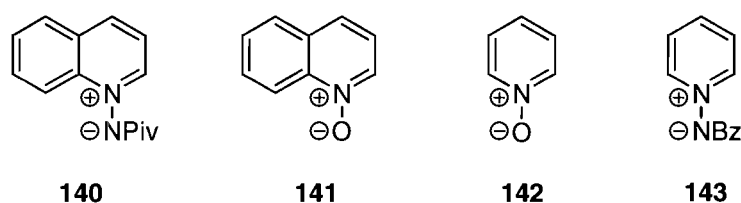


Entrée	R	Yield (%)	r. d. ^a
1	Ph (127)	90 (128a,b)	3.3/1
2	(4-MeO)Ph (134)	93 (137a,b)	5.1/1
3	(4-F)Ph (135)	93 (138a,b)	3.4/1
4b	H (136)	58 (139)	---

^a Les rapports diastéréoisomères ont été calculés par RMN ¹H. ^b 10 équiv. de cyclopropane utilisé. Réaction chauffée à 60 °C pour 48 h.

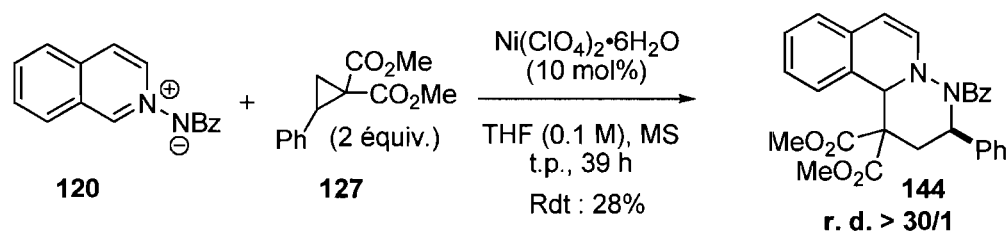
Le **Schéma 26** présente les ylures qui ont été étudiés. Néanmoins, aucun d'entre eux n'a donné la formation de produit final. L'ylure **140** semble trop encombré alors que, la nitronne **141** ne semble pas réactive par rapport à **83**. Le bris d'aromaticité semble énergétiquement trop demandant pour les ylures **142** et **143**.

Schéma 26. Substrats non efficaces dans les conditions testées



L'utilisation de l'ylure de *N*-benzoyliminoisoquinolinium (**Schéma 27**) dans la réaction homo [3+2] donne un rendement isolé très faible, mais montre une diastéréosélectivité exceptionnelle. Seulement un des diastéroisomères est observé par RMN ^1H . Aucune analyse cristallographique n'a pu être effectuée jusqu'à présent, et la stéréochimie relative reste inconnue. Cette diastéréosélectivité élevée permet de penser qu'il y a place à exploiter cette azométhine imine aromatique (**120**) pour la formation sélective d'hétérocycles (tels que **144**) dans des rendements plus élevés.

Schéma 27. Cycloaddition avec l'ylure de *N*-benzoyliminoisoquinolinium



4.5 Informations mécanistiques

4.5.1 Stéréochimie relative obtenue

Il a été possible de procéder à une analyse cristallographique des diastéréoisomères purifiés (**128a** et **128b**). La **Figure 15** permet d'observer le maillon du cristal correspondant au diastéréoisomère minoritaire. Fait intéressant, il semble que, pour minimiser les effets stériques dûs au méthyle ester opposé à l'hydrogène en position 2 de la dihydroquinoline (soit celui qui est axial en conformation chaise), la molécule préfère adopter la conformation bateau, dans laquelle le méthyle ester du haut devient équatorial et celui du bas entre en interaction 1,3-diaxiale avec le phényle adjacent. Ces deux derniers adoptent eux-mêmes une conformation qui place les orbitales π face à face de manière à minimiser l'interaction *syn*-pentane, laquelle est défavorable.

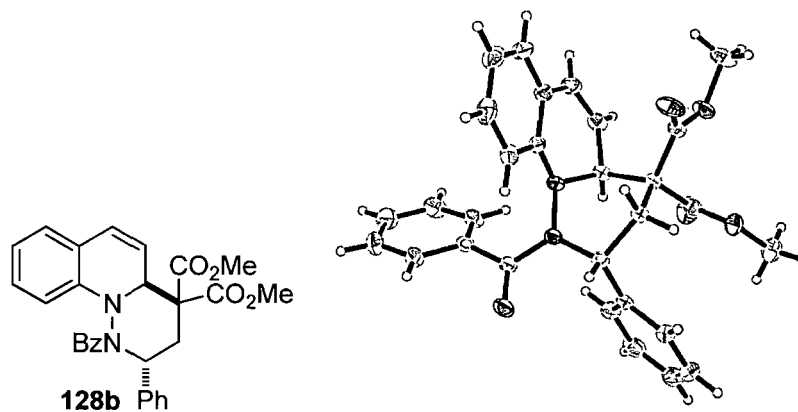


Figure 15. Représentation ORTEP du diastéréoisomère minoritaire **128b**

Maintenant, en observant le maillon du diastéréoisomère majoritaire (**Figure 16**), il existe cette même préférence en conformation bateau pour le nouveau cycle formé. Elle peut s'expliquer, soit par des facteurs stériques entre ce même méthyl ester et la quinoline, soit par des facteurs électroniques, c'est à dire la répulsion des doublets libres d'électrons de l'azote de la quinoline et de ceux qui sont présents dans le méthyl ester.

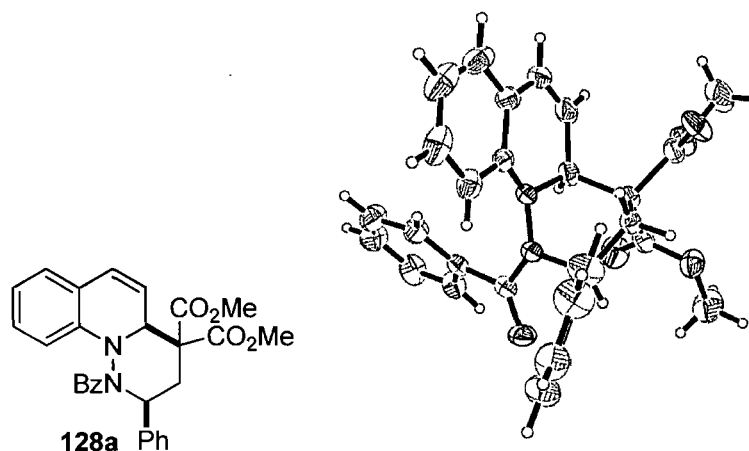


Figure 16. Représentation ORTEP du diastéréoisomère majoritaire du produit **128a**

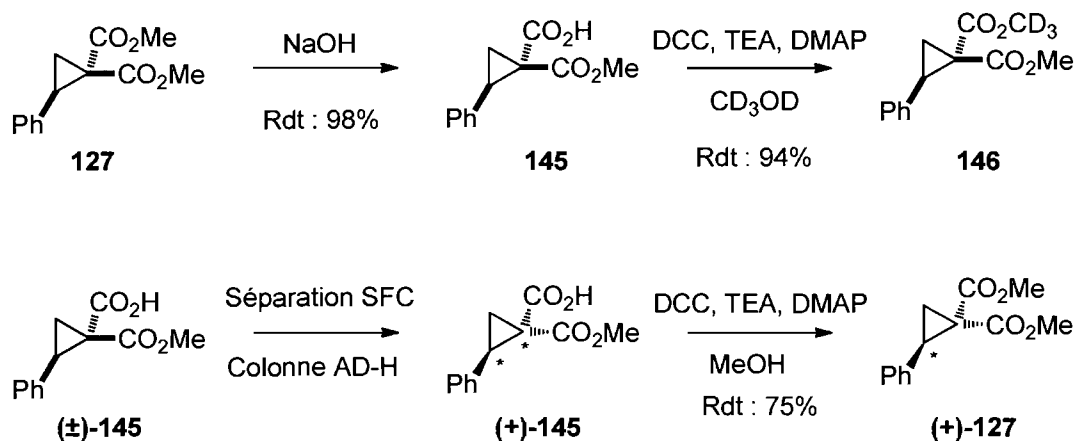
4.5.2 Synchronicité de la réaction

Il a été possible d'effectuer une étude mécanistique de la réaction en marquant au deutérium un des deux esters (**146**) du cyclopropane. Un cyclopropane énantio pur ((+)-**127**) à également été utilisé. Leur synthèse respective est présentée au **Schéma 28**. La séparation par SFC du cyclopropane hydrolysé constitue la voie la plus rapide et la plus efficace pour obtenir le cyclopropane (+)-**127**⁷⁴ en comparaison avec les méthodes précédemment utilisées dans la littérature.⁷⁵

⁷⁴ Les deux énantiomères sont séparés par chromatographie préparative chirale (SFC) utilisant les conditions : (Chiralpak AD-H 220 mm, 3% isopropanol/CO₂, 3 mL/min, 210 bar, t.p.), T_r = 5.4 min et 7.6 min.

⁷⁵ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.

Schéma 28. Synthèse des cyclopropanes modèles



L'utilisation de **146** dans la réaction d'homo [3+2] a mené à un mélange 1/1 pour le carbone portant les deux esters (**Figure 17, 147-148**). L'utilisation du produit final **128a** pur, soumis aux conditions réactionnelles, ne démontre aucune formation de **128b**. Il n'y a donc pas d'équilibre thermodynamique qui se produit au cours de la réaction, ce qui peut expliquer le ratio constant de 3.3/1. Ces deux résultats indiquent clairement que la réaction ne passe pas par un mécanisme concerté. L'utilisation du cyclopropane énantio pur **(+)-127** pour la cycloaddition homo [3+2] a entraîné une conservation totale de l'information stéréogénique (**Figure 17**). Ce résultat élimine la possibilité d'une ouverture du cyclopropane par l'acide de Lewis, car il aurait engendré une racémisation partielle ou complète au centre en α du phényle.

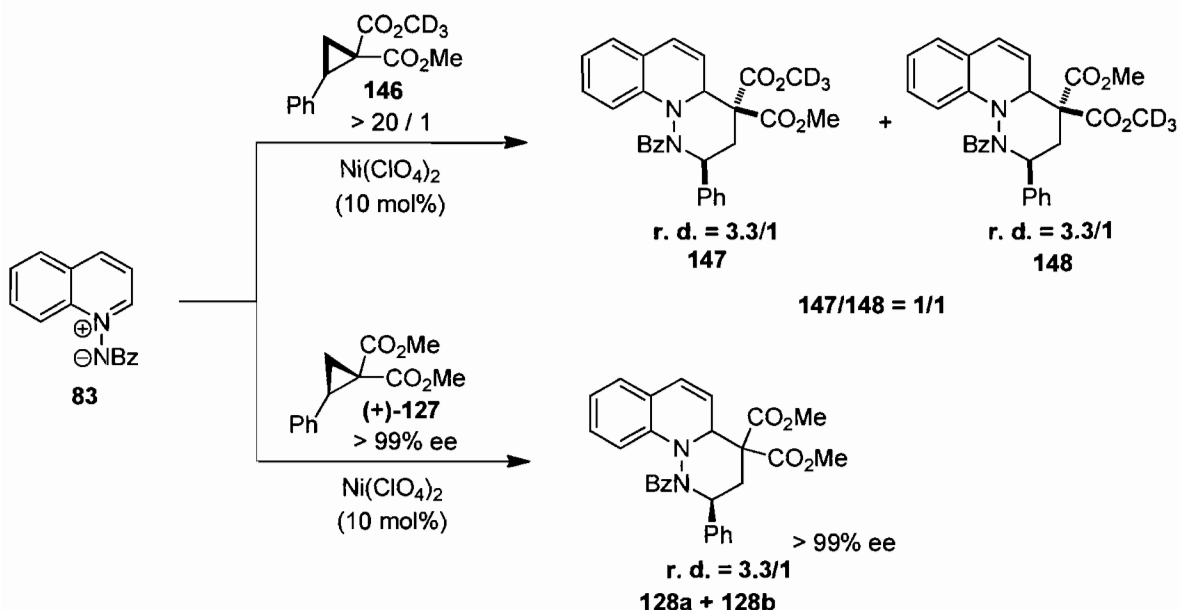


Figure 17. Informations mécanistiques

4.5.3 Mécanisme proposé

Une fois ces informations mécanistiques en main, il était possible de proposer un mécanisme raisonnable pour cette réaction. Après activation du cyclopropane par le perchlorate de nickel, il y a eu une attaque nucléophile de l'azote portant la charge négative, inversant ainsi le centre stéréogénique du cyclopropane. La durée de vie relativement longue de l'anion ainsi formé a permis une fermeture de celui-ci sur les deux faces du quinolinium et a mené aux diastéréoisomères formés durant la réaction. Ceci revient au mécanisme (I) proposé par Kerr (**Figure 12**). D'autres auteurs ont proposé ce mécanisme pour des réactions similaires d'addition sur des cyclopropanes.^{76a,b}

⁷⁶ a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. b) Wnapun, D.; Van Gorp, K. A.; Mosey, N. J.; Kerr, M. A.; Woo, T. K. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1752.

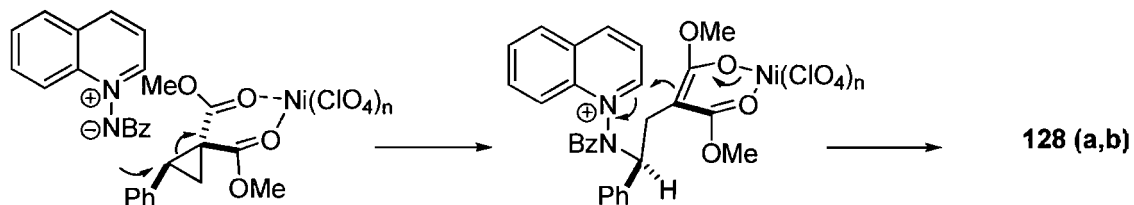


Figure 18. Mécanisme proposé

Les proportions de **128a** et **128b** pourraient probablement provenir de facteurs stériques engendrés lors de la fermeture de l'anion pour former le cycle. En regardant les conformations bateau (voir **Figure 15** et **Figure 16**) des deux produits formés après l'attaque du nucléophile (**Figure 19**), nous avons observé que, dans chaque cas, une des conformations est défavorisée par le développement d'une interaction 1,3-diaxiale entre le substituant phényle et un des deux esters. La conformation la moins énergétiquement élevée a conduit au produit final majoritaire.

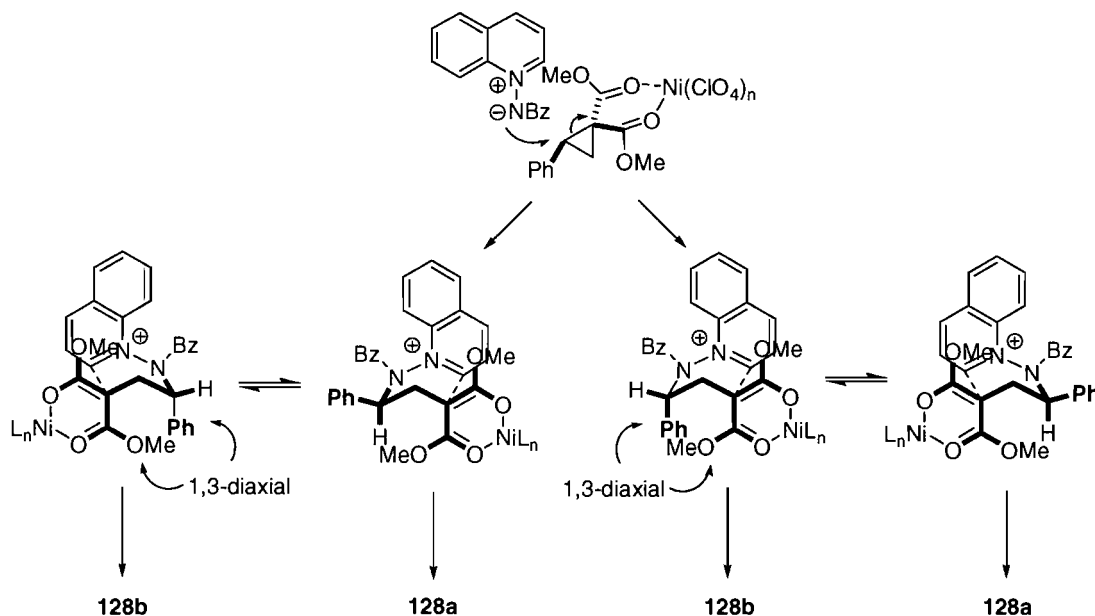


Figure 19. Mécanisme réactionnel proposé

4.6 Conclusion

Nous avons effectué la première addition homo [3+2] à partir d'azométhine imine. Une diastéréosélectivité maximale de 5.1/1 et des rendements atteignant 93% ont été obtenus en partant de l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium (**83**). Des conditions standard ont été établies suite à l'optimisation de plusieurs paramètres. Une analyse cristallographique a confirmé la stéréochimie relative des isomères formés, mais, malgré une brève étude de la diastéréosélectivité en fonction de la densité électronique du lien impliqué dans la cycloaddition, nous n'avons pas été en mesure de mieux expliquer le mécanisme. Cependant, une étude mécanistique impliquant le marquage au deutérium d'un des esters a démontré la formation par étape des liens formés durant la réaction. De plus, l'utilisation d'un cyclopropane énanti enrichi a mené à la formation d'un produit final énanti enrichi par inversion du centre stéréogénique lors de l'attaque de la charge négative provenant de l'ylure. Ce chapitre a fait l'objet d'une publication,⁷⁷ grâce aux travaux subséquents de Sébastien Goudreau et de Lucie Zimmer, membres du groupe Charette.

Cette méthodologie permet la formation sans précédent d'un tricycle particulier incluant un noyau dihydroquinoline et un noyau pipérazine. Elle pourrait intéresser la recherche incessante de nouvelles molécules ayant des propriétés bioactives. En effet, l'utilisation d'un ylure de *N*-benzoyliminoisoquinolinium permet d'obtenir une diastéréosélectivité parfaite, et c'est pourquoi il est essentiel de pousser la recherche afin de démontrer l'utilité de ce nouvel outil synthétique.

⁷⁷ Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689.

Chapitre 5.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon ou d'azote dans de la verrerie séchée pendant 8 heures à l'étuve à 120 °C (ou à la flamme) et refroidie sous courant d'argon (ou d'azote) en utilisant les techniques standard. Tous les produits utilisés proviennent de Sigma-Aldrich, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals et sont de « qualité réactif ». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire. Les solvants courants proviennent de VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés (sauf avis contraire) et renvoient aux produits purs isolés après chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits ont été détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse de l'acide phosphomolybdique (PMA), solution d'anisaldehyde ou solution de ninhydrine. Les chromatographies flash sur silice ont été faites en utilisant un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz). Les déplacements chimiques ont été exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, puis la multiplicité, la (ou les)

constante(s) de couplage, l'intégration, et l'assignation. Tous les systèmes ont été analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type COSY, HMQC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur d'un détecteur UV. Dans tous les cas, les valeurs obtenues ont été rapportées selon le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et n'ont pas été corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes ont été exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été 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 de la pièce dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration a été exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute résolution sont déterminés par la technique d'impact électronique (ESI). Les spectres de masse de basse résolution ont été effectués sur un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur de masse avec une source APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

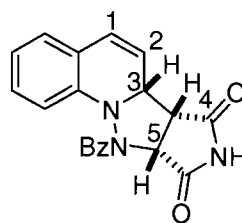
Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre du présent mémoire sont décrits à l'**Annexe 1**. En accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation est écrite en anglais pour être conforme avec les articles publiés ou à paraître.

Annexe 1***Experimental Section***

Chapter 2

Compounds **80**, **81** and **83** were prepared according to literature procedures.⁷⁸ Anal. calcd for *N*-Benzoyliminoquinolinium ylide (**83**) C₁₆H₁₂N₂O: C, 77.40; H, 4.87; N, 11.28. Found: C, 77.15; H, 4.74; N, 11.17. Compound **94** was prepared according to literature procedures.⁷⁹

(6a*R*,6b*S*,9a*S*)-10-benzoyl-9a,10-dihydro-6a*H*-pyrrolo[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-7,9(6b*H*,8*H*)-dione (84**)**

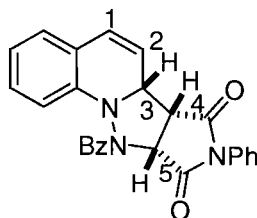


Compound **83** (200 mg, 0.805 mmol) was dissolved in dry DCM (8 mL) at rt under argon atmosphere. Maleimide (388 mg, 3.97 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 67 h at rt. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (R_f : 0.29 in 30% EtOAc/DCM) to afford compound **84** as a yellow solid in a single diastereomer. Isolated yield (275 mg, 99%); m.p.: 185-188 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 11.06 (s(br), 1H_{NH}) 7.76-7.72 (m, 2H_{Ar}) 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H_{Ar}) 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H_{Ar}) 7.08 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H_{Ar}) 6.99-6.91 (m, 2H_{Ar}) 6.80 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H_{Ar}) 6.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H₁) 5.95 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H₂) 5.61 (s(br), J = 5.6 Hz, 1H₅) 4.43 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H₃) 3.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H₄); RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 173.5, 173.3, 173.1, 142.3, 132.9, 132.4, 130.4, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.6, 123.3, 122.4, 120.2, 114.1, 62.9, 60.2, 54.3; IR (neat) 3386, 2936, 2519, 2342, 2066, 1705, 1645, 1321, 1190, 981 cm⁻¹; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₂₀H₁₅N₃O₃ (M+H)⁺: 346.1186 *m/z*, Found: 346.1196 *m/z*.

⁷⁸ Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119.

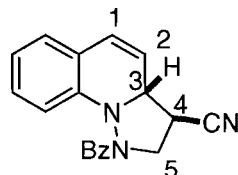
⁷⁹ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988** *110*, 1238.

(6a*R*,6b*S*,9a*S*)-10-benzoyl-8-phenyl-9a,10-dihydro-6a*H*-pyrrolo[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-7,9(6b*H*,8*H*)-dione (85)



Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry DCM (2 mL) at rt under argon atmosphere. *N*-phenylmaleimide (52 mg, 0.30 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at rt. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting 100% DCM to 1% MeOH/99% DCM to afford compound **85** as a yellow oil (54 mg, 64%) in a single diastereomer. R_f 0.44 (3% MeOH / DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H_{Ar}) 7.50 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.39-7.30 (m, 3H_{Ar}) 7.29-7.23 (m, 3H_{Ar}) 7.20 (td, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.02 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H_{Ar}) 6.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H_1) 6.41-6.37 (m, 2H_{Ar}) 6.12 (d(br), $J = 7.4$ Hz, 1H_5) 6.00 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H_2) 4.29 (dd, $J = 7.7, 5.4$ Hz, 1H_3) 3.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H_4); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 172.3, 172.1, 141.9, 131.9 (2C), 131.8, 131.0, 130.1 (2C), 128.8, 128.8, 128.7, 128.0 (2C), 127.6, 127.2, 126.1 (2C), 122.7, 121.8, 119.8, 113.8, 62.7, 58.5, 51.6; IR (neat) 1720, 1663, 1484, 1382, 1190, 758 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.1 m/z , Found: 422.2 m/z .

(3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carbonitrile
(86a) (major diastereomer)

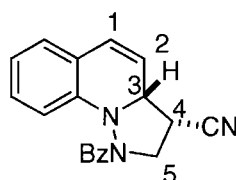


Procedure A (Non-Catalyzed): Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry DCM (1 mL) at rt under argon atmosphere. Acrylonitrile (66 μ L, 1.0 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 1 h at 100 $^{\circ}$ C in a microwave oven. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting 6% MeOH/94% DCM, to afford compounds **86a** and **86b** as an orange oil of a 2.5/1 diastereomeric mixture (46 mg, 81%).

Procedure B (Catalyzed): Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) and CuCl (2 mg, 0.02 mmol) were dissolved together in dry DCM (1 mL) at rt under argon atmosphere. Acrylonitrile (66 μ L, 1.0 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 48 h. The solution was diluted in DCM (10 mL) and extracted with water (3 mL) and brine (1 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compounds **86a** and **86b** (58 mg, 95%) as an orange oil of the 8/1 diastereomeric mixture (yield calculated by ^1H NMR with trimethoxybenzene as an internal standard). The residue was purified by flash chromatography, eluting 100% DCM to 2% MeOH/98% DCM to afford both diastereomers as a single product. Both enantiomers of **86a** were separated by analytical HPLC using: Chiralpak AD-H column, 70% Hexane/30% *i*PrOH at 1 mL/min. R_t : 12.28 and 18.35 min. **86a**: Yellow oil; R_f 0.51 (4% MeOH/DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.77 (m, 2 H_{Ar}), 7.46 (tt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1 H_{Ar}), 7.34 (t(br), $J = 7.4$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.26 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H_{Ar}), 7.16 (d(br), $J = 8.0$ Hz, 1 H_{Ar}), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H_{Ar}), 7.00 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H_{Ar}), 6.76 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H_1), 5.88 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1 H_2), 4.99 (t(br), $J = 9.6$ Hz, 1 H_5), 4.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H_3), 3.50-3.45 (m,

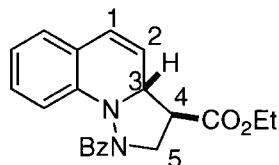
(1H₄), 3.38 (dd, $J = 11.9, 5.4$ Hz, 1H₅); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 141.5, 132.7, 132.0, 130.6, 129.6, 128.8 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 123.3, 122.9, 118.7, 118.6, 113.5, 61.7, 47.0, 36.7; IR (neat) 3057, 2242, 1647, 1483, 1448, 1356, 1215, 909, 726 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₉H₁₅N₃O [M+H]⁺ : 302.1 m/z , Found: 302.2 m/z .

(3*R*,3*aR*)-1-benzoyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carbonitrile (86b) (minor diastereomer)



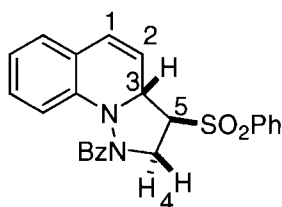
Procedures are the same as for compound **86a**. Compound **86b**: Colorless oil; R_f 0.62 (4% MeOH/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.78 (m, 2H_{Ar}) 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H_{Ar}) 7.23 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.10-7.05 (m, 2H_{Ar}) 6.98 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.55 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H₁) 6.07 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H₂) 4.68 (s(br), 1H₅) 4.05 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H₃) 3.57 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H₄) 3.25-3.18 (m, 1H₅); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 140.7, 131.7, 130.8, 129.5, 127.7 (2C), 127.7 (2C), 127.2, 127.0, 122.4, 121.4, 119.0, 117.1, 113.1, 76.4, 62.8, 34.1; IR (neat) 3059, 2243, 1650, 1484, 1453, 1354, 1239, 913, 728 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₉H₁₅N₃O [M+H]⁺: 302.1 m/z , Found: 302.2 m/z .

Ethyl (3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (87a) (major diastereomer)



Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry DCM (2 mL) at rt under argon atmosphere. Methyl crotonate (132 μ L, 1.25 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 4 h at 140 °C in a microwave oven. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting 40% EA/60% hexane to afford compound **87** as a yellow oil (66 mg, 95%) in a mixture of 2 diastereomers (5.6/1). Compound **87a**: R_f 0.40 (40% EA/60% hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H_{Ar}) 7.47-7.29 (m, 3H_{Ar}) 7.17 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H_{Ar}) 6.92 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.45 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 6.00 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H_2) 4.65 (s(br), 1H_5) 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) 4.07 (s(br), 1H_3) 3.54 (t(br), $J = 10.6$ Hz, 1H_5) 3.35-3.27 (m, 1H_4) 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 171.2, 142.8, 133.8, 131.3, 129.9, 128.6 (2C), 128.1 (3C), 127.5, 126.5, 122.8, 122.6, 114.0, 62.6, 61.6, 51.1, 46.0, 14.4; IR (neat) 3057, 2979, 1727, 1644, 1483, 1449, 1371, 1234, 1182, 1033 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.2 m/z , Found: 349.2 m/z . Compound **87b** was not isolated as a single diastereomer.

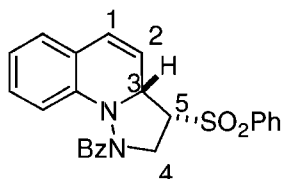
(3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline (88a**) (major diastereomer)**



Compound **83** (200 mg, 0.805 mmol) was dissolved in dry DCM (8 mL) with phenylvinylsulfone (403 mg, 2.40 mmol) at rt under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at rt. Concentration of the reaction mixture afford compounds **88a** and **88b** as a mixture of 2 diastereomers (5.6/1, calculated by H^1NMR). The residue was purified by flash chromatography, eluting 20% EA/80% petroleum ether to isolate the major diastereomer **88a** as a yellow oil (161 mg, 48%). Compound

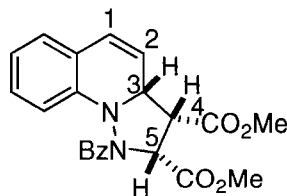
88a: R_f 0.21 (40% EA/60% petroleum ether); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s(br), 2H_{Ar}) 7.76-7.66 (m, 3H_{Ar}) 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H_{Ar}) 7.46-7.25 (m, 3H_{Ar}) 7.17 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.05-6.97 (m, 2H_{Ar}) 6.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H_{Ar}) 6.40 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H_1) 5.78 (s(br), 1H_2) 4.92 (s(br), 1H_3) 4.37 (s(br), 1H_4) 3.94 (td, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H_5) 3.31 (s(br), 1H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 142.0, 138.1, 134.5, 133.0, 131.4, 130.1, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 126.7, 123.0, 122.4, 122.0, 113.8, 70.5, 60.4, 44.4; IR (neat) 3060, 2974, 2250, 1639, 1447, 1302, 1146, 1085, 908, 727; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 417.1195 m/z . Found: 417.1270 m/z .

(3*R*,3*aR*)-1-benzoyl-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline
(88b) (minor diastereomer)



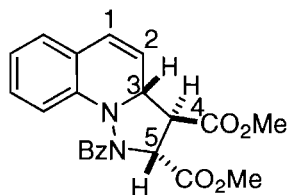
Compound **88b**: colorless oil; R_f 0.19 (40% EA/60% hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.74 (m, 4H_{Ar}) 7.69-7.61 (m, 1H_{Ar}) 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H_{Ar}) 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H_{Ar}) 7.30-7.23 (m, 1H_{Ar}) 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H_{Ar}) 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H_1) 6.04 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H_2) 4.70-4.61 (m, 1H_3) 4.47 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 1H_5) 4.12 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1H_4) 3.28 (dd, $J = 12.4, 8.0$ Hz, 1H_4)

Dimethyl (2*S*,3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline-2,3-dicarboxylate (89**)**



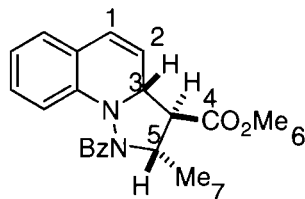
Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry DCM (2 mL) at rt under argon atmosphere. Dimethyl maleate (125 μ L, 0.997 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 100 $^{\circ}$ C in a microwave oven. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting 100% DCM to 2% MeOH/98% DCM to afford compound **89** as a yellow oil (48 mg, 61%) in a single diastereomer. R_f 0.15 (100% DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.88 (m, 2 H_{Ar}) 7.43 (tt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1 H_{Ar}) 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H_{Ar}) 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H_{Ar}) 7.16 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.5$ Hz, 1 H_{Ar}) 6.89 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H_{Ar}) 6.80 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H_{Ar}) 6.50 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H_1) 5.77 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1 H_2) 5.49 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H_5) 4.45 (ddd, $J = 6.9, 5.0, 1.0$ Hz, 1 H_3) 3.81 (dd, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 1 H_4) 3.67 (s, 3H) 3.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 170.1, 168.6, 143.1, 133.1, 131.5, 129.8, 128.8 (2C), 128.6, 128.2 (2C), 126.7, 121.5, 121.2, 118.8, 114.3, 62.8, 60.7, 55.2, 52.6, 51.9; IR (neat) 3027, 2950, 2252, 1763, 1737, 1643, 1346, 1198, 1175, 909, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 393.1455 m/z , Found: 393.1445 m/z .

Dimethyl (2*R*,3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline-2,3-dicarboxylate (90**)**



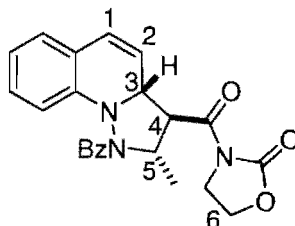
Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry DCM (2 mL) at rt under argon atmosphere. Dimethyl fumarate (144 mg, 0.999 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 100 °C in a microwave oven. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting 100% DCM to 2% MeOH/98% DCM to afford compound **90** as a yellow oil (35 mg, 45%) in a single diastereomer. R_f 0.26 (100% DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.86 (m, 2 H_{Ar}) 7.44 (tt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H_{Ar}) 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H_{Ar}) 7.21-7.13 (m, 2 H_{Ar}) 7.00 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1 H_{Ar}) 6.91 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H_{Ar}) 6.46 (d, $J = 9.8$, 1 H_1) 5.93 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1 H_2) 5.70 (d, $J = 7.4$, 1 H_5) 4.04 (dd, $J = 10.0, 5.3$ Hz, 1 H_3) 3.79 (s, 3H) 3.75 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1 H_4) 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 170.3, 169.9, 141.8, 132.4, 131.4, 129.2, 128.7(2C), 127.8(2C), 127.3, 126.8, 122.6, 122.1, 121.2, 115.2, 63.2, 60.4, 54.0, 52.8, 52.7; IR (neat) 2953, 1735, 1656, 1436, 1339, 1226, 1006, 730 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1 m/z , Found: 393.2 m/z .

Methyl (2*R*,3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (91)



Compound **83** (50 mg, 0.20 mmol) was dissolved in dry DCM (2.0 mL)/DCE (0.5 mL) at rt under argon atmosphere. Methyl crotonate (0.11 mL, 1.0 mmol) was then added in one portion, and the reaction mixture was stirred for 3 h at 140 °C in a microwave oven. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting 20% EA/80% hexane to afford compound **91** as a yellow oil (36 mg, 58%) in a single diastereomer. R_f 0.23 (20% EA/80% hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.79 (m, 2H_{Ar}) 7.40 (tt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.31 (t(br), $J = 7.2$ Hz, 2H_{Ar}) 7.13 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.99 (dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H_{Ar}) 6.88 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H_{Ar}) 6.45 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.96 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H_2) 4.93-4.79 (m, 1H_5) 4.15 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H_3) 3.77 (s, 3H_6) 3.09 (dd, $J = 10.5, 7.6$ Hz, 1H_4) 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 171.0, 143.6, 133.6, 130.7, 129.2, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.2, 126.3, 122.2, 121.9, 121.7, 114.4, 62.1, 58.4, 57.1, 52.2, 21.2; IR (neat) 3057, 2953, 1731, 1642, 1364, 1282, 1165, 1012, 757 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.2 m/z , Found: 349.2 m/z .

3-[(2*R*,3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl-1,3-oxazolidin-2-one (95**)**

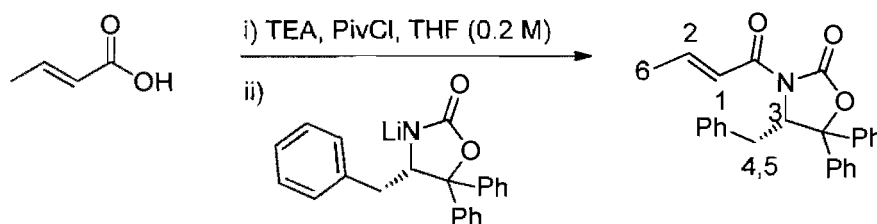


Compound **83** (150 mg, 0.604 mmol), oxazolidinone **94** (93 mg, 0.60 mmol), nickel perchlorate hexahydrate (22 mg, 0.060 mmol) and molecular sieves (3Å) were dissolved together in dry DCM (6 mL) at rt under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography, eluting 70% EtOAc/petroleum ether to afford compound **95** as an orange solid (172 mg, 71%) in a single diastereomer. R_f 0.29 (70% EtOAc/30% petroleum ether); m.p.: 143 °C-145 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H_{Ar}) 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H_{Ar}) 7.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H_{Ar}) 6.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H_{Ar}) 6.86 (td, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H_{Ar}) 6.43 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.79 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H_2) 4.91 (s(br), 1H_3) 4.66 (dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H_4) 4.47 (s(br), 1H_5) 4.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H_6) 4.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H_6) 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_{Me}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 171.4, 153.2, 143.9, 134.1, 131.0, 129.6, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 126.9, 122.0, 121.6, 121.2, 114.3, 64.3, 62.1, 59.7, 56.5, 43.2, 21.3; IR (neat) 2985, 2924, 2245, 1776, 1687, 1643, 1385, 1299, 1218, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 404.1532 m/z , Found: 404.1605 m/z .

Chapter 3

Compounds **96**, **98** and **99** were prepared according to literature procedures.⁸⁰ Compound **101** was prepared according to literature procedures.⁸¹ Compound **109** was prepared according to literature procedures.⁸² Compound **111** was prepared according to literature procedures.⁸³ Compound **120** was prepared according to literature procedures.⁷⁸

(4S)-4-benzyl-3-[(2E)-but-2-enoyl]-5,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-one (**100**)



A solution of TEA (356 μ L, 2.56 mmol) and crotonic acid (201 mg, 2.34 mmol) was stirred in THF (12 mL) at 0 $^{\circ}$ C for 15 min. The reaction mixture was cooled to -78 $^{\circ}$ C, and PivCl (288 μ L, 2.34 mmol) was added slowly. After the addition, the reaction mixture was warmed to 0 $^{\circ}$ C and stirred for 1.5 h. In a separate flask, to a solution of oxazolidinone (600 mg, 2.13 mmol) in THF (11 mL) at -78 $^{\circ}$ C was slowly added *n*BuLi (2.13 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min, the previous reaction mixture was then added over the lithiated species, and the reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The aqueous layers were extracted (3X) with H₂O:NH₄Cl (aq. sat.) (1:1). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄,

⁸⁰ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Alan T. Kawaguchi, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1987**, *26*, 1184.

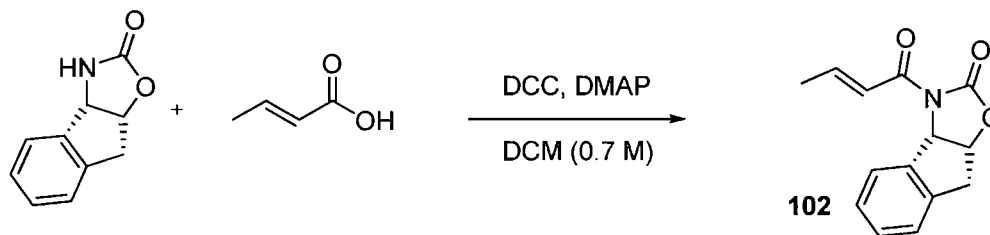
⁸¹ Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093.

⁸² Davies, I. W.; Senanayake, C. H.; Laurie, C.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7619.

⁸³ Dambacher, J.; Anness, R.; Pollock, P.; Bergdahl, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2097.

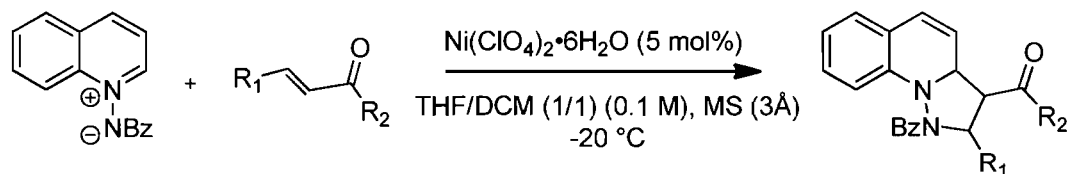
filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (R_f 0.57 in 100% DCM) to afford compound **100** as a white solid. Isolated yield (559 mg, 75%); m.p.: 130-132 °C; $[\alpha]_D = -255$ ($c = 4.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.50 (m, 2H_{Ar}) 7.42-7.21 (m, 9H_{Ar}) 7.20-7.10 (m, 4H_{Ar}) 6.81-6.76 (m, $2\text{H}_{1,2}$) 5.76 (dd, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 1H_3) 3.02 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H_4) 2.88 (dd, $J = 14.2, 8.1$ Hz, 1H_5) 1.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H_6); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 152.1, 147.0, 141.7, 137.7, 136.4, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.8, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 128.2, 126.6 (2C), 126.5, 126.1 (2C), 121.9, 88.4, 62.3, 36.6, 18.6; IR (neat) 3029, 1776, 1682, 1636, 1449, 1350, 1216, 1166, 911; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 398.2 m/z , Found: 398.2 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[(*E*)-but-2-enoyl]-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (102)



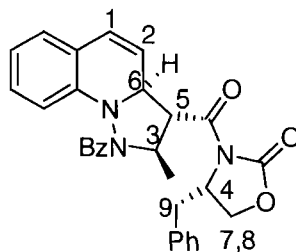
Spectral data of compound **102** is identical to those previously reported in the literature.⁸⁴ In a dried flask were added together the oxazolidinone (3.0 g, 17 mmol), the crotonic acid (1.9 g, 19 mmol) and DMAP (3.2 mg, 2.6 mmol) under argon atmosphere. The solids were dissolved in dry DCM (25 mL), and the reaction mixture was cooled to 0 °C. DCC (3.9 g, 19 mmol) was then slowly added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred for an additional 16 h. Silica was directly added to the mixture. The combined organic layers were dried, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (100% DCM) to afford **102** as white crystals (3.6 g, 87%); (R_f 0.35 in 100% DCM).

⁸⁴ Ghosh, A. K.; Duong, T. T.; McKee, S. P. *Chem. Commun.* **1992**, 1673.

General procedure for the [3+2] Cycloaddition:

In a dried flask were added together dipolarophile (0.40 mmol), molecular sieves (3Å, 150 mg) and nickel perchlorate hexahydrate (0.020 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred in THF (2 mL) at rt for 2 h. The reaction mixture was then cooled to -20 °C followed by the addition of the ylide (0.40 mmol). DCM (2 mL) was slowly added to the reaction mixture (to avoid heating the reaction), and the reaction mixture was stirred for 24 h at -20 °C to afford the desired cycloadduct. The reaction was filtered on silica gel (15%MeOH/DCM) and concentrated for NMR analysis of the crude mixture. Diastereomers were usually separable by flash chromatography on silica gel with 2-5% EtOAc/DCM.

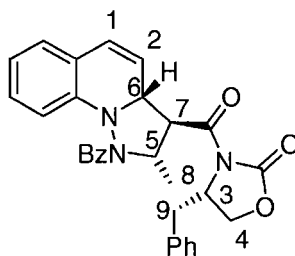
(4S)-3-[[*(2R,3R,3aS)*-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (97a) (major diastereomer)



General procedure for the [3+2] cycloaddition (97a): Yellow oil; R_f 0.16 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D$ -212 ($c = 4.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.83 (m, 2H_{Ar}) 7.45-7.28 (m, 6H_{Ar}) 7.25-7.19 (m, 2H_{Ar}) 7.14 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H_{Ar}) 6.88 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H_{Ar}) 6.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.79 (dd, $J = 9.8, 5.0$

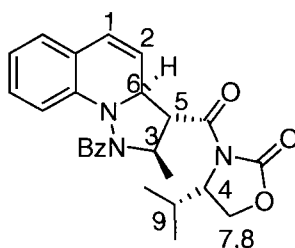
Hz, 1H₂) 5.00 (s(br), 1H₃) 4.80-4.67 (m, 2H_{4,5}) 4.49 (s(br), 1H₆) 4.29-4.17 (m, 2H₉) 3.29 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H₇) 2.81 (dd, $J = 13.3, 9.5$ Hz, 1H₈) 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_{Me}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 171.5, 153.2, 143.8, 135.0, 134.1, 131.0, 129.6, 129.5(2C), 129.2(2C), 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 127.7, 127.0, 122.1, 121.7, 121.2, 114.3, 66.1, 64.9, 59.6, 57.0, 55.7, 38.1, 21.4; IR (neat) 3028, 2924, 2247, 1776, 1687, 1641, 1383, 1349, 1290, 1209, 909 cm⁻¹; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₃₀H₂₇N₃O₄ (M+H)⁺: 494.2074 m/z , Found: 494.2071 m/z .

(4S)-3-[[[(2S,3S,3aR)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (97b) (minor diastereomer)



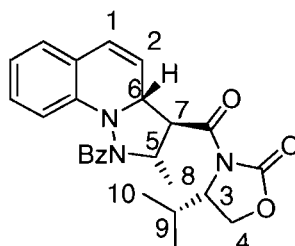
General procedure for the [3+2] cycloaddition (97b): Yellow oil; R_f 0.26 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D +254$ ($c = 1.7$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 2H_{Ar}) 7.44-7.27 (m, 6H_{Ar}) 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H_{Ar}) 7.14 (ddd, $J = 8.8, 7.5, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.99 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.87 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H₁) 5.79 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H₂) 4.95 (s(br), 1H₅) 4.79-4.70 (m, 1H₃) 4.63 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H₇) 4.52 (s(br), 1H₆) 4.29-4.20 (m, 2H₉) 3.27 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H₄) 2.94-2.82 (m, 1H₄) 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_{Me}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 171.6, 153.1, 144.0, 134.9, 134.2, 131.1, 129.7, 129.6 (2C), 129.3 (2C), 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 127.7, 127.1, 122.1, 121.7, 121.2, 114.5, 66.5, 64.2, 60.1, 56.8, 55.7, 38.0, 21.3; IR (neat) 2975, 2927, 2247, 1776, 1686, 1641, 1383, 1349, 1293, 1209, 910 cm⁻¹; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₃₀H₂₇N₃O₄ (M+H)⁺: 494.2074 m/z , Found: 494.2067 m/z .

(4S)-3-[[*(2R,3R,3aS)*-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-one (**103a**) (major diastereomer)



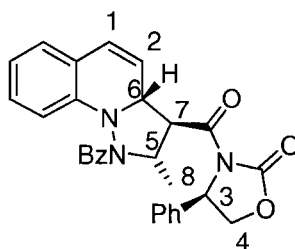
General procedure for the [3+2] cycloaddition (103a): Colorless oil; R_f 0.13 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D$ -206 ($c = 4.7$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.80 (m, 2H_{Ar}) 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H_{Ar}) 7.12 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.03-6.97 (m, 2H_{Ar}) 6.86 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.46 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.77 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H_2) 4.94 (s(br), 1H_3) 4.77 (dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H_4) 4.54-4.48 (m, 1H_5) 4.41 (s(br), 1H_6) 4.28 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H_7) 4.20 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H_8) 2.42-2.31 (m, 1H_9) 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_{Me}) 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_{iPr}) 0.89 ($J = 6.8$ Hz, 3H_{iPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 170.9, 153.2, 143.4, 133.7, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 127.9, 127.5, 127.2, 126.6, 121.5, 121.1, 120.4, 113.9, 64.9, 62.9, 59.1, 58.4, 56.5, 28.0, 20.7, 17.5, 14.4; IR (neat) 2965, 2931, 2247, 1775, 1687, 1641, 1383, 1298, 1201, 910, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446.2074 m/z , Found: 446.2063 m/z .

(4*S*)-3-[[*(2S,3S,3aR)*-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-one (103b) (minor diastereomer)



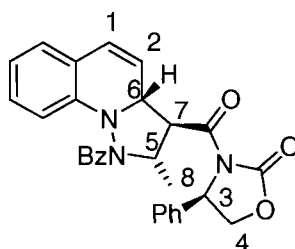
General procedure for the [3+2] cycloaddition (103b): Colorless oil; R_f 0.21 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D^{25} +330$ ($c = 0.90$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H_{Ar}) 7.41 (tt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H_{Ar}) 7.13 (ddd, $J = 8.2, 7.5, 1.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H_{Ar}) 6.98 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.86 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H_{Ar}) 6.43 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.78 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H_2) 4.85 (s(br), 1H_5) 4.68 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H_3) 4.55-4.46 (m, 2H_{6-7}) 4.29 (dd, $J = 9.2, 8.5$ Hz, 1H_4) 4.23 (dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, 1H_4) 2.40 (s(br), 1H_9) 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_{Me}) 0.99-0.82 (m, 6H_{IPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.5, 153.7, 144.0, 134.2, 131.0, 129.7, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 127.0, 122.1, 121.7, 121.4, 114.5, 63.6, 63.5, 60.3, 58.9, 56.6, 28.4, 21.3, 18.1. 14.8; IR (neat) 2965, 2248, 1776, 1688, 1641, 1383, 1299, 1202, 911, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446.2074 m/z , Found: 446.2063 m/z .

(4*S*)-3-[[*(2*S*,3*S*,3*aR*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (104a) (major diastereomer)*



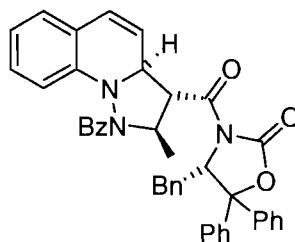
General procedure for the [3+2] cycloaddition (104a): Colorless oil; R_f 0.09 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D$ -165 ($c = 3.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H_{Ar}) 7.47-7.24 (m, 8H_{Ar}) 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H_{Ar}) 6.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H_{Ar}) 6.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H_1) 5.57-5.46 (m, $2\text{H}_{2,5}$) 4.97 (s(br), 1H_3) 4.78-4.68 (m, $2\text{H}_{6,7}$) 4.30 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H_4) 4.15 (s(br), 1H_4) 1.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H_{Me}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 171.3, 153.5, 143.8, 138.8, 134.1, 130.9, 129.7, 129.5 (2C), 129.2, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 127.2, 126.2 (2C), 122.1, 121.7, 121.0, 114.4, 69.8, 65.4, 59.5, 58.2, 57.1, 21.3; IR (neat) 2977, 1776, 1690, 1638, 1383, 1340, 1198, 711 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 480.1918 m/z , Found: 480.1918 m/z .

(4S)-3-[[[(2R,3R,3aS)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-a]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (104b) (minor diastereomer)

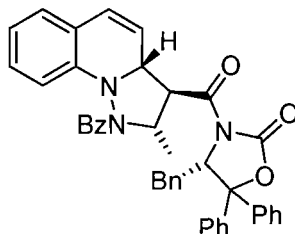


General procedure for the [3+2] cycloaddition (104b): Colorless oil; R_f 0.20 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D^{25} +184$ ($c = 2.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H_{Ar}) 7.46-7.34 (m, 4H_{Ar}) 7.32-7.25 (m, 4H_{Ar}) 7.13 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H_{Ar}) 7.01-6.97 (m, 2H_{Ar}) 6.87 (td, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H_{Ar}) 6.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H_1) 5.81 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H_2) 5.47 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H_5) 4.74-4.66 (m, 2H_{3-7}) 4.63 (s(br), 1H_6) 4.41 (s(br), 1H_4) 4.29 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H_4) 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H_8); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 171.1, 153.5, 147.4, 144.1, 138.5, 134.2, 131.0, 129.7, 129.7 (2C), 129.4, 129.3, 128.5, 128.0, 127.7, 127.2, 125.9 (2C), 122.2, 121.9, 121.3, 114.5, 70.1, 63.8, 59.9, 58.4, 56.7, 21.5; IR (neat) 3033, 2980, 2249, 1778, 1694, 1643, 1382, 1200, 910, 710 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 480.1918 m/z , Found: 480.1915 m/z .

(4S)-3-[[[(2R,3R,3aS)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-a]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-benzyl-5,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-one (105a)

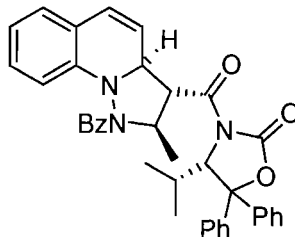


(4S)-3-[[*(2S,3S,3aR)*-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-benzyl-5,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-one (105b)

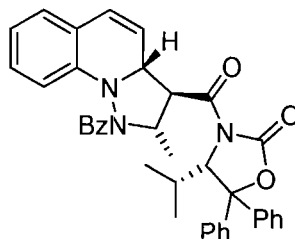


General procedure for the [3+2] cycloaddition (105a+105b): Yellow solid. The compounds were isolated as a mixture of two diastereomers (1.1/1.0) in 20% yield. The diastereomeric ratio and conversion were determined by ^1H NMR using trimethoxybenzene as the internal standard on the crude mixture. Attempts to separate them were unsuccessful. LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 646.3 m/z , Found: 646.3 m/z .

(4S)-3-[[*(2R,3R,3aS)*-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-isopropyl-5,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-one (106a)

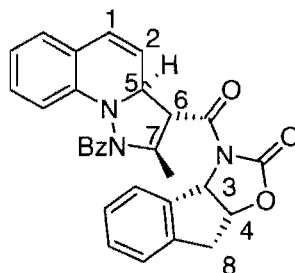


(4S)-3-[[*(2S,3S,3aR)*-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]carbonyl]-4-isopropyl-5,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-one (106b)



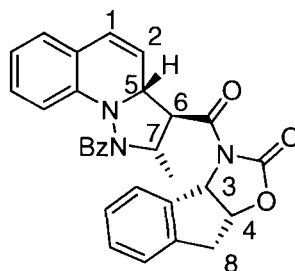
General procedure for the [3+2] cycloaddition (106a+106b): Yellow solid. The compounds were isolated as a mixture of two diastereomers (2.8/1.0) in 11% conversion. The diastereomeric ratio and conversion were determined by ^1H NMR using trimethoxybenzene as an internal standard. Attempts to separate them were unsuccessful. LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 598.3 m/z , Found: 598.3 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[(2*R*,3*R*,3a*S*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5a]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (107a) (major diastereomer)



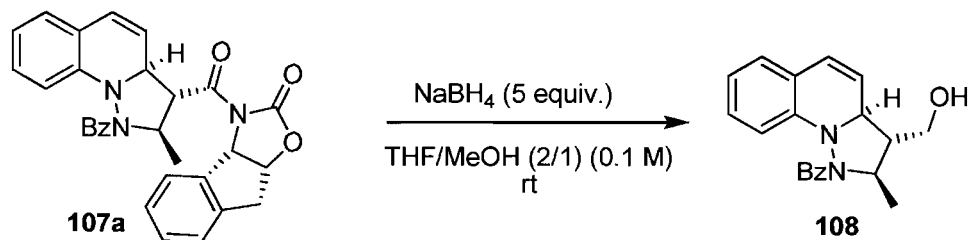
General procedure for the [3+2] cycloaddition (107a): Yellow oil; R_f 0.25 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D -118$ ($c = 1.5$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H_{Ar}) 7.57 ($J = 7.1$ Hz, 1H_{Ar}) 7.45-7.24 (m, 6H_{Ar}) 7.12 (td, $J = 7.0$, 1.5 Hz, 1H_{Ar}) 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H_{Ar}) 6.95 (dd, $J = 7.3$, 1.4 Hz, 1H_{Ar}) 6.85 (td, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H_{Ar}) 6.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 6.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H_3) 5.57 ($J = 10.1$, 5.1 Hz, 1H_2) 5.34-5.29 (m, 1H_4) 5.04 (s(br), 1H_5) 4.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H_6) 4.49 (s(br), 1H_7) 3.48-3.35 (m, 2H_8) 1.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H_{Me}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 170.9, 152.2, 143.3, 139.1, 138.7, 133.6, 130.5, 129.7, 129.1, 128.0 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 126.4, 126.2, 125.0, 121.5, 121.2, 120.6, 120.1, 113.8, 77.7, 64.8, 62.9, 59.0, 56.2, 37.6, 20.8; IR (neat) 2975, 2248, 1772, 1686, 1640, 1358, 1291, 1174, 907, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 492.1918 m/z , Found: 492.1915 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[(2*S*,3*S*,3a*R*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5a]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (107b) (minor diastereomer)



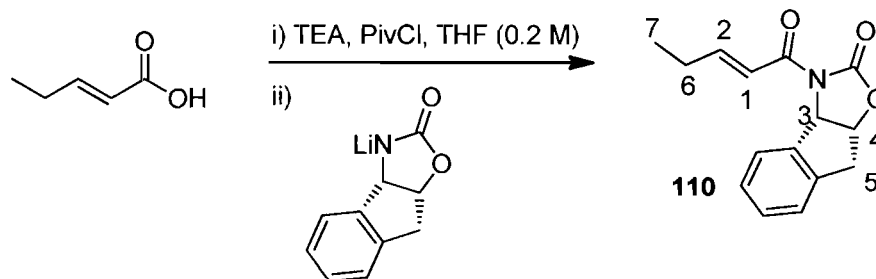
General procedure for the [3+2] cycloaddition (107b): Yellow oil; R_f 0.38 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D +235$ ($c = 0.52$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H_{Ar}) 7.66-7.55 (m, 1H_{Ar}) 7.46-7.24 (m, 6H_{Ar}) 7.12 (td, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H_{Ar}) 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.46 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H_3) 5.84 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H_2) 5.33-5.27 (m, 1H_4) 4.91 (s(br), 1H_5) 4.66 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H_6) 4.56 (s(br), 1H_7) 3.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H_8) 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H_{Me}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.2, 152.4, 146.9, 143.7, 139.1, 138.6, 133.9, 130.7, 130.0, 129.4, 128.5, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 125.1, 121.7, 121.3, 120.9, 78.1, 63.9, 63.3, 63.0, 60.0, 37.7, 20.9; IR (neat) 2978, 2248, 1775, 1686, 1640, 1359, 1294, 1189, 1176, 1042, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 492.1918 m/z , Found: 492.1904 m/z .

[(2*R*,3*R*,3*aS*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3*a*-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinolin-3-yl]methanol (**108**)



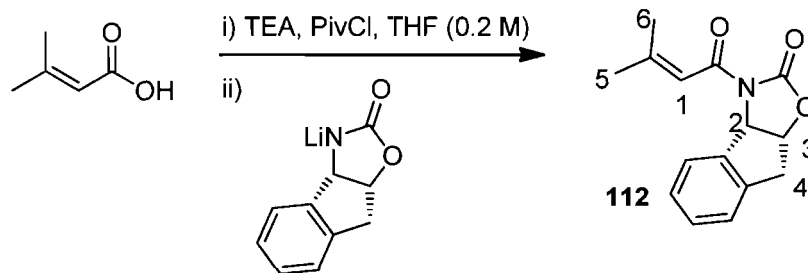
In a vial, to a mixture of THF/MeOH (2/1) (0.1M) was added together cycloadduct **107a** (24 mg, 0.050 mmol) and sodium borohydride (9.0 mg, 0.24 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. Then the reaction mixture was quenched with an aq. sat. solution of NH_4Cl (1 mL) and stirred for 30 min. pH was adjusted to 7 with an aq. sat. solution Na_2CO_3 . The reaction mixture was extracted with DCM (3 X 5 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification over silica gel (100% DCM to 50% DCM/ 50% Et_2O to 100% Et_2O) afforded **108** as a colorless oil. Isolated yield (14 mg, 91%); R_f 0.33 (100% diethyl ether); $[\alpha]_D -158$ ($c = 1.55$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H_{Ar}) 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H_{Ar}) 7.08 (td, $J = 8.1$, 1.6 Hz, 1H_{Ar}) 6.99-6.91 (m, 2H_{Ar}) 6.83 (td, $J = 7.3$, 1.1 Hz, 1H_{Ar}) 6.38 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_1) 5.95 (dd, $J = 9.9$, 5.3 Hz, 1H_2) 4.52 (s(br), 1H_5) 3.91-3.81 (m, $2\text{H}_{3,4}$) 3.89 (dd, $J = 9.9$, 4.9 Hz, 1H_6) 2.93 (s, 1H_{OH}) 2.46-2.36 (m, 1H_6) 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H_{Me}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 144.4, 134.2, 131.0, 129.3, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 125.7, 123.7, 122.1, 121.7, 114.5, 62.2, 61.0, 57.2, 56.6, 21.1; IR (neat) 3411, 3058, 2924, 2870, 1622, 1599, 1573, 1451, 1412, 1377, 1083 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 321.1597 m/z , Found: 321.1597 m/z . The racemic and enantioenriched mixture of **108** could be analyzed by chiral HPLC using column chiralpak AD-H, 1.0mL/min., hexane/isopropanol (70/30), T_r : 7.22 min (major) and 14.19 min (minor). See annexes for X-Ray (CHA131) obtained from derivatization of **108** with 4-nitrobenzoylchloride to obtain the relative stereochemistry between the centers.

(3*a*S,8*a*R)-3-[(*2E*)-pent-2-enoyl]-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (**110**)



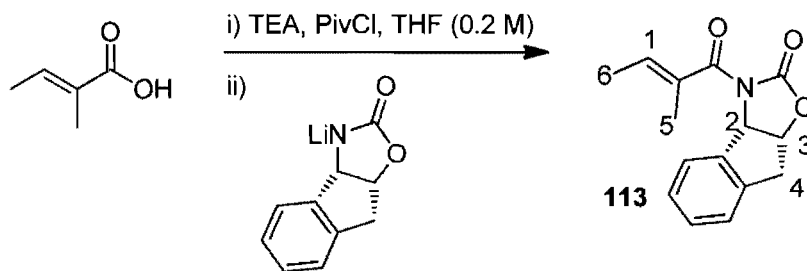
A solution of TEA (219 μ L, 1.57 mmol) and (*E*)-pent-2-enoic acid (160 μ L, 1.57 mmol) was stirred in THF (8 mL) at 0 $^{\circ}$ C for 15 min. The reaction mixture was cooled to -78 $^{\circ}$ C, and PivCl (211 μ L, 1.72 mmol) was slowly added. Following the addition, the reaction mixture was again warmed to 0 $^{\circ}$ C and stirred for 1.5 h. In a separate flask, to a solution of oxazolidinone (250 mg, 1.43 mmol) in THF (7 mL) was slowly added *n*BuLi (1.43 mmol) at -78 $^{\circ}$ C. the reaction mixture was stirred for 30 min. The previous reaction mixture was then added over the lithiated species, and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The aqueous layers were extracted (3X) with an aq. sat. solution of H₂O/NH₄Cl (1/1). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (R_f 0.44 in 100% DCM) to afford compound **110** as a white solid. Isolated yield (209 mg, 57%); m.p.: 88-90 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25} +379$ ($c = 1.1$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.38-7.22 (m, 5H_{Ar,1,2}) 6.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H₃) 5.30 (quint, $J = 3.4$ Hz, 1H₄) 3.43-3.37 (m, 2H₅) 2.33 (quint, $J = 6.4$ Hz, 2H₆) 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H₇); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 153.3, 153.2, 139.7, 139.5, 130.0, 128.3, 127.6, 125.3, 119.8, 78.2, 63.4, 38.2, 26.1, 12.5; IR (neat) 2968, 1770, 1680, 1633, 1358, 1330, 1188, 1043, 754; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₁₅H₁₅NO₃ (M+H)⁺: 258.1125 m/z , Found: 258.1129 m/z .

(3*aS*,8*aR*)-3-(3-methylbut-2-enoyl)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (**112**)



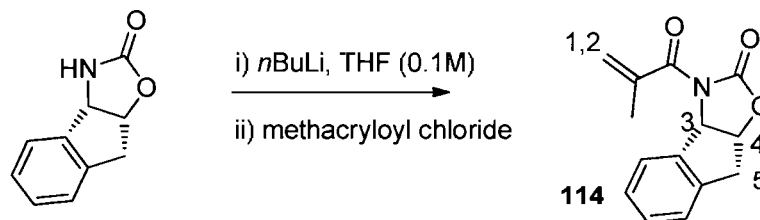
A solution of TEA (284 μ L, 2.04 mmol) and 3-methylbut-2-enoic acid (204 mg, 2.04 mmol) was stirred in THF (10 mL) at 0 $^{\circ}$ C for 15 min. The reaction mixture was cooled to -78 $^{\circ}$ C, and PivCl (273 μ L, 2.22 mmol) was slowly added. Following the addition, the reaction mixture was again warmed to 0 $^{\circ}$ C and was stirred for 1.5 h. In a separate flask, to a solution of oxazolidinone (325 mg, 1.85 mmol) in THF (9 mL) was slowly added *n*BuLi (2.04 mmol) at -78 $^{\circ}$ C, and the reaction mixture was stirred for 30 min. The previous reaction mixture was then added over the lithiated species and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The aqueous layers were extracted (3X) with an aq. sat. solution of H₂O/NH₄Cl (1/1). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (*R_f* 0.34 in 30% EtOAc/hexane) to afford compound **112** as a white solid. Isolated yield (294 mg, 62%); m.p.: 100-102 $^{\circ}$ C; [α]_D +430 (*c* = 0.33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H_{Ar}) 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H_{Ar}) 7.30-7.23 (m, 2H_{Ar}) 6.94 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H₁) 5.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H₂) 5.29-5.24 (m, 1H₃) 3.39 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H₄) 2.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H₅) 1.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 159.3, 153.2, 139.7 (2C), 129.9, 128.3, 127.6, 125.3, 116.0, 78.0, 63.3, 38.3, 28.3, 21.6; IR (neat) 2932, 1765, 1675, 1629, 1358, 1257, 1176, 754; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₅H₁₅N₁O₃ [M+H]⁺ : 258.1 *m/z*, Found: 258.1 *m/z*.

(3*a*S,8*a*R)-3-[(2*E*)-2-methylbut-2-enoyl]-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (**113**)



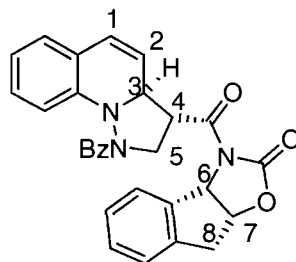
A solution of TEA (211 μL , 1.57 mmol), (*E*)-2-methylbut-2-enoic acid (162 μL , 1.57 mmol) was stirred in THF (8 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 15 min. The reaction mixture was cooled to -78 $^{\circ}\text{C}$, then PivCl (219 μL , 1.72 mmol) was slowly added. Following the addition, the reaction mixture was again warmed to 0 $^{\circ}\text{C}$ and was stirred for 1.5 h. In a separate flask, to a solution of oxazolidinone (250 mg, 1.43 mmol) in THF (7 mL) was slowly added *n*BuLi (1.43 mmol) at -78 $^{\circ}\text{C}$ and the reaction mixture was stirred for 30 min. The previous reaction mixture was then added over the lithiated species, and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The aqueous layers were extracted (3X) with an aq. sat. solution of $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1/1). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (R_f 0.32 in 30% EtOAc/hexane) to afford compound **113** as a white solid. Isolated yield (240 mg, 65%); m.p.: 95-97 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} +190$ ($c = 3.8$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H_{Ar}) 7.36-7.20 (m, 3 H_{Ar}) 6.03 (qd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1 H_1) 5.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H_2) 5.34-5.25 (m, 1 H_3) 3.46-3.30 (m, 2 H_4) 1.86 (s, 3 H_5) 1.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H_6); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 152.6, 139.8, 139.2, 133.4, 131.6, 130.0, 128.3, 127.2, 125.4, 78.2, 63.4, 38.3, 14.1, 13.6; IR (neat) 2921, 1775, 1673, 1358, 1294, 1175, 1041, 1024, 754; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1 m/z , Found: 258.1 m/z .

(3*a*S,8*a*R)-3-methacryloyl-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (114**)**



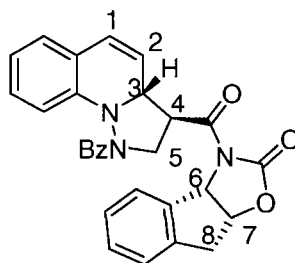
To a solution of corresponding oxazolidinone (500 mg, 2.85 mmol) in THF (28 mL) was slowly added *n*BuLi (3.14 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for 30 min. Methacryloyl chloride (410 μL , 4.28 mmol) was added in one portion, and the reaction mixture was stirred for another 4 h and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (R_f 0.30 in 100% DCM) to afford compound **114** as a white solid. Isolated yield (545 mg, 79%); m.p.: 111-114 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} +211$ ($c = 2.9$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.38-7.33 (m, 1H_{Ar}) 7.31-7.25 (m, 2H_{Ar}) 5.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H_1) 5.38-5.30 (m, $3\text{H}_{2,3,4}$) 3.47 (m, 2H_5) 2.02 (dd, $J = 1.6, 1.1$ Hz, 3H_{Me}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 152.3, 139.8, 139.7, 139.1, 130.1, 128.3, 127.2, 125.4, 119.7, 78.4, 63.2, 38.2, 19.3; IR (neat) 2978, 1774, 1680, 1359, 1323, 1187, 1120, 1041, 754; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.1 m/z , Found: 244.2 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[(3*R*,3a*S*)-1-benzoyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5a]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (115a) (major diastereomer)



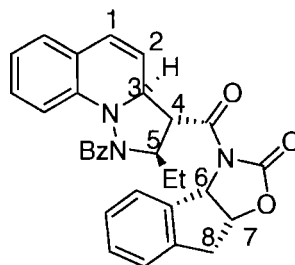
General procedure for the [3+2] cycloaddition (115a): Yellow oil; R_f 0.24 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D$ -149 ($c = 7.5$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H_{Ar}) 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.46-7.25 (m, 6H_{Ar}) 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H_{Ar}) 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H_{Ar}) 6.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H_{Ar}) 6.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.36 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H_1) 5.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H_3) 5.84 (dd, $J = 9.7, 5.1$ Hz, 1H_2) 5.29 (s(br), 1H_6) 4.58 (s(br), 1H_4) 4.50 (dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H_5) 4.34 (s(br), 1H_5) 3.74 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H_7) 3.38-3.33 (m, 2H_8); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.5, 152.7, 142.8, 139.6, 138.9, 133.6, 131.2, 130.1, 129.8, 128.5 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 127.5, 127.0, 126.5, 125.4, 122.6, 122.5, 122.3, 113.7, 78.5, 63.4, 62.1, 50.9, 46.6, 37.9; IR (neat) 3013, 1773, 1687, 1645, 1360, 1190, 1124 1046, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 478.1761 m/z , Found: 478.1758 m/z .

**(3a*S*,8a*R*)-3-[(3*S*,3a*R*)-1-benzoyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5a]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (115b)
(minor diastereomer)**



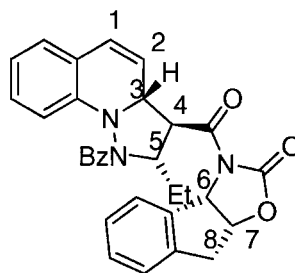
General procedure for the [3+2] cycloaddition (115b): Yellow oil; R_f 0.13 (2% EA in DCM); $[\alpha]_D +426$ ($c = 0.80$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.77 (m, 2H_{Ar}) 7.45-7.22 (m, 7H_{Ar}) 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H_{Ar}) 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.00-6.92 (m, 2H_{Ar}) 5.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H_1) 5.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H_3) 5.61 (dd, $J = 9.9, 5.2$ Hz, 1H_2) 5.29 (s(br), 1H_6) 4.74 (s(br), 1H_5) 4.57 (td, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H_4) 4.35 (s(br), 1H_5) 3.98-3.89 (m, 1H_7) 3.44-3.32 (m, 2H_8); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 172.0, 153.3, 143.2, 139.4, 138.7, 133.7, 131.4, 130.3, 130.1, 128.8, 128.6 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.8, 127.0, 125.2, 122.5, 122.0, 119.3, 113.2, 78.8, 63.6, 63.0, 49.8, 45.1, 38.0; IR (neat) 3025, 1770, 1697, 1647, 1362, 1251, 1191 1041, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 478.1761 m/z , Found: 478.1755 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[(2*R*,3*R*,3a*S*)-1-benzoyl-2-ethyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5a]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (116a) (major diastereomer)



General procedure for the [3+2] cycloaddition (116a): Yellow oil; R_f 0.36 (1% EA in DCM); $[\alpha]_D$ -81.3 ($c = 3.6$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.84 (m, 2 H_{Ar}) 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H_{Ar}) 7.45-7.26 (m, 6 H_{Ar}) 7.14 (ddd, $J = 8.9$, 7.4, 1.5 Hz, 1 H_{Ar}) 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H_{Ar}) 6.95 (dd, $J = 7.4$, 1.3 Hz, 1 H_{Ar}) 6.86 (td, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1 H_{Ar}) 6.31 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H_1) 6.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H_3) 5.48 (dd, $J = 9.8$, 5.0 Hz, 1 H_2) 5.31 (ddd, $J = 7.1$, 5.0, 2.3 Hz, 1 H_5) 5.01 (s(br), 1 H_7) 4.79 (dd, $J = 9.0$, 6.2 Hz, 1 H_4) 4.34 (s(br), 1 H_6) 3.48-3.33 (m, 2 H_8) 1.93-1.82 (m, 1 H_{Et}) 1.68-1.57 (m, 1 H_{Et}) 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H_{Et}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 172.5, 152.7, 143.7, 139.6, 139.3, 134.2, 131.0, 130.2, 129.5, 128.5 (3C), 128.0 (2C), 127.7, 126.8, 126.6, 125.6, 122.0, 121.6, 121.0, 114.0, 78.2, 66.3, 65.3, 63.4, 56.0, 38.1, 28.6, 11.7; IR (neat) 2967, 2932, 2250, 1772, 1686, 1644, 1356, 1188, 1173, 908, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 506.2074 m/z , Found: 506.2074 m/z .

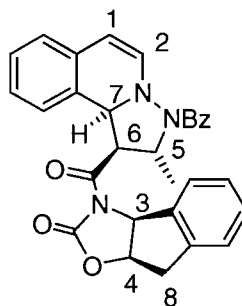
(3a*S*,8a*R*)-3-[(2*S*,3*S*,3a*R*)-1-benzoyl-2-ethyl-1,2,3,3a-tetrahydropyrazolo[1,5a]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (116b) (minor diastereomer)



General procedure for the [3+2] cycloaddition (116b): Colorless oil; R_f 0.45 (1% EA in DCM); $[\alpha]_D$ +391 ($c = 0.53$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.83 (m, 2 H_{Ar}) 7.14 (ddd, $J = 8.8$, 7.4, 1.5 Hz, 1 H_{Ar}) 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H_{Ar}) 7.00 (dd, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1 H_{Ar}) 6.88 (td, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1 H_{Ar}) 6.45 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H_1) 6.02 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H_3) 5.82 (dd, $J = 9.8$, 5.0 Hz, 1 H_2) 5.32-5.27 (m, 1 H_5) 4.91 (s(br), 1 H_7) 4.76 (dd, $J = 9.1$, 6.2 Hz, 1 H_4) 4.39 (s(br), 1 H_6) 3.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H_8) 1.91-1.80 (m, 1 H_{Et}) 1.60-1.49 (m, 1 H_{Et}) 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H_{Et}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 172.5,

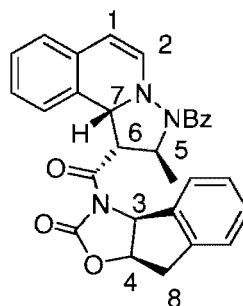
152.7, 143.8, 139.4, 138.9, 134.3, 131.0, 130.3, 129.7, 128.7, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 127.2, 127.1, 125.5, 122.1, 121.7, 121.0, 114.2, 78.3, 66.4, 65.4, 63.6, 55.8, 38.0, 28.5, 11.5; IR (neat) 2966, 2249, 1772, 1686, 1643, 1356, 1188, 1174, 908, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 506.2074 m/z , Found: 506.2067 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[[*(1*R*,2*R*,10*bS*)-3-benzoyl-2-methyl-1,2,3,10*b*-tetrahydropyrazolo[5-1*a*]isoquinolin-1-yl]carbonyl]-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (121a) (major diastereomer)*



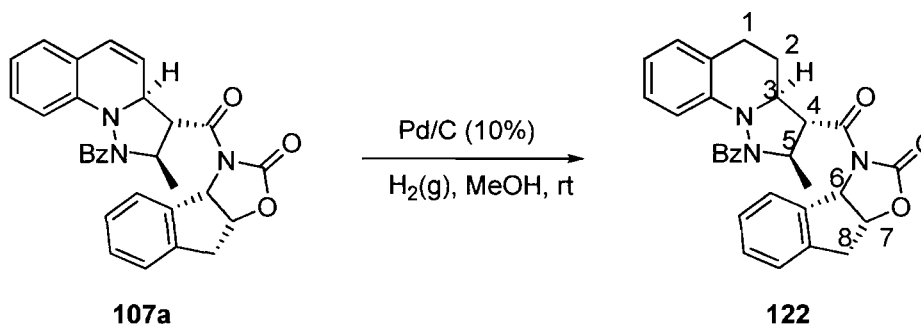
General procedure for the [3+2] cycloaddition (121a): White solid (131 mg, 67%); R_f 0.25 (2% EA in DCM); m.p.: 160 °C-162 °C; $[\alpha]_D$ -121 ($c = 1.7$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H_{Ar}) 7.75-7.73 (m, 2H_{Ar}) 7.45-7.34 (m, 5H_{Ar}) 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.05 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H_{Ar}) 6.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.59 (td, $J = 7.6$, 1.1 Hz, 1H_{Ar}) 6.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{Ar}) 6.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H_1) 6.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H_3) 5.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H_2) 5.26 (td, $J = 6.9$, 1.6 Hz, 1H_4) 5.08-4.98 (m, 2H_5) 4.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H_7) 3.40 (dd, $J = 18.1$, 6.6 Hz, 1H_8) 3.26 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H_8) 1.61 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H_{Me}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 170.4, 152.4, 139.9, 138.8, 138.3, 134.8, 130.7, 130.3, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.8, 126.3, 126.0, 125.4, 125.3, 106.0, 77.6, 67.9, 63.5, 57.9, 55.5, 38.4, 20.4; IR (neat) 2975, 2248, 1775, 1687, 1644, 1360, 1292, 1190, 909, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 492.1918 m/z , Found: 492.1915 m/z .

(3a*S*,8a*R*)-3-[(1*S*,2*S*,10b*R*)-3-benzoyl-2-methyl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5-1*a*]isoquinolin-1-yl]carbonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (121b) (minor diastereomer)



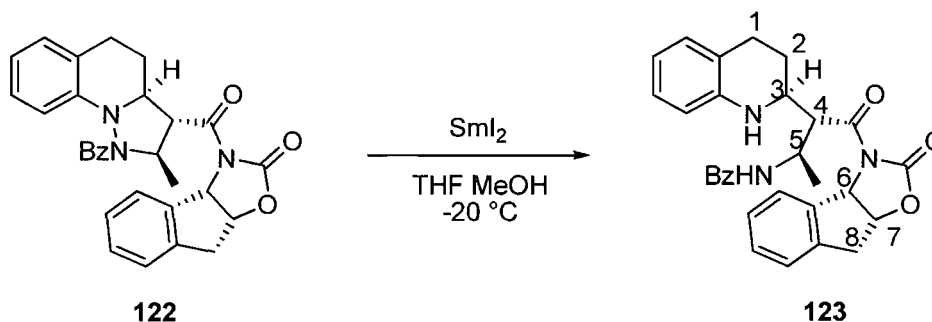
General procedure for the [3+2] cycloaddition (121b): White solid (29 mg, 15%); R_f 0.47 (2% EA in DCM); m.p.: 163-165 °C; $[\alpha]_D^{25} +266$ ($c = 1.4$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.72 (m, 2H_{Ar}) 7.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.46-7.32 (m, 5H_{Ar}) 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{Ar}) 7.24 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H_{Ar}) 7.08 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H_{Ar}) 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H_{Ar}) 6.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}) 6.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H₁) 5.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H₃) 5.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H₂) 5.17-5.13 (m, 1H₄) 5.02-4.88 (m, 2H₅₋₆) 4.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H₇) 3.41-3.29 (m, 2H₈) 1.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H_{Me}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 170.7, 152.3, 139.4, 138.9, 138.6, 134.8, 130.8, 130.3, 130.0, 129.8, 129.2, 128.8, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 126.5, 125.7, 125.6, 125.4, 105.9, 78.4, 67.1, 63.7, 58.4, 55.5, 37.9, 20.3; IR (neat) 2975, 2249, 1776, 1686, 1645, 1359, 1292, 1188, 1117, 909, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 492.1918 m/z , Found: 492.1911 m/z .

(3*aS*,8*aR*)-3-[(2*R*,3*R*,3*aS*)-1-benzoyl-2-methyl-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydropyrazolo[1,5*a*]quinolin-3-yl]carbonyl}-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2-*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one (122)



In a round-bottomed flask loaded with 10% Pd/C (630 mg, 0.590 mmol) and equipped with a magnetic stirring bar was added together cycloadduct **107a** (1.44 g, 2.93 mmol) and MeOH (60 mL) at rt. The reaction mixture was stirred for 30 h and submitted to H₂(g) atmosphere with needle inserted through the septa. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and purified over silica gel (100% DCM) to afford compound **122** as a colorless oil (1.18 g, 82%); R_f 0.19 (100% DCM); [α]_D +137 (c = 9.3, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H_{Ar}) 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H_{Ar}) 7.45-7.26 (m, 6H_{Ar}) 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H_{Ar}) 6.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H_{Ar}) 6.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H_{Ar}) 6.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H_{Ar}) 5.32 (s(br), 1H₃), 5.13 (s(br), 1H₆) 4.38 (s(br), 1H₅) 4.26 (s(br), 1H₄) 3.41 (s, 2H₁), 2.77 (dt, *J* = 15.3, 5.8 Hz, 1H₇) 2.58 (s(br), 1H₈) 2.30 (s(br), 1H₈) 1.72-1.61 (m, 2H₂) 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H_{Me}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 172.1, 153.0, 145.0, 139.6, 139.1, 134.8, 130.6, 130.1, 128.4, 128.2 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 127.2, 126.9, 125.4, 124.9, 120.9, 114.5, 78.4, 64.6, 63.4, 61.1, 54.9, 38.0, 25.2, 24.9, 21.2; IR (neat) 3008, 1773, 1691, 1641, 1385, 1360, 1292, 1190, 1122, 1044, 752 cm⁻¹; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₃₀H₂₇N₃O₄ (M+H)⁺: 494.2074 *m/z*, Found: 494.2080 *m/z*.

***N*-{(1*R*,2*R*)-1-methyl-3-oxo-3-[(3*aS*,8*aR*)-2-oxo-8,8*a*-dihydro-2*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-3(3*aH*)-yl]-2-[(2*S*)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl]propyl}benzamide (**123**)**

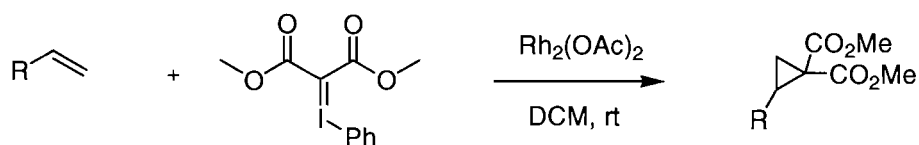


To a solution of compound **122** (100 mg, 0.203 mmol) dissolved in MeOH/THF (1/3) (4 mL) was added dropwise a solution (0.1 M in THF) of SmI₂ (8 mL, 0.4 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 15 min. and then concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (R_f 0.34 in 10% EtOAc in DCM) to afford compound **123** as a yellow solid. Isolated yield (78 mg, 79%); m.p.: 77–81 °C; [α]_D +135 (c = 3.6, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.75 (m, 2H_{Ar}) 7.56–7.48 (m, 2H_{Ar}) 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H_{Ar}) 7.34–7.25 (m, 2H_{Ar}) 7.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H_{Ar}) 6.92–6.83 (m, 3H_{NH(2x)}) 6.60 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H_{Ar}) 6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{Ar}) 5.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H_{Ar}), 5.37–5.33 (m, 1H₃) 4.95–4.85 (m, 1H₆) 4.74 (s(br), 1H₅) 4.32 (dd, *J* = 6.7, 5.0 Hz, 1H₄), 3.90–3.84 (m, 1H₇) 3.41 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H₁) 2.78–2.69 (m, 2H₂) 2.20–2.11 (m, 1H₈) 2.05–1.93 (m, 1H₈) 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{Me}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 166.7, 153.9, 144.3, 139.4, 138.8, 134.6, 131.8, 130.1, 129.3, 128.8 (2C), 128.6, 127.4, 127.1 (2C), 126.8, 125.4, 121.9, 118.0, 115.5, 78.6, 63.7, 53.8, 51.4, 45.7, 38.1, 26.7, 25.9, 21.1; IR (neat) 3375, 2927, 2246, 1765, 1694, 1637, 1529, 1488, 1328, 1189, 908 cm⁻¹; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₃₀H₂₉N₃O₄ (M+H)⁺: 496.2231 *m/z*, Found: 496.2231 *m/z*.

Chapter 4

Characterization data for compounds in this chapter were all published.⁸⁵ Compounds **141** and **142** are commercially available. Compounds **140** and **143** were prepared according to literature procedures.⁷⁸ Fluxional additive **133** was synthesized according to literature procedures.⁸⁶

Cyclopropanes **127**, **134**, **135**, **136** were prepared according to the following procedure, which was slightly modified from the literature.⁸⁷



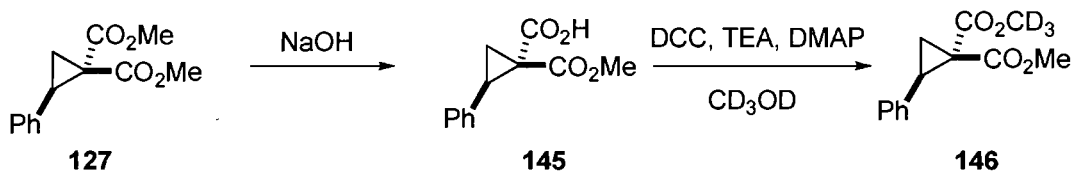
General procedure for the synthesis of 1,1-cyclopropanediesters: In a dried flask under argon were added together the alkene, anhydrous DCM (0.1 M) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5 mol%). The iodonium ylide was added in a small portion over 1 h (strong exotherm observed). The reaction mixture was stirred for an additional 1 h. The reaction mixture was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane). Depending on the value and accessibility of the alkene, an excess of alkene or an excess of iodonium ylide were used.

⁸⁵ Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689.

⁸⁶ a) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Nie, X.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395. b) Faller, J. W.; Fontaine, P. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1912.

⁸⁷ Müller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947.

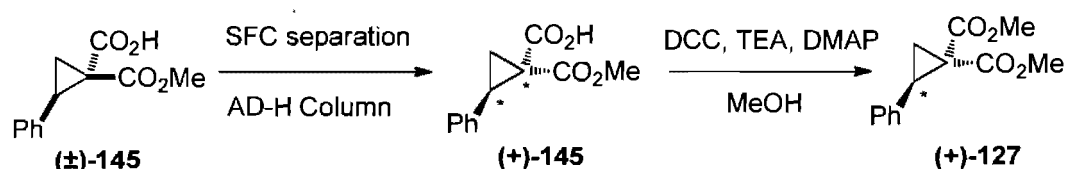
Cyclopropanes **145** and **146** were prepared according to the following procedures:



Synthesis of deuterated dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate:

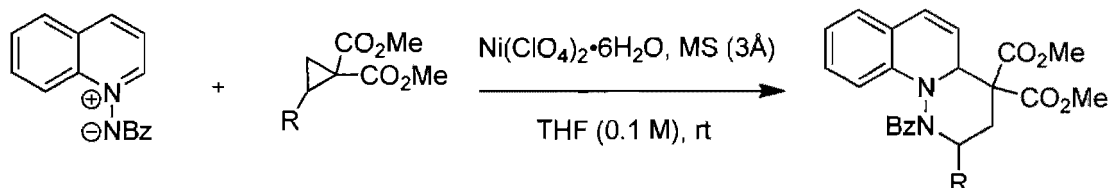
The preparation of labeled cyclopropane **146** consisted of a two-step sequence, where the first step was the selective saponification of the *trans* ester of cyclopropane **127** and the second step was a DCC coupling with deuterated methanol. **Step 1:** In a dried 25-mL flask under argon were added together 1,1-cyclopropanediester **127** (1.0 g, 4.3 mmol), MeOH (3 mL) and 1.7N aq. NaOH (3.0 mL, 5.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 1.5 h and was then diluted with EtOAc and water and separated. The aq. solution (pH 14) was washed one more time with EtOAc. The aqueous layers were acidified with 10% aq. HCl to reach ca. pH 2. They were then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford a white solid (0.92 g, 98%). **Step 2:** In a dried 10-mL flask under argon atmosphere were added cyclopropane **145** (0.15 g, 0.68 mmol), DMAP (98 mg, 0.54 mmol), DCM (1.4 mL) and CD₃OD (80 μL, 2.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min at rt and then cooled to 0 °C. DCC (0.16 g, 0.77 mmol) was slowly added, and the reaction mixture was stirred for another 30 min and then allowed to warm at rt for 16 h. The crude mixture was filtered through a pad of silica gel (100% DCM and 100% EtOAc) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (100% DCM to 20% EtOAc/DCM) to afford compound **146** as a colorless oil (151 mg, 94%).

Cyclopropanes (+)-**145** and (+)-**127** were prepared according to the following procedures:



Synthesis of (*R*)-dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate ((+)-127**):** The procedure for the preparation of the enantiopure cyclopropane (+)-**127** consisted in the separation of the two enantiomers of cyclopropane (±)-**145** followed by a DCC coupling with methanol. **Step 1:** The two enantiomers of (±)-**145** were separated by preparative chiral SFC (Chiralpak AD-H, 220 mm, 3% *i*PrOH/CO₂, 3 mL/min, 210 bar, rt) *R_t*: 5.4 min ((+)-**145**) and 7.6 min ((-)-**145**). **Step 2:** In a dried 10-mL flask under argon atmosphere were added together cyclopropane (+)-**145** (226 mg, 1.03 mmol), DMAP (110 mg, 0.900 mmol), DCM (2.5 mL) and MeOH (140 μL, 2.41 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min at rt and was then cooled to 0 °C. DCC (258 mg, 1.25 mmol) was slowly added, and the reaction mixture was stirred for an additional 30 min, after which time the reaction was allowed to warm to rt and stir for 16 h. The crude mixture was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (100% DCM to 20% EtOAc/DCM) to afford (+)-**127** as a colorless oil (181 mg, 75%, 99% ee).

Dihydroquinolines derivatives **128a-b**, **137a-b**, **138a-b**, **139**, **144** were prepared according to the following procedure, which was slightly modified from the literature.⁸⁵



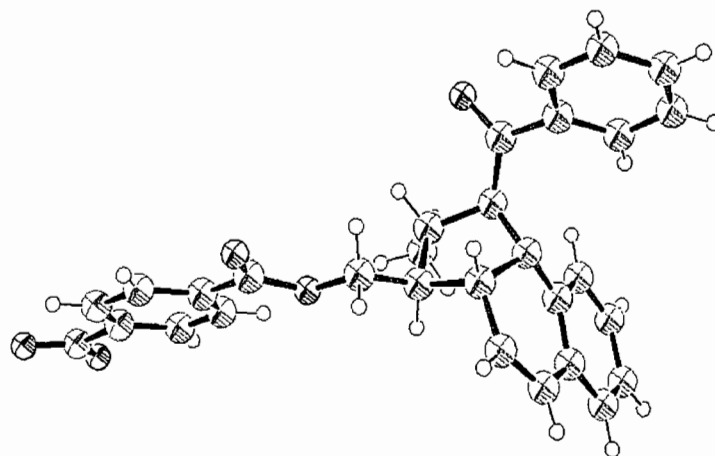
General procedure for the synthesis of the dihydroquinolines derivatives: In a dried 10-mL glass vessel under argon atmosphere were added together cyclopropane (0.40

mmol), quinolinium ylide (0.40 mmol), nickel perchlorate hexahydrate (0.040 mmol), molecular sieves (3Å, 200 mg) and THF (4 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at rt. The crude mixture was filtered on a short pad of silica gel, eluted with DCM and concentrated again. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane).

Annexe 2

Analyse cristallographique complète du dérivé de 108

(CHA131)





CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₇ H₂₃ N₃ O₅ COMPOUND (cha131)

Tuesday, July 28, 2009

Equipe CHARETTE

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₇ H₂₃ N₃ O₅.

Identification code	cha131
Empirical formula	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₅
Formula weight	469.48
Temperature	200 (2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 6.7815 (2) Å α = 110.0910 (10)° b = 12.7819 (3) Å β = 99.3250 (10)° c = 14.9336 (3) Å γ = 99.3830 (10)°
Volume	1165.74 (5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.338 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.769 mm ⁻¹
F(000)	492
Crystal size	0.22 x 0.08 x 0.07 mm
Theta range for data collection	3.24 to 68.87°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	15926
Independent reflections	4158 [R _{int} = 0.023]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9600 and 0.7600
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4158 / 0 / 317
Goodness-of-fit on F ²	0.997

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0390$, $wR_2 = 0.1043$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0538$, $wR_2 = 0.1131$
Largest diff. peak and hole	0.137 and -0.158 $e/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H23 N3 O5.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(1)	3745 (2)	3511 (1)	6881 (1)	40 (1)
C(2)	4849 (2)	2695 (1)	7104 (1)	43 (1)
C(3)	4574 (3)	1633 (1)	6224 (1)	54 (1)
C(4)	2970 (3)	1301 (1)	5476 (1)	57 (1)
C(5)	1405 (2)	1956 (1)	5476 (1)	49 (1)
C(6)	-467 (3)	1540 (2)	4785 (1)	66 (1)
C(7)	-1949 (3)	2165 (2)	4835 (1)	79 (1)
C(8)	-1568 (3)	3227 (2)	5578 (1)	74 (1)
C(9)	287 (3)	3671 (2)	6263 (1)	57 (1)
C(10)	1777 (2)	3045 (1)	6222 (1)	43 (1)
N(11)	3706 (2)	4281 (1)	7823 (1)	43 (1)
C(12)	3374 (2)	3633 (1)	8470 (1)	45 (1)
C(13)	1179 (3)	3443 (2)	8585 (1)	65 (1)
C(21)	4036 (2)	2515 (1)	7966 (1)	41 (1)
C(22)	5654 (2)	2275 (1)	8636 (1)	47 (1)
O(23)	4638 (2)	1908 (1)	9296 (1)	44 (1)
C(24)	5851 (2)	1794 (1)	10037 (1)	45 (1)
O(24)	7690 (2)	1945 (1)	10166 (1)	66 (1)
C(25)	4631 (2)	1431 (1)	10673 (1)	41 (1)
C(26)	5636 (2)	1145 (1)	11409 (1)	48 (1)
C(27)	4561 (2)	768 (1)	11994 (1)	49 (1)
C(28)	2486 (2)	691 (1)	11829 (1)	43 (1)
C(29)	1448 (2)	984 (1)	11112 (1)	48 (1)
C(30)	2543 (2)	1361 (1)	10533 (1)	46 (1)
N(31)	1293 (2)	253 (1)	12421 (1)	52 (1)
O(31)	2200 (2)	-81 (1)	13007 (1)	78 (1)
O(32)	-533 (2)	228 (1)	12298 (1)	70 (1)
C(111)	5103 (3)	5324 (1)	8212 (1)	54 (1)
O(111)	5476 (2)	5897 (1)	9090 (1)	85 (1)
C(112)	6148 (3)	5733 (1)	7543 (1)	52 (1)
C(113)	8263 (3)	6130 (1)	7842 (1)	63 (1)
C(114)	9343 (3)	6527 (2)	7265 (2)	75 (1)
C(115)	8309 (4)	6570 (2)	6411 (2)	78 (1)
C(116)	6213 (4)	6212 (2)	6129 (1)	76 (1)
C(117)	5121 (3)	5777 (2)	6684 (1)	63 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H23 N3 O5.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	6349	3075	7346	52
H(3)	5570	1187	6201	65
H(4)	2834	618	4925	69
H(6)	-728	810	4269	80
H(7)	-3224	1866	4361	95
H(8)	-2591	3657	5619	89
H(9)	544	4410	6765	68
H(12)	4324	4068	9132	54
H(13A)	810	4183	8831	98
H(13B)	1058	3065	9052	98
H(13C)	249	2957	7948	98
H(21)	2803	1856	7697	49
H(22A)	6263	1666	8252	57
H(22B)	6764	2975	9011	57
H(26)	7077	1209	11512	58
H(27)	5242	568	12498	59
H(29)	10	928	11017	57
H(30)	1858	1572	10038	56
H(113)	8977	6131	8445	76
H(114)	10800	6771	7459	90
H(115)	9050	6846	6018	94
H(116)	5498	6263	5549	91
H(117)	3668	5509	6472	75

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H23 N3 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	45 (1)	38 (1)	36 (1)	13 (1)	11 (1)	9 (1)
C(2)	46 (1)	46 (1)	46 (1)	23 (1)	18 (1)	14 (1)
C(3)	78 (1)	52 (1)	51 (1)	27 (1)	33 (1)	28 (1)
C(4)	91 (1)	40 (1)	43 (1)	14 (1)	29 (1)	11 (1)
C(5)	58 (1)	48 (1)	36 (1)	18 (1)	14 (1)	-4 (1)
C(6)	71 (1)	72 (1)	40 (1)	18 (1)	13 (1)	-17 (1)
C(7)	49 (1)	125 (2)	51 (1)	34 (1)	4 (1)	-7 (1)
C(8)	52 (1)	118 (2)	62 (1)	43 (1)	13 (1)	23 (1)
C(9)	55 (1)	70 (1)	50 (1)	27 (1)	14 (1)	18 (1)
C(10)	45 (1)	48 (1)	39 (1)	21 (1)	13 (1)	5 (1)
N(11)	56 (1)	39 (1)	36 (1)	15 (1)	14 (1)	10 (1)
C(12)	54 (1)	48 (1)	40 (1)	23 (1)	18 (1)	14 (1)
C(13)	66 (1)	82 (1)	78 (1)	47 (1)	41 (1)	34 (1)
C(21)	42 (1)	42 (1)	42 (1)	20 (1)	13 (1)	8 (1)
C(22)	48 (1)	56 (1)	50 (1)	28 (1)	21 (1)	16 (1)
O(23)	44 (1)	54 (1)	42 (1)	26 (1)	13 (1)	15 (1)
C(24)	44 (1)	49 (1)	45 (1)	22 (1)	10 (1)	14 (1)
O(24)	42 (1)	99 (1)	72 (1)	51 (1)	14 (1)	18 (1)
C(25)	45 (1)	41 (1)	38 (1)	15 (1)	10 (1)	13 (1)
C(26)	42 (1)	60 (1)	46 (1)	23 (1)	8 (1)	17 (1)
C(27)	55 (1)	57 (1)	40 (1)	23 (1)	8 (1)	19 (1)
C(28)	52 (1)	44 (1)	37 (1)	18 (1)	15 (1)	17 (1)
C(29)	44 (1)	58 (1)	51 (1)	27 (1)	15 (1)	20 (1)
C(30)	49 (1)	56 (1)	45 (1)	28 (1)	13 (1)	20 (1)
N(31)	65 (1)	58 (1)	46 (1)	27 (1)	20 (1)	25 (1)
O(31)	92 (1)	117 (1)	70 (1)	68 (1)	39 (1)	56 (1)
O(32)	57 (1)	97 (1)	75 (1)	54 (1)	22 (1)	17 (1)
C(111)	76 (1)	40 (1)	40 (1)	13 (1)	14 (1)	7 (1)
O(111)	141 (1)	51 (1)	43 (1)	7 (1)	24 (1)	-11 (1)
C(112)	71 (1)	35 (1)	46 (1)	12 (1)	16 (1)	6 (1)
C(113)	72 (1)	46 (1)	59 (1)	13 (1)	10 (1)	1 (1)
C(114)	74 (1)	50 (1)	90 (2)	14 (1)	30 (1)	-1 (1)
C(115)	108 (2)	55 (1)	77 (1)	26 (1)	45 (1)	6 (1)
C(116)	110 (2)	65 (1)	63 (1)	36 (1)	25 (1)	14 (1)
C(117)	75 (1)	57 (1)	58 (1)	28 (1)	16 (1)	8 (1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C27 H23 N3 O5

N(1)-C(10)	1.4202(18)	C(6)-C(5)-C(4)	122.99(16)
N(1)-N(11)	1.4203(15)	C(10)-C(5)-C(4)	118.53(15)
N(1)-C(2)	1.4731(18)	C(7)-C(6)-C(5)	121.29(18)
C(2)-C(3)	1.488(2)	C(8)-C(7)-C(6)	119.48(18)
C(2)-C(21)	1.5514(19)	C(7)-C(8)-C(9)	120.5(2)
C(3)-C(4)	1.320(2)	C(8)-C(9)-C(10)	120.32(18)
C(4)-C(5)	1.455(2)	C(9)-C(10)-C(5)	119.88(15)
C(5)-C(6)	1.392(2)	C(9)-C(10)-N(1)	121.37(14)
C(5)-C(10)	1.405(2)	C(5)-C(10)-N(1)	118.60(14)
C(6)-C(7)	1.378(3)	C(111)-N(11)-N(1)	117.57(12)
C(7)-C(8)	1.378(3)	C(111)-N(11)-C(12)	118.59(12)
C(8)-C(9)	1.379(2)	N(1)-N(11)-C(12)	109.64(10)
C(9)-C(10)	1.383(2)	N(11)-C(12)-C(13)	112.37(13)
N(11)-C(111)	1.375(2)	N(11)-C(12)-C(21)	103.10(11)
N(11)-C(12)	1.4938(18)	C(13)-C(12)-C(21)	114.00(13)
C(12)-C(13)	1.516(2)	C(22)-C(21)-C(12)	113.50(12)
C(12)-C(21)	1.546(2)	C(22)-C(21)-C(2)	111.20(12)
C(21)-C(22)	1.505(2)	C(12)-C(21)-C(2)	104.23(11)
C(22)-O(23)	1.4478(16)	O(23)-C(22)-C(21)	106.67(11)
O(23)-C(24)	1.3334(17)	C(24)-O(23)-C(22)	116.38(12)
C(24)-O(24)	1.2030(17)	O(24)-C(24)-O(23)	124.18(14)
C(24)-C(25)	1.495(2)	O(24)-C(24)-C(25)	124.44(14)
C(25)-C(30)	1.380(2)	O(23)-C(24)-C(25)	111.37(13)
C(25)-C(26)	1.386(2)	C(30)-C(25)-C(26)	119.88(14)
C(26)-C(27)	1.381(2)	C(30)-C(25)-C(24)	121.60(13)
C(27)-C(28)	1.370(2)	C(26)-C(25)-C(24)	118.51(14)
C(28)-C(29)	1.378(2)	C(27)-C(26)-C(25)	120.61(15)
C(28)-N(31)	1.4752(19)	C(28)-C(27)-C(26)	118.22(14)
C(29)-C(30)	1.381(2)	C(27)-C(28)-C(29)	122.52(14)
N(31)-O(32)	1.2158(17)	C(27)-C(28)-N(31)	119.19(13)
N(31)-O(31)	1.2208(17)	C(29)-C(28)-N(31)	118.27(14)
C(111)-O(111)	1.2202(18)	C(28)-C(29)-C(30)	118.65(14)
C(111)-C(112)	1.497(2)	C(25)-C(30)-C(29)	120.10(14)
C(112)-C(117)	1.381(2)	O(32)-N(31)-O(31)	123.33(14)
C(112)-C(113)	1.384(2)	O(32)-N(31)-C(28)	118.88(13)
C(113)-C(114)	1.386(3)	O(31)-N(31)-C(28)	117.78(14)
C(114)-C(115)	1.374(3)	O(111)-C(111)-N(11)	119.97(15)
C(115)-C(116)	1.367(3)	O(111)-C(111)-C(112)	121.24(15)
C(116)-C(117)	1.387(2)	N(11)-C(111)-C(112)	118.79(13)
		C(117)-C(112)-C(113)	119.31(17)
C(10)-N(1)-N(11)	113.41(11)	C(117)-C(112)-C(111)	123.99(17)
C(10)-N(1)-C(2)	117.07(12)	C(113)-C(112)-C(111)	116.65(16)
N(11)-N(1)-C(2)	103.27(10)	C(112)-C(113)-C(114)	120.14(19)
N(1)-C(2)-C(3)	112.18(13)	C(115)-C(114)-C(113)	120.1(2)
N(1)-C(2)-C(21)	103.95(11)	C(116)-C(115)-C(114)	119.87(19)
C(3)-C(2)-C(21)	115.27(12)	C(115)-C(116)-C(117)	120.5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121.12(16)	C(112)-C(117)-C(116)	119.96(19)
C(3)-C(4)-C(5)	121.48(15)		
C(6)-C(5)-C(10)	118.46(17)		

Table 6. Torsion angles [°] for C27 H23 N3 O5.

C(10)-N(1)-C(2)-C(3)	38.85 (17)	N(31)-C(28)-C(29)-C(30)	-178.01 (13)
N(11)-N(1)-C(2)-C(3)	164.24 (12)	C(26)-C(25)-C(30)-C(29)	-1.4 (2)
C(10)-N(1)-C(2)-C(21)	-86.34 (14)	C(24)-C(25)-C(30)-C(29)	177.72 (14)
N(11)-N(1)-C(2)-C(21)	39.05 (13)	C(28)-C(29)-C(30)-C(25)	0.5 (2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-23.6 (2)	C(27)-C(28)-N(31)-O(32)	177.11 (15)
C(21)-C(2)-C(3)-C(4)	95.14 (17)	C(29)-C(28)-N(31)-O(32)	-4.3 (2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.1 (2)	C(27)-C(28)-N(31)-O(31)	-3.7 (2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-168.77 (15)	C(29)-C(28)-N(31)-O(31)	174.90 (15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	9.5 (2)	N(1)-N(11)-C(111)-O(111)	-162.51 (15)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.2 (2)	C(12)-N(11)-C(111)-O(111)	-26.8 (2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	177.05 (16)	N(1)-N(11)-C(111)-C(112)	17.3 (2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.5 (3)	C(12)-N(11)-C(111)-C(112)	153.01 (14)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.7 (3)	O(111)-C(111)-C(112)-C(1-128)	8 (2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.2 (3)	N(11)-C(111)-C(112)-C(117)	51.4 (2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	0.5 (2)	O(111)-C(111)-C(112)-C(11348)	4 (2)
C(8)-C(9)-C(10)-N(1)	176.00 (14)	N(11)-C(111)-C(112)-C(11-131)	39 (17)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	0.7 (2)	C(117)-C(112)-C(113)-C(114-2)	4 (3)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-177.65 (14)	C(111)-C(112)-C(113)-C(1-179)	75 (15)
C(6)-C(5)-C(10)-N(1)	-174.97 (12)	C(112)-C(113)-C(114)-C(115)	2.5 (3)
C(4)-C(5)-C(10)-N(1)	6.7 (2)	C(113)-C(114)-C(115)-C(116-0)	4 (3)
N(11)-N(1)-C(10)-C(9)	32.74 (18)	C(114)-C(115)-C(116)-C(117-1)	8 (3)
C(2)-N(1)-C(10)-C(9)	152.89 (14)	C(113)-C(112)-C(117)-C(116)	0.3 (3)
N(11)-N(1)-C(10)-C(5)	-151.68 (12)	C(111)-C(112)-C(117)-C(11177)	36 (16)
C(2)-N(1)-C(10)-C(5)	-31.53 (18)	C(115)-C(116)-C(117)-C(112)	1.9 (3)
C(10)-N(1)-N(11)-C(111)	-131.08 (14)		
C(2)-N(1)-N(11)-C(111)	101.21 (14)		
C(10)-N(1)-N(11)-C(12)	89.50 (14)		
C(2)-N(1)-N(11)-C(12)	-38.21 (14)		
C(111)-N(11)-C(12)-C(13)	118.59 (16)		
N(1)-N(11)-C(12)-C(13)	-102.46 (15)		
C(111)-N(11)-C(12)-C(21)	-118.22 (14)		
N(1)-N(11)-C(12)-C(21)	20.73 (15)		
N(11)-C(12)-C(21)-C(22)	125.31 (13)		
C(13)-C(12)-C(21)-C(22)	-112.59 (15)		
N(11)-C(12)-C(21)-C(2)	4.16 (14)		
C(13)-C(12)-C(21)-C(2)	126.27 (14)		
N(1)-C(2)-C(21)-C(22)	-148.90 (12)		
C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	87.91 (16)		
N(1)-C(2)-C(21)-C(12)	-26.25 (14)		
C(3)-C(2)-C(21)-C(12)	-149.43 (14)		
C(12)-C(21)-C(22)-O(23)	73.52 (15)		
C(2)-C(21)-C(22)-O(23)	-169.34 (11)		
C(21)-C(22)-O(23)-C(24)	-171.55 (12)		
C(22)-O(23)-C(24)-O(24)	-2.1 (2)		
C(22)-O(23)-C(24)-C(25)	179.06 (11)		
O(24)-C(24)-C(25)-C(30)	174.69 (15)		
O(23)-C(24)-C(25)-C(30)	-6.5 (2)		
O(24)-C(24)-C(25)-C(26)	-6.2 (2)		
O(23)-C(24)-C(25)-C(26)	172.63 (13)		
C(30)-C(25)-C(26)-C(27)	1.3 (2)		
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-177.83 (14)		
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-0.3 (2)		
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-0.7 (2)		
C(26)-C(27)-C(28)-N(31)	177.91 (13)		
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	0.6 (2)		

ORTEP view of the C₂₇ H₂₃ N₃ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

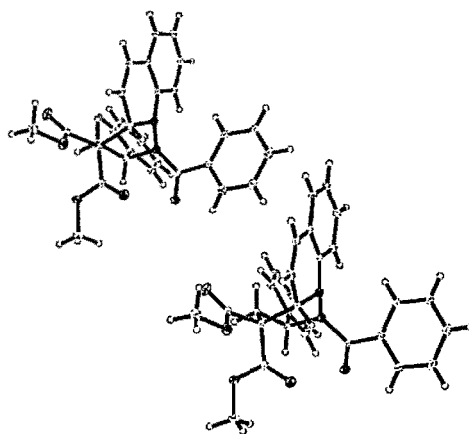
Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

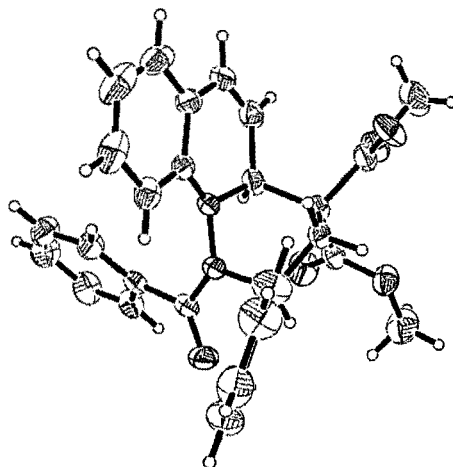
Annexe 3

Analyse cristallographique complète de 128a

(CHA157)



et (CHA158)



CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C₂₉ H₂₆ N₂ O₅ COMPOUND (cha157)

Tuesday, July 28, 2009

Equipe CHARETTE

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₉ H₂₆ N₂ O₅.

Identification code	cha157
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₅
Formula weight	482.52
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 10.3745(4) Å α = 92.2040(10)° b = 15.4317(6) Å β = 101.2350(10)° c = 16.2792(6) Å γ = 107.2690(10)°
Volume	2428.12(16) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.320 g/cm ³
Absorption coefficient	0.740 mm ⁻¹
F(000)	1016
Crystal size	0.18 x 0.16 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.78 to 67.03°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -18 ≤ k ≤ 18, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	9920
Independent reflections	7667 [R _{int} = 0.018]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9400 and 0.7800
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7667 / 0 / 653
Goodness-of-fit on F ²	1.016
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0368, wR ₂ = 0.1095
R indices (all data)	R ₁ = 0.0391, wR ₂ = 0.1121
Largest diff. peak and hole	0.303 and -0.209 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(11)	-176(1)	7823(1)	5992(1)	16(1)
N(12)	689(1)	7544(1)	6631(1)	15(1)
C(13)	1229(1)	6804(1)	6361(1)	16(1)
C(14)	376(1)	6376(1)	5487(1)	16(1)
C(15)	-1175(1)	6163(1)	5477(1)	16(1)
C(16)	-1482(1)	7092(1)	5653(1)	17(1)
C(17)	-2299(1)	7366(1)	4895(1)	23(1)
C(18)	-1750(1)	8055(1)	4483(1)	24(1)
C(19)	-310(1)	8614(1)	4742(1)	20(1)
C(110)	281(1)	9307(1)	4287(1)	24(1)
C(111)	1626(1)	9870(1)	4565(1)	26(1)
C(112)	2406(1)	9726(1)	5312(1)	24(1)
C(113)	1847(1)	9027(1)	5777(1)	19(1)
C(114)	483(1)	8470(1)	5501(1)	16(1)
C(121)	532(1)	7630(1)	7448(1)	16(1)
O(121)	990(1)	7192(1)	7974(1)	22(1)
C(122)	-181(1)	8289(1)	7685(1)	17(1)
C(123)	-80(1)	9117(1)	7347(1)	21(1)
C(124)	-753(1)	9690(1)	7622(1)	26(1)
C(125)	-1520(1)	9448(1)	8228(1)	27(1)
C(126)	-1587(1)	8640(1)	8591(1)	24(1)
C(127)	-913(1)	8064(1)	8323(1)	19(1)
C(131)	2789(1)	7150(1)	6427(1)	18(1)
C(132)	3652(1)	7238(1)	7218(1)	23(1)
C(133)	5082(1)	7573(1)	7315(1)	29(1)
C(134)	5665(1)	7815(1)	6629(1)	28(1)
C(135)	4814(1)	7717(1)	5839(1)	29(1)
C(136)	3383(1)	7387(1)	5742(1)	25(1)
C(151)	-2027(1)	5672(1)	4621(1)	18(1)
O(151)	-1581(1)	5643(1)	4000(1)	27(1)
O(152)	-3352(1)	5301(1)	4664(1)	23(1)
C(153)	-4293(1)	4900(1)	3865(1)	29(1)
C(154)	-1542(1)	5542(1)	6165(1)	18(1)
O(154)	-1939(1)	5738(1)	6767(1)	32(1)
O(155)	-1303(1)	4754(1)	6009(1)	23(1)
C(156)	-1468(2)	4132(1)	6649(1)	35(1)
N(21)	5072(1)	7902(1)	979(1)	16(1)
N(22)	5806(1)	7531(1)	1611(1)	16(1)
C(23)	6312(1)	6787(1)	1314(1)	16(1)
C(24)	5462(1)	6406(1)	428(1)	17(1)
C(25)	3926(1)	6267(1)	407(1)	16(1)
C(26)	3733(1)	7236(1)	559(1)	18(1)
C(27)	3117(1)	7567(1)	-235(1)	24(1)
C(28)	3800(1)	8286(1)	-571(1)	26(1)
C(29)	5223(1)	8820(1)	-193(1)	22(1)
C(210)	5946(2)	9578(1)	-538(1)	29(1)
C(211)	7283(2)	10088(1)	-156(1)	30(1)
C(212)	7929(1)	9827(1)	572(1)	27(1)

C(213)	7235(1)	9076(1)	933(1)	21(1)
C(214)	5868(1)	8579(1)	568(1)	18(1)
C(221)	5564(1)	7564(1)	2413(1)	16(1)
O(221)	5862(1)	7037(1)	2902(1)	21(1)
C(222)	4994(1)	8288(1)	2694(1)	18(1)
C(223)	5306(1)	9167(1)	2439(1)	22(1)
C(224)	4815(1)	9809(1)	2784(1)	26(1)
C(225)	4009(1)	9585(1)	3374(1)	27(1)
C(226)	3709(1)	8716(1)	3640(1)	27(1)
C(227)	4213(1)	8073(1)	3308(1)	23(1)
C(231)	7879(1)	7117(1)	1395(1)	19(1)
C(232)	8718(1)	7331(1)	2205(1)	24(1)
C(233)	10150(1)	7667(1)	2315(1)	29(1)
C(234)	10760(1)	7783(1)	1629(1)	30(1)
C(235)	9937(1)	7553(1)	825(1)	35(1)
C(236)	8499(1)	7222(1)	713(1)	28(1)
C(251)	3049(1)	5783(1)	-445(1)	19(1)
O(251)	3483(1)	5718(1)	-1066(1)	27(1)
O(252)	1718(1)	5457(1)	-399(1)	25(1)
C(253)	760(1)	5038(1)	-1186(1)	32(1)
C(254)	3451(1)	5675(1)	1095(1)	18(1)
O(254)	2936(1)	5886(1)	1637(1)	27(1)
O(255)	3712(1)	4884(1)	1003(1)	23(1)
C(256)	3376(2)	4277(1)	1639(1)	33(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

	x	y	z	U_{eq}
H(13)	1048	6324	6756	19
H(14A)	574	5807	5340	20
H(14B)	631	6802	5063	20
H(16)	-2040	7008	6096	21
H(17)	-3249	7030	4705	27
H(18)	-2314	8189	4003	29
H(110)	-250	9399	3772	29
H(111)	2011	10348	4249	31
H(112)	3331	10109	5507	29
H(113)	2395	8930	6283	23
H(123)	447	9288	6930	25
H(124)	-684	10254	7391	32
H(125)	-2003	9835	8398	32
H(126)	-2092	8482	9021	28
H(127)	-949	7514	8574	23
H(132)	3263	7069	7693	28
H(133)	5662	7635	7857	34
H(134)	6640	8047	6699	33
H(135)	5206	7876	5363	35
H(136)	2806	7322	5198	30
H(15D)	-4262	5368	3473	43
H(15E)	-5236	4655	3954	43
H(15F)	-4016	4407	3629	43
H(15A)	-703	4369	7140	52
H(15B)	-1467	3533	6426	52
H(15C)	-2346	4072	6816	52
H(23)	6101	6288	1689	19
H(24A)	5591	5817	269	20
H(24B)	5777	6836	19	20
H(26)	3087	7182	950	21
H(27)	2191	7245	-511	28
H(28)	3347	8457	-1074	31
H(210)	5510	9748	-1048	35
H(211)	7753	10612	-392	36
H(212)	8858	10164	829	33
H(213)	7694	8899	1432	26
H(223)	5853	9324	2029	26
H(224)	5036	10408	2613	31
H(225)	3660	10025	3598	33
H(226)	3159	8562	4049	32
H(227)	4026	7484	3500	27
H(232)	8309	7247	2682	29
H(233)	10713	7817	2868	35
H(234)	11737	8019	1707	36
H(235)	10349	7621	350	42
H(236)	7941	7067	159	34
H(25A)	760	5499	-1584	48
H(25B)	-172	4784	-1083	48
H(25C)	1045	4549	-1423	48
H(25D)	3913	4578	2194	49
H(25E)	3602	3718	1521	49
H(25F)	2387	4124	1632	49

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(11)	16(1)	17(1)	13(1)	0(1)	-1(1)	6(1)
N(12)	17(1)	17(1)	13(1)	1(1)	1(1)	8(1)
C(13)	17(1)	16(1)	16(1)	1(1)	4(1)	7(1)
C(14)	15(1)	18(1)	16(1)	-1(1)	4(1)	5(1)
C(15)	16(1)	18(1)	15(1)	-1(1)	4(1)	5(1)
C(16)	15(1)	18(1)	19(1)	-3(1)	3(1)	5(1)
C(17)	19(1)	23(1)	24(1)	-6(1)	-4(1)	9(1)
C(18)	28(1)	26(1)	18(1)	-4(1)	-5(1)	15(1)
C(19)	28(1)	22(1)	15(1)	-2(1)	4(1)	15(1)
C(110)	37(1)	28(1)	15(1)	4(1)	8(1)	20(1)
C(111)	37(1)	26(1)	26(1)	9(1)	19(1)	18(1)
C(112)	24(1)	22(1)	30(1)	3(1)	13(1)	9(1)
C(113)	21(1)	21(1)	18(1)	1(1)	6(1)	9(1)
C(114)	22(1)	17(1)	14(1)	0(1)	6(1)	10(1)
C(121)	15(1)	17(1)	14(1)	0(1)	1(1)	2(1)
O(121)	27(1)	26(1)	15(1)	4(1)	3(1)	12(1)
C(122)	17(1)	18(1)	13(1)	-2(1)	0(1)	4(1)
C(123)	28(1)	22(1)	15(1)	1(1)	7(1)	8(1)
C(124)	40(1)	24(1)	20(1)	4(1)	10(1)	15(1)
C(125)	33(1)	31(1)	23(1)	0(1)	9(1)	17(1)
C(126)	22(1)	29(1)	19(1)	0(1)	8(1)	4(1)
C(127)	19(1)	19(1)	17(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(131)	17(1)	15(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	7(1)
C(132)	22(1)	24(1)	23(1)	1(1)	2(1)	7(1)
C(133)	21(1)	30(1)	32(1)	-2(1)	-3(1)	8(1)
C(134)	16(1)	24(1)	42(1)	-2(1)	4(1)	6(1)
C(135)	21(1)	33(1)	36(1)	5(1)	11(1)	9(1)
C(136)	19(1)	32(1)	24(1)	3(1)	4(1)	9(1)
C(151)	19(1)	18(1)	19(1)	-1(1)	3(1)	7(1)
O(151)	25(1)	37(1)	17(1)	-5(1)	3(1)	11(1)
O(152)	17(1)	24(1)	22(1)	-3(1)	0(1)	2(1)
C(153)	22(1)	29(1)	28(1)	-7(1)	-6(1)	5(1)
C(154)	15(1)	20(1)	17(1)	-3(1)	3(1)	2(1)
O(154)	44(1)	27(1)	29(1)	3(1)	22(1)	9(1)
O(155)	31(1)	21(1)	20(1)	4(1)	8(1)	10(1)
C(156)	49(1)	24(1)	27(1)	9(1)	11(1)	4(1)
N(21)	18(1)	17(1)	12(1)	1(1)	0(1)	6(1)
N(22)	17(1)	17(1)	13(1)	1(1)	1(1)	7(1)
C(23)	17(1)	17(1)	16(1)	1(1)	3(1)	7(1)
C(24)	16(1)	18(1)	16(1)	0(1)	4(1)	5(1)
C(25)	15(1)	17(1)	16(1)	-2(1)	3(1)	6(1)
C(26)	16(1)	19(1)	17(1)	-2(1)	1(1)	7(1)
C(27)	25(1)	26(1)	19(1)	-6(1)	-5(1)	15(1)
C(28)	38(1)	28(1)	15(1)	-1(1)	-1(1)	21(1)
C(29)	35(1)	22(1)	15(1)	1(1)	9(1)	16(1)
C(210)	53(1)	28(1)	18(1)	6(1)	17(1)	24(1)
C(211)	49(1)	19(1)	29(1)	3(1)	25(1)	10(1)

C(212)	33(1)	19(1)	31(1)	-3(1)	16(1)	5(1)
C(213)	26(1)	20(1)	20(1)	-1(1)	8(1)	8(1)
C(214)	26(1)	16(1)	16(1)	-1(1)	7(1)	9(1)
C(221)	14(1)	18(1)	14(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
O(221)	25(1)	23(1)	16(1)	4(1)	2(1)	9(1)
C(222)	16(1)	21(1)	13(1)	-2(1)	-1(1)	5(1)
C(223)	26(1)	25(1)	15(1)	1(1)	4(1)	9(1)
C(224)	34(1)	25(1)	19(1)	1(1)	4(1)	14(1)
C(225)	27(1)	34(1)	24(1)	-3(1)	5(1)	16(1)
C(226)	22(1)	35(1)	24(1)	-1(1)	8(1)	7(1)
C(227)	19(1)	24(1)	21(1)	1(1)	3(1)	3(1)
C(231)	17(1)	15(1)	24(1)	1(1)	2(1)	7(1)
C(232)	21(1)	27(1)	24(1)	0(1)	2(1)	9(1)
C(233)	20(1)	29(1)	34(1)	-3(1)	-3(1)	9(1)
C(234)	15(1)	29(1)	45(1)	0(1)	4(1)	6(1)
C(235)	23(1)	46(1)	38(1)	4(1)	12(1)	9(1)
C(236)	20(1)	38(1)	25(1)	2(1)	4(1)	7(1)
C(251)	20(1)	18(1)	18(1)	0(1)	2(1)	7(1)
O(251)	28(1)	37(1)	17(1)	-6(1)	2(1)	12(1)
O(252)	17(1)	28(1)	23(1)	-2(1)	-2(1)	1(1)
C(253)	26(1)	31(1)	29(1)	-4(1)	-9(1)	4(1)
C(254)	14(1)	20(1)	15(1)	-3(1)	2(1)	2(1)
O(254)	31(1)	28(1)	25(1)	1(1)	15(1)	7(1)
O(255)	29(1)	20(1)	20(1)	4(1)	9(1)	7(1)
C(256)	46(1)	25(1)	27(1)	10(1)	12(1)	6(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₉H₂₆N₂O₅

N(11)-N(12)	1.4042(12)	C(29)-C(214)	1.4079(16)
N(11)-C(114)	1.4045(15)	C(210)-C(211)	1.382(2)
N(11)-C(16)	1.4718(14)	C(211)-C(212)	1.3802(19)
N(12)-C(121)	1.3765(16)	C(212)-C(213)	1.3889(17)
N(12)-C(13)	1.4999(14)	C(213)-C(214)	1.3935(17)
C(13)-C(131)	1.5267(15)	C(221)-O(221)	1.2228(14)
C(13)-C(14)	1.5276(15)	C(221)-C(222)	1.5040(16)
C(14)-C(15)	1.5404(15)	C(222)-C(227)	1.3958(18)
C(15)-C(151)	1.5280(15)	C(222)-C(223)	1.3971(17)
C(15)-C(154)	1.5328(16)	C(223)-C(224)	1.3886(18)
C(15)-C(16)	1.5865(15)	C(224)-C(225)	1.3813(19)
C(16)-C(17)	1.5042(16)	C(225)-C(226)	1.3909(19)
C(17)-C(18)	1.3223(18)	C(226)-C(227)	1.3886(19)
C(18)-C(19)	1.4539(17)	C(231)-C(236)	1.3794(19)
C(19)-C(110)	1.3857(18)	C(231)-C(232)	1.3983(17)
C(19)-C(114)	1.4091(16)	C(232)-C(233)	1.3934(18)
C(110)-C(111)	1.3817(19)	C(233)-C(234)	1.381(2)
C(111)-C(112)	1.3879(18)	C(234)-C(235)	1.384(2)
C(112)-C(113)	1.3911(17)	C(235)-C(236)	1.3975(18)
C(113)-C(114)	1.3943(16)	C(251)-O(251)	1.1962(16)
C(121)-O(121)	1.2221(14)	C(251)-O(252)	1.3402(15)
C(121)-C(122)	1.5025(16)	O(252)-C(253)	1.4513(14)
C(122)-C(123)	1.3944(16)	C(254)-O(254)	1.1983(16)
C(122)-C(127)	1.3974(17)	C(254)-O(255)	1.3365(14)
C(123)-C(124)	1.3882(18)	O(255)-C(256)	1.4454(15)
C(124)-C(125)	1.3795(19)		
C(125)-C(126)	1.3897(18)	N(12)-N(11)-C(114)	116.47(9)
C(126)-C(127)	1.3887(18)	N(12)-N(11)-C(16)	111.87(8)
C(131)-C(136)	1.3856(18)	C(114)-N(11)-C(16)	123.11(9)
C(131)-C(132)	1.3948(17)	C(121)-N(12)-N(11)	119.12(9)
C(132)-C(133)	1.3925(18)	C(121)-N(12)-C(13)	119.07(9)
C(133)-C(134)	1.384(2)	N(11)-N(12)-C(13)	115.75(9)
C(134)-C(135)	1.385(2)	N(12)-C(13)-C(131)	111.80(9)
C(135)-C(136)	1.3941(17)	N(12)-C(13)-C(14)	107.78(8)
C(151)-O(151)	1.1963(16)	C(131)-C(13)-C(14)	114.88(10)
C(151)-O(152)	1.3399(15)	C(13)-C(14)-C(15)	109.79(10)
O(152)-C(153)	1.4533(14)	C(151)-C(15)-C(154)	109.09(9)
C(154)-O(154)	1.1956(16)	C(151)-C(15)-C(14)	109.57(10)
C(154)-O(155)	1.3365(15)	C(154)-C(15)-C(14)	109.24(9)
O(155)-C(156)	1.4448(15)	C(151)-C(15)-C(16)	110.56(9)
N(21)-N(22)	1.4032(12)	C(154)-C(15)-C(16)	109.71(10)
N(21)-C(214)	1.4061(15)	C(14)-C(15)-C(16)	108.65(9)
N(21)-C(26)	1.4765(14)	N(11)-C(16)-C(17)	110.60(9)
N(22)-C(221)	1.3775(16)	N(11)-C(16)-C(15)	109.82(9)
N(22)-C(23)	1.4973(14)	C(17)-C(16)-C(15)	113.65(9)
C(23)-C(24)	1.5281(15)	C(18)-C(17)-C(16)	122.77(10)
C(23)-C(231)	1.5297(15)	C(17)-C(18)-C(19)	122.06(11)
C(24)-C(25)	1.5372(15)	C(110)-C(19)-C(114)	119.28(11)
C(25)-C(251)	1.5282(15)	C(110)-C(19)-C(18)	122.01(11)
C(25)-C(254)	1.5351(16)	C(114)-C(19)-C(18)	118.64(11)
C(25)-C(26)	1.5824(15)	C(111)-C(110)-C(19)	121.55(11)
C(26)-C(27)	1.5052(16)	C(110)-C(111)-C(112)	119.05(11)
C(27)-C(28)	1.3273(19)	C(111)-C(112)-C(113)	120.75(11)
C(28)-C(29)	1.4565(18)	C(112)-C(113)-C(114)	120.02(11)
C(29)-C(210)	1.3927(18)	C(113)-C(114)-N(11)	122.13(10)

C(113) -C(114) -C(19)	119.34 (11)	N(21) -C(26) -C(27)	
N(11) -C(114) -C(19)	118.24 (10)	110.78 (9)	
O(121) -C(121) -N(12)	120.51 (10)	N(21) -C(26) -C(25)	109.61 (9)
O(121) -C(121) -C(122)	120.65 (11)	C(27) -C(26) -C(25)	113.11 (10)
N(12) -C(121) -C(122)	118.83 (9)	C(28) -C(27) -C(26)	123.42 (11)
C(123) -C(122) -C(127)	119.38 (11)	C(27) -C(28) -C(29)	122.12 (11)
C(123) -C(122) -C(121)	124.08 (11)	C(210) -C(29) -C(214)	119.01 (12)
C(127) -C(122) -C(121)	116.42 (10)	C(210) -C(29) -C(28)	122.53 (11)
C(124) -C(123) -C(122)	119.79 (12)	C(214) -C(29) -C(28)	118.41 (11)
C(125) -C(124) -C(123)	120.57 (11)	C(211) -C(210) -C(29)	121.43 (12)
C(124) -C(125) -C(126)	120.15 (12)	C(212) -C(211) -C(210)	119.26 (12)
C(127) -C(126) -C(125)	119.67 (12)	C(211) -C(212) -C(213)	120.64 (12)
C(126) -C(127) -C(122)	120.35 (11)	C(212) -C(213) -C(214)	120.36 (12)
C(136) -C(131) -C(132)	118.77 (11)	C(213) -C(214) -N(21)	121.76 (10)
C(136) -C(131) -C(13)	123.22 (10)	C(213) -C(214) -C(29)	119.19 (11)
C(132) -C(131) -C(13)	118.00 (11)	N(21) -C(214) -C(29)	118.76 (10)
C(133) -C(132) -C(131)	120.23 (13)	O(221) -C(221) -N(22)	120.47 (10)
C(134) -C(133) -C(132)	120.58 (12)	O(221) -C(221) -C(222)	120.24 (11)
C(133) -C(134) -C(135)	119.47 (12)	N(22) -C(221) -C(222)	119.21 (9)
C(134) -C(135) -C(136)	119.98 (14)	C(227) -C(222) -C(223)	119.32 (11)
C(131) -C(136) -C(135)	120.96 (12)	C(227) -C(222) -C(221)	116.22 (10)
O(151) -C(151) -O(152)	124.97 (11)	C(223) -C(222) -C(221)	124.18 (11)
O(151) -C(151) -C(15)	124.94 (11)	C(224) -C(223) -C(222)	119.86 (12)
O(152) -C(151) -C(15)	110.06 (11)	C(225) -C(224) -C(223)	120.57 (12)
C(151) -O(152) -C(153)	115.12 (10)	C(224) -C(225) -C(226)	119.97 (12)
O(154) -C(154) -O(155)	124.62 (11)	C(227) -C(226) -C(225)	119.86 (12)
O(154) -C(154) -C(15)	125.73 (11)	C(226) -C(227) -C(222)	120.37 (11)
O(155) -C(154) -C(15)	109.61 (11)	C(236) -C(231) -C(232)	118.77 (11)
C(154) -O(155) -C(156)	116.08 (11)	C(236) -C(231) -C(23)	123.44 (11)
N(22) -N(21) -C(214)	116.35 (9)	C(232) -C(231) -C(23)	117.78 (11)
N(22) -N(21) -C(26)	111.84 (8)	C(233) -C(232) -C(231)	120.18 (13)
C(214) -N(21) -C(26)	123.69 (9)	C(234) -C(233) -C(232)	120.61 (12)
C(221) -N(22) -N(21)	119.47 (9)	C(233) -C(234) -C(235)	119.43 (12)
C(221) -N(22) -C(23)	119.45 (9)	C(234) -C(235) -C(236)	120.11 (15)
N(21) -N(22) -C(23)	115.68 (9)	C(231) -C(236) -C(235)	120.88 (13)
N(22) -C(23) -C(24)	107.56 (8)	O(251) -C(251) -O(252)	125.00 (11)
N(22) -C(23) -C(231)	111.34 (9)	O(251) -C(251) -C(25)	124.95 (11)
C(24) -C(23) -C(231)	115.2 (1)	O(252) -C(251) -C(25)	110.03 (11)
C(23) -C(24) -C(25)	109.41 (10)	C(251) -O(252) -C(253)	115.41 (11)
C(251) -C(25) -C(254)	108.09 (9)	O(254) -C(254) -O(255)	124.72 (11)
C(251) -C(25) -C(24)	109.83 (10)	O(254) -C(254) -C(25)	125.78 (11)
C(254) -C(25) -C(24)	110.61 (9)	O(255) -C(254) -C(25)	109.50 (11)
C(251) -C(25) -C(26)	110.42 (9)	C(254) -O(255) -C(256)	115.23 (11)
C(254) -C(25) -C(26)	109.59 (10)		
C(24) -C(25) -C(26)	108.30 (9)		

Table 6. Torsion angles [°] for C29 H26 N2 O5.

C(114)-N(11)-N(12)-C(121)	124.29(11)	C(124)-C(125)-C(126)-C(127)	-1.94(18)
C(16)-N(11)-N(12)-C(121)	-86.68(12)	C(125)-C(126)-C(127)-C(122)	-0.65(17)
C(114)-N(11)-N(12)-C(13)	-83.31(11)	C(123)-C(122)-C(127)-C(126)	2.92(16)
C(16)-N(11)-N(12)-C(13)	65.73(12)	C(121)-C(122)-C(127)-C(121)	179.09(10)
C(121)-N(12)-C(13)-C(131)	-95.11(12)	N(12)-C(13)-C(131)-C(136)	-99.85(13)
N(11)-N(12)-C(13)-C(131)	112.47(10)	C(14)-C(13)-C(131)-C(136)	23.40(15)
C(121)-N(12)-C(13)-C(14)	137.71(10)	N(12)-C(13)-C(131)-C(132)	79.62(12)
N(11)-N(12)-C(13)-C(14)	-14.70(12)	C(14)-C(13)-C(131)-C(132)	-157.14(10)
N(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-47.79(11)	C(136)-C(131)-C(132)-C(133)	1.10(18)
C(131)-C(13)-C(14)-C(15)	-173.15(9)	C(13)-C(131)-C(132)-C(13)	-178.39(10)
C(13)-C(14)-C(15)-C(151)	-175.94(9)	C(131)-C(132)-C(133)-C(134)	-0.51(19)
C(13)-C(14)-C(15)-C(154)	-56.48(12)	C(132)-C(133)-C(134)-C(135)	-0.4(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	63.18(11)	C(133)-C(134)-C(135)-C(136)	0.7(2)
N(12)-N(11)-C(16)-C(17)	-172.36(9)	C(132)-C(131)-C(136)-C(135)	-0.80(18)
C(114)-N(11)-C(16)-C(17)	-25.72(15)	C(13)-C(131)-C(136)-C(135)	178.66(11)
N(12)-N(11)-C(16)-C(15)	-46.13(13)	C(134)-C(135)-C(136)-C(131)	-0.1(2)
C(114)-N(11)-C(16)-C(15)	100.51(12)	C(154)-C(15)-C(151)-O(15)	-135.24(12)
C(151)-C(15)-C(16)-N(11)	-135.51(10)	C(14)-C(15)-C(151)-O(151)	-15.69(15)
C(154)-C(15)-C(16)-N(11)	104.13(10)	C(16)-C(15)-C(151)-O(151)	104.03(13)
C(14)-C(15)-C(16)-N(11)	-15.24(13)	C(154)-C(15)-C(151)-O(152)	46.47(12)
C(151)-C(15)-C(16)-C(17)	-11.03(14)	C(14)-C(15)-C(151)-O(152)	166.01(9)
C(154)-C(15)-C(16)-C(17)	-131.39(10)	C(16)-C(15)-C(151)-O(152)	-74.26(11)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	109.25(11)	O(151)-C(151)-O(152)-C(153)	-4.67(16)
N(11)-C(16)-C(17)-C(18)	15.78(17)	C(15)-C(151)-O(152)-C(153)	173.62(9)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-108.28(13)	C(151)-C(15)-C(154)-O(15)	-124.44(12)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.1(2)	C(14)-C(15)-C(154)-O(154)	115.81(13)
C(17)-C(18)-C(19)-C(110)	176.85(12)	C(16)-C(15)-C(154)-O(154)	-3.19(15)
C(17)-C(18)-C(19)-C(114)	-6.23(19)	C(151)-C(15)-C(154)-O(155)	57.83(12)
C(114)-C(19)-C(110)-C(111)	-0.85(19)	C(14)-C(15)-C(154)-O(155)	-61.92(11)
C(18)-C(19)-C(110)-C(111)	176.04(12)	C(16)-C(15)-C(154)-O(155)	179.08(8)
C(19)-C(110)-C(111)-C(112)	0.93(19)	O(154)-C(154)-O(155)-C(156)	-3.74(17)
C(110)-C(111)-C(112)-C(113)	-0.07(19)	C(15)-C(154)-O(155)-C(156)	174.02(10)
C(111)-C(112)-C(113)-C(114)	-0.86(19)	C(214)-N(21)-N(22)-C(221)	123.39(11)
C(112)-C(113)-C(114)-N(1)	-172.77(11)	C(26)-N(21)-N(22)-C(221)	-86.69(12)
C(112)-C(113)-C(114)-C(19)	0.93(18)	C(214)-N(21)-N(22)-C(23)	-82.68(12)
N(12)-N(11)-C(114)-C(113)	-20.56(16)	C(26)-N(21)-N(22)-C(23)	67.24(12)
C(16)-N(11)-C(114)-C(113)	-165.8(1)	C(221)-N(22)-C(23)-C(24)	134.36(10)
N(12)-N(11)-C(114)-C(19)	165.68(10)	N(21)-N(22)-C(23)-C(24)	-19.58(12)
C(16)-N(11)-C(114)-C(19)	20.44(16)	C(221)-N(22)-C(23)-C(231)	-98.55(11)
C(110)-C(19)-C(114)-C(113)	-0.09(17)	N(21)-N(22)-C(23)-C(231)	107.5(1)
C(18)-C(19)-C(114)-C(113)	-177.09(11)	N(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-44.87(11)
C(110)-C(19)-C(114)-N(11)	173.85(11)	C(231)-C(23)-C(24)-C(25)	-169.67(9)
C(18)-C(19)-C(114)-N(11)	-3.15(16)	C(23)-C(24)-C(25)-C(251)	-173.33(9)
N(11)-N(12)-C(121)-O(121)	160.87(10)	C(23)-C(24)-C(25)-C(254)	-54.10(12)
C(13)-N(12)-C(121)-O(121)	9.39(15)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	66.01(11)
N(11)-N(12)-C(121)-C(122)	-20.59(14)	N(22)-N(21)-C(26)-C(27)	-167.03(9)
C(13)-N(12)-C(121)-C(122)	-172.08(9)	C(214)-N(21)-C(26)-C(27)	-19.70(15)
O(121)-C(121)-C(122)-C(121)	143.96(11)	N(22)-N(21)-C(26)-C(25)	-41.52(13)
N(12)-C(121)-C(122)-C(123)	-34.58(15)	C(214)-N(21)-C(26)-C(25)	105.82(12)
O(121)-C(121)-C(122)-C(12)	-32.02(15)	C(251)-C(25)-C(26)-N(21)	-141.48(10)
N(12)-C(121)-C(122)-C(12)	149.44(10)	C(254)-C(25)-C(26)-N(21)	99.56(11)
C(127)-C(122)-C(123)-C(124)	-2.62(16)	C(24)-C(25)-C(26)-N(21)	-21.18(13)
C(121)-C(122)-C(123)-C(1)	-178.48(10)	C(251)-C(25)-C(26)-C(27)	-17.32(14)
C(122)-C(123)-C(124)-C(125)	0.05(18)	C(254)-C(25)-C(26)-C(27)	-136.27(10)
C(123)-C(124)-C(125)-C(126)	2.24(19)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	102.98(11)

N(21)-C(26)-C(27)-C(28) 10.00(17)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28) -113.53(13)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29) 0.0(2)
C(27)-C(28)-C(29)-C(210) -179.67(13)
C(27)-C(28)-C(29)-C(214) -2.17(19)
C(214)-C(29)-C(210)-C(211) 0.9(2)
C(28)-C(29)-C(210)-C(211) 178.35(12)
C(29)-C(210)-C(211)-C(212) 1.7(2)
C(210)-C(211)-C(212)-C(213) -1.8(2)
C(211)-C(212)-C(213)-C(214) -0.6(2)
C(212)-C(213)-C(214)-N(2) -170.53(11)
C(212)-C(213)-C(214)-C(29) 3.16(18)
N(22)-N(21)-C(214)-C(213) -21.22(16)
C(26)-N(21)-C(214)-C(213) -167.23(10)
N(22)-N(21)-C(214)-C(29) 165.06(10)
C(26)-N(21)-C(214)-C(29) 19.05(17)
C(210)-C(29)-C(214)-C(213) -3.26(18)
C(28)-C(29)-C(214)-C(213) 179.15(11)
C(210)-C(29)-C(214)-N(21) 170.62(11)
C(28)-C(29)-C(214)-N(21) -6.97(17)
N(21)-N(22)-C(221)-O(221) 158.83(9)
C(23)-N(22)-C(221)-O(221) 5.88(15)
N(21)-N(22)-C(221)-C(222) -24.27(14)
C(23)-N(22)-C(221)-C(222) -177.23(9)
O(221)-C(221)-C(222)-C(22) -30.72(14)
N(22)-C(221)-C(222)-C(227) 152.38(10)
O(221)-C(221)-C(222)-C(221) 143.11(11)
N(22)-C(221)-C(222)-C(223) -33.80(15)
C(227)-C(222)-C(223)-C(224) -1.30(16)
C(221)-C(222)-C(223)-C(22) -174.95(10)
C(222)-C(223)-C(224)-C(225) -0.56(17)
C(223)-C(224)-C(225)-C(226) 1.42(18)
C(224)-C(225)-C(226)-C(227) -0.40(18)
C(225)-C(226)-C(227)-C(222) -1.48(18)
C(223)-C(222)-C(227)-C(226) 2.33(16)
C(221)-C(222)-C(227)-C(221) 176.47(10)
N(22)-C(23)-C(231)-C(236) -111.82(13)
C(24)-C(23)-C(231)-C(236) 10.99(16)
N(22)-C(23)-C(231)-C(232) 67.54(13)
C(24)-C(23)-C(231)-C(232) -169.65(10)
C(236)-C(231)-C(232)-C(233) 1.73(18)
C(23)-C(231)-C(232)-C(23) -177.66(10)
C(231)-C(232)-C(233)-C(234) -0.72(19)
C(232)-C(233)-C(234)-C(235) -0.7(2)
C(233)-C(234)-C(235)-C(236) 1.1(2)
C(232)-C(231)-C(236)-C(235) -1.32(19)
C(23)-C(231)-C(236)-C(235) 178.03(12)
C(234)-C(235)-C(236)-C(231) -0.1(2)
C(254)-C(25)-C(251)-O(25) -137.45(12)
C(24)-C(25)-C(251)-O(251) -16.69(16)
C(26)-C(25)-C(251)-O(251) 102.68(13)
C(254)-C(25)-C(251)-O(252) 43.79(12)
C(24)-C(25)-C(251)-O(252) 164.54(9)
C(26)-C(25)-C(251)-O(252) -76.08(12)
O(251)-C(251)-O(252)-C(253) -3.08(17)
C(25)-C(251)-O(252)-C(253) 175.69(10)
C(251)-C(25)-C(254)-O(25) -116.29(12)
C(24)-C(25)-C(254)-O(254) 123.43(12)
C(26)-C(25)-C(254)-O(254) 4.10(15)
C(251)-C(25)-C(254)-
O(255) 64.30(11)
C(24)-C(25)-C(254)-O(255) -55.97(12)
C(26)-C(25)-C(254)-O(255) -175.31(8)
O(254)-C(254)-O(255)-C(256) -2.38(16)
C(25)-C(254)-O(255)-C(256) 177.04(9)

ORTEP view of the C₂₉ H₂₆ N₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2004). SAINT Release 7.12A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2004). APEX2 Release 1.1.2.2; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C₂₉ H₂₆ N₂ O₅ COMPOUND (cha158)

Tuesday, July 28, 2009

Equipe CHARETTE

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₉ H₂₆ N₂ O₅.

Identification code	cha158
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₅
Formula weight	482.52
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.9054(2) Å α = 97.1530(10)° b = 10.5029(2) Å β = 103.6130(10)° c = 15.8066(3) Å γ = 114.8540(10)°
Volume	1261.27(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.271 g/cm ³
Absorption coefficient	0.712 mm ⁻¹
F(000)	508
Crystal size	0.18 x 0.16 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.97 to 66.91°
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	5152
Independent reflections	3971 [R _{int} = 0.021]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9400 and 0.7500
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3971 / 0 / 327
Goodness-of-fit on F ²	1.054
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0491, wR ₂ = 0.1495
R indices (all data)	R ₁ = 0.0528, wR ₂ = 0.1541
Largest diff. peak and hole	0.220 and -0.151 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(1)	5939(2)	8971(2)	7869(1)	46(1)
N(2)	7379(2)	9154(1)	7588(1)	46(1)
C(3)	7602(2)	9918(2)	6853(1)	48(1)
C(4)	5893(2)	9952(2)	6431(1)	48(1)
C(5)	4337(2)	8442(2)	6234(1)	48(1)
C(6)	4279(2)	8011(2)	7159(1)	53(1)
C(7)	2773(2)	7989(3)	7441(2)	77(1)
C(8)	2963(3)	8932(3)	8127(2)	86(1)
C(9)	4654(3)	10092(3)	8682(1)	68(1)
C(10)	4854(4)	11131(3)	9390(2)	93(1)
C(11)	6476(6)	12179(3)	9940(2)	103(1)
C(12)	7921(4)	12216(2)	9771(1)	86(1)
C(13)	7782(3)	11199(2)	9061(1)	63(1)
C(14)	6156(2)	10126(2)	8522(1)	50(1)
C(21)	7995(2)	8159(2)	7667(1)	51(1)
O(21)	8871(2)	8018(2)	7210(1)	70(1)
C(22)	7618(2)	7277(2)	8335(1)	51(1)
C(23)	7612(3)	7802(2)	9181(1)	68(1)
C(24)	7379(4)	6942(3)	9779(2)	87(1)
C(25)	7117(3)	5553(3)	9538(2)	87(1)
C(26)	7130(3)	5011(2)	8706(2)	82(1)
C(27)	7406(2)	5878(2)	8110(1)	66(1)
C(31)	9220(2)	11402(2)	7182(1)	55(1)
C(32)	10828(2)	11451(3)	7268(2)	75(1)
C(33)	12341(3)	12791(3)	7585(2)	95(1)
C(34)	12264(3)	14051(3)	7805(2)	92(1)
C(35)	10684(3)	14003(3)	7721(2)	97(1)
C(36)	9171(3)	12680(2)	7412(2)	81(1)
C(51)	2651(2)	8479(2)	5766(1)	57(1)
O(51)	2509(2)	9548(2)	5763(1)	86(1)
O(52)	1358(2)	7139(2)	5380(1)	76(1)
C(53)	-349(3)	7025(4)	4977(2)	107(1)
C(54)	4528(2)	7324(2)	5614(1)	56(1)
O(54)	4557(2)	6256(2)	5783(1)	91(1)
O(55)	4699(2)	7721(2)	4863(1)	71(1)
C(56)	4965(4)	6789(3)	4227(2)	106(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

	x	y	z	U _{eq}
H(3)	7767	9324	6389	58
H(4A)	5907	10256	5877	57
H(4B)	5775	10648	6840	57
H(6)	4153	7027	7078	64
H(7)	1652	7267	7109	92
H(8)	1976	8857	8267	103
H(10)	3865	11119	9497	112
H(11)	6584	12854	10421	123
H(12)	9021	12932	10136	104
H(13)	8781	11244	8951	76
H(23)	7767	8741	9347	82
H(24)	7401	7311	10350	105
H(25)	6930	4972	9940	105
H(26)	6953	4065	8543	98
H(27)	7451	5520	7552	80
H(32)	10903	10599	7118	90
H(33)	13421	12820	7645	114
H(34)	13279	14935	8010	110
H(35)	10616	14858	7870	117
H(36)	8100	12663	7360	97
H(53A)	-766	7295	5441	160
H(53B)	-1149	6044	4638	160
H(53C)	-264	7661	4583	160
H(56A)	5941	6656	4523	159
H(56B)	5194	7226	3742	159
H(56C)	3936	5865	3992	159

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	40(1)	55(1)	47(1)	18(1)	13(1)	27(1)
N(2)	41(1)	53(1)	49(1)	16(1)	15(1)	25(1)
C(3)	45(1)	51(1)	49(1)	16(1)	16(1)	21(1)
C(4)	48(1)	46(1)	48(1)	18(1)	11(1)	21(1)
C(5)	43(1)	47(1)	49(1)	16(1)	8(1)	20(1)
C(6)	43(1)	55(1)	56(1)	24(1)	11(1)	18(1)
C(7)	44(1)	117(2)	73(1)	51(1)	20(1)	32(1)
C(8)	67(1)	155(2)	78(1)	64(2)	41(1)	72(1)
C(9)	91(1)	95(2)	71(1)	51(1)	46(1)	72(1)
C(10)	158(3)	116(2)	93(2)	64(2)	81(2)	112(2)
C(11)	204(3)	82(2)	84(2)	42(1)	81(2)	98(2)
C(12)	141(2)	56(1)	62(1)	20(1)	31(1)	45(1)
C(13)	82(1)	55(1)	56(1)	17(1)	20(1)	35(1)
C(14)	65(1)	57(1)	49(1)	27(1)	23(1)	41(1)
C(21)	43(1)	57(1)	56(1)	15(1)	12(1)	28(1)
O(21)	71(1)	89(1)	85(1)	36(1)	42(1)	55(1)
C(22)	44(1)	56(1)	58(1)	18(1)	11(1)	30(1)
C(23)	92(1)	75(1)	68(1)	31(1)	31(1)	61(1)
C(24)	129(2)	112(2)	79(1)	52(1)	53(1)	91(2)
C(25)	112(2)	87(2)	103(2)	58(1)	48(1)	65(1)
C(26)	93(2)	57(1)	93(2)	27(1)	18(1)	36(1)
C(27)	70(1)	57(1)	66(1)	10(1)	9(1)	32(1)
C(31)	46(1)	61(1)	50(1)	19(1)	15(1)	16(1)
C(32)	49(1)	81(1)	86(1)	24(1)	20(1)	22(1)
C(33)	47(1)	104(2)	106(2)	30(2)	17(1)	12(1)
C(34)	65(1)	78(2)	85(1)	21(1)	13(1)	-4(1)
C(35)	83(2)	59(1)	118(2)	15(1)	26(1)	10(1)
C(36)	60(1)	57(1)	110(2)	16(1)	25(1)	17(1)
C(51)	50(1)	65(1)	58(1)	26(1)	12(1)	28(1)
O(51)	66(1)	80(1)	124(1)	46(1)	21(1)	45(1)
O(52)	46(1)	77(1)	77(1)	12(1)	-4(1)	17(1)
C(53)	49(1)	135(2)	104(2)	32(2)	-4(1)	28(1)
C(54)	55(1)	47(1)	59(1)	13(1)	7(1)	23(1)
O(54)	134(1)	66(1)	90(1)	25(1)	37(1)	60(1)
O(55)	96(1)	70(1)	58(1)	16(1)	25(1)	49(1)
C(56)	153(3)	110(2)	76(1)	7(1)	39(2)	83(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C29 H26 N2 O5

N(1)-N(2)	1.4011(16)	C(54)-C(5)-C(51)	108.48(13)
N(1)-C(14)	1.404(2)	C(54)-C(5)-C(4)	110.41(13)
N(1)-C(6)	1.4648(19)	C(51)-C(5)-C(4)	109.26(14)
N(2)-C(21)	1.375(2)	C(54)-C(5)-C(6)	109.65(14)
N(2)-C(3)	1.497(2)	C(51)-C(5)-C(6)	110.42(12)
C(3)-C(31)	1.528(2)	C(4)-C(5)-C(6)	108.62(12)
C(3)-C(4)	1.528(2)	N(1)-C(6)-C(7)	110.62(15)
C(4)-C(5)	1.536(2)	N(1)-C(6)-C(5)	110.01(12)
C(5)-C(54)	1.525(2)	C(7)-C(6)-C(5)	114.04(13)
C(5)-C(51)	1.529(2)	C(8)-C(7)-C(6)	123.11(19)
C(5)-C(6)	1.589(2)	C(7)-C(8)-C(9)	122.38(17)
C(6)-C(7)	1.502(2)	C(10)-C(9)-C(14)	118.8(2)
C(7)-C(8)	1.301(4)	C(10)-C(9)-C(8)	122.5(2)
C(8)-C(9)	1.446(4)	C(14)-C(9)-C(8)	118.66(19)
C(9)-C(10)	1.383(3)	C(11)-C(10)-C(9)	121.7(2)
C(9)-C(14)	1.406(2)	C(12)-C(11)-C(10)	119.1(2)
C(10)-C(11)	1.374(4)	C(11)-C(12)-C(13)	121.1(3)
C(11)-C(12)	1.361(4)	C(14)-C(13)-C(12)	119.8(2)
C(12)-C(13)	1.393(3)	C(13)-C(14)-N(1)	122.27(14)
C(13)-C(14)	1.379(3)	C(13)-C(14)-C(9)	119.49(17)
C(21)-O(21)	1.2200(19)	N(1)-C(14)-C(9)	117.94(17)
C(21)-C(22)	1.494(2)	O(21)-C(21)-N(2)	120.32(15)
C(22)-C(23)	1.384(3)	O(21)-C(21)-C(22)	120.28(15)
C(22)-C(27)	1.388(3)	N(2)-C(21)-C(22)	119.38(13)
C(23)-C(24)	1.378(3)	C(23)-C(22)-C(27)	118.50(17)
C(24)-C(25)	1.365(4)	C(23)-C(22)-C(21)	124.35(16)
C(25)-C(26)	1.372(3)	C(27)-C(22)-C(21)	116.92(15)
C(26)-C(27)	1.382(3)	C(24)-C(23)-C(22)	120.4(2)
C(31)-C(36)	1.368(3)	C(25)-C(24)-C(23)	120.4(2)
C(31)-C(32)	1.384(3)	C(24)-C(25)-C(26)	120.2(2)
C(32)-C(33)	1.400(3)	C(25)-C(26)-C(27)	119.7(2)
C(33)-C(34)	1.360(4)	C(26)-C(27)-C(22)	120.64(19)
C(34)-C(35)	1.360(4)	C(36)-C(31)-C(32)	118.31(18)
C(35)-C(36)	1.390(3)	C(36)-C(31)-C(3)	123.65(16)
C(51)-O(51)	1.182(2)	C(32)-C(31)-C(3)	118.03(18)
C(51)-O(52)	1.331(2)	C(31)-C(32)-C(33)	119.5(2)
O(52)-C(53)	1.451(2)	C(34)-C(33)-C(32)	121.3(2)
C(54)-O(54)	1.195(2)	C(35)-C(34)-C(33)	119.2(2)
C(54)-O(55)	1.326(2)	C(34)-C(35)-C(36)	120.2(3)
O(55)-C(56)	1.445(2)	C(31)-C(36)-C(35)	121.5(2)
		O(51)-C(51)-O(52)	124.81(16)
N(2)-N(1)-C(14)	117.12(13)	O(51)-C(51)-C(5)	124.66(16)
N(2)-N(1)-C(6)	112.08(11)	O(52)-C(51)-C(5)	110.51(16)
C(14)-N(1)-C(6)	123.10(13)	C(51)-O(52)-C(53)	115.7(2)
C(21)-N(2)-N(1)	118.68(13)	O(54)-C(54)-O(55)	124.43(18)
C(21)-N(2)-C(3)	118.88(12)	O(54)-C(54)-C(5)	125.17(17)
N(1)-N(2)-C(3)	116.04(11)	O(55)-C(54)-C(5)	110.38(16)
N(2)-C(3)-C(31)	112.08(12)	C(54)-O(55)-C(56)	116.41(19)
N(2)-C(3)-C(4)	107.75(11)		
C(31)-C(3)-C(4)	114.54(15)		
C(3)-C(4)-C(5)	110.09(13)		

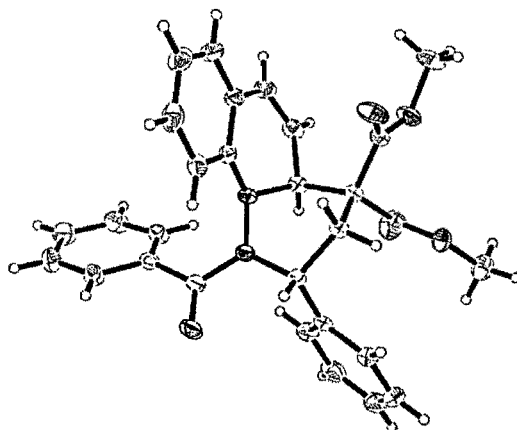
Table 6. Torsion angles [°] for C29 H26 N2 O5.

C(14)-N(1)-N(2)-C(21)	123.29(15)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.1(4)
C(6)-N(1)-N(2)-C(21)	-86.26(16)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	-2.0(3)
C(14)-N(1)-N(2)-C(3)	-85.08(15)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	2.4(3)
C(6)-N(1)-N(2)-C(3)	65.36(16)	C(21)-C(22)-C(27)-C(26)	177.16(17)
C(21)-N(2)-C(3)-C(31)	-96.20(17)	N(2)-C(3)-C(31)-C(36)	-99.2(2)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	112.24(15)	C(4)-C(3)-C(31)-C(36)	24.0(2)
C(21)-N(2)-C(3)-C(4)	136.90(14)	N(2)-C(3)-C(31)-C(32)	79.50(19)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	-14.66(17)	C(4)-C(3)-C(31)-C(32)	-157.35(16)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-47.50(16)	C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	-0.1(3)
C(31)-C(3)-C(4)-C(5)	-172.96(12)	C(3)-C(31)-C(32)-C(33)	-178.80(18)
C(3)-C(4)-C(5)-C(54)	-57.64(17)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(51)	-176.87(12)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	0.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	62.62(16)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-0.1(4)
N(2)-N(1)-C(6)-C(7)	-172.81(14)	C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	0.4(4)
C(14)-N(1)-C(6)-C(7)	-24.4(2)	C(3)-C(31)-C(36)-C(35)	179.1(2)
N(2)-N(1)-C(6)-C(5)	-45.92(18)	C(34)-C(35)-C(36)-C(31)	-0.3(4)
C(14)-N(1)-C(6)-C(5)	102.48(17)	C(54)-C(5)-C(51)-O(51)	-138.00(19)
C(54)-C(5)-C(6)-N(1)	105.73(15)	C(4)-C(5)-C(51)-O(51)	-17.6(2)
C(51)-C(5)-C(6)-N(1)	-134.79(14)	C(6)-C(5)-C(51)-O(51)	101.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)-N(1)	-15.01(18)	C(54)-C(5)-C(51)-O(52)	43.41(19)
C(54)-C(5)-C(6)-C(7)	-129.32(17)	C(4)-C(5)-C(51)-O(52)	163.83(13)
C(51)-C(5)-C(6)-C(7)	-9.8(2)	C(6)-C(5)-C(51)-O(52)	-76.77(17)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	109.95(17)	O(51)-C(51)-O(52)-C(53)	-3.5(3)
N(1)-C(6)-C(7)-C(8)	13.9(3)	C(5)-C(51)-O(52)-C(53)	175.08(17)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-110.7(2)	C(51)-C(5)-C(54)-O(54)	-117.9(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.0(3)	C(4)-C(5)-C(54)-O(54)	122.43(19)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	177.3(2)	C(6)-C(5)-C(54)-O(54)	2.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(14)	-5.7(3)	C(51)-C(5)-C(54)-O(55)	63.61(17)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.5(3)	C(4)-C(5)-C(54)-O(55)	-56.09(17)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	176.4(2)	C(6)-C(5)-C(54)-O(55)	-175.73(12)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	1.5(4)	O(54)-C(54)-O(55)-C(56)	-1.0(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.9(4)	C(5)-C(54)-O(55)-C(56)	177.50(18)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.6(3)		
C(12)-C(13)-C(14)-N(1)	-172.01(17)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	1.6(3)		
N(2)-N(1)-C(14)-C(13)	-18.8(2)		
C(6)-N(1)-C(14)-C(13)	-165.78(15)		
N(2)-N(1)-C(14)-C(9)	167.48(13)		
C(6)-N(1)-C(14)-C(9)	20.5(2)		
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-1.0(3)		
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	-178.10(17)		
C(10)-C(9)-C(14)-N(1)	172.83(17)		
C(8)-C(9)-C(14)-N(1)	-4.2(2)		
N(1)-N(2)-C(21)-O(21)	158.61(14)		
C(3)-N(2)-C(21)-O(21)	7.8(2)		
N(1)-N(2)-C(21)-C(22)	-22.8(2)		
C(3)-N(2)-C(21)-C(22)	-173.66(12)		
O(21)-C(21)-C(22)-C(23)	140.22(18)		
N(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-38.3(2)		
O(21)-C(21)-C(22)-C(27)	-34.2(2)		
N(2)-C(21)-C(22)-C(27)	147.29(15)		
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.8(3)		
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-175.11(18)		
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-1.3(4)		
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.7(4)		

ORTEP view of the C₂₉ H₂₆ N₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2004). SAINT Release 7.12A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2004). APEX2 Release 1.1.2.2; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe 4***Analyse cristallographique complète de 128b******(CHA156)***

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C₂₉ H₂₆ N₂ O₅ COMPOUND (cha156)

Tuesday, July 28, 2009

Equipe CHARETTE

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₉ H₂₆ N₂ O₅.

Identification code	cha156
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₅
Formula weight	482.52
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 10.1813(15) Å α = 90° b = 20.830(3) Å β = 107.850(5)° c = 12.1041(17) Å γ = 90°
Volume	2443.4(6) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.312 g/cm ³
Absorption coefficient	0.735 mm ⁻¹
F(000)	1016
Crystal size	0.18 x 0.16 x 0.12 mm
Theta range for data collection	7.85 to 66.60°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -24 ≤ k ≤ 24, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	9547
Independent reflections	3873 [R _{int} = 0.022]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9200 and 0.6800
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3873 / 0 / 327
Goodness-of-fit on F ²	1.015
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0423, wR ₂ = 0.1204
R indices (all data)	R ₁ = 0.0478, wR ₂ = 0.1259
Largest diff. peak and hole	0.208 and -0.173 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(1)	356(1)	6040(1)	7555(1)	30(1)
N(2)	1609(1)	5799(1)	7468(1)	32(1)
C(3)	1597(2)	5158(1)	6941(1)	31(1)
C(4)	101(2)	4946(1)	6429(1)	30(1)
C(5)	-734(2)	4946(1)	7294(1)	29(1)
C(6)	-339(2)	5573(1)	8082(1)	31(1)
C(7)	-1551(2)	5895(1)	8313(1)	40(1)
C(8)	-2199(2)	6371(1)	7653(2)	45(1)
C(9)	-1761(2)	6607(1)	6688(2)	40(1)
C(10)	-2564(2)	7009(1)	5835(2)	54(1)
C(11)	-2122(2)	7217(1)	4930(2)	60(1)
C(12)	-860(2)	7022(1)	4867(2)	55(1)
C(13)	-21(2)	6619(1)	5706(1)	41(1)
C(14)	-463(2)	6413(1)	6623(1)	33(1)
C(21)	2764(2)	6172(1)	7712(1)	34(1)
O(21)	3742(1)	5997(1)	7411(1)	51(1)
C(22)	2838(2)	6788(1)	8369(1)	35(1)
C(23)	3626(2)	7278(1)	8117(2)	45(1)
C(24)	3838(2)	7844(1)	8742(2)	61(1)
C(25)	3307(2)	7916(1)	9659(2)	64(1)
C(26)	2554(2)	7429(1)	9924(2)	57(1)
C(27)	2301(2)	6868(1)	9282(2)	44(1)
C(31)	2469(2)	4671(1)	7793(1)	34(1)
C(32)	2702(2)	4081(1)	7341(2)	46(1)
C(33)	3455(2)	3606(1)	8056(2)	62(1)
C(34)	3997(2)	3713(1)	9235(2)	65(1)
C(35)	3793(2)	4294(1)	9691(2)	58(1)
C(36)	3023(2)	4772(1)	8975(2)	45(1)
C(51)	-2262(2)	4943(1)	6601(1)	35(1)
O(51)	-2724(1)	5127(1)	5621(1)	58(1)
O(52)	-3019(1)	4727(1)	7236(1)	50(1)
C(53)	-4494(2)	4763(1)	6729(3)	76(1)
C(54)	-466(2)	4352(1)	8077(1)	35(1)
O(54)	-262(2)	4360(1)	9099(1)	61(1)
O(55)	-534(1)	3820(1)	7457(1)	43(1)
C(56)	-268(3)	3229(1)	8108(2)	63(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

	x	y	z	U_{eq}
H(3)	1990	5203	6300	37
H(4A)	87	4516	6118	35
H(4B)	-352	5228	5788	35
H(6)	308	5446	8831	37
H(7)	-1846	5757	8928	48
H(8)	-2953	6560	7805	54
H(10)	-3420	7141	5874	64
H(11)	-2674	7488	4366	71
H(12)	-562	7161	4254	66
H(13)	831	6489	5652	49
H(23)	4015	7225	7521	54
H(24)	4337	8176	8547	73
H(25)	3461	8293	10091	76
H(26)	2206	7475	10545	69
H(27)	1772	6544	9464	53
H(32)	2346	4007	6547	56
H(33)	3596	3214	7743	74
H(34)	4499	3393	9717	78
H(35)	4171	4370	10483	69
H(36)	2880	5162	9293	54
H(53A)	-4770	4517	6025	114
H(53B)	-4762	5203	6559	114
H(53C)	-4933	4594	7264	114
H(56A)	-888	3194	8563	94
H(56B)	666	3228	8611	94
H(56C)	-406	2873	7582	94

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C29 H26 N2 O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	23(1)	37(1)	32(1)	-2(1)	10(1)	1(1)
N(2)	25(1)	35(1)	37(1)	-4(1)	12(1)	0(1)
C(3)	30(1)	35(1)	31(1)	-4(1)	14(1)	-1(1)
C(4)	30(1)	36(1)	24(1)	-1(1)	10(1)	-1(1)
C(5)	26(1)	37(1)	23(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
C(6)	28(1)	41(1)	24(1)	-3(1)	8(1)	-2(1)
C(7)	37(1)	52(1)	37(1)	-10(1)	19(1)	-3(1)
C(8)	35(1)	49(1)	55(1)	-13(1)	19(1)	5(1)
C(9)	34(1)	36(1)	47(1)	-8(1)	7(1)	3(1)
C(10)	43(1)	42(1)	64(1)	-1(1)	0(1)	10(1)
C(11)	61(1)	44(1)	56(1)	8(1)	-8(1)	5(1)
C(12)	72(2)	44(1)	42(1)	6(1)	8(1)	-11(1)
C(13)	44(1)	37(1)	40(1)	0(1)	11(1)	-6(1)
C(14)	33(1)	29(1)	33(1)	-4(1)	6(1)	-2(1)
C(21)	28(1)	38(1)	38(1)	-1(1)	11(1)	-1(1)
O(21)	35(1)	53(1)	72(1)	-14(1)	28(1)	-6(1)
C(22)	26(1)	39(1)	37(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
C(23)	40(1)	46(1)	48(1)	2(1)	10(1)	-4(1)
C(24)	55(1)	43(1)	79(1)	-4(1)	13(1)	-14(1)
C(25)	53(1)	54(1)	77(1)	-27(1)	11(1)	-5(1)
C(26)	48(1)	69(1)	56(1)	-24(1)	17(1)	-4(1)
C(27)	35(1)	52(1)	45(1)	-10(1)	12(1)	-6(1)
C(31)	22(1)	39(1)	44(1)	0(1)	12(1)	-1(1)
C(32)	34(1)	42(1)	63(1)	-5(1)	14(1)	1(1)
C(33)	46(1)	41(1)	96(2)	3(1)	17(1)	8(1)
C(34)	38(1)	55(1)	93(2)	25(1)	6(1)	5(1)
C(35)	36(1)	75(1)	54(1)	16(1)	1(1)	-1(1)
C(36)	35(1)	52(1)	45(1)	1(1)	8(1)	3(1)
C(51)	30(1)	40(1)	36(1)	-3(1)	10(1)	-2(1)
O(51)	33(1)	95(1)	36(1)	7(1)	-3(1)	2(1)
O(52)	28(1)	66(1)	61(1)	7(1)	19(1)	-3(1)
C(53)	29(1)	91(2)	110(2)	1(1)	24(1)	-2(1)
C(54)	30(1)	42(1)	31(1)	4(1)	9(1)	-2(1)
O(54)	93(1)	57(1)	29(1)	8(1)	15(1)	-2(1)
O(55)	51(1)	35(1)	43(1)	4(1)	16(1)	-3(1)
C(56)	75(2)	41(1)	73(1)	16(1)	23(1)	0(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C29 H26 N2 O5

N(1)-N(2)	1.4049(16)	C(51)-C(5)-C(54)	107.26(11)
N(1)-C(14)	1.4121(18)	C(51)-C(5)-C(4)	107.99(11)
N(1)-C(6)	1.4591(17)	C(54)-C(5)-C(4)	113.01(11)
N(2)-C(21)	1.3623(19)	C(51)-C(5)-C(6)	111.04(11)
N(2)-C(3)	1.4782(17)	C(54)-C(5)-C(6)	109.14(11)
C(3)-C(31)	1.524(2)	C(4)-C(5)-C(6)	108.42(11)
C(3)-C(4)	1.524(2)	N(1)-C(6)-C(7)	108.63(11)
C(4)-C(5)	1.5380(17)	N(1)-C(6)-C(5)	110.63(10)
C(5)-C(51)	1.524(2)	C(7)-C(6)-C(5)	113.93(12)
C(5)-C(54)	1.5292(19)	C(8)-C(7)-C(6)	120.67(13)
C(5)-C(6)	1.5956(18)	C(7)-C(8)-C(9)	121.36(14)
C(6)-C(7)	1.504(2)	C(10)-C(9)-C(14)	118.74(16)
C(7)-C(8)	1.316(2)	C(10)-C(9)-C(8)	123.09(15)
C(8)-C(9)	1.457(2)	C(14)-C(9)-C(8)	118.17(14)
C(9)-C(10)	1.386(2)	C(11)-C(10)-C(9)	121.50(18)
C(9)-C(14)	1.407(2)	C(12)-C(11)-C(10)	119.44(17)
C(10)-C(11)	1.376(3)	C(11)-C(12)-C(13)	120.94(17)
C(11)-C(12)	1.371(3)	C(14)-C(13)-C(12)	119.62(16)
C(12)-C(13)	1.391(3)	C(13)-C(14)-C(9)	119.76(15)
C(13)-C(14)	1.388(2)	C(13)-C(14)-N(1)	123.55(14)
C(21)-O(21)	1.2166(18)	C(9)-C(14)-N(1)	116.59(13)
C(21)-C(22)	1.500(2)	O(21)-C(21)-N(2)	119.70(13)
C(22)-C(27)	1.385(2)	O(21)-C(21)-C(22)	120.15(14)
C(22)-C(23)	1.389(2)	N(2)-C(21)-C(22)	120.14(12)
C(23)-C(24)	1.381(3)	C(27)-C(22)-C(23)	118.84(15)
C(24)-C(25)	1.383(3)	C(27)-C(22)-C(21)	123.87(13)
C(25)-C(26)	1.368(3)	C(23)-C(22)-C(21)	116.90(13)
C(26)-C(27)	1.383(2)	C(24)-C(23)-C(22)	120.76(16)
C(31)-C(36)	1.383(2)	C(23)-C(24)-C(25)	119.85(17)
C(31)-C(32)	1.394(2)	C(26)-C(25)-C(24)	119.51(17)
C(32)-C(33)	1.382(3)	C(25)-C(26)-C(27)	121.08(17)
C(33)-C(34)	1.381(3)	C(26)-C(27)-C(22)	119.91(16)
C(34)-C(35)	1.373(3)	C(36)-C(31)-C(32)	118.41(15)
C(35)-C(36)	1.392(3)	C(36)-C(31)-C(3)	124.52(13)
C(51)-O(51)	1.197(2)	C(32)-C(31)-C(3)	117.07(14)
C(51)-O(52)	1.3231(18)	C(33)-C(32)-C(31)	120.85(18)
O(52)-C(53)	1.440(3)	C(34)-C(33)-C(32)	120.11(18)
C(54)-O(54)	1.1901(18)	C(35)-C(34)-C(33)	119.73(18)
C(54)-O(55)	1.3290(18)	C(34)-C(35)-C(36)	120.32(19)
O(55)-C(56)	1.441(2)	C(31)-C(36)-C(35)	120.58(17)
		O(51)-C(51)-O(52)	124.20(16)
N(2)-N(1)-C(14)	117.62(11)	O(51)-C(51)-C(5)	124.73(14)
N(2)-N(1)-C(6)	111.63(10)	O(52)-C(51)-C(5)	111.05(13)
C(14)-N(1)-C(6)	117.96(12)	C(51)-O(52)-C(53)	116.82(16)
C(21)-N(2)-N(1)	121.58(11)	O(54)-C(54)-O(55)	124.10(13)
C(21)-N(2)-C(3)	120.01(11)	O(54)-C(54)-C(5)	124.99(13)
N(1)-N(2)-C(3)	117.85(11)	O(55)-C(54)-C(5)	110.87(12)
N(2)-C(3)-C(31)	112.59(12)	C(54)-O(55)-C(56)	115.80(13)
N(2)-C(3)-C(4)	108.24(11)		
C(31)-C(3)-C(4)	112.55(11)		
C(3)-C(4)-C(5)	114.54(11)		

Table 6. Torsion angles [°] for C29 H26 N2 O5.

C(14)-N(1)-N(2)-C(21)	80.59(17)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.7(3)
C(6)-N(1)-N(2)-C(21)	-138.46(13)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	1.3(3)
C(14)-N(1)-N(2)-C(3)	-90.79(14)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	0.1(3)
C(6)-N(1)-N(2)-C(3)	50.16(15)	C(21)-C(22)-C(27)-C(26)	172.57(17)
C(21)-N(2)-C(3)-C(31)	72.21(16)	N(2)-C(3)-C(31)-C(36)	10.48(19)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	-116.27(13)	C(4)-C(3)-C(31)-C(36)	-112.20(16)
C(21)-N(2)-C(3)-C(4)	-162.73(13)	N(2)-C(3)-C(31)-C(32)	-170.30(12)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	8.79(16)	C(4)-C(3)-C(31)-C(32)	67.03(16)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-55.41(15)	C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	0.7(2)
C(31)-C(3)-C(4)-C(5)	69.67(15)	C(3)-C(31)-C(32)-C(33)	-178.55(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(51)	161.53(11)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.5(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(54)	-79.99(15)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-0.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	41.14(16)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	1.1(3)
N(2)-N(1)-C(6)-C(7)	171.53(12)	C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	-0.1(2)
C(14)-N(1)-C(6)-C(7)	-47.66(15)	C(3)-C(31)-C(36)-C(35)	179.14(15)
N(2)-N(1)-C(6)-C(5)	-62.72(15)	C(34)-C(35)-C(36)-C(31)	-0.8(3)
C(14)-N(1)-C(6)-C(5)	78.09(14)	C(54)-C(5)-C(51)-O(51)	-145.06(15)
C(51)-C(5)-C(6)-N(1)	-102.20(13)	C(4)-C(5)-C(51)-O(51)	-22.97(19)
C(54)-C(5)-C(6)-N(1)	139.76(12)	C(6)-C(5)-C(51)-O(51)	95.77(17)
C(4)-C(5)-C(6)-N(1)	16.27(16)	C(54)-C(5)-C(51)-O(52)	36.48(15)
C(51)-C(5)-C(6)-C(7)	20.52(16)	C(4)-C(5)-C(51)-O(52)	158.57(12)
C(54)-C(5)-C(6)-C(7)	-97.52(14)	C(6)-C(5)-C(51)-O(52)	-82.69(14)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	138.99(12)	O(51)-C(51)-O(52)-C(53)	-4.9(2)
N(1)-C(6)-C(7)-C(8)	29.5(2)	C(5)-C(51)-O(52)-C(53)	173.55(15)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-94.35(18)	C(51)-C(5)-C(54)-O(54)	-106.76(19)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.7(3)	C(4)-C(5)-C(54)-O(54)	134.34(17)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	166.35(17)	C(6)-C(5)-C(54)-O(54)	13.6(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(14)	-13.4(2)	C(51)-C(5)-C(54)-O(55)	71.27(14)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	0.4(3)	C(4)-C(5)-C(54)-O(55)	-47.63(17)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-179.35(16)	C(6)-C(5)-C(54)-O(55)	-168.35(12)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.1(3)	O(54)-C(54)-O(55)-C(56)	-3.2(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.2(3)	C(5)-C(54)-O(55)-C(56)	178.70(15)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.2(3)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0.8(2)		
C(12)-C(13)-C(14)-N(1)	-175.54(14)		
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-0.9(2)		
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	178.91(14)		
C(10)-C(9)-C(14)-N(1)	175.71(14)		
C(8)-C(9)-C(14)-N(1)	-4.5(2)		
N(2)-N(1)-C(14)-C(13)	-8.38(19)		
C(6)-N(1)-C(14)-C(13)	-146.85(13)		
N(2)-N(1)-C(14)-C(9)	175.20(12)		
C(6)-N(1)-C(14)-C(9)	36.73(17)		
N(1)-N(2)-C(21)-O(21)	-165.31(13)		
C(3)-N(2)-C(21)-O(21)	5.9(2)		
N(1)-N(2)-C(21)-C(22)	15.8(2)		
C(3)-N(2)-C(21)-C(22)	-173.02(12)		
O(21)-C(21)-C(22)-C(27)	-140.57(17)		
N(2)-C(21)-C(22)-C(27)	38.3(2)		
O(21)-C(21)-C(22)-C(23)	32.1(2)		
N(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-149.04(15)		
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-2.0(3)		
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-174.99(17)		
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	2.5(3)		
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.2(3)		

ORTEP view of the C₂₉ H₂₆ N₂ O₅ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2004). SAINT Release 7.12A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2004). APEX2 Release 1.1.2.2; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe 5

Exemples représentatives d'expériences nOe

