

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.

Synthèse et application des 1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle

par
Maude Poirier

Université de Montréal
Faculté des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

en Chimie Organique

Décembre, 2008

© Maude Poirier, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse et application des 1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle

présenté par :

Maude Poirier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, président-rapporteur

André B. Charette, directeur de recherche

Shawn Collins, membre du jury

Résumé

Le sujet du présent mémoire est le développement de méthode de synthèse asymétrique de nouveaux dérivés cyclopropaniques électrophiles. De plus, l'utilisation de ceux-ci dans la synthèse énantiosélective de composés naturels variés sera présentée.

Dans un premier temps, un résumé des différentes approches de formation des dérivés cyclopropaniques et plus précisément sur les méthodes de cyclopropanation d'alcènes à partir de groupements *gem*-diattracteurs est abordé. Le contrôle diastéréosélectif de la cyclopropanation d'alcènes est ensuite discuté dans le contexte des groupements « *trans*-directeurs ». Les précédentes recherches du groupe sur les méthodes de formation des 1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle sont discutées. Une ouverture sur la complémentarité de la cyclopropanation à partir de dérivés nitroacétamides mène au développement d'une nouvelle méthode de cyclopropanation diastéréosélective utilisant les ylures d'iodonium. Le développement d'une version asymétrique est ensuite détaillé.

Dans une seconde partie, une méthodologie d'expansion de cycles des (*trans*)-1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle énantioenrichis est abordée. L'utilité synthétique des dérivés cyclopropaniques et plus spécifiquement, les transformations synthétiques possibles des nitrocyclopropanecarboxylates sont présentées. L'optimisation d'une méthodologie d'expansion de cycle stéréosélective formant des isoxazolines *N*-oxydées énantioenrichies est ensuite élaborée. L'étude démontre son large impact synthétique par la transformation des produits formés en dérivés acides α -aminés γ -hydroxylés chiraux. Le potentiel synthétique de ces isoxazolines *N*-oxydées a également été illustré par la synthèse efficace cycles pyrrolidines polyhydroxylés. Des efforts ont été déployés vers la synthèse énantiosélective de la 4-*épi*-(+)-bulgécinine.

Mots-clés :

- Dérivés cyclopropaniques nitrocarboxamides
- Nitroacétamides
- Expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques
- Acides aminés γ -hydroxylés
- Isoxazolines *N*-oxydées
- 1-nitro-diazocarbamides
- Bulgécinine
- Pyrrolidines polyhydroxylés

Abstract

In this M.Sc. thesis is discussed the development of a new methodology towards the asymmetric synthesis of electrophilic cyclopropane derivatives as well as their application in numerous synthetic transformations.

First, the different possible means of formation of cyclopropanes are discussed, in particular the cyclopropanation of alkenes using a carbene precursor bearing two electron-withdrawing groups. The diastereocontrol of the cyclopropanation is then introduced along with the concept of the “trans-directing” ability of carbonyl groups. Previous work on the synthesis of methyl 1-nitrocyclopropanecarboxylates is then presented. A possible complementary methodology using nitroacetamide derivatives leads to the development of a new diastereoselective cyclopropanation using iodonium ylides along with several efforts towards an asymmetric version of the reaction.

Second, a ring-expansion methodology of methyl 1-nitrocyclopropanecarboxylates is developed. A general overview of the synthetic versatility of cyclopropanes and more specifically the possible synthetic transformations of nitrocyclopropanecarboxylates including ring-expansion reactions is presented. The optimization of the ring-expansion methodology forming enantioenriched isoxazolines *N*-oxides is then elaborated. The study demonstrates its large utility in the transformation of the ring-expanded products into enantioenriched β -hydroxy α -amino acids derivatives. The synthetic potential of isoxazolines *N*-oxides was also demonstrated in the synthesis of hydroxylated pyrrolidine rings. Consequently, efforts have been made towards the total asymmetric synthesis of the 4-*epi*-(+)-bulgecinine. A review on previous syntheses of the natural bulgecinine as well as its biological properties are detailed.

Keywords :

- 1-nitrocyclopropanecarboxamides
- Nitroacetamides
- Ring-expansion
- β -hydroxy α -amino acids
- Isoxazolines *N*-oxides
- 1-nitro-1-diazocarbamides
- Bulgecinine
- Polyhydroxylated pyrrolidines

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le professeur André Charette, pour m'avoir donné la chance d'effectuer ma maîtrise au sein de son groupe. Il a su bâtir un environnement de recherche idéal où les ressources, autant intellectuelles qu'instrumentales, m'ont permis de me surpasser constamment. Je lui suis reconnaissante pour ses conseils, sa rigueur scientifique et de nous pour m'avoir donné l'opportunité de participer à des congrès d'envergure.

À tous les instants j'ai pu compter sur l'aide de Barbara Bessis qui déploie ses efforts pour le groupe bien au-delà de ses fonctions d'adjointe administrative. Merci pour tes nombreux services rendus et tes délicates attentions.

Je tiens également à remercier mes collègues de laboratoire qui avec qui j'ai passé énormément de temps et qui ont su m'apporter leur appui au-travers les hauts et les bas de la recherche scientifique. David, Maryon, Lucie, Julie, Kim et Scott j'espère que ça a été aussi enrichissant pour vous. Un petit merci particulier à Miguel avec qui j'ai maintenant accumulé plus de 5 ans et demi de vie commune dans un labo de chimie organique! Il y aura eu plusieurs embuscades mais au bout du compte ça restera des bons souvenirs. Merci également à Jad, le maître de la SFC, qui absorbe nos excès de stress sans jamais rouspéter et qui bien souvent accepte d'allonger ses heures de travail en situation de crise.

Le groupe Charette a également réunis plusieurs excellents scientifiques qui ont souvent généreusement su partager leur opinion lorsque mon esprit était dans le brouillard. Merci à tous ceux que j'ai cotôyé au courant de ces 2 années, le partage de vos idées et les discussions animées ont pris une place importante dans mon cheminement scientifique.

Merci au personnel du département pour leurs précieux services :

- Lyne Laurin qui a toujours su gentiment me mettre à jour pour tous les détails administratifs, soit pour me rappeler de compléter mon inscription à chaque session ou pour bien compléter mon avis de dépôt.
- Tous les membres du Laboratoire Régional, Tan Phan-Viet, Ph.D., Sylvie Bilodeau, Cédric et Shawny St-Amant qui sont toujours disponibles pour m'éclaircir à propos d'un produit mystère et surtout beaucoup m'apprendre sur les techniques RMN.

- Merci à Francine Bélanger-Gariépy, qui en plus d'effectuer mes analyses cristallographiques prenait de son temps pour m'en apprendre toujours plus sur l'art d'analyser les cristaux.
- Merci au personnel d'analyse par spectrométrie de masse, Alexandra Furtos, Ph.D., Karine Venne M.Sc. et Marie-Christine Tang M.Sc. pour votre efficacité et votre patience pour nos échantillons parfois à dilution douteuse.
- Tous les employés de l'atelier mécanique, ou le département des miracles comme ils aiment bien l'appeler. Pour les nombreux coups de main rendus à toute heure de la journée et toujours avec bonne humeur. Grâce à vous durant ma maîtrise j'ai tout de même appris à ressusciter quelques pompes et rotavaps en plus de la chimie organique.

Une reconnaissance spéciale mon copain et ma famille qui ont su accepter les multiples compromis qu'implique le monde de la chimie mais surtout pour leur soutien inconditionnel qui m'a permis de passer par-dessus bien des colères et des déceptions. David, Diane, Michel et Marie-Belle, si ma tête était parfois au labo quand j'étais avec vous, c'est que souvent aussi mes pensées étaient avec vous lorsque je portais mon sarrau.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIERES.....	V
LISTE DES ABREVIATIONS	VIII
LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES	XIII
LISTE DES ÉQUATIONS.....	XIV
LISTE DES SCHEMAS.....	XVI
CHAPITRE 1 : LES CYCLOPROPANATIONS	1
1.1 Introduction.....	1
1.1.2. Les différentes stratégies de formation de dérivés cyclopropaniques	3
1.1.3. La cyclopropanation d'alcènes	7
1.2 L'approche utilisée par le groupe Charette	8
1.2.1. Les différents précurseurs de métallocarbènes	8
1.2.2. Les groupements « <i>trans</i> -directeurs ».....	13
1.3 Les dérivés cyclopropaniques 1-nitrocarboxylates	17
1.3.1. Les méthodes de synthèses racémiques.....	17
1.3.2. Les méthodes de synthèses énantiosélectives.....	19
1.3.3. Les méthodes de synthèse <i>cis</i> -diastéréosélectives	21
CHAPITRE 2: LES DERIVES CYCLOPROPANIQUES 1-NITROCARBOXAMIDES	24
2.1 Formation des substrats de départ.....	24
2.1.1. Formation des dérivés nitroacétamides	24
2.1.2. Formation de 1-nitro-1-diazoacétamides par transfert de dérivé diazoïque	26
2.2 Utilisation de dérivés nitroacétamides en cyclopropanation racémique.....	29
2.2.1. Utilisation des ylures d'iodonium	29
2.3 Utilisation de dérivés 1-nitro-1-diazoacétamides en cyclopropanation asymétrique.....	32
2.3.1. Optimisation des ligands chiraux	32
2.4 Conclusions.....	33
CHAPITRE 3: L'UTILITE SYNTHETIQUE DES DERIVES CYCLOPROPANIQUES.....	35
3.1 Introduction.....	35
3.2 Les différents dérivés cyclopropaniques	37
3.2.1. Les dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur	37

3.2.2. Les dérivés cyclopropaniques électrophiles	39
3.3 Les expansions de cycle stéréosélectives	42
3.3.1. Avec acide de Lewis	42
3.3.2. Par formation de complexes π -allyles	43
3.4 Les dérivés cyclopropaniques nitrocarboxylates.....	46
3.4.1. Les ouvertures de cycle par additions nucléophiles	46
3.4.2. Les expansions de cycle	48
CHAPITRE 4: EXPANSION DE CYCLE DES 1-NITROCYCLOPROPANECARBOXYLATES DE	
METHYLE ENANTIONENRICHIS	52
4.1. Introduction.....	52
4.2. Synthèse stéréosélective d'isoxazolines <i>N</i> -oxydées par expansion de cycle de	
nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle énatioenrichis.....	55
4.2.1. Optimisation de la réaction.....	55
4.2.2. Étendue de la réaction	59
4.2.3. Mécanisme de la réaction	60
4.3. Applications synthétiques des isoxazolines <i>N</i> -oxydées énatioenrichies.....	62
4.3.1. Propriétés électroniques des systèmes conjugués 1-nitronates-1-carboxylates.....	62
4.3.2. Synthèse d'acides α -aminés γ -hydroxylés.....	64
4.3.3. Accès aux substrats aliphatiques	68
CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE DE LA 4-EPI-(+)-BULGÉCININE.....	71
5.1. Introduction.....	71
5.2. Isolement et propriétés de la (-)-bulgécinine.....	72
5.3. Synthèses précédentes.....	73
5.3.1. Synthèse du groupe d'Ohfuné	73
5.3.2. Synthèse du groupe de Datta	74
5.3.3. Synthèse du groupe de Trost	75
5.4. Analyse rétrosynthétique de la bulgécinine	76
5.5. La synthèse.....	78
5.5.1. La formation de l'aminoalcool	78
5.5.2. Tosylation	79
5.5.3. Cyclisation.....	80
5.5.4. Travaux vers les dernières étapes de la synthèse.....	85
5.6. Conclusions.....	87

CHAPITRE 6 : CONCLUSION GENERALE.....	88
6.1 Sommaire et conclusion.....	88
6.2 Travaux futurs.....	90
CHAPITRE 7 : PARTIE EXPERIMENTALE	II
ANNEXE 1 : MODES OPERATOIRES ET CARACTERISATION DES COMPOSES PERTINENTS ET NOUVEAUX	V
ANNEXE 2 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE 88A XXXVII	
ANNEXE 3 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE 122BXXXVIII	
ANNEXE 4 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE 247 ..XXXIX	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

[a] _D	rotation optique; raie D du sodium
°C	degrés Celcius
Å	Angstrom
A ^{1,2}	tension allylique 1,2
A ^{1,3}	tension allylique 1,3
A	attracteur
AAA	alkylation asymétrique allylique (abréviation française de <i>Asymmetric Allylic Alkylation</i>)
Ac	acétyle
ACC	aminocyclopropane carboxylic acid
AL	acide de Lewis
aq	aqueux
Ar	aromatique
atm	atmosphère
B	base
BAIB	bis(acetoxy)iodosobenzene
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyle
cat	catalyseur
bpdr	basé sur le produit de départ récupéré
Cbz	benzoyle
cm	centimètre
COD	cyclooctadiène
coll.	collaborateur
D	donneur
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine

DMDP	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-dihydroxyméthyl-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-dihydroxypyrrolidine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
E	électrophile
EFE	enzyme formant de l'éthylène
epi	épimère
éq.	équation
équiv.	équivalent
Et	éthyle
ed	excès diastéréomère
EDA	éthyle diazoacétate
ee	excès énantiomère
G	enthalpie
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
gem	géminal
GP	groupement protecteur
h	heure
HOMO	highest occupied molecular orbital
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	infra-rouge
kcal	kilocalorie
L	ligand
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i>	méta
M	métal
mCPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
min	minute
MIRC	fermeture de cycle initiée par réaction de Michael, (abréviation française de <i>Michael Initiated Ring Closing</i>)
mol	mole

N	normale
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
N/D	non déterminé
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxide
ntl	naphthyle <i>tert</i> -leucine
Nu	nucléophile
<i>o</i>	ortho
Oct	octanoate
<i>p</i>	para
Ph	phényle
Pht	phthalimide
Piv	pivaloate
ppm	partie par million
ptl	phthalyle <i>tert</i> -leucine
rd	ratio diastéréomères
rdt	rendement
réf.	référence
R_f	rapport frontal (abréviation française de <i>Retarding Factor</i>)
RMN	résonance magnétique nucléaire
SFC	chromatographie à fluide supercritique
T	température
ta	température ambiante
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxyle
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
Tol	tolyle
TPAP	tetrapropylperruthénate d'ammonium
Ts	tosyle
VIH	virus de l'immunodéficience humain

X halogénure
X_c auxiliaire chiral

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Étendue de la réaction de transfert de dérivés diazoïques	11
Tableau 2. Étendue de la formation d'ylures d'iodonium.....	13
Tableau 3. Cyclopropanation de dérivés 1-nitro-1-diazocarbonyles par Charette	18
Tableau 4. Cyclopropanation diastéréosélective du groupe Charette	19
Tableau 5. Réduction des dérivés cyclopropaniques 1-nitrocarboxylates en 1-aminocarboxylates	21
Tableau 6. Transformation du nitroacétate de méthyle en divers nitroacétamides	26
Tableau 7. Transfert de dérivé diazoïque sur les substrats nitroacétamides	27
Tableau 8. Optimisation des catalyseurs de rhodium lors de la cyclopropanation avec des ylures d'iodonium	30
Tableau 9. Optimisation de la cyclopropanation avec des ylures d'iodonium.....	31
Tableau 10. Optimisation de la cyclopropanation asymétrique	33
Tableau 11. Optimisation du catalyseur et du solvant	57
Tableau 12. Étude de différents nucléophiles	58
Tableau 13. Étendue de la réaction	60
Tableau 14. Différents essais d'additions nucléophiles	63
Tableau 15. Réduction diastéréosélective de l'isoxazoline.....	66
Tableau 16. Optimisation de la réaction de métathèse croisée	69
Tableau 17. Formation de pyrrolidine par iodoamidation de Tamaru, Yoshida et coll.	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Quelques dérivés cyclopropaniques naturels et synthétiques.....	1
Figure 2. Différentes catégories de métallocarbènes	8
Figure 3. Modulation électronique des phénylcétones et leur pouvoir « <i>trans</i> -directeur »	16
Figure 4. Bandes de vibration infra-rouge des carbonyles de différentes phénylcétones.....	16
Figure 5. Analyse RMN ¹ H du composé 85b	28
Figure 6. Analyse infra-rouge du composé 85b	28
Figure 7. Structure de différents dimères de rhodium.....	29
Figure 8. Représentation cristallographique du dérivé cyclopropanique 88a	30
Figure 9. Différentes familles de dimères de rhodium chiraux	32
Figure 10. Différentes représentations schématiques de cyclopropanes	36
Figure 11. Représentation cristallographique de 122b	62
Figure 12. Représentations modélisées des orbitales HOMO et LUMO	63
Figure 13. Quelques exemples de composés naturels possédant un cycle pyrrolidine.....	71
Figure 14. Composés formés par les bactéries <i>pseudomonas acidophila</i> et <i>pseudomonas mesoacidophila</i>	73
Figure 15. Différentes conformations possibles des groupements tosylamide et iodonium	83
Figure 16. Représentation des différentes conformations possibles des orbitales moléculaires des l'intermédiaires iodonium 245 et 246	84
Figure 18. Représentation cristallographique de 247	85
Figure 19. Différents dimères de rhodium chiraux	90
Figure 20. Variation des substituants de l'amide des 1-nitro-1-diazocarboxamides.....	90

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1	20
Équation 2	20
Équation 3	20
Équation 4	39
Équation 5	39
Équation 6	43
Équation 7	44
Équation 8	45
Équation 9	46
Équation 10	47
Équation 11	48
Équation 12	49
Équation 13	49
Équation 14	49
Équation 15	54
Équation 16	55
Équation 17	67
Équation 18	67
Équation 19	67
Équation 20	67
Équation 21	68
Équation 22	69
Équation 23	78
Équation 24	79
Équation 25	80
Équation 26	82
Équation 27	86
Équation 28	86
Équation 29	86
Équation 30	87

Équation 31

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1. Les différentes méthodes de formation de dérivés cyclopropaniques	3
Schéma 2. Cycle catalytique d'une réaction de cyclopropanation par MIRC	4
Schéma 3. Le cycle catalytique de la réaction de Kulinkovich	6
Schéma 4. Cyclopropanation cationique par Taylor et coll.....	7
Schéma 5. Différents précurseurs de métallocarbènes	9
Schéma 6. L'ordre de stabilité des différents dérivés diazoïques	9
Schéma 7. Dualité de la réaction de transfert de dérivés diazoïques.....	10
Schéma 8. Formation d'ylures d'iodonium	12
Schéma 9. Cycle catalytique de la réaction de cyclopropanation	14
Schéma 10. Formation du métallocarbène	14
Schéma 11. Dimérisation des dérivés diazoïques catalysée au rhodium.....	15
Schéma 12. Les différents états de transition possibles lors d'une cyclopropanation utilisant des dérivés 1-cétocacétates.....	15
Schéma 13 : Gradation « <i>trans</i> -directrice » de différents groupements fonctionnels en fonction de leur élancement IR	17
Schéma 14 : Formation asymétrique de dérivés cyclopropaniques acides aminés (<i>cis</i>)	22
Schéma 15. Approche de synthèse diastéréosélective d'acides carboxyliques (<i>cis</i>)-1-aminocyclopropanes	23
Schéma 16. Synthèse du nitroacétate de méthyle et de l'acide nitroacétique	24
Schéma 17. Synthèses de dérivés nitroacétamides.....	25
Schéma 18. Réactivité des dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur.....	38
Schéma 19. Utilisation de dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur dans la formation de composés tricycliques naturels.....	39
Schéma 20. Réactivité des dérivés cyclopropaniques électrophiles.....	40
Schéma 21. Synthèse totale de la (\pm)-trachelanthamidine par ouverture intramoléculaire d'un dérivé cyclopropanique	41
Schéma 22. Synthèse totale de la sertraline par ouverture d'un dérivé cyclopropanique intermoléculaire	42
Schéma 23. Expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques catalysée par un acide de Lewis.....	43
Schéma 24. Ouverture du dérivé cyclopropanique 128 par formation d'un complexe π -allyle.....	45

Schéma 25. Synthèse énantiosélective d'un inhibiteur de sérotonine et norépinéphrine.....	47
Schéma 26. Synthèse énantiosélective de l'atomoxétine	48
Schéma 27. Analyse rétrosynthétique de formation de dérivés γ -lactames.....	50
Schéma 28. Expansion de cycle via un intermédiaire zwitterionique.....	51
Schéma 29. La versatilité synthétique des isoxazolines <i>N</i> -oxydées.....	52
Schéma 30. Les différentes stratégies de formation d'isoxazolines <i>N</i> -oxydées.....	53
Schéma 32. Les différentes stratégies d'expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques.....	56
Schéma 33. Formation d'isoxazolines <i>N</i> -oxydées	61
Schéma 34. Stratégie de formation d'acides α -aminés γ -hydroxylés.....	64
Schéma 35. Formation d'isoxazolines à partir d'isoxazolines <i>N</i> -oxydées.....	64
Schéma 36. Formation de substrats aliphatiques par métathèse croisée	68
Schéma 37. Synthèse de la (-)-bulgécinine par Ohfuné.....	74
Schéma 38. Synthèse de la (-)-bulgécinine·HCl par Datta	75
Schéma 39. Synthèse de la (-)-bulgécinine par Trost	76
Schéma 40. Rétrosynthèse de dérivés pyrrolidines substituées.....	77
Schéma 41. Isomères possibles de la bulgécinine.....	77
Schéma 42. La réaction de tosylation d'un alcool selon la méthode Schotten-Baumann	80
Schéma 43. Différentes stratégies de cyclisation	81
Schéma 44. Différents états de transition de l'iodoamidation.....	84
Schéma 45. Synthèse asymétrique de <i>N,N</i> -diméthyle (<i>cis</i>)-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxamide.....	88
Schéma 46. Résumé des applications de la méthodologie d'expansion de cycle des 1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle	89
Schéma 47. Approche synthétique vers la kynurénine jaune	91

CHAPITRE 1 : LES CYCLOPROPANATIONS

1.1 Introduction

Depuis leur découverte en 1881 par Freund,¹ les dérivés cyclopropaniques n'ont cessé d'être la cible de multiples recherches. Le plus petit des cycles carbonés possède des propriétés physiques uniques lui conférant une réactivité particulièrement intéressante.² Mise à part leur utilisation en chimie de synthèse qui sera abordée dans les prochains chapitres, on les retrouve également en chimie médicinale ainsi que dans plusieurs produits naturels.³ Un bon exemple est le plus petit acide aminé dérivé cyclopropanique **1**, (ACC-AminoCyclopropane Carboxylic Acid) (Figure 1).^{3a} Celui-ci joue un rôle primordial dans le développement des plantes vertes.⁴ Il constitue la source naturelle d'éthylène, une hormone impliquée dans plusieurs étapes de croissance des plantes.

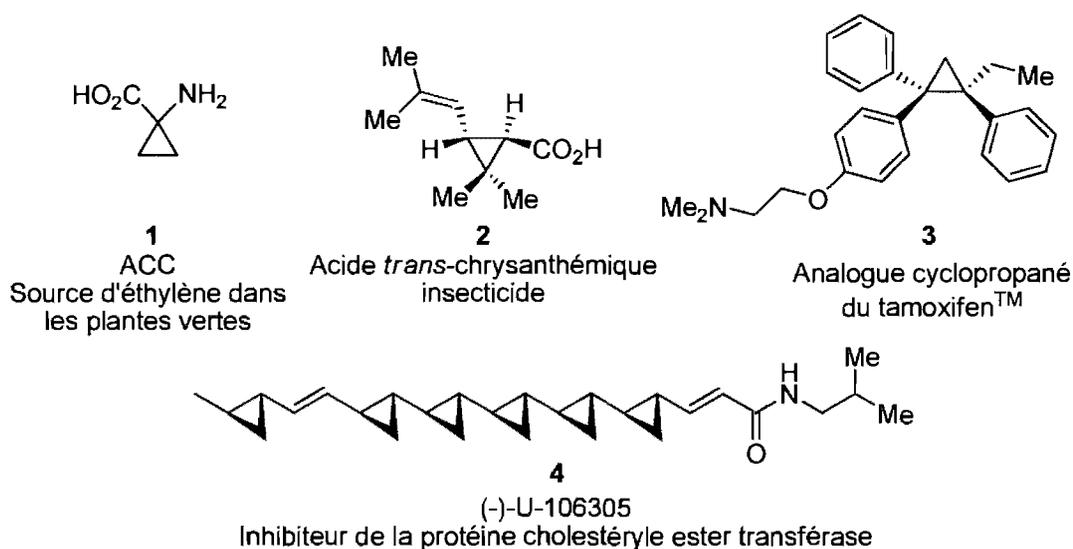


Figure 1. Quelques dérivés cyclopropaniques naturels et synthétiques

¹ Freund, A. *J. für Prakt. Chem.* **1881**, 26, 625.

² Pour une revue sur le sujet, voir: (a) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165.

³ (a) Pour une revue sur les ACC, voir : Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4738. (b) Pour une revue sur la biosynthèse des cyclopropanes, voir : Wessjohann, L. A.; Brandt, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625.

⁴ (a) Yang, S. F.; Hoffman, N. E. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1984**, 35, 155. (b) Pour son isolement voir : Burroughs, L. F. *Nature* **1957**, 179, 360. (c) Vähätalo, M. L.; Virtanen, A. I. *Acta Chem. Scand.* **1957**, 11, 741.

L'éthylène étant un gaz volatil, la nature a évolué de façon à pouvoir emmagasiner des réserves de cette hormone sous forme d'un dérivé non volatil : l'ACC. La formation d'éthylène chez les plantes régit plusieurs phénomènes de croissance, dont la chute des feuilles et des fruits.⁵ Lorsque nécessaire, l'ACC est converti en éthylène grâce à l'action de l'« Enzyme Formant de l'Éthylène » (EFE). Considérant toutes les pertes dans le domaine agro-alimentaire dû à la chute prématurée des feuilles et des fruits, l'impact du contrôle de la formation d'éthylène chez les plantes par la synthèse d'inhibiteurs de l'EFE est donc très important.⁶

Le motif cyclopropyle est aussi présent dans un puissant insecticide, l'acide *trans*-chrysanthémique (Figure 1). Il fût d'abord isolé d'une variété de fleurs de la famille des pyrethums qui sécrètent cet acide **2** comme système de défense contre certains insectes.⁷ Après isolement, l'homme l'a ensuite synthétisé et l'utilise maintenant comme insecticide. Il est si efficace qu'il génère plus de 1.5 billion de revenus en devises américaines annuellement.⁸ Mise à part leur présence dans plusieurs produits naturels, les dérivés cyclopropaniques sont utilisés en chimie peptidique et médicinale où leur conformation unique constitue un grand atout (**3** et **4**, Figure 1).^{9,10}

Les unités cyclopropaniques jouent aussi un important rôle en synthèse organique.¹¹ De par leur unique tension de cycle, ils sont sujets aux réactions d'ouverture de cycle pour mener, entre autres, à des produits linéaires de façon très convergente. Des exemples additionnels sur la versatilité synthétique des dérivés cyclopropaniques seront présentés au chapitre 3.

⁵ Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 711.

⁶ Pour des exemples d'inhibiteurs de l'EFE, voir: (a) Hoffman, N. E.; Yang, S. F.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *Plant Physiol.* **1982**, *70*, 195. (b) Pirrung, M. C.; McGeehan, G. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 1044. (c) Pirrung, M. C.; Trinks, U. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 857.

⁷ Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251.

⁸ Faust, R.; Knaus, G.; Siemeling, U. *World Records in Chemistry* (Ed. Quadbeck-Seeger, H.- J.), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, p. 95.

⁹ Davies, H. M. L.; Nagashima, T.; Klino III, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 823.

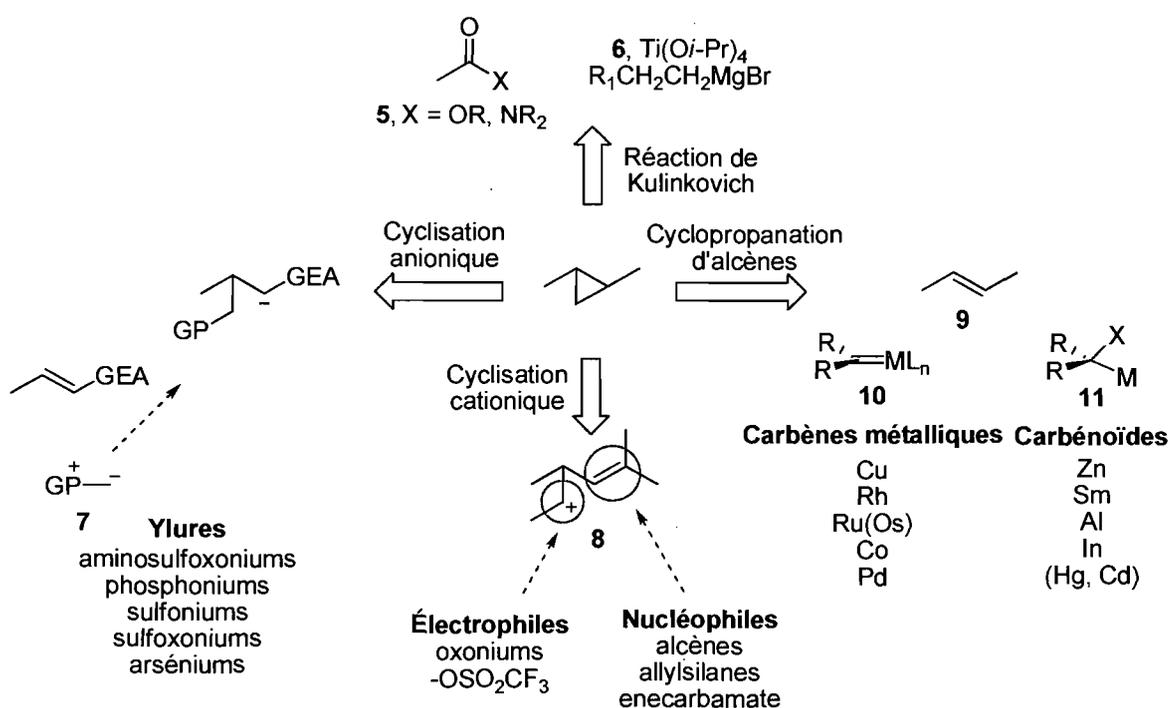
¹⁰ (a) Kuo, M. S.; Zielinski, R. J.; Cialdella, J. I.; Marschke, C. K.; Dupuis, M. J.; Li, G. P.; Kloosterman, D. A.; Spilman, C. H.; Marshall, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629. (b) Pour une revue sur les produits naturels contenant des cyclopropanes oligomériques, voir : Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051.

¹¹ Pour des revues sur le sujet, voir: (a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66. (b) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165. (c) Burritt, A.; Coron, J. M.; Steel, P. J. *Trends Org. Chem.* **1993**, *4*, 517. (d) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (e) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603. (f) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. (g) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.

1.1.2. Les différentes stratégies de formation de dérivés cyclopropaniques

On peut diviser les différentes méthodes de formation de dérivés cyclopropaniques en quatre grandes catégories (Schéma 1).¹² La première qui sera présentée est l'une des plus anciennes : les cyclisations anioniques et la chimie des ylures.

Schéma 1. Les différentes méthodes de formation de dérivés cyclopropaniques



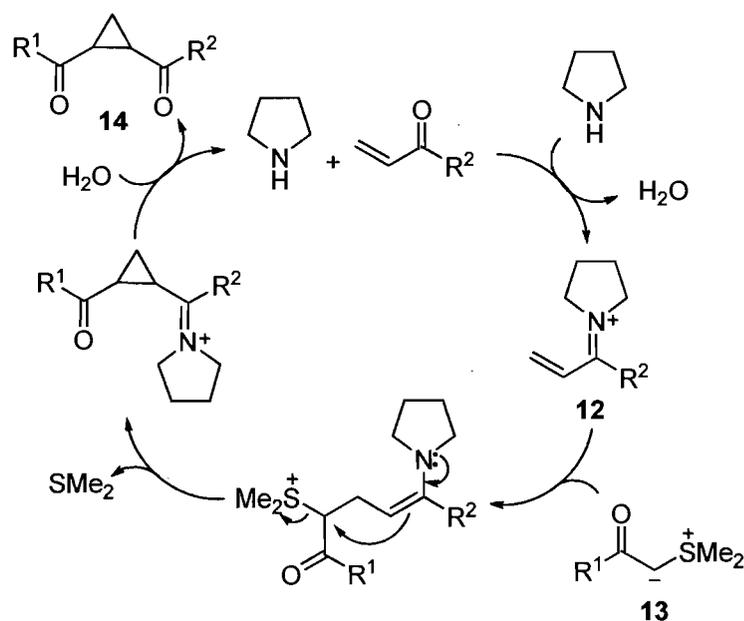
Plusieurs ylures **7** ont été étudiés pour la formation de dérivés cyclopropaniques (Schéma 2). Plus précisément, des ylures dérivés d'aminosulfoxonium, de phosphonium, de sulfonium, de sulfoxonium et d'arsénium ont été utilisés pour conduire à des produits racémiques ou énantiométriques.¹³ Ce type de réaction est plus souvent nommé « Fermeture de cycle initiée par une réaction de Michael », « MIRC » par association avec son

¹² Pour une revue des différentes réactions de cyclopropanations stéréosélectives, voir : (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7041.

mécanisme réactionnel. Depuis les travaux pionniers de Corey-Chaykovsky,¹⁴ plusieurs versions catalytiques asymétriques ont été développées. Une grande partie de ces études est basée sur l'organocatalyse dont un exemple est illustré au Schéma 2.¹⁵

La réaction débute par la génération d'un iminium α,β -insaturé **12** qui ensuite subit l'attaque nucléophile de l'ylure **13**. La fermeture du cycle, s'effectue par une seconde attaque « 3-*exo-trig* »¹⁶ de l'anion par délocalisation sur le carbone portant le groupement partant, formant le second lien carbone-carbone du dérivé cyclopropanique. Puis, il y a régénération de l'amine secondaire par hydrolyse pour donner **14** et compléter le cycle catalytique (Schéma 2).

Schéma 2. Cycle catalytique d'une réaction de cyclopropanation par MIRC



À l'aide de réactifs de Grignard et de tétraisopropoxyde de titane (**6**), il est également possible de former des motifs cyclopropaniques portant soit un alcool ou une amine à partir

¹³ Pour une revue sur les cyclopropanations asymétriques avec ylures, voir: Li, A.-H.; Dai, L.-X. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341.

¹⁴ Corey E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867.

¹⁵ (a) Papageorgiou, C. D.; de Dios, M. A. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641. (b) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681. (c) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.

d'esters ou d'amides **5** respectivement (Schéma 1). Cette réaction a d'abord été découverte par Kulinkovich en 1989. Un excès du réactif de Grignard a d'abord été utilisé en présence d'une quantité stoechiométrique de tétraisopropoxyde de titane.¹⁷ La réaction est aussi possible avec une quantité catalytique de titane et deux équivalents du réactif de Grignard sont requis.¹⁸ Le cycle catalytique de la réaction débute par le déplacement de deux groupements isopropoxyde sur le titane par deux équivalents du réactif de Grignard formant le réactif de titane **15**. Celui-ci subit une réaction de β -élimination pour mener au dérivé **16b**. Par la suite, il y a complexation de l'ester et activation du carbonyle par le titane; une addition nucléophile subséquente conduit à l'intermédiaire **18a**. La cyclopropanation peut alors se compléter de deux façons : soit via le bris du lien C-O et la formation du carbonyle **18b** ou encore via l'attaque nucléophile directe du lien C-Ti **18a** expulsant un équivalent d'alcoolate $^-OR^2$. Le catalyseur de titane est ensuite régénéré par un échange métallique avec le réactif de Grignard. Après parachèvement en milieu aqueux acide, le dérivé cyclopropanique hydroxylé **19** est obtenu (Schéma 3).¹⁹

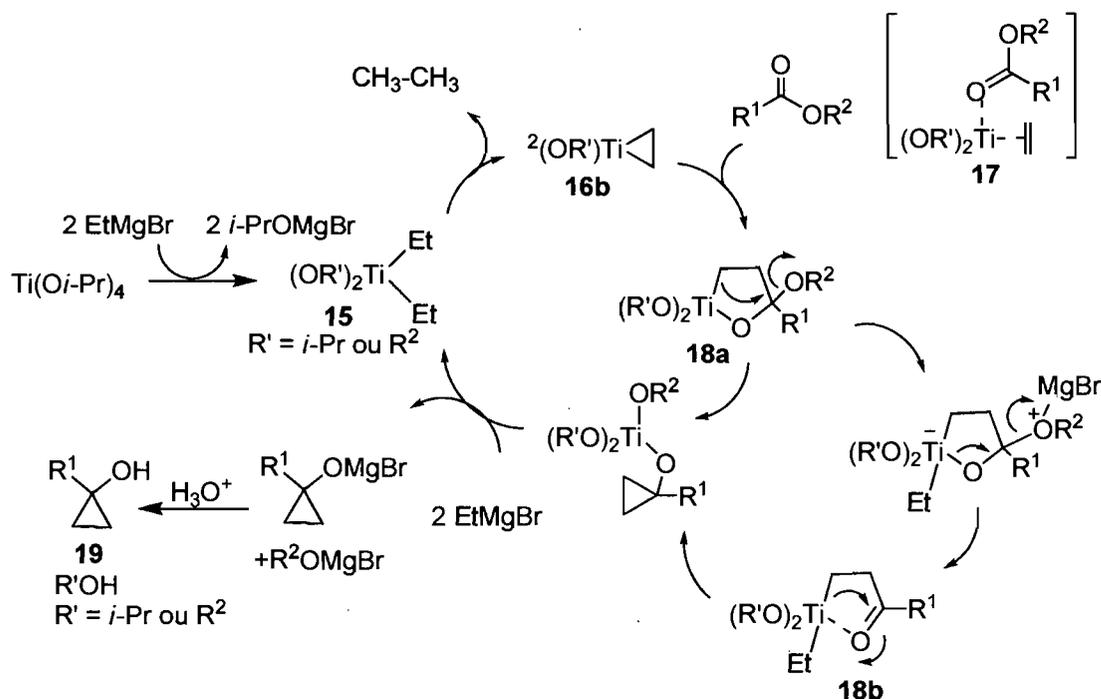
¹⁶ Les règles de cyclisation de Baldwin, voir: (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 3846.

¹⁷ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Prityskaya, T. S. *Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244.

¹⁸ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, 234.

¹⁹ Kulinkovich, O.G. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2004**, *53*, 1065.

Schéma 3. Le cycle catalytique de la réaction de Kulinkovich



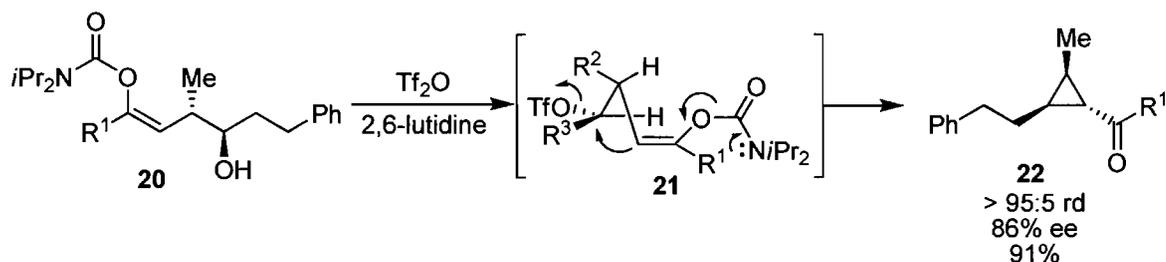
Malheureusement jusqu'à maintenant, les méthodes énantiosélectives catalytiques développées pour la cyclopropanation de Kulinkovich donnent des excès énantiomères moyens qui ne dépassent pas les 78%.²⁰

Il est aussi possible de former des dérivés cyclopropaniques via la cyclisation cationique d'un alcène sur un site électrophile (**8**, Schéma 1); souvent un alcool homoallylique activé. Plusieurs exemples ont été rapportés par Taylor dans lesquels, la stéréochimie de l'alcool allylique **20** est conservée dans le produit final **22** (Schéma 4).²¹ Cependant, présentement il n'existe aucune méthode asymétrique catalytique pour ce type de réactions.

²⁰ Corey, E. J.; Achyutha, R. S.; R.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345.

²¹ (a) Taylor, R. E.; Ameriks, M. K.; LaMarche, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2057. (b) Taylor, R. E.; Engelhardt, R. C.; Yuan, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1257. (c) Taylor, R. E.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 601. (d) Taylor, R. E.; Engelhardt, F.C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2964. (e) Kalkofen, R.; Brandau, S.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6667. (f) Risatti, C. A.; Taylor, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6671.

Schéma 4. Cyclopropanation cationique par Taylor et coll.



Finalement, une autre approche générale est la cyclopropanation d'alcènes (**10**, Schéma 1) par différents métallocarbènes substitués (**11** et **12**).²² Cette méthode, bien que très convergente, demande à la fois un contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité. Elle inclut dans sa catégorie la large famille des cyclopropanations à l'aide de carbénoïdes **12** et de métallocarbènes **11**.¹² Ce mémoire ne traitera pas des cyclopropanations de Simmons-Smith mais uniquement des cyclopropanations effectuées grâce aux ylures d'iodonium et aux dérivés diazoïques.

1.1.3. La cyclopropanation d'alcènes

De toutes les méthodes de formation de dérivés cyclopropaniques, l'addition d'un carbène sur un alcène constitue une approche largement exploitée.²³ Bien qu'initialement ce processus était induit thermiquement ou encore photochimiquement, l'utilisation de différents métaux de transition pour la formation du métallocarbène constitue un avancement important dans ce domaine.

Il existe plusieurs précurseurs de métallocarbènes différents, que l'on classe généralement selon leurs propriétés électroniques (Figure 2). La catégorie regroupant les métallocarbènes « Accepteur » **24** et « Donneur-Accepteur » **25** est celle où l'on retrouve le plus de

²² Singh, V. K.; Gupta, A. D.; Sekar, G. *Synthesis*, **2007**, 137.

²³ (a) Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From cyclopropane to ylids*, Wiley, New York, 1998. (b) Manning, J. R.; Davies, M. L. H. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 334. (b) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6577.

méthodes asymétriques efficaces.^{12,24} Il a été démontré que cette classe de métallocarbènes est celle qui conduit à des diastéréosélectivités élevées pour les réactions de cyclopropanation. Ceci est présumément dû à des facteurs électroniques importants lors des états de transition.²⁵ Des énantiosélectivités élevées ont été obtenues à l'aide de ligands dérivés de porphyrine et complexes de prolinates de rhodium par les groupes de Zhang²⁶ et Davies.²⁷

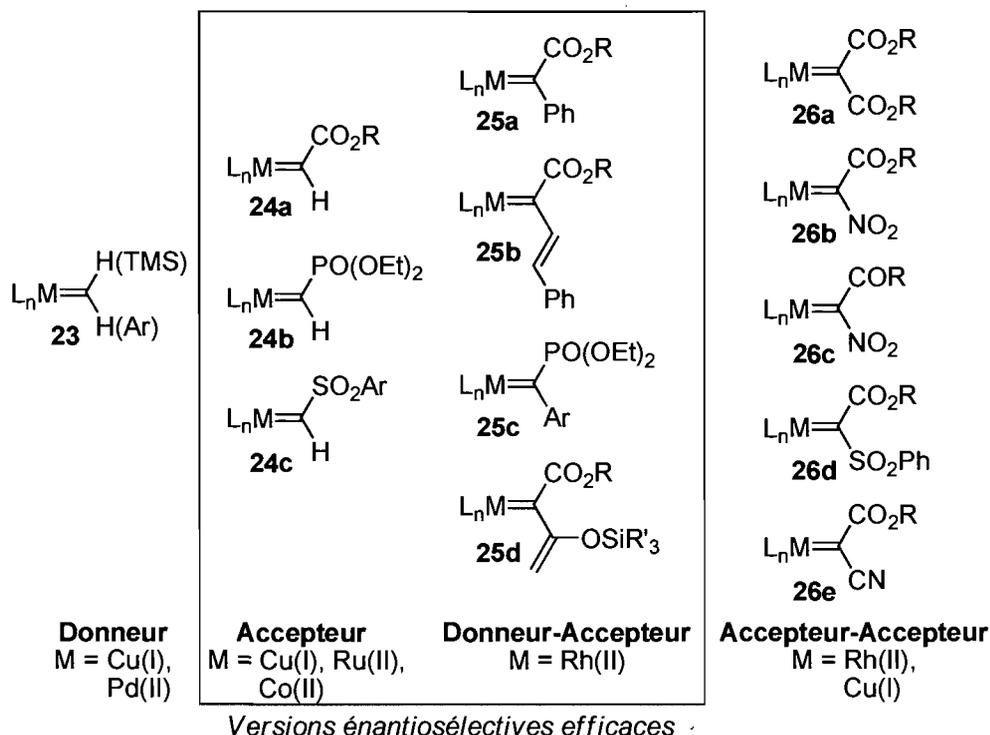


Figure 2. Différentes catégories de métallocarbènes

1.2 L'approche utilisée par le groupe Charette

1.2.1. Les différents précurseurs de métallocarbènes

Le groupe Charette s'est intéressé récemment à la formation de dérivés cyclopropaniques

²⁴ Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.

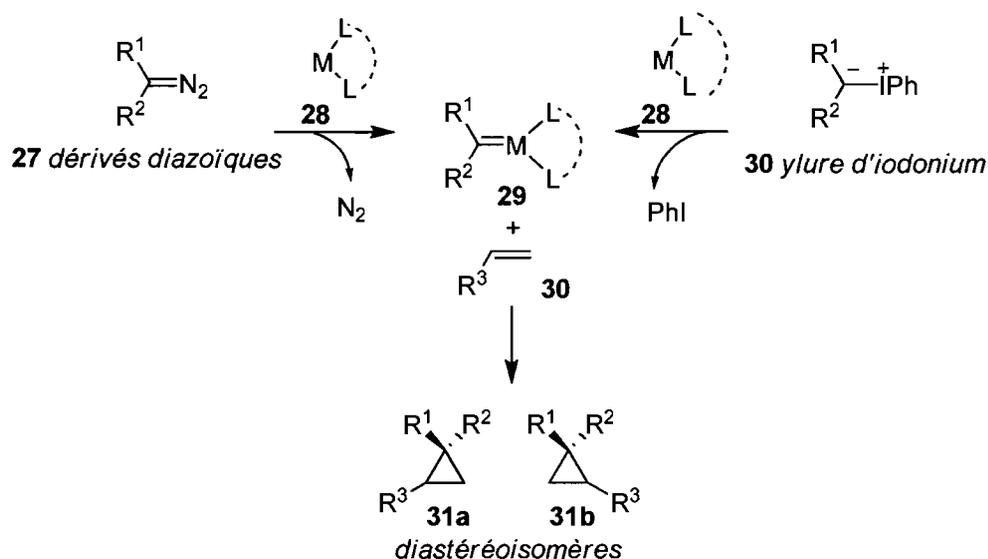
²⁵ Ces effets seront détaillés davantage au chapitre 1.1.2.

²⁶ (a) Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, P. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5042. (b) Chen, Y.; Ruppel, J. V.; Zhang, P. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12074. (c) Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 8460.

²⁷ Davies, H. M.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897.

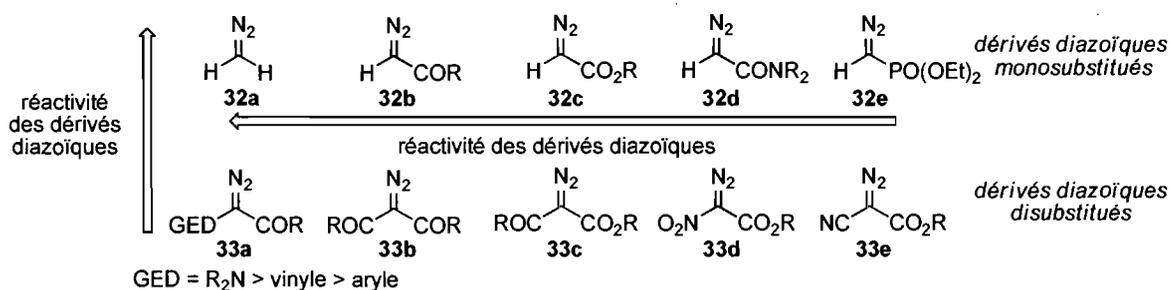
portant deux groupements électroattracteurs géminaux **26** (Figure 2). Pour se faire, deux classes de précurseurs de métallocarbènes « Accepteur-Accepteur » sont envisageables, soit les dérivés diazoïques **27** et les ylures d'iodonium **30** (Schéma 5).

Schéma 5. Différents précurseurs de métallocarbènes



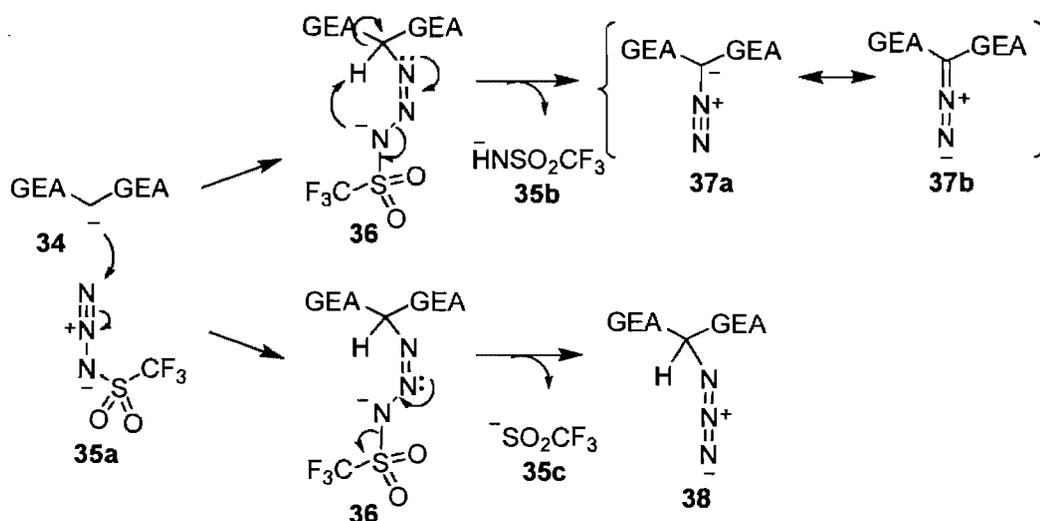
Une large gamme de dérivés diazoïques forme efficacement des métallocarbènes après décomposition par différents métaux de transition. Les catalyseurs à base de Fe, Co, Ru, Rh et Cu décomposent particulièrement efficacement les dérivés diazoïques très réactifs comme le diazométhane, les diazocétones et le diazoacétate d'éthyle **32a-c**. Les catalyseurs de Rh sont aussi tous très actifs pour la décomposition des dérivés diazoïques plus stables comme le 1-nitro-1-diazoacétate de méthyle (**33d**) (Schéma 6).

Schéma 6. L'ordre de stabilité des différents dérivés diazoïques



Une des façons les plus rapides d'accéder aux dérivés diazoïques est en utilisant des réactifs de transfert de dérivés diazoïques. Cette réaction est généralement conduite en présence d'un réactif azoture **35a**, d'une base et du substrat précurseur du dérivé diazoïque **34**.^{23,28} Par modulation des conditions réactionnelles, il est possible d'obtenir soit le dérivé azoture **38** ou diazoïque **37** (Schéma 7).²⁹

Schéma 7. Dualité de la réaction de transfert de dérivés diazoïques



Basée sur des précédents de la littérature,³⁰ une méthodologie de transfert de dérivés diazoïques a été élaborée par le groupe de recherche du professeur Charette.³¹ Les nouvelles conditions réactionnelles élaborées ont pour avantage d'utiliser un réactif azoture plus électrophile **35a** et dont les sous-produits **35b-c** peuvent aisément être éliminés par évaporation après réaction. La réaction s'est montrée efficace sur plusieurs substrats différents et un résumé de l'étendue de la réaction est présenté dans le Tableau 1.

²⁸ Pour une revue sur les différentes méthodes de formation d' α -diazocarbonyles, voir : (a) Ye, T.; McKervy, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.

²⁹ Pour une discussion intéressante sur les mécanismes possibles de la réaction voir : Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.

³⁰ (a) Balli, H.; Löw; Müller, V.; Rempfler, H.; Sezen-Gezgin, A. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 97. (b) Miah, S.; Slawin, A. M. Z.; Moody, C. J.; Sheehan, S. M.; Marino, J. P. Jr.; Semones, M. A.; Padwa, A. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2489. (c) Alloum, A. B.; Villemin, D. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2567. (d) Doyle, K. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3761. (e) Doyle, K. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7769.

³¹ Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845.

Tableau 1. Étendue de la réaction de transfert de dérivés diazoïques

entrée	R ¹	R ²	rendement (%) ^a	entrée	R ¹	R ²	rendement (%) ^{ab}
1	NO ₂	Me 39a	83	10	CN	OEt 39j	79
2		Ph 39b	90	11		OCH ₂ CF ₃ 39k	81
3		<i>i</i> -Pr 39c	93	12		OPh (X)	93
4		39d	80	13		OCH ₂ CH=CH ₂ 39l	86
5		OMe 39e	90	14		39m	71
6		<i>Oi</i> -Pr 39f	86	15		(<i>Z</i>)-OCH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ 39n	84
7		39g	73	16		39o	91
8		39h	75	17		Ph 39p	94
9		39i	68	18		(<i>E</i>)-CH=CHPh 39q	99

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

b) 1.5 équivalent de CF₂SO₂N₃ ont été utilisés.

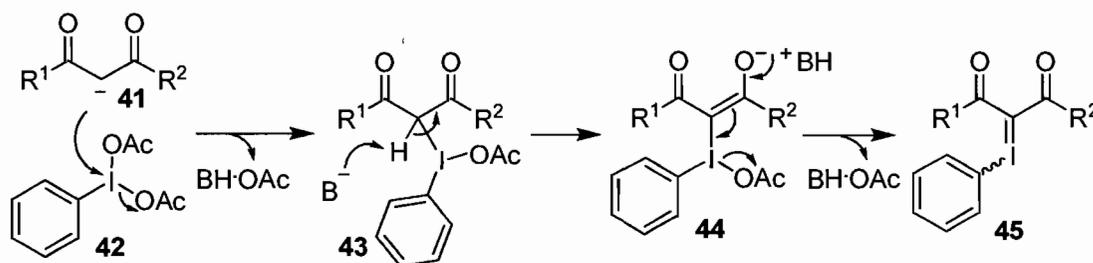
D'autre part, il a aussi été démontré que des ylures d'iodonium peuvent être d'excellents précurseurs de métalcarbènes (**29**, Schéma 5). Les ylures d'iodonium sont reconnus comme étant plus sécuritaires parce que l'énergie dégagée lors de leur décomposition en métalcarbène est moindre que celle dégagée lors de la décomposition des dérivés diazoïques. Parfois ils sont aussi plus avantageux puisqu'ils peuvent être formés *in situ* sans effet négatif sur la réaction de cyclopropanation. Le mécanisme par lequel les ylures d'iodonium effectuent les réactions de cyclopropanation est toujours sujet à débat. Certaines recherches proposent que les réactions de cyclopropanation catalysées par des métaux de transition à partir d'ylures d'iodonium ou de dérivés diazoïques passent par le même intermédiaire métalcarbène.^{32a} D'autres se penchent plus précisément sur les différences de réactivité entre les ylures d'iodonium et les dérivés diazoïques vis-à-vis certains alcènes et suggèrent des différences mécanistiques pour appuyer ces

³² (a) Müller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947. (b) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vaid, R. K.; Zhao, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6443.

observations.^{32b} Quoiqu'il en soit, lorsque ces variations de réactivité ne s'avèrent pas un obstacle, les ylures d'iodonium peuvent se présenter comme une alternative plus sécuritaire aux dérivés diazoïques lorsque ceux-ci sont particulièrement instables.³³

Les ylures d'iodonium sont formés en présence d'une source d'iode hypervalent (III) **42**, d'une base et du précurseur désiré **41**.³⁴ On les purifie par simple lavage, précipitation ou recristallisation. Plusieurs dérivés d'iode (III) ont été utilisés dans la littérature, mais de façon générale on préconise souvent l'utilisation du diacétoxyiodosobenzène (**42**) comme réactif de choix dans ces réactions (Schéma 8).

Schéma 8. Formation d'ylures d'iodonium



Une méthodologie a été développée à l'intérieur du groupe pour former efficacement les ylures d'iodonium dérivés de malonates **45**.³⁵ La méthode procure les produits avec de bons rendements et dépend fortement de la base et du solvant utilisé (entrées 1 et 4 vs 5, Tableau 2).

³³ Pour une revue sur les cyclopropanations utilisant les ylures d'iodonium voir : (a) Müller, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243. (b) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*; Academic Press: Orlando, **1986**.

³⁴ Pour le premier exemple d'isolement d'un ylure d'iodonium voir : (a) Gudrienietse, R.; Nielsands, O.; Vanag, G. J. *Gen. Chem. USSR*, **1957**, *27*, 2772.

³⁵ Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, accepté.

Tableau 2. Étendue de la formation d'ylures d'iodonium

entrée	R ¹	R ²	base	solvant	rendement (%) ^a	
1	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	41a	KOH	Et ₂ O	35 ^b
2	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	41b	KOH	MeCN	64 ^b
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	41c	NaOH	CH ₂ Cl ₂	55 ^b
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	41d	MgO	CH ₂ Cl ₂	7 ^b
5	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	41e	KOH	CH ₂ Cl ₂	76
6	Et	Et	41f	KOH	CH ₂ Cl ₂	38
7	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	41g	KOH	CH ₂ Cl ₂	75
8	Et	<i>t</i> -Bu	41h	KOH	CH ₂ Cl ₂	73
9			41i	KOH	CH ₂ Cl ₂	70

a) Rendements isolés. b) Rendements déterminés par analyse RMN ¹H en utilisant un standard interne.

1.2.2. Les groupements « *trans*-directeurs »

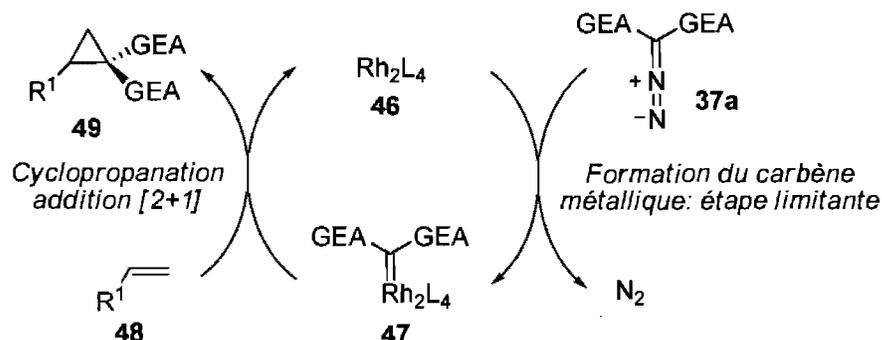
La cyclopropanation d'alcènes est une approche très convergente pour la formation de dérivés cyclopropaniques.¹² Elle s'effectue à partir d'alcènes généralement commercialement disponibles et d'un dérivé diazoïque ou d'ylure d'iodonium. Mais cette approche apporte aussi son lot de difficultés. En effet pour atteindre un maximum d'efficacité, cette méthode demande un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (**31a** et **31b**, Schéma 5). Une façon de mieux comprendre le problème est premièrement d'étudier le mécanisme de la réaction.

Le cycle catalytique d'une cyclopropanation avec un complexe de rhodium utilisant un dérivé diazoïque est représenté dans le Schéma 9.³⁶ On y retrouve, l'étape limitante : la

³⁶ (a) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Intermolecular Metal-Catalyzed Carbenoid Cyclopropanation In Organic Reactions*, Overman, L. E. (Ed.); Wiley: Chichester, 2001; 57, p.326. (b) Doyle, M. P. *Chem. Rev.*

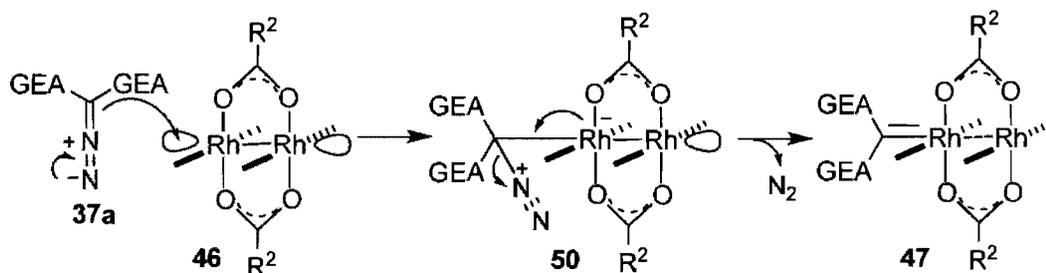
formation du métallocarbène **47**.³⁷

Schéma 9. Cycle catalytique de la réaction de cyclopropanation



Le mécanisme de formation du métallocarbène **47** est décrit comme procédant d'abord par l'attaque nucléophile de l'anion du dérivé diazoïque **37a** dans l'orbitale vide du dimère de rhodium **46**. L'anion est stabilisé par l'électronégativité des atomes de rhodium et le retour des électrons provoque l'expulsion de N_2 . Il est souvent possible d'observer ce dégagement d'azote gazeux dans le milieu réactionnel lorsque la réaction est conduite sur une échelle convenable et ainsi observer la décomposition du dérivé diazoïque **37a** (Schéma 10).³⁸

Schéma 10. Formation du métallocarbène



L'utilisation de dérivés diazoïques en cyclopropanation requiert souvent l'addition lente du dérivé diazoïque dans le ballon réactionnel. En effet, il est préférable de n'avoir qu'une

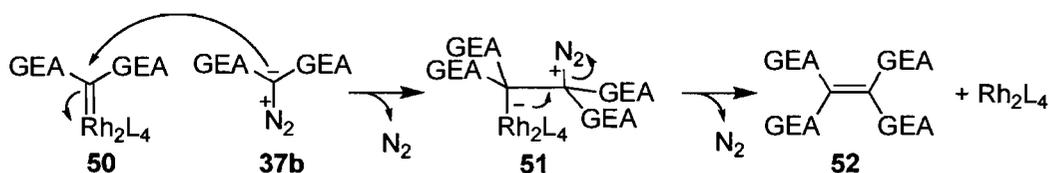
1986, 86, 919. (c) Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5385. (d) Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5203. (e) Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 1797.

³⁷ Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8162.

³⁸ Pour un exemple de métallocarbène isolé, voir : Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 1071.

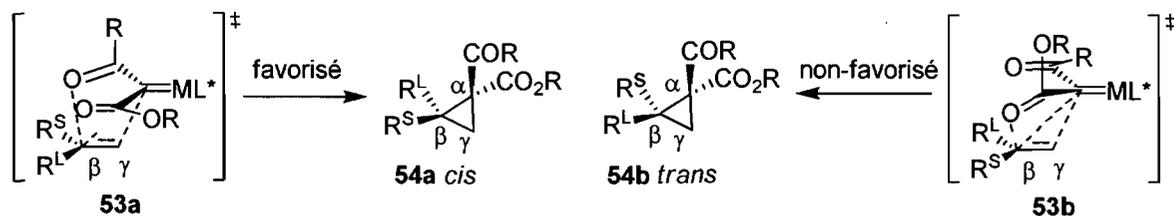
faible quantité de dérivé diazoïque présente dans le milieu tout au long de la réaction afin de minimiser la formation des produits de dimérisation. Ceux-ci sont formés lorsque le métallocarbène **50** réagit avec un autre dérivé diazoïque présent **37b**. Après expulsion d'un équivalent d'azote gazeux et du catalyseur on retrouve le produit de dimérisation **52** (Schéma 11).²³

Schéma 11. Dimérisation des dérivés diazoïques catalysée au rhodium



Il s'ensuit l'étape de cyclopropanation qui, elle, est plus rapide. La cyclopropanation d'alcènes est reconnue pour se produire via une cycloaddition [2+1] asynchrone. Conséquemment, une charge partielle positive se développe sur le carbone le plus substitué de l'alcène (β) dans l'état de transition. Il a été proposé que cette charge partielle positive peut être stabilisée par l'un ou l'autre des substituants du précurseur de métallocarbène (**53a** et **53b**). Le substituant le plus polaire aura la plus grande capacité de stabilisation de la charge et donc pourra aligner sa charge partielle négative vers le carbone le plus substitué de l'alcène. Se faisant, il induira un encombrement stérique du même côté, forçant le plus gros substituant de l'alcène à se placer du côté opposé. Ainsi, le groupement le plus apte à stabiliser une charge partielle positive, sera alors un meilleur groupement « *trans*-directeur » (Schéma 12).³⁹

Schéma 12. Les différents états de transition possibles lors d'une cyclopropanation utilisant des dérivés 1-cétocacétates



³⁹ Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155-10158.

Dans cet ordre d'idée, il a été possible d'observer cet effet « *trans*-directeur » en modulant uniquement les propriétés électroniques du dérivé diazoïque utilisé par l'utilisation d'une cétone aromatique. Ainsi, en modifiant les groupements en *para* du phényle on peut observer une variation des diastéréosélectivités dans les réactions de cyclopropanation.⁴⁰ La corrélation est telle qu'avec un groupement nitro **55** des diastéréosélectivités de 4:1 sont obtenues tandis qu'en enrichissant le carbonyle avec un groupement méthoxy **57** des diastéréosélectivités de 7:1 sont alors obtenues (Figure 3).

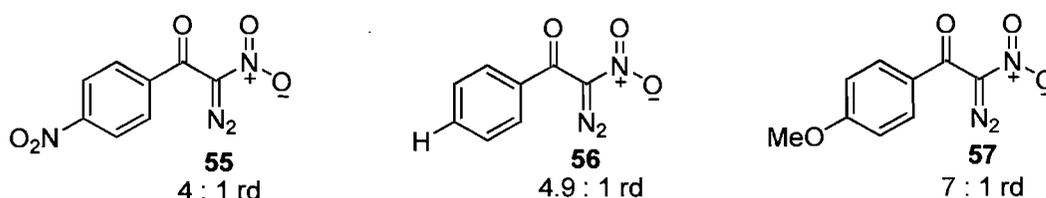


Figure 3. Modulation électronique des phénylcétone et leur pouvoir « *trans*-directeur »

Il est aussi possible d'avoir une idée qualitative de cet effet « *trans*-directeur » en comparant la bande de vibration infra-rouge des carbonyles correspondants.⁴¹ On remarque alors que le carbonyle de la phénylcétone **55a** possède une élévation de 1693 cm^{-1} tandis que le carbonyle de la phénylcétone **57a** se situe davantage vers 1672 cm^{-1} . Ainsi, un carbonyle est qualifié de meilleur groupement « *trans*-directeur » lorsqu'il est polaire (ex : **57a**) et sa bande de vibration infra-rouge se situera d'avantage vers la région des 1600 cm^{-1} . Un carbonyle sera qualifié de moins bon groupement « *trans*-directeur » lorsqu'il sera moins polarisé (ex : **55a**) et sa bande de vibration infra-rouge se situera d'avantage vers la région des 1700 cm^{-1} (Figure 4).

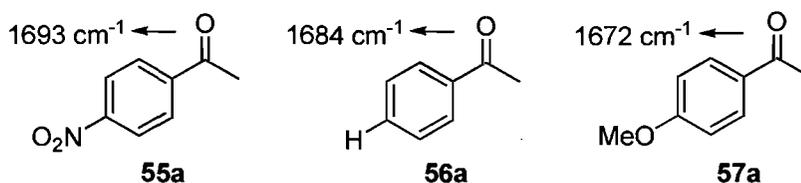


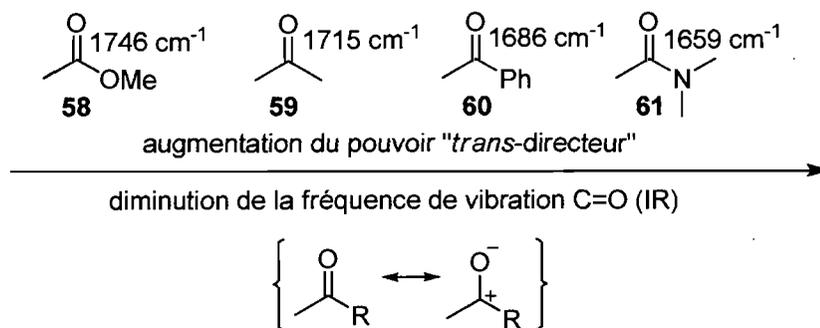
Figure 4. Bandes de vibration infra-rouge des carbonyles de différentes phénylcétone

⁴⁰ Lindsay, V.; Lin, W.; Charette, A. B. Résultats non-publiés

⁴¹ Les données infra-rouge proviennent des bases de données SDBS.

En analysant toutes ces données il est possible de comparer les groupements carbonyles en fonction de leurs capacités « *trans*-directrices ». En débutant par le groupement le moins polaire jusqu'au groupement carbonyle le plus polaire, on retrouve dans l'ordre : l'ester **58**, la cétone **59**, la phénylcétone **60** et l'amide **61** au premier rang (Schéma 13).

Schéma 13 : Gradation « *trans*-directrice » de différents groupements fonctionnels en fonction de leur élancement IR



1.3 Les dérivés cyclopropaniques 1-nitrocarboxylates

1.3.1. Les méthodes de synthèses racémiques

Le groupe Charette est intéressé par la formation de dérivés cyclopropaniques biologiquement actifs notamment, les dérivés acides aminés.⁴² Ainsi, notre groupe s'est penché sur la cyclopropanation à partir de dérivés nitroacétates pour accéder à cette classe de composés. Le groupement nitro peut être réduit à l'amine selon la méthode de Seebach pour obtenir les 1-aminocyclopropanecarboxylates correspondants. Subséquemment, une hydrolyse du groupement ester peut ensuite mener au dérivé cyclopropanique acide aminé désiré.⁴³

Afin de mieux comprendre la diastéréosélectivité de la réaction, une étude variant l'encombrement stérique ainsi que l'électronique du groupe α au nitro a été effectuée

⁴² (a) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468. (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327. (c) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262.

⁴³ Häner, R.; Seebach, D. *Chimia* **1985**, *39*, 356.

(Tableau 3).

Tableau 3. Cyclopropanation de dérivés 1-nitro-1-diazo-carbonyles par Charette

entrée	R	rendement (%) ^a	<i>trans</i> : <i>cis</i> ^b	ν (cm ⁻¹) C=O
1	OMe 62a	78	91:9	1748
2	OEt 62b	80	88:12	1742
3	O <i>i</i> -Pr 62c	78	75:25	1738
4	O <i>t</i> -Bu 62d	81	55:45	1738
5	Me 62e	73	78:22	1715
6	Ph 62f	74	16:84	1691
7	4-MeOPh 62g	75	5:95	1682

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

b) Déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

Cette étude a permis de comparer les capacités « *trans*-directrices » du groupement nitro avec celles des groupements esters et cétones. En examinant le Tableau 3, on remarque que le groupement nitro est un meilleur groupement « *trans*-directeur » que l'ester mais moins bon qu'une phénylcétone (entrée 1 vs 6). Il souligne également l'effet stérique des esters lorsque leurs propriétés électroniques sont quasi égales (entrées 3 et 4).

Suite à ces résultats, le groupe Charette a développé une méthodologie de cyclopropanation diastéréosélective catalysée par un complexe de rhodium utilisant le substrat 1-nitro-1-diazoacétate de méthyle (méthode A, Tableau 4).⁴⁴ Simultanément, une méthode complémentaire a été élaborée dans laquelle un ylure d'iodonium est formé *in situ* (méthode B, Tableau 4). Les deux approches offrent des réactivités similaires, fournissant dans de bons rendements (70-90%) les dérivés cyclopropaniques nitrocarboxylates de

⁴⁴ Pour des précédents tirés de la littérature sur le sujet, voir: (a) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3096. (b) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341. (c) Ivanova, O. A.; Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 2101. (d) Snider, B. B.; Che. Q. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7821. (e) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Gerdov, S. M.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8241.

stéréochimie *trans* avec de bonnes diastéréosélectivités (90 :10). L'étendue de la réaction est résumée dans le Tableau 4.

Tableau 4. Cyclopropanation diastéréosélective du groupe Charetté

entrée	produit	méthode	rendement (%) ^a	ratio <i>trans:cis</i> ^b
1		63a X = H A	90	93:7
		B	84	
2		63b X = Cl A	87	91:9
		B	80	
3		63c X = OMe A	91	N/D
		B	82	
4		63d A	92	92:8
		B	50	
5		63e A	86	95:5
		B	87	
6		63f A	70	53:47
		B	0	
7		63g A	79	97:3
		B	83	

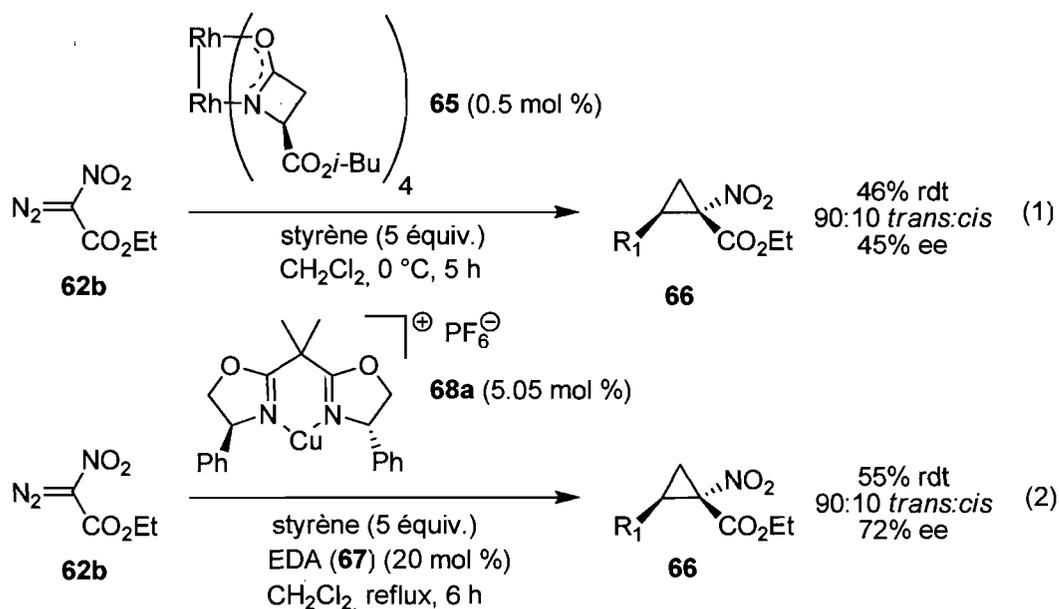
a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

b) Déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

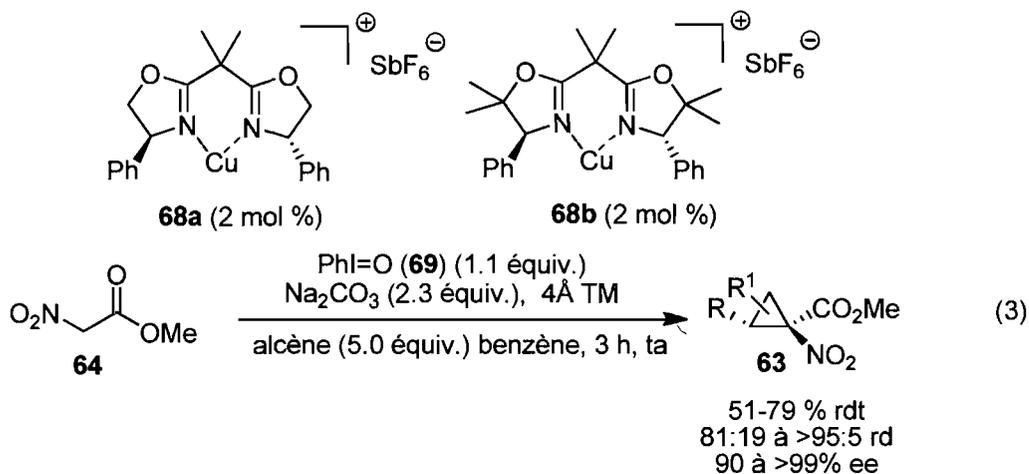
1.3.2. Les méthodes de synthèses énantiosélectives

Des études ont été entamées pour réaliser le développement d'une version énantiosélective de cette cyclopropanation. À partir du 1-nitro-1-diazoacétate d'éthyle, des ligands chiraux sur les dimères de rhodium ont été étudiés ainsi que des complexes de cuivres avec des ligands bis(oxazolines). Les résultats ont été quelque peu décevants. De faibles rendements ont été obtenus secondés par des excès énantiomères plafonnant à 72% (éq. 1 et 2).⁴⁵

⁴⁵ Charette, A. B.; Wurz, R. P. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *196*, 83.



Ce problème a été résolu par l'utilisation d'ylures d'iodonium. L'aboutissement d'une optimisation de nombreux paramètres a donné naissance à une méthode de cyclopropanation énantiosélective catalysée par un complexe de cuivre (I).⁴⁶ La méthode donne accès aux substrats aromatiques et vinyliques avec de bons rendements, d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (éq. 3).



Finalement, la réduction des nitrocyclopropanes substitués en aminocyclopropanes a aussi été étudiée par le groupe Charette.⁴⁷ La méthode développée n'affecte pas la stéréochimie du dérivé cyclopropanique tout en laissant le groupement ester intact (Tableau 5). Les

⁴⁶ Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.

⁴⁷ Thèse de Ryan Wurz Ph. D., Université de Montréal, 2004.

conditions permettent d'obtenir de bons rendements et tolèrent également la présence d'esters benzyliques (entrée 2).

Tableau 5. Réduction des dérivés cyclopropaniques 1-nitrocarboxylates en 1-aminocarboxylates

$$\text{R}^1\text{-Cyclopropane-NO}_2\text{-CO}_2\text{R}^2 \xrightarrow[\text{i-PrOH (0.05M), 2 h}]{\text{Zn (20 \u00e9quiv.)}, \text{1M HCl (10 \u00e9quiv.)}} \text{R}^1\text{-Cyclopropane-NH}_2\text{-CO}_2\text{R}^2$$

	entr\u00e9e	produit	rendement (%)	entr\u00e9e	produit	rendement (%)	
1			77	4			93
2			75	5			74
3			79	6			80

1.3.3. Les m\u00e9thodes de synth\u00e8se *cis*-diast\u00e9ros\u00e9lectives

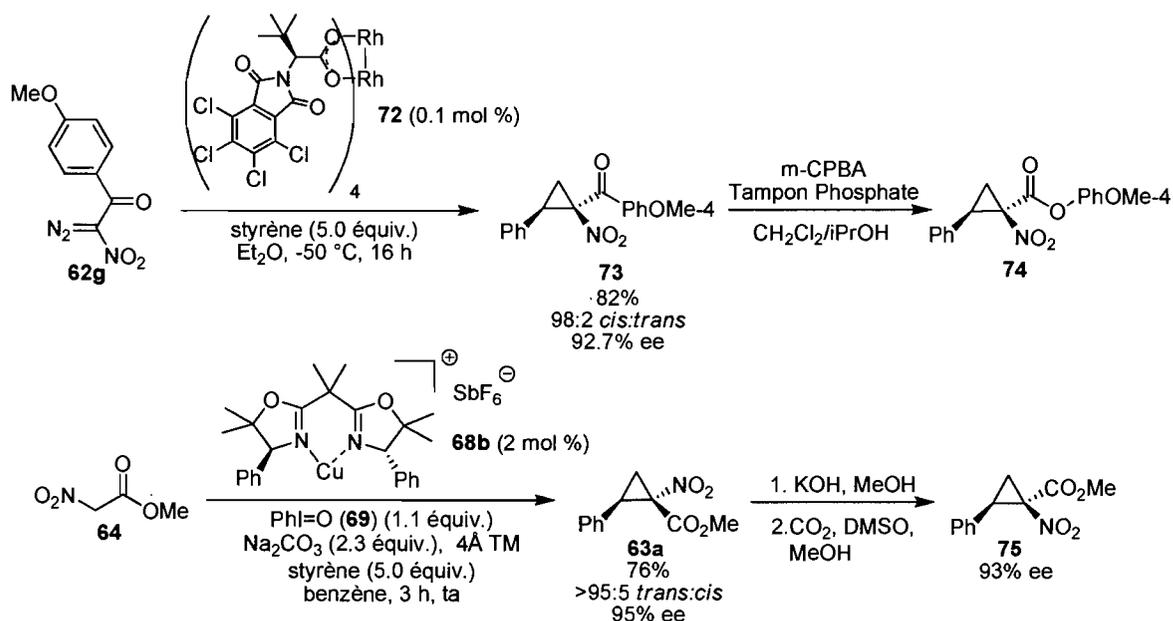
Encore aujourd'hui, la formation des d\u00e9riv\u00e9s cyclopropaniques acides amin\u00e9s \u00e9nantioenrichis de st\u00e9r\u00e9ochimie *cis* demeure toujours un d\u00e9fi synth\u00e9tique de taille. Les m\u00e9thodes existantes sont soit limit\u00e9es en substrats, soit elles utilisent des catalyseurs exotiques ou encore demandent quelques \u00e9tapes suppl\u00e9mentaires de synth\u00e8se.⁴⁸ Notre groupe de recherche s'\u00e9tant int\u00e9ress\u00e9 \u00e0 leur formation, deux approches diff\u00e9rentes ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9es vers leur synth\u00e8se asym\u00e9trique (Sch\u00e9ma 14).

La premi\u00e8re d\u00e9bute par la cyclopropanation asym\u00e9trique d'alc\u00e8nes avec un pr\u00e9curseur 1-nitrodiazo-1,4-methoxyph\u00e9nylc\u00e9tone (**76**) pour ensuite effectuer une r\u00e9action de Bayer-

⁴⁸ (a) Davies, H. M. L.; Bruzinski, R. P.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897. (b) Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8460. (c) Lindsay, V.; Lin, W.; Charette, A. B. Manuscrit en pr\u00e9paration. (d) Alberico, D. A.; Moreau, B.; Charette, A. B. Manuscrit en pr\u00e9paration.

Villiger et former le dérivé cyclopropanique 1-nitrocarboxylate **79**. Une seconde approche implique la cyclopropanation asymétrique à partir de nitroacétate de méthyle (**64**) pour mener au dérivé cyclopropanique **63a**. Celui-ci est ensuite hydrolysé puis subit une réaction de décarboxylation. L'anion formé est ensuite traité sous un atmosphère de dioxyde de carbone et la carboxylation se fait de façon diastéréosélective. Cette dernière étape est dirigée par l'encombrement stérique et l'approche de l'électrophile se fait de façon *anti* au substituant. La conservation des excès énantiomères a été vérifiée par analyse SFC sur phase stationnaire chirale.

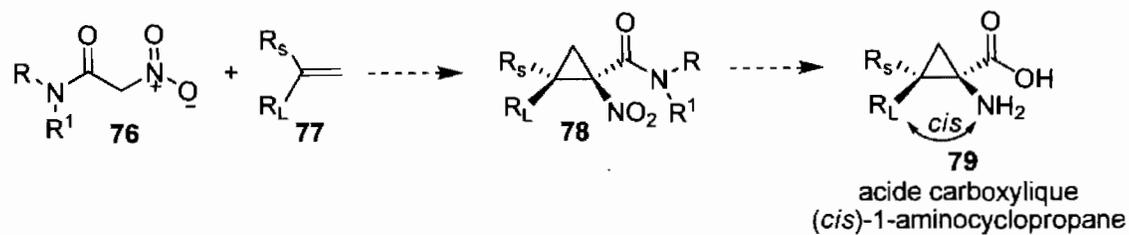
Schéma 14 : Formation asymétrique de dérivés cyclopropaniques acides aminés (*cis*)



Ces deux méthodes, bien qu'efficaces, demandent au minimum une étape synthétique supplémentaire après la réaction de cyclopropanation. Suite aux études des capacités « *trans*-directrices » de certains groupements fonctionnels, il a semblé possible d'accéder à ce type de dérivés cyclopropaniques en effectuant la réaction de cyclopropanation à partir de dérivés nitroacétamides. L'un des objectifs du présent mémoire est d'utiliser le pouvoir « *trans*-directeur » du groupement amide (Schéma 12) afin de favoriser la formation du dérivé cyclopropanique **78** de stéréochimie *cis*. Après réduction du groupement nitro à l'amine primaire et hydrolyse du groupement amide en acide carboxylique, des acides carboxyliques (*cis*)-1-aminocyclopropanes (**79**) devraient pouvoir être obtenus (Schéma 15). Par la suite ce mémoire décrira les efforts fournis vers différentes applications des 1-

nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle en synthèse asymétrique.

Schéma 15. Approche de synthèse diastéréosélective d'acides carboxyliques (*cis*)-1-aminocyclopropanes



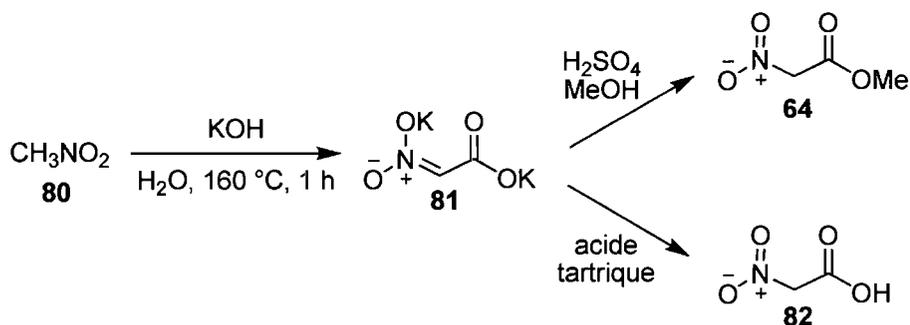
CHAPITRE 2: LES DÉRIVÉS CYCLOPROPANIQUES 1- NITROCARBOXAMIDES

2.1 Formation des substrats de départ

2.1.1. Formation des dérivés nitroacétamides

Il y existe peu de précédents dans la littérature pour la formation de dérivés nitroacétamides. Une seule contribution a été rapportée par le groupe d'Albert qui a utilisé la condensation de l'amine correspondante sur le nitroacétate de méthyle (**64**) avec de bons rendements.⁴⁹ Bien que non directe, cette approche était tout de même intéressante puisque la synthèse du substrat de départ, le nitroacétate de méthyle (**64**), est connue et pratiquée sur grande échelle (Schéma 16).⁵⁰

Schéma 16. Synthèse du nitroacétate de méthyle et de l'acide nitroacétique



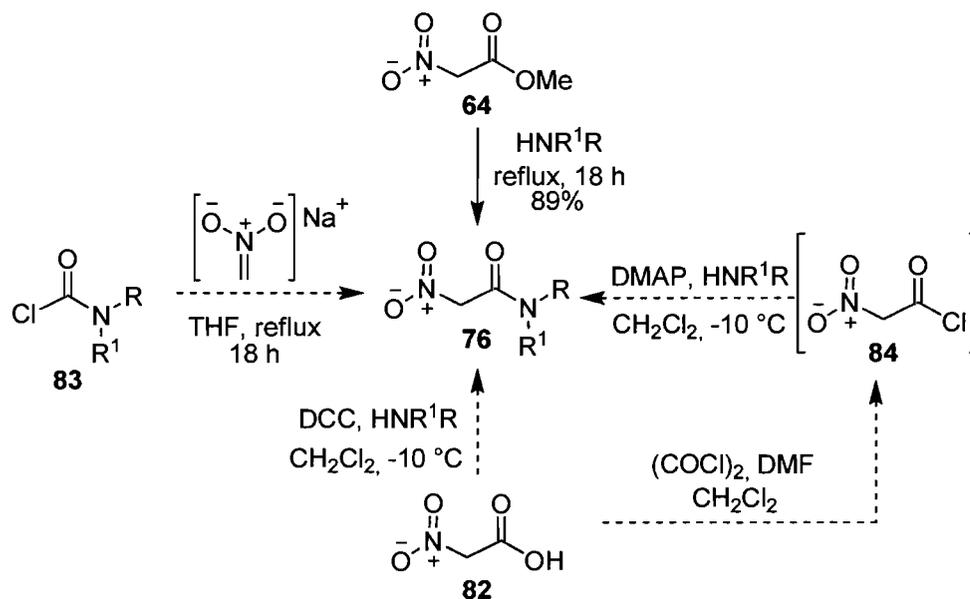
Une difficulté supplémentaire liée à la synthèse de dérivés nitroacétamides est l'instabilité de certains intermédiaires. En effet, la formation et l'isolement du composé **82** sont délicats puisque celui-ci a tendance à se décomposer aisément via décarboxylation en produisant du nitrométhane et du gaz carbonique.⁵⁰

Après plusieurs essais de conditions réactionnelles et ce, pour différentes approches, il a été établi qu'aucune autre voie de synthèse n'est aussi efficace que celle rapportée par Albert

⁴⁹ (a) Alfred, D.; Albert, F. *Ann. der Chem., Justu Liebigs*, **1952**, 578, 122. (b) Alfred, D.; Albert, F. *Ann. der Chem., Justu Liebigs*, **1953**, 581, 211.

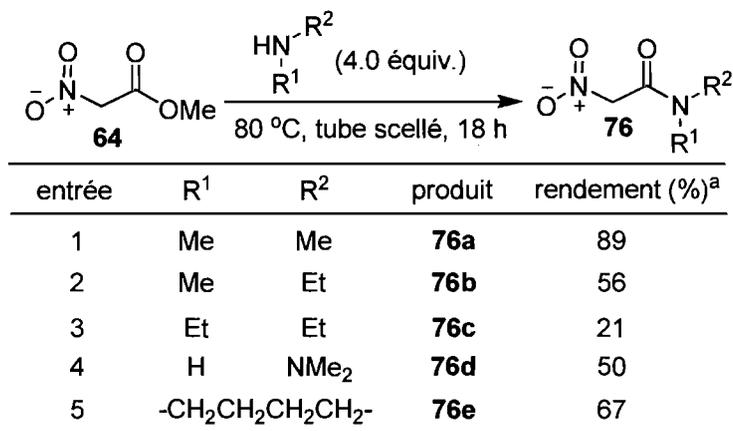
⁵⁰ Zen, S.; Koyama, M.; Koto, S. *Org. Synth.* **1988**, 6, 797.

(Schéma 17).

Schéma 17. Synthèses de dérivés nitroacétamides

La méthode de condensation d'amines secondaires sur le nitroacétate de méthyle (**64**) a donc été appliquée avec plusieurs amines différentes (Tableau 6). Les rendements obtenus vont de bas à encourageants (20-90%) mais même si dans certains cas la réaction s'effectue avec de faibles rendements (entrée 3), la méthode est tout de même attrayante étant donné qu'elle implique l'utilisation de substrats de départ communs et abordables.⁵¹

⁵¹ Selon Sigma Aldrich 11/2008; Me_2NH : 0.10\$/g; Et_2NH : 0.04\$/g; pyrrolidine : 0.35\$/g.

Tableau 6. Transformation du nitroacétate de méthyle en divers nitroacétamides

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

2.1.2. Formation de 1-nitro-1-diazoacétamides par transfert de dérivé diazoïque

Ayant les substrats nitroacétamides en main, l'étude de la réaction de transfert de dérivés diazoïques a été entamée (Tableau 7). Puisque les conditions habituelles développées à l'intérieur du groupe se sont avérées décevantes sur ces substrats, (entrée 1),³¹ une optimisation de la réaction a été nécessaire. En reproduisant les conditions rapportées par Regitz⁵² pour des dérivés cétoacétates, le rendement n'a pu être augmenté (entrée 2). Quelques essais ont ensuite été faits en modifiant essentiellement la force de la base en présence de l'azoture de trifluorométhanesulfonate (entrées 3, 4 et 5). Puisque la réaction semblait fortement exothermique, un essai a été fait à température plus basse mais sans succès (entrée 6 vs 7). Un résultat encourageant a été obtenu en présence d'une base faiblement soluble dans le milieu soit le Na₂CO₃ (entrée 8).

⁵² Regitz, M. ; Hocker, J. ; Liedhegener, A. *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, Baumgarten, H. E., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1973, 179-83.

Tableau 7. Transfert de dérivé diazoïque sur les substrats nitroacétamides

$$\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, } 0\text{ }^\circ\text{C à ta}]{\text{TfN}_3 (2.0 \text{ équiv.}), \text{base} (2.0 \text{ équiv.})} \text{O}_2\text{N}=\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2 + \text{O}_2\text{N}-\text{CH}(\text{N}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2$$

entrée	R ¹	R ²		base	temps (h)	rendement (%) ^a	
						85	86
1	Me	Me	76a	Pyridine	3	27	
2	Me	Me		Et ₃ N	3	18 ^b	
3	Me	Me		KOH	3	35	
4	-(CH ₂) ₄ -		76b	Et ₃ N	3	35	
5	-(CH ₂) ₄ -			DBU	3	décomp	
6	-(CH ₂) ₄ -			Et ₃ N	3	35	
7	-(CH ₂) ₄ -			Et ₃ N	3	33 ^c	
8	-(CH ₂) ₄ -			Na ₂ CO ₃	3	62	
9	-(CH ₂) ₄ -			4-Me Morpholine	18	7	
10	-(CH ₂) ₄ -			2,6-lutidine	18	23	
11	-(CH ₂) ₄ -			Morpholine	18	--	seul produit
12	-(CH ₂) ₄ -			Na ₂ CO ₃	18	23	

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

b) Réaction effectuée avec TsN₃. c) Réaction effectuée à -40 °C puis à 0 °C.

La réaction a été réalisée sur une plus longue période de temps et une baisse de rendement a été observée (entrée 8 vs 12). La stabilité du produit formé **85b** a donc été mise en question. L'utilisation de différentes bases sur une période de 18 heures n'a pas mené à une augmentation de rendement (entrées 9-11).

Afin de mieux évaluer la stabilité du substrat **85b** une comparaison des spectres RMN ¹H a été effectuée entre le composé fraîchement isolé et le même composé 24 heures plus tard. On peut aisément voir la dégradation du composé par l'apparition d'autres signaux indéfinis. Il est cependant difficile d'identifier les sous-produits formés lors de la décomposition (Figure 5).

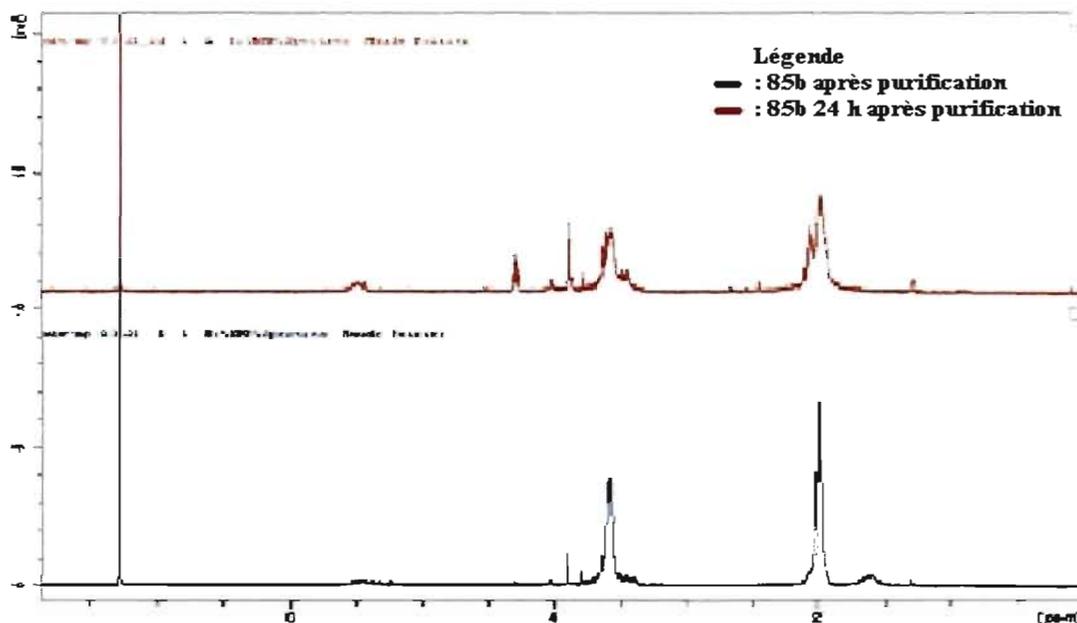


Figure 5. Analyse RMN ^1H du composé **85b**.

Une seconde comparaison entre le composé **85b** fraîchement isolé et le même échantillon après 24 heures a été effectuée par analyse infra-rouge. On y voit clairement la disparition partielle de la bande correspondant à l'élongation du groupement N_2 à 2132 cm^{-1} . Une nouvelle fois, il n'est pas possible d'identifier les sous-produits de décomposition formés (Figure 6).

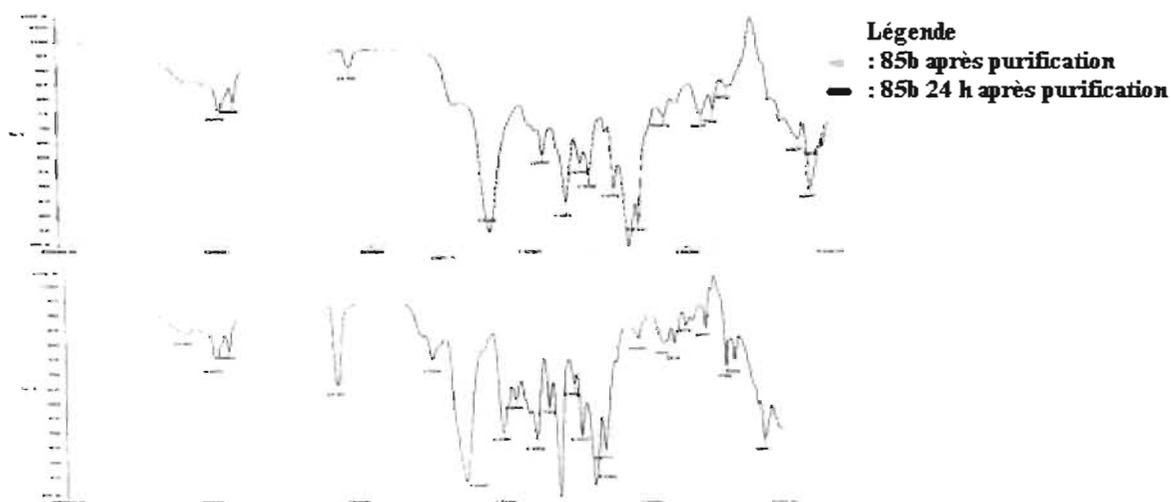


Figure 6. Analyse infra-rouge du composé **85b**.

Étonnamment, cette dégradation n'a pas été observée sur le composé **85a**. La raison pour

laquelle **85b** est moins stable que **85a** n'a pas encore été clairement identifiée. Le spectre RMN ^1H du produit **85b** fraîchement isolé montre toutefois des traces de TfNH_2 dues à un large pic à 5.5 ppm. Il est probable que le TfNH_2 soit assez acide pour induire la décomposition du dérivé diazoïque **85b**. Des tests de purification afin de totalement éliminer toute trace de TfNH_2 dans **85b** seraient pertinents afin de mieux comprendre l'instabilité de ce dérivé diazoïque.

2.2 Utilisation de dérivés nitroacétamides en cyclopropanation racémique

2.2.1. Utilisation des ylures d'iodonium

La réaction de cyclopropanation utilisant la formation de l'ylure d'iodonium *in situ* a d'abord été étudiée. Des catalyseurs à base de rhodium utilisés pour ces réactions, trois des plus communs ont été testés et sont représentés à la Figure 7.

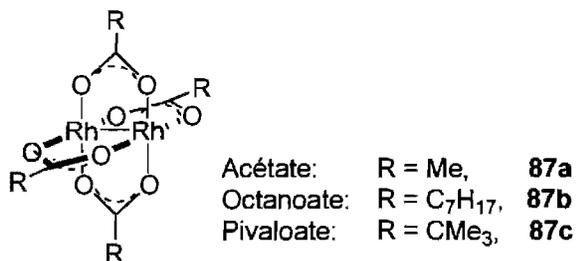


Figure 7. Structure de différents dimères de rhodium

À partir de **76a**, les trois différents catalyseurs ont été soumis aux conditions réactionnelles élaborées précédemment dans le groupe (méthode B, Tableau 4). En présence du complexe de rhodium pivaloate (**87c**, Figure 5), il a été possible d'isoler 37% du dérivé cyclopropanique désiré avec une diastéréosélectivité complète (entrée 1, Tableau 8). Le rhodium octanoate (**87b**, Figure 5) est légèrement moins réactif et conduit à 32% de rendement isolé (entrée 2). Quant au rhodium acétate (**87a**, Figure 5), il ne s'est pas montré assez réactif dans ces conditions réactionnelles.

Tableau 8. Optimisation des catalyseurs de rhodium lors de la cyclopropanation avec des ylures d'iodonium

CN(C)C(=O)CN(O)C (**76a**) $\xrightarrow[\text{styrene (5.0 equiv.)}]{\text{Rh}_2(\text{OR})_4 (0.5 \text{ mol } \%), \text{PhI}(\text{OAc})_2 (1.1 \text{ equiv.}), \text{Na}_2\text{CO}_3 (2.3 \text{ equiv.})}$ CN(C)C(=O)C1CC1 (**88a**) + CN(C)C(=O)C1CC1 (**89a**)

ta, 4 h

entrée	Rh ₂ (OR) ₄ , R =	cis:trans ^a	rendement (%) ^b		
			76a	88a	89a
1	pivaloate, 87c	>95:5	14	37	24
2	octanoate, 87b	>95:5	5	32	23
3	acétate, 87a	>95:5	100	---	---

a) Ratio déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

b) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

Des cristaux du dérivé **88a** ont été obtenus, de sorte que la stéréochimie relative de ce dérivé cyclopropanique a pu être confirmée par une analyse cristallographique. Ainsi, on peut constater la relation *cis* entre le groupement nitro et le groupement phényle (Figure 8).

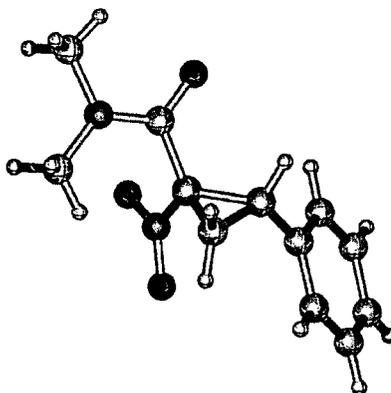


Figure 8. Représentation cristallographique du dérivé cyclopropanique **88a**

Suite à ces premiers résultats, l'optimisation de la réaction a été entamée et plusieurs paramètres ont été examinés. La variation du solvant (ou l'absence de celui-ci), la variation de la base et la variation de la source de rhodium n'ont pas augmenté les rendements au-delà de 38% pour le substrat **76a** (Tableau 9).

Tableau 9. Optimisation de la cyclopropanation avec des ylures d'iodonium

entrée	R ¹	R ²	base	solvant	Rh ₂ (OR) ₄	cis:trans ^a	rendement (%) ^b		
							76	88	89
1	Me	Me	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	87c	88:12	—	24	38
2	Me	Me	MgO	CH ₂ Cl ₂	87c	90:10	—	28	9
3	Me	Me	Na ₂ CO ₃	benzène/H ₂ O 1:1	87c	90:10	—	15	52
4	Me	Me	Na ₂ CO ₃	toluène	87c	>95:5	—	9	—
5	Me	Me	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 1:1	87c	86:14	—	38	57
6	Me	Me	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	87c	---	100	—	sous-produits
7	Me	Me	---	CH ₂ Cl ₂	87c	---	100	—	---
8	-(CH ₂) ₄ -	76b	Na ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	87b	>95:5	—	10 ^c	---
9	-(CH ₂) ₄ -		Na ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	87b	>95:5	—	17 ^{cd}	---
10	-(CH ₂) ₄ -		Na ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	87b	>95:5	—	48 ^{ce}	---

a) Ratio déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. b) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice. c) Rendement RMN ¹H avec standard interne. d) Réaction effectuée avec 3.0 équivalents de PhI(OAc)₂. e) Réaction effectuée avec 5.0 équivalents de PhI(OAc)₂.

Pour le composé **76b**, la réaction est beaucoup moins propre et curieusement les traces de produits analysés par RMN ¹H n'ont jamais pu être isolées. Les substrats de départ étant complètement consommés, beaucoup d'efforts ont été déployés afin d'isoler les sous-produits la réaction pour en comprendre l'issue. Dans l'hypothèse où le substrat est très sensible à la présence de TfNH₂, une mauvaise purification de **85b** pourrait être la cause de ces résultats.

Puisqu'il n'a pas été possible d'augmenter les rendements de la réaction en utilisant les ylures d'iodonium, nous avons donc décidé d'étudier la cyclopropanation asymétrique à partir de dérivés diazoïques. La réaction de cyclopropanation à partir du *N,N*-diméthyle 1-nitro-1-diazoacétamide possède l'avantage de réduire les paramètres réactionnels comparativement à sa version utilisant la formation d'un ylure d'iodonium *in situ*. Les réactions sont alors plus propres, les produits secondaires plus facilement observables et identifiables.

2.3 Utilisation de dérivés 1-nitro-1-diazoacétamides en cyclopropanation asymétrique

2.3.1. Optimisation des ligands chiraux

À partir du dérivé diazoïque **85a** (Tableau 10) des études vers une méthode asymétrique ont été initiées. Deux familles de ligands chiraux sur le dimère de rhodium ont été examinées : les ligands de type phthalimide⁵³ **90** et les ligands de type naphthalimide **91** (Figure 9).⁵⁴

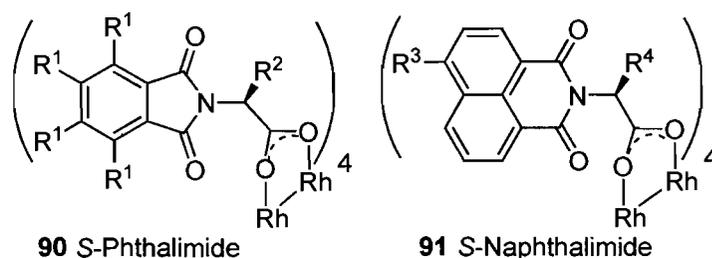


Figure 9. Différentes familles de dimères de rhodium chiraux

Différents ligands chiraux ont donc été testés en présence de 5 équivalents de styrène, dans le dichlorométhane pendant une période de 4 heures à température ambiante. Afin d'éviter les réactions de dimérisation, le réactif 1-nitro-1-diazoacétamide **85** a été ajouté au milieu réactionnel à l'aide d'une pompe-seringue sur une période d'une heure.

Les résultats de l'étude sont présentés au Tableau 10. Dans la famille des ligands phthalimides le ligand portant un groupement *tert*-leucine a donné les meilleurs résultats avec des excès diastéréomères de 46% et des excès énantiomères de 64%. Les conditions réactionnelles ont aussi offert un rendement encourageant de 65% (entrée 3). Dans la famille des ligands naphthalimides des excès diastéréomères de 30% ainsi que des excès énantiomères de 48% ont été atteints avec un rendement de 37% avec le ligand portant également un groupement *tert*-leucine (entrée 6). Ces résultats, quoique préliminaires, nous

⁵³ (a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173. (b) Watanabe, N.; Ogawa, T.; Ohtake, Y.; Ikegami, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1996**, 85, 191.

⁵⁴ (a) Müller, P.; Ghanem, A. *Synlett* **2003**, 1830. (b) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779. (c) Müller, P.; Allenbach, Y.; Ferri, M.; Bernardinelli, G.; Flack, H. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725. (d) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347.

démontrent un penchant vers la famille des ligands phthalimides pour le dérivé diazoïque **85a**. Bien qu'ils aient été identifiés auparavant comme étant instables, les dérivés **85b** ont aussi été testés en version asymétrique menant à des mélanges réactionnels bruts non concluants.⁵⁵

Tableau 10. Optimisation de la cyclopropanation asymétrique

85a $\xrightarrow[\text{styrene (5.0 \text{ \u00e9quiv.})}]{\text{Rh}_2(\text{L}^*)_4 \text{ (1 mol \%)}} \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (0.1M)}$ $\xrightarrow[\text{ta, 4 h}]{} (\pm)\text{-88a}$

90 S-Phthalimide

91 S-Naphthalimide

entr\u00e9e	R ¹	R ²	L [*]	R ³	R ⁴	<i>cis:trans</i> ^a	ee (%) ^b	rdt (%) ^c
1	H	Bn	---	---	---	60:40	37	63
2	H	<i>i</i> Pr	---	---	---	74:26	30	37
3	H	<i>t</i> Bu	---	---	---	73:27	64	65
4	Cl	<i>i</i> Pr	---	---	---	79:21	-11	53
5	F	Bn	---	---	---	75:25	30	50
6	---	---	---	Br	<i>t</i> Bu	65:35	48	37
7	---	---	---	H	<i>t</i> Bu	68:32	38	24
8	---	---	---	H	<i>i</i> Pr	65:35	30	36

a) D\u00e9termin\u00e9 par analyse RMN ¹H du m\u00e9lange r\u00e9actionnel brut.
 b) D\u00e9termin\u00e9 par analyse SFC sur phase stationnaire chirale.
 c) D\u00e9termin\u00e9 par analyse RMN ¹H en utilisant un standard interne.

2.4 Conclusions

Beaucoup de travail a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 sur ce projet, mais beaucoup reste aussi \u00e0 faire. La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 prouv\u00e9e comme viable et donnant de bonnes diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s. Du point de vue st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9, il serait int\u00e9ressant d'approfondir la r\u00e9action catalys\u00e9e au Rh₂(*S*-pttl)₄. Plusieurs aspects restent inexplor\u00e9s comme la variation de diff\u00e9rents solvants de r\u00e9action, de diff\u00e9rentes temp\u00e9ratures et diff\u00e9rents additifs. Puisqu'aucun dim\u00e8re n'a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 au cours de l'optimisation il serait possible de r\u00e9duire de temps d'addition du d\u00e9riv\u00e9

⁵⁵ Aucun cyclopropane ni produit quelconque de r\u00e9action n'a pu \u00eatre isol\u00e9 \u00e0 partir de ces compos\u00e9s diazo\u00efques.

diazoïque pour vérifier si une addition lente est vraiment requise pour ces types de substrats. Finalement, une foule d'autres substituants peuvent être testés sur le groupement amide et de nombreux ligands chiraux sur le rhodium restent encore inexplorés.

CHAPITRE 3: L'UTILITÉ SYNTHÉTIQUE DES DÉRIVÉS CYCLOPROPANIQUES

3.1 Introduction

L'agencement de trois carbones d'hybridation sp^3 pour construire le plus petit des cycles carbonés engendre une tension de cycle considérable. C'est pourquoi lorsque mis en présence de différents réactifs et sous l'influence d'une variété de conditions réactionnelles, les dérivés cyclopropaniques peuvent subir des ouvertures de cycle diverses.

En effet, l'ouverture de cycle d'un cyclopropane est un processus favorisé thermodynamiquement.^{11c} La tension de cycle contenue dans une unité cyclopropanique provient de plusieurs facteurs. Une première tension angulaire est formée lorsque l'angle de liaison des atomes de carbone hybridés sp^3 passe de 109,5 à 60 degrés. S'ajoute également la tension de torsion due à l'alignement des substituants de ses atomes de carbone alors tous éclipsés. Étonnamment, l'énergie résultante de ces tensions est à peine plus élevée que celle retrouvée dans un cyclobutane, soit 27.5 et 26.5 kcal/mol respectivement.⁵⁶ Alors que le cyclobutane est beaucoup moins tendu qu'un cyclopropane, ces similitudes d'énergies de tension sont étonnantes. En effet, l'énergie de tension du cyclopropane n'est plus élevée que d'une kilocalorie, comparativement à son homologue à 4 carbones, et le bris homolytique d'une de ses liaisons est calculé à 61 kcal/mol versus 62.5 kcal/mol pour le cyclobutane.⁵⁷ À eux seuls, les facteurs thermodynamiques ne sont pas suffisants pour expliquer la réactivité accrue des dérivés cyclopropaniques et plusieurs études tentent d'expliquer le phénomène.

Une représentation populaire du cyclopropane a été amenée par Coulson et Moffitt. Le cyclopropane (**92**) y était décrit comme ayant les orbitales des atomes de carbone hybridées d'une telle façon que leurs liens C-C dévient à l'extérieur du cycle d'un angle de 22

⁵⁶ Cox, J. D.; Pilcher, G. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*; Academic Press: London, 1970.

⁵⁷ Berson, J. A.; Pedersen, L. D.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 122.

degrés.⁵⁸ On estime que cette déviation affaiblit le recouvrement orbitalaire de 20% comparativement à une liaison C-C habituelle. Pour cette raison on qualifie souvent les liaisons C-C du cyclopropane de liens « bananes » puisqu'ils sont légèrement courbés.⁵⁸⁻⁵⁹ La perte d'énergie due au moins bon recouvrement des orbitales est cependant compensée par le relâchement de la tension angulaire (Figure 10).

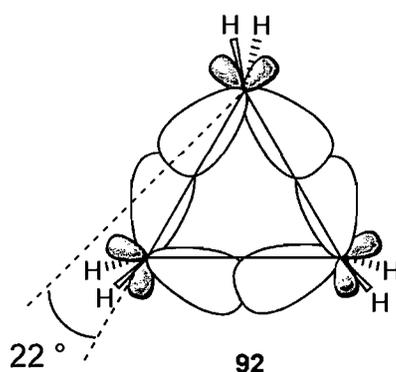


Figure 10. Différentes représentations schématiques de cyclopropanes

Une autre particularité du cycle à trois atomes de carbone invoquée par certains est le concept de σ -aromaticité (93). Bien que les électrons des liaisons σ aient toujours été considérés comme étant non délocalisables, dans le cas particulier du cyclopropane, le concept de σ -aromaticité est très intéressant.⁶⁰ Un cyclopropane compte trois paires d'électrons dans trois liaisons σ cycliques, répondant parfaitement aux règles d'aromaticités de Hückel : $4n+2$. Cette hypothèse est aussi en accord avec les spectres de résonance magnétique des cyclopropanes, plaçant ses protons à très haut champ. Il y a un champ magnétique induit par les électrons du cyclopropane, qui blinde ces protons. On se trouve avec le même phénomène qu'observé dans un cycle π -aromatique ayant pour seule différence l'alignement des protons dans la zone de blindage du cône d'anisotropie diamagnétique. Encore une fois, l'hybridation particulière des atomes de carbone du cyclopropane est aussi invoquée afin d'expliquer ses similarités de réactivités avec les alcènes (Figure 10).

⁵⁸ (a) Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 151. (b) Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *Philos. Mag.* **1949**, *40*, 1.

⁵⁹ (a) Flygare, W. H. *Science* **1963**, *140*, 1179. (b) Peters, D. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1539.

Bien que tous les dérivés cyclopropaniques contiennent de la tension de cycle, ce ne sont pas tous ces derniers qui sont sujets aux réactions d'ouverture de cycles.¹¹ Il est possible de polariser un dérivé cyclopropanique de façon à favoriser son ouverture et avoir un meilleur contrôle sur la réaction. En ajoutant des substituants électroattracteurs et/ou électrodonneurs positionnés sur des atomes de carbone adjacents, les charges développées aux intermédiaires de réactions seront stabilisées soit par induction soit par résonance. Il est possible de classer ces différents dérivés cyclopropaniques en deux grandes familles électroniquement distinctes soit les dérivés cyclopropaniques « donneur-accepteur » et les « accepteur-accepteur » ces derniers étant aussi connus sous le nom de dérivés cyclopropaniques électrophiles.^{11c}

3.2 Les différents dérivés cyclopropaniques

3.2.1. Les dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur

Les dérivés cyclopropaniques catégorisés comme étant donneur-accepteur **94a** portent à la fois un substituant pouvant délocaliser une paire de ses électrons en position 1 et un groupement électroattracteur en position 2.^{11def} Ces types de dérivés cyclopropaniques font partie d'une catégorie qui a été très étudiée en synthèse organique, précisément en raison de ce caractère dipolarophile **94b**.^{11d} Les groupements donneur-accepteur permettent d'activer le dérivé cyclopropanique électroniquement et fournissent des groupements fonctionnels intéressants en vue de manipulations synthétiques subséquentes. Le groupement donneur peut être un hétéroatome tel que O^{11b}, N⁶¹ ou S^{11b} et peut être rattaché directement au cyclopropane ou via une liaison double.⁶² Les groupements accepteurs les plus courants sont les carbonyles mais on retrouve également les cyanos, les oxazolinyles, les sulfonyles ou les phosphoryles, bien que les exemples avec ces derniers sont moins nombreux (Schéma 18).^{11b}

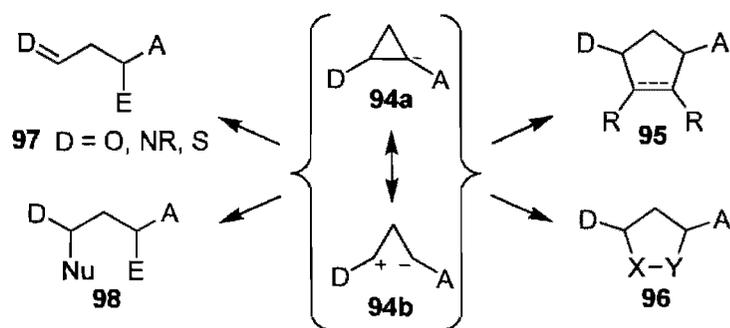
⁶⁰ (a) Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 669. (b) Cremer, D.; Gauss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7467.

⁶¹ Pour des exemples de dérivés aminocyclopropaniques, voir : Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603.

⁶² (a) Davies, H. M. L.; Clark, T. J.; Kimmer, G. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6440. (b) Davies, H. M. L.; Clark, T. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9883. (c) Cantrell, W. R., Jr.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 723.

Les dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur, lorsque placés en présence d'un nucléophile et/ou d'un électrophile appropriés, peuvent se scinder pour former les produits linéaires branchés **97** et **98**.^{63,64} Alternativement, lorsqu'un nucléophile et un électrophile sont liés ensemble, les produits de cycloaddition **95** et **96** peuvent être obtenus (Schéma 18).⁶⁵

Schéma 18. Réactivité des dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur



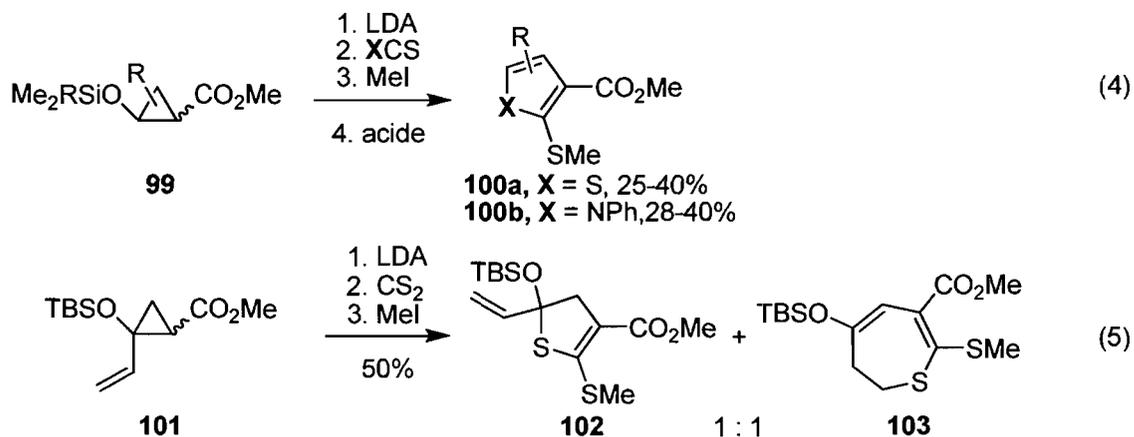
Plusieurs applications directes ont été développées à partir de dérivés cyclopropaniques portant un éther silylé comme groupement donneur. Différents pyrrolyles et thiopyrrolyles substitués **100** peuvent être obtenues via des réactions de cycloaddition [3+2] formelles (éq. 4).⁶⁶ Par contre, lorsqu'un groupement vinyle est ajouté en position 1, une faible sélectivité est observée lors de la cyclisation. Un mélange équivalent des produits de cycloaddition [3+2], (**102**) et [5+2], (**103**) est obtenu (éq. 5).

⁶³ Pour des exemples d'ouverture par addition nucléophile, voir : (a) Shi, G.; Xu, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3383. (b) Schnaubelt, J.; Zschiesche, R.; Reissig, H.-U.; Lindner, H. J.; Richter, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 61.

⁶⁴ Pour des exemples d'ouverture en présence d'électrophiles, voir : (a) Reissig, H.-U.; Holzinger, H.; Glomsda, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139. (b) Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **1989**, 908.

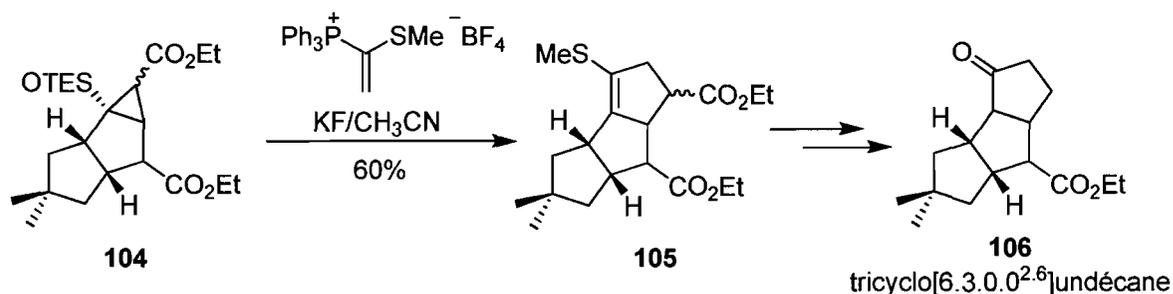
⁶⁵ Pour des exemples de réactions de cycloaddition formelles, voir: (a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226. (b) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Sudo, A.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7126. (c) Saigo, K.; Shimada, S.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1990**, 905. (d) Komatsu, M.; Suehiro, I.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Synlett* **1991**, 771. (e) Saigo, K.; Shimada, S.; Shibasaki, T.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1093.

⁶⁶ (a) Brückner, C.; Suchland, B.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 471. (b) Sperling, D.; Reissig, H.-U.; Fabian, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1107



D'élégantes contributions ont été rapportées utilisant des dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur pour la synthèse de composés naturels.^{11def} Dans sa synthèse de composés tricyclo[6.3.0.0^{2,6}]undécane **106**, Marino incorpore un dérivé cyclopropanique donneur-accepteur **104** permettant la formation de différents cycles à cinq chaînons de cette famille de produits naturels (Schéma 19).⁶⁷

Schéma 19. Utilisation de dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur dans la formation de composés tricycliques naturels



3.2.2. Les dérivés cyclopropaniques électrophiles

Les dérivés cyclopropaniques électrophiles ou accepteur-accepteur sont des dérivés cyclopropaniques ne portant que des groupements électroattracteurs sans autres groupements électrodonneurs **107a**. Les réactions d'ouverture de ce type de produits étant connues depuis longtemps,⁶⁸ ces procédés ont été appliqués dans de nombreuses synthèses.^{11ab} Cette classe de dérivés cyclopropaniques porte souvent des groupements

⁶⁷ Marino, J. P.; Laborde, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1.

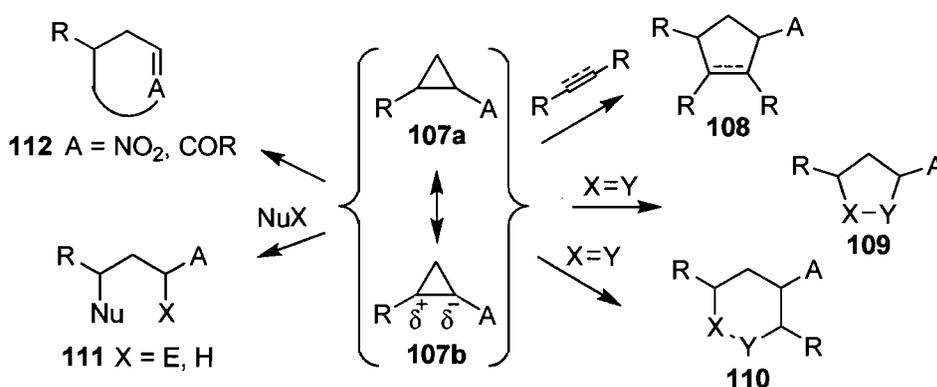
⁶⁸ Bone, W. A.; Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1895**, *67*, 108.

adjacents capables de stabiliser une charge positive tel un groupement phényle ou vinyle (Schéma 20).

Leur réactivité se compare à celle des accepteurs dits, de « Michael ». Après une attaque nucléophile, ils mènent aux produits d'addition homoconjugués **111**.⁶⁹ Dans quelques cas particuliers, les groupements accepteurs peuvent attaquer le carbocation formé lors de l'ouverture et donner des produits d'expansion de cycles **112**.⁷⁰

De façon similaire aux dérivés cyclopropaniques donneur-accepteur, les dérivés cyclopropaniques électrophiles peuvent également former des produits cycliques. Suite à une addition nucléophile, l'anion formé peut également être piégé intramoléculairement par un électrophile pour former des produits de cycloaddition [3+2] tels que **108** et **109**)^{71a-c} ou encore [3+3] tel que **110**.^{71d-e}

Schéma 20. Réactivité des dérivés cyclopropaniques électrophiles



Un exemple élégant de leur utilité synthétique a été rapporté par Danishefsky lors de la synthèse de la trachelanthamidine (**116**).⁷² L'approche utilisée a pour étape clé la

⁶⁹ Pour des exemples sélectionnés, voir : (a) Danishefsky, S.; Rovnyak, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 821. (b) Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809. (c) Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *76*, 6838.

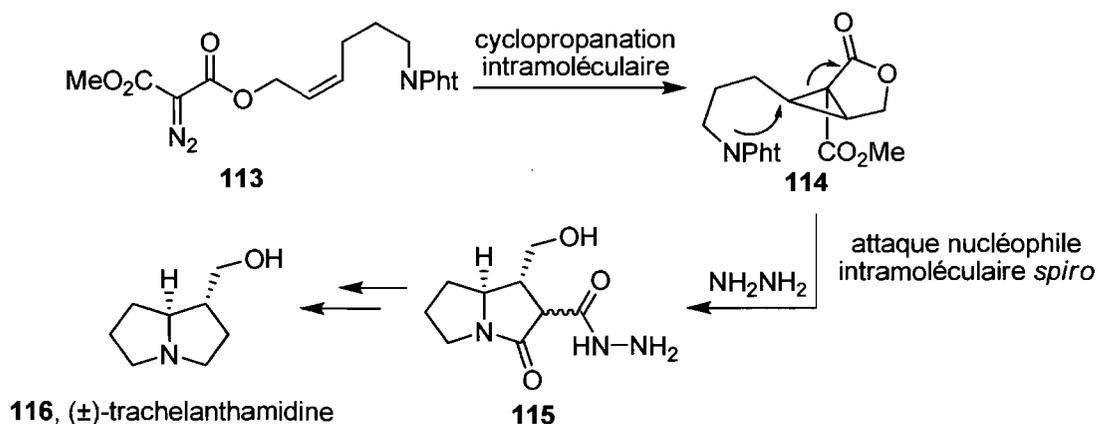
⁷⁰ Pour des exemples, voir les sections 3.2.3 et 3.3.

⁷¹ Pour des exemples, voir: cycloaddition [3+3]: (a) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega A. B.; Kerr, M. *A. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196. (b) Perreault, C.; Goudreau, S.; Zimmer, L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689. (c) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023; cycloaddition [3+2]: (d) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. (e) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057.

⁷² Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4783.

déprotection d'une amine en ajoutant de l'hydrazine au groupement phthalimide **114**. Cette déprotection provoque l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine sur le dérivé cyclopropanique doublement activé afin de former rapidement le squelette bicyclique pyrrolizidine **115**. Lors de cette attaque, la stéréochimie du dérivé cyclopropanique de départ **114** est inversée dans le produit final **115**. Quelques manipulations synthétiques supplémentaires permettent la formation de la (±)-trachelanthamidine en 11 étapes (Schéma 21).

Schéma 21. Synthèse totale de la (±)-trachelanthamidine par ouverture intramoléculaire d'un dérivé cyclopropanique

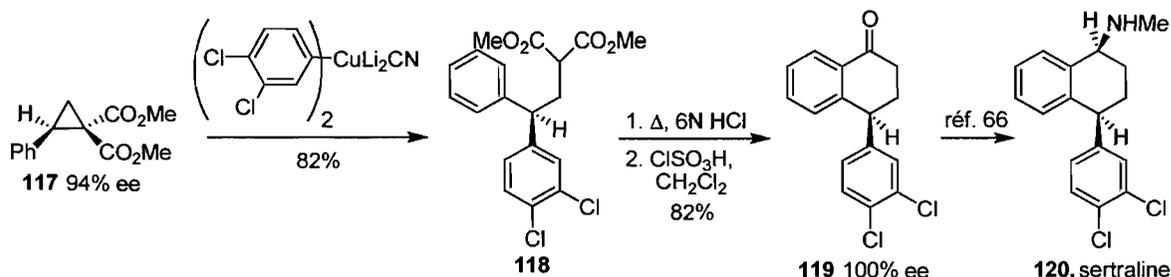


Une autre application efficace des dérivés cyclopropaniques électrophiles en synthèse organique a été publiée par le groupe de Corey lors de la synthèse énantiosélective de l'antidépresseur sertraline (**120**).⁷³ Ce groupe utilise la méthode cyclopropanation asymétrique de Davies afin de former le dérivé cyclopropanique activé **117** avec 94% ee.²⁷ Une attaque nucléophile de l'organocuprate désiré mène au produit d'ouverture **118**. Après hydrolyse et décarboxylation, le produit d'acylation de Friedel-Craft **119** est obtenu, puis une amination réductive diastérosélective permet d'obtenir le produit final **120** (Schéma 22).⁷⁴

⁷³ Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 5373.

⁷⁴ Pour une revue des différentes synthèses de la sertraline, voir : Williams, M. ; Quallich, G. *Chem. Ind. (London)* **1990**, 10, 315.

Schéma 22. Synthèse totale de la sertraline par ouverture d'un dérivé cyclopropanique intermoléculaire



Dans plusieurs cas, l'utilisation de dérivés cyclopropaniques énantiométriques en synthèse totale rend les approches synthétiques très efficaces en diminuant considérablement le nombre d'étapes nécessaires.

3.3 Les expansions de cycle stéréosélectives

3.3.1. Avec acide de Lewis

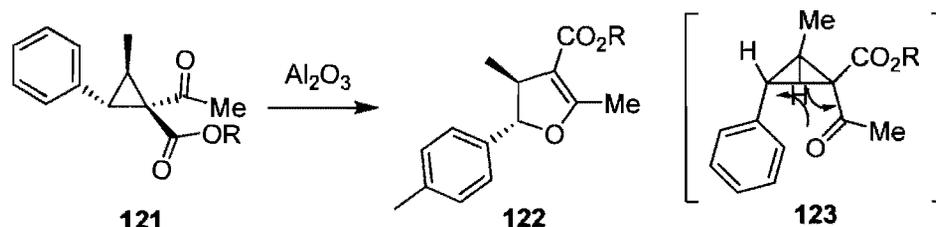
Les expansions de cycle des dérivés cyclopropaniques ont été étudiées depuis longtemps. Bien qu'au départ le premier exemple ait été fait thermiquement, et ce, à des températures très élevées,⁷⁵ l'utilisation d'acides de Lewis pour adoucir considérablement les conditions réactionnelles a ensuite été rapportée.

Le groupe de Lee a développé une méthode utilisant l'alumine comme acide de Lewis et l'expansion de cycle a été effectuée à température ambiante.⁷⁶ Il a été suggéré que la réaction passe par un mécanisme concerté via l'intermédiaire **123**, puisqu'il n'y a aucune épimérisation du carbone à la position benzylique. On retrouve donc à la fin de la réaction uniquement le dihydrofurane **122** de stéréochimie relative *trans* et aucune trace du produit *cis* (Schéma 23).

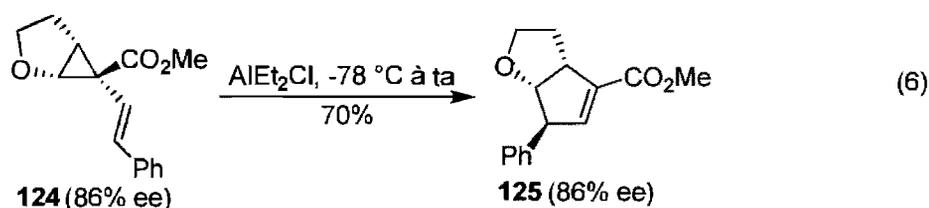
⁷⁵ Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174.

⁷⁶ Gould, N. P.; Lee, T.-J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4530.

Schéma 23. Expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques catalysée par un acide de Lewis



Les exemples de rétention de configuration lors des réactions d'expansion de cycle catalysées par des acides de Lewis sont rares. Un seul exemple a été rapporté par le groupe de Davies, mais cette fois-ci à partir d'un dérivé cyclopropanique de type donneur-accepteur **124**. Le réarrangement se produit à basse température et avec une nouvelle fois, un acide de Lewis à base d'aluminium. La réaction nécessite un système très rigide pour réussir la rétention de la configuration (éq. 6).⁷⁷



3.3.2. Par formation de complexes π -allyles

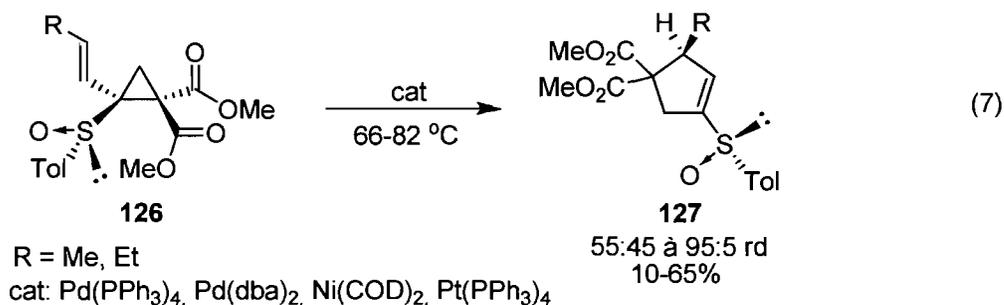
Une des familles les plus étudiées dans les réactions d'expansion de cycle des dérivés cyclopropaniques est celle des dérivés cyclopropaniques vinyliques.^{11abg,78} Une des raisons pour laquelle ces dérivés cyclopropaniques ont été si largement convoités est qu'ils forment efficacement des complexes π -allyles lorsqu'ils sont en présence de métaux de transition. Plusieurs réactifs à base de différents métaux de ce groupe se sont montrés appropriés pour

⁷⁷ Davies, H. M. L.; Kong, N.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6586.

⁷⁸ Goldschmidt, Z.; Crammer, B. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229.

catalyser ce genre de transformations, soit le palladium,⁷⁹ le platine,⁸⁶ le nickel,⁸⁰ le cuivre,⁸¹ le molybdène,⁸² le tungstène,⁸² le rhodium,⁸³ le fer⁸⁴ et le chrome.⁸⁵ Malgré tout, peu de méthodes permettent la formation de produits énantiométriques lorsque des précurseurs chiraux, non-racémiques sont utilisés.

Parmi les stratégies employées, certaines utilisent des auxiliaires chiraux comme les sulfoxydes. Le groupe de Hiroi a étudié l'expansion de dérivés cyclopropaniques énantiométriques **126** en présence de différents métaux de transition.⁸⁶ La méthode développée utilise un catalyseur de palladium produisant le cyclopentène **127** correspondant avec des rendements moyens et des diastéréosélectivités allant de bonnes à satisfaisantes (éq. 7).



Le mécanisme réactionnel proposé par Hiroi débute par la formation du complexe π -allyle induisant l'ouverture du dérivé cyclopropanique et la délocalisation de l'anion dans le groupement malonate **129**. Il y aurait ensuite une attaque nucléophile pour former le produit final **131**. Malheureusement, l'auteur n'apporte pas d'études mécanistiques plus approfondies concernant le rôle du palladium au moment de la cyclisation (Schéma 24).

⁷⁹ (a) Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2871. (b) Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Isr. J. Chem.* **1984**, *24*, 149. (c) Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2509.

⁸⁰ (a) Von Doering, W.; Roth, W. R. *Tetrahedron*, **1963**, 715. (b) Murakami, M.; Nishida, S. *Chem. Lett.* **1979**, 927.

⁸¹ (a) Doyle, M. P.; van Leusen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5917. (b) Doyle, M. P.; van Leusen, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5326.

⁸² Grimme, W. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 113. (b) Liotta, F. J. Jr.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6426.

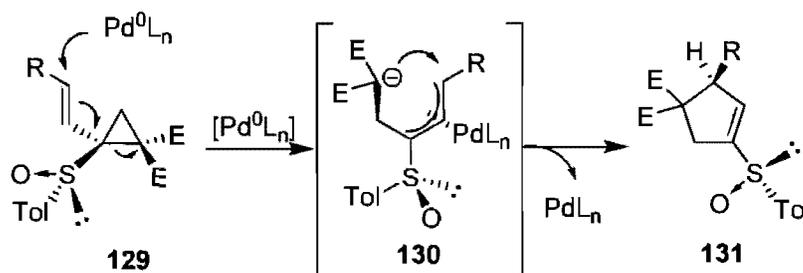
⁸³ Aris, V.; Brown, J. M.; Conneely, J. A.; Golding, B. T.; Williamson, D. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1975**, 4.

⁸⁴ Aumann, R.; Averbek, H. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *160*, 241.

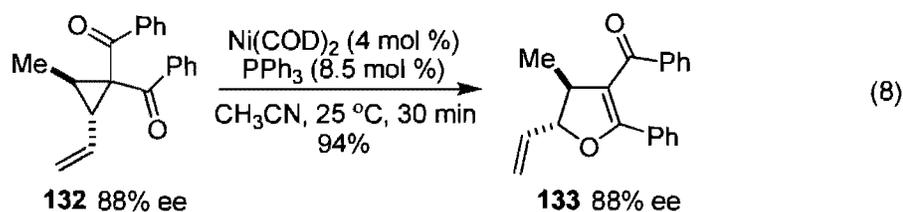
⁸⁵ Salzer, A. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 245.

⁸⁶ Hiroi, K.; Arinaga, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 153.

Schéma 24. Ouverture du dérivé cyclopropanique **128** par formation d'un complexe π -allyle



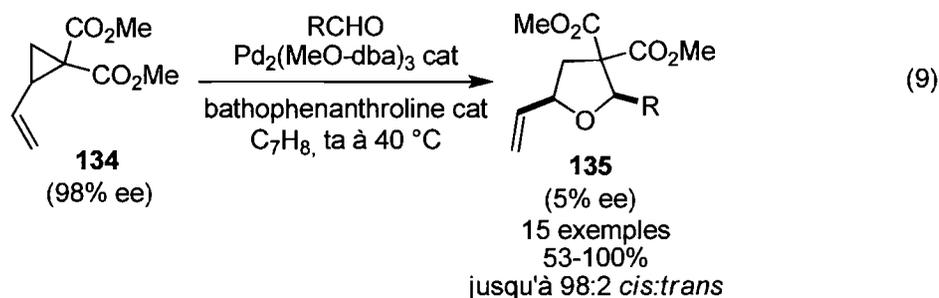
Un seul exemple de rétention de configuration a été accompli par le groupe de Johnson à partir d'un dérivé cyclopropanique gem-dicétone vinylique énantiométrique.⁸⁷ Parmi les catalyseurs étudiés, ceux à base de Ni⁰ se sont montrés les plus efficaces. L'étude ne précise pas si les autres métaux de transition testés sont aussi efficaces en ce qui a trait à la rétention de la configuration. L'approche permet la formation efficace de différents dihydrofuranes di-substitués énantiométriques **133** avec de bons rendements (éq. 8).



Par la suite, d'autres études effectuées par Johnson ont démontré l'efficacité du palladium à catalyser les réactions de cycloaddition [3+2] diastérosélectives utilisant des dérivés cyclopropaniques vinyliques et des aldéhydes.⁸⁸ La réaction fonctionne très bien sur une large variété d'aldéhydes aromatiques. Par contre, lorsque la réaction a été effectuée avec des dérivés cyclopropaniques **134** énantiométriques et le *p*-trifluorométhylbenzaldéhyde, le produit de réaction **135** avait presque complètement racémisé. Ce dernier résultat laisse croire à une racémisation du complexe π -allyle de palladium ou encore à une racémisation du dérivé cyclopropanique de départ (éq. 9).

⁸⁷ Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 573.

⁸⁸ Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541.



Finalement, de nombreuses études restent à faire sur le sujet. Très peu de méthodes permettent l'expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques variés énantioenrichis avec rétention de configuration. Parallèlement, les méthodes stéréosélectives employant des catalyseurs chiraux à partir de dérivés cyclopropaniques racémiques sont très attrayantes et peu explorées.

3.4 Les dérivés cyclopropaniques nitrocarboxylates

3.4.1. Les ouvertures de cycle par additions nucléophiles

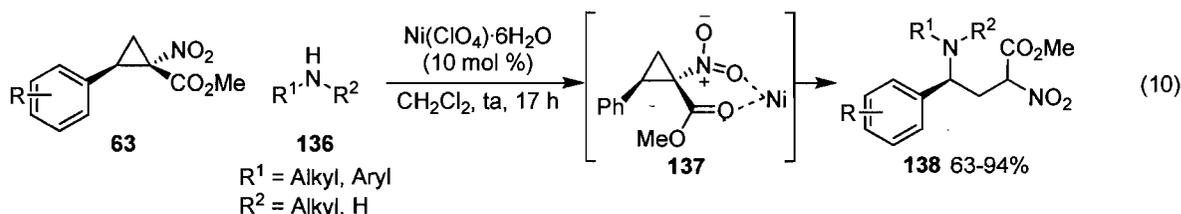
Les dérivés cyclopropaniques nitrocarboxylates abordés dans cette section font partie de la catégorie des dérivés cyclopropaniques électrophiles puisqu'ils ne possèdent aucun groupement électrodonneur en position 2. Le groupement nitro étant parmi les groupements les plus électroattracteurs qui soient,⁸⁹ les 1-nitrocyclopropanecarboxylates possèdent un caractère électrophile prononcé.^{92bc} Le groupe Charette s'est penché sur les différentes réactivités de ces dérivés cyclopropaniques et plus précisément, sur les additions nucléophiles sur ces dérivés cyclopropaniques énantioenrichis.

Une première méthodologie impliquant différentes anilines et amines aliphatiques comme nucléophiles a été développée.^{69b} La réaction d'addition nucléophile entre le dérivé cyclopropanique **63** et l'amine **136** se produit sans chauffage et est catalysée par le perchlorate de nickel. Un mélange 1 : 1 des deux diastéréomères du produit linéaire branché **138** est obtenu pour la majorité des substrats.⁹⁰ La méthode est stéréospécifique sur trois

⁸⁹ Pour des exemples de cyclopropanes électrophiles, voir: (a) Stewart, J. M.; Westberg, H. H.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1951; (b) Blanchard, L. A.; Schneider, J. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4042 (c) O'Bannon P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *21*, 7341; (d) Magolan, J.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561.

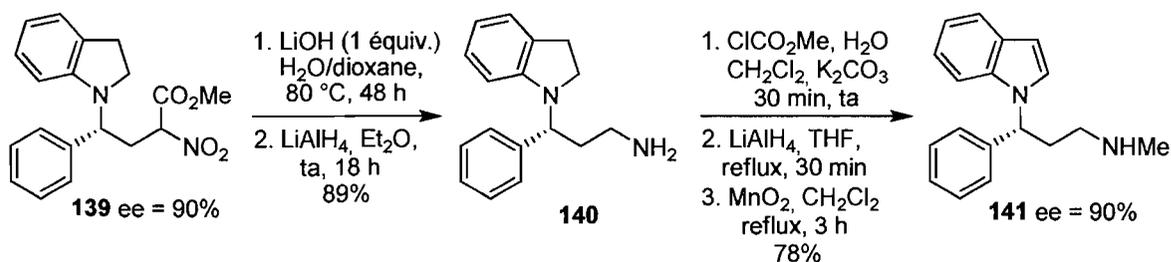
⁹⁰ M.Sc. Thesis, Olga Lifchits, Université de Montréal 2008.

substrats, soit deux dérivés du styrène et un dérivé du 1-naphthalène. Les trois dérivés cyclopropaniques ont subi les ouvertures de cycles avec conservation des excès énantiomères (éq. 10).⁹⁰

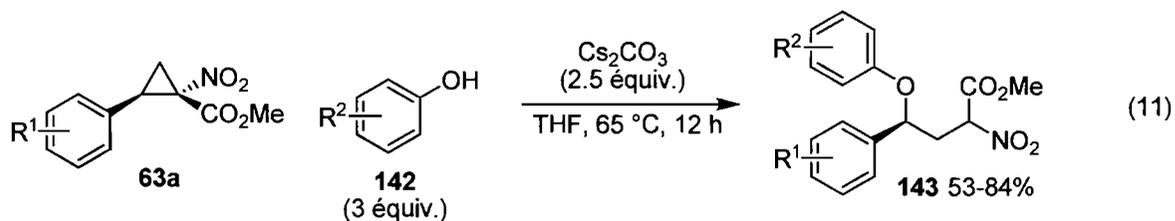


L'efficacité de la méthodologie a aussi été démontrée lors de la synthèse d'un inhibiteur de la sérotonine et de la norépinéphrine (**141**). La synthèse débute par l'addition nucléophile de l'indolizidine sur le (*trans*)-2-phényl-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle énatioenrichi dans les conditions réactionnelles développées pour mener au composé **139** avec 94% de rendement. Après l'hydrolyse, la décarboxylation de l'ester et la réduction du groupement nitro, le composé **140** a été obtenu avec de bons rendements. La méthylation et l'aromatisation du groupement indole complètent la synthèse toujours avec de bons rendements (Schéma 25).

Schéma 25. Synthèse énantiosélective d'un inhibiteur de sérotonine et norépinéphrine

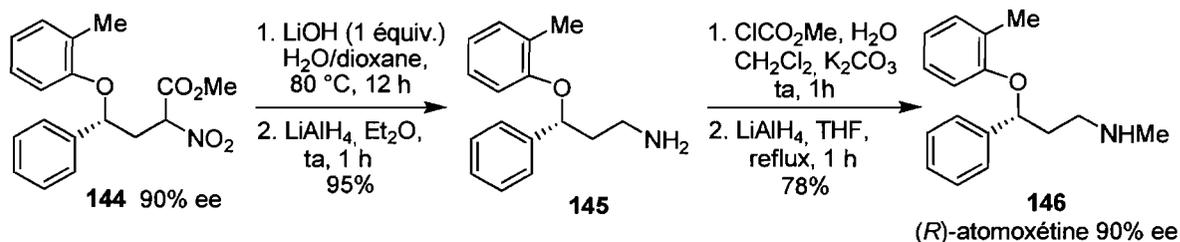


Complémentairement, l'addition de dérivés phénoliques **142** a aussi été étudiée.^{69c} Dans ce cas-ci, la méthode n'emploie aucun acide de Lewis mais demande un chauffage à 65 °C ainsi qu'un léger excès du composé phénolique. Les rendements vont de bons à acceptables et un protocole de purification par simple extraction basique a été élaboré afin d'éliminer les traces restantes du substrat phénolique de départ (éq. 11).



L'approche s'est également montrée efficace dans la synthèse de composés pharmaceutiques tels que l'atomoxétine (**146**). La séquence similaire à celle décrite ci-dessus produit le composé désiré avec des excès énantiomères élevés et de très bons rendements (Schéma 26).

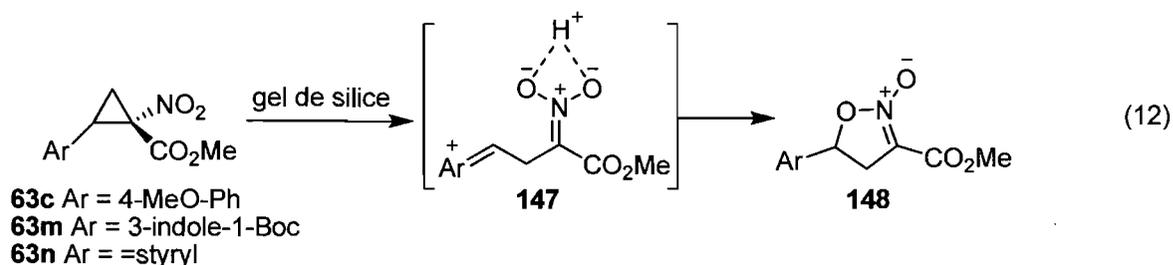
Schéma 26. Synthèse énantiosélective de l'atomoxétine



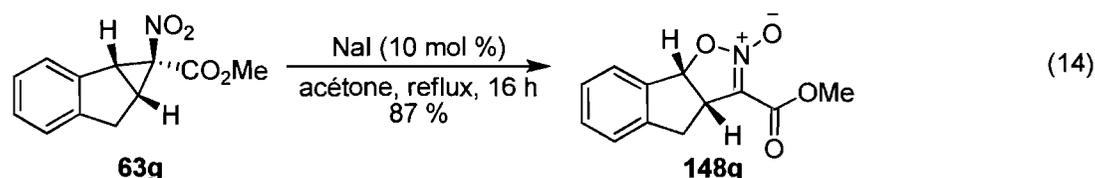
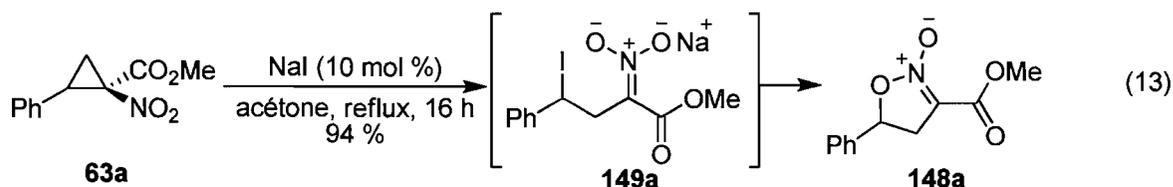
3.4.2. Les expansions de cycle

Ces dérivés cyclopropaniques en plus d'être électrophiles, possèdent d'autres réactivités bien particulières. Au cours des recherches doctorales de Ryan Wurz sur le développement d'une méthode de formation de dérivés cyclopropaniques nitrocarboxylates variés,⁴² quelques produits ont démontré des capacités d'expansion de cycle en présence de SiO₂.⁹¹ Cette expansion est produite via un bris de lien hétérolytique du dérivé cyclopropanique formant une charge positive stabilisée par le groupement aryle et une charge négative délocalisée dans les groupements nitroacétates (éq. 12).

⁹¹ La neutralisation de la silice à l'aide de triéthylamine préalablement à la purification des substrats diminue grandement ou dans certains cas, élimine la quantité de produit réarrangé.



En effet, les substituants riches en électrons comme des cycles aromatiques ou vinyliques sur les dérivés cyclopropaniques facilitent la réaction de réarrangement.⁹² Cette expansion de cycle a ensuite été reproduite sur d'autres dérivés cyclopropaniques racémiques en utilisant une quantité catalytique d'iodure de sodium (éq. 13). La réaction a aussi été testée sur le dérivé cyclopropanique disubstitué **63g** pour mener également à l'isoxazoline *N*-oxydée **148g** dans de bons rendements (éq. 14).



Il a été suggéré que dans ces derniers cas, le mécanisme de la réaction débute par une première attaque nucléophile à la position benzylique. Ensuite l'anion délocalisé dans le groupement nitronate, exécute une cyclisation « 5-exo-tet » et expulse l'iodure en formant l'isoxazoline *N*-oxydée **148a** (éq. 13).⁹³

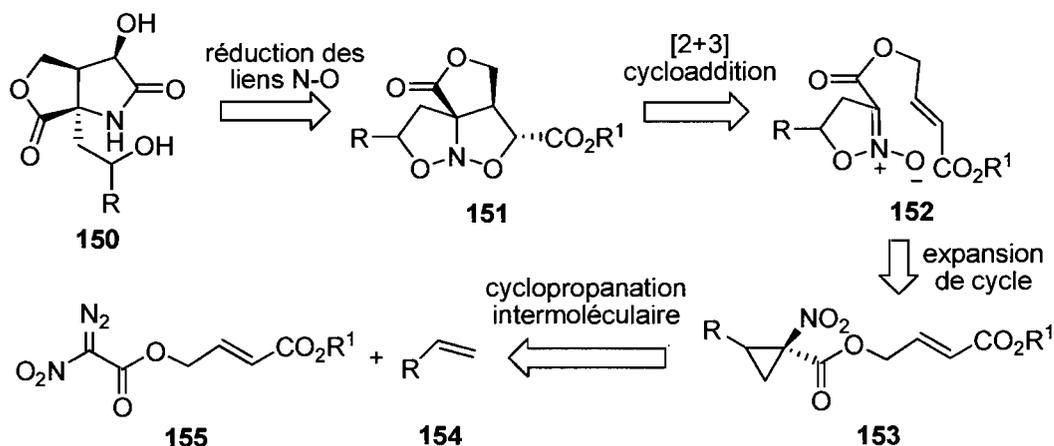
D'autre part, une stratégie synthétique utilisant ce réarrangement a été imaginée. Cette séquence utilise l'isoxazoline *N*-oxydée formée dans une réaction de cycloaddition

⁹² Pour des précédents tirés de la littérature sur les expansions de cycles des nitrocyclopropanes, voir: (a) Mélot, J.-M.; Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. *Synthesis* **1988**, 558. (b) Seebach, D.; Haener, R.; Vettiger, T. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1507. (c) Vettiger, T.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 195. (d) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *21*, 7341 (e) Bianchi, L.; Dell'Erba, C.; Gasparrini, F.; Novi, M.; Petrillo, G.; Sancassan, F.; Tavani, C. *Arkivoc*, **2002**, vi, 142. (f) Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 647.

⁹³ Pour une expansion de cycle avec un mécanisme nucléophile catalysé par SnCl₄, voir : Zhang, Z.; Zhang, Q.; Sun, S.; Xiong, T.; Liu, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1726.

intramoléculaire menant à des tricycles complexes. La réduction des liens N-O donne ensuite accès à des motifs γ -lactames **150** communs dans plusieurs produits naturels (Schéma 27).⁹⁴

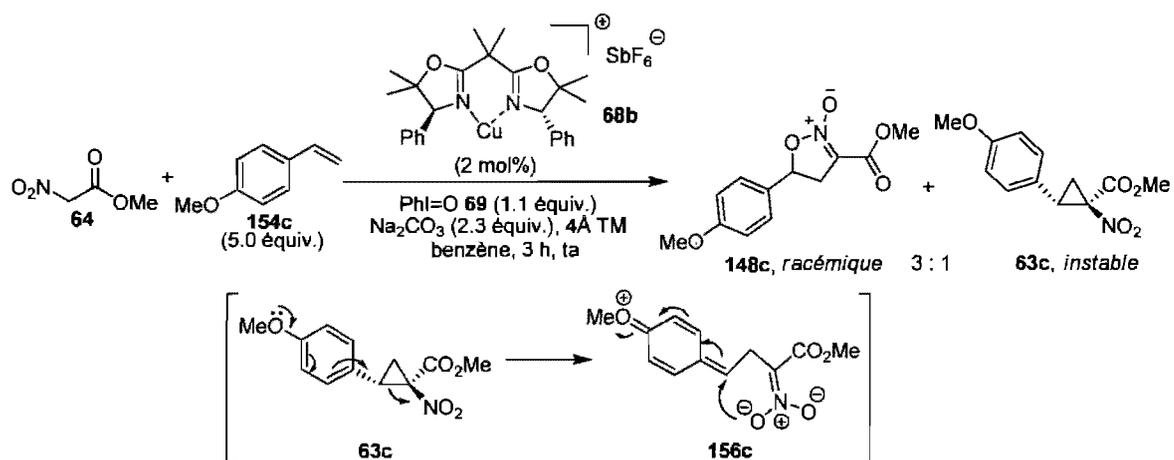
Schéma 27. Analyse rétrosynthétique de formation de dérivés γ -lactames



Un peu plus tard, la cyclopropanation asymétrique catalysée au cuivre a vu le jour.⁴⁶ Il a été observé que la cyclopropanation du substrat 4-méthoxystyrène menait à un mélange de 3 : 1 majoritaire en isoxazoline *N*-oxydée **148c** encore une fois, après purification. Malheureusement, l'isoxazoline *N*-oxydée **148c** produite était racémique. Il a donc été suggéré que l'ouverture se produisait d'abord par la délocalisation des doublets d'électrons du groupement méthoxy dans le cycle aromatique, jusqu'au groupement nitroacétate via l'intermédiaire zwitterionique **156c**. L'attaque nucléophile non-stéréosélective de l'atome d'oxygène en position benzylique de l'oxonium achiral **156c** reforme l'isoxazoline *N*-oxydée racémique. (Schéma 28).

⁹⁴ (a) Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2760. (b) Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 355. (c) Takahashi, K.; Kawabata, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1077. (d) Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4070.

Schéma 28. Expansion de cycle via un intermédiaire zwitterionique



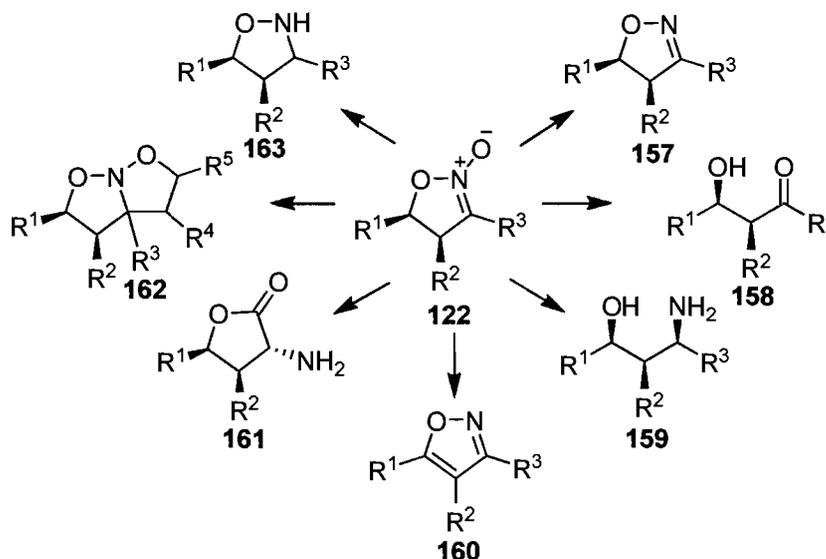
Suite à toutes ces pistes, il a été jugé très intéressant de pouvoir accéder aux isoxazolines *N*-oxydées énantiométriques. Une des stratégies envisagées serait d'utiliser la réaction d'expansion de cycle à partir de dérivés cyclopropaniques énantiométriques. Pour cela, il était nécessaire d'élaborer une méthodologie d'expansion de cycle avec rétention de configuration.

CHAPITRE 4: EXPANSION DE CYCLE DES 1-NITROCYCLOPROPANECARBOXYLATES DE MÉTHYLE ÉNANTIONENRICHIS

4.1. Introduction

Les nouvelles méthodes de formation d'isoxazolines *N*-oxydées énantiométriques sont très attrayantes de par la vaste utilisation et le riche potentiel synthétique de celles-ci (Schéma 29).⁹⁵ En effet, les isoxazolines *N*-oxydées peuvent subir des réactions de réduction diastéréosélectives pour mener aux motifs isoxazolines **157**,⁹⁶ isoxazolidines **163** et même jusqu'aux aminoalcools chiraux **159**.⁹⁷

Schéma 29. La versatilité synthétique des isoxazolines *N*-oxydées



⁹⁵ (a) Trost, B. M.; Chupak, L. S.; Lübbers, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1732. (b) Damkaci, F.; Deshong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4408. (c) Minter, A. R.; Fuller, A. A.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6846. (d) Barbachyn, M. R.; Cleek, G. J.; Dolak, L. A.; Garmon, S. A.; Morris, J.; Seest, E. P.; Thomas, R. C.; Toops, D. S.; Watt, W.; Wishka, D. G.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H.; Adams, W. J.; Friis, J. M.; Slatter, J. G.; Sams, J. P.; Oien, N. L.; Zaya, M. J.; Wienkers, L. C.; Wynalda, M. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 284. (e) Simoni, D.; Grisolia, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Baruchello, R.; Rossi, M.; Romagnoli, R.; Invidiata, F. P.; Grimaudo, S.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Gebbia, N.; Crosta, L.; Abbadessa, V.; Di Cristina, A.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723.

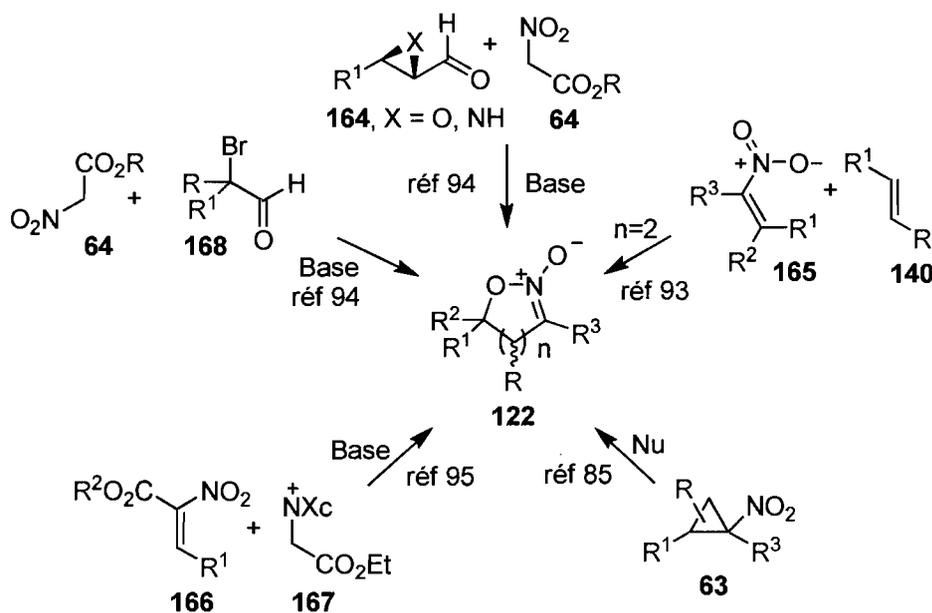
⁹⁶ Duan, H.; Sun, X.; Liao, W.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4113.

⁹⁷ Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5376.

Il est ensuite possible de réduire les liens N-O pour mener à des dérivés cétones γ -hydroxylées **158**,⁹⁸ et pour certains substrats, à des dérivés acides aminés substitués **161**.⁹⁷ Finalement, les isoxazolines *N*-oxydées peuvent subir des réactions d'oxydation pour former l'oxazole **160** correspondante⁹⁶ ou encore effectuer des réactions de cycloaddition en présence d'un autre alcène (Schéma 29).⁹⁹

Plusieurs groupes ont déjà rapporté la synthèse d'isoxazolines *N*-oxydées via différentes approches (Schéma 30).^{100,101}

Schéma 30. Les différentes stratégies de formation d'isoxazolines *N*-oxydées



Des méthodes stéréosélectives sont possibles; par exemple celle de Tang utilise une amine chirale de la famille des cinchonamines comme auxiliaire chiral (éq. 15).¹⁰² Deux étapes synthétiques à partir du produit naturel sont nécessaires afin de préparer l'iminium acétylé

⁹⁸ Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2082.

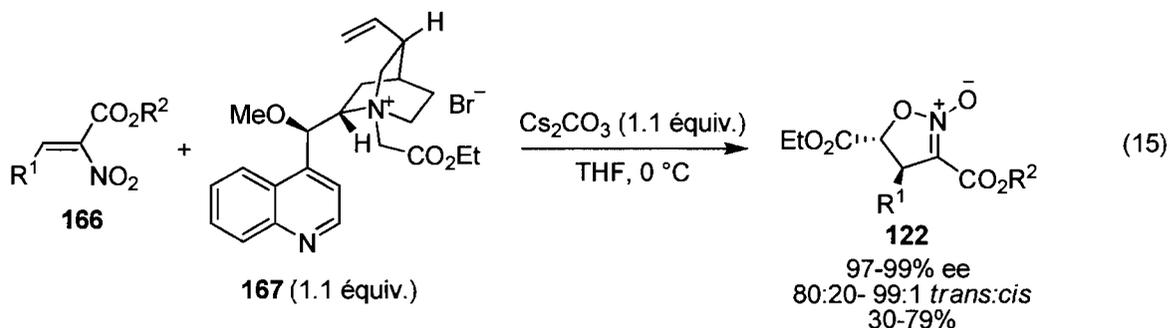
⁹⁹ Thèse de Ryan Wurz, Université de Montréal.

¹⁰⁰ Quelques exemples de réactions de cycloaddition [3 + 2]: (a) Denmark, S. E.; Seierstad, M.; Herbert, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 884. (b) Kunetsky, R. A.; Dilman, A. D.; Ioffe, S. L.; Struchkova, M. I.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4907. (c) Roger, P. Y.; Durand, A. C.; Rodriguez, J.; Dulcere, J. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2027.

¹⁰¹ (a) Galli, C.; Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6624. (c) Scardovi, N.; Casalini, A.; Peri, F.; Righi, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 965.

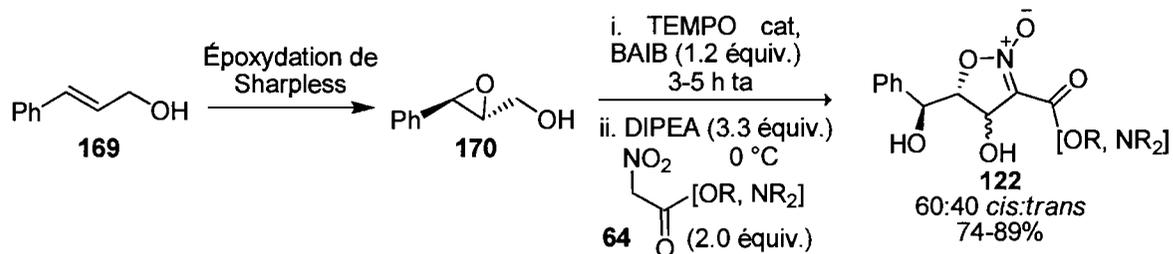
¹⁰² (a) Zhu, C-Y.; Deng, X-M.; Sun, X-Li.; Zheng, J-C.; Thang, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 738. (b) Zhu, C-Y.; Deng, X-M.; Sun, X-Li.; Zheng, J-C.; Thang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5583.

de départ **167**. Lorsqu'il est placé en présence d'une base, une première attaque de type « Michael » sur le nitroester α,β -insaturé **166** se fait, suivie de l'attaque de l'atome d'oxygène qui expulse l'amine chirale de départ.



Une seconde méthode de synthèse asymétrique d'isoxazolines *N*-oxydées utilisant une source de chiralité catalytique a été développée par Righi (Schéma 31).¹⁰³ L'approche débute par la formation d'un époxyde chiral **170** par la méthode de Sharpless suivie d'une oxydation de l'alcool primaire à l'aldéhyde. Le nitroacétate **64** est ensuite déprotonné et l'énolate résultant effectue une première attaque nucléophile sur l'aldéhyde. L'atome d'oxygène du nitronate effectue alors une attaque intramoléculaire pour ouvrir l'époxyde avec inversion de configuration et former l'isoxazoline *N*-oxydée **122**. De très bons rendements sont obtenus, mais les diastéréosélectivités sont parfois décevantes et l'étendue de la réaction est limitée aux composés compatibles avec la réaction d'époxydation de Sharpless précédente.

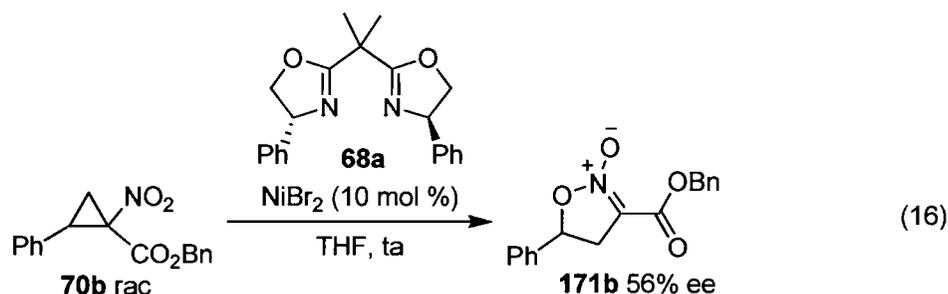
Schéma 31. Formation d'isoxazolines *N*-oxydées énantioenrichies de Righi et coll.



Tirant avantage des méthodes de cyclopropanations diastéréosélectives développées dans le

¹⁰³ (a) Righi, P.; Scardovi, N.; Marotta, E.; Holte, P. T.; Zwanenburg, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 497. (b) Scardovi, N.; Casalini, A.; Peri, F.; Righi, P. *Org. Lett.* **2002**, *6*, 965.

groupe, quelques études ont été réalisées par Christopher Kendall (Ph. D.) à partir de dérivés cyclopropaniques racémiques. À l'aide du dérivé nitrobenzylester **70b**, un catalyseur de nickel comme acide de Lewis et la bis(oxazoline) **68a**, seulement 56% d'excès énantiomères ont été obtenus pour le produit d'ouverture (éq. 16).



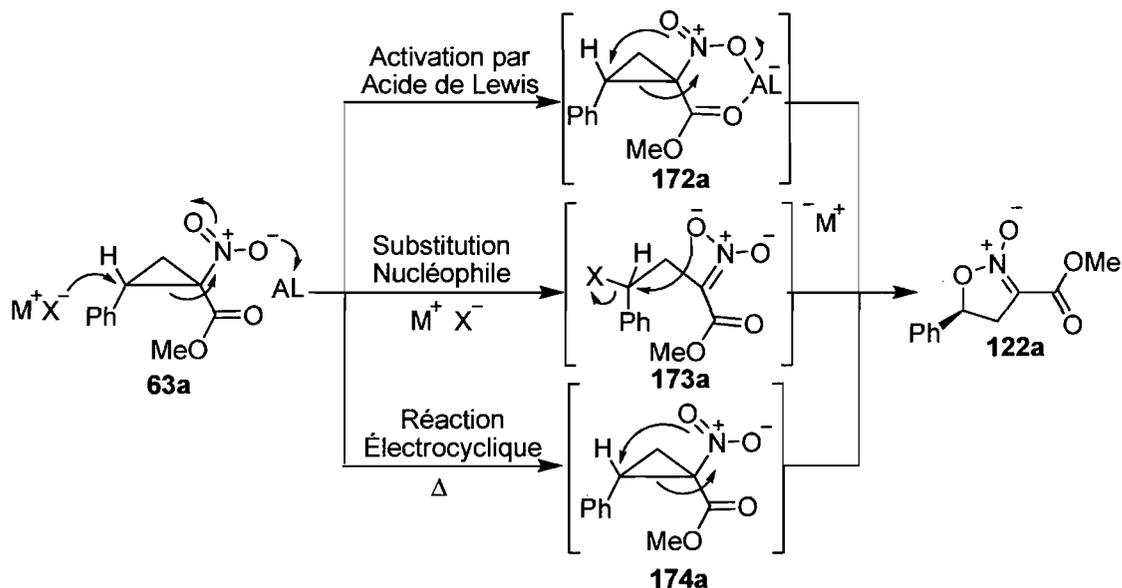
Suite à ces essais, il a été envisagé d'accéder aux isoxazolines *N*-oxydées par expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques énantioenrichis avec rétention de stéréochimie.

4.2. Synthèse stéréosélective d'isoxazolines *N*-oxydées par expansion de cycle de nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle énantioenrichis

4.2.1. Optimisation de la réaction

Basés sur les précédents de la littérature, nous avons d'abord élaboré trois stratégies différentes d'expansion de cycle pouvant se produire avec rétention de configuration (Schéma 32). La première approche implique l'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis, via un mécanisme concerté passant par **172a** pour obtenir l'isoxazoline *N*-oxydée avec conservation de la configuration. La seconde approche utilise un mécanisme passant par deux substitutions nucléophiles consécutives à l'aide d'un catalyseur à la fois bon nucléophile et bon nucléofuge. Finalement, la dernière approche suggère un réarrangement électrocyclique induit thermiquement passant également par un mécanisme concerté via **174a**.

Schéma 32. Les différentes stratégies d'expansion de cycle de dérivés cyclopropaniques



La réaction a tout d'abord été tentée avec différents catalyseurs acides de Lewis (Tableau 11). Le très actif $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ a donné une conversion complète pour le produit désiré. Toutefois, la formation d'un intermédiaire zwitterionique est probablement responsable du très faible excès énantiomère du produit final (entrée 1). Un acide de Lewis un peu plus faible, le $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ a été testé mais une conversion plus faible a été obtenue. Néanmoins le produit avait un excès énantiomère plus élevé (entrée 2). Se penchant vers un mécanisme nucléophile, le MgI_2 a été utilisé. Une combinaison entre le magnésium légèrement acide de Lewis et l'iode nucléophile a donné de bonnes conversions en produit désiré qui possédait un excès énantiomère très encourageant (entrée 3). Un mécanisme composé uniquement de substitutions nucléophiles a ensuite été envisagé en utilisant une quantité catalytique d'iodure de sodium. Celui-ci a donné de très faibles conversions, mais les excès énantiomères du produit étaient très élevés (entrée 4).¹⁰⁴ Finalement, la formation d'isoxazolines *N*-oxydées via un réarrangement thermique a aussi été étudié. En changeant de solvant pour le *N,N*-diméthylformamide (DMF), le dérivé cyclopropanique a été chauffé à 180 °C sans catalyseur pendant trois jours. Dans ces conditions aucun produit désiré n'a été obtenu (entrée 5). Il est aussi intéressant de noter que dans certains cas, la formation du

¹⁰⁴ Le faible taux de conversion de la réaction a aussi été influencé par la faible solubilité du NaI dans le dichloroéthane.

(*cis*)-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle a été observée (**63a-cis**) (entrées 2, 3 et 8 à 10). Une explication concernant ce phénomène sera développée plus tard dans la section traitant du mécanisme de la réaction.

Avec l'iodure de sodium comme catalyseur optimal, une optimisation des conversions a été entreprise en testant différents solvants (entrées 6-10). Ainsi, il a été démontré que la vitesse de la réaction augmente lorsque la polarité du solvant de la réaction est plus élevée. Cette dernière observation apporte un bon indice vers un mécanisme réactionnel passant par deux substitutions nucléophiles consécutives.¹⁰⁵

Tableau 11. Optimisation du catalyseur et du solvant

entrée	catalyseur	solvant	ratio ^a (63a-trans : 63a-cis : 122a)	ee 122a (%) ^b
1	Yb(OTf) ₃	CICH ₂ CH ₂ Cl	0:0:100	8
2	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O ^c	CICH ₂ CH ₂ Cl	1:27:72	38
3	MgI ₂	CICH ₂ CH ₂ Cl	0:20:80	81
4	Nal	CICH ₂ CH ₂ Cl	96:0:4	87
5	---	DMF	100:0:0	N/A
6	Nal	THF	90:0:10	87
7	Nal	Acetone	70:0:30	87
8	Nal	DMSO	20:18:62	87
9	Nal	DMF	16:14:70	87
10	Nal	CH ₃ CN	30:7:63	87

a) Déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. b) Déterminé par analyse SFC sur phase stationnaire chirale. c) Utilisé avec un équivalent en volume de TM 4Å.

Après avoir trouvé le solvant optimal, soit la DMF, d'autres catalyseurs nucléophiles ont été testés (Tableau 12). Différents halogénures ont été soumis aux conditions réactionnelles, le chlorure de sodium a donné des résultats légèrement inférieurs (entrée 1). Différents contre-ions de l'iodure ont été étudiés : le tétrabutylammonium et le potassium

¹⁰⁵ Pour une étude sur la solvation des ions négatifs en solvants aprotiques, voir : Magnera, T. F.; Galdwell, G.; Sunner, J.; Ikuta, S.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6140.

ont donné des résultats similaires au sodium (entrées 2 et 3). Les nucléophiles ayant des contre-ions à caractère plus acide de Lewis ont généré des produits ayant des excès énantiomères plus faibles (entrées 4, 5 et 7). Étonnamment, le DMAP n'a pas donné de bons résultats pour cette réaction, menant à un maigre 4% de conversion (entrée 8).¹⁰⁶ Afin de reproduire les conditions acides de la silice (Schéma 19), le dérivé cyclopropanique a été soumis à 0.4 équivalent d'acide acétique dans la DMF et aucun produit d'expansion n'a été observé (entrée 9). Finalement, une source de bromure très nucléophile, le tétrabromonickelate de dilithium, a été testé dans les mêmes conditions réactionnelles pour donner une conversion presque parfaite et un produit ayant un excès énantiomère comparable à celui du produit de départ (entrée 10).¹⁰⁷

Tableau 12. Étude de différents nucléophiles

entrée	catalyseur	ratio ^a (63a-trans:63a-cis:122a)	ee 122a (%) ^b
1	NaCl	65:2:33	87
2	KI	27:23:50	87
3	TBAI	18:23:59	87
4	LiBr	22:8:70	86
5	MgI ₂	9:13:78	86
6	NiBr ₂	18:7:75	87
7	ZnI ₂	88:4:8	86
8	DMAP	91:0:4 ^c	87
9	AcOH ^d	100:0:0	N/D
10	Li ₂ NiBr ₄ ^e	0:2:98	87

a) Déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. b) Déterminé par analyse SFC sur phase chirale stationnaire. c) 5% de la cyclisation via l'ester d'énol a été observé. d) 40 mol % a été utilisé. e) Utilisé en solution de 4.0 M dans le THF.

¹⁰⁶ Pour une étude de comparaison de la nucléophilicité du DMAP, voir : Scriven, E. F. V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12,129.

¹⁰⁷ (a) Dawe, R. D. ; Molinski, T. F. ; Turner, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2061. (b) Pansegrau, P. D. ; Anderson, K. S. ; Widlanski, T. ; Ream, J. E. ; Sammons, R. D. ; Sikorski, J. A. ; Knowles, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2589.

4.2.2. Étendue de la réaction

Une fois l'optimisation de la réaction terminée, les conditions réactionnelles ont été testées avec différents substrats (Tableau 13). Sur le substrat test, la phénylisoxazoline *N*-oxydée **122a** a été obtenue avec 93% de rendement isolé et des excès énantiomères de 95% (entrée 1). Le dérivé cyclopropanique disubstitué **63g** est compatible avec les conditions réactionnelles pour mener à 84% de rendement isolé et plus de 99% d'excès énantiomère (entrée 3). Le dérivé cyclopropanique vinylique **63i** a aussi formé l'isoxazoline *N*-oxydée correspondante **122i** avec 82% de rendement isolé et 93% d'excès énantiomères. Ce dernier est synthétiquement versatile compte tenu qu'il est facile de fonctionnaliser la double liaison terminale. Les groupements électroattracteurs en position 2 ou 4 sur le substituant phényle n'ont pas été problématiques pour mener respectivement à 90 et 91% de rendement avec 96% d'excès énantiomères pour les composés **122b** et **122j** (entrées 5 et 6). Des groupements plus encombrés tels que le 1-naphthyle **63e** ou le mésityle **63k** ont aussi donné de bons rendements de 91 et 87% appuyés par des excès énantiomères de 95 et >99% (**122e** et **122k**, entrées 3 et 8). Bien que les dérivés phénoliques aient été problématiques auparavant (Schéma 19), il a été possible de contourner ce problème en remplaçant le groupement méthyle du composé **63c** par un groupement plus électroattracteur, soit l'acétyle **63l** (entrée 9). Maintenant la réaction de cyclopropanation s'effectue sans problème d'isolement du dérivé cyclopropanique tout en ayant d'excellentes énantiosélectivités de 94% (entrée 9). Lors de la réaction d'expansion une légère perte des excès énantiomères est observée dans le produit final pour donner l'isoxazoline *N*-oxydée **122l** avec 95% de rendement isolé et 92% ee.

Tableau 13. Étendue de la réaction

entrée	produit	rendement (%) ^a	ee (%) ^b	entrée	produit	rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1		93	95	6		82	93
2		91	96	7		90	96
3		91	95	8		87	>99
4		84	>99	9		95	92
5		86	94				

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

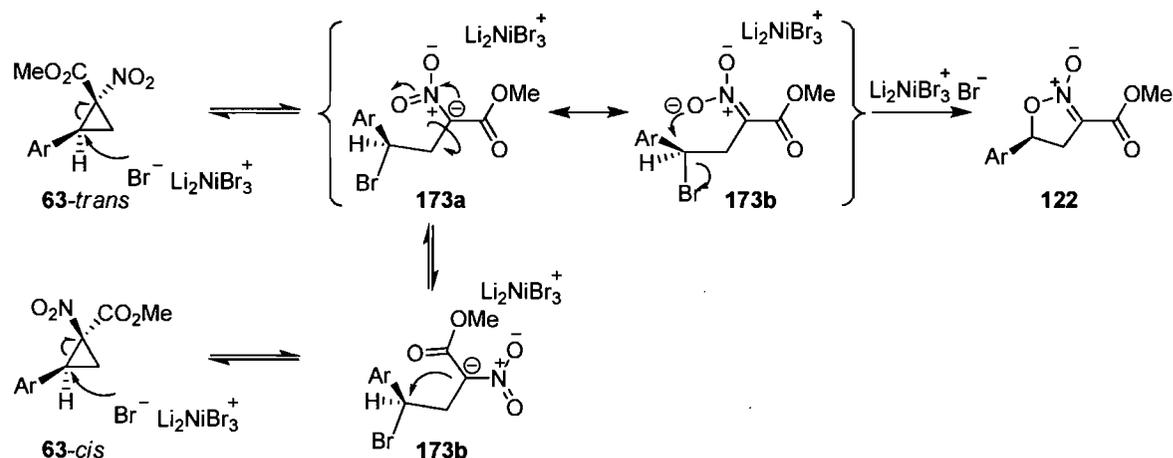
b) Déterminé par analyse SFC sur phase chirale stationnaire.

4.2.3. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme réactionnel proposé débute par l'attaque nucléophile du bromure à la position benzylique (Schéma 33). L'énolate formé est délocalisé dans le groupement nitroacétate et ainsi l'adduit **173a** est libre de faire une rotation de 180 degrés pour former **173c**. Celui-ci peut ensuite se refermer d'une manière « 3-exo-tet » pour former le (*cis*)-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle (**63-cis**) ou d'une manière « 5-exo-tet » pour former l'isoxazoline *N*-oxydée **122**. Dans le premier cas, il a été possible d'isoler le dérivé

cyclopropanique **63-cis** et l'analyse SFC subséquente n'a démontré aucune perte des excès énantiomère du produit par rapport à ceux du produit de départ. Bien que ce phénomène soit très attrayant d'un point de vue synthétique puisqu'il pourrait mener à la formation exclusive de (*cis*)-1-nitrocyclopropanecarboxylates énanti enrichis, les nombreux essais afin de déplacer l'équilibre vers la formation de (*cis*)-nitrocyclopropaneacétate de méthyle ont échoué. Finalement, il a été établi que les espèces **173a**, **173b**, **173c** sont présentes en équilibre dans le milieu réactionnel, mais que la formation de l'isoxazoline *N*-oxydée **122** est irréversible et pousse continuellement l'équilibre vers le produit désiré. Il est possible que la formation du système conjugué α -nitronate- α -ester de l'isoxazoline *N*-oxydée soit la force motrice de la réaction.

Schéma 33. Formation d'isoxazolines *N*-oxydées



La stéréochimie absolue de l'isoxazoline *N*-oxydée a été déterminée par analyse cristallographique du composé **122b** (Figure 11). Cette analyse cristallographique est en accord avec le mécanisme de double substitution nucléophile postulé précédemment, plaçant le groupement aryle vers le haut et l'atome d'hydrogène en position benzylique pointant vers le bas.¹⁰⁸

¹⁰⁸ La stéréochimie absolue du cyclopropane de départ avait été confirmée au préalable par Benoit Moreau par comparaison des $[\alpha]_D$ de l'acide aminé correspondant : Thèse de Benoit Moreau, Université de Montréal 2006.

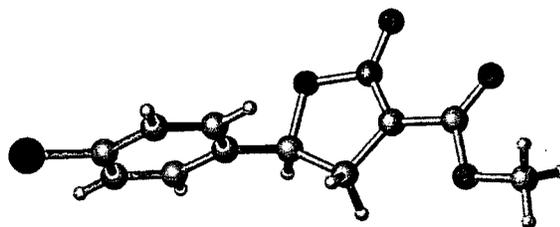


Figure 11. Représentation cristallographique de **122b**

Ayant ces isoxazolines *N*-oxydées énanti enrichies en main, il était intéressant de pouvoir utiliser ce nouveau centre chiral dans de nouvelles réactions diastéréosélectives.

4.3. Applications synthétiques des isoxazolines *N*-oxydées énanti enrichies

4.3.1. Propriétés électroniques des systèmes conjugués 1-nitronates-1-carboxylates

Afin de mieux comprendre le comportement des électrons des systèmes α -nitronate- α -esters des isoxazoline *N*-oxydées, il a été jugé intéressant de d'abord effectué une étude computationnelle sur le substrat **122a**. À l'aide du logiciel SpartanTM, des calculs gaussiens utilisant la base d'équations B3LYP 6-311G* ont été effectués afin d'évaluer les orbitales HOMO (highest occupied molecular orbital) et LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) de notre système (Figure 12).

Pour les calculs de la HOMO, on remarque que l'orbitale représentée en rouge et en bleu est présente presque uniquement sur le groupement nitronate. Elle est également beaucoup plus proéminente sur le carbone du nitronate, ce qui lui suggère un caractère plus nucléophile que l'ester. Pour les calculs de la LUMO, l'orbitale est partagée entre le groupement nitronate et le groupement ester. Plus précisément, la LUMO est légèrement plus volumineuse sur le carbone de l'ester suggérant que celui-ci est plus électrophile que le carbone du nitronate.

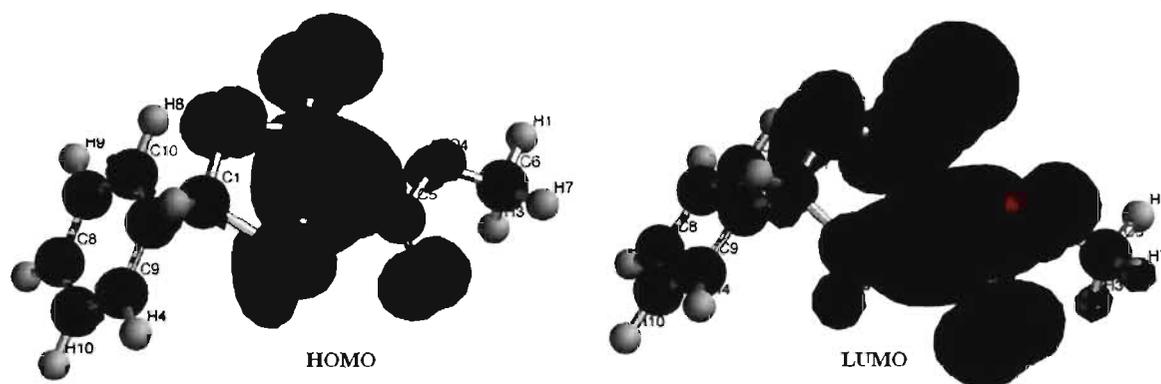


Figure 12. Représentations modélisées des orbitales HOMO et LUMO

En effet, ces calculs ont pu être confirmés par des réactions tests au laboratoire (Tableau 14). Lorsque l'on fait réagir l'isoxazoline *N*-oxydée **122a** avec différents nucléophiles, ceux-ci ont réagi en premier lieu sur le carbone de l'ester pour mener au produit **176a** (entrées 1, 3 et 4). C'est seulement lorsque la réaction a été effectuée avec un excès du nucléophile (entrées 2 et 5) que ce dernier a réagi ensuite sur le carbone du nitronate formant **177a**.

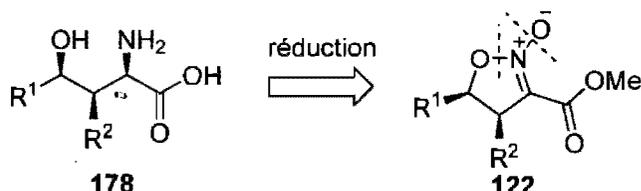
Tableau 14. Différents essais d'additions nucléophiles

entrée	conditions	rendement (%) ^a			observations
		175a	176a	177a	
1	EtMgBr (2.0 équiv.) CH ₂ Cl ₂ , -48 °C-ta, 12 h	--	21	--	produit de départ
2	EtMgBr (4.0 équiv.) CH ₂ Cl ₂ , -48 °C- ta, 24 h	--	--	9	produit de départ
3	Bu ₂ CuLi ₂ (2.0 équiv.) TMSCl (5.0 équiv.) HMPA (5.0 équiv.) THF, -30 °C, 1 h	--	26	--	sous-produits
4	Et ₂ Zn (2.0 équiv.) CuCN (10 mol %) toluène, 0 °C, 12 h	--	24	--	sous-produits
5	allylbromide (2.0 équiv.) In (3.0 équiv.) DMF, ta, 18 h	--	21	15	produit de départ

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

Suite à ces résultats, une séquence synthétique a été imaginée afin d'accéder au motif acide aminé chiral **178** déjà présent sous la forme de α -nitronate- α -ester (Schéma 34).

Schéma 34. Stratégie de formation d'acides α -aminés γ -hydroxylés

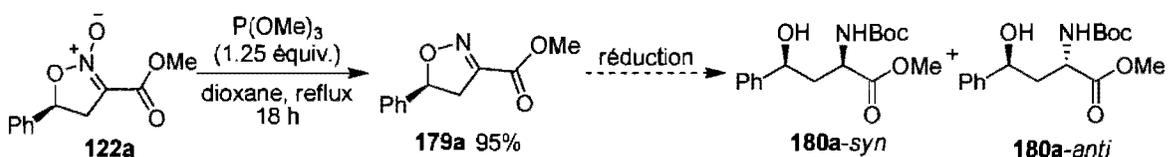


4.3.2. Synthèse d'acides α -aminés γ -hydroxylés

Les composés possédant des motifs acides aminés chiraux sont très attractifs synthétiquement puisque ceux-ci sont à la base des peptides et des protéines qui sont responsables de la naissance et du fonctionnement de la plupart des organismes vivants.¹⁰⁹ De ce fait, la synthèse d'unités acides α -aminés chiraux non naturels a été beaucoup étudiée afin de former une pléiade de nouveaux produits thérapeutiques tels que des inhibiteurs d'enzymes, des immunostimulants, des hormones et plusieurs autres.

Afin d'accéder aux motifs acides α -aminés à partir d'isoxazolines *N*-oxydées, le groupement nitronate devait d'abord être réduit à l'amine. Une première réduction à l'isoxazoline **179a** a d'abord été effectuée aisément avec la triméthylphosphite (Schéma 35).

Schéma 35. Formation d'isoxazolines à partir d'isoxazolines *N*-oxydées



¹⁰⁹ Pour une revue sur le sujet, voir: (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; Organic Chemistry Series; Baldwin, J. E., Magnus, P. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1989; Vol. 7. (b) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539.

Beaucoup d'efforts ont été investis afin de réduire chimio- et diastéréosélectivement l'isoxazoline *N*-oxydée sans modifier le groupement ester mais malheureusement, même après réduction du nitronate à l'oxime, l'ester demeure le groupement le plus électrophile.¹¹⁰ Le groupement ester n'est pas seulement plus électrophile que l'oxime, mais il est plus activé qu'un ester non conjugué. Ceci a été démontré lorsque celui-ci a été réduit à température ambiante en présence de NaBH₄ sur une période de 12 heures sans toucher à l'oxime.¹¹¹ Une étude approfondie a ensuite été entreprise afin de réduire diastéréosélectivement l'isoxazoline **181a** à l'aminoalcool **182a** (Tableau 15). L'amine primaire formée lors de la réduction a été protégée avec un groupement Boc afin de simplifier l'isolement des produits.¹¹²

Peu d'agents réducteurs se sont montrés actifs pour cette réaction. Des agents réducteurs tels que : NaBH₃CN, LiBH₄, DIBAL-H, et Zn(BH₄)₂ n'ont pas été efficaces sur l'isoxazoline **181a**.¹¹³ Les conditions d'hydrogénation en présence de métaux de transition aussi rapportées comme efficaces pour briser les liaisons N-O ont été testées. Cependant, la majorité des isoxazolines **181** synthétisées possèdent un oxygène en position benzylique et ce dernier est incompatible avec ces conditions réactionnelles.¹¹⁴ En revanche, les hydrures de borane ont été efficaces à température ambiante sur les substrats tests, mais malheureusement les réactions ont conduit à de mauvaises diastéréosélectivités (entrées 1 et 2, Tableau 15). Les hydrures de silane n'ont pas été réactifs, laissant le produit de départ **181a** intact (entrée 3). Les hydrures d'aluminium se sont montrés assez actifs, mais ont souvent donné des mélanges de produits complexes non désirés (entrée 4). Le tétrahydure d'aluminium et de lithium s'est montré particulièrement efficace lors de la réduction pour donner des diastéréosélectivités moyennes (entrée 5). L'ordre d'addition a aussi influencé beaucoup la diastéréosélectivité de la réaction (entrée 6 vs 7). Il est préférable d'ajouter lentement une solution de l'isoxazoline **181a** à l'agent réducteur refroidi que d'ajouter

¹¹⁰ Des calculs de modélisation ont aussi été fait sur l'isoxazoline pour dévoiler une LUMO plus volumineuse sur l'ester.

¹¹¹ Dans une solution de méthanol à température ambiante sur 12 h, 75-80% de l'alcool correspondant (**181a**) a été isolé.

¹¹² Les amines primaires, d'autant plus les amines primaires hydroxylées sont très solubles en solution aqueuse.

¹¹³ Pour une revue sur les différents agents réducteurs de bore, voir: Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 395.

¹¹⁴ Lorsque mis en présence de Pd/C et 1 atm H₂, le lien C-O benzylique a été clivé et l'oxime correspondante a été obtenu comme produit majoritaire.

lentement l'agent réducteur à une solution d'isoxazoline **181a** refroidie. Afin d'ajouter de l'encombrement stérique à la source d'hydrure et ainsi, augmenter la diastéréosélectivité de la réaction, différentes sources d'hydrures d'aluminium ont été testées (entrées 9-11). Cependant, les agents réducteurs formés ont mené à des mélanges de produits complexes.

Tableau 15. Réduction diastéréosélective de l'isoxazoline

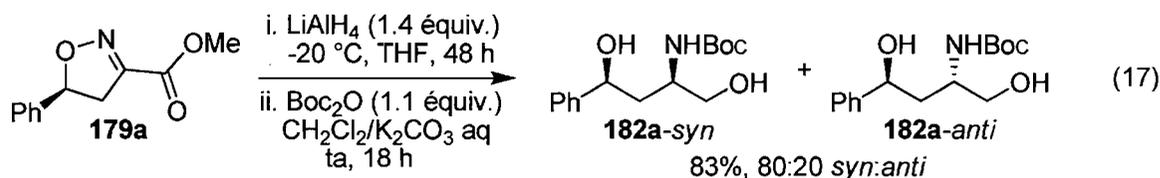
C1=CN(O)C(C1)C(O)C2=CC=CC=C2
 $\xrightarrow[\text{ii. Boc}_2\text{O (3.0 \text{ \u00e9quiv.}), KOH aq/CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta, 18 h}]{\text{i. conditions}}$
C1=CN(O)C(C1)C(O)C2=CC=CC=C2 + C1=CN(O)C(C1)C(O)C2=CC=CC=C2

181a **182a-syn** **182a-anti**

entrée	agent réducteur	méthode d'addition ^c	182a <i>syn:anti</i> ^a	rendement (%) ^b	entrée	agent réducteur	méthode d'addition ^c	182a <i>syn:anti</i> ^a	rendement (%) ^b
1	BH ₃ ·THF (3.0 équiv.) 22 °C, 18 h	B	70:30	97	5	LiAlH ₄ (1.4 équiv.) 0-22 °C, 18 h	A	75:25	84
2	BH ₃ ·THF (3.0 équiv.) -20 °C, 24 h	B	~2% conv	---	6	LiAlH ₄ (1.4 équiv.) -20 °C, 48 h	A	80:20	83
3	Et ₃ SiH (3.0 équiv.) TFA (2.9 équiv.) 22 °C, 18 h, puis Et ₃ SiH (3.0 équiv.) 50 °C	B	produit de départ	---	7	LiAlH ₄ (1.4 équiv.) -20 °C, 18 h	B	58:42	---
4	AlH ₃ (2.05 équiv.) MeOH, 0 °C-ta, 3 h	A	mixte	---	8	LiAlH ₄ (1.4 équiv.) -40 °C, 18 h	B	72:28	---
					9	LiAl(tBuO) ₂ H ₂ (2.0 équiv.) 0-22 °C, 18 h	A	mixte	---
					10	LiAl(tBuO) ₃ H (2.0 équiv.) 0-22 °C, 18 h	A	mixte	---
					11	LiAl(MeO) ₂ H ₂ (2.0 équiv.) 0-22 °C, 18 h	A	produit de départ	---

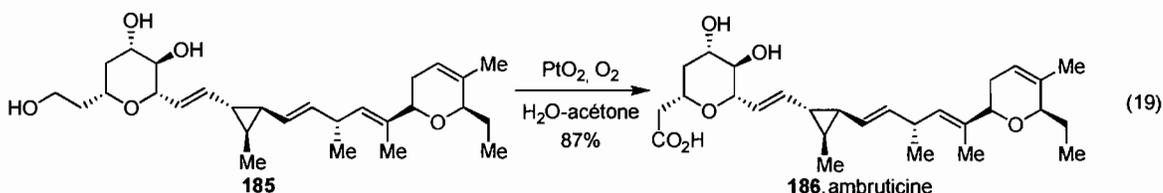
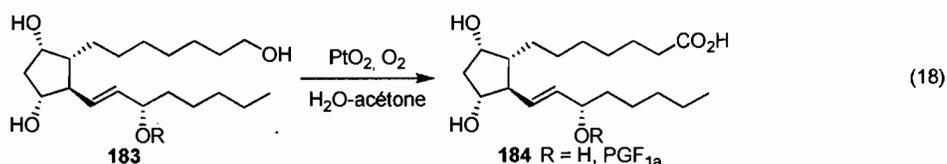
a) Déterminé par analyse RMN¹H du mélange réactionnel brut. b) Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice. c) Méthode A: Une solution de l'isoxazoline est ajouté à l'agent réducteur, Méthode B: L'agent réducteur est ajouté à une solution d'isoxazoline.

Pour diminuer le nombre de manipulations synthétiques, la réduction a aussi été effectuée à partir du substrat **179a** (éq. 17) sans changement dans les diastéréosélectivités ni dans le rendement. La réaction passe par le même intermédiaire isoxazoline **181a** (Tableau 15) puisque celui-ci est observé lorsque la réaction est stoppée avant complétion.

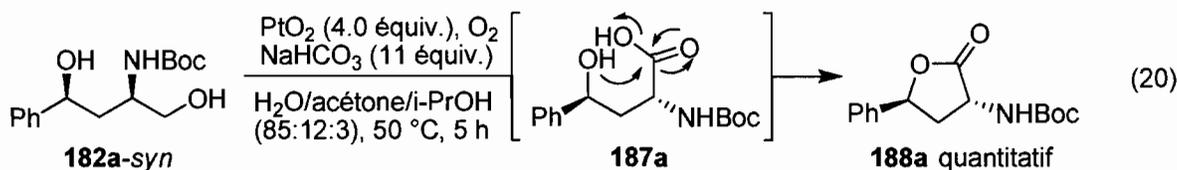


Par la suite, l'aminoalcool majoritaire **182a-syn** obtenu devait être réoxydé à l'acide afin d'obtenir le dérivé acide α -aminé. Peu de méthodes permettent l'oxydation chimiosélective d'un alcool primaire en présence d'un alcool secondaire. Une des rares méthodes

existantes, a été développée par le groupe de Fried.¹¹⁵ Cette oxydation utilise une quantité sur-stoechiométrique d'oxyde de platine et un flot continu d'oxygène dans le milieu réactionnel (éq 18). Cette méthode a déjà prouvé son efficacité lors de l'oxydation d'un alcool primaire d'une molécule complexe à la dernière étape de synthèse (éq. 19). L'oxydation a été réalisée sans toucher aux autres groupements fonctionnels autrement sensibles aux autres conditions habituelles d'oxydation d'un alcool en acide, et ce, avec 87% de rendement isolé.^{115c}



Les conditions réactionnelles ont été appliquées sur l'aminoalcool **182a-syn** pour mener à l'acide α -aminé **187a** correspondant qui cyclisa spontanément (éq. 20). Après réaction, la lactone **188a** a été isolée quantitativement. La réaction a également été reproduite sans base afin de prévenir la cyclisation intramoléculaire, mais sans succès.

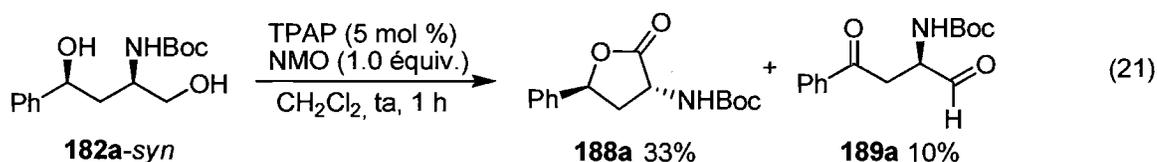


Puisqu'il n'est pas toujours convenable d'utiliser 4.0 équivalents d'oxyde de platine, une oxydation catalytique en ruthénium a aussi été explorée. Le tétra-*n*-propylamminum de perruthénate est un réactif qui a été développé par le groupe du professeur Steven Ley.¹¹⁶ Il peut être utilisé en quantité catalytique lorsqu'il est combiné avec un équivalent de *N*-méthyle morpholine oxydée.^{116b} Il a été démontré que ce réactif oxyde préférentiellement

¹¹⁵ (a) J. Fried, J. C. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *40*, 3899. (b) Marino, J. P.; Fernandez de la Pradilla, R.; Laborde, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4898. (c) P. Liu, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772.

¹¹⁶ (a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1625. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichim Acta*, **1990**, *23*, 13. (c) Bloch, R.; Brillet, C. *Synlett*, **1991**, 829.

les alcools primaires aux alcools secondaires. En présence de diols 1,4 ou 1,5, ce réactif peut également oxyder l'alcool primaire jusqu'à la lactone.^{116c} Les conditions typiques ont donc été appliquées à l'aminoalcool **182a-syn** pour mener à 33% de la lactone **188a** (éq. 21). L'oxydation de l'alcool en position benzilique a aussi été observée et le cétoaldéhyde **189a** a été isolé avec 10% de rendement.

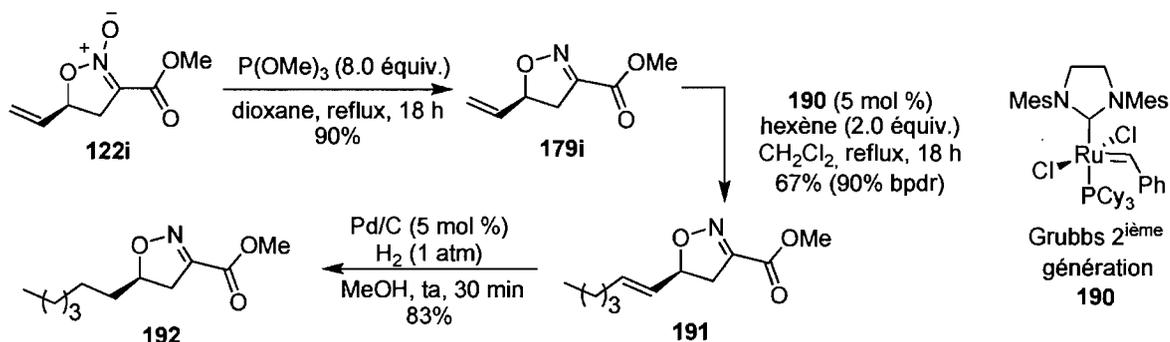


4.3.3. Accès aux substrats aliphatiques

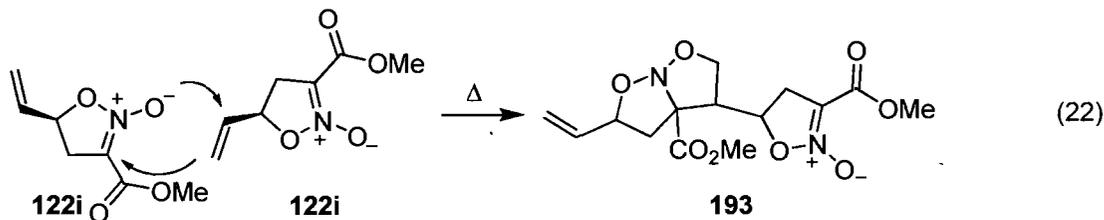
Suite à la formation des dérivés acides α -aminés γ -hydroxylés, il était attrayant de pouvoir appliquer cette méthode aux substrats aliphatiques. Étant donné que l'approche débute par une expansion de cycle du (*trans*)-1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle énantiométrique, elle possède par conséquent les mêmes limitations que la méthode de cyclopropanation. Puisque cette dernière ne permet pas d'accéder efficacement aux composés aliphatiques,⁴⁶ il a été envisagé de contourner cette lacune par quelques manipulations synthétiques.

La séquence synthétique suggérée, débute par l'isoxazoline *N*-oxydée **122i** (Schéma 36) qui a été réduite à l'isoxazoline **179i** avec un excès de triméthylphosphite à reflux dans le dioxane.

Schéma 36. Formation de substrats aliphatiques par métathèse croisée



Pour ce substrat en particulier, un plus grand excès de triméthylphosphite a été nécessaire afin d'accélérer la réaction de réduction et minimiser la réaction secondaire de cycloaddition intermoléculaire formant **193** (éq. 22).



Une réaction de métathèse croisée est ensuite effectuée avec 5 mol % du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**190**, Schéma 36). La réaction procède avec deux équivalents d'hexène pour donner 67% du produit couplé **191** et 90% de rendement basé sur le produit de départ récupéré (bpd). Ces conditions ont été établies après une courte optimisation, principalement du solvant et de la température de la réaction (Tableau 16). En variant le solvant pour le toluène la réaction a pu être chauffée davantage. Afin de prévenir l'évaporation de l'hexène, les réactifs ont été placés dans un tube scellé. Malgré tout, le bas rendement peut être attribué à une moins bonne compatibilité du solvant pour cette réaction et par la volatilité de l'hexène à ces températures élevées (entrée 2). Un solvant plus similaire au dichlorométhane, mais ayant un point d'ébullition plus élevé a été testé (entrée 3). Celui-ci a donné un rendement légèrement plus bas que celui obtenu dans le dichlorométhane.

Tableau 16. Optimisation de la réaction de métathèse croisée

entrée	conditions	rendement (%) ^a
1	Grubbs II (5 mol %), hexène (2.0 équiv.) CH ₂ Cl ₂ , 45 °C, 16 h	67
2	Grubbs II (5 mol %), hexène (2.0 équiv.) toluène, 110 °C, 16 h	23
3	Grubbs II (5 mol %), hexène (2.0 équiv.) ClCH ₂ CH ₂ Cl, 80 °C, 16 h	60

a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice

Suite à cette réaction de métathèse croisée, une hydrogénation au palladium sur charbon en présence d'hydrogène a ensuite produit l'isoxazoline aliphatique **192** (Schéma 36). Le substrat est alors prêt pour la séquence synthétique jusqu'au dérivé acide α -aminé. Dans ce cas-ci, la réaction finale d'oxydation au perruthénate de tétrapropylammonium et *N*-méthyle morpholine *N*-oxydée devrait être plus efficace puisque l'alcool secondaire n'est pas benzylique.

CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE DE LA 4-ÉPI-(+)-BULGÉCININE

5.1. Introduction

Dans la famille de produits naturels des alcaloïdes se trouve une sous-classe de composés dont le squelette possède un cycle pyrrolidine substitué. Plusieurs composés de ce groupe possèdent des propriétés biologiques très intéressantes. En effet, ces dérivés pyrrolidines ont de multiples propriétés inhibitrices d'enzymes glycosidases. Considérant le large impact de ces inhibiteurs dans plusieurs processus biologiques importants soit comme antiviraux, antibactériens, antimétastasiques, antidiabétiques, et même en agrochimie, il n'est pas surprenant que ces molécules suscitent tant d'intérêt.¹¹⁷ En dépit de leurs potentiels biologiques attrayants (Figure 13), ces composés sont parfois rares dans leur environnement naturel et conséquemment leur extraction souffre de quelques limitations. C'est pourquoi le développement de méthodes de synthèse de ces dérivés pyrrolidines faciliterait leur accessibilité et permettrait l'étude plus approfondie de leurs activités biologiques.

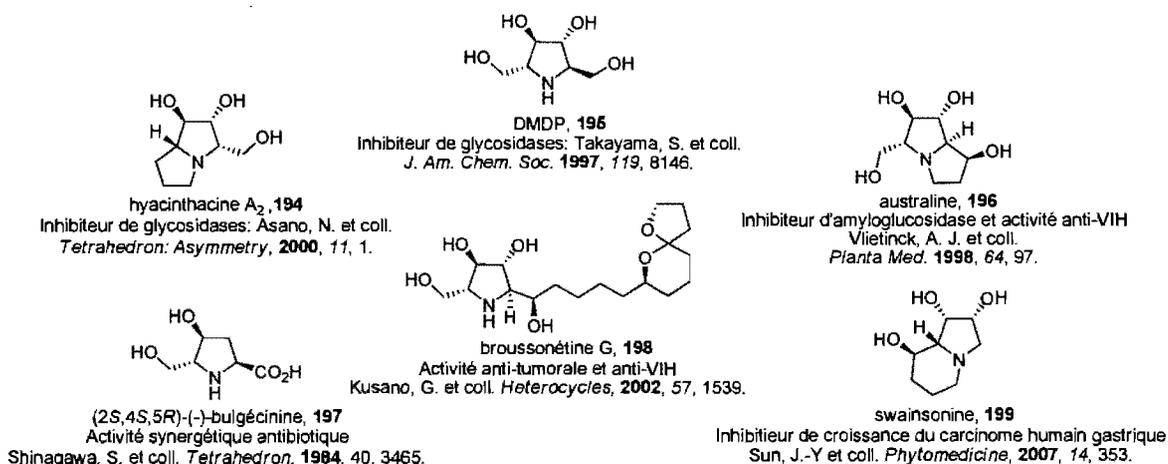


Figure 13. Quelques exemples de composés naturels possédant un cycle pyrrolidine

¹¹⁷ Pour des revues sur le sujet, voir: (a) Asano, N. *Glycobiology* 2003, 13, 93R. (b) Cipolla, L.; Nicotra, L. *F. Curr. Top. Med. Chem.* 2003, 3, 485. (c) Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* 1999, 99, 779. (d) El Nemr, A. *Tetrahedron* 2000, 56, 8579. (e) *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond* (Ed.: A. E. StRtz), Wiley-VCH, Weinheim, 1999. (f) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rasso, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* 1995, 95, 1677. (g) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* 1990, 90, 1171.

De tous ces composés, un intérêt particulier a été porté sur la (-)-bulgécinine (197).

5.2. Isolement et propriétés de la (-)-bulgécinine

La (-)-bulgécinine a d'abord été isolée en 1981 par Asai,^{118a} puis sa structure a été identifiée plus tard en 1984 par Shinagawa.^{118b} Elle est un fragment d'une famille de glycopeptides nommée bulgécines (Figure 14). Les bulgécines sont des métabolites produits par deux groupes de bactéries nommées *pseudomonas acidophila* et *pseudomonas mesoacidophila*. Ces mêmes bactéries produisent également des composés antibiotiques de type β -lactame nommés sulfazécines (203) et isosulfazécines (204). Bien que les glycopeptides bulgécines n'aient aucune activité antibiotique, lorsqu'ils sont mis en présence de sulfazécines et isosulfazécines, ils exercent un effet antibiotique synergique. Ils induisent des transformations morphologiques importantes chez les bactéries gram-négatives.^{118c} Pour ces raisons, plus de 25 synthèses totales de la bulgécinine ont été rapportées jusqu'à maintenant.¹¹⁹

¹¹⁸ (a) Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, *289*, 590. (b) Shinagawa, S.; Kasahara, F.; Wada, Y.; Harada, S.; Asai, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3465. (c) Imada, A.; Kintaka, K.; Nakao, M.; Shinagawa, S. *J. Antibiotics* **1982**, *35*, 1400.

¹¹⁹ (a) Wakamiya, T.; Yamanoi, K.; Nishikawa, M.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4759. (b) Ohfuné, Y.; Hori, K.; Sakaitani, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6079. (c) Bashyal, B. P.; Chow, H. F.; Fleet, G. W.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 423. (d) Ohta, T.; Hosoi, A.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 329. (e) Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5194. (f) Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2787. (g) Hirai, Y.; Terada, T.; Amemiya, Y.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7893. (h) Jackson, R. F. W.; Rettie, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2985. (i) Yuasa, Y.; Ando, J.; Shibuya, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *11*, 1383. (j) Jackson, R. F. W.; Rettie, A. B.; Wood, A.; Wythes, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1719. (k) Schmeck, C.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9927. (l) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363. (m) Madau, A.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 825. (n) Yuasa, Y.; Ando, J.; Shibuya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 793. (o) Graziani, L.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1341. (p) Fehn, S.; Burger, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2001. (q) Panday, S. K.; Langlois, N. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1373. (r) Mazón, A.; Nájera, C.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2167. (s) Maeda, M.; Okazaki, F.; Murayama, M.; Tachibana, Y.; Aoyagi, Y.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 962. (t) Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657. (u) Krasniński, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2019. (v) Holt, K. A.; Swift, J. P.; Smith, M. E. B.; Taylor, S. J. C.; McCague, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1545. (w) Khalaf, J. K.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 387. (x) Chavan, S. P.; Praveen, C.; Sharma, P.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 439. (y) Chandrasekhar, S.; Chandrashekar, G.; Vijeender, K.; Sarma G. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2864. (z) Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607.

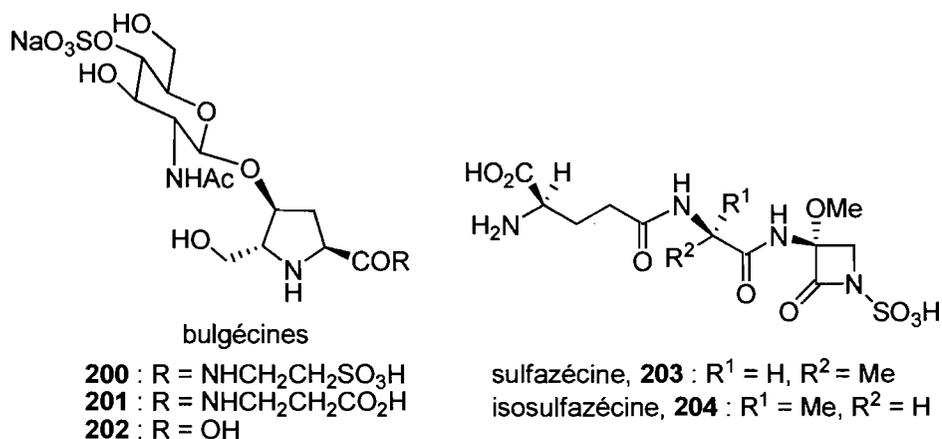


Figure 14. Composés formés par les bactéries *pseudomonas acidophila* et *pseudomonas mesoacidophila*

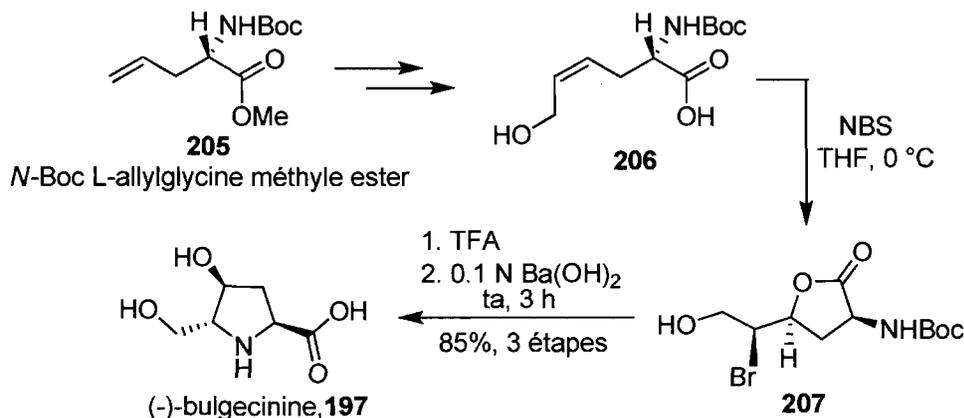
5.3. Synthèses précédentes

5.3.1. Synthèse du groupe d'Ohfune

De nombreuses synthèses totales de la bulgécinine ont été effectuées jusqu'à présent. Une grande majorité d'entre elle est basée sur l'approche « chiron ». ¹²⁰ Cette approche vise à utiliser des synthons chiraux naturellement disponibles afin de construire les centres stéréogéniques de la molécule désirée. Les composés naturels utilisés sont des carbohydrates, des acides aminés, l'acide tartrique ou lactique ou encore certains terpènes. Par exemple, la synthèse rapportée par Ohfune (Schéma 37), ^{119b} débute par la transformation de l'acide aminé L-allylglycine en y ajoutant un alcool allylique pour former le dérivé **206**. Ensuite le groupe a développé une méthodologie de lactonisation diastéréosélective formant le produit **207** de stéréochimie relative *cis*. La déprotection de l'amine suivie de l'ouverture de la lactone en conditions basique provoque la substitution nucléophile de l'atome de brome par l'amine primaire. Ainsi, on retrouve le produit de fermeture par cyclisation « 5-exo-tet » formant directement la (-)-bulgécinine avec un rendement de 85% à partir du substrat **206**. La synthèse comprend 10 étapes avec un rendement global de 36%.

¹²⁰ (a) Hanessian, S. "Total Synthesis of Natural Products - The 'Chiron' Approach", Pergamon Press, Oxford, U.K. 1983. (b) Hanessian, S. *Aldrichimica Acta*, **1989**, 22, 1.

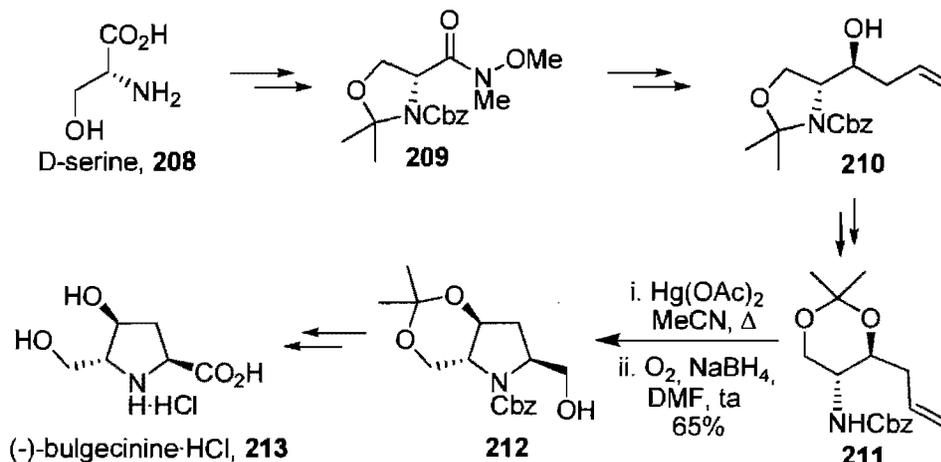
Schéma 37. Synthèse de la (-)-bulgécinine par Ohfuné



L'approche d'Ohfuné a été démontrée comme étant très efficace autant en nombre d'étapes qu'en rendement global. Elle a même été reprise par le groupe de Holt seize années plus tard.^{119v}

5.3.2. Synthèse du groupe de Datta

Un peu moins d'une vingtaine d'années après son isolement, une synthèse de la (-)-bulgécinine a été accomplie à partir de la sérine par le groupe de Datta (Schéma 38).^{119w} L'étape clé, la formation du cycle pyrrolidine **212** s'effectue par une réaction d'aminomercuration. Cette réaction qui est diastéréosélective, requiert néanmoins une quantité stoechiométrique de mercure et donne un rendement moyen de 65%. L'oxydation de l'alcool primaire **212** en acide et la déprotection complète du composé mènent à la (-)-bulgécinine en 12 étapes avec un rendement global de 29%. Cette fois-ci, la séquence a pour inconvénients d'exiger des manipulations plus fréquentes de groupements protecteurs.

Schéma 38. Synthèse de la (-)-bulgécinine-HCl par Datta

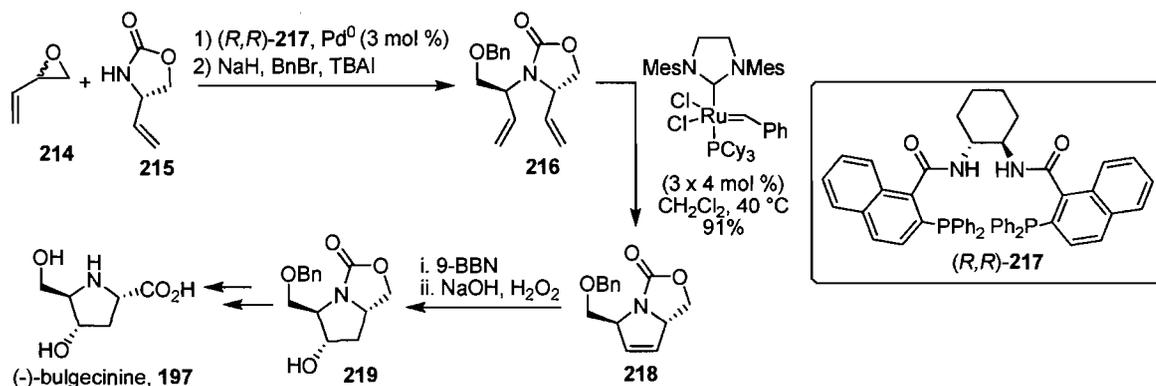
5.3.3. Synthèse du groupe de Trost

Plus récemment, une méthode utilisant une étape clé de catalyse asymétrique a été développée par le groupe de Trost (Schéma 39).^{119z} Cette approche de synthèse est basée sur une méthodologie catalysée au palladium nommée AAA (alkylation allylique asymétrique), également développée par leur groupe de recherche.¹²¹ L'incorporation de la méthode AAA a pour avantage de donner accès à plusieurs composés naturels comprenant un cycle pyrrolidine, mais aussi aux différents diastéréoisomères possibles des positions 2 et 5 du cycle selon le ligand chiral **217** utilisé.¹²² Une fois le composé **216** obtenu, une fermeture de cycle par réaction de métathèse est effectuée avec le catalyseur de Grubbs de première génération. Ensuite, une optimisation de la réaction d'hydroboration a été effectuée pour mener au produit **218** avec d'excellentes régio et diastéréosélectivités. Une séquence de protection et déprotection des alcools suivit de l'oxydation de l'alcool primaire complète la synthèse totale. Le rendement global de cette séquence de 12 étapes est de 18%.

¹²¹ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1. (c) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 593. (d) Trost, B. M.; VanVranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

¹²² Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987.

Schéma 39. Synthèse de la (-)-bulgécinine-par Trost

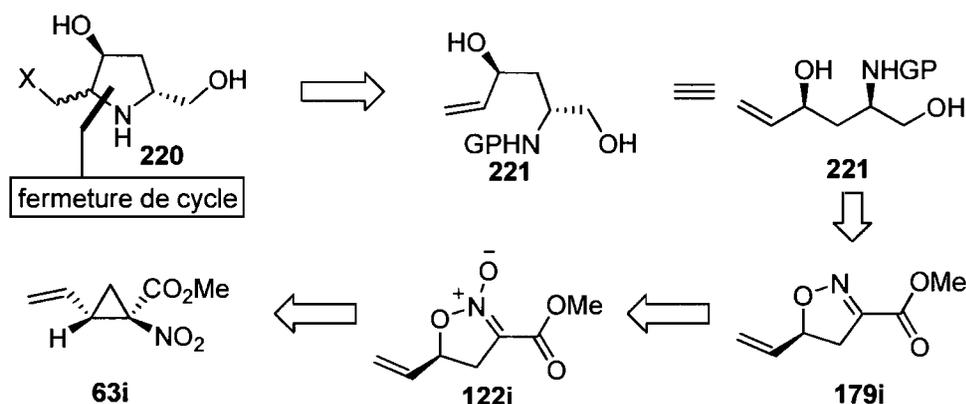


Ces trois synthèses ont été détaillées puisqu'elles figurent parmi les plus élégantes et les plus efficaces. Bien qu'un peu plus laborieuse, celle de Trost est aussi intéressante puisqu'elle compte parmi les rares synthèses utilisant une source de chiralité catalytique.

5.4. Analyse rétrosynthétique de la bulgécinine

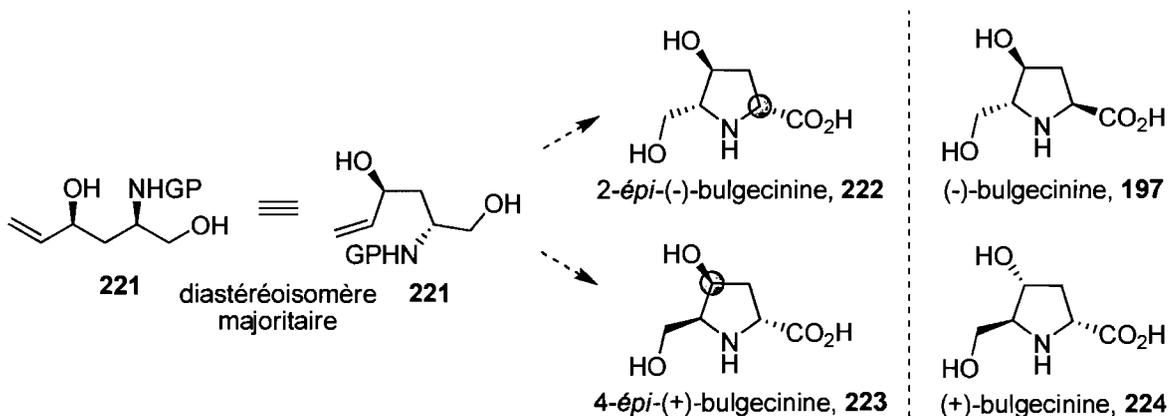
Une façon d'accéder à ces types de composés a été imaginée via une fermeture de cycle intramoléculaire par une attaque nucléophile de l'amine sur une liaison double (Schéma 40). Le substrat aminoalcool **221** pourrait provenir de la réduction et protection de l'isoxazoline vinylique **179i**. L'isoxazoline **179i** pourrait provenir de la réduction de l'isoxazoline *N*-oxydée **122i** qui pourrait être obtenue par la méthodologie d'expansion de cycle du dérivé cyclopropanique énantiomériquement enrichi correspondant **63i**.

Schéma 40. Rétrosynthèse de dérivés pyrrolidines substituées



Malheureusement, cette voie synthétique ne permet pas l'accès direct à la (-)-bulgécinine mais uniquement à la 2-épi-(-)-bulgécinine (222) et la 4-épi-(+)-bulgécinine (223) selon la diastéréosélectivité de l'étape de cyclisation (Schéma 41). Malgré tout, il a été jugé intéressant d'examiner ces approches synthétiques qui pourraient constituer des façons efficaces d'acquérir plus d'information sur les modes d'action de la (-)-bulgécinine, la (+)-bulgécinine et leurs épimères.

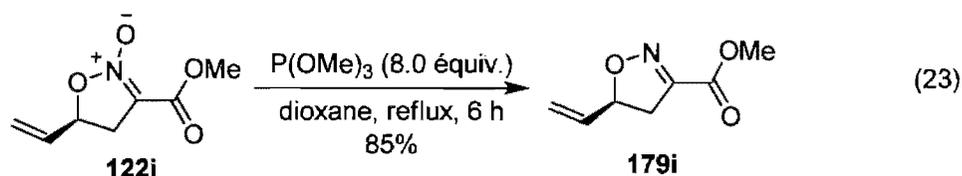
Schéma 41. Isomères possibles de la bulgécinine



5.5. La synthèse

5.5.1. La formation de l' aminoalcool

Tout d'abord, la séquence de réduction déjà développée au Schéma 35, a été appliquée au substrat vinylique **122i** (éq. 23). Comme auparavant, l'isoxazoline *N*-oxydée **122i**, a été réduite en présence d'un excès de triméthylphosphite pour mener à l'isoxazoline vinylique **179i** avec un rendement isolé de 85%.



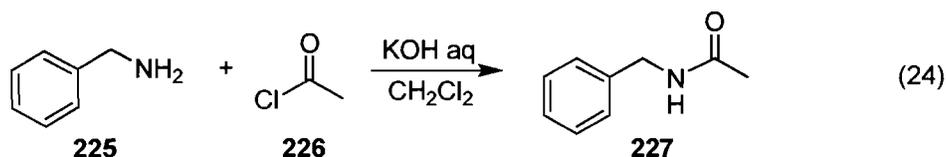
La réduction de l'isoxazoline vinylique **179i** a été possible en utilisant le même agent réducteur qu'auparavant soit, le tétrahydruure d'aluminium et de lithium, et la protection subséquente de l'amine primaire formée avec le groupement désiré. Cette fois-ci, afin d'augmenter l'acidité de l'amine, et à la fois faciliter la cyclisation, un groupement tosylole a été utilisé comme groupement protecteur. Mais avant d'explorer en détail la réaction de cyclisation il était nécessaire de trouver des conditions réactionnelles de tosylation de l'amine en milieu aqueux.

En effet, suite au parachèvement des sels d'aluminium formés lors de la réduction de l'isoxazoline, l' aminoalcool correspondant se retrouve dans la phase aqueuse.¹²³ Son extraction n'est pas possible sans occasionner de grandes pertes de rendement puisque l' aminoalcool non-protégé est très soluble dans l'eau. Afin d'augmenter sa solubilité dans les solvants organiques, il est souhaitable de protéger l'amine primaire avant l'extraction du milieu aqueux, immédiatement après le parachèvement des sels d'aluminium.

¹²³ Le parachèvement des sels d'aluminium après une réduction avec le tétrahydruure d'aluminium lithium a été performé selon : (a) Paquette, L. A.; Gardlik, J. M.; McCullough, K. J.; Samodral, R.; DeLuca, G.; Ouellette, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7649. (b) Paquette, L. A.; Gardlik, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5016.

5.5.2. Tosylation

En 1884, la formation d'un amide à partir d'une amine et d'un chlorure d'acyle en milieu bisphasique a été étudiée par Carl Schotten et Eugen Baumann (éq. 24).¹²⁴ Ils ont observé que lorsque l'amine effectue une première attaque sur le chlorure d'acyle, un équivalent de HCl est produit. Au fur et à mesure que la réaction progresse, ces équivalents de HCl acidifient le milieu et protonnent l'amine primaire **225** l'empêchant de réagir. Afin de favoriser la complétion de la réaction, on ajoute une base en milieu aqueux qui neutralise l'équivalent de chlorure d'hydrogène formé alors que les réactifs demeurent dans la phase organique.

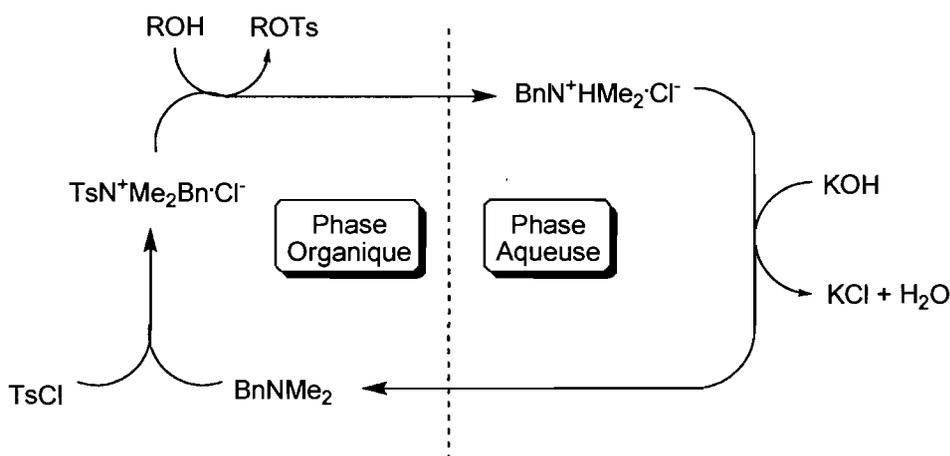


Une version plus récente de cette réaction a été élaborée par Tanabe.¹²⁵ La méthodologie est basée sur le même principe que Schotten-Baumann et permet la tosylation et métylation d'alcools catalysés par une amine tertiaire dans l'eau (Schéma 42). Le groupe suggère que l'amine tertiaire active d'abord le chlorure de tosylo dans la phase organique, puis l'alcool effectue une attaque nucléophile sur le tosylo et forme l'hydrochlorure d'amine. Ce sel sera soluble dans la phase aqueuse où il sera neutralisé par un équivalent d'hydroxyde de potassium pour former du chlorure de potassium et de l'eau. L'amine tertiaire sera alors régénérée sous sa forme neutre dans la phase organique.

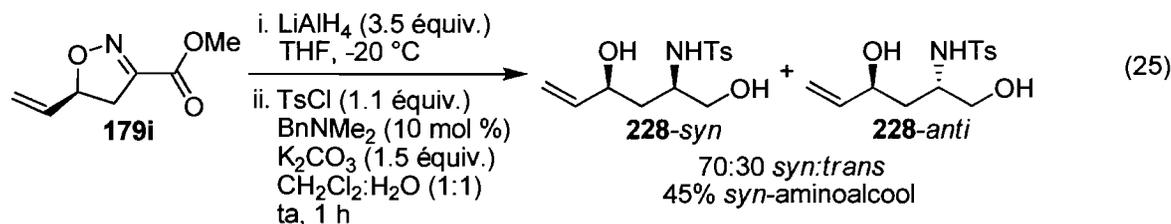
¹²⁴ (a) Schotten, C. *Ber.* **1884**, *17*, 2544. (b) Baumann, E. *Ber.* **1884**, *19*, 3218. (c) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 5th ed, 2001, p. 482.

¹²⁵ Morita, J.-I.; Nakatsuji, H.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Green Chem.* **2005**, *7*, 711.

Schéma 42. La réaction de tosylation d'un alcool selon la méthode Schotten-Baumann



Les conditions ont été testées sur l'isoxazoline **179i** et suite à sa réduction, la tosylation de l'amine primaire était complétée en 30 minutes fournissant 45% de rendement isolé du diastéréoisomère *syn* majoritaire (**228-syn**, éq. 25).



Ayant le motif aminoalcool en main, il fallait maintenant étudier les diverses stratégies de cyclisation efficaces afin de former le cycle pyrrolidine désiré.

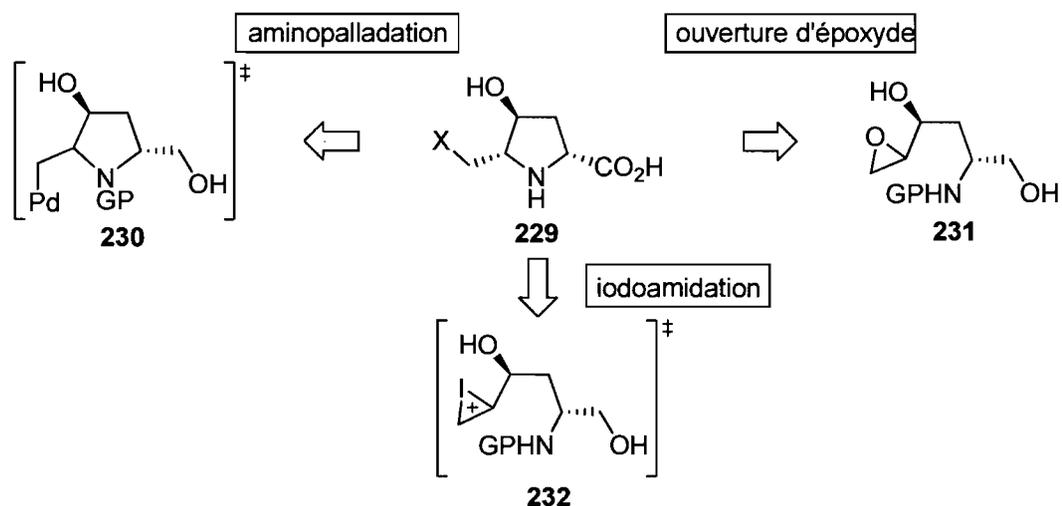
5.5.3. Cyclisation

Parmi les différentes stratégies de cyclisation envisagées, trois ont été retenues : l'ouverture d'époxyde intramoléculaire,¹²⁶ l'aminopallation¹²⁷ et l'iodoamidation¹²⁸ (Schéma 43).

¹²⁶ Pour une revue des utilisations d'époxydes dans des synthèses de molécules complexes, voir: Yudin, A. K. (ed.) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2006, 492 p.

¹²⁷ Pour des travaux pionniers en synthèse d'hétérocycles, voir : (a) Hegedus, L. S. *J. Mol. Catal.* **1983**, *19*, 201. (b) Wolfe, J. P.; Thomas, J. S. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 625. (c) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. (d) Tietze, L. F.; Sommer, K. M.; Zingrebe, J.; Stecker, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 257.

Schéma 43. Différentes stratégies de cyclisation

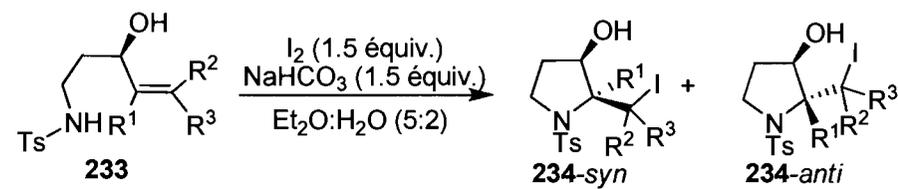


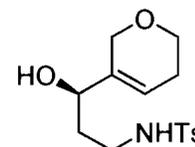
La cyclisation par l'ouverture intramoléculaire de l'époxyde **231** était intéressante, mais représentait un défi supplémentaire quant à la diastéréosélectivité de la réaction d'époxydation.¹²⁹ De nombreux efforts ont été déployés à la fois, pour l'ouverture de l'époxyde et pour sa formation, mais ceux-ci ont mené à des résultats insatisfaisants. D'autre part, la cyclisation par la réaction d'aminopalladation oxydative était une approche d'autant plus attirante puisqu'elle permettait également l'installation de l'alcool primaire lors de la cyclisation.¹³⁰ Cette dernière méthode n'avait cependant aucun précédent rapporté dans la littérature pour des substrats portant des groupements fonctionnels tels que des alcools libres **230**. Après plusieurs essais de conditions réactionnelles, la méthode a été délaissée faute de résultats satisfaisants. Finalement, la cyclisation par la réaction d'iodoamidation a été envisagée. La méthode semblait prometteuse puisque de très bonnes régio- et diastéréosélectivités avaient été rapportées par Tamaru et Yoshida pour des substrats similaires (Tableau 17).

¹²⁸ Tamaru, Y.; Kawamura, S.-I.; Bando, T.; Tanaka, K.; Hojo, M.; Yoshida, Z.-I. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5491.

¹²⁹ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

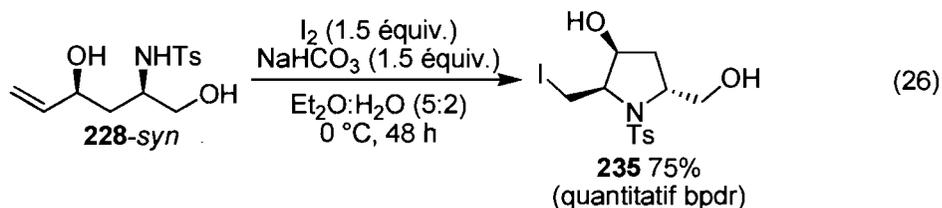
¹³⁰ Pour des exemples d'aminopalladation oxydative, voir : (a) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994. (b) Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690. (c) Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246. (d) Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6328.

Tableau 17. Formation de pyrrolidine par iodoamidation de Tamaru, Yoshida et coll.


entrée	substrat	temps (h)	T (°C)	ratio <i>syn:anti</i> ^a	rendement ^b
1	R ¹ , R ² , R ³ = H	4	-5	96:4	86
2	R ¹ , R ² = H; R ³ = Me	4	-5	95:5	91
3	R ¹ , R ² = H; R ³ = Ph	24	ta	97:3	86
4	R ¹ = Me; R ² , R ³ = H	1	ta	86:14	95
5	R ¹ = Me; R ² , R ³ = H	5	-5	92:8	78
6		12 jours	ta	95:5	76
7	R ¹ = H; R ² , R ³ = Me	40	ta	52:48	53 ^c

a) Déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. b) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice. c) Calculé sur 42% de conversion.

La réaction a été reproduite sur le substrat désiré **228-syn** (éq. 26) à 0 °C pour mener à un seul produit avec 75% de rendement isolé. Le temps de réaction, la température ainsi que les équivalents d'iode ont été variés afin d'augmenter le rendement de la réaction. Malheureusement lorsque la température de la réaction a été élevée à température ambiante la quantité de pyrrolidine **235** isolée n'a pas augmenté et il semble qu'un produit d'élimination ait été formé. Conjointement, lorsque le temps de réaction ou les équivalents d'iode ont été augmentés, le diastéréoisomère de cyclisation *anti* a apparemment été formé sans variation du rendement de la réaction.



Afin de mieux comprendre l'excellente diastéréosélectivité de la réaction, les différents

états de transition possibles ont été examinés. Mais tout d'abord afin d'analyser les différentes demandes énergétiques de ces états de transition, les principaux facteurs à tenir compte sont les tensions allyliques présentes (Figure 15).¹³¹ Deux groupements étaient susceptibles de générer de la tension allylique pour le substrat **228** soit : le tosylamide, et l'iodonium représentés dans leur différentes conformations à la Figure 15.

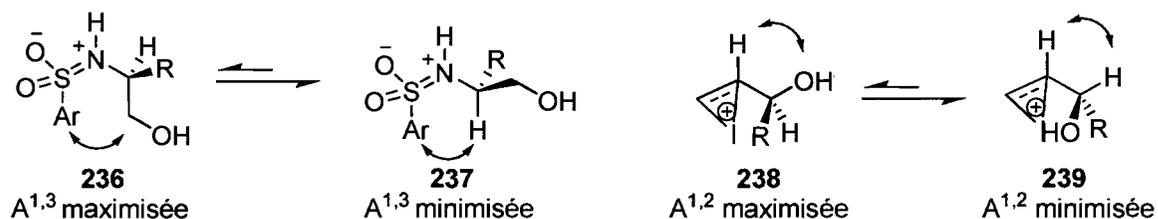
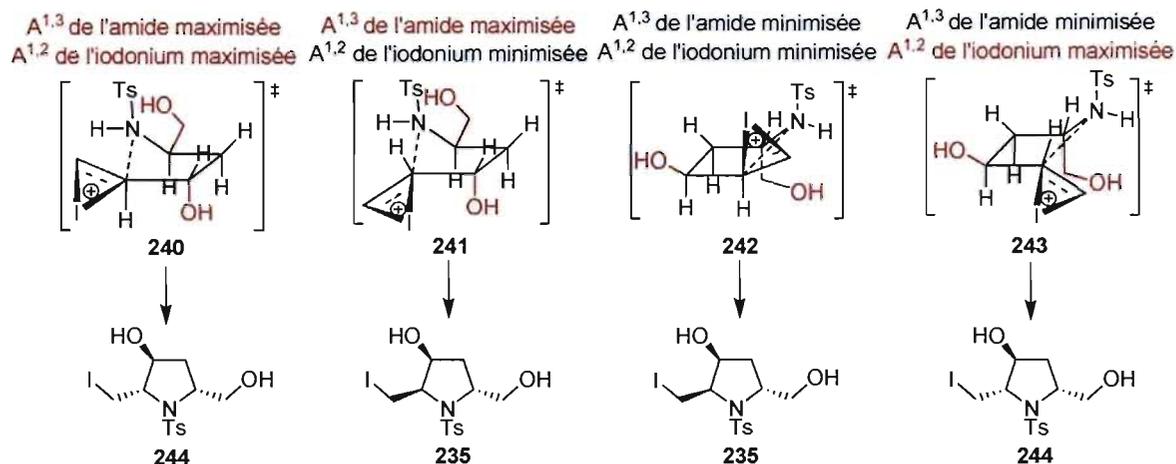


Figure 15. Différentes conformations possibles des groupements tosylamide et iodonium

Pour le tosylamide, la conformation la plus élevée en énergie lors de la cyclisation est lorsque le groupement CH_2OH est éclipsé par le groupement aryle. La tension allylique 1,3 ($A^{1,3}$) est alors maximisée dans le conformère **236**. Dans le cas de l'iodonium, la conformation défavorisée, plus élevée en énergie lors de la cyclisation, est celle où le groupement OH est éclipsé par l'atome d'hydrogène en position 2. La tension allylique 1,2 ($A^{1,2}$) est alors maximisée dans le conformère **238**. Dans ces deux exemples, les conformations les plus favorisées, les plus basses en énergie, sont celles où le plus petit groupement est éclipsé par le substituant, soit l'aryle pour la $A^{1,3}$ et l'atome d'hydrogène pour la $A^{1,2}$ (**237** et **239**).

¹³¹ Pour une discussion sur les différentes tensions allyliques. (a) Allinger, N. L.; Hirsch, J. A.; Miller, M. A.; Tyminski, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5773. (b) Wiberg, K. B.; Martin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5035. (c) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

Schéma 44. Différents états de transition de l'iodoamidation



En modifiant la face d'attaque de l'azote ainsi que la conformation de l'iodonium, quatre états de transition différents sont possibles (Schéma 44). Dans le premier cas représenté **240**, les deux types de tensions allyliques possibles, la A^{1,2} et la A^{1,3} sont maximisées. Dans le deuxième cas, **241**, la tension allylique de l'amide est toujours maximisée, mais celle de l'iodonium est minimisée. Cette fois-ci, le proton de l'iodonium en position 2 est aligné avec le proton en position allylique. Dans cette conformation, l'iodonium est également aligné avec le lien C-O en position allylique (**246**, Figure 16). Il n'est pas faux de croire que l'électronégativité de l'oxygène allylique active électroniquement l'iodonium en appauvrissant sa LUMO, le rendant donc plus réactif.

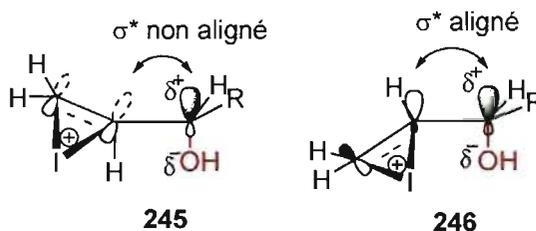


Figure 16. Représentation des différentes conformations possibles des orbitales moléculaires des intermédiaires iodonium **245** et **246**

Dans le troisième état de transition possible, **242**, représenté au Schéma 44, la A^{1,3} de l'amide est minimisée tout comme la A^{1,2} de l'iodonium. Cela faisant, l'iodonium est plus pauvre en électrons et plus réactif puisqu'il est aligné avec le lien C-O allylique. C'est

l'état de transition le plus bas en énergie. Finalement, dans le dernier cas, **243**, la $A^{1,3}$ de l'amide est minimisée mais pas la $A^{1,2}$ de l'iodonium. Ces analyses théoriques ont été corroborées par l'apparition du diastéréoisomère **244** lorsque la température du milieu réactionnel a été augmentée.

La réaction a également été effectuée sur le diastéréoisomère minoritaire **228-anti** pour mener au produit de cyclisation **247-syn** également. Celui-ci étant plus cristallin, sa configuration absolue a pu être déterminée par analyse cristallographique (Figure 18).

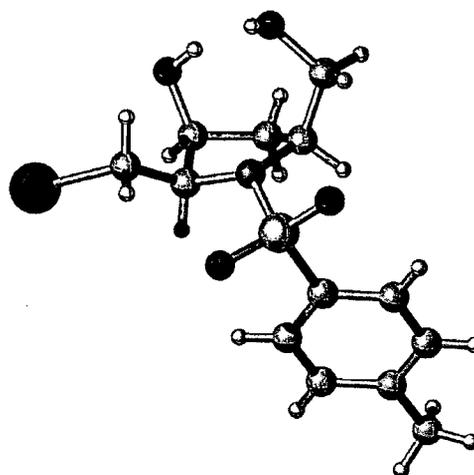


Figure 18. Représentation cristallographique de **247**

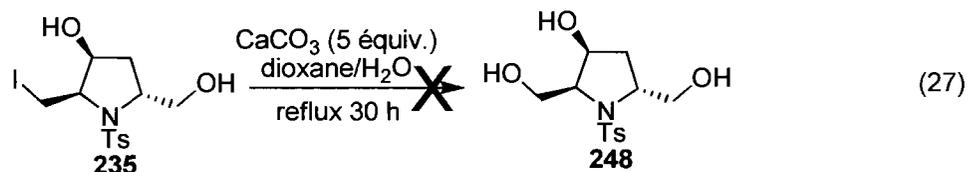
Ainsi, la relation *syn* entre les alcools et l'iode a pu être confirmée. La proximité et l'orientation des deux alcools suggèrent également la présence d'un pont hydrogène entre ceux-ci, tout au moins à l'état cristallin.

5.5.4. Travaux vers les dernières étapes de la synthèse

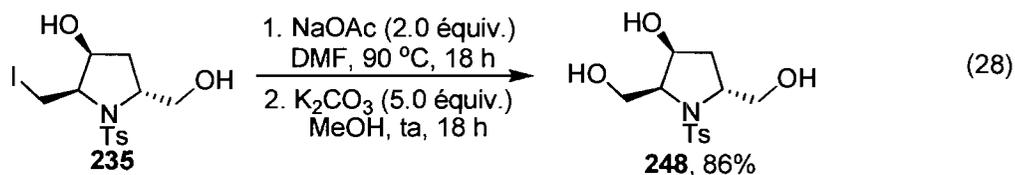
Ayant le cycle pyrrolidine iodé en main, l'installation du groupement hydroxyle a donc été entamée. Tout d'abord, il est bien connu que l'iode est, de tous les halogénures, le meilleur nucléofuge. La substitution d'un iode primaire par un groupement hydroxyle ou alcoolate semble donc possible. Quelques précédents ont été rapportés dans la littérature pour la

substitution d'un halogénure sur un carbone primaire par un groupement hydroxyle.¹³²

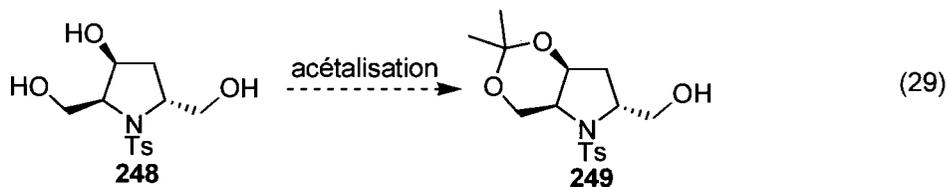
L'un d'entre eux utilise un excès de carbonate de calcium dans une solution bisphasique d'eau et de dioxane en chauffant à reflux. Sur le substrat **235** (éq. 27), ces mêmes conditions ont mené à la formation d'un produit secondaire inconnu.



Afin de résoudre ce problème, il a été envisagé d'utiliser l'équivalent d'un groupement hydroxyle protégé, l'acétate de sodium. Une simple saponification de l'acétate résultant a été effectuée pour mener au triol **248** désiré (éq. 28) avec 86% de rendement pour les deux étapes.



Il ne reste plus que l'oxydation de l'alcool à l'acide en position 1 avant de compléter la synthèse de la 4-*epi*-(+)-bulgécinine (**223**) (Schéma 39). Pour se faire, des efforts ont été déployés afin de protéger le diol **248** à acétal **249** (éq. 29). Quelques résultats préliminaires ont été obtenus, mais malheureusement la synthèse reste jusqu'à présent incomplète.

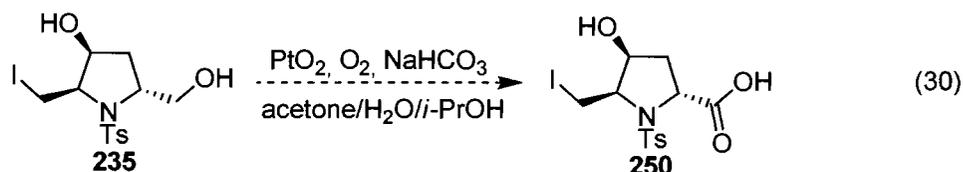


¹³² (a) Ji, J.; Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1160. (b) Cohen, T.; Solash, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *27*, 2513. (c) Udding, A. C.; Wynberg, H.; Strating, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *55*, 5719.

5.6. Conclusions

Bien que la synthèse totale de la 4-*epi*-(+)-bulgécinine n'ait pas été complétée, une importante portion de la synthèse a été réalisée. L'étape clé de cyclisation a été démontrée comme efficace, appuyée par une excellente diastéréosélectivité et un bon rendement, et l'utilité de la méthodologie d'expansion de cycle stéréosélective a été validée.

Afin de compléter la synthèse de la 4-*epi*-(+)-bulgécinine, il reste encore à réaliser la protection du diol en acétal puis l'oxydation de l'alcool primaire restant à l'acide correspondant. La fin de la synthèse semble prometteuse puisque plusieurs précédents tirés de la littérature rapportent différentes conditions d'oxydation sur des substrats similaires.^{133,119u,w}



D'autre part, l'oxydation chimiosélective de l'alcool primaire **235** pourrait être tentée en présence d'oxyde de platine et d'oxygène gazeux directement après la réaction de cyclisation pour éviter quelques étapes à la synthèse (éq. 30). Mise à part la formation de l'acide, quelques étapes gagneraient à être peaufinées. La substitution nucléophile de l'iode par l'acétate de sodium forme des sous-produits non identifiés qui semblent provenir d'une réaction de polymérisation diminuant les rendements.

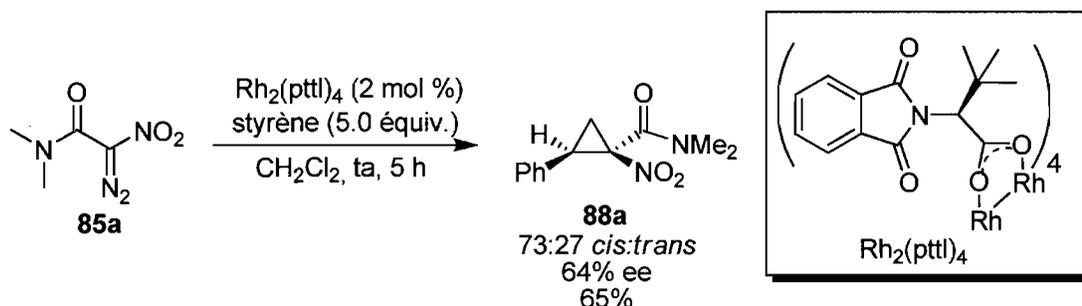
¹³³ (a) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564.

CHAPITRE 6 : CONCLUSION GÉNÉRALE

6.1 Sommaire et conclusion

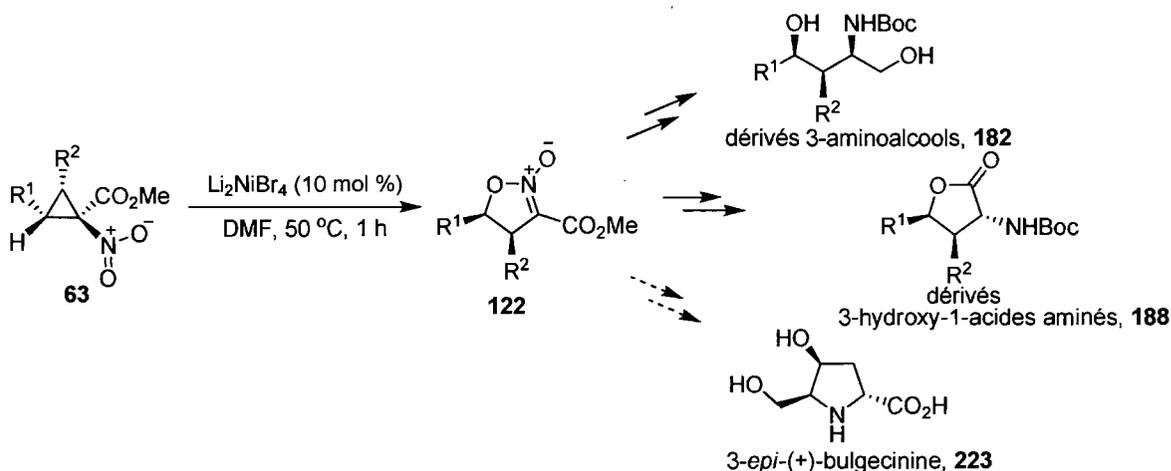
Dans la première partie de ce mémoire, des efforts vers la synthèse de (*cis*)-nitrocyclopropanecarboxamides énantiométriques ont été détaillés. L'optimisation de la synthèse des produits de départ une méthode diastérosélective a d'abord été étudiée. La réaction a mené à d'excellentes sélectivités vers le *N,N*-diméthyle (*cis*)-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxamide mais avec des rendements décevants de 37%. Des efforts ont été déployés sur l'optimisation du transfert de dérivés diazoïques puis des progrès vers une méthode de cyclopropanation asymétrique employant des catalyseurs de rhodium chiraux ont été réalisés (Schéma 43). Un plafond de 64% d'excès énantiomères secondés par des excès diastéréomères de 46% et un rendement de 65% ont été atteints.

Schéma 45. Synthèse asymétrique de *N,N*-diméthyle (*cis*)-1-nitro-2-phénylcyclopropanecarboxamide



Dans la deuxième partie de ce mémoire ont été élaborées les différentes propriétés physiques des dérivés cyclopropaniques et leur utilité en synthèse organique. Plusieurs exemples de leur potentiel synthétique ont été décrits. Un regard plus particulier a été accordé aux nitrocyclopropanecarboxylates et à leur caractère électrophile.

Schéma 46. Résumé des applications de la méthodologie d'expansion de cycle des 1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle



Au quatrième chapitre, les détails de l'optimisation de la réaction d'expansion de cycle avec rétention de stéréochimie ont été élaborés. La méthode emploie une quantité catalytique de bromure pour mener à des isoxazoline *N*-oxydées possédants des excès énantiomères allant de 92 à au-delà de 99% (Schéma 44). Dans la majorité des cas les rendements obtenus sont très satisfaisants soit de 82 à 95%. Le mécanisme réactionnel a été détaillé et appuyé par une analyse cristallographique démontrant la stéréochimie absolue du produit formé. Une application synthétique de la méthodologie a aussi été élaborée, soit la formation de dérivés 3-hydroxy-1-acides aminés chiraux. La méthode a également été appliquée aux substrats aliphatiques via réaction de métathèse suivie d'une hydrogénation.

Dans le cinquième chapitre, des efforts ont été ciblés vers la synthèse totale de la 4-épi-(+)-bulgécinine afin de démontrer le pouvoir synthétique de la réaction d'expansion de cycle précédemment développée. La provenance ainsi que les propriétés biologiques du produit naturel, la (-)-bulgécinine, ont d'abord été développées puis l'analyse rétrosynthétique a été schématisée. Les différentes stratégies de cyclisations envisagées ont brièvement été décrites suivies d'une analyse des différents produits possibles lors de la cyclisation par iodoamidation. Finalement les efforts encourus jusqu'au produit pyrrolidine polyhydroxylé ont été détaillés ainsi qu'une brève perspective pour la complétion future de la synthèse.

6.2 Travaux futurs

Bien que les travaux aient beaucoup avancés, il demeure néanmoins encore de nombreux aspects à optimiser pour la synthèse asymétrique catalytique de nitrocyclopropanecarboxamides. Dans un premier temps, il serait intéressant d'examiner le niveau d'induction chirale de plusieurs autres familles de ligands lors de la cyclopropanation du *N,N*-diméthyle 1-nitro-1-diazocarboxamide (**85a**). Quelques exemples de dimères de rhodium chiraux intéressants sont représentés à la Figure 19.

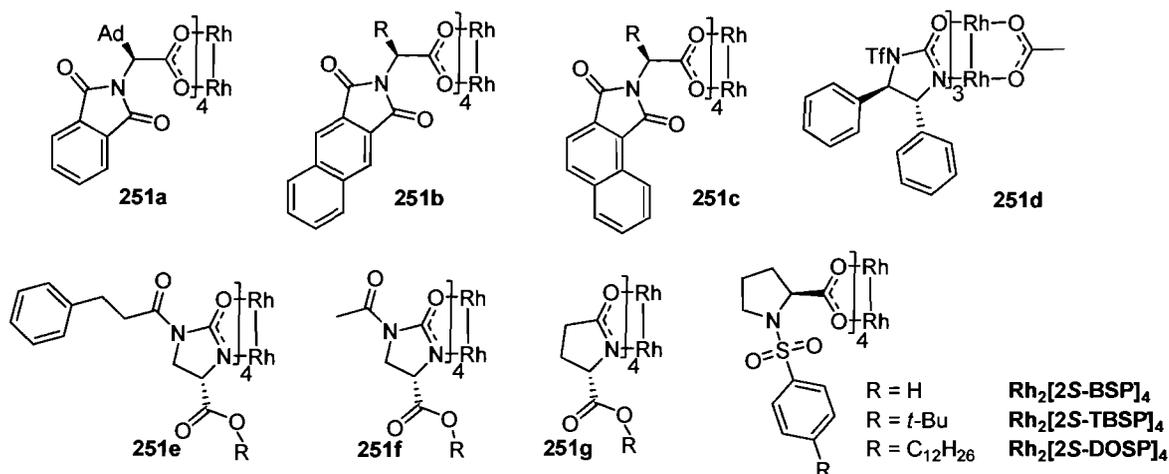


Figure 19. Différents dimères de rhodium chiraux

Il serait également important d'obtenir le dérivé diazoïque **85b** avec une grande pureté afin de vérifier si son instabilité est due aux traces d'amide trifluorométhanesulfonique présentes observées sur le spectre RMN ^1H (Figure 5). Par ailleurs il serait intéressant de tester l'influence de différents dérivés de l'amide **85c** et **85d** (Figure 20).

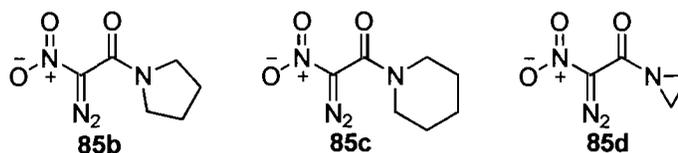
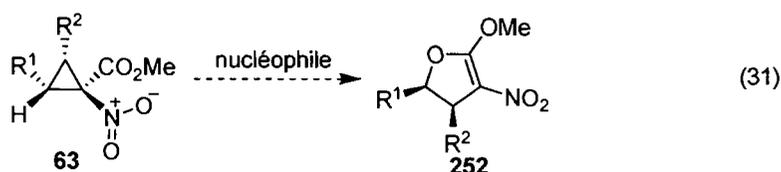


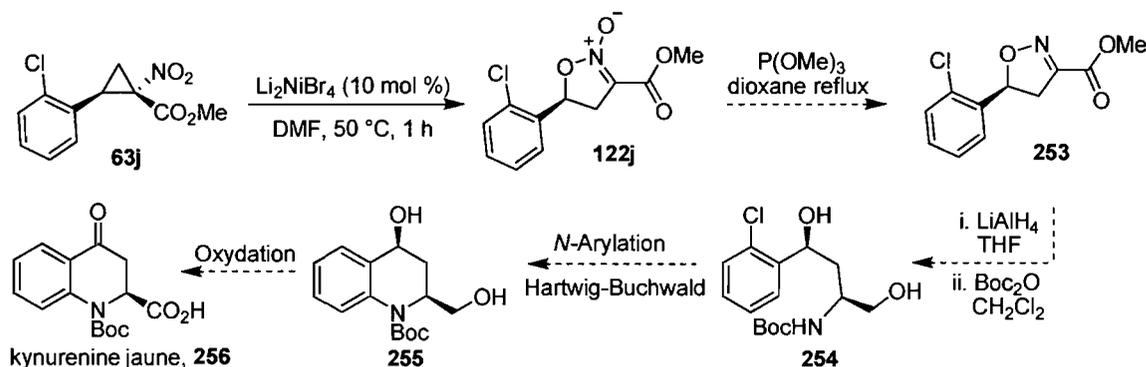
Figure 20. Variation des substituants de l'amide des 1-nitro-1-diazocarboxamides

Pour le deuxième projet d'expansion de 1-nitrocyclopropanecarboxylates de méthyle énantiométriques, il serait intéressant de procéder à la réaction d'expansion avec une quantité catalytique de phosphines trisubstituées (ex : PPh_3). De plus, le sous-produit formé en présence de DMAP n'a pu être identifié. Enfin, il serait pertinent d'explorer davantage cette réaction afin de savoir si le produit de cyclisation par l'énolate d'ester est accessible (**252**, éq. 31).



Une autre application intéressante de la méthodologie d'expansion de cycle serait la synthèse de dérivés tétrahydroquinolines chiraux (Schéma 47).¹³⁴ Ceux-ci peuvent être obtenus via la même séquence de réduction jusqu'à l'aminoalcool **254** suivie de l'étape clé, une *N*-Arylation de Hartwig-Buchwald intramoléculaire. L'oxydation des alcools mène ensuite à la kynurénine jaune (**256**) qui constitue la pigmentation jaune de plusieurs papillons et araignées.¹³⁵

Schéma 47. Approche synthétique vers la kynurénine jaune



¹³⁴ Pour des exemples de synthèses de tétrahydroquinolines variées, voir: (a) Mofimoto, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10631. (b) Kobayashi, K.; Nakahashi, R.; Shimizu, A.; Kitamura, T.; Morikawa, O.; Konishi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1547. (c) Talukdar, S.; Chen, C.-T.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148. (d) Sundararajan, G.; Prabakaran, N.; Varghese, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1973. (e) Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801. (f) Goujon, J.-Y.; Zammattio, F.; Chrétien, J.-M.; Beaudet, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4037. Pour une revue, voir : (g) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.

¹³⁵ Tokuyama, T.; Senoh, I. S.; Sakan, T.; Brown, K. S.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1017.

CHAPITRE 7 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards.¹³⁶ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products et Akzo Nobel Chemicals et sont de « qualité réactif ou technique ». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standards.¹³⁷ Les solvants usuels proviennent de VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclairée sur gel de silice, HPLC 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 ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de p-anisaldehyde dans l'éthanol 95%, solution de vaniline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies éclairées sur silice sont effectuées selon la procédure de W. C. Still¹³⁸ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou SiliCycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H, et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-300 (300MHz et 75 MHz) et AV-500 (600

¹³⁶ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.

¹³⁷ Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

¹³⁸ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

MHz et 150 MHz) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle δ et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.¹³⁹ L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, oc = octuplet, no = nonuplet, dc = decuplet, m = multiplet et br = large), de la ou des constante(s) de couplage, et de l'intégration. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre.¹⁴⁰ Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, 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 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur UV. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r)). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un GC Agilent, utilisant l'hydrogène comme gaz porteur (63 psi) et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, la température, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r)).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des

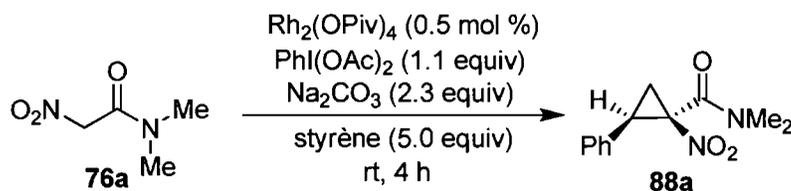
¹³⁹ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

¹⁴⁰ (a) Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096. (b) Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014.

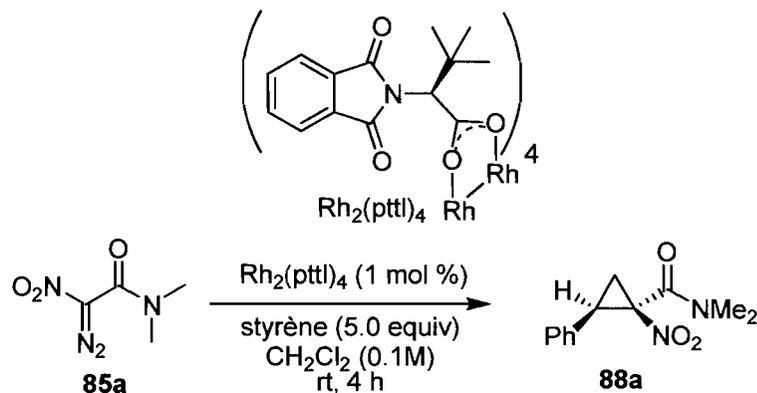
composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute ou de basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ES, FAB, MAB ou APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius 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 seront décrits à l'Annexe 1. Certains produits jugés pertinents seront aussi rapportés par la même occasion. Par ailleurs, en accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation sera décrite en anglais afin d'être conforme avec les articles en voie de publication.

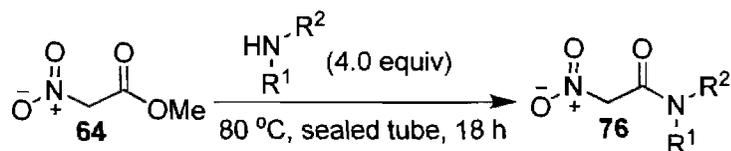
**ANNEXE 1 : MODES OPÉRATOIRES ET CARACTÉRISATION DES
COMPOSÉS PERTINENTS ET NOUVEAUX**



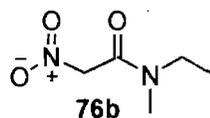
(1R,2R)-N,N-dimethyl-1-nitro-2-phenylcyclopropanecarboxamide (88a). In a 5.0 mL round-bottom flask were combined the nitroacetamide **76a** (60.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv), the diacetoxyiodobenzene (161.0 mg, 0.50 mmol, 1.1 equiv), the Na_2CO_3 (110.7 mg, 1.04 mmol, 2.3 equiv), the styrene (260 μL , 2.27 mmol, 5.0 equiv) and the $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ (1.4 mg, 0.0023 mmol, 0.5 mol %) and the reaction mixture was allowed to stir for 4 h at room temperature. The crude mixture was partitioned between H_2O (10 mL) and CH_2Cl_2 (20 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3X20 mL). Organic fractions were combined and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After filtration and concentration a brown oil was obtained. The crude product was purified by flash chromatography using 1:1 EtOAc/Hexanes as eluting solvent to give pure cyclopropane **88a**. White solid (39.0 mg, 37%): m.p. 84-86 $^\circ\text{C}$; R_f 0.47 (100% EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.28 (m, 5H, CH Ar), 3.61 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, CHPh), 3.08 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.05 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.84 (dd, $J = 6.7$ 9.5 Hz, 1H, CH_2), 1.88 (dd, $J = 6.7$ 9.8 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 131.7, 129.0 (2C), 128.6, 128.4, 73.1, 36.8, 36.2, 34.1, 31.7, 19.8, IR (neat) 2955, 2839, 1733 (C=O), 1609, 1514, cm^{-1} ; HRMS (IE) Cald. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.1077 m/z , Found 235.1071 m/z .



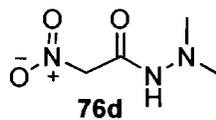
(1R,2R)-N,N-dimethyl-1-nitro-2-phenylcyclopropanecarboxamide (88a). In a 1.5 mL μ wave vial was added the $\text{Rh}_2(\text{pttl})_4$ (2.2 mg, 0.0017 mmol, 1 mol %) to a solution of the styrene (100 μL , 0.870 mmol, 5.0 equiv) in 1.73 mL of DCM. The vial was sealed and purged with argon. The diazo **85a** was diluted in 1.0 mL of DCM and added over 1 h with a syringe pump apparatus. The reaction was allowed to stir for another hour after completion of the addition. The crude product was directly purified by flash chromatography using 1:1 EtOAc:Hexanes as eluting solvent to give pure cyclopropane **88a**. White solid (39.0 mg, 37%): m.p.84-86 $^\circ\text{C}$; R_f 0.47 (100% EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.28 (m, 5H, CH Ar), 3.61 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, CHPh), 3.08 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.05 (s, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.84 (dd, $J = 6.7$ 9.5 Hz, 1H, CH_2), 1.88 (dd, $J = 6.7$ 9.8 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 131.7, 129.0 (2C), 128.6, 128.4, 73.1, 36.8, 36.2, 34.1, 31.7, 19.8, IR (neat) 2955, 2839, 1733 (C=O), 1609, 1514, cm^{-1} ; HRMS (IE) Cald. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.1077 m/z , Found 235.1071 m/z . SFC (Chiralpak AD-H, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 150 bar) t_r 3.72 min (minor enantiomer), t_r 4.46 min (major enantiomer).



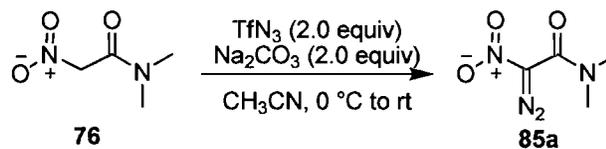
General procedure for the formation of nitroacetamide derivatives. In a sealed tube the freshly distilled amine (4.0 equiv) was added slowly to the methyl nitroacetate (**64**) (1.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv). The reaction was heated to 80 °C for 18 h. After which, the reaction was cooled to room temperature and the crude mixture was directly purified by flash chromatography to give pure nitroacetamide **76**.



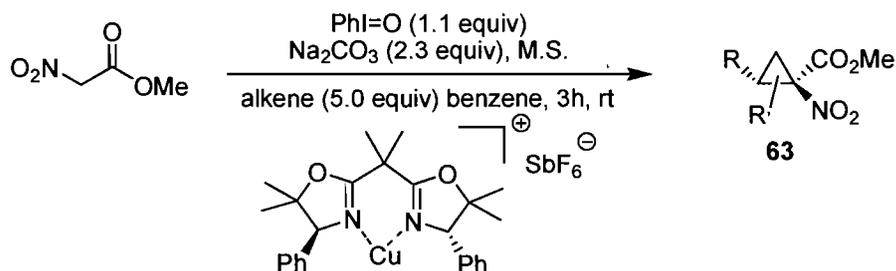
N-ethyl, N-methyl-2-nitroacetamide (76b) Pale yellow oil (696 mg, 56%): R_f 0.47 (100% EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ as a mixture of rotamers 5.32 (s, 1H, O_2NCH_2), 5.31 (s, 1H, O_2NCH_2), 3.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 3.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 2.99 (s, 1.5H, NCH_3), 2.96 (s, 1.5H, CH_3), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, CH_2CH_3), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 77.8, 45.3, 44.1, 35.2, 34.0, 14.2, 12.8; IR (neat) 2977, 2937, 1658 (C=O), 1554, 1377, cm^{-1} ; HRMS (IE) Calcd. for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 147.0764 m/z , Found 147.0765 m/z .



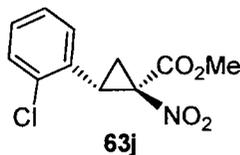
***N,N'*-dimethyl-2-nitroacetohydrazide (76d)** White solid (621.2 mg, 50%): m.p. 138-140 °C; R_f 0.32 (100% EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (brs, 1H, NH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 2.57 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), (75 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 49.1, 47.7, 44.5; IR (neat) 2967, 1713 (C=O), 1554, 1371, cm^{-1} ; HRMS (IE) Cald. for $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 170.0536 m/z , Found 170.0532 m/z .



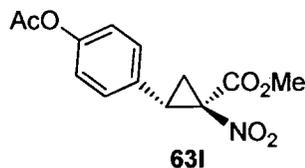
2-diazo-*N,N*-dimethyl-2-nitroacetamide (85a). To a biphasic solution of the nitrocarboxamide **76** (50.0 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv) in 1.0 mL of MeCN and a solution of 0.5M of TfN₃ in hexanes (1.54 mL, 0.76 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C was added the Na₂CO₃ (80.6 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv) portionwise. Water (2 drops) was added to help solubilize the base. The reaction mixture was allowed to stir while warming up to room temperature for 4 h. Solvents were removed by evaporation under reduced pressure and the crude product was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with 3X15 mL of EtOAc. Organic fractions were combined and dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and concentration the crude product was obtained as a red oil. The crude product was purified by flash chromatography using 20% EtOAc/Hexanes to 1/1 EtOAc/Hexanes as eluting gradient. The pure product was obtained as a yellow oil. (26.0 mg, 43%): *R_f* 0.20 (70% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 125.5, 38.1, 37.6; IR (neat) 2933, 2130 (N₂), 1643 (C=O), 1492, 1303 cm⁻¹.



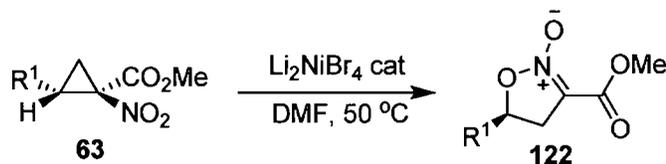
General procedure for the asymmetric Cu(I)-catalyzed cyclopropanation of styrene derivatives with in situ generated ylide. CuCl (2.5 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), AgSbF₆ (10.3 mg, 0.030 mmol, 6 mol %) and bis(oxazoline) **68b** (11.7 mg, 0.030 mmol, 6 mol %) were weighed in the glove box and charged together in a 20 mL vial. After removal from the glove box, the vial was recovered with aluminium foil and benzene (5 mL) was added. The solution was allowed to stirred for 1 hour, after which styrene (2.5 mmol, 286 μL , 5 equiv) was added to catalyst solution. Meanwhile, PhI=O (121.1 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv), Na₂CO₃ (122 mg, 1.15 mmol, 2.3 equiv) and molecular sieves (approx. 110 mg) were weighed and charged in a vial in the glove box. After removal the solids were quickly transferred to the catalyst solution followed by the methyl nitroacetate (60.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was then quenched with water (5 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and concentration the crude product was obtained as an oil. Purification by flash chromatography afforded pure 1-nitrocyclopropylcarboxylate **63**, which was then submitted to SFC or GC analysis for enantioselectivity determination.



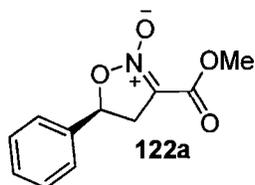
(1R,2S)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-1-nitrocyclopropanecarboxylate (63j) Colorless oil (56.4 mg, 44%): R_f 0.30 (10% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -95 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, 1H, CH Ar), 7.31-7.22 (m, 2H, CH Ar), 7.12-7.09 (m, 1H, CH Ar), 3.87 (t, J = 13.56 Hz, 1H, CHPh), 3.54 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.50 (dd, J = 12.48, 8.88 Hz, 1H, CH₂), 2.29 (dd, J = 14.22 8.84, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 137.1, 131.2, 130.5, 130.3, 129.7 (2C), 127.5, 54.1, 33.7, 21.6; IR (neat) 3023, 2944, 1736 (C=O), 1536, 1435 (NO₂), 1335, 1217, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₁H₁₀ClNO₄ [M+H]⁺: 256.0371 m/z , Found 256.0383 m/z ; SFC (Chiralpak AD-H, 3% MeOH, 3 mL/min, 210 bar) t_r 11.86 min (minor enantiomer), t_r 16.17 min (major enantiomer).



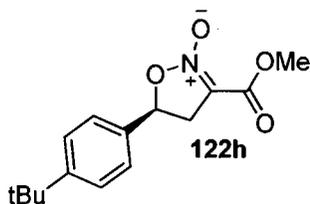
(1R,2S)-methyl 2-(4-acetoxyphenyl)-1-nitrocyclopropanecarboxylate (63I) Colorless oil (49.9 mg, 41%): R_f 0.47 (50% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -455 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H, CH Ar), 7.07 (dd, J = 12.0 4Hz, 2H, CH Ar) 3.76 (t, J = 12.0 Hz, 1H, CHPh), 3.54 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.45 (dd, J = 8.0 4.0 Hz, 1H, CH₂), 2.30 (s, 3H, PhCO₂CH₃), 2.25 (dd, J = 8.0 4.0, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 163.2, 151.4, 130.4, 130.3, 123.2, 122.6, 72.4, 54.1, 34.4, 22.0, 21.9, 21.8; IR (neat) 2956, 2258, 1743, 1542 (C=O), 1437 (NO), 1346, 1188, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₃H₁₃NO₆ [M+H]⁺: 280.0816 m/z , Found 280.0824 m/z ; SFC (Chiralpak AD-H, 3% MeOH, 3 mL/min, 210 bar) t_r 2.23 (major enantiomer), t_r 2.98 min (minor enantiomer).



General procedure for the ring-expansion of enantioenriched methyl nitrocyclopropane carboxylates (122). To a solution of the methyl nitrocyclopropane carboxylate **63** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in DMF (450.0 μ L) was added the Li₂NiBr₄ (6 μ L, 0.022 mmol, 0.1 equiv) from a 4.0 M THF solution. The reaction mixture was heated to 50 °C and allowed to stir until completion by TLC monitoring. The reaction was then quenched with 3 mL of water and the crude product diluted in 5 mL of CH₂Cl₂. The DMF was removed by multiple aqueous washes and the remaining organic phase was dried over Na₂SO₄ anhydrous. After filtration and concentration the crude isoxazoline *N*-oxide **122** was obtained.

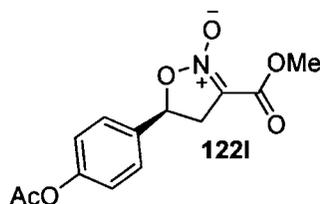


(S)-3-(methoxycarbonyl)-5-phenyl-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122a) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63a** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 95% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 20% EtOAc in Hexanes, to afford spectroscopically pure **122a** as a crystalline beige solid (55.9 mg, 93%, 95% *ee*): m.p. 75-77 °C; R_f 0.37 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 829 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.43 (m, 5H, CH Ar), 5.72 (dd, $J = 7.23$ 5.85 Hz, 1H, CHPh), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.80 (dd, $J = 12.68$ 7.23 Hz, 1H, CH₂), 3.44 (dd, $J = 12.66$ 5.82, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 137.3, 128.8, 128.7, 125.4 (2C), 107.4, 52.3, 38.0, IR (neat) 3354, 2953, 1728, 1615 (C=O), 1439 (NO), 1249, 1200, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₁H₁₁NO₄ [M+H]⁺: 222.0761 *m/z*. Found 222.0762 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 5% MeOH, 2 mL/min, 200 bar) t_r 15.72 (major enantiomer), t_r 20.44 min (minor enantiomer).

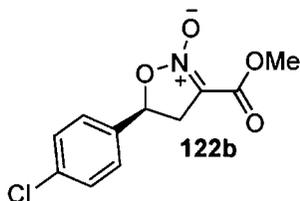


(S)-5-(4-tert-butylphenyl)-3-(methoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122h)

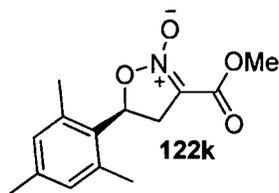
The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63h** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 94% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 20% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122h** as colorless oil (48.0 mg, 86%, 94% *ee*): R_f 0.30 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -499 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.47 (m, 4H, CH Ar), 5.71 (t, J = 6.75 Hz, 1H CHPh), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.78 (dd, J = 12.66, 7.17 Hz, 1H, CH₂), 3.47 (dd, J = 12.6, 5.91 Hz, 1H, CH₂), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 125.1, 134.1, 125.6 (2C), 125.2 (2C), 107.5, 52.2, 37.7, 34.3, 30.8 (3C); IR (film) 3240, 2955, 1739, 1596 (C=O), 14389 (NO), 1264, 1190, cm⁻¹, HRMS (IE) Cald. for C₁₅H₁₉NO₄ [M+H]⁺: 278.1387 *m/z*. Found 278.1393 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 5% i-PrOH, 5 mL/min, 150 bar) t_r 4.43 (major enantiomer), t_r 6.48 min (minor enantiomer).



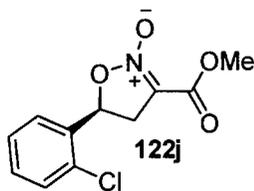
(S)-5-(4-acetoxyphenyl)-3-(methoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122I) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63I** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 94% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 30% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122I** as a crystalline white solid (53.1 mg, 95%, 92% *ee*): m.p. 89-91 °C; R_f 0.47 (50% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 615 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 5.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CHPh), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.82 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H, CH₂), 3.44 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H, CH₂), 2.33 (s, 3H, OCOCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 160.1, 152.0, 136.1, 127.8(2), 123.2(2), 108.4, 77.1, 53.6, 39.2, 22.0; IR (neat) 3002, 2955, 1736 (C=O), 1616, 1509 (NO), 1190 (C=O) cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₃H₁₃NO₆ [M+Na]⁺: 302.0635 *m/z*. Found 302.0646 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 10% MeOH, 3 mL/min, 211 bar) t_r 7.80 (major enantiomer), t_r 20.37 min (minor enantiomer).



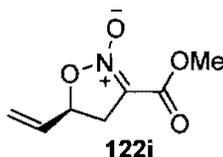
(S)-5-(4-chlorophenyl)-3-(methoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122b) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63b** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 96% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 40% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122b** as a crystalline white solid (42.9 mg, 84%, 96% *ee*): m.p. 113-115 °C; R_f 0.23 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 590 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.42 (m, 4H, CH Ar), 5.70 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H, CHPh), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.81 (dd, J = 16.9, 9.7 Hz, 1H, CH₂), 3.39 (dd, J = 16.9, 7.6, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 137.0, 136.0, 130.2 (2C), 127.9 (2C), 108.3, 76.9, 53.6, 39.2; IR (neat) 2997, 2944, 1728, 1601 (C=O), 1435 (NO), 1238, 1201, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₁H₁₀ClO₄N [M+H]⁺: 256.0371 *m/z*, Found 256.0362 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 200 bar) t_r 8.89 min (major enantiomer), t_r 8.39 min (minor enantiomer).



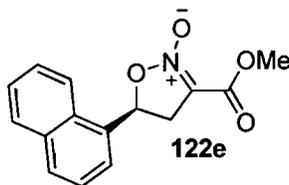
(S)-5-mesityl-3-(methoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122k) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63k** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, >99% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 30% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122k** as a white solid (46.0 mg, 87%, >99% *ee*): m.p. 89-90 °C; R_f 0.28 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -3 (c 0.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 2H, CH Ar), 6.17 (t, J = 8.13 Hz, 1H, CH Ar), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.64 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H, CH₂), 3.47 (dd, J = 12.9, 8.3 Hz, 1H, CH₂), 2.39 (s, 6H, CH₃ Ar), 2.29 (s, 3H, CH₃ Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 139.6, 137.5 (2C), 131.3 (2C), 129.9, 110.0, 75.7, 53.5, 37.0, 21.7, 21.0 (2C); IR (neat) 3007, 2949, 1739, 1609, 1541 (C=O), 1438 (NO), 1340, 1240, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₄H₁₇NO₄ [M+Na]⁺: 286.1050 *m/z*, Found 286.1040 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 5% i-PrOH, 3 mL/min, 150 bar) t_r 7.73 (major enantiomer), t_r 7.17 min (minor enantiomer).



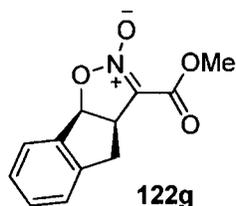
(S)-5-(2-chlorophenyl)-3-(methoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122j) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63j** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 96% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 30% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122j** as a crystalline white solid (46 mg, 90%, 96% *ee*): m.p. 82-85 °C, R_f 0.30 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -40 (c 0.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.59 (m, 1H, CH Ar), 7.46-7.43 (m, 1H, CH Ar), 7.39-7.34 (m, 2H, CH Ar), 6.02 (dd, $J = 10.04$ 5.88 Hz, 1H, CHPh), 4.02 (dd, $J = 17.17$ 10.04 Hz, 1H, CH₂), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.32 (dd, $J = 17.19$ 5.76 Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 137.1, 131.9, 130.9, 130.7, 128.3, 126.7, 108.0, 74.3, 53.6, 38.8; IR (neat) 3060, 2955, 1741, 1541 (C=O), 1438 (NO), 1343, 1219, 1140 cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₁H₁₀ClO₄N [M+H]⁺: 256.0371 *m/z*, Found 256.0379 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 3% MeOH, 3 mL/min, 210 bar) t_r 11.85 min (major enantiomer), t_r 16.55 min (minor enantiomer).



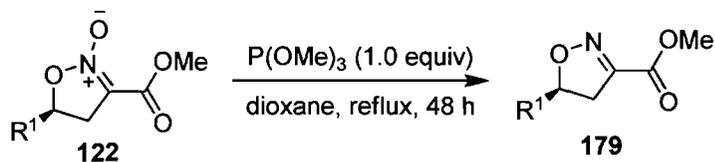
(S)-3-(methoxycarbonyl)-5-vinyl-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122i) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63i** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 93% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 30% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122i** as a colorless oil (28.1 mg, 82%, 93% *ee*): R_f 0.20 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 701 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.88 (m, 1H, CH₂=CH-), 5.40 (dd, J = 12.2, 0.6 Hz, 1H, CH₂=CH-), 5.29 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H, CH₂=CH-), 5.10 (q, J = 5.82 Hz, 1H, CH₂=CH-CH), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.50 (dd, J = 12.6 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.12 (dd, J = 12.6 5.6 Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 134.3 (2C), 120.7, 77.2, 53.5, 37.0; IR (neat) 2949, 2917, 1733 (C=O), 1618, 1439 (NO), 1244, 1197, cm⁻¹; HRMS (IE) Calcd. for C₇H₉NO₄ [Dimer+Na]⁺: 365.0955 *m/z*. Found 365.0964 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 10% MeOH, 5 mL/min, 150 bar) t_r 7.22 (major enantiomer), t_r 8.35 min (minor enantiomer).



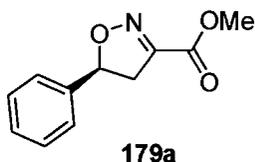
(S)-3-(methoxycarbonyl)-5-(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydroisoxazole 2-oxide (122e) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63e** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, >99% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 20% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122e** as a white solid (49.4 mg, 91%, >99% *ee*): m.p. 107-110 °C; R_f 0.20 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -1 659 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.28 Hz, 1H, *CH* Ar), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H, *CH* Ar), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H, *CH* Ar), 7.63-7.52 (m, 3H, *CH* Ar), 6.44 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H Naphth*CH*), 4.07 (dd, J = 16.8, 9.9 Hz, 1H, *CH*₂), 3.90 (s, 3H, CO₂*CH*₃), 3.51 (dd, J = 16.8, 6.4 Hz, 1H, *CH*₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 134.8, 134.0, 130.3, 130.2, 130.0, 127.8, 127.0, 126.2, 123.1, 123.0, 108.5, 75.2, 53.5, 38.9; IR (neat) 3007, 2918, 1731, 1615 (C=O), 1438 (NO), 1240, 1195, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₅H₁₃NO₄ [M+Na]⁺: 294.0737 *m/z*, Found 294.0725 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 10% MeOH, 5 mL/min, 150 bar) t_r 7.22 min (major enantiomer), t_r 8.35 min (minor enantiomer).



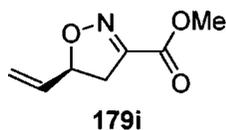
(3aR,8bS)-3-(methoxycarbonyl)-4,8b-dihydro-3aH-indeno[2,1-d]isoxazole 2-oxide (122g) The title compound was prepared by the bromide-catalyzed procedure described above using cyclopropane **63g** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, >99% *ee*), and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 30% EtOAc in hexanes, to afford spectroscopically pure **122g** as a crystalline white solid (35.0 mg, 75%, >99% *ee*): m.p. 99-102 °C; R_f 0.60 (50% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 3 745 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CH Ar), 7.27-7.42 (m, 3H, CH Ar), 6.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CHPh), 4.52 (td, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H, CH₂CH), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.34-3.44 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 142.3, 138.9, 131.3, 128.7, 127.1, 126.1, 112.2, 83.6, 53.5, 47.1, 37.9; IR (film) 3029, 2949, 1731, 1696, 1599 (C=O), 1435 (NO), 1235, 1195, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₂H₁₁NO₄ [M+H]⁺: 234.0761 *m/z*, Found 234.0763 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 10% i-PrOH, 3 mL/min, 150 bar) t_r 4.17 (major enantiomer), t_r 4.75 min (minor enantiomer).



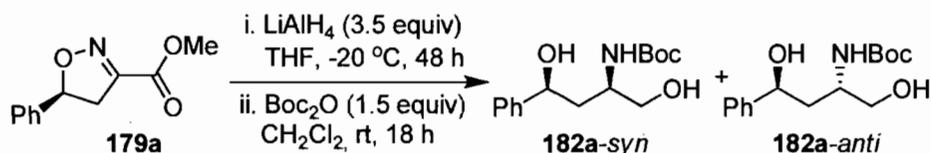
General procedure for the nitronate reduction of enantioenriched isoxazoline *N*-Oxide. To a solution of the isoxazoline *N*-oxide **122** (44.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) in dioxane (400.0 μ L) was added the $P(OMe)_3$ (equiv depending on substrate: see below). The reaction mixture was set to reflux and for 48h. The reaction was then quenched with 3 mL of water and the crude product was extracted with 3X5 mL of CH_2Cl_2 . The organic fractions were combined and dried over Na_2SO_4 anhydrous. After filtration and concentration isoxazoline **179** was obtained.



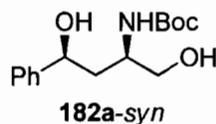
(*S*)-methyl 5-phenyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate (179a**)** The title compound was prepared by procedure described above using isoxazoline *N*-oxide **122a** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv, 95% *ee*), $P(OMe)_3$ (34 μ L, 0.29 mmol, 1.3 equiv) and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, eluting with 20% EtOAc in Hexanes, to afford spectroscopically pure **179a** as a white solid (34.2 mg, 96%, 95% *ee*): m.p. 45-48 $^{\circ}C$; R_f 0.41 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 3 170 (c 1, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 5H, *CH* Ar), 5.78 (dd, $J = 11.6, 8.9$ Hz, 1H, *CHPh*), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.63 (dd, $J = 17.8, 11.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.21 (dd, $J = 17.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 151.7, 140.3, 129.7 (2C), 129.5, 126.7 (2C), 85.9, 53.7, 42.2; IR (film) 3033, 2954, 1721 (C=O), 1588, 1440 (NO), 1243, 1123, cm^{-1} ; HRMS (IE) Cald. for $C_{11}H_{11}NO_3$ $[M+H]^+$: 206.0812 m/z , Found 206.0813 m/z ; SFC (Chiralpak AD-H, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min, 208 bar) t_r 2.45 (major enantiomer), t_r 2.87 min (minor enantiomer).



(S)-methyl 5-vinyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate (179i) The title compound was obtained by the procedure described above using isoxazoline *N*-oxide **122i** (166.8 mg, 0.97 mmol, 1.0 equiv, 93% *ee*), P(OMe)₃ (919 μL, 7.8 mmol, 8.0 equiv) and purified by the aqueous workup described above, followed by flash chromatography, using 10% EtOAc/Hexanes as elution solvent to afford spectroscopically pure **179i** as a colorless oil (127 mg, 84%, 93% *ee*). *R*_f 0.70 (1:1 EtOAc/Hexane); [α]_D²⁰ 2.162 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.94-5.82 (m, 1H, CH₂=CH), 5.40-5.26 (m, 2H, CH₂=CH), 5.24-5.19 (m, 1H, CH₂=CHCH), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.36 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H, CH₂), 3.34-3.44 (m, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 151.9, 135.6, 119.6, 85.2, 53.6, 39.6; IR (film) 2956, 2927, 1724(C=O), 1588, 1441 (NO), 1249, 1126, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₇H₉NO₃ [M+Na]⁺: 178.0475 *m/z*, Found 178.0471 *m/z*; SFC (Chiralcel OB-H, 3% *i*-PrOH, 2 mL/min, 150 bar) *t*_r 3.93 (major enantiomer), *t*_r 4.53 min (minor enantiomer).

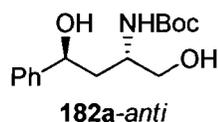


General procedure for the isoxazoline reduction to the protected aminoalcohol. To a suspension of LiAlH₄ (110.0 mg, 2.90 mmol, 3.5 equiv) in dry THF (2.7 mL) at -20 °C was slowly added a solution of isoxazoline **179a** (147.0 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv) in dry THF. The reaction mixture was allowed to stir for 48 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and treated subsequently with 3.0 mL H₂O, 3 mL of a solution of NaOH 1M and 9 mL of H₂O. The mixture was allowed to stir vigorously for 30 mins. and inorganic solids were removed by filtration and rinsed with CH₂Cl₂. The filtrate was basified to pH ~8.0 with aqueous 3M KOH solution and the Boc₂O (359.0 mg, 1.66 mmol, 2.0 equiv) was added. The bisphasic reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 18h. The reaction was then neutralized with aqueous NH₄Cl saturated solution and the crude product was extracted with 3 X 20 mL of CH₂Cl₂. The organic fractions were combined and dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and concentration a colorless oil was obtained. 70:30 dr **182-syn** **182-anti** was obtained by crude ¹H NMR analysis and after purification by flash chromatography a 54:22:24 ratio of **182-syn** **182-anti**:mixed fractions were obtained respectively. Please note that the isolated ratio of syn/anti products differs from the crude reaction aliquot analysis, because mixed chromatographic fractions were discarded.

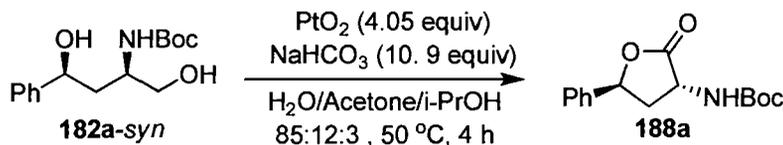


tert-butyl (2R,4S)-1,4-dihydroxy-4-phenylbutan-2-ylcarbamate (182-syn) Colorless oil (92.0 mg, 56%); *R_f* 0.37 (EtOAc); [α]_D²⁰ -222 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.25 (m, 5H, CH Ar), 5.27 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H, CHPh), 4.80 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H, CHNHBoc), 3.74-3.52 (brm, 4H, CH₂, NHBoc, OH), 2.05-1.85 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 145.2, 129.4 (2C), 128.4, 126.5 (2C), 80.6, 72.3, 66.2, 51.5, 42.0, 29.2 (3C); IR (film) 3334, 2976, 1684 (C=O), 1510 (C=O), 1366, 1166, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₅H₂₃NO₄ [M+Na]⁺: 304.1519 *m/z*, Found

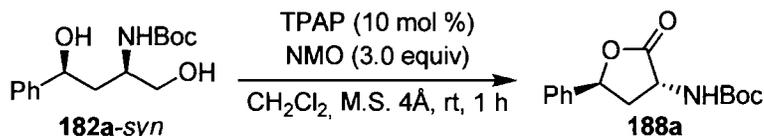
304.1521 m/z ; SFC (Chiralpak AD-H, 20% MeOH, 3 mL/min, 150 bar) t_r 2.08 (minor enantiomer), t_r 2.47 min (major enantiomer).



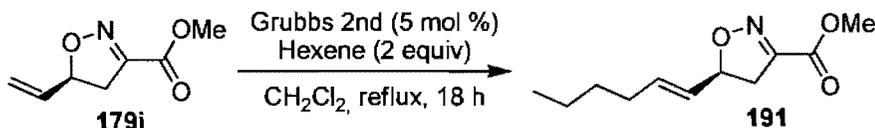
tert-butyl (2*S*,4*S*)-1,4-dihydroxy-4-phenylbutan-2-ylcarbamate (182-*anti*) Colorless oil (37.8 mg, 23%): R_f 0.42 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -222 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 5H, CH Ar), 5.14 (brs, 1H, CHPh), 4.76 (brd, J = 11.4 Hz, 1H, CHNHBoc), 3.99 (brs, 2H, NHBoc, OH), 3.74-3.69 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.9, 129.2 (2C), 128.1, 126.4 (2C), 81.0, 71.3, 66.3, 50.6, 43.1, 29.2 (3C); IR (film) 3355, 2977, 1679 (C=O), 1504, 1366, 1161 (C=O), 1050, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₅H₂₃NO₄ [M+Na]⁺: 304.1519 m/z , Found 304.1518 m/z .



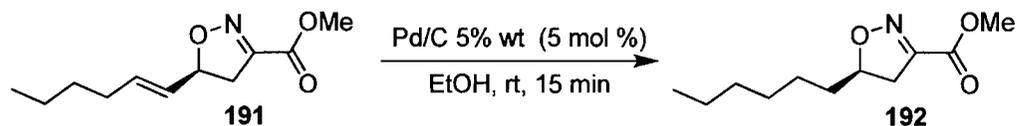
General procedure for the primary alcohol oxydation to the aminolactone. tert-butyl (3*R*,5*S*)-2-oxo-5-phenyl-tetrahydrofuran-3-ylcarbamate (188a) To a solution of the alcohol **182a-syn** (45.8 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in $\text{H}_2\text{O}/\text{acetone}/i\text{-PrOH}$ (13.0 mL:1.80 mL:500.0 μL) was added the pre-activated PtO_2 (174.0 mg, 0.66 mmol, 4.05 equiv) and the reaction was heated to 50 °C for 4 h while a flux of oxygen was bubbling into the reaction mixture. After cooling to room temperature, the PtO_2 was removed by filtration on celite and the crude product was extracted with 3X5 mL of CH_2Cl_2 . The organic fractions were combined and dried over Na_2SO_4 anhydrous. After filtration and concentration the crude product was purified by flash chromatography using 20% EtOAc/Hexanes as elution solvent to afford spectroscopically pure **188a** as a colorless oil (48 mg, quantitative): R_f 0.26 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ -121 (c 1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, *CH* Ar), 5.70 (brd, $J = 7.3$ Hz, 1H, *CHPh*), 4.76 (brs, 1H, *CH(CO)NHBoc*), 3.80 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, *CH}_2*), 3.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, *CH}_2*), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 155.8, 135.9, 133.9, 128.8 (2C), 128.3 (2C), 80.3, 40.9, 28.3 (3C); IR (film) 3448, 3340, 2976, 2918, 1710 (C=O), 1683, 1501, 1367, 1161, cm^{-1} ; HRMS (IE) Cald. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 300.12063 m/z , Found 300.12047 m/z .



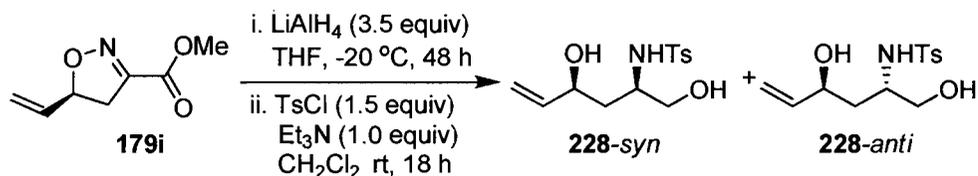
General procedure for the primary alcohol oxydation to the aminolactone. To a solution of the alcohol (37.8 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (47.4 mg, 0.40 mmol, 3.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1.35 mL) was added TPAP (5.0 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv) and the reaction was allowed to stir for 1 h. The ruthenium catalyst was removed by filtration on a short silica pad eluting with EtOAc. After condensation under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel using 10% EtOAc/Hexanes as elution solvent to afford spectroscopically pure **188a** as a colorless oil (12 mg, 33%): R_f 0.26 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ -121 (c 1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, *CH* Ar), 5.70 (brd, $J = 7.3$ Hz, 1H, *CHPh*), 4.76 (brs, 1H, *CH*(CO)NHBoc), 3.80 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 155.8, 135.9, 133.9, 128.8 (2C), 128.3 (2C), 80.3, 40.9, 28.3 (3C); IR (film) 3448, 3340, 2976, 2918, 1710 (C=O), 1683, 1501, 1367, 1161, cm^{-1} ; HRMS (IE) Cald. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 300.12063 m/z , Found 300.12047 m/z .



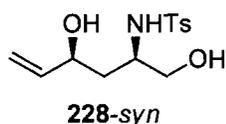
(*S,E*)-methyl 5-(hex-1-enyl)-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate (191) To a solution of the isoxazoline **179i** (31.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) with hexene (50 μL , 0.40 mmol, 2.0 equiv) in a sealed tube was added the Grubbs 2nd generation catalyst (8.5 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) and the reaction was purged with $\text{Ar}_{(\text{g})}$ before it was warmed to 60°C for 16 h. After cooling to room temperature, the ruthenium catalyst was removed by filtration on a short silica pad and washing with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography using 20% EtOAc/Hexanes as elution solvent to afford spectroscopically pure **191** as a colorless oil (28.5 mg, 68%, 93% *ee*): R_f 0.37 (30% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 2 420 (c 1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.83 (dt, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.53 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.19 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.32 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.95 (dd, $J = 17.6, 9.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}$), 1.40-1.26 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.91 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H, CH_3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 151.1, 136.6, 126.4, 84.9, 52.6, 38.7, 31.6, 30.7, 22.0, 13.7; IR (film) 2956, 2928, 1720 (C=O), 1587, 1246 (NO), 1126, cm^{-1} ; HRMS (IE) Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.1281 m/z , Found 212.1272 m/z ; SFC (Chiralpak AD-H, 3% *i*-PrOH, 4 mL/min, 150 bar) t_r 3.46 min (major enantiomer), t_r 6.4 min (minor enantiomer).



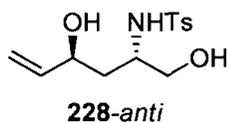
(R)-methyl 5-hexyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate (192) A suspension of the isoxazoline **191** (14.0 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv) and Pd/C 5% wt dry (7.1 mg, 0.0033 mmol, 5 mol %) in EtOH (331 μ L) was previously purged with H_{2(g)} for 1 min before being exposed to 1 atm of H_{2(g)} for 15 min. The Pd/C catalyst was removed by filtration on celite®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography using 20% EtOAc/Hexanes as elution solvent to afford spectroscopically pure **192** as a white solid (11.5 mg, 82%): m.p. 34-35 °C; *R_f* 0.50 (40% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 1 300 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.81-4.77 (m, 1H, CH₂CH(O)CH₂), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.23 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H, CH(O)CH₂), 2.83 (dd, *J* = 17.5, 8.6 Hz, 1H, CH(O)CH₂), 1.78-1.71 (m, 1H, CH₂CH(O)CH₂), 1.63-1.54 (m, 1H, CH₂CH(O)CH₂), 1.44-1.24 (m, 8H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 151.0, 84.2, 52.6, 38.1, 34.9, 31.4, 28.8, 24.9, 22.4, 13.9; IR (film) 2954, 2916, 2853, 1717 (C=O), 1447 (NO), 1257, 1129, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₁H₁₉NO₃ [M+H]⁺: 214.1438 *m/z*, Found 214.1430 *m/z*; SFC (Chiralpak AD-H, 3% i-PrOH, 4 mL/min, 150 bar) *t_r* 4.41 min (major enantiomer), *t_r* 17.45 min (minor enantiomer).



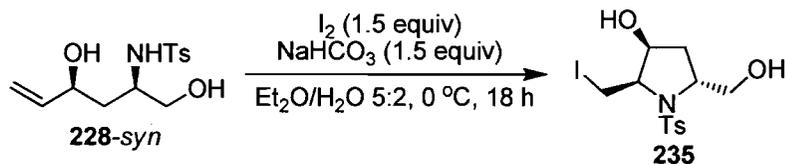
General procedure for the β -hydroxy isoxazoline reduction to the protected aminoalcohol. To a suspension of LiAlH_4 (205.0 mg, 5.41 mmol, 3.5 equiv) in dry THF (5.2 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ was slowly added a solution of the 1-methyl-3-phenylisoxazoline carboxylate (240.0 mg, 1.55 mmol, 1.0 equiv) in dry THF. The reaction mixture was allowed to stir for 48 h. The reaction mixture was treated with slow subsequent addition of 5.4 mL of H_2O / 5.4 mL of 15% NaOH / 16.2 mL of H_2O . The white slurry was stirred vigorously at room temperature for 1 h. The aluminium salts were removed by filtration and rinsed with 10 mL of H_2O . To the aqueous filtrate was added 20 mL of CH_2Cl_2 , BnNMe_2 (14 μL , 0.16 mmol, 0.10 equiv), K_2CO_3 (321.0 mg, 2.32 mmol, 1.5 equiv) and the tosylchloride was added in 3 portions over 30 min. After the last addition of tosylchloride the reaction mixture was allowed to stir an additional 30 minutes. The crude product was extracted with 3X 20 mL of EtOAc . Organic fractions were combined and dried over Na_2SO_4 anhydrous. After filtration and concentration a white solid was obtained. A 70:30 dr was obtained by crude ^1H NMR analysis and after purification by flash chromatography a 54:22:24 ratio of *syn:anti:mixed* fractions were obtained respectively.



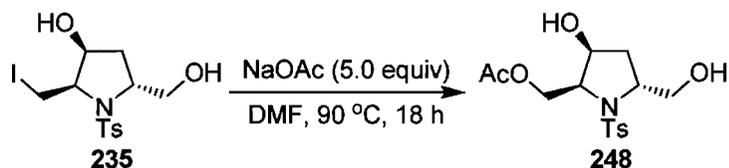
***N*-((2*R*,4*S*)-1,4-dihydroxyhex-5-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (228-syn)** White solid (198.7 mg, 45%): m.p. 48-50 °C; R_f 0.25 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20}$ -145 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH Ar), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 5.84-5.73 (m, 1H, CH₂=CHCH), 5.68 (brs, 1H, CH₂CHNHTs), 5.15 (d, J = 21.7 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.12 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 4.18-4.12 (brm, 1H, CH₂=CHCH), 3.50-3.42 (m, 3H, CH(NHTs)CH₂), 3.29 (brs, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, CH₃ Ar), 1.82 (dq, J = 3.2 14.7 Hz, 1H, CH₂CH(NHTs)), 1.66 (dq, J = 6.3 14.7 Hz 1H, CH₂CH(NHTs)); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 140.9, 138.1, 130.6 (2C), 128.0 (2C), 116.0, 71.0, 65.6, 54.3, 39.9, 22.4; IR (film) 3440, 3280, 2924, 2875, 1425, 1320, 1153, 1091, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₃H₁₉NO₄S [M+H]⁺: 286.1108 m/z , Found 286.1107 m/z .



***N*-((2*S*,4*S*)-1,4-dihydroxyhex-5-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (228-anti)** White solid (133.0 mg, 30%): m.p. 28-32 °C; R_f 0.27 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20}$ -22 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH Ar), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 5.83-5.75 (m, 1H, CH₂=CHCH), 5.68 (brs, 1H, CH₂CHNHTs), 5.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 4.35 (brt, 1H, CH₂=CHCH), 3.53-3.43 (m, 3H, CH(NHTs)CH₂), 2.79 (brs, 1H, OH), 2.60 (brs, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, CH₃ Ar), 1.77-1.71 (m, 1H, CH₂CH(NHTs)), 1.55-1.48 (m, 1H, CH₂CH(NHTs)); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 139.9, 137.3, 129.7 (2C), 127.0 (2C), 114.5, 69.1, 64.4, 52.5, 38.5, 21.4, IR (film) 3451, 3278, 2924, 2875, 1423, 1320, 1153, 1091, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₃H₁₉NO₄S [M+H]⁺: 286.1108 m/z , Found 286.1111 m/z .

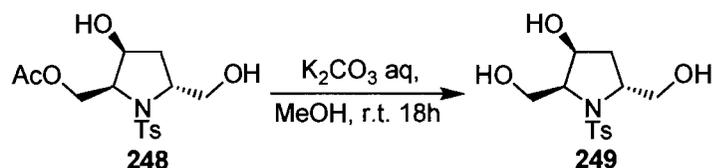


(2R,3S,5S)-5-(hydroxymethyl)-2-(iodomethyl)-1-tosylpyrrolidin-3-ol (235) To a biphasic solution of Et₂O/H₂O (12.0 mL/5.0 mL) of the aminoalcohol **228-syn** (684.0 mg, 2.40 mmol, 1.0 equiv) and the NaHCO₃ (302.1 mg, 3.60 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C was added I₂ (912.6 mg, 3.60 mmol, 1.5 equiv) in one portion and the reaction was allowed to stir at 0 °C for 18 h. The excess I₂ was reduced with an aqueous solution of NaS₂O₄ until complete disappearance of color in the reaction mixture. The crude product was extracted with 3 X 50 mL of EtOAc. Organic fractions were combined and dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and concentration a white semi-solid was obtained. Purification by flash chromatography using 1:1 EtOAc/Hexanes as eluant afforded the desired product as a single diastereoisomer. White solid (730 mg, 74%): m.p. 118-122 °C; *R_f* 0.31 (90% EtOAc/Hexane); [α]_D²⁰ 178 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH Ar), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 4.70 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHOH) 4.25-4.21 (m, 1H, CHOH), 4.02-3.93 (m, 2H, ICH₂CHNTs NTsCHCH₂OH), 3.79 (dd, *J* = 9.5, 2.7 Hz, 1H, NTsCHCH₂OH), 3.59-3.53 (m, 1H, NTsCHCH₂OH), 3.34 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH₂OH), 2.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH₂I), 2.45 (s, 3H, CH₃ Ar), 2.25-2.15 (m, 3H, CH₂, (OH)CHCH₂CHNTs); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 137.5, 129.9, 129.8, 126.9 (2C), 70.4, 63.9, 63.8, 61.1, 35.7, 21.5, 2.9; IR (film) 3504, 2925, 1325, 1154, 1090, 904, 724 cm⁻¹; HRMS (IE) Calcd. for C₁₃H₁₈NO₄SI [M+H]⁺: 412.0074 *m/z*, Found 412.0086 *m/z*.



((2S,3S,5R)-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-1-tosylpyrrolidin-2-yl)methyl acetate (248)

To a solution of pyrrolidine **235** (677.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (82 mL) was added the NaOAc (675.2 mg, 8.23 mmol, 5.0 equiv) and the reaction was allowed to stir at 90 °C for 18 h. The reaction was cooled to room temperature and the excess NaOAc was neutralized with 50 mL of an aqueous solution of saturated NaHCO₃. The organic fraction was diluted with 50 mL of CH₂Cl₂ and the aqueous phase was separated. The remaining DMF was removed by 6 subsequent aqueous washes of the organic phase and finally with brine. The organic fraction was dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and concentration a colorless oil was obtained. The crude product was purified by flash chromatography using 1:1 EtOAc/Hexanes as eluant affording the desired product **248**. White solid (487.2 mg, 86%): m.p. 89-92 °C; *R_f* 0.24 (EtOAc); [α]_D²⁰ 99 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH Ar), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 4.62-4.60 (m, 1H, CHOH), 4.44 (dd, *J* = 12.0 4.5 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.31 (dd, *J* = 12.0 1.9 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.16-4.13 (m, 1H, CHOH), 4.00 (dd, *J* = 11.9 3.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.83-3.80 (m, 1H, NTsCHCH₂OAc), 3.63 (dd, *J* = 12.0 2.8 Hz, 1H, CH₂OH), 2.43 (s, 3H, CH₃ Ar), 2.20-2.08 (m, 2H, (OH)CHCH₂CHNTs), 1.76 (s, 3H, OCOCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 143.6, 136.8, 129.7, 129.6, 126.9 (2C), 69.1, 64.9, 61.3, 60.9, 59.8, 36.9, 21.3, 20.5; IR (film) 3423, 2923, 1723, 1331, 1242, 1155, 1108, cm⁻¹; HRMS (IE) Calcd. for C₁₅H₂₁NO₆S [M+H]⁺: 344.1162 *m/z*, Found 344.1167 *m/z*.



((2S,3S,5R)-3-hydroxy-1-tosylpyrrolidine-2,5-diyl)dimethanol (249) To a solution of pyrrolidine **248** (677.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 equiv) in MeOH/H₂O solution (82 mL) was added the K₂CO₃ (675.2 mg, 8.23 mmol, 5.0 equiv) and the reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction was neutralized with 50 mL of an aqueous solution of saturated NH₄Cl and MeOH was removed by evaporation under reduced pressure. The crude product was extracted with 3X 100 mL of EtOAc and the organic fractions were combined and dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and concentration a white solid was obtained. The crude product was purified by flash chromatography using 1:1 EtOAc/Hexanes as eluant affording the desired product as a white solid (493 mg, 99%): *R_f* 0.20 (EtOAc); [α]_D²⁰ 67 (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 7.82-7.80 (m, 2H, *CH* Ar), 7.41-7.39 (m, 2H, *CH* Ar), 4.68-4.66 (m, 1H, *CHOH*), 4.53-4.52 (brd, *J* = 5.2 Hz, 1H, *CHOH*), 3.94-3.89 (m, 3H, HOCH₂CHNTs), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH₂OH), 3.80-3.78 (m, 1H, NTsCHCH₂OH), 3.74-3.71 (m, 1H, NTsCHCH₂OH), 3.62 (brq, *J* = 5.5 Hz, 1H, NTsCHCH₂OH), 3.56 (brt, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH₂OH), 2.43, (s, 3H, CH₃ Ar), 2.24- 2.21 (m, 1H, (OH)CHCH₂CHNTs), 2.16-2.12 (m, 1H, (OH)CHCH₂CHNTs); ¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 142.9, 139.1, 129.5 (2C), 127.0 (2C), 70.3, 63.2, 63.0, 60.3, 59.9, 35.7, 20.5; IR (film) 3375, 2923, 1321, 1152, 1095, 1037, cm⁻¹; HRMS (IE) Cald. for C₁₃H₁₉NO₅S [M+H]⁺: 302.1057 *m/z*, Found 302.1042 *m/z*.

**ANNEXE 2 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU
COMPOSÉ 88A**

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C12 H14 N2 O3 COMPOUND (cha168)

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.

FROM THE CHECKCIF:

ALERT B: The ratio of expected to reported $T_{max}/T_{min}(RR)$ is < 0.75 .

RESPONSE: The crystal is so small that it was difficult to have good precision for their dimensions.

ALERT C, G: Flack test results are ambiguous.

RESPONSE: The particular crystal examined was a racemic twin, as suggested by the Flack parameter of 0.58 (16). The absolute configuration is *SS* or *RR*, because it is a racemic twin.

ALERT C: Short Inter X...Y Contact O2.. C12.. 2.99 Å ng.

RESPONSE: Short contact is explained by the geometry of this molecule

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₂ H₁₄ N₂ O₃.

Identification code	cha168
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃
Formula weight	234.25
Temperature	100(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 7.9310(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.7395(2) Å $\beta = 90^\circ$ c = 12.5290(3) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1166.52(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.334 g/cm ³
Absorption coefficient	0.804 mm ⁻¹
F(000)	496
Crystal size	0.10 x 0.10 x 0.03 mm
Theta range for data collection	5.16 to 68.10°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	18596
Independent reflections	2122 [R _{int} = 0.044]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9800 and 0.6700
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2122 / 0 / 157
Goodness-of-fit on F ²	1.045
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0260, wR ₂ = 0.0716
R indices (all data)	R ₁ = 0.0262, wR ₂ = 0.0718
Absolute structure parameter	0.58(16)
Largest diff. peak and hole	0.139 and -0.114 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C12 H14 N2 O3.

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

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	9597(1)	4139(1)	2659(1)	28(1)
C(2)	8449(2)	4335(1)	1701(1)	33(1)
C(3)	8969(2)	5312(1)	2397(1)	36(1)
N(1)	11372(1)	3891(1)	2400(1)	29(1)
O(1)	12168(1)	4559(1)	1850(1)	39(1)
O(2)	11953(1)	2996(1)	2750(1)	41(1)
C(11)	8942(2)	3432(1)	3584(1)	29(1)
O(11)	7961(1)	2641(1)	3412(1)	44(1)
N(11)	9475(1)	3728(1)	4560(1)	31(1)
C(12)	8944(2)	3071(1)	5485(1)	37(1)
C(13)	10567(2)	4687(1)	4796(1)	43(1)
C(21)	9055(1)	4177(1)	585(1)	32(1)
C(22)	9068(2)	3084(1)	146(1)	40(1)
C(23)	9642(2)	2909(1)	-887(1)	44(1)
C(24)	10199(2)	3817(1)	-1498(1)	41(1)
C(25)	10149(2)	4906(1)	-1080(1)	38(1)
C(26)	9588(2)	5085(1)	-41(1)	35(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C12 H14 N2 O3.

	x	y	z	U _{eq}
H(2)	7260	4080	1817	40
H(3A)	8104	5648	2872	43
H(3B)	9789	5864	2102	43
H(12A)	8168	2468	5258	55
H(12B)	8372	3574	5994	55
H(12C)	9933	2729	5827	55
H(13A)	10982	5018	4128	64
H(13B)	11524	4427	5227	64
H(13C)	9932	5263	5194	64
H(22)	8681	2456	557	47
H(23)	9654	2161	-1177	53
H(24)	10612	3692	-2200	49
H(25)	10499	5535	-1503	46
H(26)	9568	5836	243	41

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C12 H14 N2 O3.

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
C(1)	28(1)	29(1)	28(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(2)	28(1)	39(1)	33(1)	7(1)	0(1)	2(1)
C(3)	41(1)	32(1)	35(1)	3(1)	6(1)	7(1)
N(1)	31(1)	32(1)	25(1)	1(1)	0(1)	0(1)
O(1)	33(1)	47(1)	37(1)	9(1)	4(1)	-6(1)
O(2)	43(1)	38(1)	41(1)	6(1)	3(1)	14(1)
C(11)	31(1)	28(1)	29(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
O(11)	55(1)	42(1)	36(1)	2(1)	0(1)	-21(1)
N(11)	33(1)	34(1)	27(1)	0(1)	3(1)	-2(1)
C(12)	42(1)	42(1)	27(1)	3(1)	4(1)	6(1)
C(13)	45(1)	47(1)	36(1)	-11(1)	4(1)	-12(1)
C(21)	25(1)	38(1)	32(1)	4(1)	-4(1)	2(1)
C(22)	44(1)	37(1)	38(1)	4(1)	-5(1)	-1(1)
C(23)	48(1)	44(1)	40(1)	-6(1)	-9(1)	3(1)
C(24)	36(1)	56(1)	30(1)	-5(1)	-5(1)	3(1)
C(25)	34(1)	49(1)	32(1)	6(1)	-1(1)	-3(1)
C(26)	33(1)	36(1)	34(1)	2(1)	1(1)	-1(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C12 H14 N2 O3

C(1)-N(1)	1.4736(14)	C(11)-C(1)-C(2)	118.67(9)
C(1)-C(3)	1.5013(16)	C(21)-C(2)-C(3)	123.52(10)
C(1)-C(11)	1.5172(16)	C(21)-C(2)-C(1)	121.86(10)
C(1)-C(2)	1.5232(15)	C(3)-C(2)-C(1)	59.57(7)
C(2)-C(21)	1.4899(17)	C(2)-C(3)-C(1)	61.02(7)
C(2)-C(3)	1.4989(18)	O(1)-N(1)-O(2)	123.88(10)
N(1)-O(1)	1.2201(13)	O(1)-N(1)-C(1)	119.45(10)
N(1)-O(2)	1.2277(13)	O(2)-N(1)-C(1)	116.67(10)
C(11)-O(11)	1.2303(15)	O(11)-C(11)-N(11)	123.72(10)
C(11)-N(11)	1.3397(15)	O(11)-C(11)-C(1)	119.72(10)
N(11)-C(13)	1.4504(16)	N(11)-C(11)-C(1)	116.56(10)
N(11)-C(12)	1.4549(15)	C(11)-N(11)-C(13)	125.21(10)
C(21)-C(26)	1.3894(17)	C(11)-N(11)-C(12)	119.9(1)
C(21)-C(22)	1.3969(18)	C(13)-N(11)-C(12)	114.89(10)
C(22)-C(23)	1.3875(19)	C(26)-C(21)-C(22)	118.71(11)
C(23)-C(24)	1.385(2)	C(26)-C(21)-C(2)	122.20(11)
C(24)-C(25)	1.382(2)	C(22)-C(21)-C(2)	119.08(11)
C(25)-C(26)	1.3919(17)	C(23)-C(22)-C(21)	120.39(12)
		C(24)-C(23)-C(22)	120.43(12)
N(1)-C(1)-C(3)	116.74(10)	C(25)-C(24)-C(23)	119.57(12)
N(1)-C(1)-C(11)	112.78(10)	C(24)-C(25)-C(26)	120.22(12)
C(3)-C(1)-C(11)	123.72(10)	C(21)-C(26)-C(25)	120.65(12)
N(1)-C(1)-C(2)	115.31(9)		
C(3)-C(1)-C(2)	59.41(8)		

Table 6. Torsion angles [°] for C12 H14 N2 O3.

N(1)-C(1)-C(2)-C(21)	5.52 (15)	C(2)-C(1)-C(11)-N(11)	-146.41 (11)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	112.89 (13)	O(11)-C(11)-N(11)-C(13)	-176.97 (12)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	-132.79 (12)	C(1)-C(11)-N(11)-C(13)	2.43 (16)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-107.37 (11)	O(11)-C(11)-N(11)-C(12)	2.41 (18)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	114.31 (12)	C(1)-C(11)-N(11)-C(12)	-178.2 (1)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	-110.19 (12)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	-25.50 (16)
N(1)-C(1)-C(3)-C(2)	104.97 (11)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	-97.82 (14)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	-105.99 (12)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	155.37 (12)
C(3)-C(1)-N(1)-O(1)	-11.15 (15)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	83.05 (14)
C(11)-C(1)-N(1)-O(1)	-163.5 (1)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	1.58 (18)
C(2)-C(1)-N(1)-O(1)	55.77 (13)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-179.26 (11)
C(3)-C(1)-N(1)-O(2)	169.84 (10)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.5 (2)
C(11)-C(1)-N(1)-O(2)	17.49 (14)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-1.2 (2)
C(2)-C(1)-N(1)-O(2)	-123.25 (11)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.79 (19)
N(1)-C(1)-C(11)-O(11)	-106.29 (12)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-1.03 (17)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	103.60 (14)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	179.85 (11)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	33.01 (16)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-0.66 (18)
N(1)-C(1)-C(11)-N(11)	74.29 (13)		
C(3)-C(1)-C(11)-N(11)	-75.82 (14)		

ORTEP view of the C12 H14 N2 O3 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 (2006). SAINT Release 7.34A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2006). APEX2 Release 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Flack, H. D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

Flack, H. D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.

Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (1997a). SHELXS97. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1997b). SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.

Spek, A. L. (2007). PLATON, 20007 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

**ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU
COMPOSÉ 122B**

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C11 H10 Cl N O4 COMPOUND (cha170)

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.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₁ H₁₀ Cl N O₄.

Identification code	cha170
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₀ Cl N O ₄
Formula weight	255.65
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	a = 6.3078(9) Å α = 90° b = 8.8708(14) Å β = 100.620(7)° c = 10.4209(14) Å γ = 90°
Volume	573.12(14) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.481 g/cm ³
Absorption coefficient	3.010 mm ⁻¹
F(000)	264
Crystal size	0.16 x 0.13 x 0.03 mm
Theta range for data collection	4.32 to 67.84°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	9002
Independent reflections	1828 [R _{int} = 0.060]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9137 and 0.6424
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1828 / 1 / 155
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0402, wR ₂ = 0.0865
R indices (all data)	R ₁ = 0.0617, wR ₂ = 0.0971
Absolute structure parameter	0.04(2)
Largest diff. peak and hole	0.280 and -0.156 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C11 H10 Cl N O4.

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

	x	y	z	U_{eq}
Cl(1)	-1318(2)	-1949(1)	9957(1)	69(1)
O(1)	4887(4)	3583(3)	5037(3)	54(1)
O(2)	1981(3)	2761(3)	5782(2)	52(1)
O(11)	5780(3)	1798(3)	2923(3)	58(1)
O(12)	3177(3)	80(3)	2310(2)	50(1)
N(1)	3368(4)	2677(3)	4853(3)	45(1)
C(1)	4105(4)	1228(5)	3038(3)	46(1)
C(2)	2775(5)	1616(4)	3994(4)	42(1)
C(3)	828(4)	828(5)	4223(3)	44(1)
C(4)	189(5)	1707(4)	5356(4)	45(1)
C(11)	4431(6)	-532(6)	1412(4)	63(1)
C(41)	-161(4)	813(4)	6517(3)	44(1)
C(42)	1314(5)	-273(5)	7080(3)	48(1)
C(43)	971(5)	-1118(5)	8131(3)	50(1)
C(44)	-868(5)	-868(5)	8639(3)	51(1)
C(45)	-2368(5)	194(5)	8104(4)	53(1)
C(46)	-1993(5)	1034(5)	7052(4)	50(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C11 H10 Cl N O4.

	x	y	z	U _{eq}
H(3A)	1144	-239	4465	53
H(3B)	-328	867	3440	53
H(4)	-1146	2300	5020	54
H(11A)	4669	249	789	94
H(11B)	3653	-1381	938	94
H(11C)	5824	-883	1896	94
H(42)	2585	-434	6732	58
H(43)	1985	-1862	8501	60
H(45)	-3640	346	8453	64
H(46)	-3011	1779	6689	59

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C11 H10 Cl N O4.

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
Cl (1)	74 (1)	69 (1)	63 (1)	6 (1)	15 (1)	6 (1)
O (1)	43 (1)	37 (2)	76 (2)	0 (1)	-4 (1)	-12 (1)
O (2)	47 (1)	38 (2)	71 (2)	-13 (1)	11 (1)	-7 (1)
O (11)	45 (1)	54 (2)	78 (2)	-2 (1)	15 (1)	-15 (1)
O (12)	45 (1)	49 (2)	55 (2)	-4 (1)	5 (1)	-11 (1)
N (1)	33 (1)	35 (2)	64 (2)	0 (2)	0 (1)	-2 (1)
C (1)	36 (2)	44 (3)	56 (2)	8 (2)	5 (1)	-3 (2)
C (2)	34 (1)	29 (2)	59 (2)	2 (2)	-2 (1)	-2 (1)
C (3)	38 (1)	36 (2)	58 (2)	-2 (2)	8 (1)	-4 (2)
C (4)	34 (1)	35 (2)	66 (2)	-2 (2)	6 (1)	-1 (1)
C (11)	62 (2)	64 (3)	66 (3)	-9 (2)	20 (2)	-5 (2)
C (41)	36 (1)	38 (3)	58 (2)	-13 (2)	3 (1)	-2 (2)
C (42)	39 (2)	47 (3)	57 (2)	-5 (2)	6 (1)	6 (2)
C (43)	50 (2)	46 (3)	51 (2)	-7 (2)	3 (2)	12 (2)
C (44)	50 (2)	50 (3)	51 (2)	-8 (2)	4 (2)	-2 (2)
C (45)	43 (2)	60 (3)	58 (2)	-6 (2)	11 (2)	5 (2)
C (46)	39 (2)	46 (3)	62 (2)	-6 (2)	5 (2)	9 (2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C11 H10 Cl N O4

Cl(1)-C(44)	1.741(4)	C(2)-N(1)-O(2)	111.8(2)
O(1)-N(1)	1.238(3)	O(11)-C(1)-O(12)	124.5(3)
O(2)-N(1)	1.422(4)	O(11)-C(1)-C(2)	126.8(4)
O(2)-C(4)	1.471(4)	O(12)-C(1)-C(2)	108.7(3)
O(11)-C(1)	1.198(4)	N(1)-C(2)-C(1)	120.7(3)
O(12)-C(1)	1.339(5)	N(1)-C(2)-C(3)	111.9(3)
O(12)-C(11)	1.439(4)	C(1)-C(2)-C(3)	127.0(3)
N(1)-C(2)	1.305(4)	C(2)-C(3)-C(4)	103.3(3)
C(1)-C(2)	1.456(5)	O(2)-C(4)-C(41)	108.2(3)
C(2)-C(3)	1.471(5)	O(2)-C(4)-C(3)	105.1(2)
C(3)-C(4)	1.530(5)	C(41)-C(4)-C(3)	116.9(3)
C(4)-C(41)	1.496(5)	C(46)-C(41)-C(42)	118.1(4)
C(41)-C(46)	1.387(4)	C(46)-C(41)-C(4)	120.5(3)
C(41)-C(42)	1.391(5)	C(42)-C(41)-C(4)	121.4(3)
C(42)-C(43)	1.377(5)	C(43)-C(42)-C(41)	121.4(3)
C(43)-C(44)	1.378(5)	C(44)-C(43)-C(42)	119.0(3)
C(44)-C(45)	1.378(5)	C(43)-C(44)-C(45)	121.2(4)
C(45)-C(46)	1.381(6)	C(43)-C(44)-Cl1	119.0(3)
		C(45)-C(44)-Cl1	119.7(3)
N(1)-O(2)-C(4)	107.2(2)	C(44)-C(45)-C(46)	119.0(3)
C(1)-O(12)-C(11)	114.9(3)	C(41)-C(46)-C(45)	121.3(4)
O(1)-N(1)-C(2)	133.6(3)		
O(1)-N(1)-O(2)	114.6(3)		

Table 6. Torsion angles [°] for C11 H10 Cl N O4.

C(4)-O(2)-N(1)-O(1)	175.4(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	-127.7(3)
C(4)-O(2)-N(1)-C(2)	-6.1(3)	O(2)-C(4)-C(41)-C(46)	110.0(3)
C(11)-O(12)-C(1)-O(11)	4.8(5)	C(3)-C(4)-C(41)-C(46)	-131.7(3)
C(11)-O(12)-C(1)-C(2)	-173.7(3)	O(2)-C(4)-C(41)-C(42)	-70.8(4)
O(1)-N(1)-C(2)-C(1)	4.8(5)	C(3)-C(4)-C(41)-C(42)	47.5(4)
O(2)-N(1)-C(2)-C(1)	-173.4(3)	C(46)-C(41)-C(42)-C(43)	0.6(5)
O(1)-N(1)-C(2)-C(3)	179.0(3)	C(4)-C(41)-C(42)-C(43)	-178.6(3)
O(2)-N(1)-C(2)-C(3)	0.8(4)	C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	-0.6(6)
O(11)-C(1)-C(2)-N(1)	-0.5(6)	C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	0.8(6)
O(12)-C(1)-C(2)-N(1)	177.9(3)	C(42)-C(43)-C(44)-CL1	179.4(3)
O(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.7(4)	C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	-1.0(6)
O(12)-C(1)-C(2)-C(3)	4.7(5)	CL1-C(44)-C(45)-C(46)	-179.5(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	4.5(4)	C(42)-C(41)-C(46)-C(45)	-0.8(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	178.2(3)	C(4)-C(41)-C(46)-C(45)	178.4(4)
N(1)-O(2)-C(4)-C(41)	134.0(3)	C(44)-C(45)-C(46)-C(41)	1.0(6)
N(1)-O(2)-C(4)-C(3)	8.4(3)		
C(2)-C(3)-C(4)-O(2)	-7.7(3)		

ORTEP view of the C11 H10 Cl N O4 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.
- SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (2007). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.
- SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.
- APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.
- XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

**ANNEXE 4 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU
COMPOSÉ 247**

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C13 H18 I N O4 S COMPOUND (cha182)

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.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₃ H₁₈ I N O₄ S.

Identification code	cha182
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₈ I N O ₄ S
Formula weight	411.24
Temperature	200K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	a = 8.0821(7) Å α = 90° b = 7.5775(6) Å β = 92.603(2)° c = 12.5973(10) Å γ = 90°
Volume	770.69(11) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.772 g/cm ³
Absorption coefficient	2.225 mm ⁻¹
F(000)	408
Crystal size	0.18 x 0.12 x 0.04 mm
Theta range for data collection	1.62 to 27.49°
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 9, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	15761
Independent reflections	3540 [R _{int} = 0.029]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9148 and 0.6709
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3540 / 1 / 184
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0201, wR ₂ = 0.0423
R indices (all data)	R ₁ = 0.0216, wR ₂ = 0.0428
Absolute structure parameter	-0.018(12)
Largest diff. peak and hole	0.474 and -0.334 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H18 I N O4 S.

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

	x	y	z	U_{eq}
I(1)	-2457(1)	6241(1)	7814(1)	39(1)
S(1)	2278(1)	10823(1)	7121(1)	26(1)
O(1)	1767(2)	7535(2)	4372(1)	34(1)
O(2)	353(2)	5326(2)	5745(1)	29(1)
O(3)	2840(2)	11919(2)	6284(2)	36(1)
O(4)	852(2)	11323(3)	7685(1)	39(1)
N(1)	1889(2)	8884(2)	6594(2)	23(1)
C(1)	3294(3)	7996(3)	6074(2)	24(1)
C(2)	3141(2)	6073(4)	6438(2)	27(1)
C(3)	1319(3)	5801(3)	6664(2)	24(1)
C(4)	811(3)	7593(3)	7129(2)	23(1)
C(11)	3213(3)	8279(3)	4886(2)	32(1)
C(21)	3960(3)	10602(3)	8061(2)	25(1)
C(22)	5509(2)	11273(4)	7828(2)	28(1)
C(23)	6828(3)	11061(5)	8555(2)	31(1)
C(24)	6644(3)	10199(3)	9510(2)	35(1)
C(25)	5068(4)	9572(3)	9735(2)	38(1)
C(26)	3745(3)	9786(3)	9033(2)	33(1)
C(27)	8107(4)	9880(5)	10264(3)	59(1)
C(41)	-1005(3)	8034(3)	6909(2)	30(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H18 I N O4 S.

	x	y	z	U _{eq}
H(1)	1023	8307	4313	51
H(2)	658	5916	5224	43
H(1A)	4361	8492	6376	29
H(2A)	3481	5256	5875	32
H(2B)	3850	5860	7087	32
H(3)	1224	4863	7216	29
H(4)	1072	7608	7913	28
H(11A)	3237	9562	4738	38
H(11B)	4206	7746	4583	38
H(22)	5657	11870	7176	34
H(23)	7882	11518	8395	38
H(25)	4916	8984	10390	46
H(26)	2680	9378	9209	40
H(27A)	8592	8726	10115	89
H(27B)	7746	9901	10996	89
H(27C)	8936	10804	10172	89
H(41A)	-1298	7907	6141	36
H(41B)	-1226	9267	7120	36

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H18 I N O4 S.

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
I(1)	28(1)	38(1)	52(1)	-4(1)	9(1)	-9(1)
S(1)	26(1)	18(1)	36(1)	-3(1)	-1(1)	0(1)
O(1)	36(1)	33(1)	32(1)	-2(1)	-7(1)	5(1)
O(2)	28(1)	28(1)	30(1)	-5(1)	-4(1)	-5(1)
O(3)	42(1)	22(1)	45(1)	9(1)	-5(1)	-4(1)
O(4)	28(1)	29(1)	59(1)	-18(1)	4(1)	5(1)
N(1)	21(1)	18(1)	29(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
C(1)	20(1)	22(1)	30(1)	-3(1)	-1(1)	3(1)
C(2)	22(1)	23(1)	35(1)	3(1)	-4(1)	5(1)
C(3)	24(1)	20(1)	29(1)	1(1)	-7(1)	2(1)
C(4)	22(1)	19(1)	28(1)	-1(1)	-1(1)	-1(1)
C(11)	29(1)	34(1)	33(1)	-2(1)	5(1)	2(1)
C(21)	27(1)	22(1)	27(1)	-4(1)	1(1)	0(1)
C(22)	29(1)	27(1)	29(1)	-4(2)	5(1)	-5(2)
C(23)	29(1)	31(2)	35(1)	-12(2)	2(1)	-3(1)
C(24)	43(2)	28(1)	34(1)	-10(1)	-6(1)	0(1)
C(25)	55(2)	34(1)	25(1)	1(1)	1(1)	-6(1)
C(26)	38(1)	32(1)	29(1)	-2(1)	7(1)	-12(1)
C(27)	61(2)	61(2)	53(2)	-10(2)	-28(2)	4(2)
C(41)	24(1)	23(1)	42(2)	0(1)	2(1)	0(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C13 H18 I N O4 S

I(1)-C(41)	2.155(2)	C(4)-N(1)-C(1)	111.95(17)
S(1)-O(3)	1.4316(18)	C(4)-N(1)-S(1)	120.75(15)
S(1)-O(4)	1.4321(16)	C(1)-N(1)-S(1)	116.44(15)
S(1)-N(1)	1.6368(19)	N(1)-C(1)-C(11)	111.78(18)
S(1)-C(21)	1.770(2)	N(1)-C(1)-C(2)	102.85(18)
O(1)-C(11)	1.427(3)	C(11)-C(1)-C(2)	115.5(2)
O(2)-C(3)	1.414(3)	C(3)-C(2)-C(1)	106.00(19)
N(1)-C(4)	1.491(3)	O(2)-C(3)-C(2)	112.52(19)
N(1)-C(1)	1.497(3)	O(2)-C(3)-C(4)	112.90(17)
C(1)-C(11)	1.510(4)	C(2)-C(3)-C(4)	103.18(19)
C(1)-C(2)	1.535(4)	N(1)-C(4)-C(41)	110.65(18)
C(2)-C(3)	1.526(3)	N(1)-C(4)-C(3)	103.57(17)
C(3)-C(4)	1.542(3)	C(41)-C(4)-C(3)	113.37(19)
C(4)-C(41)	1.518(3)	O(1)-C(11)-C(1)	113.0(2)
C(21)-C(26)	1.390(3)	C(26)-C(21)-C(22)	119.8(2)
C(21)-C(22)	1.395(3)	C(26)-C(21)-S(1)	120.58(19)
C(22)-C(23)	1.383(3)	C(22)-C(21)-S(1)	119.63(18)
C(23)-C(24)	1.383(4)	C(23)-C(22)-C(21)	119.4(2)
C(24)-C(25)	1.400(4)	C(22)-C(23)-C(24)	121.4(2)
C(24)-C(27)	1.501(4)	C(23)-C(24)-C(25)	118.1(2)
C(25)-C(26)	1.366(4)	C(23)-C(24)-C(27)	120.9(3)
		C(25)-C(24)-C(27)	121.0(3)
O(3)-S(1)-O(4)	120.10(12)	C(26)-C(25)-C(24)	121.4(2)
O(3)-S(1)-N(1)	106.49(10)	C(25)-C(26)-C(21)	119.9(2)
O(4)-S(1)-N(1)	107.10(11)	C(4)-C(41)-I(1)	108.03(16)
O(3)-S(1)-C(21)	106.72(11)		
O(4)-S(1)-C(21)	107.71(11)		
N(1)-S(1)-C(21)	108.29(10)		

Table 6. Torsion angles [°] for C13 H18 I N O4 S.

O(3)-S(1)-N(1)-C(4)	-161.06 (17)	N(1)-C(1)-C(11)-O(1)	-62.8 (3)
O(4)-S(1)-N(1)-C(4)	-31.4 (2)	C(2)-C(1)-C(11)-O(1)	54.4 (3)
C(21)-S(1)-N(1)-C(4)	84.50 (19)	O(3)-S(1)-C(21)-C(26)	172.13 (19)
O(3)-S(1)-N(1)-C(1)	57.54 (18)	O(4)-S(1)-C(21)-C(26)	41.9 (2)
O(4)-S(1)-N(1)-C(1)	-172.81 (16)	N(1)-S(1)-C(21)-C(26)	-73.6 (2)
C(21)-S(1)-N(1)-C(1)	-56.90 (19)	O(3)-S(1)-C(21)-C(22)	-7.0 (2)
C(4)-N(1)-C(1)-C(11)	117.9 (2)	O(4)-S(1)-C(21)-C(22)	-137.2 (2)
S(1)-N(1)-C(1)-C(11)	-97.4 (2)	N(1)-S(1)-C(21)-C(22)	107.3 (2)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	-6.7 (2)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	2.3 (4)
S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	138.00 (16)	S(1)-C(21)-C(22)-C(23)	-178.6 (2)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	26.3 (2)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.1 (5)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-95.7 (2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-1.3 (4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(2)	86.2 (2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(27)	176.2 (3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-35.8 (2)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.5 (4)
C(1)-N(1)-C(4)-C(41)	-136.9 (2)	C(27)-C(24)-C(25)-C(26)	-177.0 (3)
S(1)-N(1)-C(4)-C(41)	80.1 (2)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	1.7 (4)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-15.1 (2)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-3.1 (4)
S(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-158.05 (15)	S(1)-C(21)-C(26)-C(25)	177.8 (2)
O(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-91.1 (2)	N(1)-C(4)-C(41)-I(1)	-175.37 (14)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	30.6 (2)	C(3)-C(4)-C(41)-I(1)	68.8 (2)
O(2)-C(3)-C(4)-C(41)	28.8 (3)		
C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	150.56 (19)		

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C13 H18 I N O4 S.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(1)-H(1)	O(2)#1	0.84	1.89	2.722(2)	169.9
O(2)-H(2)	O(1)	0.84	1.88	2.697(3)	162.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,y+1/2,-z+1

ORTEP view of the C13 H18 I N O4 S compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). *J. Appl. Cryst.* 38, 381-388.
- Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.
- SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.
- APEX2 (2007) version 2.4-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- Maris, T. (2004). UdMX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.
- XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.