



Complexes oléfiniques de titane : synthèse asymétrique et applications

Paul Setzer

► To cite this version:

Paul Setzer. Complexes oléfiniques de titane : synthèse asymétrique et applications. Autre. Le Mans Université, 2012. Français. NNT : 2012LEMA1007 . tel-00736642

HAL Id: tel-00736642

<https://theses.hal.science/tel-00736642>

Submitted on 28 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée à

Université du Maine – U. F. R. des Sciences et Techniques

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Par

Paul SETZER

***Complexes oléfiniques de titane : synthèse asymétrique
et applications***

Soutenue le 1er juin 2012 devant la commission d'examen :

M. Vincent GANDON	Professeur, Université de Paris-Sud 11	Rapporteur
M. Yvan SIX	CR CNRS, Ecole Polytechnique	Rapporteur
M. Gilles DUJARDIN	DR CNRS, Université du Maine	Examineur
M. Jean-Bernard BEHR	MCF, Université de Reims	Examineur
Mme Morwenna PEARSON-LONG	MCF, Université du Maine	Encadrant de thèse
M. Philippe BERTUS	Professeur, Université du Maine	Directeur de thèse

Je tiens à remercier en tout premier lieu le professeur Philippe Bertus pour m'avoir fait confiance et accepté dans son équipe, puis m'avoir guidé tout au long de ma thèse, au cours de longues et passionnantes discussions sur les vastes possibilités offertes par la chimie des complexes de titane pour réaliser ce travail.

Je remercie tout particulièrement le docteur Morwenna Pearson-Long pour sa très forte implication dans mon travail de thèse à travers son encadrement dynamique et volontaire, ainsi que son aide précieuse pour la rédaction et la correction de la partie expérimentale de ce document.

Mes remerciements vont également au docteur Alice Beauseigneur pour m'avoir guidé et soutenu dans mes premiers pas au laboratoire (ainsi que les suivants), et à Sébastien pour m'avoir accueilli au Havre de nombreuses fois et m'avoir fait découvrir le meilleur restaurant japonais du monde !

Je remercie Anthony, engagé en même temps que moi dans cette aventure, pour avoir vécu beaucoup de galères et de bons moments avec moi, ainsi que Pasha, mon partenaire de bureau, pour tous les délires que nous avons partagés. Je remercie Gwénaél et Ariane pour les soirées poker, tarot, colons de Catane (et j'en passe) et pour m'avoir permis de rencontrer Stéphanie, que je remercie tout particulièrement pour avoir illuminé les derniers mois de ma thèse.

Je tiens également à remercier tous les membres du laboratoire UCO2M ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ma thèse, en particulier Frédéric Legros et Amélie Durand dont l'aide efficace et le professionnalisme ont permis d'effectuer ce travail dans de bonnes conditions.

Je remercie enfin Yvan Six, Vincent Gandon et Jean-Bernard Behr de s'être déplacés pour assister à ma soutenance de thèse, Gilles Dujardin pour l'avoir présidée, et finalement mon jury de thèse pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

SOMMAIRE

Partie I : L'utilisation des complexes de titane II pour la cyclopropanation des dérivés d'acides carboxyliques

3

I - Présentation des complexes oléfiniques de titane

3

I.1 - Monographie du titane 3

I.2 - Structure et formation 4

I.3 - Réactivité 7

II - Synthèse de cyclopropanols

9

II.1 - Cyclopropanation des esters directe 9

II.2 - Etude du mécanisme de la réaction 11

II.2.a - Premier cycle catalytique 11

II.2.b - Mécanisme impliquant des complexes de titane «ate» 15

II.3 - Cyclopropanation des esters avec échange de ligands 19

II.3.a - Réactions impliquant un ester et un alcène (intermoléculaires) 20

II.3.b - Réactions impliquant un ester insaturé (intramoléculaires) 24

II.4 - Réactions de cyclopropanation mettant en jeu d'autres dérivés d'acides 27

III - Synthèse de cyclopropylamines tertiaires

30

III.1 - Cyclopropanation des amides directe 30

III.2 - Etude du mécanisme de la réaction 33

III.3 - Cyclopropanation des amides avec échange de ligands 36

II.3.a - Réactions impliquant un amide et un alcène (intermoléculaires) 36

II.3.b - Réactions impliquant un amide insaturé (intramoléculaires) 41

III.4 - Réactivité des imides 44

IV - Synthèse de cyclopropylamines primaires

48

IV.1 - Développement d'une méthode de cyclopropanation des nitriles 48

IV.2 - Cyclopropanation des nitriles α -hétérosubstitués 51

IV.2.a - Principe 51

IV.2.b - Applications 53

IV.3 - Etude de la chimiosélectivité des complexes de titane pour la fonction nitrile 54

IV.3.a - Réactivité comparée des nitriles 54

IV.3.b - Cas des cyanoesters 56

IV.3.c - Cas des cyanocarbonates 58

IV.4 - Utilisation d'un réactif de Grignard homoallylique pour la cyclopropanation des nitriles 60

IV.5 - Application de la réaction d'échange de ligands aux nitriles 62

IV.5.a - Réactions impliquant un nitrile et un alcène (intermoléculaires) 62

IV.5.b - Réaction impliquant un nitrile insaturé (intramoléculaires) 66

V - Conclusion et objectifs de la thèse

68

BIBLIOGRAPHIE

69

Partie II : Etude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester par une méthode de formation rapide de complexes chiraux de titane

73

I – Synthèse asymétrique de cyclopropanes

74

I.1 - Le motif cyclopropane 74

I.2 - La cyclopropanation asymétrique 77

I.2.a - Réaction de Simmons-Smith 77

I.2.b – Réactions utilisant les diazoalcanes 80

I.2.c - Additions nucléophiles sur des cyclopropènes 83

I.2.d - Formation de cyclopropanes par addition de Michael / cyclisation 84

I.2.e - Réaction utilisant les titanacyclopropanes 86

I.3 - Bilan 92

II - Développement d'une méthode de formation de complexes chiraux de titane

93

II.1 - Stratégies de formation des complexes entre un diol et $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. 93

II.2 - Evaluation de l'induction asymétrique des complexes [titane-TADDOL] *via* une réaction modèle 96

II.3 - Mise au point de la méthode : variation des paramètres réactionnels 101

II.3.a - Variation du solvant 101

II.3.b - Variation des quantités de titane et de ligand 102

III – Evaluation de diols chiraux pour la cyclopropanation asymétrique du 2-cyanopropanoate d'éthyle

106

III.1 - Préparation des ligands de type TADDOL 106

III.2 - Variation de la partie acétonide 108

III.3 - Variation des groupements en α des hydroxydes 109

III.4 - Utilisation de dérivés du BINOL 110

IV - Conclusion

111

Partie expérimentale

112

Conditions générales d'analyses 112

BIBLIOGRAPHIE

120

Partie III - Etude de la formation de 1,4-dicétones via l'utilisation d'un complexe oléfinique de titane	123
I - Objectif initial : accès aux dérivés de l'ACC	123
I.1 - Nouvelle méthode de formation d'aminocyclopropane	123
I.2 - Mise en œuvre	124
II - Méthodes de synthèse des 1,4-dicétones	127
II.1 - Réaction d'un équivalent d'anion homoénolate avec un dérivé d'acide	127
II.2 - Réaction d'un équivalent d'anion acyle avec une énone	129
II.3 - Réaction d'un énolate avec un équivalent de cation α -carbonyle	131
III - Optimisation de la réaction : variation des conditions opératoires	133
III.1 - Origine des produits obtenus	133
III.2 - Variation des quantités de titane et de réactif de Grignard	135
III.3 - Variation du solvant	137
III.4 - Variation de la concentration et de la température	140
III.5 - Bilan	141
IV - Exploration de la réaction : variation des substrats	142
IV.1 - Variation des acides carboxyliques	142
IV.1.a - Substituants aryles	143
IV.1.b - Substituants alkyles	145
IV.1.c - Substituants hétérocycliques	148
IV.2 - Variation de la substitution en α de la fonction nitrile	152
IV.3 - Variation du réactif de Grignard	154
V - Elaboration d'une proposition de mécanisme réactionnel	158
V.1 - Discussion des étapes du mécanisme	158
V.2 - Le mécanisme a-t-il un caractère intermoléculaire ?	161
VI - Cyclisation des 1,4-dicétones	165
VI.1 - Formation de furanes, thiophènes et pyrroles	165
VI.1.a - Méthodes couramment employées dans la littérature	165
VI.1.b - Résultats obtenus	166
VI.2 - Formation de cyclopenténones	168
VII - Conclusions et perspectives	171
 Partie expérimentale	 173
 BIBLIOGRAPHIE	 207

Partie IV : Synthèse de dérivés de l'ACC via l'utilisation de complexes de titane	209
I - La présence de l'ACC et ses dérivés dans les molécules biologiquement actives	209
I.1 - Propriétés et utilisations de l'ACC non substitué	209
I.2 - Propriétés et utilisations des 2,3-méthanoaminoacides	211
I.3 - Incorporation d'une unité ACC dans des peptides	215
II - Méthodes de synthèse de dérivés de l'ACC par cyclopropanation de dérivés d'acides via un complexe de titane	218
II.1 - A partir des esters	218
II.2 - A partir des amides	219
II.3 - A partir des nitriles	222
II.3.a - Utilisation d'un réactif de Grignard alkyle	222
II.3.b - Echange de ligand avec un alcool homoallylique	224
II.3.c - Utilisation d'un réactif de Grignard ω -insaturé	227
III - Stratégie de synthèse de 2,3-méthanoaminoacides de configuration (E)	231
IV - Développement d'une voie de synthèse d'analogues contraints de la lysine	233
IV.1 - Préparation de la 2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylamine	233
IV.2 - Première stratégie d'aménagement fonctionnel	235
IV.3 - Deuxième stratégie d'aménagement fonctionnel	242
V - Conclusion	246
 Partie expérimentale	 249
 BIBLIOGRAPHIE	 272

Liste des abréviations

Å : angström

Ac : acyle

ACC : acide aminocyclopropanecarboxylique

ADN : acide désoxyribonucléique

AL : acide de Lewis

Ar : aryle

arom : aromatique

atm : atmosphère(s)

ATR : Attenuated Total Reflectance

BINOL : 1,1'-bi-2-naphthol

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butyloxycarbonyle

Bu : butyle

C : concentration

cat : catalytique

Cbz : carboxybenzyle

c-C₃H₅ : cyclopropyle

c-C₅H₉ : cyclopentyle

c-C₆H₁₁ ou Cy : cyclohexyle

CCM : chromatographie sur couche mince

CI : ionisation chimique

Cp : cyclopentadiényle

Cp* : pentaméthylcyclopentadiényle

CPG : chromatographie en phase gazeuse

DACH : 1,2-diaminocyclohexane

DADPE : 1,2-diamino-1,2-diphényléthylène

dba : dibenzylidèneacétone

DBT : di-*tert*-butyltartrate

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD : diéthyl azodicarboxylate

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)

dia : diastéréoisomère

DIAD : diisopropyl azodicarboxylate
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthyléther
DMSO : diméthylsulfoxyde
DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
e.d. : excès diastéréomérique
e.e. : excès énantiomérique
EI : impact électronique
éq ou équiv : équivalent
Et : éthyle
Fmoc : fluorénylméthoxycarbonyle
GP : groupe protecteur
h : heure(s)
Hex : hexyle
HIV : virus de l'immunodéficience humaine
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HPLC : chromatographie liquide haute performance
HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz : hertz
i- : *iso-*
IR : infrarouge
j : jour(s)
K : kelvins
 K_i : constante d'inhibition
liq : liquide
Me : méthyle
min : minute(s)
Ms : mésyle
MS : tamis moléculaire (Molecular Sieves)
n- : *normal-*
nd : non déterminé

Ni-Ra : nickel de Raney
NMDA : *N*-méthyl-D-aspartate
NMO : *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nu : nucléophile
Ph : phényle
Pr : propyle
Pro : proline
py : pyridinyle
quant : quantitatif
r.d. : ratio diastéréomérique
rdt : rendement
ref : référence
R_f : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
s- : *sec*-
T : température
t- : *tert*-
t.a. : température ambiante
TADDOL : 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diylbis(diphénylméthanol)
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TES : triéthylsilyle
Tf : triflate
T_f ou *T_{fusion}* : température de fusion
THF : tétrahydrofurane
TIPS : triisopropylsilyle
TMS : triméthylsilyle
TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium
t_r : temps de rétention
Ts : tosyle
UV : ultraviolet
Val : valine
vs : versus

Introduction

Le titane, élément peu onéreux et peu toxique, figure parmi les métaux de transition les plus utilisés en catalyse organométallique. Notamment les complexes chiraux de titane sont employés couramment en catalyse asymétrique, dans les versions énantiosélectives de réactions telles que l'alkylation d'aldéhydes, la cycloaddition [4+2], l'époxydation de Sharpless, etc.

En 1989, Kulinkovich a découvert que les esters pouvaient être convertis en cyclopropanols par réaction avec un complexe oléfinique de titane.¹ Cette transformation a été intensément étudiée, et son application à la conversion des amides en cyclopropylamines tertiaires puis des nitriles en cyclopropylamines primaires ont été développées respectivement par de Meijere à partir de 1996² et par Szymoniak et Bertus à partir de 2001.³ La description des mécanismes et du potentiel synthétique de ces réactions est l'objet de la première partie de cette thèse.

De façon surprenante, leurs versions asymétriques ont été assez peu étudiées. En effet, au début de cette thèse seule une étude effectuée par l'équipe de Corey décrit l'emploi de complexes chiraux de titane pour la synthèse de cyclopropanols énantioenrichis.⁴ Nous nous sommes basés sur ce travail fondateur ainsi que sur le savoir-faire de notre équipe pour explorer la possibilité de rendre la cyclopropanation des nitriles énantiosélective en utilisant des complexes chiraux de titane. Ce travail sera exposé dans la deuxième partie de ce manuscrit.

Le développement d'une version asymétrique de la cyclopropanation des nitriles permettrait de synthétiser des analogues contraints d'acides aminés sous forme d'un seul stéréoisomère. Dans ce contexte, nous avons cherché à développer une nouvelle stratégie de synthèse d'acides aminés comportant un motif cyclopropane *via* la cyclopropanation de cyanhydrines acylées. Nous verrons dans une troisième partie que cette tentative a abouti à la découverte d'une méthode originale de formation de 1,4-dicétones.

¹ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1989**, 25, 2027.

² Chaplinski, V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 413.

³ Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792.

⁴ Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345.

La dernière partie de ce manuscrit est consacrée à la mise au point d'une méthode pouvant permettre l'accès aux deux diastéréoisomères de dérivés de l'acide aminocyclopropanecarboxylique (ACC) par la cyclopropanation de cyanhydrines protégées. Cette méthode sera utilisée pour effectuer la synthèse totale des isomères (*E*) et (*Z*) de la 2,3-méthanolysine protégés de façon orthogonale, dans le cadre d'une collaboration avec l'Université Pierre et Marie Curie.

Partie I : L'utilisation des complexes de titane II pour la cyclopropanation des dérivés d'acides carboxyliques

En 1989, Kulinkovich et son équipe ont rapporté une méthode de synthèse de cyclopropanols à partir d'esters en présence de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ et de bromure d'éthylmagnésium. Ils ont alors postulé que cette réactivité inhabituelle était due à une combinaison de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ et du réactif de Grignard pour former un complexe oléfinique de titane, équivalent synthétique d'un 1,2-dicarbanion.¹ Depuis, ces complexes ont été mis en jeu dans diverses stratégies de couplage, d'alkylation, de cyclopropanation, etc., qui ont fait l'objet de plusieurs revues au cours des ces vingt dernières années.²

Dans le cadre de cette thèse, nous allons à présent décrire les méthodes de cyclopropanation des dérivés d'acides carboxyliques par les complexes issus de $\text{XTi}(\text{Oi-Pr})_3$ ($\text{X} = \text{Oi-Pr}, \text{Me}, \text{Cl}$) et d'un réactif de Grignard. Ainsi, après un rappel sur la structure, les méthodes de formation et la réactivité des complexes oléfiniques de titane, leurs utilisations pour la synthèse de cyclopropanols ainsi que de cyclopropylamines tertiaires et primaires à partir des dérivés d'acides carboxyliques correspondants seront présentées.

I - Présentation des complexes oléfiniques de titane

I.1 - Monographie du titane

Découvert en 1791 par William Gregor, le titane est un métal présent dans les minerais d'ilménite (FeTiO_3), de rutile (TiO_2) et de fer et représente environ 0,5% de la croûte terrestre. Il est produit en chauffant l'oxyde de titane avec du carbone et du dichlore pour obtenir du TiCl_4 , qui est ensuite mis en réaction sous argon avec du magnésium gazeux pour donner le métal pur sous forme de mousse coûtant aux environs de 203€/kg.

¹ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1989**, 25, 2027.

² (a) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789. (b) de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Savchenko, A. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2033. (c) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2007**, 1346. (d) Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, 66, 15.

Le titane est un élément du groupe IV et de la période quatre de la classification périodique des éléments et est qualifié, comme la plupart des métaux des groupes III, IV et V, de pauvre en électrons. Il a pour configuration électronique $[\text{Ar}] 3d^2 4s^2$ et possède trois degrés d'oxydation stables : les degrés (II), (III) et (IV).

I.2 - Structure et formation

Les interactions électroniques permettant de former un complexe oléfinique entre un alcène et un métal de transition sont décrites par le modèle de Dewar-Chatt-Ducanson (figure I-1).³

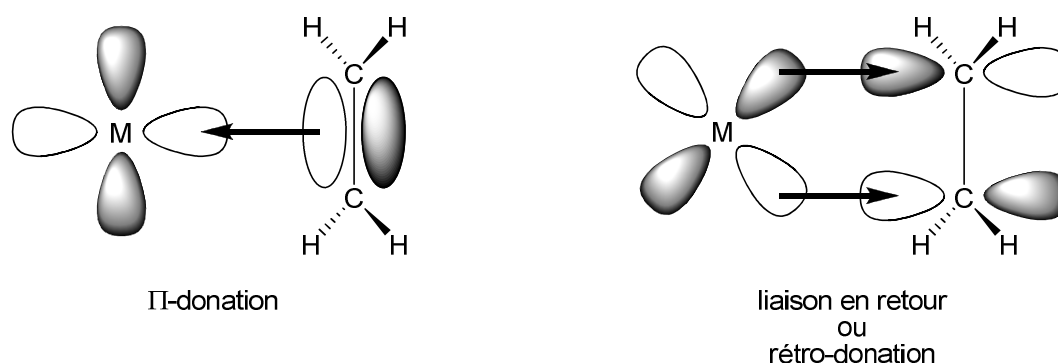


Figure I-1. Transferts électroniques entre un métal et un alcène selon Dewar-Chatt-Ducanson

La liaison métal-alcène consiste en deux transferts d'électrons : des orbitales π de l'alcène vers une orbitale d vide du métal (π -donation), et d'une orbitale d occupée haute en énergie du métal vers les orbitales antiliantes π^* de l'alcène (liaison en retour ou rétro-donation). La rétro-donation permet de stabiliser le complexe, et implique un allongement de la liaison C=C ainsi qu'une modification des angles de liaison autour des carbones de l'éthylène.

Dans le cas des métaux de transition situés à gauche du tableau périodique, dont fait partie le titane, la rétro-donation du métal vers l'alcène est très importante. Ceci a plusieurs conséquences sur la structure des complexes oléfiniques correspondants : des liaisons σ apparaissent entre le métal et les carbones de l'alcène, et la liaison C=C s'allonge au point d'avoir un caractère de liaison σ . C'est pourquoi les complexes oléfiniques de titane peuvent être décrits à la fois comme des complexes π -alcènes **A** et comme des métallacycles **B** (figure

³ Bochmann, M. *Organometallics 2: Complexes with Transition Metal–Carbon π -Bonds*; Davies, S. G., Compton, R. G., Evans, J., Gladden, L. F., Ed.; Oxford University Press: New York, 1994; pp 9-11.

I-2). Le degré d'oxydation formel du titane est deux dans la forme **A** et quatre dans la forme **B**.

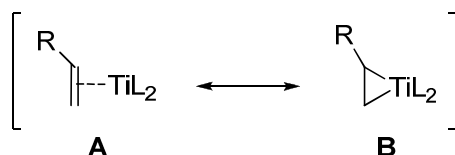


Figure I-2

Afin de déterminer plus précisément leur structure, le complexe $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$, stabilisé stériquement et électroniquement par les ligands Cp^* , a été isolé et caractérisé par diffraction des rayons X (figure I-3).⁴

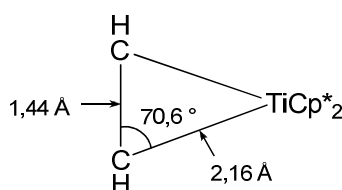


Figure I-3. Longueurs et angles de liaison de $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$

L'équipe de Bercaw a déterminé que la distance entre les atomes de carbone de l'éthylène est égale à 1,44 Å, ce qui coïncide avec la moyenne des longueurs d'une liaison double (1,34 Å) et d'une liaison simple (1,54 Å). Ce résultat implique que la géométrie du complexe $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$ est située entre un titanacyclopropane et un complexe π -alcène avec l'éthylène, et confirment qu'il existe une forte rétro-donation des électrons du titane vers les orbitales π^* de l'éthylène.

Dans le cas des réactions de cyclopropanation des dérivés d'acides, les complexes oléfiniques de titane utilisés comportent des groupements alkoxy, qui ne stabilisent pas suffisamment le complexe pour permettre de l'isoler et de l'analyser. Ainsi, une analogie est faite entre $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$ et les complexes oléfiniques de type $(\text{RO})_2\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_4)$: il est communément accepté, mais pas encore formellement prouvé, qu'ils peuvent également être représentés par deux formes limites titanacyclopropane et complexe π -alcène.

⁴ Cohen, S. A.; Auburn, P. R.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1136.

Ces complexes sont obtenus par la β -fragmentation spontanée du dialkyltitane **A**, lui-même formé par deux transmétaillations successives d'un réactif de Grignard sur un complexe de titane de type $\text{Ti}(\text{OR})_4$ ou $\text{ClTi}(\text{OR})_3$ (schéma I-1).

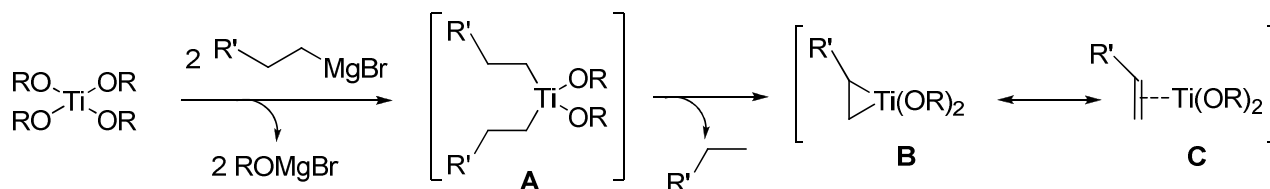


Schéma I-1

La réaction de β -fragmentation de **A** se produit à des températures supérieures à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et nécessite la présence d'un hydrogène en β du titane sur un des groupements alkyles. Deux hypothèses ont été avancées pour décrire son mécanisme, la première est une β -fragmentation directe par un mécanisme concerté (équation 1), la seconde implique une étape de β -élimination⁵ (équation 2) (schéma I-2).

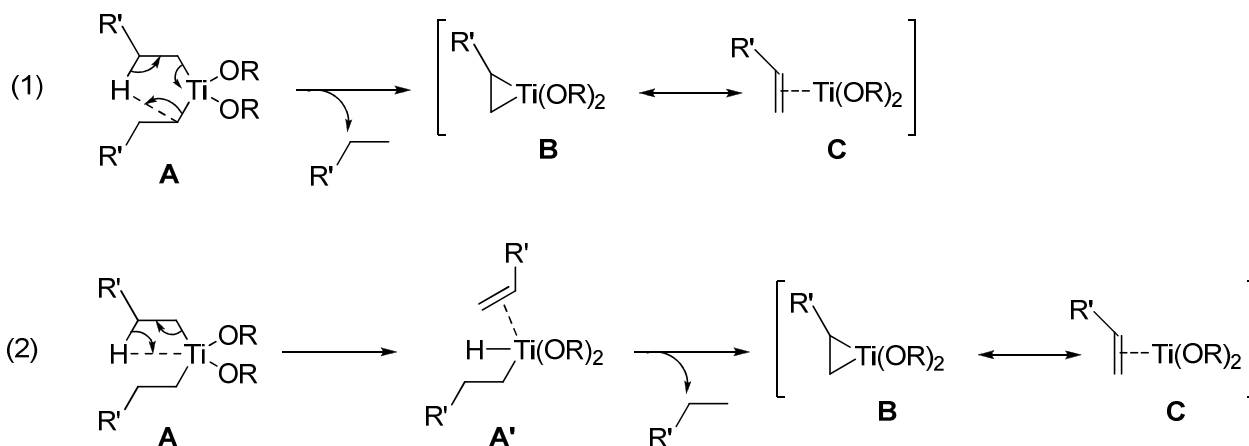


Schéma I-2. Hypothèses mécanistiques pour la réaction de β -fragmentation

De façon intéressante, lorsqu'un réactif de Grignard substitué par un méthyle en α du magnésium est mis en réaction avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, le complexe oléfinique de titane obtenu est le même que si le réactif de Grignard linéaire correspondant comportant le même nombre de carbones avait été employé. Par exemple, la réaction de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ avec $n\text{-BuMgBr}$ ou $s\text{-BuMgBr}$ aboutit à la formation du même complexe oléfinique de titane (schéma I-3).

⁵ Epstein, O. L.; Savchenko, A. I.; Kulinkovich, O. G. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, 378.

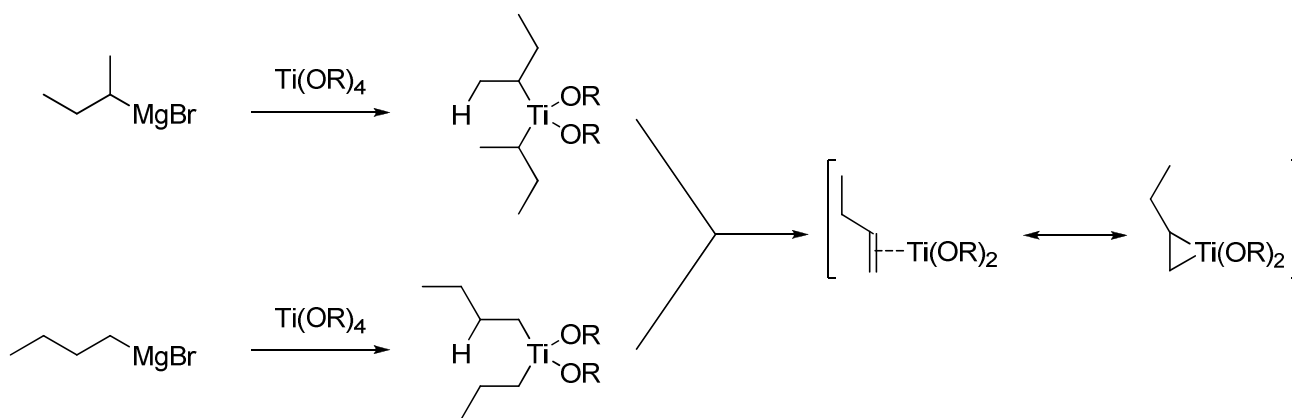


Schéma I-3

I.3 - Réactivité

Les composés comportant une insaturation peuvent réagir avec les complexes oléfiniques de titane de deux façons différentes, chacune correspondant à une des deux natures du complexe (schéma I-4) : une insertion 1,2 dans le titanacyclopropane **B** (équation 1), ou un échange de ligands avec **C** pour former un autre complexe π -alcène (équation 2). Par ailleurs, la réactivité d'un titanacyclopropane vis-à-vis d'une molécule de dihalogène ou d'eau (hydrolyse) est décrite par l'équation 3.

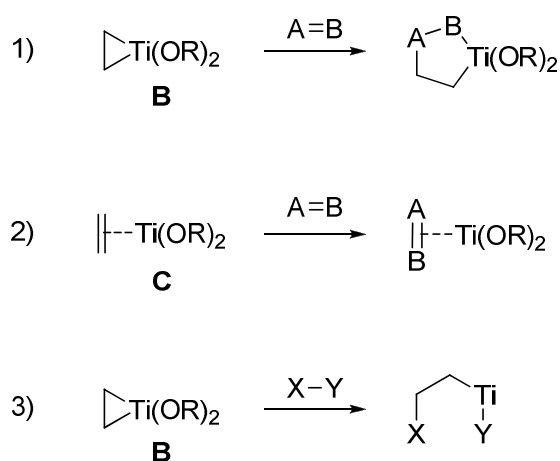


Schéma I-4

La réactivité du complexe en tant que titanacyclopropane a également été illustrée par l'équipe de Eisch, qui a effectué l'ajout de benzonitrile puis de CO₂ à une solution de complexe **A** dans le THF (schéma I-5).⁶

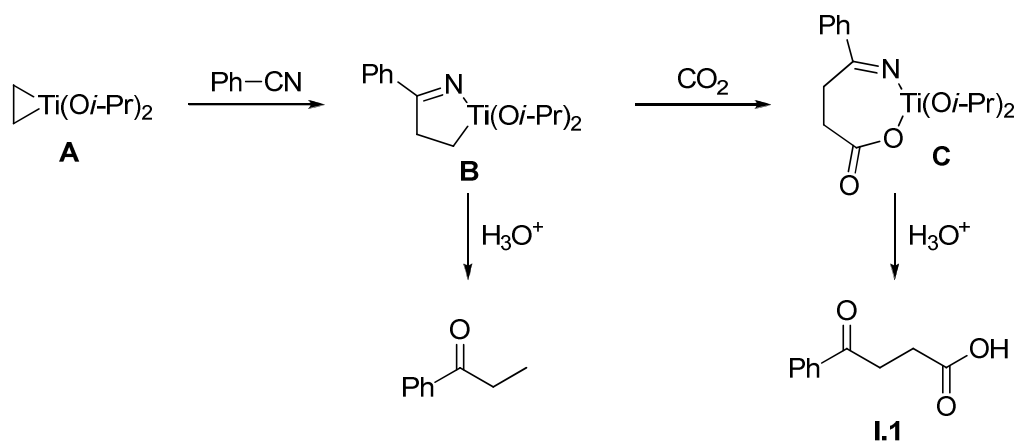


Schéma I-5

L'addition nucléophile successive d'un des carbones du complexe **A** sur le benzonitrile puis de l'autre carbone sur le CO₂ a conduit à la formation de l'intermédiaire **B** puis de l'intermédiaire **C**, dont l'hydrolyse a fourni l'acide carboxylique **I.1** comportant une fonction cétone. La formation de **I.1** permet de mettre en évidence le caractère 1,2-dicarbocationique du complexe oléfinique de titane **A**, validant ainsi sa représentation par un métallacycle.

C'est principalement sous cette forme que nous allons présenter ses diverses utilisations dans les réactions de cyclopropanation des dérivés d'acide, en commençant par la synthèse de cyclopropanols à partir d'esters selon la réaction de Kulinkovich.

⁶ Eisch, J. J.; Gitua, J. N.; Otieno, P. O.; Shi, X. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 229.

II - Synthèse de cyclopropanols

II.1 - Cyclopropanation des esters directe

Dans sa première publication concernant la synthèse des cyclopropanols, datant de 1989, Kulinkovich décrit que l'ajout d'un équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ puis d'un équivalent d'ester **I.2** à une solution de trois équivalents de bromure d'éthylmagnésium dans l'éther à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ conduit à l'obtention de cyclopropanols **I.3** avec de bons rendements (schéma **I-6**).¹

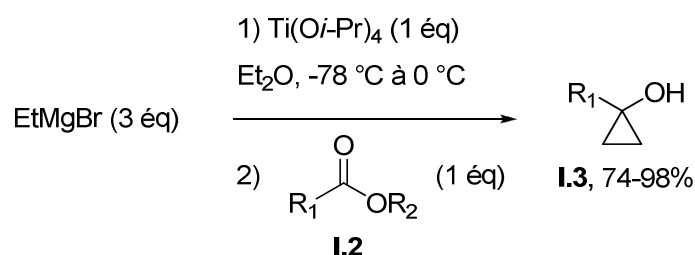


Schéma **I-6**. Conditions initiales de la réaction de Kulinkovich

De façon intéressante, l'utilisation de réactifs de Grignard dont la chaîne alkyle est supérieure à deux carbones permet de synthétiser des cyclopropanols 1,2-disubstitués **I.4** avec une très bonne diastéréosélectivité pour l'isomère 1,2-*cis* (schéma **I-7**).⁷ Les hypothèses permettant d'expliquer cette stéréosélectivité seront exposées plus loin (voir paragraphe II.2).

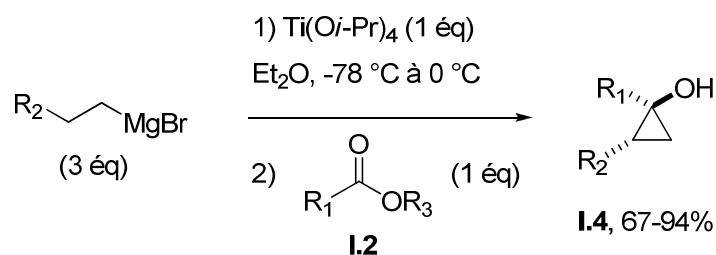


Schéma **I-7**. Synthèse de cyclopropanols 1,2-disubstitués

⁷ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, 27, 250.

Quelques années plus tard, l'équipe de Kulinkovich a découvert qu'il est possible d'effectuer la cyclopropanation des esters en présence d'une quantité catalytique de titane avec de bons rendements, à condition de modifier les conditions opératoires de la réaction (schéma I-8).

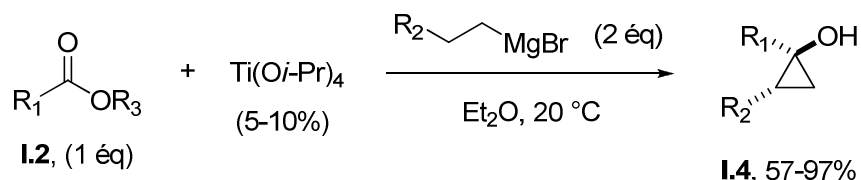


Schéma I-8

Le protocole modifié consiste à additionner lentement deux équivalents de réactif de Grignard sur une solution d'un équivalent d'ester et d'une quantité catalytique (5-10%) de Ti(Oi-Pr)_4 dans l'éther à température ambiante, ce qui constitue une amélioration considérable de la méthode utilisée initialement (voir schéma I-6).

L'équipe de Corey a montré qu'il est également possible d'éviter la préparation préalable du réactif de Grignard en formant celui-ci *in situ* lors de la réaction (schéma I-9).⁸

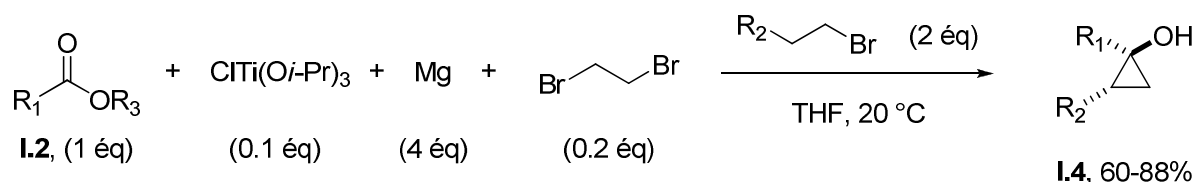


Schéma I-9

Cette procédure met en jeu une quantité catalytique de titane sous forme de ClTi(Oi-Pr)_3 , et le THF comme solvant. Elle permet d'augmenter le rendement des cyclopropanols 1,2-disubstitués, mais est sensible à l'encombrement stérique au voisinage de la fonction ester.

⁸ Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345.

II.2 - Etude du mécanisme de la réaction

II.2.a - Premier cycle catalytique

Dans ses premières publications sur la cyclopropanation des esters, Kulinkovich a proposé un cycle catalytique pour expliquer la formation des cyclopropanols en présence d'une quantité substœchiométrique de titane (schéma **I-10**).⁹

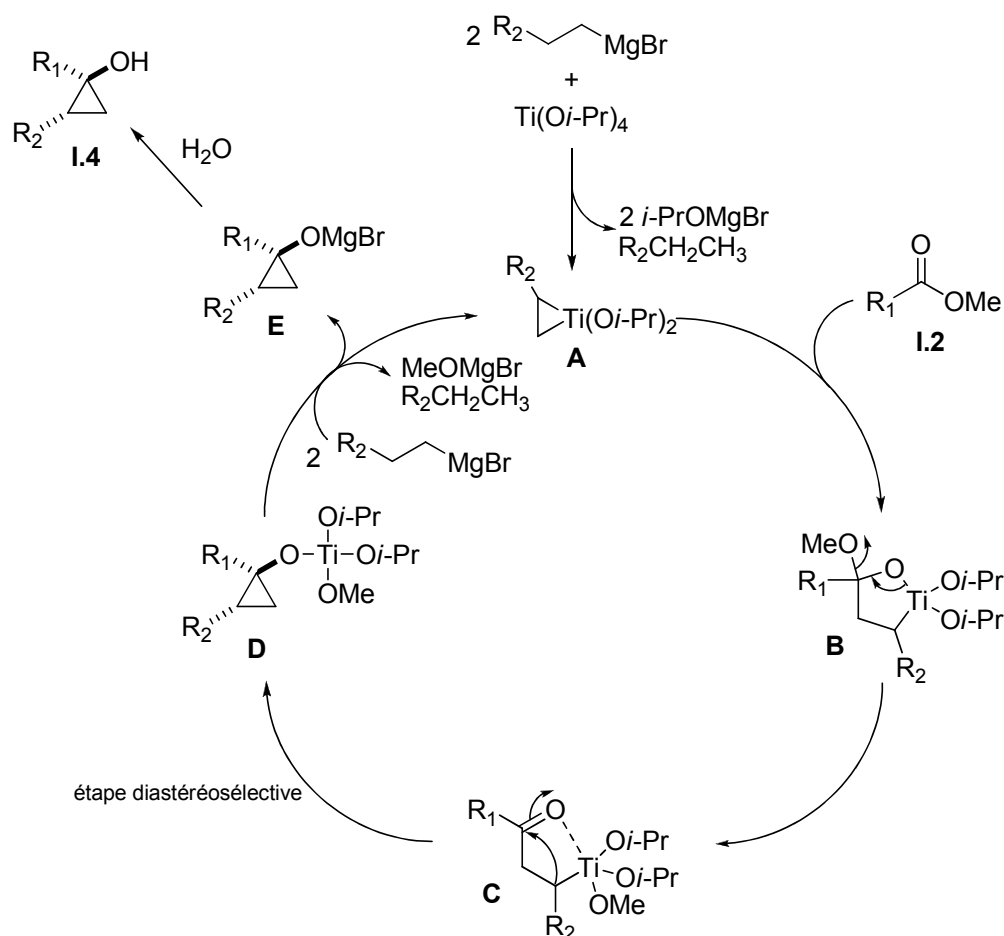


Schéma **I-10**. Premier cycle catalytique proposé par Kulinkovich

L'attaque de deux molécules de réactif de Grignard sur $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ aboutit au complexe **A**, comme décrit dans le schéma **I-1**, puis la fonction ester du substrat s'insère dans **A** et l'oxatitanacyclopentane **B** est obtenu. Celui-ci subit l'élimination d'un alcoolate pour donner l'intermédiaire **C**, comportant une cétone métallée. Le carbone nucléophile lié au titane va alors s'additionner sur le groupement carbonyle, ce qui conduit à la formation du motif

⁹ Kulinkovich, O. G.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, 27, 1249.

cyclopropane. L'intermédiaire **D** obtenu est un tétraalkoxytitan, sa réaction avec le réactif de Grignard permet donc de reformer le complexe **A** ainsi que de libérer l'alcoolate de magnésium **E**, qui produit le cyclopropanol **I.4** après hydrolyse.

Afin de déterminer si l'addition nucléophile intramoléculaire de l'intermédiaire **C** se produit avec rétention ou inversion de configuration sur le carbone portant le groupement R_2 , l'équipe de Casey a effectué l'insertion de l'acétate d'éthyle dans le titanacyclopropane **A** substitué par un atome de deutérium.¹⁰ L'addition avec rétention de configuration devrait alors aboutir au cyclopropanol deutéré **I.5**, dans lequel la position relative du groupement phényle et de l'atome de deutérium est la même que dans le complexe **A**, et **I.5'** devrait être formé dans le cas d'une addition avec inversion de configuration (schéma **I-11**).

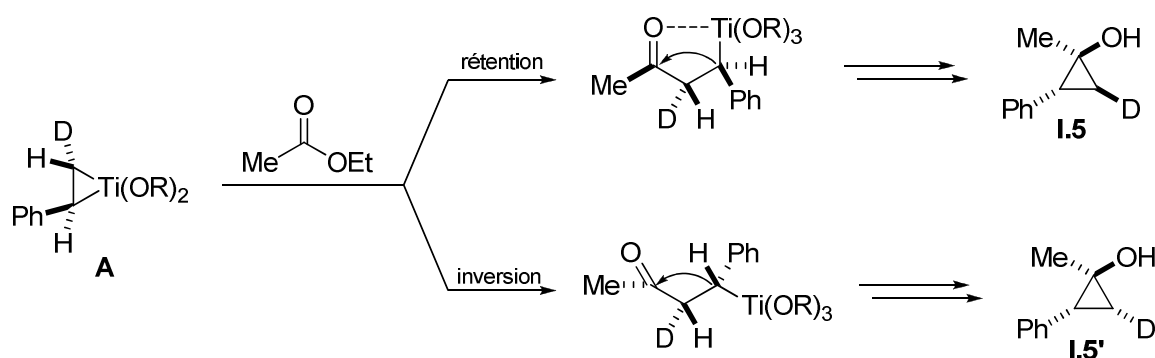


Schéma **I-11**

Seul le cyclopropanol 2,3-trans **I.5** a pu être détecté puis analysé par RMN ^1H et NOESY, démontrant que la fermeture de cycle de l'intermédiaire **C** s'effectue avec rétention de configuration sur le carbone lié au titane. Ce résultat est également une indication que l'oxygène est probablement lié au titane par une liaison de type σ ou π dans cet intermédiaire.

L'équipe de Wu a soumis les différentes étapes élémentaires du cycle catalytique présenté sur le schéma **I-10** à des calculs DFT,¹¹ qui ont permis d'aboutir à une rationalisation de la diastéréosélectivité exclusive 1,2-cis lors de la formation de la plupart des cyclopropanols disubstitués.

¹⁰ Casey, C. P.; Strotman, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1699.

¹¹ Wu, Y.-D.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5777.

Tout d'abord, lorsque le réactif de Grignard utilisé pour former le complexe **A** est supérieur à EtMgBr ($R_2 \neq H$) il existe deux possibilités d'insertion de la fonction ester dans **A** : l'insertion α conduit à l'oxatitanacycle **B1** dans lequel R_2 est en position α par rapport au titane, et l'insertion β conduit à **B2** dans lequel R_2 est adjacent aux groupements R_1 et OR (schéma I-12).

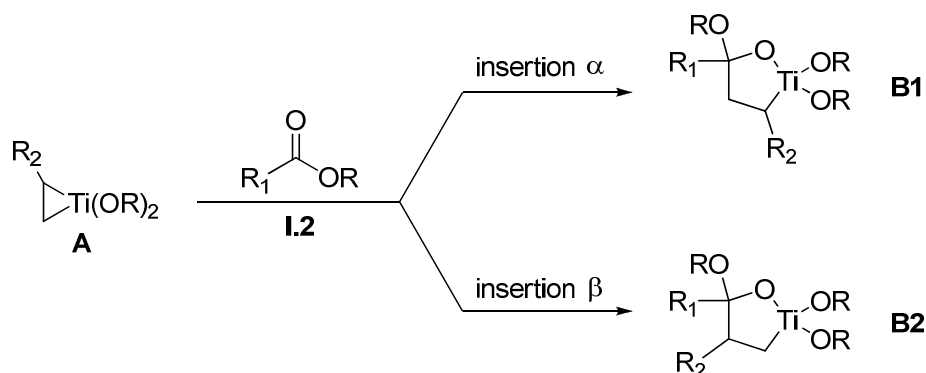


Schéma I-12

Il a été déterminé par le calcul que l'énergie de formation de l'état de transition correspondant à **B1** est inférieure de 2,8 kcal.mol⁻¹ à celle de l'état de transition de **B2**, en raison de la contrainte stérique générée dans **B2** par l'interaction du groupement R_2 avec R_1 ou avec OR. L'insertion de la fonction ester dans le complexe **A** étant sous contrôle cinétique, Wu et al. en ont déduit que seul le titanacycle **B1** était formé à cette étape, selon l'insertion α .

La diastéréosélectivité de la réaction est définie lors de la formation du motif cyclopropane (passage de **C** à **D**, schéma I-10) par l'attaque d'une des deux faces du groupement carbonyle lors de l'addition nucléophile intramoléculaire subie par l'intermédiaire **C**. Celui-ci est donc susceptible de produire les cyclopropanolates de titane **D1** (1,2-*cis*) ou **D2** (1,2-*trans*) en passant respectivement par les états de transition **ET1** selon a) ou **ET2** selon b) (schéma I-13).

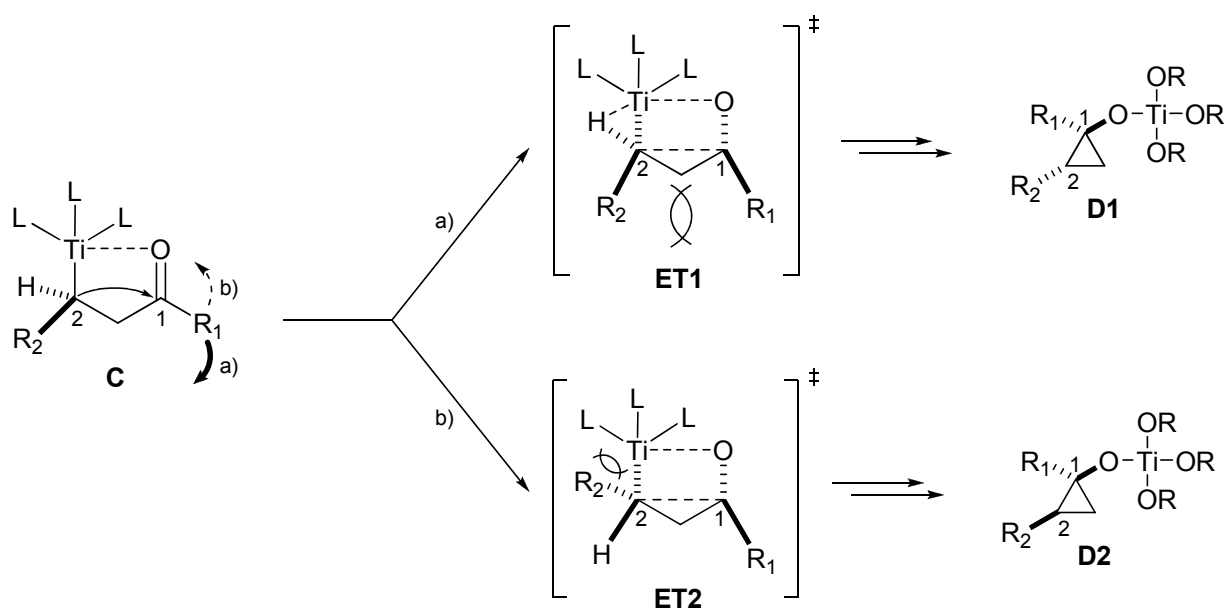


Schéma I-13

Les calculs ont montré que l'énergie de formation de **ET1** est inférieure de 2,9 kcal.mol⁻¹ à celle de **ET2**. L'équipe de Wu a décrit plusieurs facteurs permettant d'expliquer l'origine de cette différence d'énergie.

Les valeurs des distances entre les différents atomes calculées pour les deux états de transition reflètent que **ET1** est déstabilisé par une répulsion stérique entre les groupements R₁ et R₂, tandis que **ET2** est déstabilisé par une répulsion stérique entre R₂ et l'atome de titane. Cependant, dans le cas de **ET1** le placement de R₂ du même côté que R₁ par rapport au plan du cyclopropane a pour conséquence de rapprocher le titane d'un atome d'hydrogène, avec lequel il peut réaliser une liaison agostique stabilisante qui n'a pas d'équivalent dans **ET2**. C'est donc l'existence de cette liaison qui, selon Wu, est à l'origine de la diastéréosélectivité 1,2-*cis* lors de la réaction de cyclopropanation des esters.¹¹

Par ailleurs, d'après Wu le groupement R₂ est une source d'encombrement stérique dans les deux états de transition, sa taille influe donc peu sur la diastéréosélectivité de la réaction. En revanche, l'augmentation de la taille du groupement R₁ augmente la répulsion stérique entre R₁ et R₂ dans **ET1** mais n'occasionne pas de contrainte stérique supplémentaire dans **ET2**. Elle défavorise la formation de **ET1** au profit de **ET2**, et donc de l'isomère 1,2-*cis* au profit de l'isomère 1,2-*trans*.

II.2.b - Mécanisme impliquant des complexes de titane «ate»

La présence d'alcools secondaires difficiles à séparer des cyclopropanols lors de la cyclopropanation des esters a amené Kulinkovich et son équipe à développer une procédure alternative permettant de limiter la quantité de sous-produits formés (schéma **I-14**).¹²

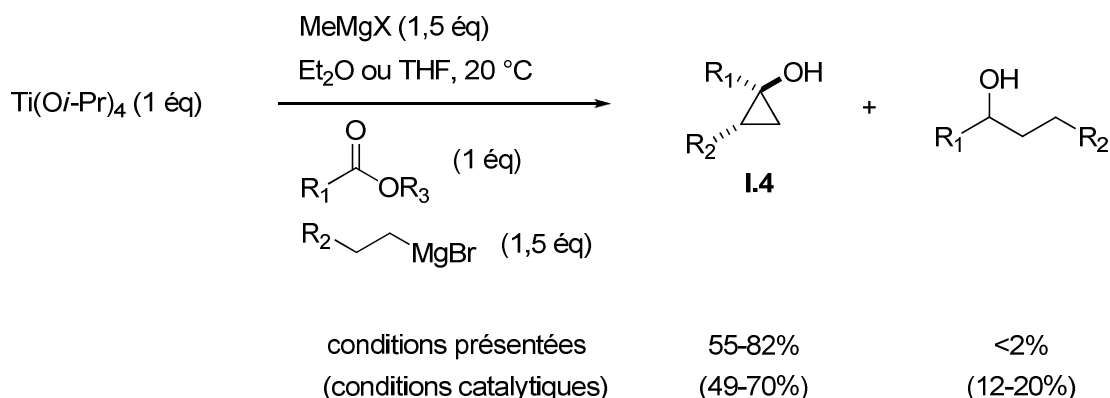


Schéma **I-14**

1,5 équivalents d'halogénure de méthylmagnésium est ajouté à une solution d'un équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ dans l'éther ou le THF, puis un équivalent d'ester est ajouté à 0 °C. 1,5 équivalent de bromure de propylmagnésium est ensuite additionné lentement à 0 °C, et après une heure d'agitation à température ambiante le mélange est hydrolysé. Ce protocole mettant en jeu des quantités stœchiométriques en titane permet d'économiser 0,5 équivalent de réactif de Grignard par rapport aux conditions catalytiques, et de simplifier considérablement la purification des cyclopropanols.

Le cycle catalytique décrit plus haut permet de rationaliser la cyclopropanation des esters en présence de deux équivalents de réactif de Grignard et d'une quantité catalytique de titane, mais pas la nécessité d'employer trois équivalents de réactif de Grignard dans les conditions stœchiométriques en titane. Afin d'y remédier, Kulinkovich a proposé une modification du mécanisme impliquant des complexes de titane octaédriques, appelés complexes «ate» en raison de la charge négative portée par le titane (schéma **I-15**).^{12, 13}

¹² Kulinkovich, O. G.; Kananovich, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2121.

¹³ Kananovich, D. G.; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1536.

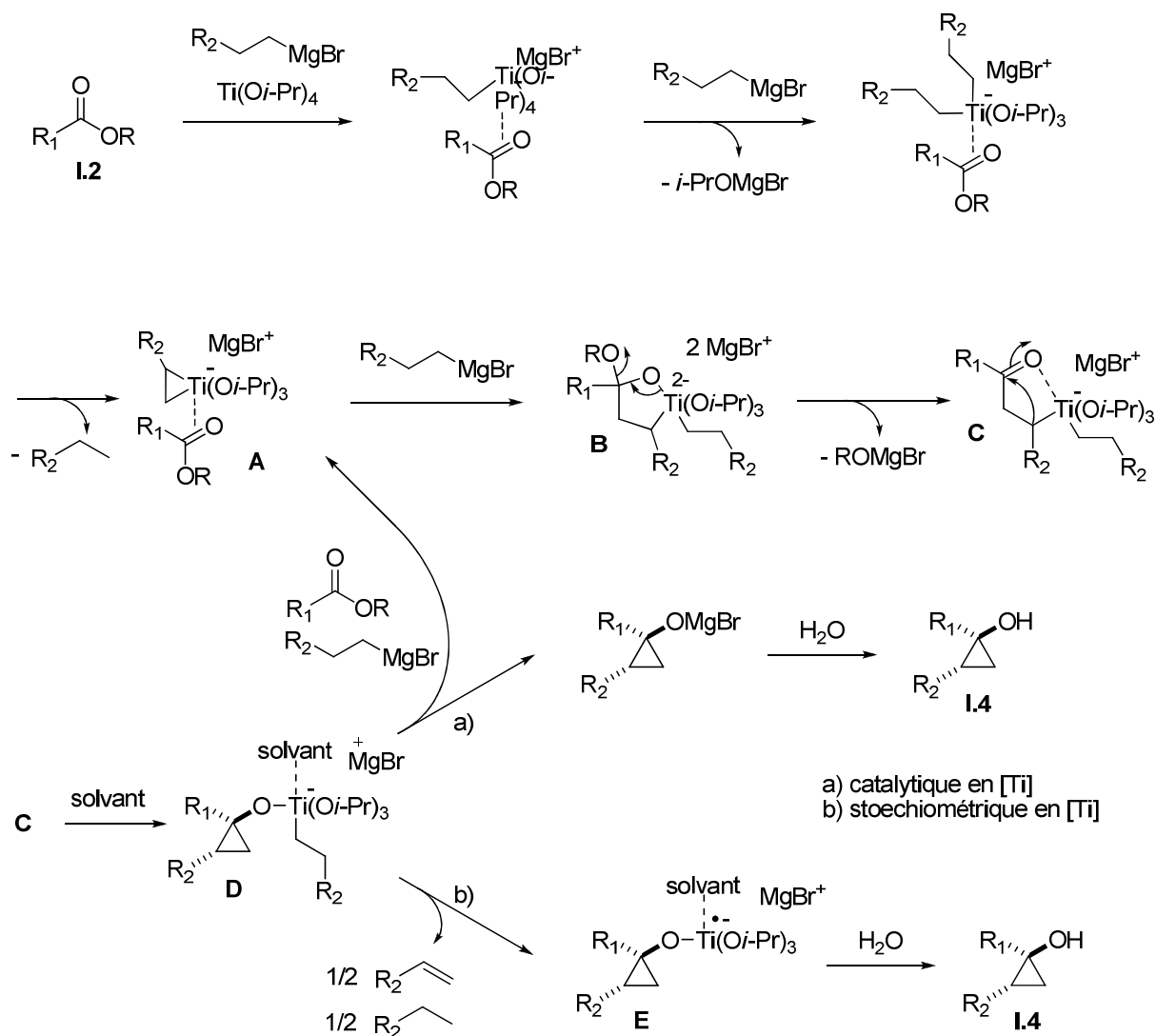


Schéma I-15. Second mécanisme proposé par Kulinkovich

La réaction de $Ti(Oi-Pr)_4$ avec deux molécules de réactif de Grignard aboutit à la formation d'un complexe oléfinique de titane octaédrique **A**, qui évolue en oxatitanacyclopentane **B** par l'attaque d'une troisième molécule de réactif de Grignard. De la même façon que dans le mécanisme original, l'élimination d'un alcoolate de magnésium donne ensuite une cétone β -métallée **C**, qui subit une addition nucléophile intramoléculaire faisant intervenir une molécule de solvant pour fournir un cyclopropanolate de titane **D**.

Dans les conditions catalytiques en titane (a), l'attaque de **D** par le réactif de Grignard ainsi que la coordination d'une molécule d'ester permettent de régénérer le complexe **A**. Ainsi, deux équivalents de réactif de Grignard sont consommés par le cycle catalytique. Lorsque le titane est introduit en quantité stœchiométrique (b), le complexe **D** subit une disproportion conduisant au complexe radicalaire **E** puis au cyclopropanol **I.4** après

Partie I : L'utilisation des complexes de titane II pour la cyclopropanation des dérivés d'acides hydrolyse. Ce processus implique donc bien la consommation de trois équivalents de réactif de Grignard.

L'équipe de Wu a décrit les origines de la diastéréosélectivité 1,2-*cis* lors de la cyclopropanation des esters grâce à des calculs DFT effectués sur le premier cycle catalytique proposé (voir schéma **I-10**). Kulinkovich a voulu vérifier expérimentalement certaines hypothèses avancées par Wu en tenant compte des particularités du mécanisme «ate». Ainsi, l'insertion sélective de la fonction ester dans la liaison Ti—C la moins substituée du complexe oléfinique de titane (insertion α) a pu être confirmée, mais pas l'existence de la liaison agostique dans l'état de transition de l'étape stéréosélective décrite par Wu.

L'équipe de Kulinkovich a donc proposé d'autres hypothèses pour expliquer la diastéréosélectivité 1,2-*cis* de la réaction (schéma **I-16**).¹³

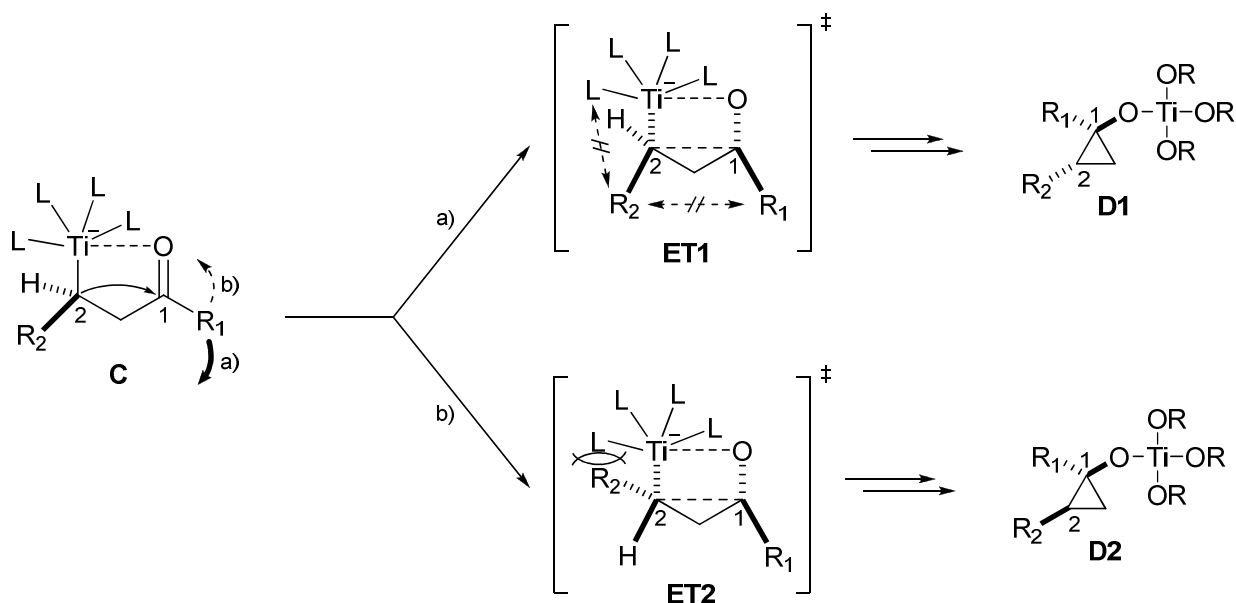


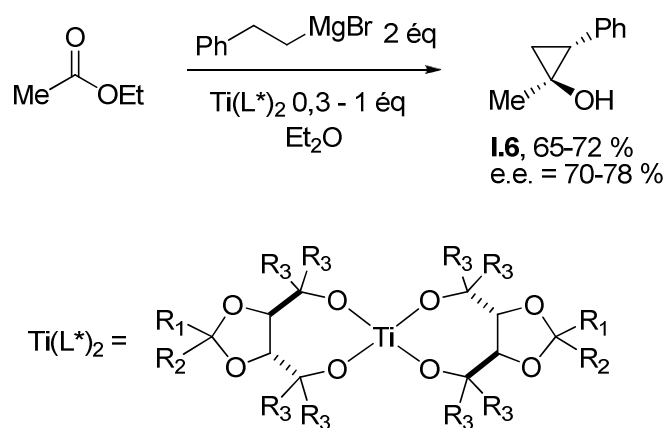
Schéma **I-16**

Les complexes de titane «ate» du mécanisme décrit dans le schéma **I-15** sont octaédriques et le titane porte une charge négative, ce qui implique que son environnement est très volumineux. Dans l'état de transition **ET1** conduisant à l'alcoolate de titane 1,2-*cis* **D1**, selon a), R₂ est éloigné des ligands du titane et l'encombrement stérique induit par l'interaction entre R₁ et R₂ est considéré comme négligeable : il n'y a donc aucun facteur stérique défavorable à sa formation. En revanche, la formation de **ET2** aboutissant à la l'alcoolate de titane 1,2-*trans* **D2** selon b) implique un rapprochement de R₂ et des ligands du

titane, ce qui génère une contrainte stérique très forte et le déstabilise (cet encombrement serait dû aux ligands du titane et non pas, comme indiqué par Wu, au titane lui-même). Cette forte interaction entre R₂ et les ligands du titane dans **ET2** explique à elle seule, selon Kulinkovich, la plus grande stabilité de **ET1** et donc la diastéréosélectivité 1,2-*cis* lors de la cyclopropanation des esters.¹³

Par ailleurs, d'après Kulinkovich le groupement R₁ occasionne un encombrement stérique négligeable avec R₂ dans **ET1** et aucun encombrement dans **ET2**, sa taille influe donc peu sur la diastéréosélectivité entre les deux états de transition. C'est l'interaction du groupement R₂ avec les ligands du titane qui est responsable de la déstabilisation de **ET2** : l'augmentation de sa taille favorise donc la formation de **ET1**, c'est-à-dire des isomères 1,2-*cis* des cyclopropanols disubstitués.

Corey a proposé une version asymétrique de la réaction permettant de synthétiser des cyclopropanols 1,2-disubstitués énantioenrichis en utilisant des complexes de titane chiraux. Les complexes utilisés sont des bisTADDOLates de titane de type Ti(L*)₂, synthétisés par la complexation sur le titane de deux molécules d'un diol chiral de la famille du TADDOL. Ainsi, la cyclopropanation de l'acétate d'éthyle a été effectuée avec le bromure de phényléthylmagnésium comme réactif de Grignard et un bisTADDOLate de titane comme catalyseur (schéma **I-17**).⁸



L'isomère 1,2-*cis* du cyclopropanol **I.6** a été obtenu exclusivement, les meilleurs rendements et excès énantiomérique étant respectivement 72% et 78%. Cette réaction sera décrite plus en détail dans le paragraphe 1.2.e de la partie II.

Une tentative de cyclopropanation asymétrique du 2-chloropropanoate d'éthyle *via* un complexe de titane chiral a également été effectuée (schéma **I-18**).¹⁴

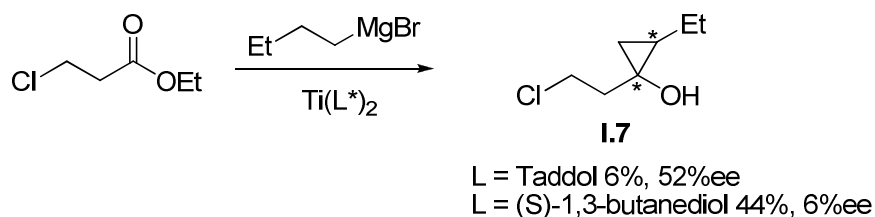


Schéma **I-18**

Cependant, quels que soient les diols chiraux employés (TADDOL, BINOL, 1,3-butanediol) les rendements et les excès énantiomériques obtenus pour le cyclopropanol **I.7** sont faibles, et une variation de la température de réaction ou l'ajout de tamis moléculaire dans le milieu n'ont pas permis d'améliorer ces résultats.

II.3 - Cyclopropanation des esters avec échange de ligands

Comme indiqué dans schéma **I-1** du paragraphe I.1, le complexe oléfinique de titane formé par la réaction entre $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ et un réactif de Grignard peut être représenté sous deux formes : un titanacyclopropane et un complexe π -alcène.

Les synthèses de cyclopropanols à partir d'esters décrites dans les paragraphes précédents impliquent une insertion directe de la fonction ester dans un titanacyclopropane. Toutefois, la réactivité évoquée dans le schéma **I-2** entre le complexe sous forme π -alcène et un composé insaturé (équation 2) rend possible un échange de ligand préalable à l'insertion de la fonction ester.

La capacité d'un complexe oléfinique de titane à effectuer un échange de ligand avec un composé insaturé dépend de sa stabilité, et donc de sa structure (schéma **I-19**).

¹⁴ Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160.

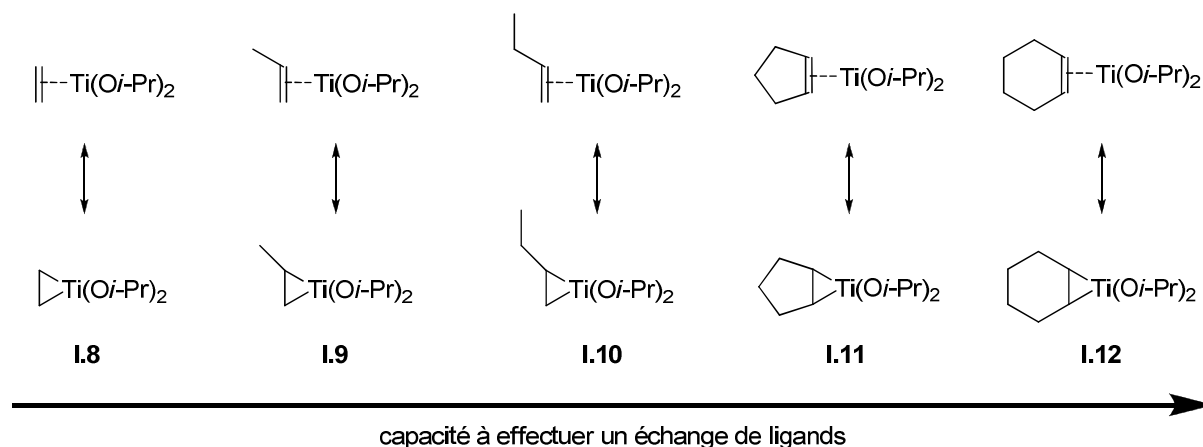


Schéma I-19

Ainsi, les complexes substitués par un ou plusieurs groupements alkyles réalisent plus facilement un échange de ligands que le complexe **I.8** issu de EtMgBr. Notamment, les complexes **I.11** et **I.12** provenant de réactifs de Grignard cycliques sont connus pour être les plus favorables pour cette réaction. Le complexe **I.9** est un cas particulier, car il peut être préformé à basse température (-60 °C) à partir de Ti(Oi-Pr)₄ et de *i*-PrMgBr, avant que toute autre réaction se produise.

II.3.a - Réactions impliquant un ester et un alcène (intermoléculaires)

Dès 1993, Kulinkovich reporte que lorsque la cyclopropanation des esters *via* Ti(Oi-Pr)₄ et EtMgBr est effectuée en présence de styrène, les cyclopropanols **I.13** substitués en position 2 par un groupement phényle sont obtenus de façon majoritaire (schéma I-20).¹⁵

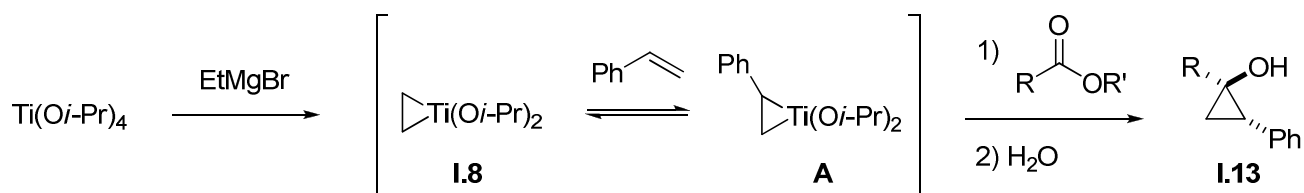


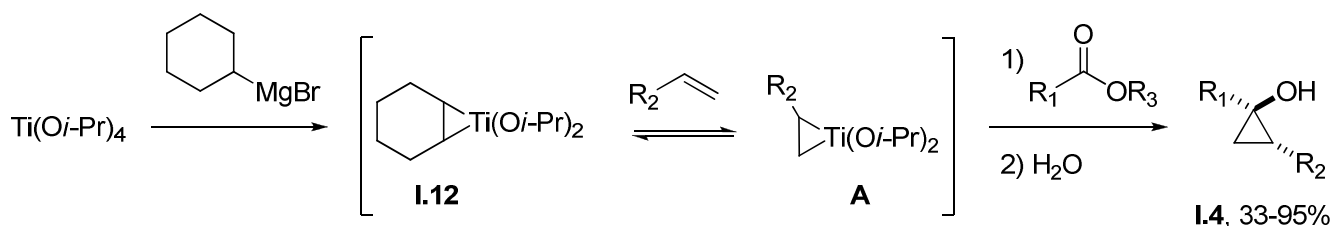
Schéma I-20

Leur formation a pu être expliquée par une réaction d'échange de ligand entre le complexe **I.8** et le styrène pour donner le complexe **A**, dont la réaction avec un ester est bien

¹⁵ Kulinkovich, O. G.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A. *Mendeleev Commun.* **1993**, 230.

censée produire les cyclopropanols **I.13**. A noter que l'utilisation du complexe **I.10** issu de *n*-BuMgBr à la place du complexe **A** pour la réaction d'échange de ligand permet de synthétiser les composés **I.13** avec de meilleurs rendements.¹⁶

Ce concept a été étendu à différents alcènes par l'équipe de Cha, qui a utilisé le complexe **I.12** formé à partir du chlorure de cyclohexylmagnésium pour favoriser la réaction d'échange de ligand (schéma **I-21**).¹⁷



L'échange de ligand avec le complexe **I.12** ne peut s'effectuer qu'avec des alcènes monosubstitués, ce qui implique que la réaction est compatible avec des insaturations di- et trisubstituées sur l'ester ou l'alcène. Les fonctions bromo et silyloxy peuvent également être présentes sans conséquence sur la réactivité. Cette méthode permet de synthétiser des cyclopropanols comportant des fonctions incompatibles avec un réactif de Grignard avec des rendements corrects à bons.

Au cours de développements ultérieurs de cette réaction, d'autres types d'alcènes ont été mis en jeu, et certains d'entre eux ont permis de synthétiser des cyclopropanols aux propriétés intéressantes. Par exemple, la cyclopropanation des esters en présence d'un alcool homoallylique conduit à la formation de cyclopropanols 1,2-*trans* (schéma **I-22**).¹⁸

¹⁶ Epstein, O. L.; Savchenko, A. I.; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5935.

¹⁷ Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4198.

¹⁸ Quan, L. G.; Kim, S.-H.; Lee, J. C.; Cha, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2160.

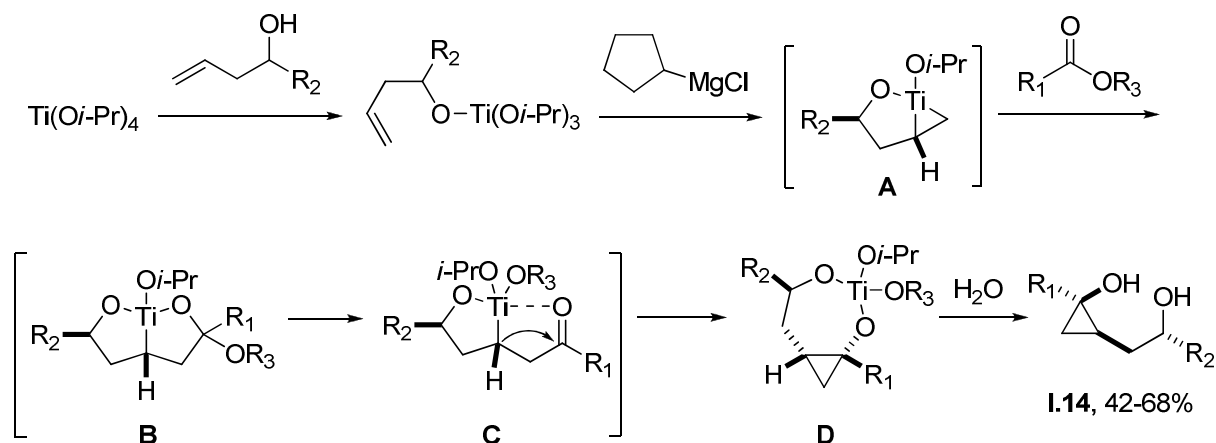


Schéma I-22

La première étape de cette transformation est la coordination de l'alcool à l'atome de titane pour former un tétraalcoxyde insaturé, qui subit après attaque du chlorure de cyclopentylmagnésium un échange de ligand intramoléculaire conduisant au complexe **A**. L'insertion de la fonction ester dans **A** puis l'élimination d'un alcoolate aboutissent à l'intermédiaire bicyclique **C**, dans lequel le substituant présent sur le carbone nucléophile a la particularité d'être lié au titane. Ainsi, à l'inverse de ce qui est décrit dans les deux études sur la diastéréosélectivité de la cyclopropanation des esters (paragraphes II.2, schémas **I-13** et **I-16**), dans l'état de transition de l'étape stéréosélective (passage de **C** à **D**) ce substituant (R_2) et le titane se placent nécessairement du même côté du plan du cyclopropane, c'est-à-dire du côté opposé au substituant provenant de l'ester (R_1). Ceci a pour conséquence la formation d'un cyclopropanol 1,2-*trans* **I.14**, substitué par un groupement 2-hydroxyalkyl en position 2.

Par ailleurs, lorsque l'alcool homoallylique utilisé est secondaire une bonne diastéréosélectivité 1,3 est observée, ce qui est expliqué par une insertion plus rapide de l'ester dans un des diastéréomère du complexe **A**.

L'obtention de cyclopropanols disubstitués 1,2-*trans* de façon majoritaire par cette méthode permet de compléter efficacement la réaction de Kulinkovich et d'étendre son potentiel synthétique.

La même diastéréosélectivité est observée lorsque le tri(*n*-butyl)vinylstannane est employé en tant qu'alcène (schéma I-23).¹⁹

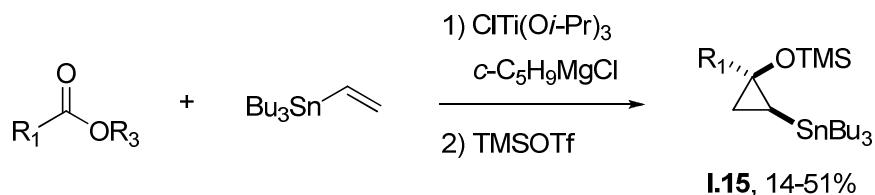


Schéma I-23

Les cyclopropanols 1,2-*trans* alors formés sont instables : leur synthèse doit être suivie d'une protection de la fonction alcool afin d'éviter une ouverture du cyclopropane.

Enfin, l'équipe de Sato a pu effectuer la synthèse de cyclopropanols substitués par un groupement silylé en position 2 en utilisant un vinylsilane comme alcène (schéma I-24).^{20,21}

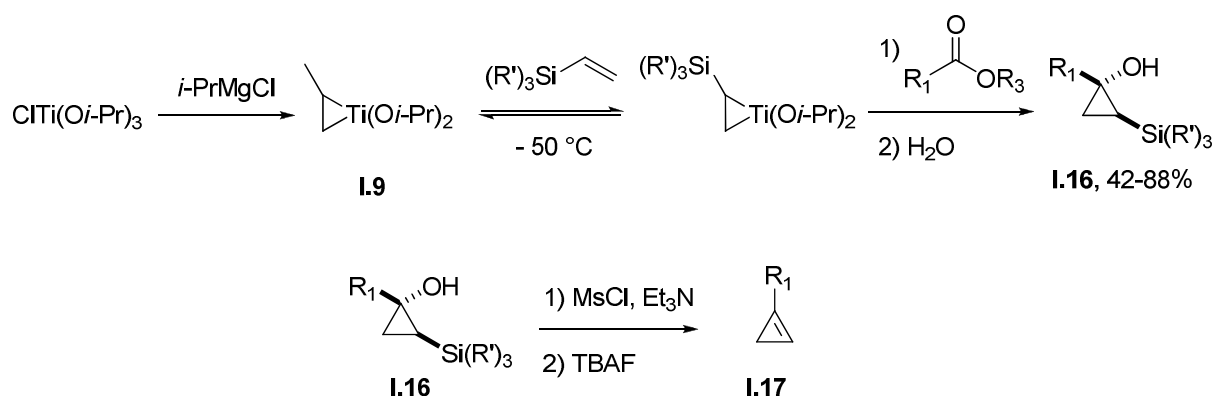


Schéma I-24

Pour cette synthèse, le complexe **I.9** donne les meilleurs résultats lors de la réaction d'échange de ligands. Les cyclopropanols **I.16** sont obtenus avec de bons rendements et une assez bonne diastéréosélectivité en faveur des isomères 1,2-*cis*. De façon intéressante, ils peuvent être soumis à une réaction de type Peterson afin d'accéder aux cyclopropènes **I.17** correspondants.

¹⁹ Lee, K.; Kim, S.-I.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9135.

²⁰ Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2557.

²¹ Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6217.

A noter que le complexe de silyléthylène peut être formé à -50 °C, température à laquelle il est stable et peut alors être mis en réaction avec divers électrophiles.

La même équipe a tenté de développer une version asymétrique de la réaction à l'aide d'auxiliaire chiraux. Ainsi, le camphresultame d'Oppolzer acylé **I.18** et un amide **I.19** dérivé de l'oxazolidinone d'Evans, qui de façon remarquable possèdent la même réactivité que les esters vis-à-vis des complexes oléfiniques de titane, ont été mis en réaction avec un complexe de silyléthylène (schéma **I-25**).²¹

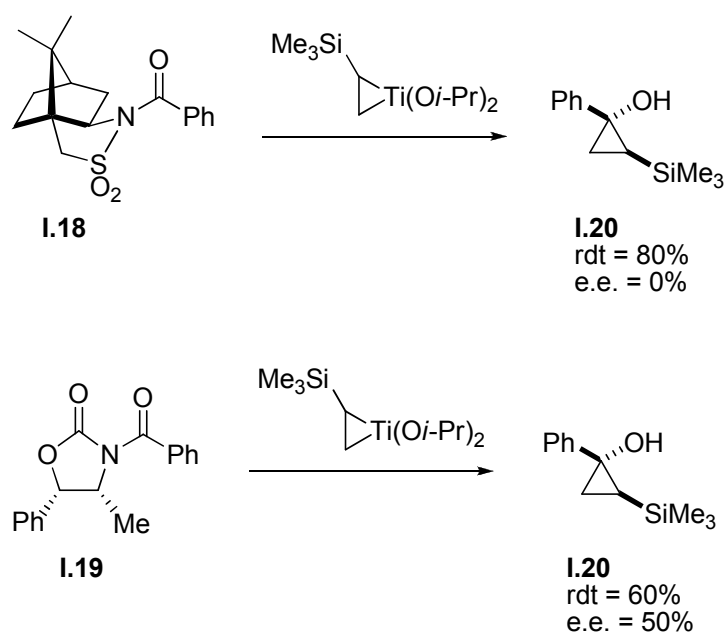


Schéma **I-25**

Seule l'oxazolidinone d'Evans a permis d'induire une énantiosélectivité, conduisant à la formation du cyclopropanol **I.20** avec 60% de rendement et 50% d'excès énantiomérique.

II.3.b - Réactions impliquant un ester insaturé (intramoléculaires)

Il est possible d'effectuer des réactions de cyclopropanation avec échange de ligands dans lesquelles la fonction ester et l'alcène appartiennent à la même molécule. Deux types de structures peuvent être envisagées pour ces molécules : un alcénoate d'alkyle **I.21**, conduisant à la formation de composés bicycliques **I.22**, ou un alcanolate d'alcène **I.23**, conduisant aux cyclopropanols **I.24** substitués en position 2 par un hydroxycane (schéma **I-26**).

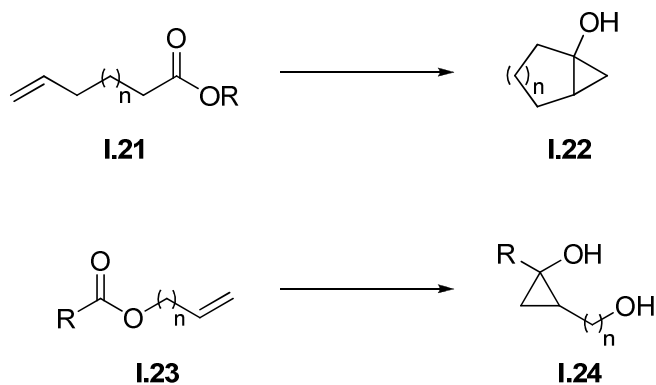


Schéma I-26

La cyclopropanation des alcénoates d'alkyles **I.21** a permis aux équipes de Sato et de Cha de préparer des alcools bicycliques **I.22** de structure [3.1.0] et [4.1.0] pouvant comporter un atome d'oxygène ou d'azote dans le plus grand cycle. Les hydroxybicyclo[5.1.0]alcanes sont également accessibles avec de moins bons rendements (schéma I-27).^{22,23}

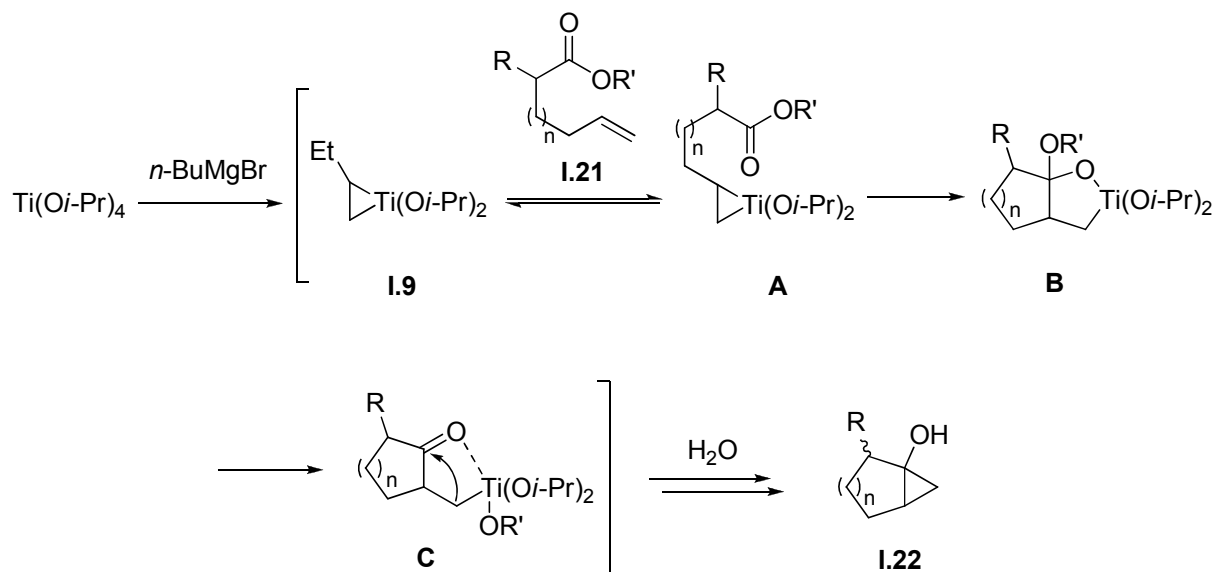


Schéma I-27

La présence des deux centres réactionnels sur la même molécule favorise la réaction d'échange de ligands, qui peut s'effectuer avec le complexe **I.9** issu de *n*-BuMgBr et ne nécessite donc pas l'emploi d'un réactif de Grignard cyclique. Toutefois, l'utilisation d'un alcène di- ou tri-substitué n'est toujours pas possible, et la réaction reste sensible à

²² Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1849.

²³ Lee, J.; Kang, C. H.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 291.

l'encombrement stérique au voisinage de l'insaturation à échanger. Par ailleurs, lorsque le substrat possède un carbone asymétrique entre la fonction ester et l'insaturation, les bicycles correspondants sont généralement obtenus avec une faible diastéréosélectivité.

De façon intéressante, des cyclopropanols bicycliques énantiopurs **I.22** ont pu être synthétisés avec de bons rendements par l'équipe de Sato en utilisant l'induction asymétrique du camphresultame d'Oppolzer (schéma **I-28**).²⁴

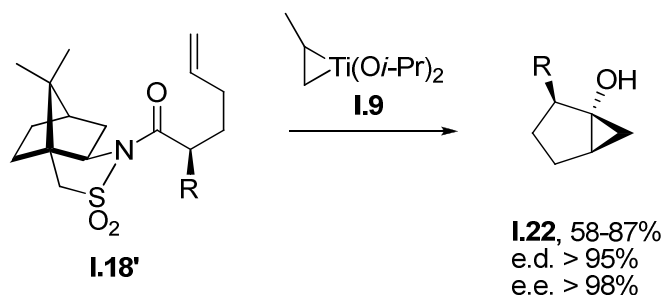


Schéma **I-28**

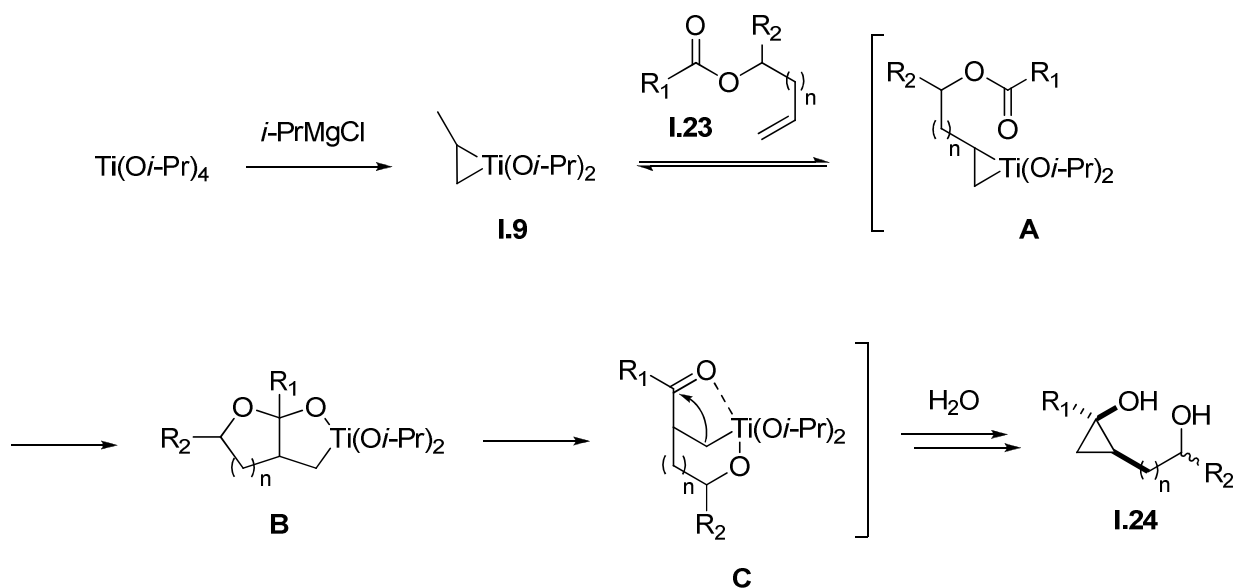
La réactivité des acylsultames insaturés α -substitués **I.18'** vis-à-vis du complexe **I.9** est semblable à celle des esters **I.21**, mais dans le cas des acylsultames la cyclopropanation est complètement diastéréosélective et énantiosélective, ce qui permet d'obtenir les cyclopropanols **I.22** sous forme d'un seul stéréoisomère. Ces derniers peuvent comporter des fonctions alcool silylé, ester de *tert*-butyle, ou une insaturation tri-substituée sans conséquence majeure pour la réaction. En revanche, l'utilisation de l'autre diastéréomère de **I.18'** ou de l'oxazolidinone d'Evans conduit à une baisse de la diastéréosélectivité.

L'utilisation des esters homoallyliques (correspondant aux alcanooates d'alcènes **I.23**) comme substrats de cyclopropanation fournit les cyclopropanols **I.24** (schéma **I-29**), de structure semblable aux cyclopropanols **I.14** préparés par la réaction intermoléculaire correspondante mettant en jeu des alcools homoallyliques (voir schéma **I-22**).^{25,26}

²⁴ Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2666.

²⁵ Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6079.

²⁶ Racouchot, S.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **2000**, 1729.



Cette méthode présente l'avantage de pouvoir transformer des esters α,β -insaturés en 1-vinylcyclopropanols, ce qui est difficilement possible avec une cyclopropanation sans échange de ligand.¹³ La diastéréosélectivité 1,2-*trans* des cyclopropanols **I.24** est comparable à celle observée avec les alcools homoallyliques, mais dans le cas des substrats possédant un substituant en α de l'oxygène la diastéréosélectivité 1,3 est quasiment inexistante.

II.4 - Réactions de cyclopropanation mettant en jeu d'autres dérivés d'acides

Des lactones de tailles variables ont été engagées dans la réaction de cyclopropanation par le complexe oléfinique de titane issu de EtMgBr (schéma **I-30**).²⁷

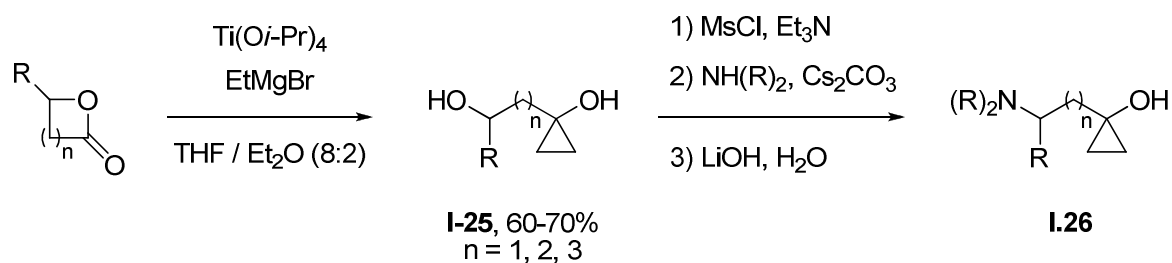


Schéma I-30

²⁷ Esposito, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9245.

La structure cyclique des lactones conduit à la formation des cyclopropanols **I.25** substitués en position 1 par un groupement n-hydroxyalkyl, avec n = 1, 2 ou 3. Plusieurs de ces composés ont pu être convertis en aminocyclopropanols **I.26** par une double méthylation suivie d'une substitution nucléophile sélective du méthyle porté par le substituant alkyle (le moins encombré), puis d'une déprotection du méthyle restant porté par le cyclopropane.

Les cyclopropanones, intermédiaires de synthèse utiles mais instables, sont accessibles à travers leurs hémicétals **I.28** qui peuvent théoriquement être produits par la cyclopropanation du carbonate d'éthyle **I.27**. Cependant, celui-ci est peu adapté à la réaction de cyclopropanation et fournit les hémicétals de cyclopropanones avec des rendements faibles. Seuls les carbonates cycliques **I.29** permettent de synthétiser les hémicétals **I.30** correspondants avec des rendements moyens *via* une cyclopropanation avec échange de ligands intermoléculaire (schéma **I-31**).²⁸

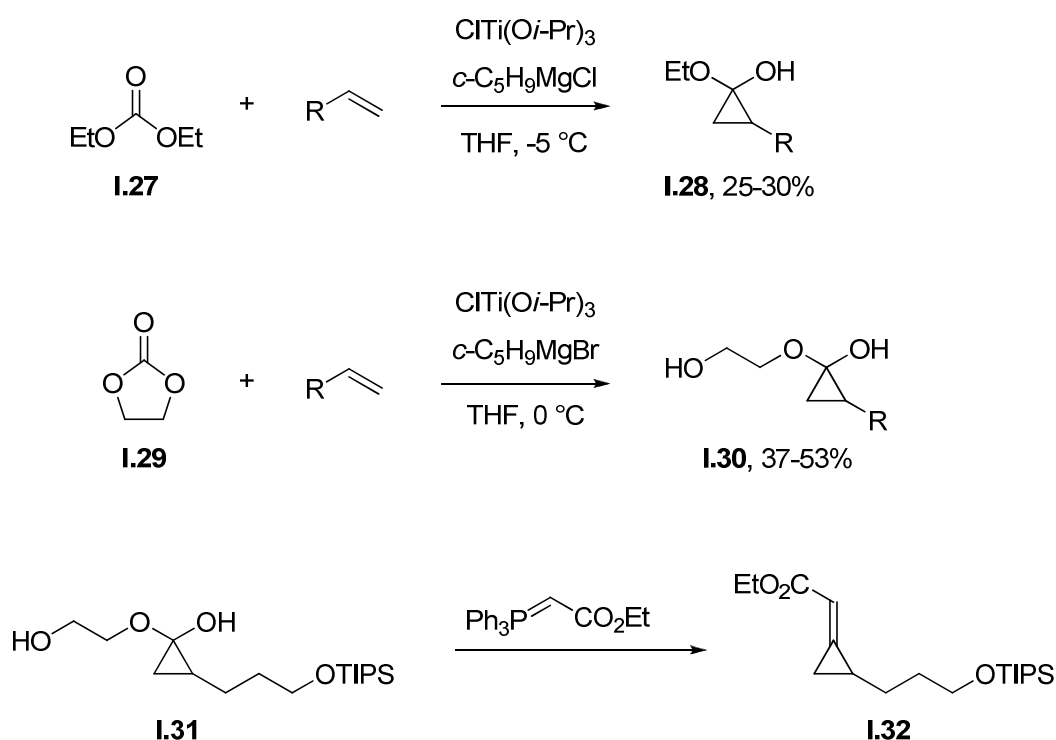


Schéma **I-31**

L'hémicétal **I.31** a pu être engagé dans une réaction de Wittig pour donner le cyclopropylidène **I.32**, démontrant ainsi sa capacité à délivrer une cyclopropanone.

²⁸ Lee, J.; Kim, Y. G.; Bae, J. G.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4878.

L'équipe de Cha a cherché à comparer la réactivité de différents dérivés d'acides lors de la réaction de cyclopropanation par un complexe oléfinique de titane. A cette fin, des mélanges équimolaires des substrats à classer ont été soumis aux conditions de cyclopropanation, et les ratios des produits formés ont permis d'élaborer une échelle de réactivité (schéma I-32).²⁹ A noter que les chlorures d'acyles, les anhydrides et les thioesters sont tous capables de jouer le rôle d'un ester face à un complexe oléfinique de titane, mais avec une plus faible réactivité.

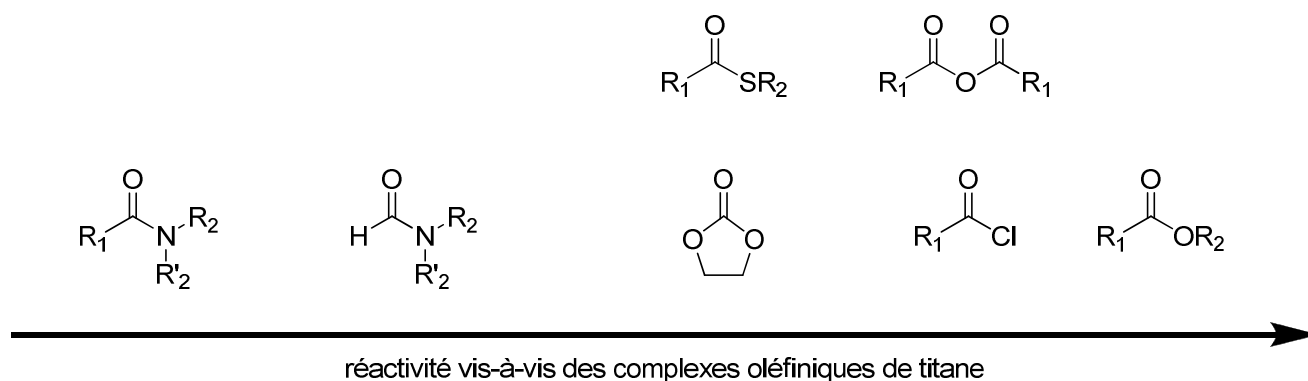


Schéma I-32

Cette étude montre également que des substrats variés peuvent être engagés dans la réaction de cyclopropanation par un complexe oléfinique de titane, soulignant sa richesse et son potentiel synthétique. Notamment la formation de cyclopropylamines tertiaires à partir d'amides, découverte par de Meijere en 1996, a été l'objet de nombreux développements et nous allons à présent décrire ses principales caractéristiques.

²⁹ Cho, S. Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8235.

III - Synthèse de cyclopropylamines tertiaires

III.1 - Cyclopropanation des amides directe

Les conditions initiales utilisées par de Meijere pour la transformation des amides tertiaires **I.33** en cyclopropylamines **I.34** via un complexe oléfinique de titane sont comparables à celles décrites par Kulinkovich en 1989, exceptée l'utilisation préférentielle du THF comme solvant de la réaction (schéma **I-33**).³⁰

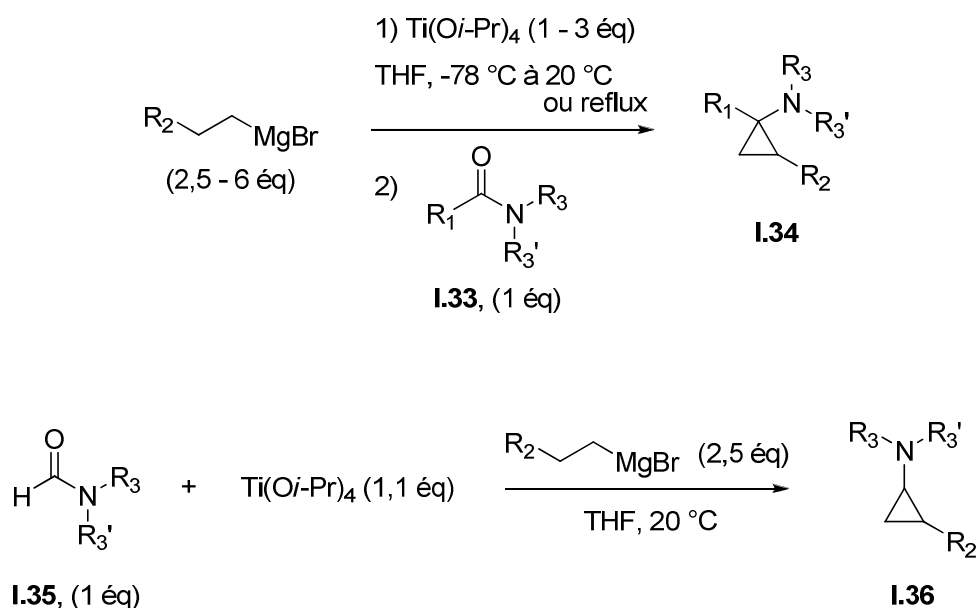


Schéma **I-33**

Les nombres d'équivalents de réactif de Grignard et de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ainsi que la température et le temps de réaction peuvent être adaptés à la réactivité plus ou moins grande de l'amide employé, qui varie principalement selon la taille des substituants de l'azote et l'encombrement stérique au voisinage de la fonction carbonyle. Les formamides **I.35** sont plus réactifs que les alkylamides **I.33** vis-à-vis des complexes oléfiniques de titane, ce qui permet de les transformer en cyclopropylamines **I.36** en utilisant un protocole simplifié, plus facile à mettre en œuvre.

³⁰ Chaplinski, V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 413.

Par ailleurs, lorsqu'un réactif de Grignard dont la chaîne alkyle est supérieure à deux carbones est utilisé ($R_2 \neq H$), les cyclopropylamines 1,2-disubstituées correspondantes sont obtenues avec une faible diastéréosélectivité.

Pour la plupart des substrats, le rendement et la diastéréosélectivité de la cyclopropanation sont améliorés par le remplacement de $Ti(Oi-Pr)_4$ par $MeTi(Oi-Pr)_3$ (schéma I-34).³¹

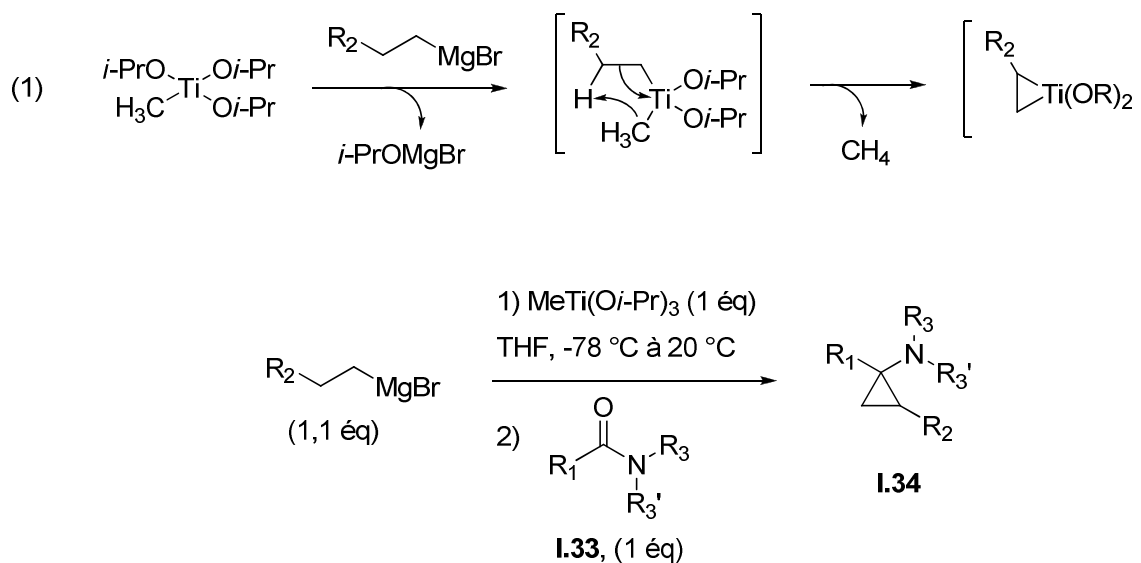


Schéma I-34

De plus, un seul équivalent de réactif de Grignard par molécule de $MeTi(Oi-Pr)_3$ est nécessaire pour former un complexe oléfinique de titane (équation 1), ce qui permet d'économiser un équivalent par rapport aux conditions précédentes.

D'après l'échelle de réactivité de Cha décrite plus haut, les amides réagissent beaucoup moins rapidement que les esters lors de la réaction de cyclopropanation.²⁸ Les esters de *tert*-butyle sont un cas particulier, car leur réactivité face à un complexe de titane est plus faible que celle des amides. Ainsi, la cyclopropanation des amides I.37 comportant une fonction ester de *tert*-butyle a fourni les cyclopropylamines I.38 avec des rendements modérés, mais sans trace de composé comportant un cyclopropanol (schéma I-35).³²

³¹ (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. *Synlett* **1997**, 111. (b) de Meijere, A.; Winsel, H.; Stecker, B. *Org. Synth.* **2005**, 81, 14.

³² Wiedemann, S.; Marek, I.; de Meijere, A. *Synlett* **2002**, 879.

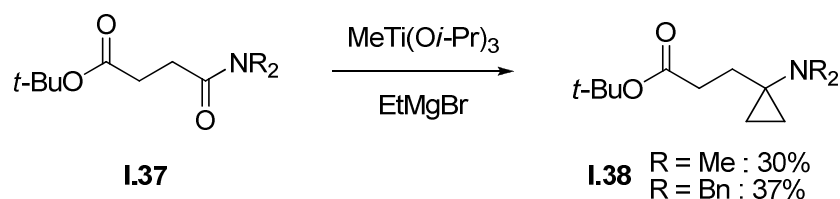


Schéma I-35

Cette chimiosélectivité ponctuelle a permis à de Meijere de synthétiser des cyclopropylamines **I.39** substituées en position 2 par un groupement comportant une fonction ester de *tert*-butyle, en utilisant des organozinciques fonctionnalisés (schéma I-36).³²

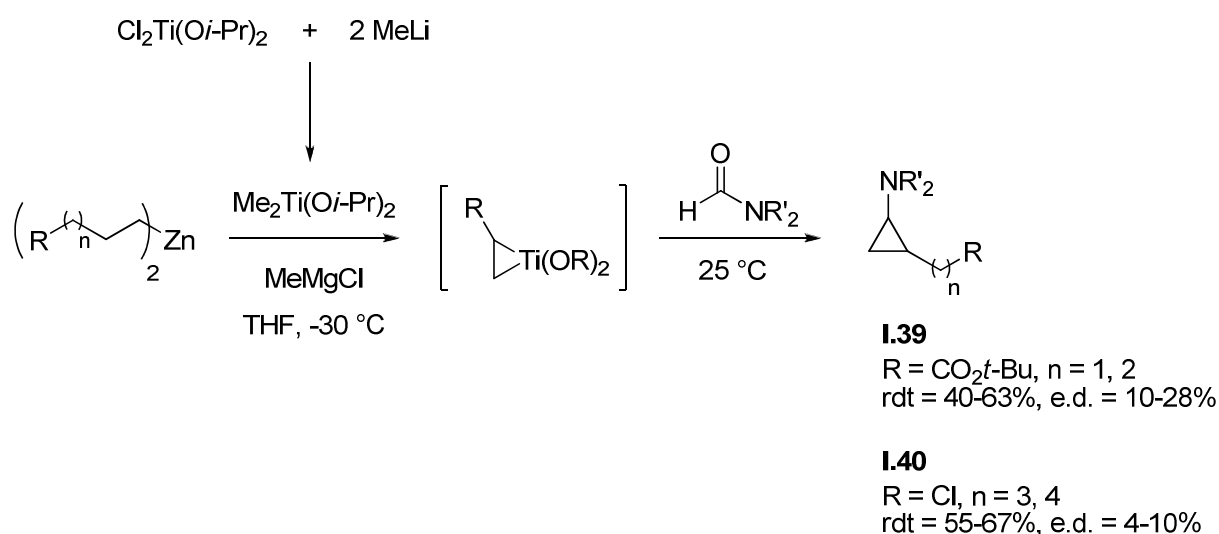


Schéma I-36

De façon générale, la réactivité des organozinciques est plus faible que celle des réactifs de Grignard. C'est pourquoi leur utilisation pour la formation de complexes oléfiniques de titane implique une modification du protocole de la réaction, mais permet d'introduire dans des produits de cyclopropanation des fonctions trop électrophiles pour être présentes sur un réactif de Grignard. Ainsi, les cyclopropylamines **I.39** et **I.40** comportant respectivement un ester ou un atome de chlore ont pu être synthétisées avec des rendements satisfaisants, ainsi qu'une faible diastéréosélectivité.

La cyclopropanation des amides **I.41** comportant un éther benzylique fournit les cyclopropylamines **I.42** précurseurs potentiels des dérivés de l'acide aminocyclopropane-carboxylique (ACC), présentant des applications agronomiques et des activités biologiques intéressantes (voir paragraphe I.1 de la partie IV) (schéma **I-37**).³³

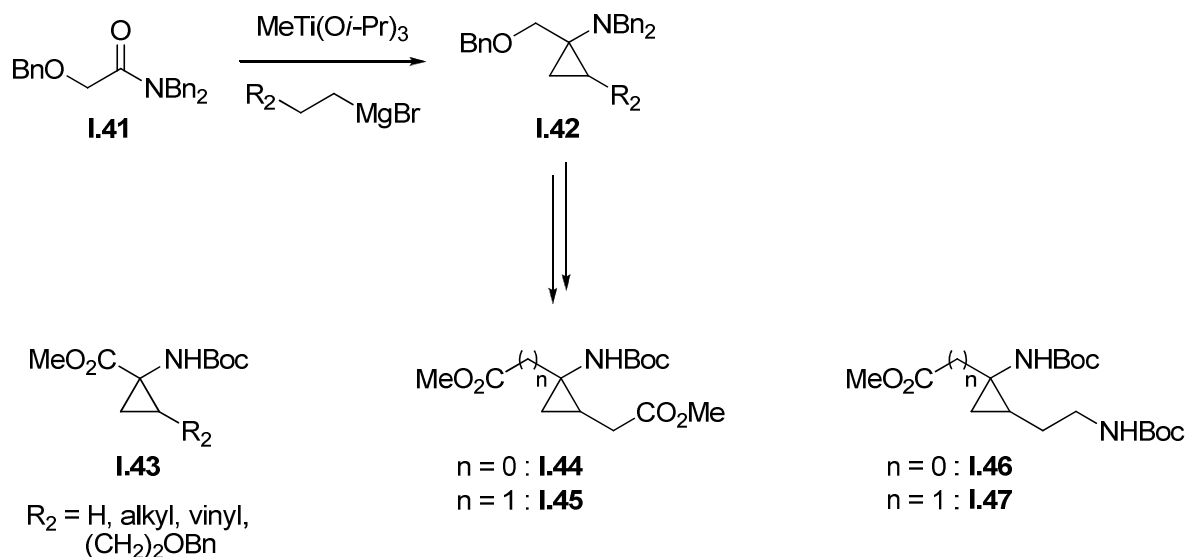


Schéma **I-37**

L'utilisation de différents réactifs de Grignard lors de la cyclopropanation de **I.41** a permis à l'équipe de de Meijere d'accéder à plusieurs dérivés de l'ACC **I.43** substitués en position 2. Notamment, des aménagements fonctionnels effectués sur les composés **I.43** substitués par un groupement vinyl ou benzyloxyéthyl ont abouti à la synthèse d'analogues de l'acide glutamique (**I.44** et **I.45**) et de l'ornithine (**I.46** et **I.47**) comportant un motif cyclopropane. Les synthèses des composés **I.43**, **I.44** et **I.46** seront décrites plus en détail dans le paragraphe II.2 de la partie IV.

³³ (a) Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3235. (b) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Synthesis* **2005**, 2008.

III.2 - Etude du mécanisme de la réaction

Contrairement à la cyclopropanation des esters présentée plus haut, la réaction de cyclopropanation des amides n'est pas catalytique en titane, et les cyclopropylamines 2-substituées sont obtenues avec de faibles excès diastéréomériques dans la plupart des cas. L'origine de ces différences de réactivité entre les deux substrats est le passage par un intermédiaire ouvert **C** dans le mécanisme de la cyclopropanation des amides (schéma **I-38**).^{2b}

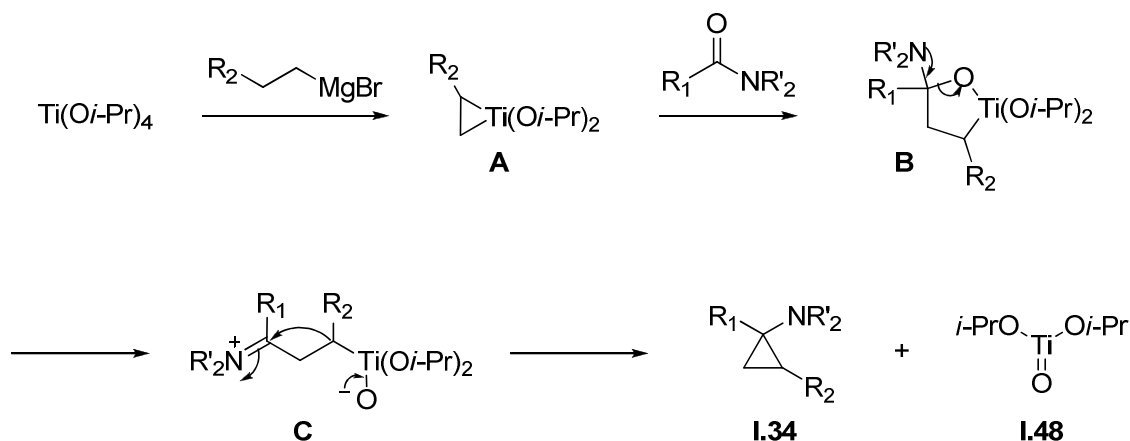


Schéma **I-38**

L'insertion de la fonction amide dans la liaison Ti—C la moins encombrée du complexe oléfinique de titane **A**, formé comme précédemment par l'attaque de deux molécules de réactif de Grignard sur Ti(Oi-Pr)_4 , conduit à l'oxatitanacyclopropane **B** substitué en α de l'oxygène par une amine tertiaire. L'élimination de cette amine de façon similaire à l'élimination de l'alcoolate dans le mécanisme de la cyclopropanation des esters (voir schéma **I-10**) conduirait à la formation d'un amidure instable. Il se produit donc à la place une coupure de la liaison C—O de l'intermédiaire **B** assistée par le doublet non-liant de l'azote, ce qui aboutit à l'intermédiaire ouvert **C** comportant une fonction iminium et un oxygène chargé négativement. La formation du motif cyclopropane s'effectue par l'attaque du carbone nucléophile lié au titane sur la fonction iminium, qui fournit la cyclopropylamine **I.34** et s'accompagne de la formation de l'oxyde de diisopropoxytitane **I.48**.

Celui-ci polymérise et devient alors insoluble dans le THF : l'espèce contenant le titane n'est donc plus en mesure d'interagir avec le reste du milieu réactionnel, ce qui explique pourquoi la réaction n'est pas catalytique.^{2b} La faible diastéréosélectivité de la réaction est

attribuée à la nature acyclique de l'intermédiaire **C**, qui implique une diminution des contraintes (et donc du contrôle) lors de l'étape stéréosélective.

L'expérience menée par Casey pour déterminer si l'étape de formation du motif cyclopropane se produit avec rétention ou inversion de configuration lors de la cyclopropanation des esters (voir schéma **I-11**) a également été effectuée pour la cyclopropanation des amides, par l'insertion du diméthylformamide dans le titana-cyclopropane **A** substitué par un atome de deutérium.

Cette réaction n'étant pas diastéréosélective, la cyclopropanation avec rétention de configuration sur le carbone portant le groupement phényle est susceptible de produire deux cyclopropylamines deutérées **I.49** et **I.50**, dans lesquelles la position relative du groupement phényle et de l'atome de deutérium est la même que dans le complexe **A**. La cyclopropanation avec inversion de configuration fournirait, à l'inverse, les cyclopropylamines **I.51** et **I.52** dans lesquelles les groupements phényle et deutérium sont en *cis* l'un par rapport à l'autre (schéma **I-39**).¹⁰

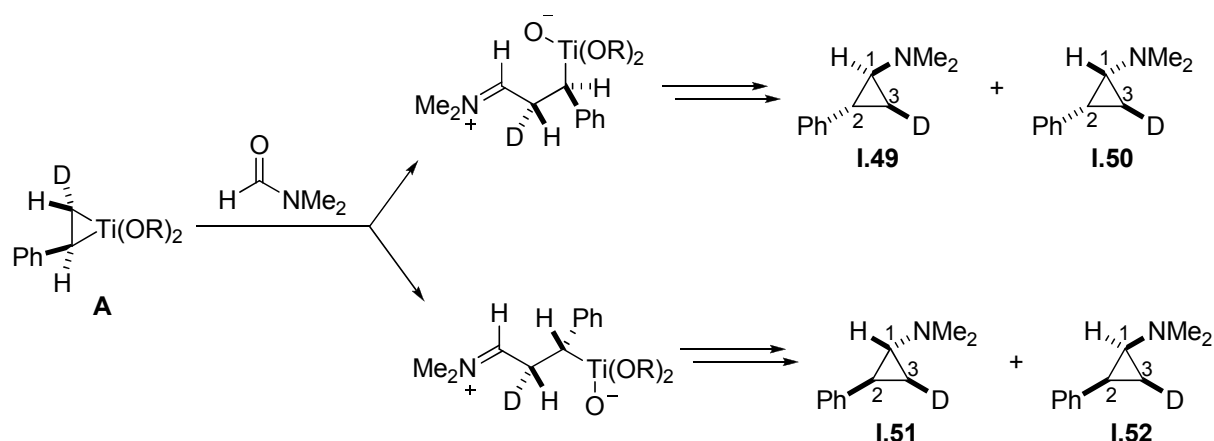


Schéma **I-39**

Les analyses RMN ¹H et NOESY des deux cyclopropylamines obtenues ont permis de déterminer les positions relatives de leurs substituants amine, phényle et deutérium respectivement en position 1, 2 et 3 sur le cyclopropane : les configurations du produit obtenu de façon majoritaire sont 1,2-trans et 2,3-cis (**I.51**), celles du produit minoritaire sont 1,2-cis et 2,3-cis (**I.52**). Dans les deux cas les groupements phényle et deutérium sont du même côté du cyclopropane, ce qui implique une cyclopropanation avec inversion de configuration et donc le passage par un intermédiaire ouvert. Ceci est attribué à la charge positive portée par

l'azote qui ne peut pas, contrairement à l'oxygène dans le cas des esters, se coordonner au titane.

Le fait que la cyclopropanation des amides ne soit pas catalytique en titane a été expliqué par formation d'un oligomère, insoluble dans le THF, de l'oxyde de diisopropoxytitane **I.48**. Cependant, l'équipe de de Meijeire a découvert que l'ajout de chlorotriméthylsilane dans le milieu réactionnel permet de transformer cet oligomère en dérivé de titane (IV) soluble, qui peut donc participer à la suite de la réaction. La possibilité d'employer une quantité substœchiométrique de titane^{31b} a initié le développement d'une version asymétrique de la réaction à l'aide un complexe chiral de titane. La cyclopropanation du formamide a donc été effectuée en présence de chlorotriméthylsilane avec une quantité catalytique d'un bisTADDOLate de titane et le bromure de 3-buténylmagnésium en tant que réactif de Grignard (schéma **I-40**).^{2b}

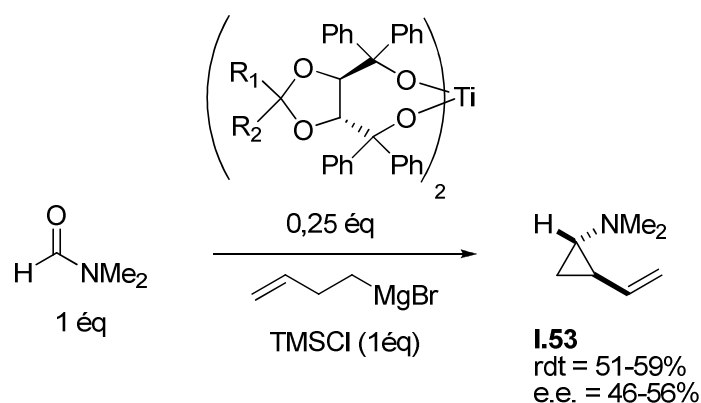


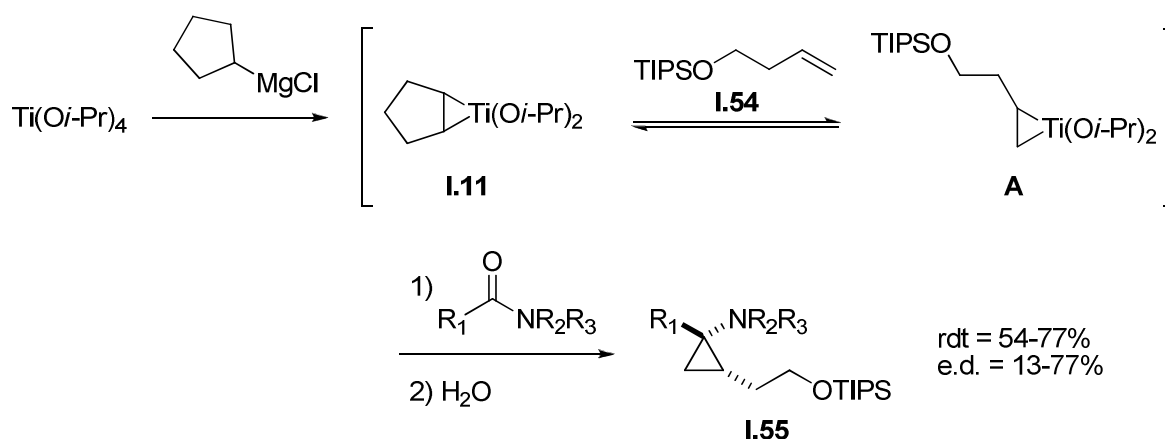
Schéma **I-40**

La cyclopropylamine **I.53** a pu être obtenue majoritairement sous forme 1,2-*trans* avec des rendements corrects et des excès énantiomériques moyens. Ces résultats seront décrits plus en détails dans le paragraphe I.2.e de la partie II.

III.3 - Cyclopropanation des amides avec échange de ligands

II.3.a - Réactions impliquant un amide et un alcène (intermoléculaires)

De la même façon que dans le cas des esters, la cyclopropanation des amides peut être précédée d'un échange de ligands entre le complexe oléfinique de titane issu d'un réactif de Grignard et un alcène. Cette possibilité a tout d'abord été explorée par l'équipe de Cha, qui a préparé divers cyclopropylamines par échange entre le complexe **I.11** formé à partir de $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$ et d'un alcène comportant un alcool silylé **I.54** (schéma **I-41**).³⁴



Tout comme pour la réaction sans échange de ligands, les rendements obtenus en cyclopropylamine **I.55** sont corrects à bons et la diastéréosélectivité modérée. A noter que les amides primaires, secondaires ainsi que α,β -insaturés ne sont pas des substrats convenables pour la réaction.

La plus faible réactivité des amides par rapport aux esters vis-à-vis des complexes oléfiniques de titane favorise dans une certaine mesure l'échange de ligands. Ainsi, des alcènes disubstitués **I.56** peuvent être utilisés dans la réaction à condition que l'insaturation à échanger soit contenue dans un cycle (schéma **I-42**).³⁵

³⁴ Lee, J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1584.

³⁵ de Meijere, A.; Williams, C. M.; Kourdioukov, A.; Sviridov, S. V.; Chaplinski, V.; Kordes, M.; Savchenko, A. I.; Stratmann, C.; Noltemeyer, M. *Chem. -Eur. J.* **2002**, 8, 3789.

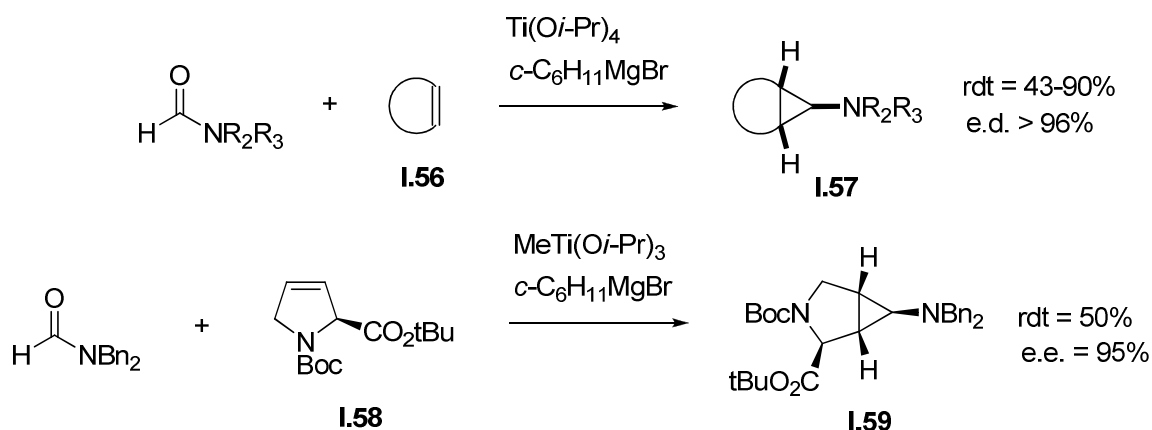


Schéma I-42

Le complexe **I.12** issu de $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgBr}$ donne les meilleurs résultats pour cette méthode, qui a permis de synthétiser diverses cyclopropylamines bicycliques **I.57** avec une large gamme de rendements et, de façon intéressante, une diastérosélectivité exclusive pour les isomères 1,2- et 1,3-*trans*. Notamment, la cyclopropylamine **I.59** comportant un motif dérivé de la proline a pu être obtenue sous forme d'un seul énantiomère à partir du dérivé insaturé de proline énantio pure **I.58**.³⁶

De façon surprenante, lorsque les diènes **I.60** comportant une insaturation monosubstituée conjuguée sont engagés dans la réaction, les cyclopropylamines **I.61** synthétisées semblent provenir du complexe oléfinique issu de l'échange entre **I.12** et l'insaturation *adjacente* à l'insaturation monosubstituée (schéma I-43).³⁷

³⁶ Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. –Eur. J.* **2005**, *11*, 6593.

³⁷ (a) Williams, C. M.; Chaplinski, V.; Schreiner, P. R.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7695. (b) Voigt, T.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Synlett* **2002**, 1362.

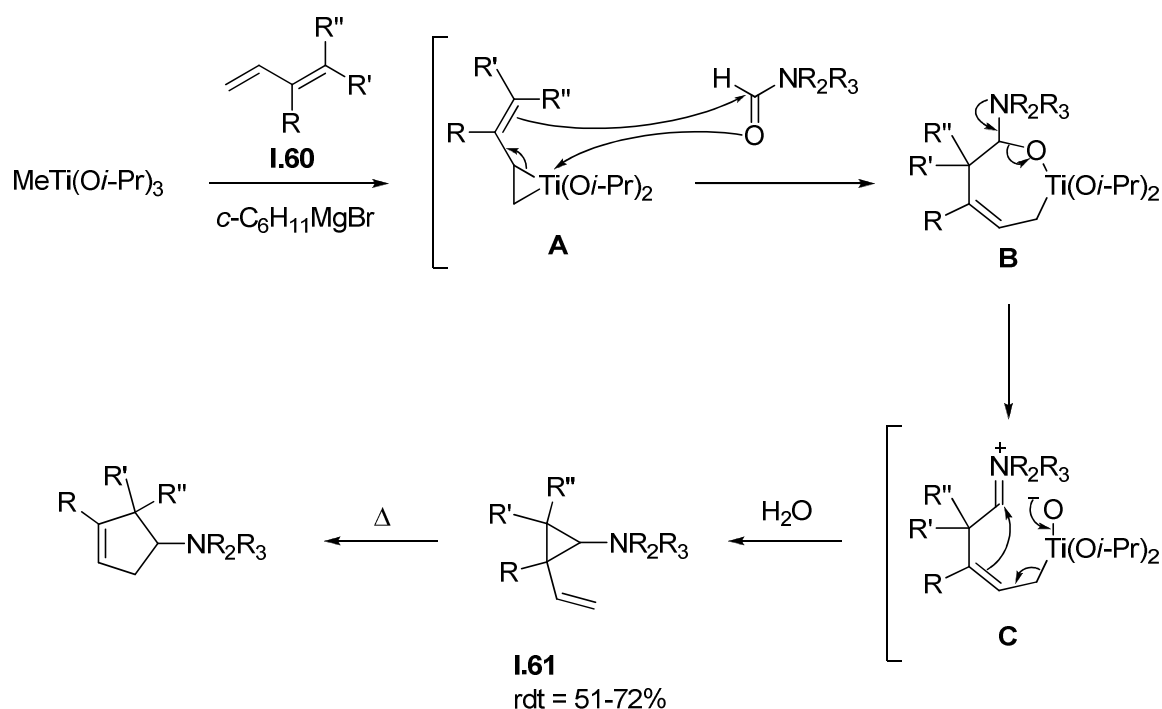


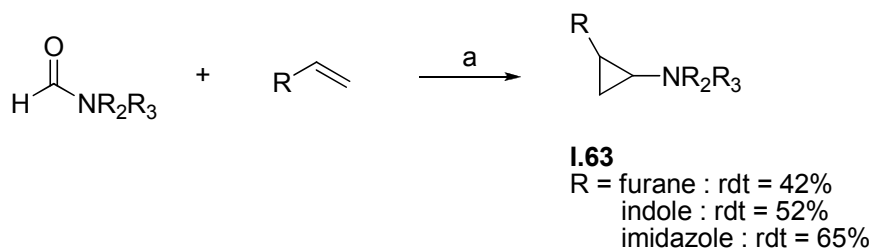
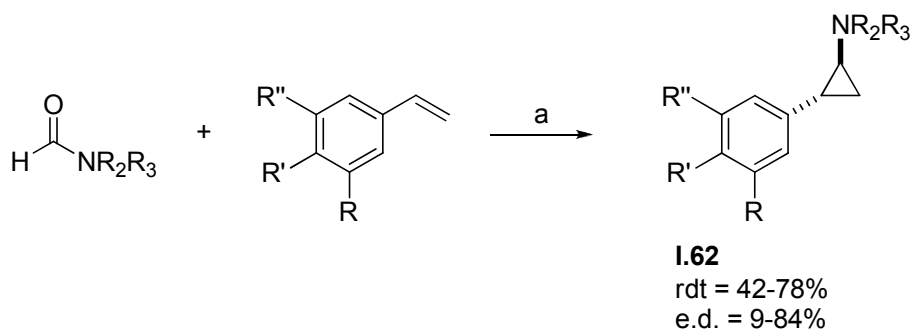
Schéma I-43

L'obtention de ces cyclopropylamines hautement substituées serait due à une insertion inhabituelle de l'amide dans le complexe **A**, qui effectue une allyltitanation du groupement carbonyle de l'amide pour conduire à l'intermédiaire cyclique **B**. L'intermédiaire **C** est obtenu classiquement par formation d'une fonction imine et coupure de la liaison C—O, mais la formation du motif cyclopropane consiste ici en une seconde allylation, cette fois de la fonction imine, qui n'est donc pas attaquée directement par le carbone nucléophile lié au titane. La plupart des vinylcyclopropylamines obtenues peuvent être converties en cyclopenténylamines par traitement thermique.^{37b, 38}

Des styrènes substitués par des groupements variés en position 3 ou 4 du noyau aromatique ont été utilisés en tant qu'alcènes afin de synthétiser des 2-arylcyclopropylamines **I.62**, dont certaines possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Les styrènes substitués en position 2 du noyau aromatique ne permettent pas, en revanche, d'obtenir des rendements corrects en cyclopropylamines (schéma I-44).^{35, 39}

³⁸ Williams, C. M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3699.

³⁹ Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1987.



a : MeTi(*Oi*-Pr)₃, *c*-C₆H₁₁MgBr, THF
 ou ClTi(*Oi*-Pr)₃, *c*-C₅H₉MgBr, THF

Schéma **I-44**

Les motifs furane, indole et imidazole substitués par un groupement vinyl peuvent également être couplés avec un formamide pour fournir les cyclopropylamines correspondantes **I.63** avec des rendements moyens à bons.

La cyclopropanation des amides par le complexe **I.11** en présence de vinyltri(*n*-butyl)-stannane permet de synthétiser les 2-stannylcyclopropylamines **I.64** avec une diastéréosélectivité exclusive pour l'isomère 1,2-*cis* (schéma **I-45**).¹⁹

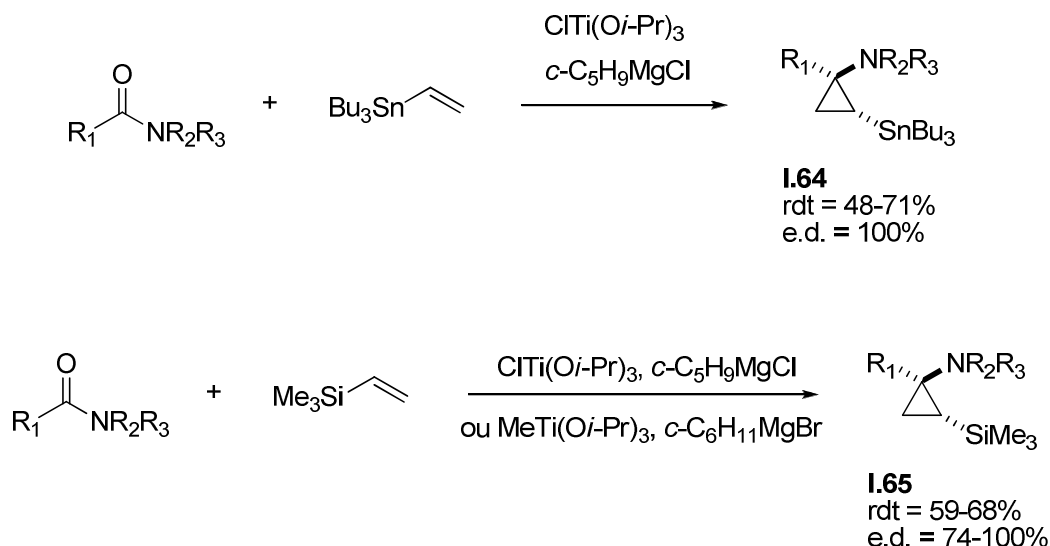


Schéma I-45

Tout comme dans le cas des 2-stannylcyclopropanols (voir schéma I-23), il s'agit de l'isomère inverse de celui observé avec les autres types d'alcènes. En revanche, les 2-stannylcyclopropylamines sont généralement plus stables et peuvent être obtenues avec de meilleurs rendements que les cyclopropanols correspondants.

Le vinyltriméthylsilane a également été utilisé en tant qu'alcène pour obtenir les cyclopropylamines silylées en position 2 I.65, avec de bons rendements et une diastéréosélectivité légèrement plus faible que dans le cas des vinylstannanes.^{19, 35}

Il est assez rare d'observer une diastéréosélectivité 1,2 exclusive lors d'une cyclopropanation d'amide, et celle obtenue pour la formation des cyclopropylamines I.64 a pu être exploitée en synthèse grâce aux possibilités de fonctionnalisation du groupement stannyle (schéma I-46).⁴⁰

⁴⁰ Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synlett* **2006**, 2339.

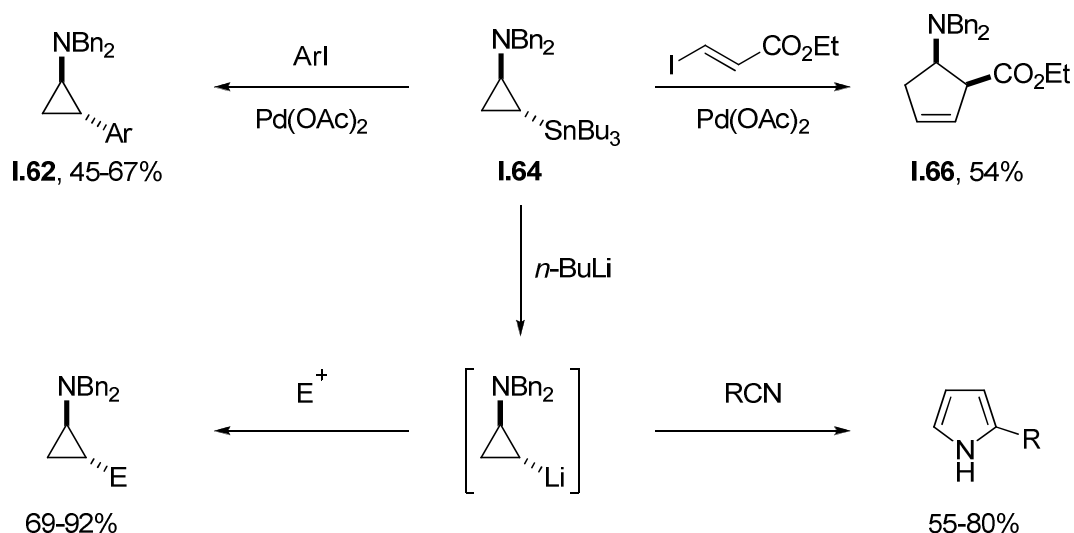


Schéma I-46

Ainsi, des couplages de Stille avec des iodures d'aryle ou d'acrylate ont fourni respectivement les 2-arylcyclopropylamines **I.62** ou les cyclopenténylamines **I.66** diastéromériquement pures,⁴¹ et une transmétallation étain-lithium suivie de l'ajout d'un électrophile a permis d'accéder à diverses cyclopropylamines substituées en position 2 sous forme d'un seul diastéréoisomère.⁴² Parmi les électrophiles employés, les nitriles ont une réactivité particulière aboutissant à la formation d'un motif pyrrole.

II.3.b - Réactions impliquant un amide insaturé (intramoléculaires)

Tout comme pour les esters, il existe deux types d'amides insaturés pouvant être engagés dans une réaction de cyclopropanation. Les *N*-alkylalcénamides **I.67** sont convertis en cyclopropylamines bicycliques **I.68**, dans lesquelles la fonction amine est portée par un carbone appartenant aux deux cycles. Les *N*-alcénylalkylamides **I.69** fournissent également des cyclopropylamines bicycliques **I.70**, mais cette fois avec la fonction amine comprise dans le plus grand cycle (schéma I-47).

⁴¹ Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A. I.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631.

⁴² Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synlett* **2006**, 3164.

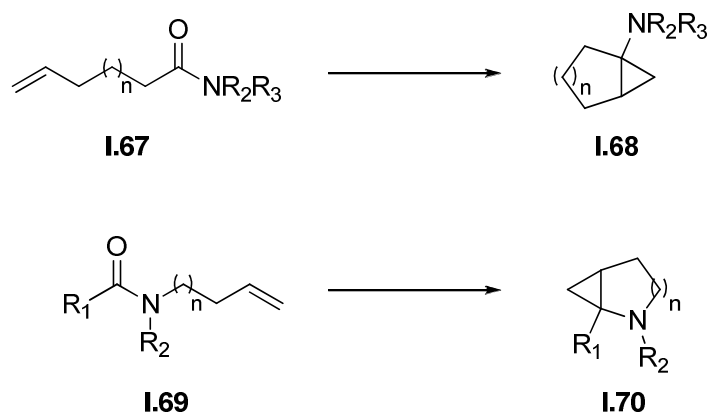


Schéma I-47

Après la première préparation d'une cyclopropylamine **I.68** par Cha,³⁴ la réaction de cyclopropanation a été effectuée avec des rendements corrects à bons sur de nombreux alcénamides **I.67**, comportant pour la plupart un groupement *N*-allyle.⁴³ De façon intéressante, les cyclopropylamines bicycliques de taille [5.1.0] **I.71** peuvent être obtenues par cette méthode avec de bien meilleurs rendements que les cyclopropanols correspondants⁴⁴ (schéma **I-48**).

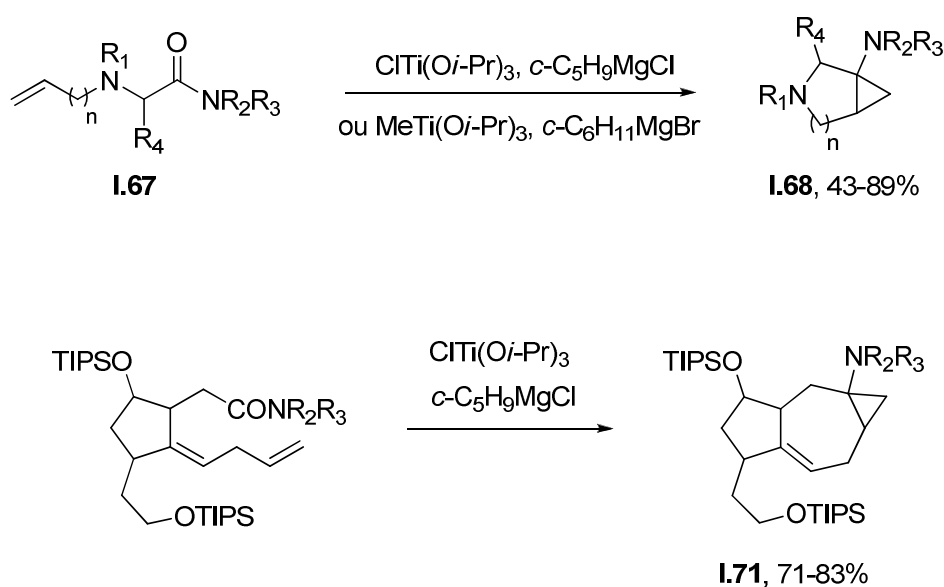


Schéma I-48

⁴³ (a) Cao, B.; Xiao, D.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1799. (b) Gensini, M.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499.

⁴⁴ U, J. S.; Lee, J.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5233.

Pour ces synthèses, les combinaisons de réactifs $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ / $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$ ainsi que $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ / $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgBr}$ ont pu être utilisées avec la même efficacité. La réaction est notamment compatible avec une insaturation disubstituée ou une fonction indole non protégée.

La cyclopropanation des amides **I.69**, dans lesquels l'azote est substitué par un groupement homoallyle, permet d'accéder aux cyclopropylamines bicycliques **I.70** comportant une fonction amine endocyclique avec des rendements bons à excellents. En revanche, la synthèse des bicycles analogues de taille [4.1.0] par cette méthode est assez peu efficace (schéma **I-49**).⁴⁵

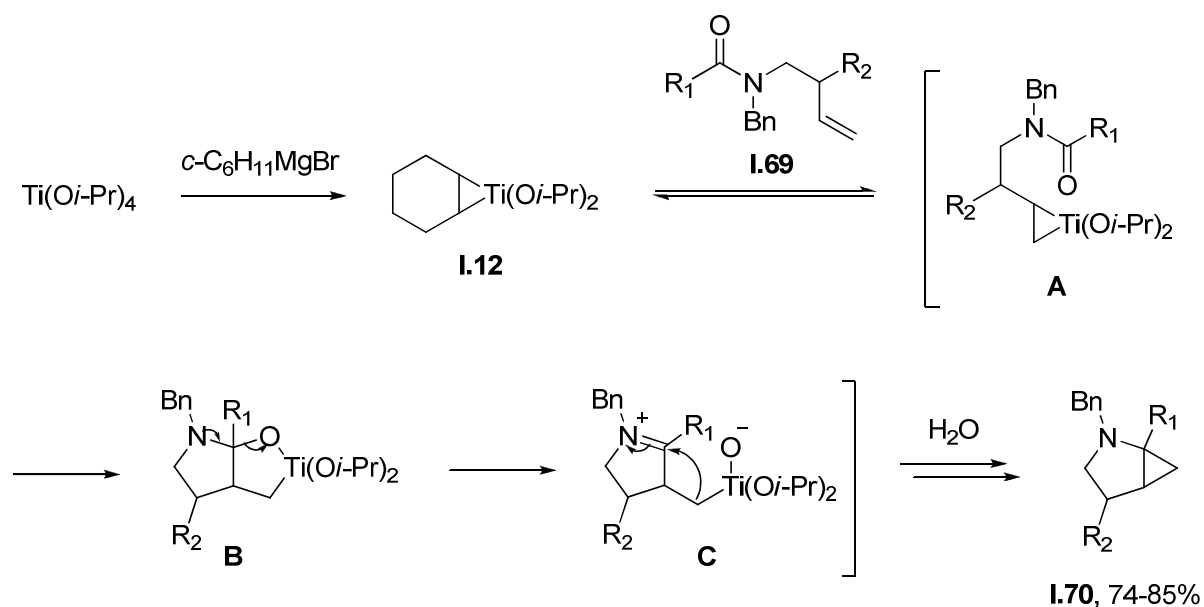


Schéma **I-49**

Les indoles non protégés ainsi que les pyrroles protégés et les atomes de chlore sont là encore compatibles avec la réaction. En revanche, Six a remarqué que les amides insaturés **I.72**, dont la double liaison est disubstituée, sont capables de subir une réaction d'échange de ligands avec un complexe oléfinique de titane. Leur cyclopropanation conduit alors à la formation 2,3-diastérosélective de diverses cyclopropylamines bicycliques **I.73** comportant un substituant en position 3 du cyclopropane (schéma **I-50**).⁴⁶

⁴⁵ Tebben, G.-D.; Rauch, K.; Stratmann, C.; Williams, C. M.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 483.

⁴⁶ (a) Ouhamou, N.; Six, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3007. (b) Madelaine, C.; Ouhamou, N.; Chiaroni, A.; Vedrenne, E.; Grimaud, L.; Six, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8878.

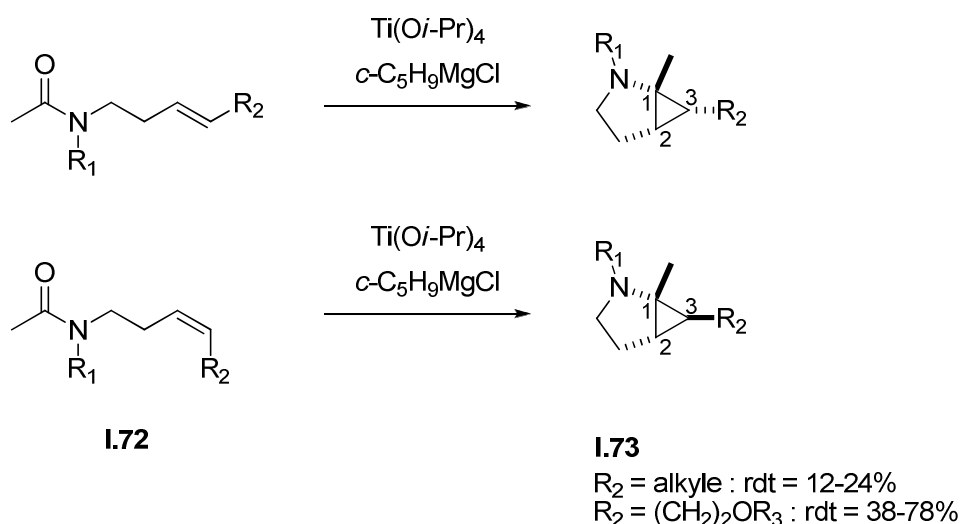


Schéma I-50

Les rendements obtenus en cyclopropylamine **I.73** sont en général faibles ; toutefois la présence sur les substrats d'une fonction alcool protégée en β de l'insaturation permet d'accéder à des rendements moyens à bons. Ce phénomène est attribué à une coordination de l'atome d'oxygène au titane, facilitant l'étape d'échange de ligands.

De façon surprenante, la réaction de cyclopropanation impliquant les amides insaturés **I.72** est stéréospécifique : les substrats dont l'insaturation est de configuration E donnent des cyclopropylamines 2,3-*cis*, tandis que ceux dont l'insaturation est de configuration Z donnent des cyclopropylamines 2,3-*trans*. Cette particularité est expliquée par une inversion de configuration du carbone lié au titane lors de l'étape de formation du motif cyclopropane, également décrite par Casey dans son étude de la stéréochimie de la cyclopropanation des amides¹⁰ (voir paragraphe III.2).

III.4 - Réactivité des imides

Lorsque les imides **I.74** sont soumis aux conditions de cyclopropanation par un complexe oléfinique de titane, le composé **I.76** résultant de la condensation d'un groupement alkyle sur un des groupements carbonyles est obtenu : il n'y a donc pas formation d'un motif cyclopropane (schéma I-51).⁴⁷

⁴⁷ Lee, J.; Ha, J. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8127.

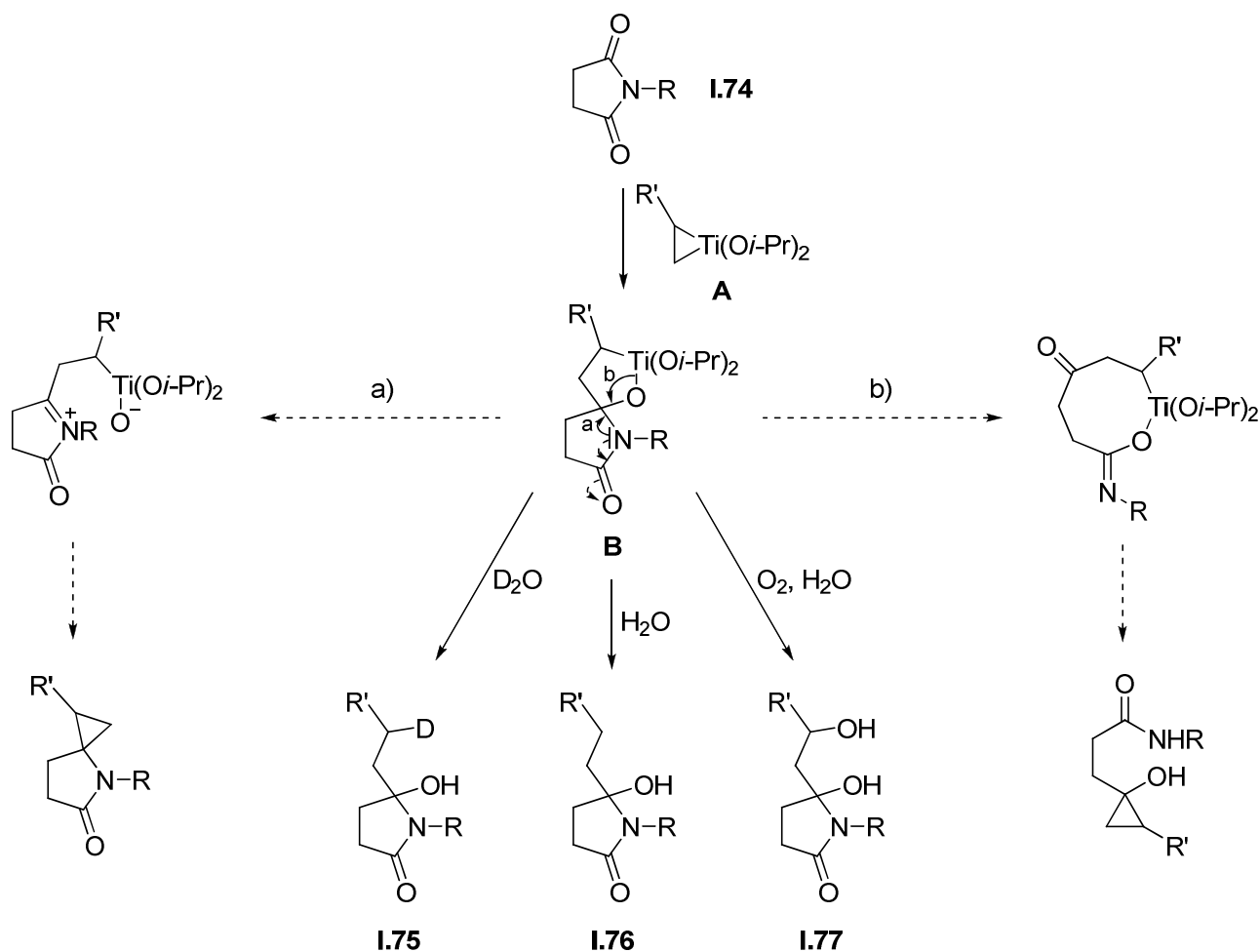


Schéma I-51

En effet, dans l'oxatitanacyclopentane **B** produit par l'insertion d'un groupement carbonyle de **1.74** dans le complexe de titane **A**, le doublet non-liant de l'azote est suffisamment délocalisé par le second groupement carbonyle pour empêcher la formation d'une fonction iminium comme dans le cas des amides et aboutir à un dérivé de cyclopropylamine (voie a). Cette délocalisation n'est cependant pas assez importante pour que le groupement amide de **B** constitue un bon groupe partant, ce qui aurait permis d'observer une réactivité d'ester et de produire un cyclopropanol (voie b), l'intermédiaire **B** est donc stable et son hydrolyse fournit **1.76**. Par ailleurs, une deutérolise ou l'ajout d'oxygène avant hydrolyse dans le milieu réactionnel conduisent respectivement aux composés **1.75** ou **1.77**.

Il est également possible d'effectuer une réaction d'échange de ligands intramoléculaire mettant en jeu les imides **I.78** dont l'azote est substitué par un groupement ω -insaturé, les composés bicycliques **I.79** sont alors obtenus (schéma **I-52**).⁴⁷

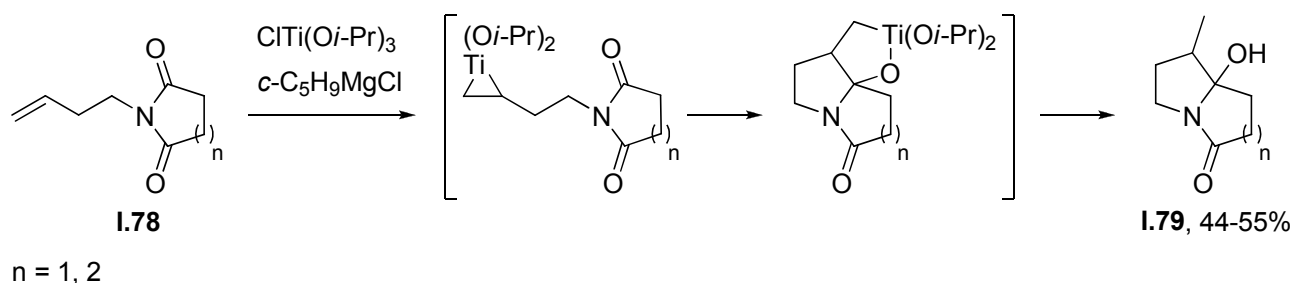


Schéma **I-52**

De façon intéressante, Bertus et Szymoniak ont découvert que l'ajout d'un acide de Lewis lors de la réaction entre un imide **I.74** et un complexe oléfinique de titane permet d'effectuer une cyclopropanation. Les auteurs postulent que l'acide de Lewis se coordine de façon préférentielle à l'oxygène lié au titane dans l'intermédiaire **B** du schéma **I-51**, ce qui favorise la coupure de la liaison C—O selon la voie a) et aboutit à la synthèse d'un spirolactame **I.80** (le cyclopropanol correspondant n'est pas détecté). Cette méthode est applicable aux imides insaturés **I.78**, ce qui donne accès aux cyclopropylamines polycycliques **I.81** très peu décrites dans la littérature (schéma **I-53**).⁴⁸

⁴⁸ Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 659.

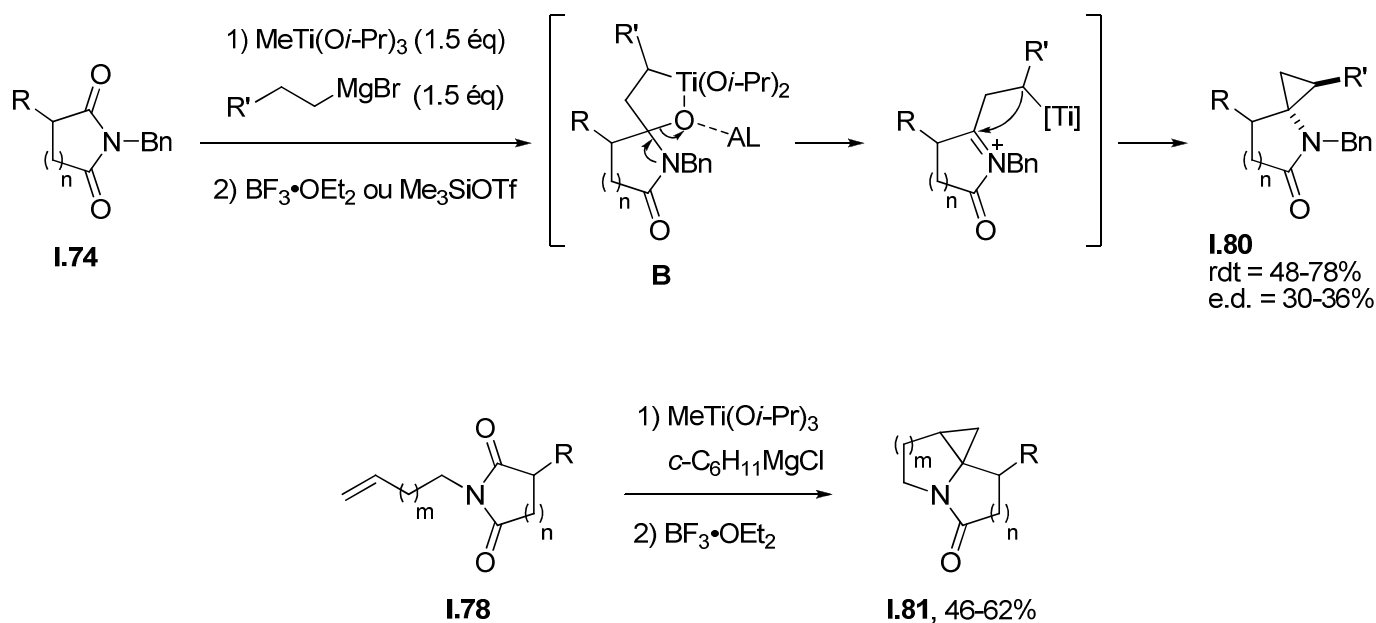


Schéma I-53

Lorsqu'un réactif de Grignard supérieur à EtMgBr est mis en jeu, des cyclopropylamines **I.80** substituées en position 2 du cyclopropane sont produites avec une faible diastéréosélectivité. Pour l'échange de ligands avec les imides insaturés **I.78**, les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant 1,5 équivalent de $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ ainsi que $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$, et l'emploi de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou Me_3SiOTf comme acide de Lewis donne des résultats équivalents.

La réaction de Kulinkovich-De Meijere ne permet pas d'obtenir directement des cyclopropylamines primaires, leur préparation par cette méthode implique donc une étape supplémentaire de déprotection qui nécessite d'être compatible avec le substrat.^{43b} C'est pourquoi l'équipe de Szymoniak et Bertus a cherché à effectuer la cyclopropanation des nitriles dans le but de synthétiser les cyclopropylamines primaires en une seule étape.

IV - Synthèse de cyclopropylamines primaires

IV.1 - Développement d'une méthode de cyclopropanation des nitriles

L'application des conditions de Kulinkovich aux nitriles conduit à la formation majoritaire de la cétone **I.83**, et la cyclopropylamine primaire **I.82** est alors obtenue avec de faibles rendements (schéma **I-54**).

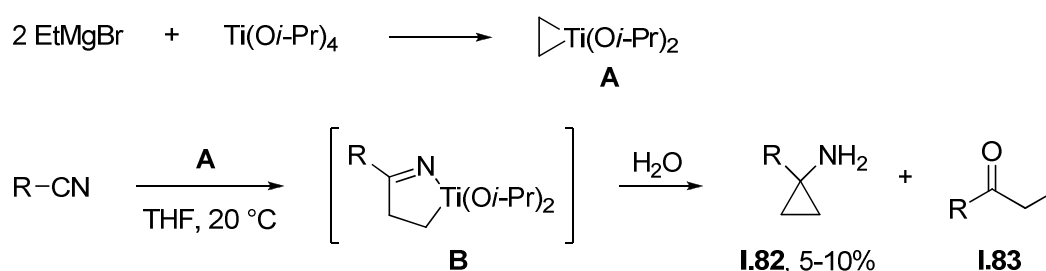


Schéma **I-54**. Application des conditions de Kulinkovich-de Meijere aux nitriles

L'intermédiaire **B** formé par l'insertion de la fonction nitrile dans le complexe de titane **A** issu de Ti(Oi-Pr)_4 et de EtMgBr ne subit donc pas spontanément de contraction de cycle, comme dans le cas des esters et des amides, et reste stable jusqu'à son hydrolyse qui produit la cétone **I.83**.

Peu de temps auparavant, la même équipe avait développé une méthode de formation d'un motif cyclopropane **I.84** à partir de cétones ou d'aldéhydes *via* un complexe oléfinique de zirconium (schéma **I-55**).⁴⁹

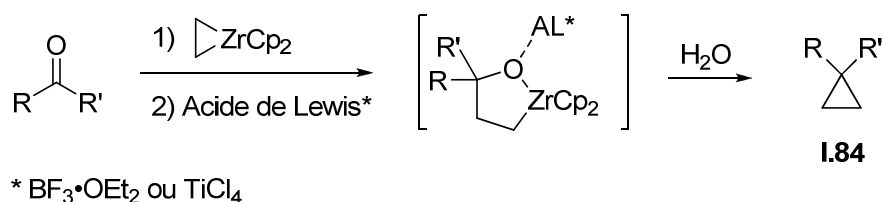


Schéma **I-55**

⁴⁹ Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3713.

Lors de cette transformation, le groupement carbonyle s'insère dans le complexe de zirconium pour produire un métallacycle à cinq chaînons comparable à l'intermédiaire **B**, et dont l'évolution en cyclopropane nécessite une activation par un acide de Lewis.

Ainsi Szymoniak et Bertus ont voulu savoir si un acide de Lewis permettrait également de promouvoir la contraction du titanacycle **B** (schéma I-56).⁵⁰

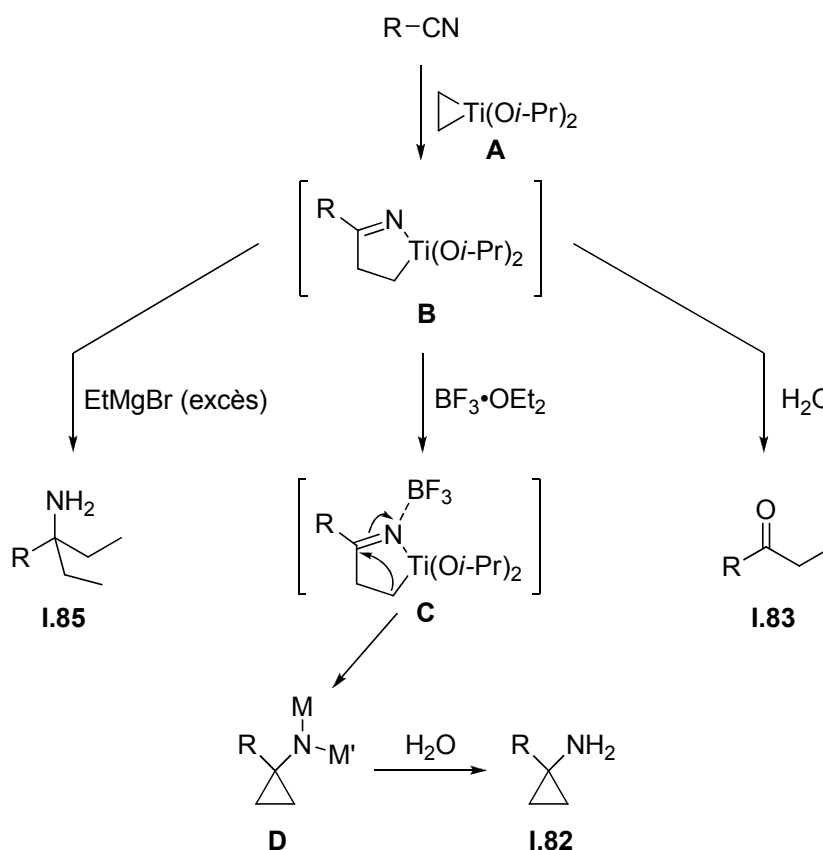


Schéma I-56. Voie de synthèse des cyclopropylamines primaires à partir des nitriles

L'introduction de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou de TiCl_4 dans le milieu réactionnel avant hydrolyse conduit effectivement à l'évolution de **B** en cyclopropane, et les cyclopropylamines primaires **I.82** sont obtenues avec de bons rendements par cette méthode.

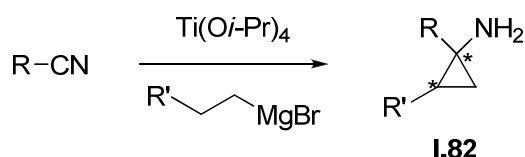
En interagissant avec l'atome d'azote de l'intermédiaire **B**, l'acide de Lewis (typiquement $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) augmente l'électrophilie de la fonction imine métallée. Le carbone lié au titane dans l'intermédiaire **C** peut alors effectuer l'addition nucléophile aboutissant à la formation du motif cyclopropane puis de la cyclopropylamine primaire **I.82** après hydrolyse.

⁵⁰ Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792.

L'addition de plus de deux équivalents de EtMgBr conduit à une baisse de rendement en cyclopropylamine et à la formation de l'amine **I.85**, qui provient de la double alkylation du nitrile de départ. Lorsque quatre équivalents de réactif de Grignard sont introduits, cette amine est obtenue exclusivement.

L'utilisation d'une quantité de Ti(Oi-Pr)₄ inférieure à un équivalent conduit à la formation d'un mélange de cétone **I.83** et d'amine **I.85**, et d'une faible quantité de cyclopropylamine **I.82**. La présence de la cétone **I.83** et du rendement faible en **I.82** dans des conditions catalytiques en titane sont attribués à l'ouverture de la cyclopropylamine bimétallée **D**, instable lorsque M = M' = Mg.⁵¹

Les gammes de rendements obtenus pour la synthèse de différents types de cyclopropylamines sont rassemblées dans le tableau **I-1**.^{50, 52, 53}



entrée	R	R'	conditions ^{a)}	rendements	exemples
1		H	A	53-70%	5
2 ^{b)}		Et, Ph	A	51-57%	3
3		H	B	42-65%	5
4		H	B	57-76%	8
			C	53-82%	13
			B ou C	40-48% ^{c)}	3
5		Et	B	25%	1

a) Conditions A : Ti(Oi-Pr)₄ (1,1 éq.), R'(CH₂)₂MgBr (2 éq.), Et₂O, 20°C, 1h, puis BF₃•OEt₂ (2 éq.).
Conditions B : Ti(Oi-Pr)₄ (1,1 éq.), R'(CH₂)₂MgBr (2,2 éq.), Et₂O, -78 °C à 20 °C, 1h, puis BF₃•OEt₂ (2 éq.).
Conditions C : MeTi(Oi-Pr)₃ (1-2 éq.), Et₂Zn (1,2 éq.), LiOi-Pr (2,5 éq.), LiI (2,5 éq.), THF, 20 °C, 9h.

b) e.d. : 28-36%.

c) R₁ = OMe ou R₃ = OMe ou R₁ = R₃ = OMe (voir texte).

Tableau **I-1**

⁵¹ Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3482.

⁵² Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7133.

⁵³ Wiedemann, S.; Frank, D.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 753.

La cyclopropanation des nitriles aliphatiques effectuée dans l'éther à température ambiante (conditions A) permet de synthétiser les cyclopropylamines primaires correspondantes avec des rendements corrects à satisfaisants (entrée 1). L'utilisation d'un réactif de Grignard dont la chaîne alkyle comporte plus de deux carbones (entrée 2) aboutit à la formation de cyclopropylamines 1,2-disubstituées, obtenues avec des rendements corrects mais une faible diastéréosélectivité. Ceci n'enlève rien au potentiel synthétique de la réaction car les diastéréomères formés sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.⁵⁰

Lorsqu'un nitrile α,β -insaturé ou aromatique est soumis aux conditions précédentes, la cétone provenant de l'addition directe du réactif de Grignard sur la fonction nitrile est formée en majorité. Ce problème a pu être résolu en effectuant l'addition du réactif de Grignard à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (conditions B), les vinylcyclopropylamines (entrée 3) et les cyclopropylamines aromatiques (entrée 4) sont alors formées avec des rendements comparables à ceux des alkylcyclopropylamines. Cette modification du protocole n'a cependant pas permis de synthétiser les arylcyclopropylamines 1,2-disubstituées avec de bons rendements (entrée 5).⁵²

L'équipe de Meijere a développé une autre méthode de synthèse des cyclopropylamines aromatiques (entrée 4), impliquant l'utilisation de Et_2Zn et de $\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$ à la place de EtMgBr et de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ ainsi que l'addition de sels de lithium dans le milieu réactionnel (conditions C).⁵³

A noter que pour ces deux méthodes de synthèse, les rendements en arylcyclopropylamines sont plus faibles lorsqu'un groupement donneur de type méthoxy est présent en position 2 (R_3) et / ou 4 (R_1) sur le noyau aromatique (entrée 4).

IV.2 - Cyclopropanation des nitriles α -hétérosubstitués

IV.2.a - Principe

Lors des réactions de cyclopropanation des nitriles, la formation d'une faible quantité de cyclopropylamine est observée même en l'absence d'acide de Lewis. Ceci est attribué à la présence dans le milieu réactionnel des différentes espèces contenant du magnésium et du titane, qui peuvent jouer ponctuellement le rôle d'acide de Lewis. Notamment la benzylcyclopropylamine a été obtenue dans ces conditions avec 31% de rendement dans l'éther et seulement 7% dans le THF, solvant plus coordonnant et défavorisant donc l'interaction des espèces métalliques avec le substrat.⁵⁰

Szymoniak et Bertus ont cependant remarqué que les substrats comportant un atome d'oxygène en α de la fonction nitrile étaient capables de fournir une cyclopropylamine avec de bons rendements sans ajout d'acide de Lewis dans le milieu réactionnel (schéma I-57).⁵⁴

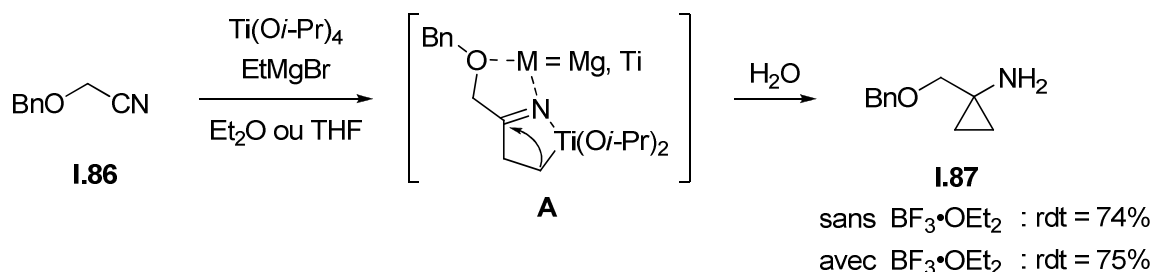


Schéma I-57. Cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile

Ainsi, la cyclopropylamine **I.87** provenant du benzyloxyacétonitrile **I.86** est obtenue avec le même rendement avec ou sans ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Afin d'expliquer cette réactivité, les auteurs ont postulé que la présence de l'oxygène précisément en cette position permet de complexer efficacement les espèces métalliques en solution pour former le chélate à cinq centres **A**. La fonction imine est alors suffisamment activée pour que la contraction de cycle se produise.

En revanche le benzyloxypropionitrile, qui comporte un atome d'oxygène en position β de la fonction nitrile, réagit de façon semblable aux nitriles classiques et nécessite l'ajout d'un acide de Lewis pour fournir la cyclopropylamine correspondante avec un bon rendement.

La même réactivité est observée avec les α -aminonitriles, et un ensemble d' α -alkoxy amines et de 1,2-diamines comportant un motif cyclopropane substitué ou non en position 2 ont donc pu être synthétisées sans addition d'acide de Lewis dans le milieu réactionnel (schéma I-58).⁵⁴

⁵⁴ Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965.

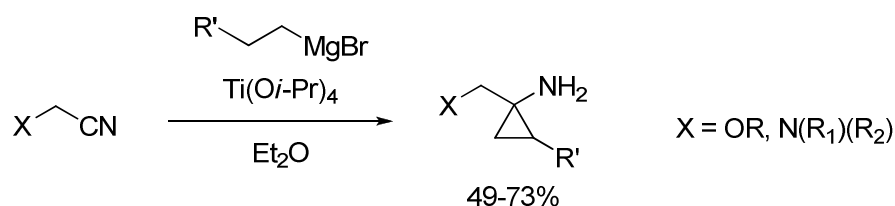


Schéma **I-58**. Cyclopropanation des nitriles α -hétérosubstitués

Dans le cas des dérivés soufrés, en revanche, les rendements en cyclopropylamine obtenus sans ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ restent faibles.

IV.2.b - Applications

Parmi ces composés, la 1-(benzyloxyméthyl)cyclopropanamine **I.87** est un précurseur de l'acide aminocyclopropanecarboxylique (ACC) **I.88** (schéma **I-59**).⁵⁴

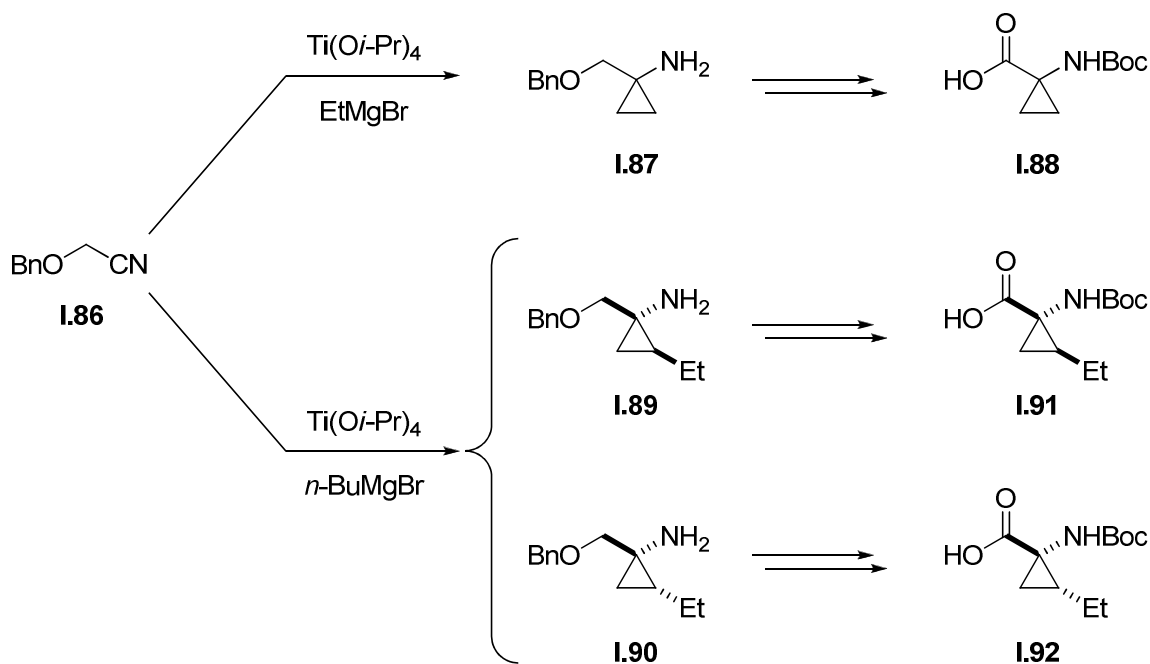


Schéma **I-59**. Synthèse de dérivés de l'ACC à partir du benzyloxyacétonitrile

De la même façon **I.89** et **I.90**, analogues substitués de **I.87** obtenus en effectuant la cyclopropanation de **I.86** avec le bromure de butylmagnésium, ont été convertis séparément en acide coronamique **I.91** et *allo*-coronamique **I.92**, dont les propriétés biologiques ainsi que les synthèses seront décrites respectivement dans les paragraphes I.2 et II.3.a de la partie IV.

La tolérance fonctionnelle de la réaction de cyclopropanation des nitriles permet d'accéder facilement à plusieurs types de cyclopropylamines fonctionnalisées (figure I-4).

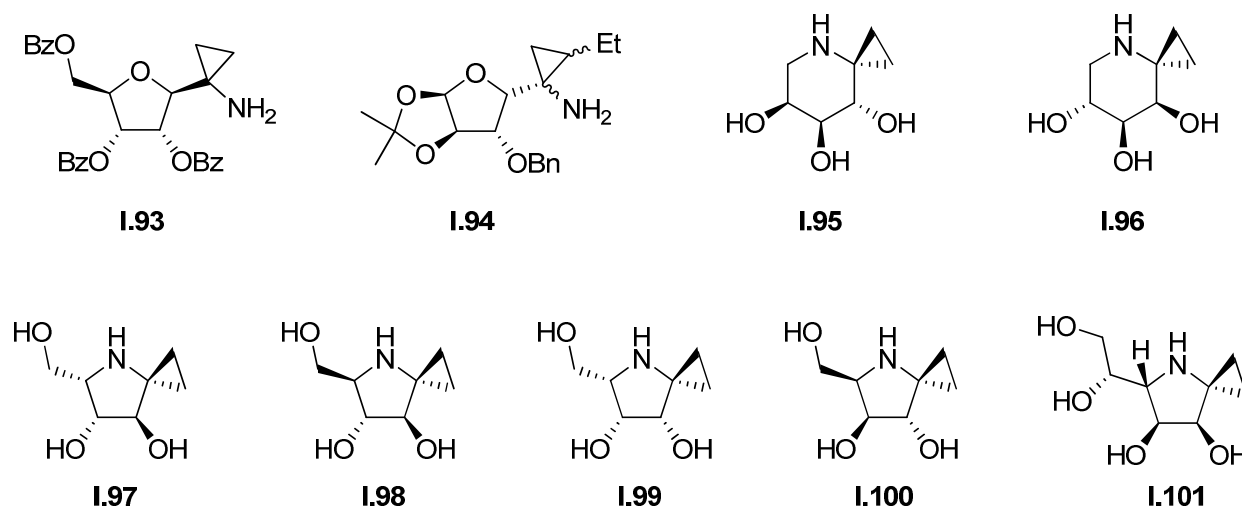


Figure I-4

Notamment des cyclopropylamines substituées par des dérivés de sucres **I.93 - I.94**,⁵⁵ ainsi que des iminosucres comportant un motif cyclopropane **I.95 - I.101**^{56, 57} ont pu être synthétisés en peu d'étapes. Des tests biologiques ont révélé que les iminosucres **I.96** et **I.101** sont des inhibiteurs sélectifs de l' α -L-fucosidase provenant des reins de bœufs (**I.96** : $K_i = 18 \mu\text{M}$; **I.101** : $K_i = 1,6 \mu\text{M}$).^{56, 58}

IV.3 - Etude de la chimiosélectivité des complexes de titane pour la fonction nitrile

IV.3.a - Réactivité comparée des nitriles

Au cours de leur étude de la réaction, Szymoniak et Bertus ont voulu savoir quelle place occupent les nitriles dans l'échelle de réactivité établie par l'équipe de Cha,²⁹ ce qui revient à déterminer la chimiosélectivité des complexes de titane pour la fonction nitrile. Dans ce but, les conditions de cyclopropanation ont été appliquées à des mélanges équimolaires d'un

⁵⁵ Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5084.

⁵⁶ Pearson, M. S. M.; Floquet, N.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8020.

⁵⁷ Laroche, C.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Synlett* **2006**, 223.

⁵⁸ Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4047.

substrat comportant un nitrile et d'un substrat comportant un autre dérivé d'acide (schéma I-60).

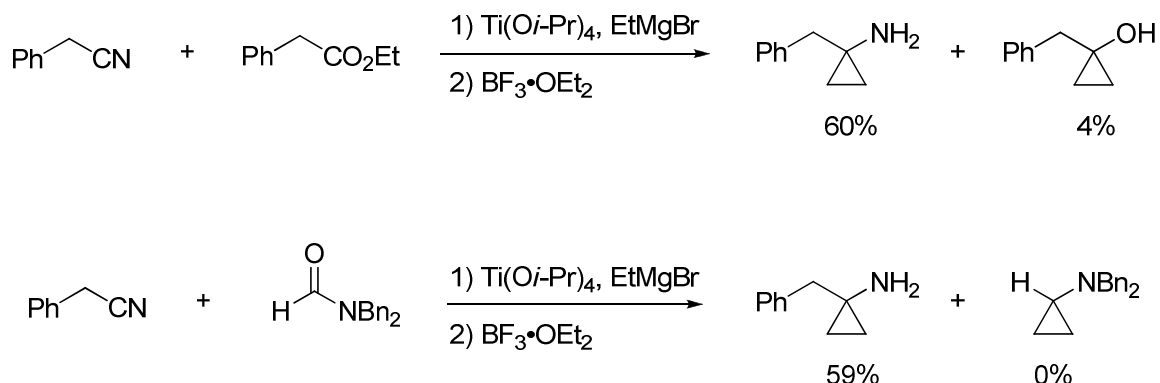


Schéma I-60. Comparaison de la réactivité des nitriles par rapport à celle des esters et des amides

La cyclopropylamine provenant du phénylacétonitrile a été formée presque exclusivement lors de ces réactions, ce qui établit les nitriles comme les dérivés d'acides les plus réactifs vis-à-vis des complexes oléfiniques de titane.⁵⁹

Cette chimiosélectivité a été illustrée par la préparation de cyclopropylamines fonctionnalisées par des esters ou des amides à partir des nitriles correspondants (schéma I-61).

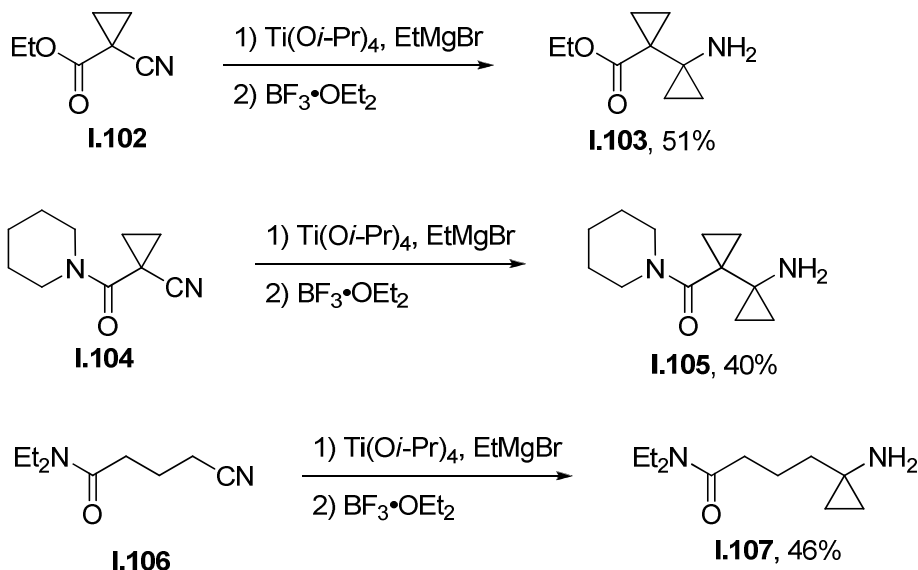


Schéma I-61

⁵⁹ Bertus, P.; Szymaniak, J. *Synlett* **2003**, 265.

La cyclopropanation de l' α -cyanoester **I.102** et de l' α -cyanoamide **I.104** a fourni les cyclopropylamines **I.103** et **I.105**, précurseurs potentiels de β -aminoacides comportant un motif cyclopropane. Le γ -cyanoamide **I.106** a également été converti en cyclopropylamine fonctionnalisée **I.107**.⁵⁹

IV.3.b - Cas des cyanoesters

Lorsque des β ou γ -cyanoesters sont soumis aux conditions de cyclopropanation, il se produit une cyclisation supplémentaire conduisant à la formation de composés spirocycliques. De façon intéressante, ces composés peuvent être obtenus avec de bons rendements sans ajout d'acide de Lewis dans le milieu réactionnel et en présence d'une quantité catalytique de titane. Dans ce dernier cas le réactif de Grignard utilisé, qui peut comporter plus de deux carbones, doit être introduit goutte à goutte sur une période d'au moins 30 minutes. Divers spirolactames **I.109** ont pu être synthétisés à partir de cyanoesters **I.108** avec ces conditions (tableau I-2).⁵¹

$$\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CN} \xrightarrow[\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{MgBr}]{\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4 \text{ (0.2 \u00e9q)}} \text{Spirolactam I.109}$$

entrée	n	R	rdt (%)	e.d. (%)
1	1	H	73	-
2	1	Et	76	70
3	1	Bn	59	60
4	2	H	72	-
5	2	Et	50	56

Tableau I-2. Synthèse de spirolactames à partir de β ou γ -cyanoesters

Szymoniak et Bertus ont cherché à rationaliser le fait que la formation des spirolactames **I.109** peut se produire à la fois en l'absence d'acide de Lewis et avec une quantité substœchiométrique de titane en proposant un mécanisme réactionnel sous forme de cycle catalytique (schéma **I-62**).⁵¹

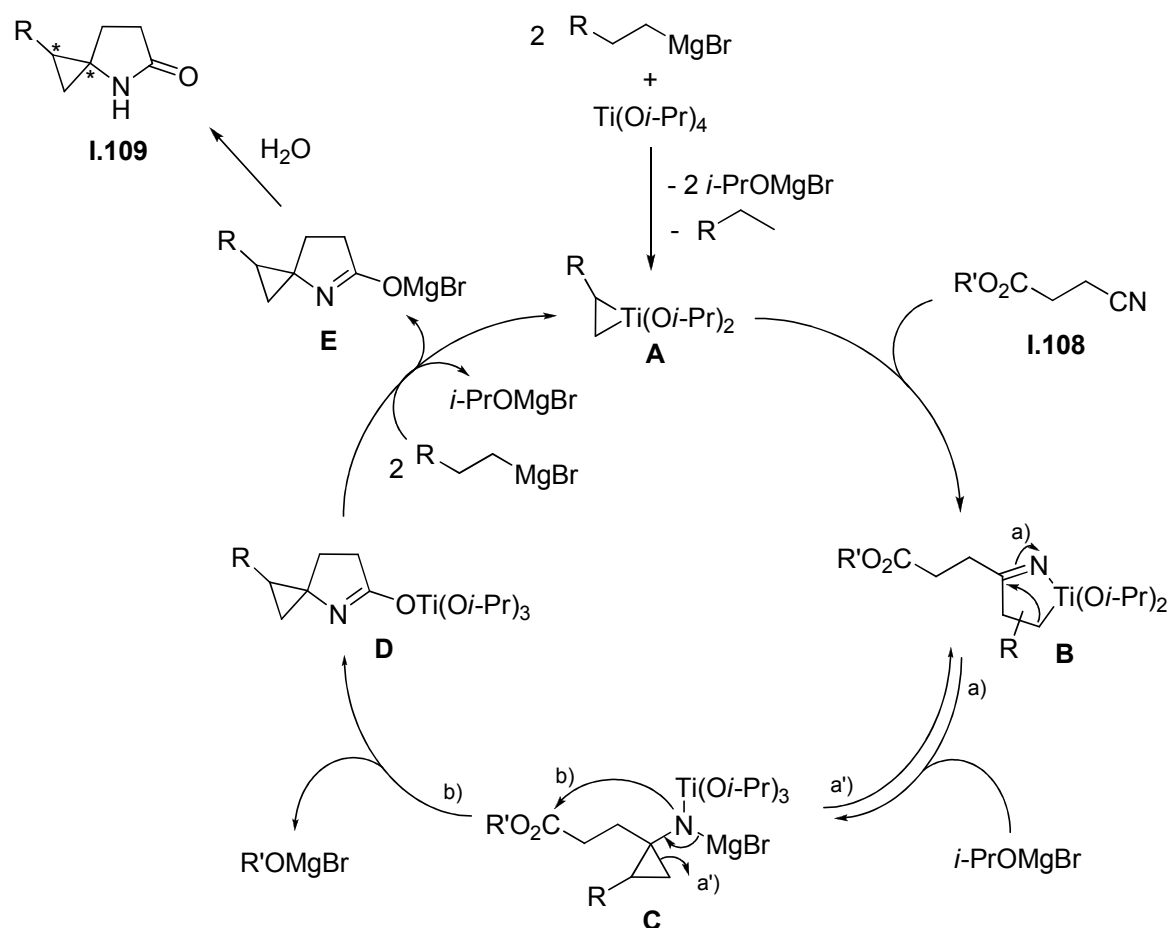


Schéma **I-62**. Proposition de cycle catalytique pour la cyclopropanation des cyanoesters

Le titanacyclopropane **A**, formé in situ à partir de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ et du réactif de Grignard, réagit sélectivement avec la fonction nitrile du cyanoester **I.108** pour donner l'azatitanacyclo **B**, qui évolue en cyclopropylamine métallée **C** par une contraction de cycle (selon a).

Les auteurs postulent que cette étape de cyclisation est réversible (selon a'), et que l'ajout d'un acide de Lewis permet de déplacer l'équilibre vers la formation du cyclopropane. Dans le cas des β -cyanoesters, l'attaque intramoléculaire (selon b) de l'amine métallée sur la fonction ester de **C** joue le rôle de force motrice et déplace l'équilibre vers la formation de **C**, ce qui permet d'éviter l'utilisation d'un acide de Lewis.

La cyclisation intramoléculaire de **C** produit l'intermédiaire **D**, dans lequel le titane est lié à quatre groupements alkoxy. La réaction de **D** avec EtMgBr peut alors aboutir à la régénération du titanacyclopropane **A**, fermant ainsi le cycle catalytique, ainsi qu'à la formation de l'alcoolate de magnésium **E** qui fournit le spirolactame **I.109** après hydrolyse.

La possibilité d'obtenir un dérivé de cyclopropylamine sans ajout d'acide de Lewis et surtout en utilisant une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ a permis d'envisager le développement d'une version asymétrique de la cyclopropanation des nitriles *via* un complexe de titane chiral. Ainsi, la cyclopropanation du cyanopropanoate d'éthyle **I.110** a été effectuée avec une quantité catalytique d'un bisTADDOLate de titane et le bromure de butylmagnésium en tant que réactif de Grignard (schéma **I-63**).⁶⁰

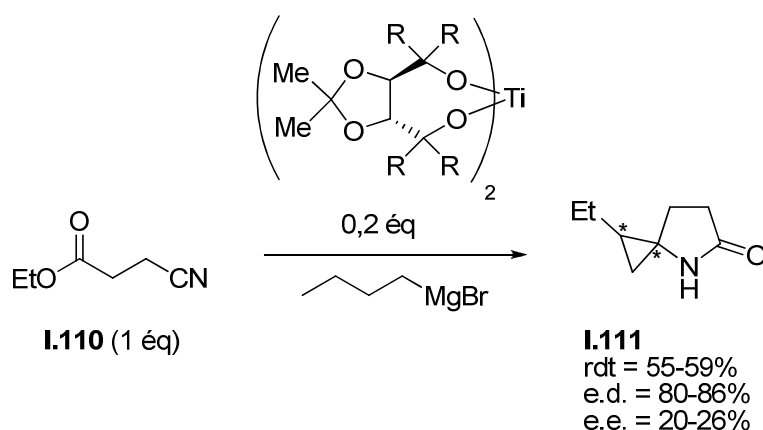


Schéma **I-63**

Les spirolactames substitués **I.111** ont été obtenus avec des rendements et des excès diastéréomériques corrects, mais des excès énantiomériques assez faibles. Ces résultats seront décrits plus en détails dans le paragraphe I.2.e de la partie II.

⁶⁰ Laroche, C., Développements de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines; thèse de l'Université de Reims, 2006.

IV.3.c - Cas des cyanocarbonates

La réactivité singulière des β -cyanoesters lors de la réaction de cyclopropanation a également été observée avec les cyanocarbonates, qui peuvent eux aussi réagir avec un complexe de titane sans ajout d'acide de Lewis et en présence d'une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ dans le milieu réactionnel (schéma **I-64**).⁵¹

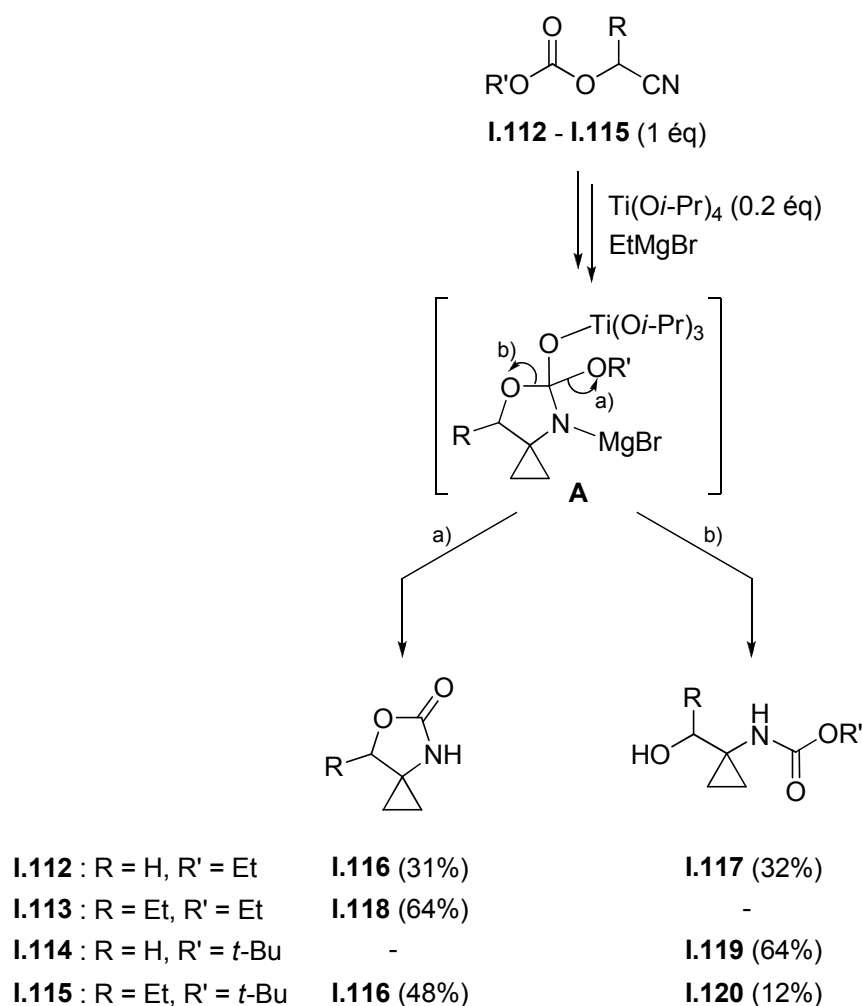


Schéma **I-64**. Cyclopropanation des cyanocarbonates

Dans le cas de la cyclopropanation des cyanocarbonates, la cyclisation intramoléculaire consécutive à la formation de la cyclopropylamine métallée conduit à l'intermédiaire **A**, qui peut évoluer en deux produits distincts en fonction de la liaison C—O rompue. La coupure selon a) aboutit à un composé spirocyclique analogue à celui obtenu à partir d'un cyanoester, et la coupure selon b) aboutit à la formation d'une cyclopropylamine protégée sous forme d'un carbamate et comportant une fonction alcool.

De façon intéressante, cette régiosélectivité peut être contrôlée en variant les substituants R et R' du substrat. Lorsque le cyanocarbonate **I.112** (R' = Et) est engagé dans la réaction, un mélange quasiment équimolaire d'oxazolidinone **I.116** (31%) et d'aminocyclopropane **I.117** (32%) est obtenu. Avec R' = Et, l'introduction d'un substituant éthyle en α de la fonction nitrile (cyanocarbonate **I.113**) permet de former exclusivement le composé bicyclique **I.118** selon a) avec un rendement de 64%, ce qui correspond à la somme des rendements précédents.

A l'inverse, l'utilisation du cyanocarbonate **I.114** possédant un groupement R' = *t*-Bu mais pas de substituant en α du nitrile a fourni le composé ouvert **I.119** selon b) comme seul produit de la réaction, également avec 64% de rendement. Avec R' = *t*-Bu, lorsqu'un substituant éthyle en α de la fonction nitrile est présent (cyanocarbonate **I.115**) un mélange des deux composés est obtenu avec l'oxazolidinone **I.116** comme produit majoritaire.

A noter que l'oxydation par KMnO₄ de l'aminocyclopropane **I.119** obtenu à partir de **I.114** permet d'accéder à l'ACC protégé par un groupement Boc en seulement deux étapes (schéma **I-65**).⁵¹ Cette synthèse sera évoquée dans le paragraphe II.3.a de la partie IV.

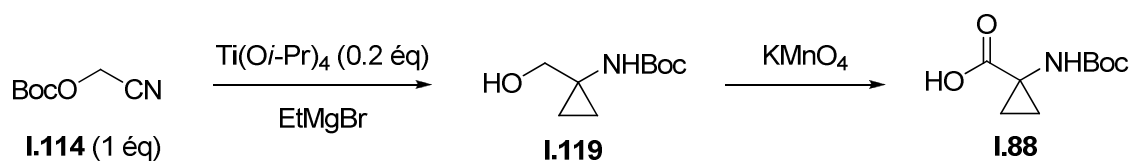


Schéma **I-65**. Synthèse de l'ACC à partir du cyanocarbonate **I.114**

IV.4 - Utilisation d'un réactif de Grignard homoallylique pour la cyclopropanation des nitriles

La transmétallation de deux molécules de bromure de 3-buténylmagnésium sur Ti(Oi-Pr)₄ aboutit à la formation d'un complexe oléfinique de titane connu pour être en équilibre entre les formes vinyltitanacyclopropane **A** et titanacyclopentène **B**, représentant respectivement une réactivité de type 1,2-dicarbanion^{37a} ou 1,4-dicarbanion⁶¹ (schéma **I-66**).

⁶¹ Goeke, A.; Mertl, D.; Jork, S. *Chem. Commun.* **2004**, 166.

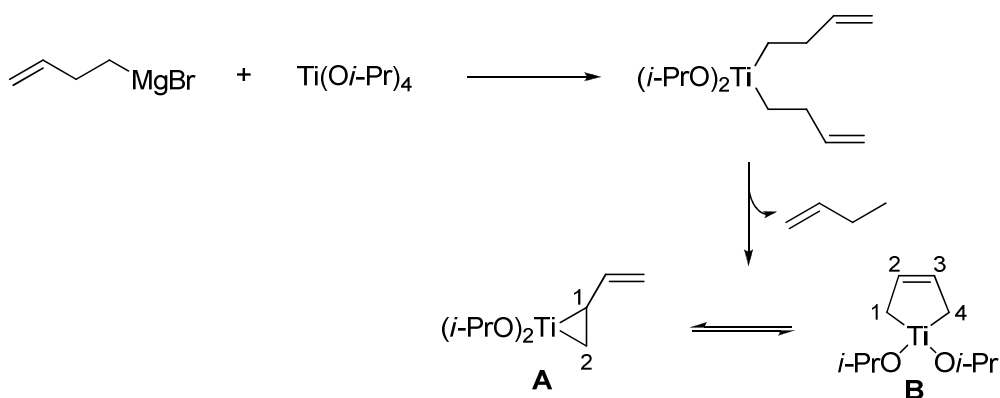


Schéma I-66

L'application des conditions de cyclopropanation aux nitriles aromatiques ou alkyles avec un réactif de Grignard homoallylique a permis de synthétiser des cyclopenténylamine **I.121** substituées ou non en position 3, ce qui correspond à la réactivité 1,4-dicarbanion du complexe de titane (schéma I-67).⁶²

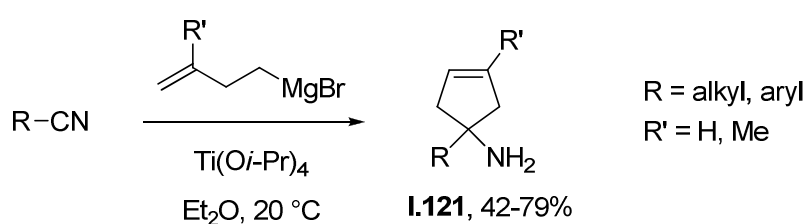


Schéma I-67. Synthèse de cyclopenténylamine *via* un réactif de Grignard homoallylique

En revanche, lorsque des β ou γ -cyanoesters ou un α -cyanocarbonate sont engagés dans la réaction des composés spirocycliques substitués par un groupement vinyle sont obtenus, indiquant que le complexe de titane réagit alors comme un équivalent de 1,2-dicarbanion (schéma I-68).⁶²

⁶² Bertus, P.; Menant, C.; Tanguy, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 777.

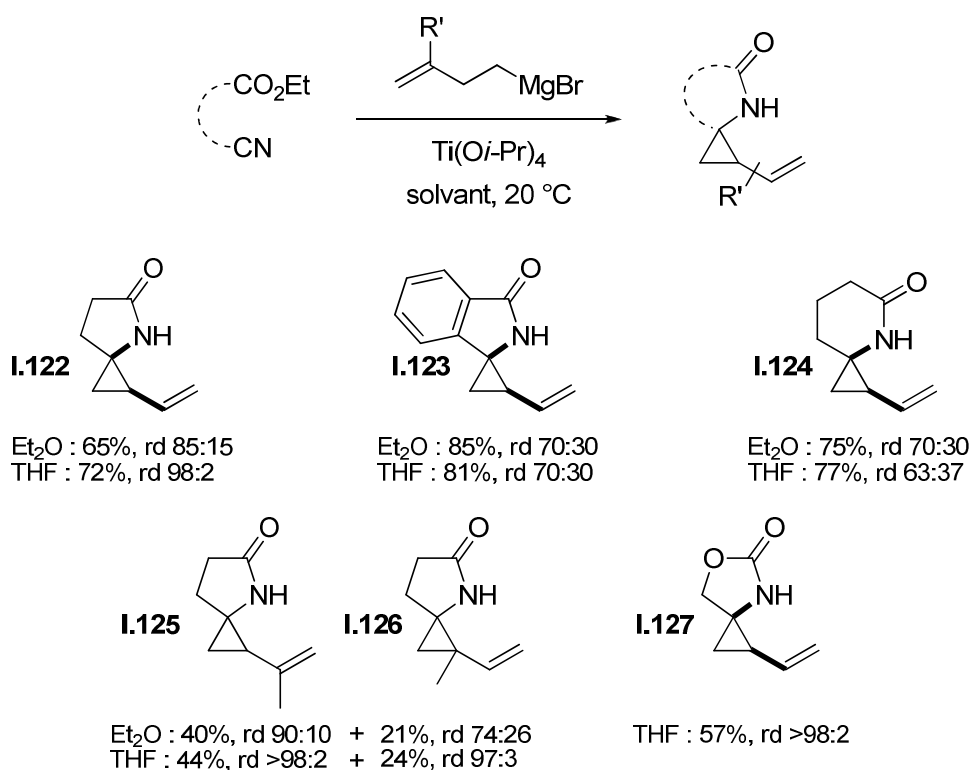


Schéma **I-68**. Synthèse de composés spirocycliques substitués par un groupement vinyle

Les vinylspirolactames **I.122** - **I.126** synthétisés dans l'éther sont obtenus avec une faible diastéréosélectivité, et la présence d'un substituant en position 3 du réactif de Grignard conduit à la formation de deux régioisomères (**I.125** et **I.126**). De façon intéressante, l'utilisation du THF comme solvant de la réaction a permis d'obtenir les composés **I.122** et **I.125** - **I.127** avec des rendements légèrement supérieurs à ceux observés dans l'éther ainsi qu'une diastéréosélectivité exclusive 1,2-*trans*. Nous verrons dans le paragraphe II.3.c de la partie IV que le composé **I.127** peut être utilisé dans une stratégie de synthèse stéréosélective de dérivés de l'ACC.

IV.5 - Application de la réaction d'échange de ligands aux nitriles

IV.5.a - Réactions impliquant un nitrile et un alcène (intermoléculaires)

L'utilisation de la technique d'échange de ligands a permis d'étendre considérablement le potentiel synthétique des réactions de cyclopropanation des esters et des amides, notamment par son influence sur la diastéréosélectivité, la possibilité d'introduire des fonctions incompatibles avec un réactif de Grignard, ou encore l'accès à des motifs bicycliques difficiles à obtenir par d'autres voies.

Ainsi, Szymoniak et Bertus ont cherché à appliquer ce concept à la cyclopropanation des nitriles. Cependant, ceux-ci étant beaucoup plus réactifs que les esters ou les amides vis-à-vis des complexes oléfiniques de titane, l'échange de ligands est défavorisé au profit de l'insertion directe de la fonction nitrile dans le complexe (schéma **I-69**).⁶⁰

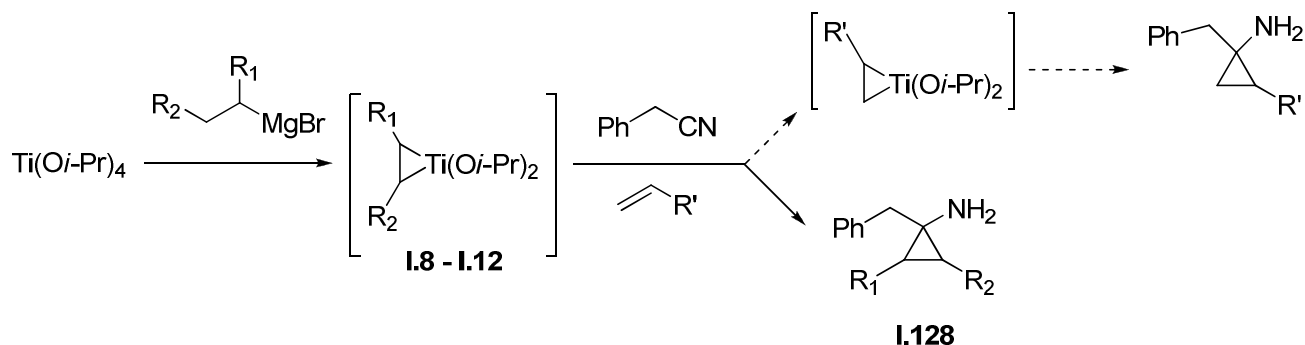


Schéma **I-69**

En effet, lorsque la cyclopropanation du phénylacétonitrile est effectuée en présence d'un alcène, la cyclopropylamine **I.128** correspondant au produit d'insertion sans échange de ligand est formée en majorité quel que soit le réactif de Grignard utilisé

Il existe toutefois des composés insaturés capables de changer l'issue de la réaction. Par exemple, le complexe **B** obtenu par addition d'un réactif de Grignard homoallyle sur $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (schéma **I-66**) peut également être préformé par un échange de ligand à basse température ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) entre le complexe **A** issu de $i\text{-PrMgCl}$ et un 1,3-diène substitué **I.129**. L'ajout d'un nitrile après remontée de la température à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ conduit alors à la formation des cyclopenténylamines **I.121** (schéma **I-70**).⁶³

⁶³ Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2005**, 3030.

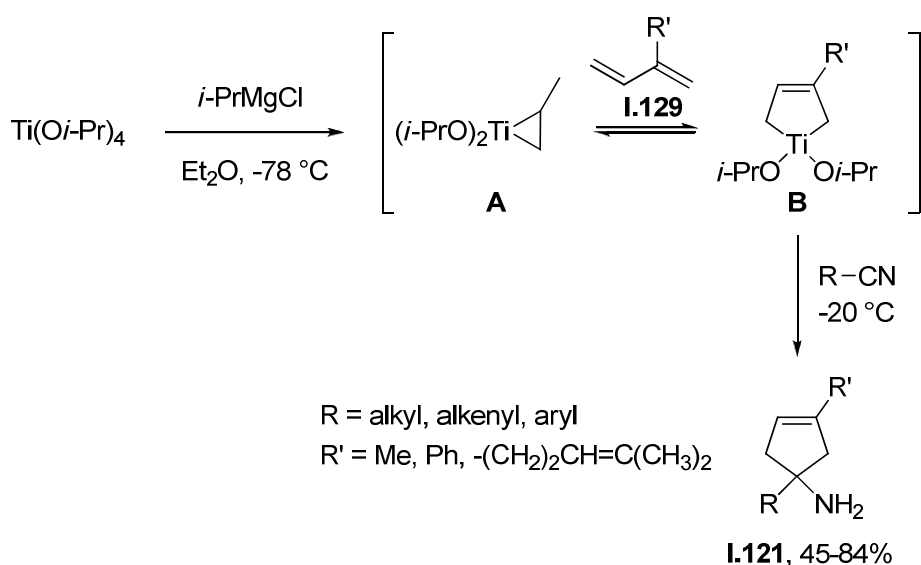


Schéma I-70. Synthèse de cyclopenténylamine à partir d'un nitrile et d'un 1,3-diène

Dans le cas des alcools homoallyliques **I.130** la possibilité de coordonner le groupement hydroxyle à l'atome de titane favorise la réaction d'échange de ligands, qui peut alors s'effectuer avec le complexe **I.12**. Cette réactivité a permis à l'équipe de Cha de synthétiser des cyclopropylamines comportant une fonction alcool à partir de nitriles et d'alcools homoallyliques (schéma I-71).⁶⁴

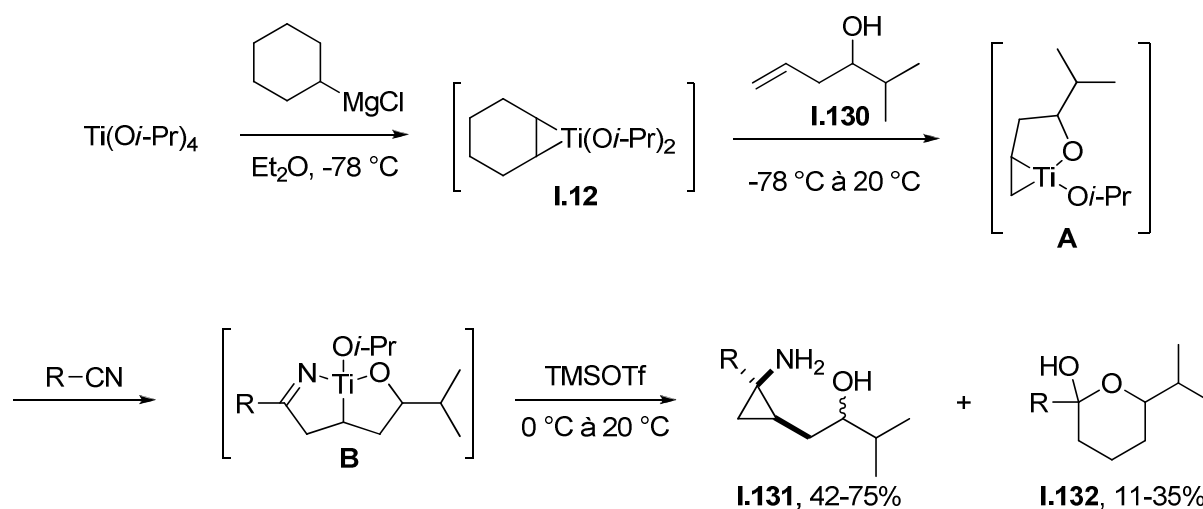


Schéma I-71. Méthode de Cha pour la synthèse des cyclopropylamines **I.131**

⁶⁴ Bobrov, D. N.; Kim, K.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4089.

De la même façon que les cyclopropanols préparés par cette méthode (voir paragraphe II.4.a), les cyclopropylamines **I.131** sont obtenues avec une diastéréosélectivité exclusive 1,2-*trans*. L'hydrolyse d'une partie de l'intermédiaire **B** n'ayant pas subi de contraction de cycle fournit l'hémiacétal **I.132** en tant que sous-produit.

Le protocole optimisé consiste à additionner du chlorure de cyclohexylmagnésium à une solution de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ dans l'éther à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, puis à ajouter une solution d'alcool homoallylique et de nitrile. Après agitation à température ambiante, TMSOTf est additionné au milieu réactionnel à $0\text{ }^\circ\text{C}$ en tant qu'acide de Lewis, afin de favoriser la contraction de cycle de **B** et limiter ainsi la formation du sous-produit **I.132**.

Szymoniak et Bertus ont ensuite proposé une méthode plus simple à mettre en œuvre, qui consiste à additionner $\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$ sur une solution de nitrile et d'alcool homoallylique dans le THF à température ambiante pour former l'alkoxytitanate **A** par réaction acido-basique, puis ajouter le réactif de Grignard cyclique (schéma I-72).⁶⁵

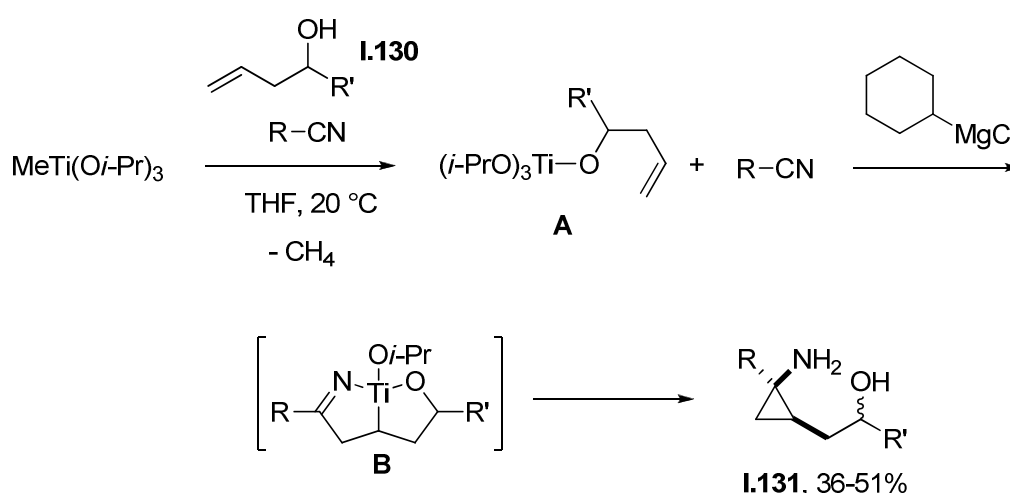
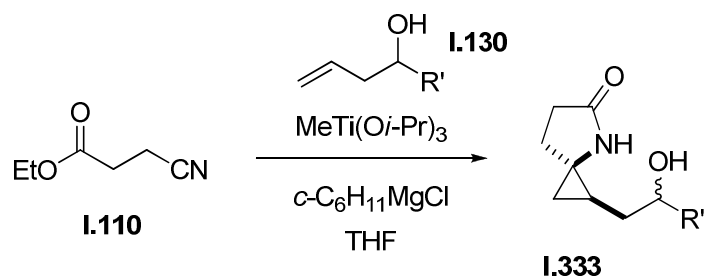


Schéma I-72. Méthode de Szymoniak et Bertus pour la synthèse des cyclopropylamines **I.131**

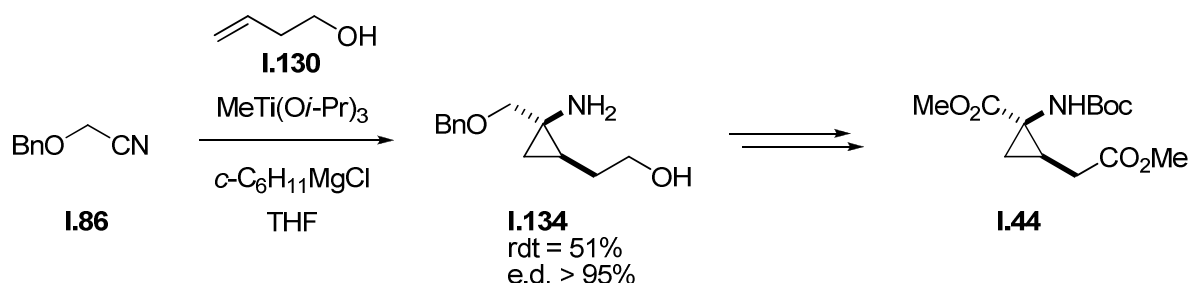
Les cyclopropylamines sont obtenues avec la même diastéréosélectivité et des rendements légèrement inférieurs à ceux de la méthode de Cha, mais aussi avec des temps de réaction plus courts (2h vs 11h) et sans produit secondaire malgré qu'il ne soit pas nécessaire d'ajouter d'acide de Lewis.

Le β -cyanoester **I.110** peut également être engagé dans la réaction, les spirolactames substitués **I.333** sont alors obtenus.⁶⁵

⁶⁵ Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2008**, 2455.



L'application de la réaction au benzyloxyacétonitrile **I.86** aboutit à la formation diastéréosélective de la cyclopropylamine **I.134**, substituée en position 2 par un groupement hydroxyéthyle (schéma I-74).⁶⁵



La présence de la fonction alcool permet d'accéder en peu d'étapes à un analogue contraint de l'acide glutamique **I.44**, dont la synthèse à partir de **I.134** sera décrite dans le paragraphe II.3.b de la partie IV.

IV.5.b - Réaction impliquant un nitrile insaturé (intramoléculaires)

Lorsque Szymoniak et Bertus ont cherché à effectuer une réaction d'échange de ligand intramoléculaire impliquant un nitrile insaturé **I.136**, la plupart des réactifs de Grignard testés ont conduit à la formation du produit d'insertion directe de la fonction nitrile dans le complexe de titane. Seul le complexe **I.12** issu du chlorure de cyclohexylmagnésium a permis de promouvoir l'échange de ligands, donnant accès aux cyclopropylamines primaires bicycliques **I.137** (schéma I-75).⁶⁶

⁶⁶ Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2485.

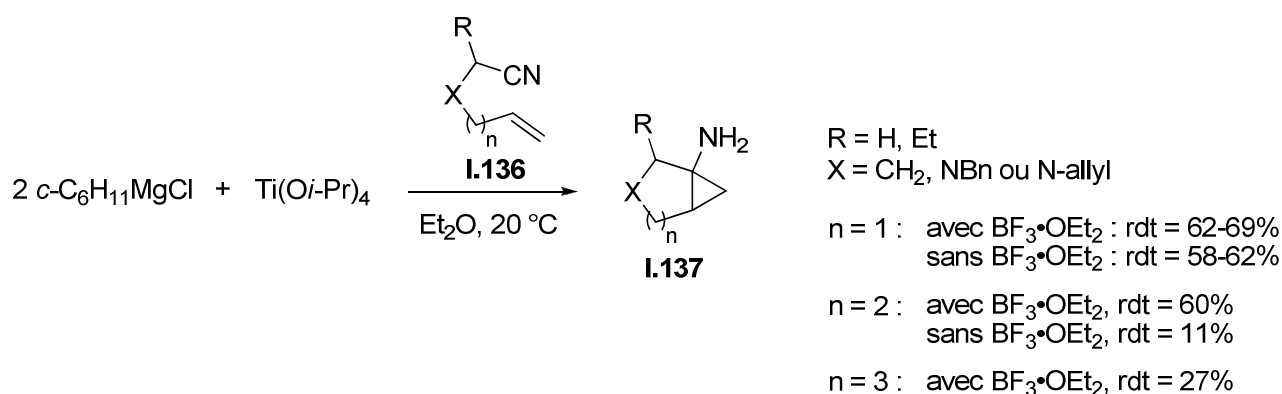


Schéma **I-75**. Synthèse de cyclopropylamines primaires bicycliques

De façon intéressante, l'ajout d'un acide de Lewis n'est pas nécessaire pour obtenir ces cyclopropylamines avec de bons rendements, sauf dans le cas des composés contenant un cycle à 6 chaînons. Un analogue à 7 chaînons a pu être synthétisé avec un faible rendement.

Peu de temps auparavant, l'équipe de de Meijere avait proposé une méthode de préparation des cyclopropylamines **I.137** impliquant l'utilisation de $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ dans le THF ainsi que l'addition de LiI dans le milieu réactionnel. Les rendements sont inférieurs à ceux de la méthode de Szymoniak et Bertus, et les analogues comportant un cycle à plus de cinq chaînons n'ont pas pu être obtenus.^{43b}

V - Conclusion et objectifs de la thèse

Dans cette bibliographie, nous avons pu voir que les réactions de cyclopropanation des esters et des amides par un complexe oléfinique de titane ont été intensément développées, aussi bien par voie directe que par échange de ligands avec un composé insaturé, et que leurs mécanismes ont fait l'objet d'études plus ou moins poussées.

En revanche, la cyclopropanation des nitriles n'a pas encore montré tout son potentiel. Notamment la version asymétrique de la réaction a été assez peu développée malgré un fort intérêt synthétique. Par exemple, son application à la cyclopropanation diastéréosélective du benzyloxyacétonitrile décrite schéma **I-74** (paragraphe IV.5.a) permettrait d'obtenir des acides aminés comportant un motif cyclopropane sous forme d'un seul stéréoisomère.

C'est pourquoi nous nous sommes fixés pour premier objectif de développer une version asymétrique de la cyclopropanation des nitriles *via* un complexe chiral de titane, sur la base de la synthèse de cyclopropanols énantioenrichis effectuée par Corey (voir paragraphe II.3) ainsi que des travaux précédents de l'équipe (voir paragraphe IV.3.b). A cette fin, nous avons cherché à mettre au point une méthode de formation *in situ* de complexes titane-diol, permettant un screening rapide de diols chiraux.

Dans le but de développer une nouvelle stratégie de synthèse d'acides aminés comportant un motif cyclopropane, nous avons ensuite soumis des cyanhydrines acylées aux conditions de cyclopropanation, ce qui a conduit à la formation de 1,4-dicétones à la place des aminocyclopropanes désirés. Nous avons alors cherché à valoriser ce résultat inattendu et original en optimisant la réaction, puis en explorant ses limites.

Enfin, dans le cadre d'une collaboration avec l'Université Pierre et Marie Curie, nous avons cherché à accéder aux isomères (*E*) d'analogues contraints de la lysine par une voie de synthèse dont l'étape clé est la cyclopropanation diastéréosélective de la cyanhydrine benzylée **I.86** par un réactif de Grignard ω -insaturé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1989**, 25, 2027.
2. (a) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789. (b) de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Savchenko, A. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2033. (c) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2007**, 1346. (d) Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, 66, 15.
3. Bochmann, M. *Organometallics 2: Complexes with Transition Metal–Carbon π -Bonds*; Davies, S. G., Compton, R. G., Evans, J., Gladden, L. F., Ed.; Oxford University Press: New York, 1994; pp 9-11.
4. Cohen, S. A.; Auburn, P. R.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1136.
5. Epstein, O. L.; Savchenko, A. I.; Kulinkovich, O. G. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, 378.
6. Eisch, J. J.; Gitua, J. N.; Otieno, P. O.; Shi, X. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 229.
7. Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Pritytskaya, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, 27, 250.
8. Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345.
9. Kulinkovich, O. G.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, 27, 1249.
10. Casey, C. P.; Strotman, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1699.
11. Wu, Y.-D.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5777.
12. Kulinkovich, O. G.; Kananovich, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2121.
13. Kananovich, D. G.; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1536.
14. Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160.
15. Kulinkovich, O. G.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A. *Mendeleev Commun.* **1993**, 230.
16. Epstein, O. L.; Savchenko, A. I.; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5935.
17. Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4198.
18. Quan, L. G.; Kim, S.-H.; Lee, J. C.; Cha, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2160.
19. Lee, K.; Kim, S.-I.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9135.
20. Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2557.
21. Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6217.
22. Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1849.

23. Lee, J.; Kang, C. H.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 291.
24. Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2666.
25. Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6079.
26. Racouchot, S.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **2000**, 1729.
27. Esposito, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9245.
28. Lee, J.; Kim, Y. G.; Bae, J. G.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4878.
29. Cho, S. Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8235.
30. Chaplinski, V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413.
31. (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. *Synlett* **1997**, 111. (b) de Meijere, A.; Winsel, H.; Stecker, B. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 14.
32. Wiedemann, S.; Marek, I.; de Meijere, A. *Synlett* **2002**, 879.
33. (a) Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3235. (b) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Synthesis* **2005**, 2008.
34. Lee, J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1584.
35. de Meijere, A.; Williams, C. M.; Kourdioukov, A.; Sviridov, S. V.; Chaplinski, V.; Kordes, M.; Savchenko, A. I.; Stratmann, C.; Noltemeyer, M. *Chem. –Eur. J.* **2002**, *8*, 3789.
36. Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. –Eur. J.* **2005**, *11*, 6593.
37. (a) Williams, C. M.; Chaplinski, V.; Schreiner, P. R.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7695. (b) Voigt, T.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Synlett* **2002**, 1362.
38. Williams, C. M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3699.
39. Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1987.
40. Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A. I.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631.
41. Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synlett* **2006**, 3164.
42. Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synlett* **2006**, 2339.
43. (a) Cao, B.; Xiao, D.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1799. (b) Gensini, M.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499.
44. U, J. S.; Lee, J.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5233.
45. Tebben, G.-D.; Rauch, K.; Stratmann, C.; Williams, C. M.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 483.

46. (a) Ouhamou, N.; Six, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3007. (b) Madelaine, C.; Ouhamou, N.; Chiaroni, A.; Vedrenne, E.; Grimaud, L.; Six, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8878.
47. Lee, J.; Ha, J. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8127.
48. Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 659.
49. Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3713.
50. Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792.
51. Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3482.
52. Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7133.
53. Wiedemann, S.; Frank, D.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 753.
54. Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3965.
55. Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5084.
56. Pearson, M. S. M.; Floquet, N.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8020.
57. Laroche, C.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Synlett* **2006**, 223.
58. Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4047.
59. Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2003**, 265.
60. Laroche, C., Développements de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines; thèse de l'Université de Reims, 2006.
61. Goeke, A.; Mertl, D.; Jork, S. *Chem. Commun.* **2004**, 166.
62. Bertus, P.; Menant, C.; Tanguy, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 777.
63. Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2005**, 3030.
64. Bobrov, D. N.; Kim, K.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4089.
65. Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2008**, 2455.
66. Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2485.

Partie II : Etude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester par une méthode de formation rapide de complexes chiraux de titane

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de cyclopropanation de dérivés d'acides (réaction de Kulinkovich et ses variantes), permet la formation de cyclopropanols et de cyclopropylamines chirales, du moment que le cyclopropane soit substitué en position 2. Ces composés peuvent être obtenus en utilisant des réactifs de Grignard du type $R-CH_2CH_2MgX$ (ou $CH_3-CHR-MgX$) ou par l'utilisation d'alcènes, par échange de ligands sur le titane. Lorsque ce travail a débuté (2008), la version asymétrique énantiosélective de ces réactions était très peu étudiée. Étant donné l'importance du motif aminocyclopropane dans les molécules biologiquement actives, il nous a semblé important de concevoir une méthode permettant d'étudier efficacement la cyclopropanation asymétrique des nitriles *via* un complexe chiral de titane. En particulier, les cyclopropanations des cyanoesters et les cyanocarbonates utilisent une quantité catalytique de complexe de titane, et sont donc parfaitement adaptées à cette étude de catalyse asymétrique. De plus, les composés obtenus à partir des cyanocarbonates sont des précurseurs directs des aminoacides possédant un motif aminocyclopropane (schéma II-1).

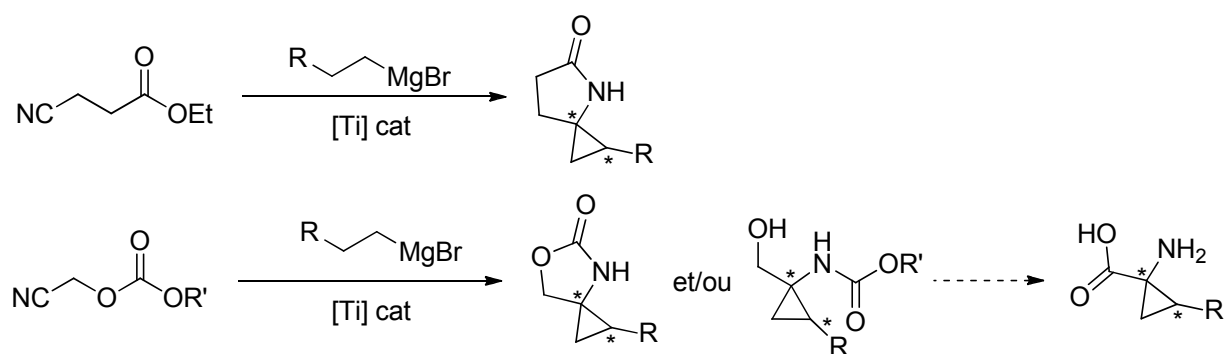


Schéma II-1

Après une rapide introduction sur l'importance du motif cyclopropane et des cyclopropylamines, les principales méthodes existantes de synthèse asymétrique de cyclopropanes seront brièvement décrites, en mettant l'accent sur les méthodes catalytiques, et/ou sur l'accès possible aux cyclopropylamines.

Nous discuterons ensuite de la mise au point d'une méthode d'évaluation (screening) de ligands chiraux (diols) sur le titane, puis les résultats de son application à la cyclopropanation asymétrique des cyanoesters seront présentés.

I – Synthèse asymétrique de cyclopropanes

I.1 - Le motif cyclopropane

Bien que ce soit un cycle contraint (tension de cycle de 27.5 kcal.mol⁻¹), le motif cyclopropane est assez stable et est présent dans de nombreuses molécules naturelles (figure II-1).¹

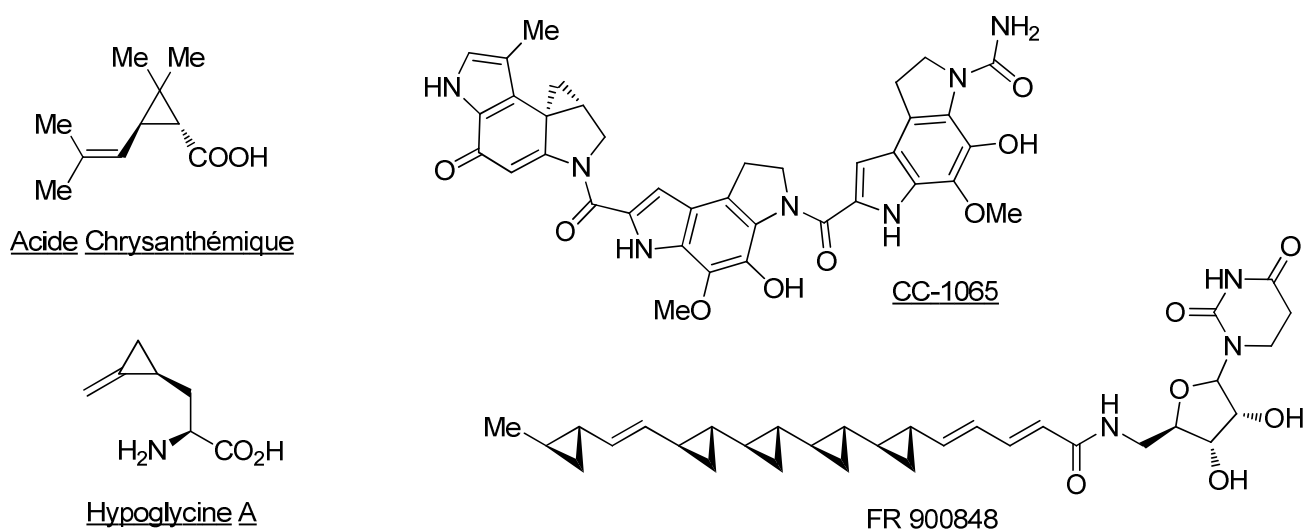


Figure II-1

Parmi elles peuvent être cités l'acide chrysanthémique, un insecticide qui a été à l'origine d'une grande famille d'insecticides de synthèse,² la molécule polycyclique CC1065, isolée de *Streptomyces zelensis*, qui possède des activités antitumorales intéressantes mais présente aussi une forte toxicité,³ l'hypoglycine A, un acide aminé toxique présent dans la peau d'un

¹ (a) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, 207, 1. (b) Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2251. (c) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1603.

² Elliott, M.; James, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473.

³ (a) Martin, D. G.; Chidester, C. G.; Duchamp, D. J.; Mizesak, S. A. *J. Antibiot.* **1980**, 33, 902. (b) Chidester, C. G.; Krueger, W. C.; Mizesak, S. A.; Duchamp, D. J.; Martin, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7629.

fruit exotique (ackee)⁴ et qui pourrait être responsable de la mort de 5000 personnes en Jamaïque, et FR 900848, molécule qui présente cinq motifs cyclopropanes dont quatre sont contigus.

De nombreuses molécules comportant un cyclopropane, qu'elles soient naturelles ou non, possèdent des propriétés biologiques.¹ L'activité biologique peut résider dans l'énergie de tension de cycle, l'ouverture du cycle par un nucléophile pouvant être irréversible. C'est le cas de CC-1065 et des duocarmycines, qui agissent par intercalation dans le petit sillon de l'ADN, puis par alkylation de l'azote N3 de l'adénine provoquant l'ouverture du cyclopropane.⁵ L'intérêt biologique des cyclopropanes réside aussi en la création d'analogues de molécules naturelles ayant une meilleure affinité avec la cible biologique. Par exemple, il a été préparé quatre analogues contraints de l'acide glutamique, et ceux-ci ont montré une sélectivité différente vis-à-vis des récepteurs à glutamates connus, du fait de la restriction conformationnelle des analogues par rapport au glutamate (figure II-2).⁶

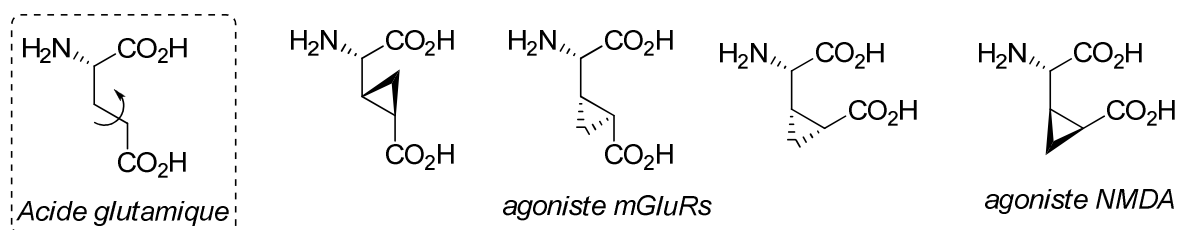


Figure II-2

⁴ Black, D. K.; Landor, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1065.

⁵ Boger, D. L.; Johnson, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1438.

⁶ Shimamoto, K.; Ushida, M.; Shinozaki, H.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167.

Parmi les molécules biologiquement actives, le fragment aminocyclopropane est particulièrement présent (figure II-3).⁷

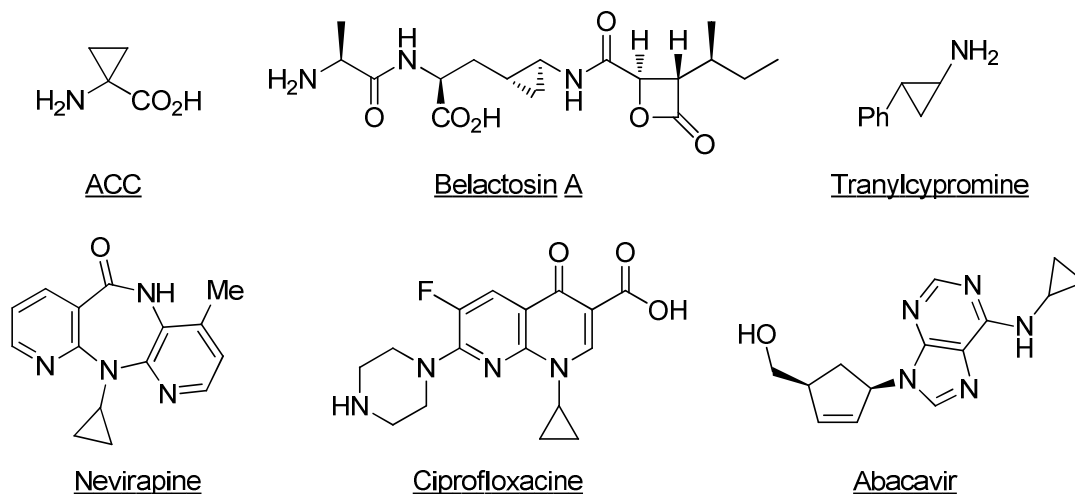


Figure II-3

Par exemple, l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique (ACC), présent dans les plantes, est la molécule précurseur de l'éthylène, hormone responsable de la maturation et de la chute des fruits.⁸ La belactosine A, isolée de *Streptomyces* sp. UCK 14, comporte une unité (2-aminocyclopropyl)alanine et possède des activités inhibitrices de protéasome.⁹ Le tranylcypromine est une simple molécule utilisée comme antidépresseur.¹⁰ La névirapine et l'abacavir sont des molécules possédant des propriétés anti HIV et différents antibiotiques de la famille des quinolones, dont la ciprofloxacin,¹¹ comportent un fragment aminocyclopropane.

⁷ Vilsmaier, E. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Rapoport, Z., Ed.; Wiley: New York, 1987; pp 1341-1454.

⁸ Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 711.

⁹ Asai, A.; Hasegawa, A.; Ochiai, K.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 81.

¹⁰ Fujita, T. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 923.

¹¹ Remuzon, P.; Bouzard, D.; Di Cesare, P.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Kiechel, J. R.; Ledoussal, B.; Kessler, R. E.; Fung-Tomc, J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 29.

I.2 - La cyclopropanation asymétrique

Différentes méthodes d'accès aux cyclopropanes chiraux sont décrites dans la littérature et détaillées dans de nombreuses revues.¹² Dans le cadre de cette introduction, nous nous limiterons à la présentation des principales méthodes (schéma II-2), à savoir la réaction de Simmons-Smith (eq 1) et l'utilisation de diazoalcanes (eq 2), ces deux méthodes utilisant comme partenaire de simples alcènes. Deux autres méthodes moins utilisées seront aussi décrites : l'addition énantiosélective de cyclopropènes (eq 3), et l'addition de Michael suivie d'une cyclisation (eq 4). Ensuite, un accent particulier sera mis sur les travaux de cyclopropanation asymétrique utilisant la chimie du titane (eq 5), puisque c'est l'objet de notre étude.

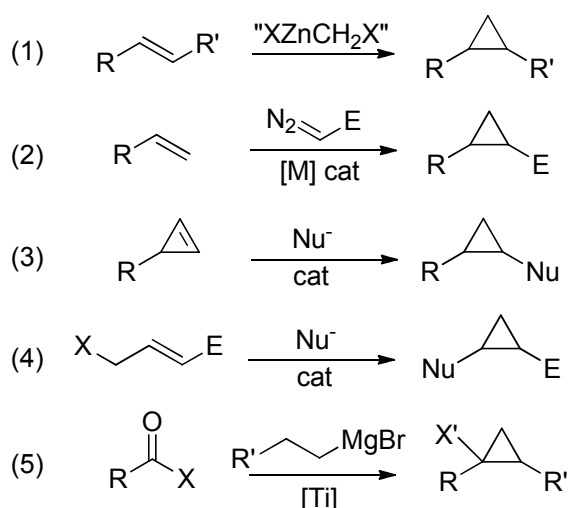


Schéma II-2

I.2.a - Réaction de Simmons-Smith

En 1958, Simmons et Smith montrent que la formation de cyclopropanes était possible à partir d'alcènes et de diiodométhane en présence de zinc activé (amalgame Zn/Cu).¹³ Cette réaction est stéréospécifique et fait intervenir une espèce carbénoïde de type "I-CH₂-Zn-I"

¹² (a) Pelissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041. (b) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977. (c) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589.

¹³ (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.

(schéma II-3). Le zinc activé peut être avantageusement remplacé par l'utilisation de Et_2Zn , conduisant à un intermédiaire du type " $\text{Et-Zn-CH}_2\text{-I}$ " de même réactivité.¹⁴

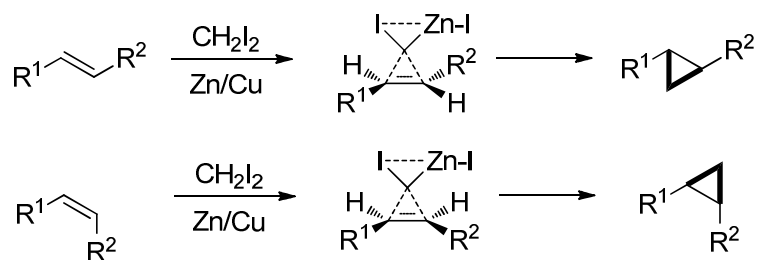


Schéma II-3

Dans le cas favorable d'alcools insaturés, la réaction présente souvent une très bonne diastéréosélectivité, comme l'illustre l'exemple ci-dessous (schéma II-4).¹⁵

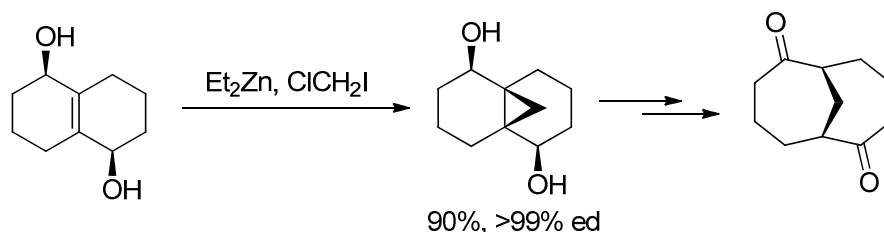


Schéma II-4

La version énantiosélective (utilisant un alcène achiral) a été aussi étudiée par plusieurs groupes. En 2005, l'équipe de Charrette a utilisé un acide phosphorique chiral dérivé du BINOL comme additif, permettant d'obtenir les cyclopropanes correspondants avec de bons excès énantiomériques via la formation d'un réactif du type " $\text{R}^*\text{OZnCH}_2\text{I}$ " (schéma II-5).¹⁶ Du fait du caractère onéreux du ligand utilisé de façon stœchiométrique, une méthode catalytique a été aussi développée, l'ajout de DME ralentissant la cyclopropanation non asymétrique.

¹⁴ (a) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2203. (b) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2671.

¹⁵ Sheikh, S. E.; Kausch, N.; Lex, J.; Neudörfl, J.-M.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2006**, 1527.

¹⁶ Lacasse, M. C.; Poulard, C.; Charrette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12440.

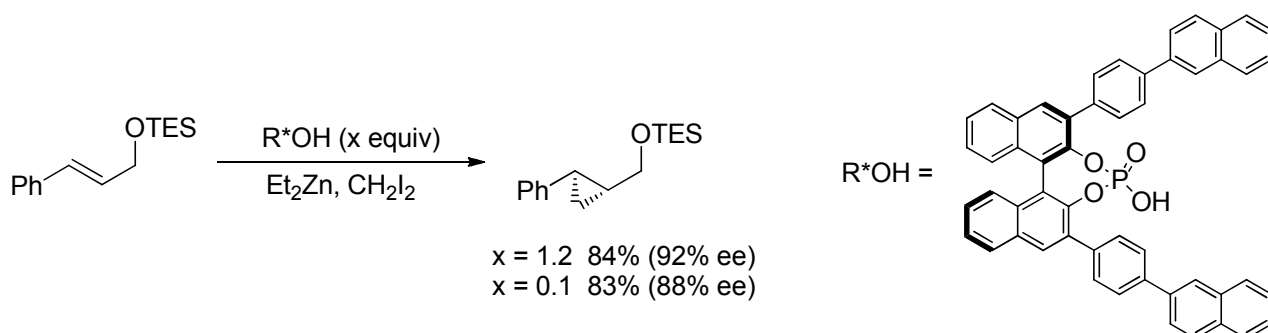


Schéma II-5

D'autres dérivés de type R*OH ont été utilisés, avec plus ou moins de succès.¹⁷ Par ailleurs, un simple dipeptide chirale, *N*-Boc-L-Val-L-Pro-OMe, combiné à Et₂Zn et CH₂I₂ permet une cyclopropanation asymétrique avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusque 91%.¹⁸ Un intermédiaire de type amidure de zinc a été proposé pour expliquer l'énantioinduction.

Une approche originale et très diastéréosélective d'accès aux cyclopropylamines chirales a été proposée par l'équipe de Motherwell.¹⁹ Dans ce travail, une espèce amidocarbénoïde est générée à partir d'une oxazolidinone chirale selon le schéma ci-dessous (schéma II-6). La déprotection de l'auxiliaire chirale par hydrogénolyse permet l'obtention des cyclopropylamines optiquement pures.

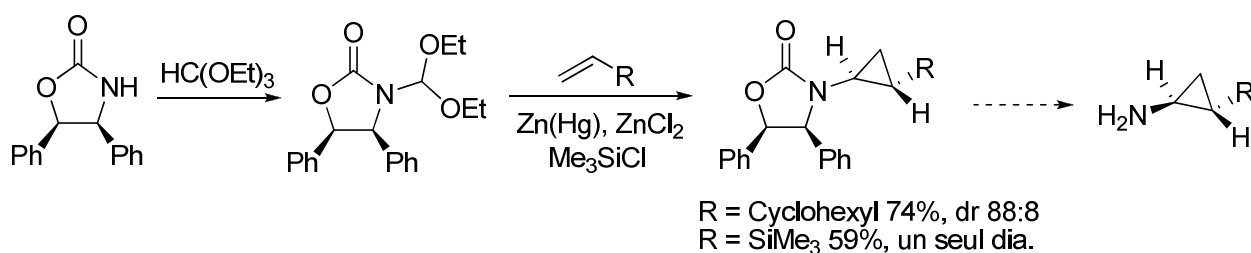


Schéma II-6

¹⁷ (a) Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, 348, 2363. (b) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 327.

¹⁸ Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13632.

¹⁹ (a) Bégis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186. (b) Bégis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1532.

I.2.b – Réactions utilisant les diazoalcanes

La cyclopropanation des alcènes par la décomposition des diazoalcanes catalysée par les métaux de transition est une des réactions les plus étudiée en chimie organique.²⁰ La synthèse stéréosélective de cyclopropanes fonctionnalisés peut s'effectuer avec différents catalyseurs, principalement à base de rhodium, de cuivre et de ruthénium. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec des complexes de cuivre possédant des ligands bisoxazolines, et des complexes dinucléaires de rhodium de type Rh₂L₄. Cependant, le contrôle de la diastéréosélectivité reste un problème important dans ce type de réaction.

Le mécanisme général de cette transformation est résumé par le schéma II-7 ci-dessous. La première étape est la décomposition du composé diazo, qui procède par la formation d'un complexe métal-carbène. Ensuite, le carbène est transféré sur l'insaturation pour conduire au cyclopropane.

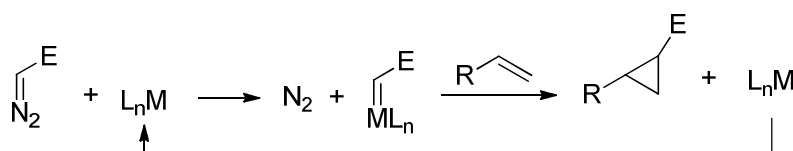


Schéma II-7

En 1966, le groupe de Nozaki présentait la première cyclopropanation asymétrique d'alcènes à partir d'un complexe de cuivre, avec un excès énantiomérique assez faible (6%).²¹ Depuis cette date des ligands plus performants ont été élaborés, dont les membres les plus importants sont les bis oxazolines du fait de leur grande efficacité et de leur accès aisé.²² Des énantiosélectivités supérieures à 99% peuvent être obtenues à partir de ces catalyseurs (schéma II-8). La diastéréosélectivité peut être améliorée par l'utilisation d'esters dérivés d'alcools encombrés, privilégiant la configuration *trans* du cyclopropane. D'autres ligands ont été testés, mais n'ont pas apporté d'avantage notable par rapport aux oxazolines.

²⁰ (a) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. *Org. React.* **2001**, 57, 1. (b) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.

²¹ Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.

²² McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151.

Partie II : Etude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester

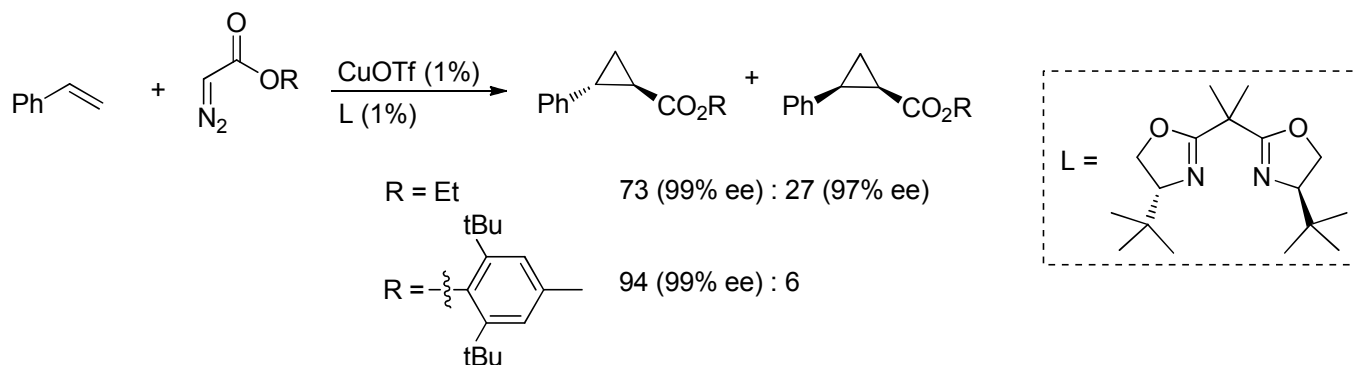


Schéma II-8

Une élégante synthèse d'acides aminés comportant un motif cyclopropane a été effectuée par l'équipe de Charette.²³ Dans cette réaction, le métal-carbène a été généré à partir d'ylures d'iodonium, formés *in situ* à partir de iodosobenzène. Le nitroester résultant a ensuite été réduit en aminoester (schéma II-9).

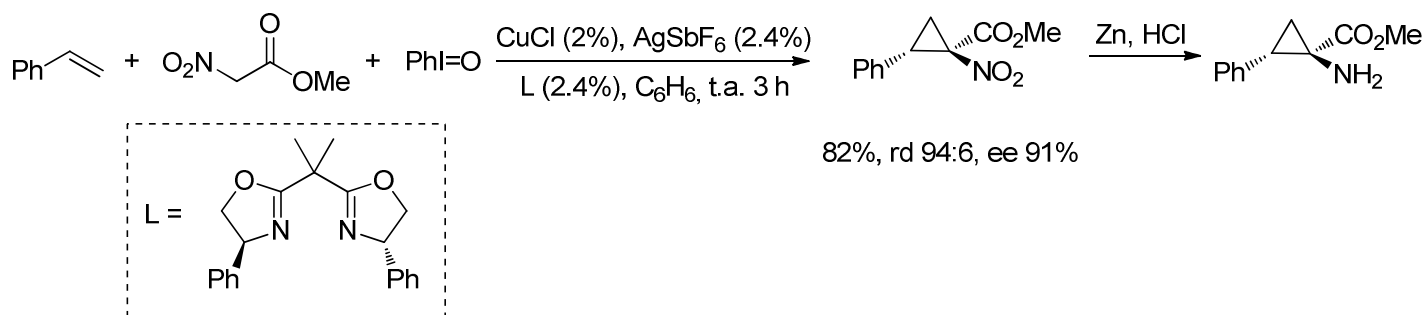


Schéma II-9

Contrairement aux catalyseurs à base de cuivre, qui sont généralement plus efficaces en intermoléculaire qu'en intramoléculaire, les catalyseurs à base de rhodium donnent d'excellent résultats en cyclopropanation de diazoesters insaturés (schéma II-10).²⁴

²³ Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.

²⁴ Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatlcin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q.-L.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763.

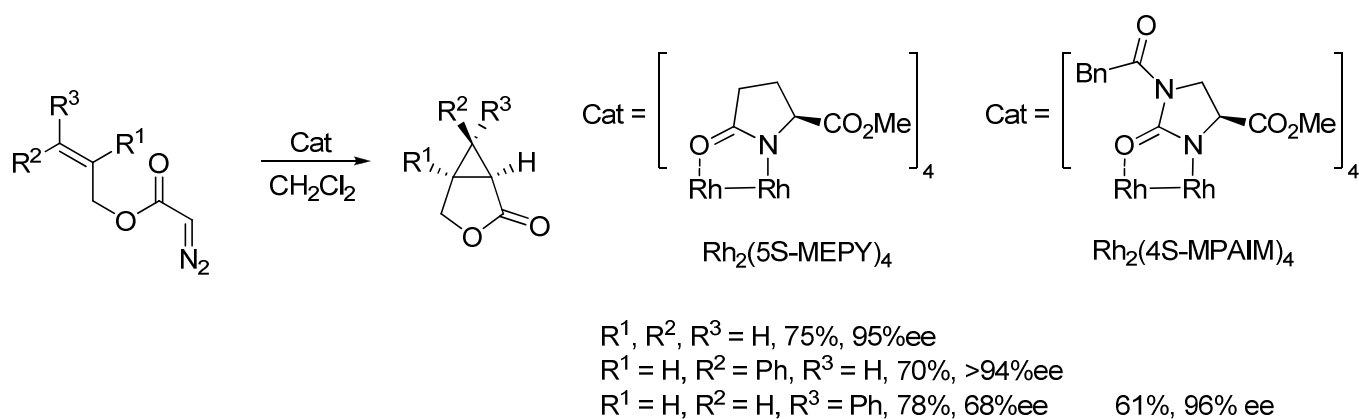


Schéma II-10

Avec le catalyseur $Rh_2(5S-MEPY)_4$, les rendements et excès énantiomériques sont généralement bons, sauf pour les alcènes (*E*). Dans ce cas l'utilisation du catalyseur $Rh_2(4S-MPAIM)$ permet d'obtenir de bons résultats.

La cyclopropanation intermoléculaire peut aussi être réalisée avec un bon excès énantiomérique, les résultats dépendent fortement du diazoester utilisé. Avec des diazoacétates l'énantiosélectivité est bonne mais la diastéréosélectivité est souvent faible. Les conditions optimales sont obtenues avec la combinaison d'un petit groupement électroattracteur (ester de méthyle) et d'un groupement électrodonneur (vinyle, phényle), comme le montre l'exemple ci-dessous (schéma II-11).²⁵ L'ester obtenu a pu être transformé en acide aminé par une séquence de réactions, incluant l'oxydation de la double liaison suivie d'un réarrangement de Curtius de l'acide correspondant.

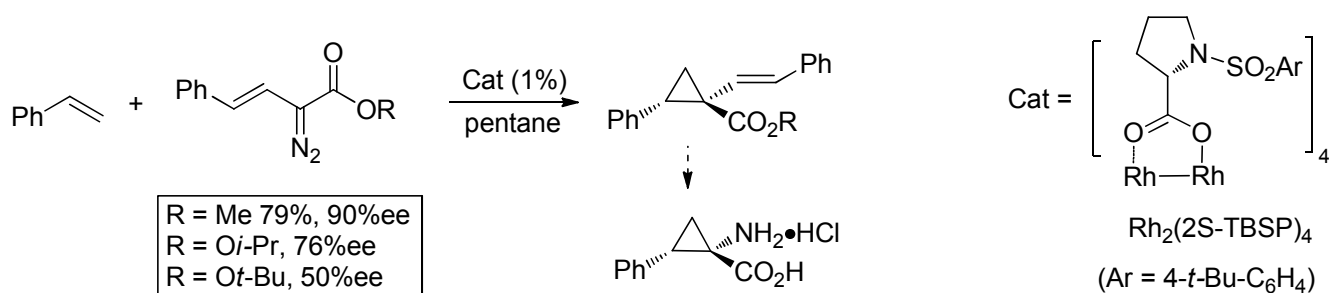


Schéma II-11

²⁵ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.

I.2.c - Additions nucléophiles sur des cyclopropènes

La double liaison des cyclopropènes est assez réactive, permettant l'addition de différents nucléophiles. L'addition diastéréosélective de nucléophiles sur des cyclopropènes chiraux a d'ailleurs été intensivement étudiée,²⁶ par contre les versions énantiosélectives sont plus rares. En 2011, Lautens a montré que la carbozincation des cyclopropènes peut s'effectuer à l'aide de catalyseurs chiraux au palladium (schéma II-12), les meilleurs résultats étant obtenus avec le cyclopropène possédant le fragment fluorène.

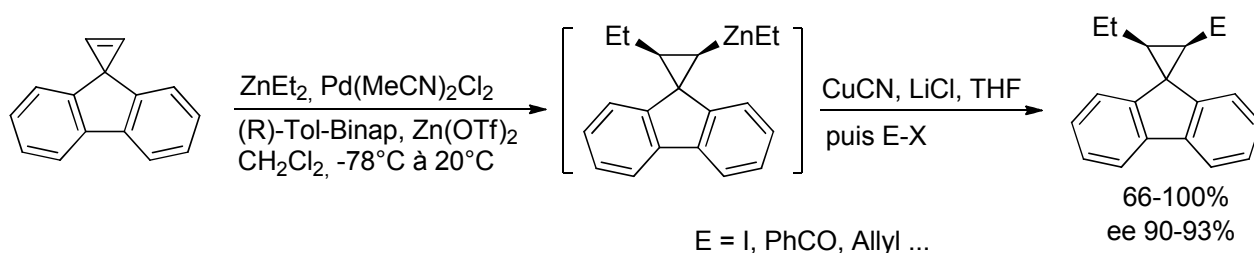


Schéma II-12

L'addition énantiosélective d'aldéhydes sur des cyclopropènes a été aussi effectuée à l'aide de sels de triazolium chiraux (schéma II-13).²⁷ L'optimisation de la structure du catalyseur a permis la formation d'acylcyclopropanes avec d'excellents excès énantiomériques.

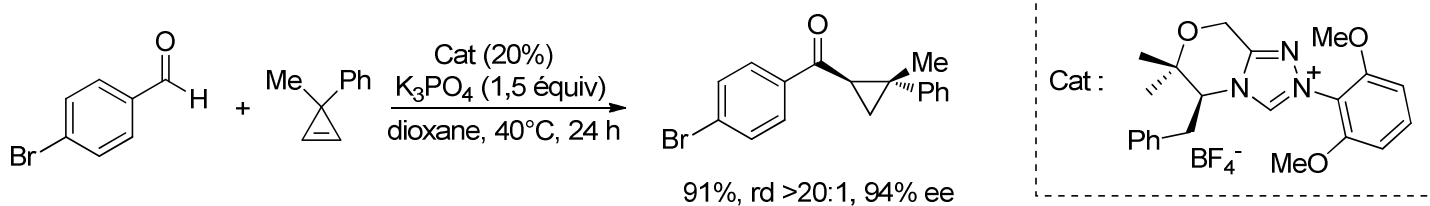


Schéma II-13

²⁶ (a) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7364. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117. (c) Fox, J. M.; Yan, N. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 719.

²⁷ Liu, F.; Bugaut, X.; Schedler, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12626.

I.2.d - Formation de cyclopropanes par addition de Michael / cyclisation

L'addition de Michael suivie d'une cyclisation, connue sous le nom de réaction MIRC (Michael-Initiated Ring Closure), est une méthode largement étudiée pour la préparation de cyclopropanes fonctionnalisés. Différents nucléophiles possédant un groupe partant peuvent être utilisés,¹² comme les ylures d'ammonium ou de sulfonium.

En 2004, le groupe de Gaunt a publié une méthode énantiosélective de formation de cyclopropanes à partir d'accepteurs de Michael et d'ylures d'ammonium chiraux, générés *in situ* à partir d' α -bromocétones et d'amines tertiaires chirales (schéma **II-14**).²⁸

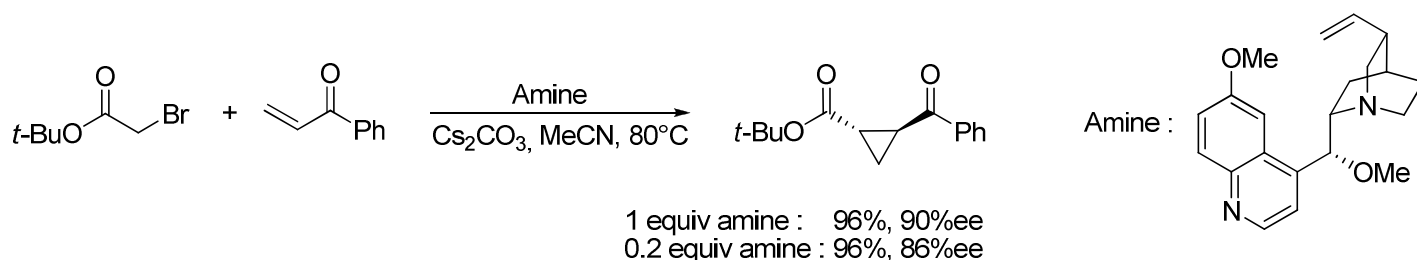


Schéma **II-14**

Cette amine chirale peut être utilisée en quantités catalytiques (10-20%) sans perte notable de l'excès énantiomérique par rapport à la version stœchiométrique. Le mécanisme de la réaction est présenté dans le schéma **II-15** ci-dessous.

²⁸ Papageorgiou, C. D.; de Dios, M. A. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4641.

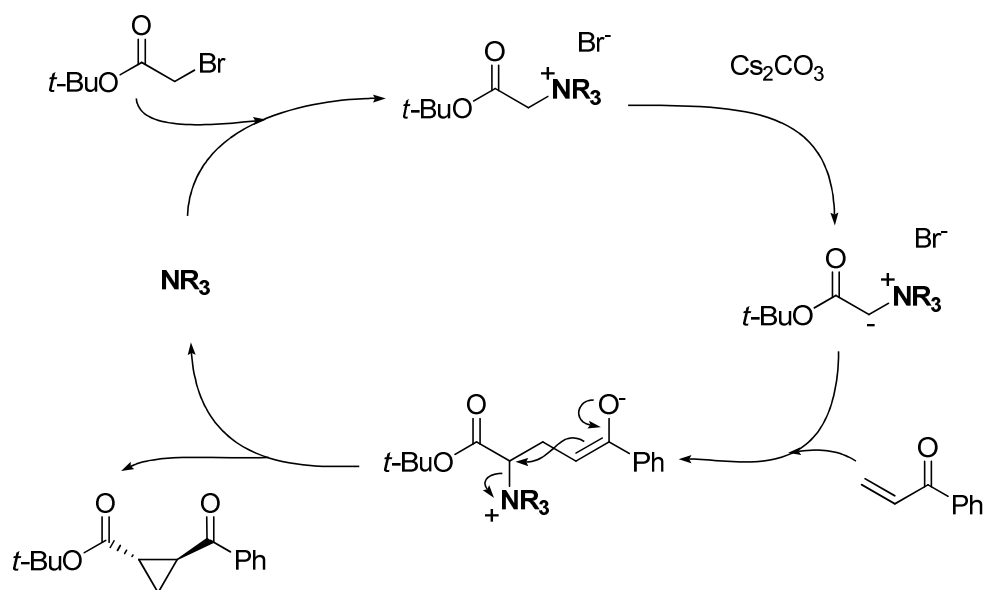


Schéma II-15

En 2005, MacMillan a présenté la cyclopropanation asymétrique d'aldéhydes α,β -insaturés à partir d'ylures de sulfonium (schéma II-16). La réaction est catalysée par un dérivé de la proline, l'acide dihydroindole 2-carboxylique (Cat 1).²⁹ Plus récemment, il a été montré que l'analogue tétrazole (Cat 2) permet d'augmenter l'efficacité de la réaction.³⁰

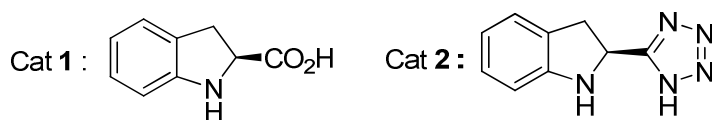
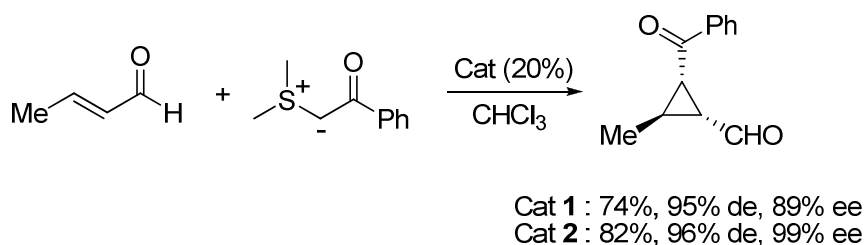


Schéma II-16

Le groupe partant peut aussi figurer sur l'alcène, comme le montre l'exemple d'addition conjuguée d'un réactif de Grignard catalysée par des sels de cuivre suivie d'une cyclisation.

²⁹ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.

³⁰ Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5874.

L'utilisation d'une diphosphine chirale permet l'obtention de cyclopropanes chiraux avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 98% (schéma II-17).³¹

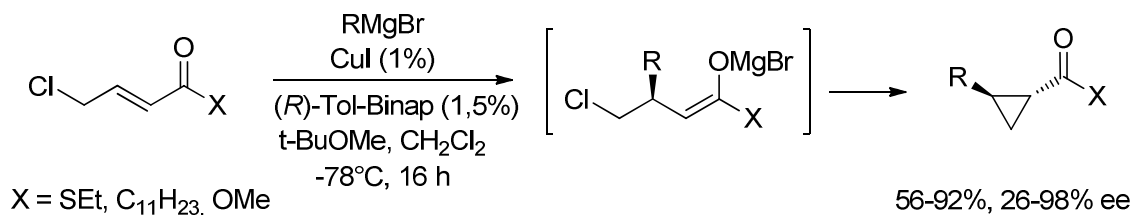


Schéma II-17

I.2.e - Réaction utilisant les titanacyclopropanes

Dès 1994, soit cinq ans après la publication par Kulinkovich de la réaction de cyclopropanation des esters, Corey propose une variante par catalyse asymétrique.³² La publication ne montre cependant qu'un seul exemple : la synthèse du 1-méthyl-2-phénylcyclopropanol à partir de l'acétate d'éthyle et du bromure de 2-phényléthylmagnésium. Le ligand utilisé est un dérivé de TADDOL possédant des groupements trifluorométhyl en position méta des aromatiques. Les valeurs obtenues ne sont pas précises : 0.3-1 équivalent de catalyseur conduisant à un rendement de 65 à 72 % et une énantiosélectivité de 70 à 78% (schéma II-18). Dans cette publication, d'autres substituants aromatiques sur le dérivé de TADDOL ont été utilisés (6-méthoxy-2-naphthyl, 1-naphthyl ou 3,5-diméthylphényl), sans que les résultats obtenus avec ceux-ci soient précisés.

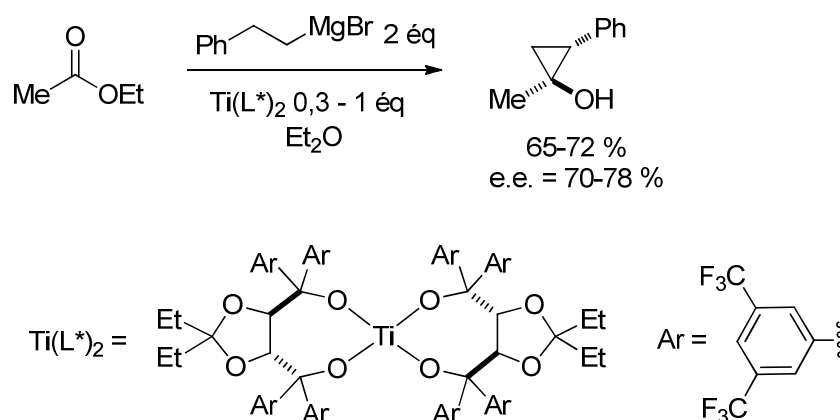


Schéma II-18

³¹ den Hartog, T.; Rudolph, A.; Marciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14349.

³² Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345.

Corey a cherché à rationaliser la formation de cyclopropanols énantioenrichis en proposant un cycle catalytique prenant en compte la configuration des différents centres chiraux (schéma II-19).³²

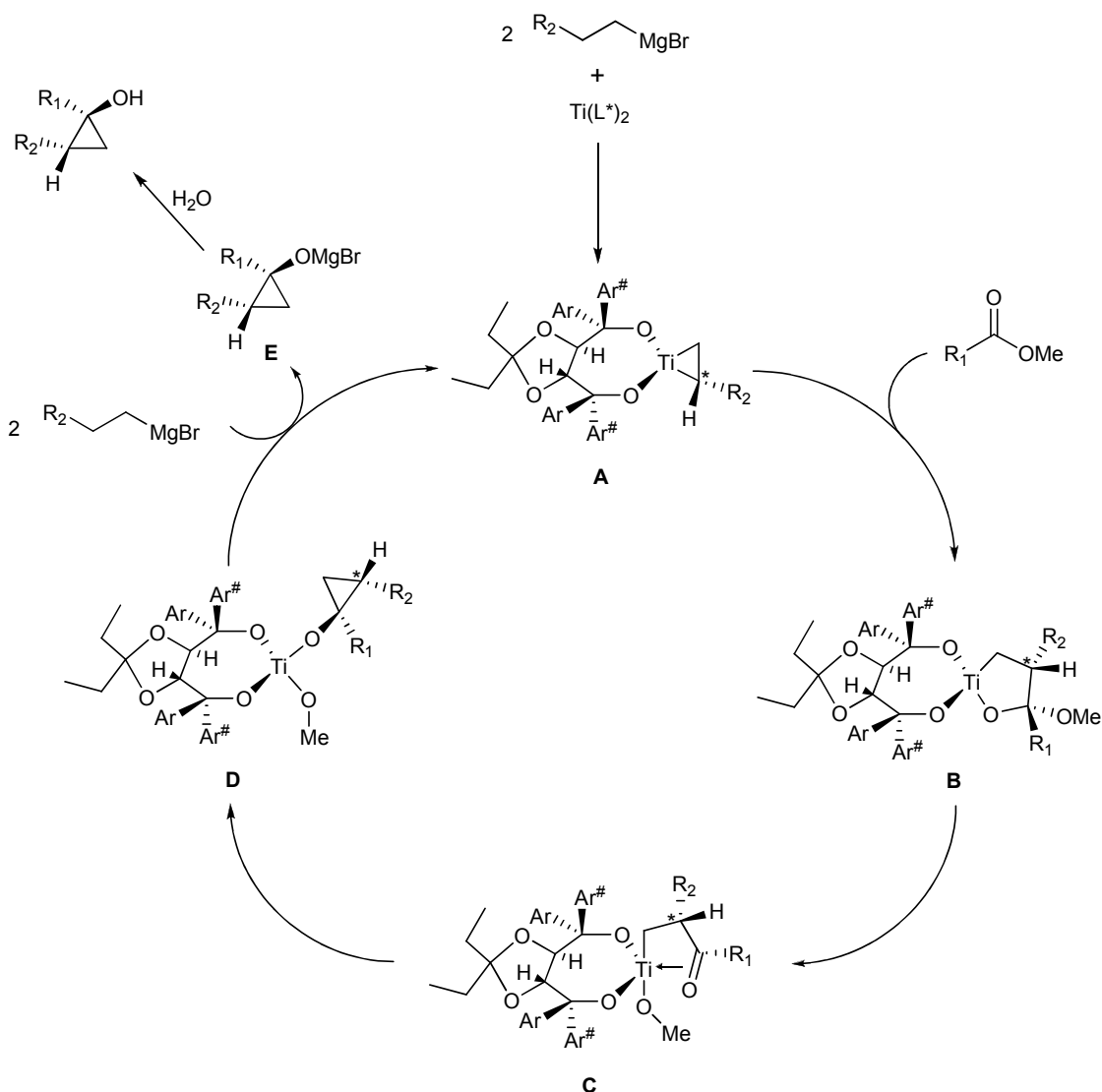


Schéma II-19

Le mécanisme proposé implique la formation diastéréosélective du complexe oléfinique de titane **A**, dans lequel le groupement R_2 est éloigné le plus possible du groupement aromatique axial ($\text{Ar}^\#$) le plus proche. L'oxatitanacyclopentane **B** serait issu de l'insertion de la fonction ester dans la liaison $\text{Ti}-\text{C}$ la plus substituée du complexe **A**. Il a cependant été démontré, quelques années plus tard, que l'insertion de la fonction ester s'effectuait plutôt dans la liaison $\text{Ti}-\text{C}$ la moins substituée de **A** (voir paragraphe II.2.a de la partie I). L'élimination d'un alcoolate de **B** aboutit à l'intermédiaire **C**, où le titane est coordonné

sélectivement à une des faces du groupement carbonyle, ce qui détermine la configuration relative 1,2-*cis* des groupements R₁ et R₂ dans le produit final. Enfin, l'addition nucléophile du carbone lié au titane sur le groupement carbonyle conduit au cyclopropanolate de titane **D**, dont l'attaque par le réactif de Grignard permet de régénérer le complexe **A** et de libérer l'alcoolate de magnésium **E** puis un cyclopropanol après hydrolyse.

Curieusement, après ce travail fondateur mais incomplet, aucun article sur la synthèse asymétrique de cyclopropanols n'a été reporté dans la littérature. Ceci est surprenant car les possibilités et limites de cette réaction asymétrique n'ont pas été explorées.

A noter que la cyclopropanation asymétrique du 2-chloropropanoate d'éthyle avec le bromure de butylmagnésium a été explorée par l'équipe de Salaün dans le cadre d'une étude plus vaste, sans parvenir à des résultats satisfaisants (schéma **II-20**).³³ Les ligands utilisés dans cette étude sont le TADDOL (6% rdt, 52% e.e.), le (S)-1,3-butanediol (44% rdt, 6% e.e.) et le BINOL (résultats non indiqués).

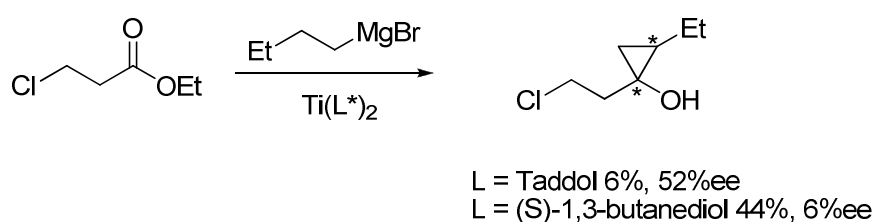


Schéma **II-20**

La cyclopropanation d'amides pour conduire à des cyclopropylamines tertiaires est une réaction plus difficile à envisager de façon asymétrique. En effet celle-ci n'est pas catalytique en titane, contrairement à la réaction de Kulinkovich, et de plus elle n'est pas diastéréosélective. Néanmoins, l'équipe de de Meijere a étudié cette réaction et a présenté ses résultats en détail dans un article paru en 2010,³⁴ certains de ces résultats ayant déjà été présentés dans des revues.³⁵ L'étude s'est effectuée dans un premier temps avec une quantité stœchiométrique de complexe chiral de titane sur la réaction modèle présentée ci-dessous (schéma **II-21**).

³³ Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160.

³⁴ de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; Strecker, B.; Gazizova, V.; Savchenko, A. I.; Boese, R.; Schill (née Brackmann), F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13862.

³⁵ de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Savchenko, A. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2033.

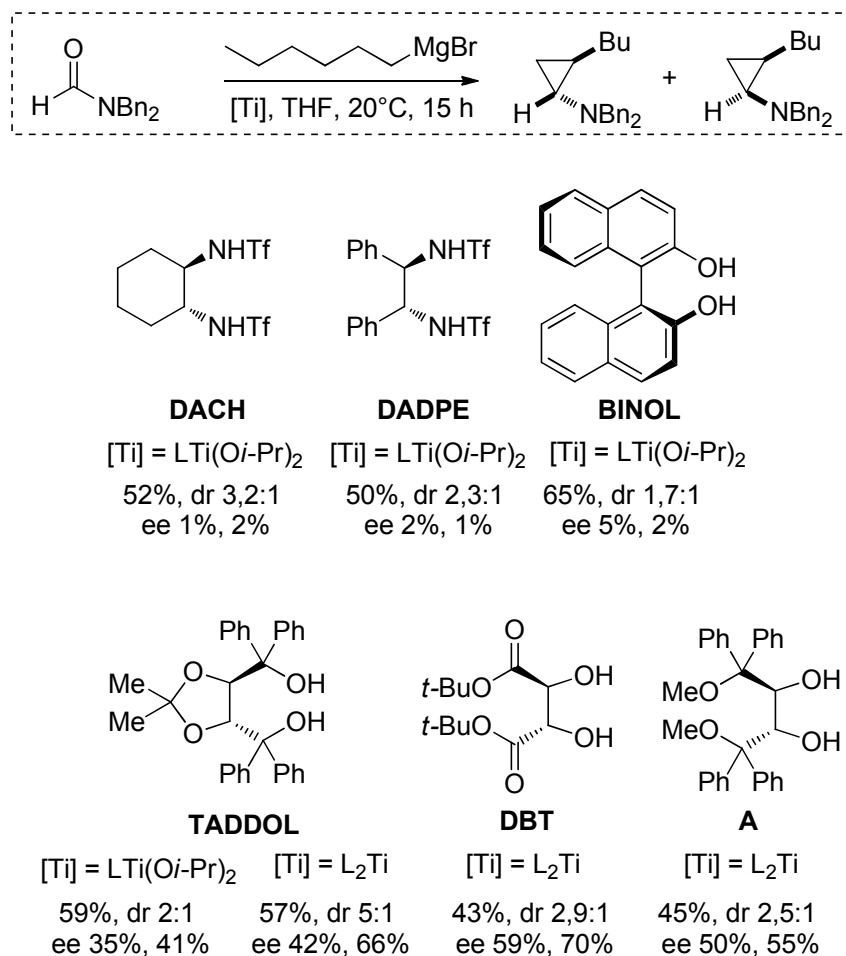


Schéma II-21

Les réactions effectuées avec le complexe LTi(Oi-Pr)₂, utilisant des ligands de type sulfonamide (DACH ou DADPE) ou BINOL n'ont pas donné de résultats satisfaisants, conduisant aux cyclopropylamines essentiellement racémiques. Par contre, le TADDOL conduit à des excès énantiomériques plus encourageants, améliorés par l'utilisation du complexe dérivé de deux ligands TADDOL (TiL₂) au lieu d'un seul. Le di-*tert*-butyl tartrate ainsi que le 1,4-diméthoxy-1,1,4,4-tétraphénylbutane 2,3-diol (**A**) conduisent également à des excès intéressants. A la suite de ces résultats, les auteurs ont utilisé des analogues du TADDOL modifiés à différents endroits (schéma II-22). La substitution du cycle dioxolane a permis d'améliorer l'excès énantiomérique, jusqu'à une valeur de 84% pour un diastéréoisomère. A noter que des substituants trifluorométhyles sur l'aromatique ont conduit à une très faible énantiosélectivité, contrairement aux résultats obtenus sur les esters.

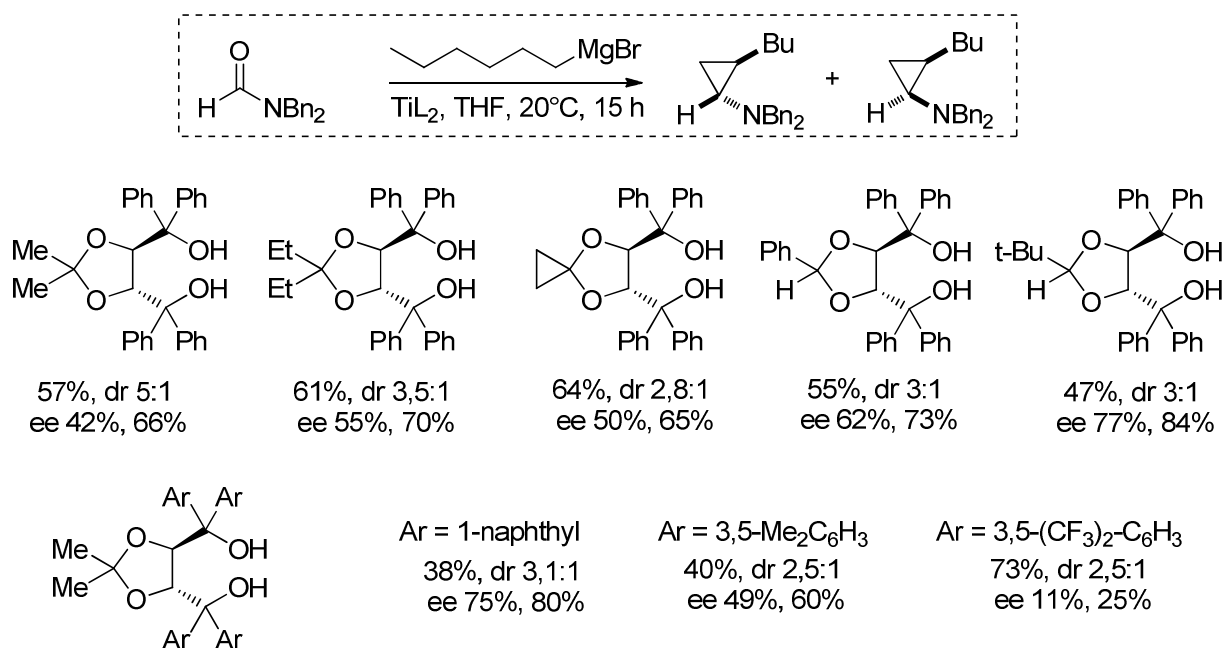
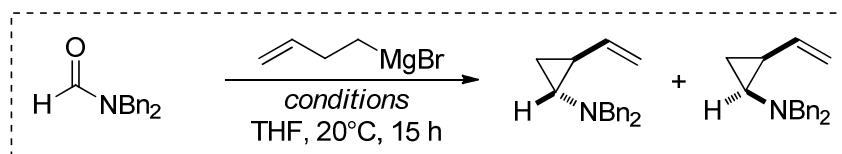


Schéma II-22

L'équipe de de Meijere a réussi à proposer une version catalytique de sa réaction par l'ajout de chlorure de triméthylsilyle, qui a pour rôle de "recycler" le complexe de titane par désoxygénation. Dans ces conditions, l'utilisation d'une quantité de 0,25 équivalent de complexe de titane permet d'obtenir le composé désiré avec un rendement correct. L'application en version asymétrique a été effectuée avec le bromure d'homoallylmagnésium (schéma II-23). Dans ce cas, le dérivé TADDOL présentant un substituant *tert*-butyle donne de meilleurs excès énantiomériques que le TADDOL avec deux substituants méthyle.

Partie II : Etude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester



	TiL_2 (0,25 equiv) Me_3SiCl (1 equiv)	8%, ee nd	59%, ee 46%
	TiL_2 (1 equiv)	5%, ee nd	38%, ee 24%
	TiL_2 (0,25 equiv) Me_3SiCl (1 equiv)	7%, ee nd	51%, ee 56%
	TiL_2 (1 equiv)	6%, ee nd	39%, ee 62%

Schéma II-23

Concernant la cyclopropanation asymétrique des nitriles, le travail a été amorcé par Christophe Laroche dans le cadre de sa thèse de doctorat.³⁶ La réaction de cyclopropanation des cyanoesters a été étudiée avec une quantité catalytique (0,2 équivalents) de différents complexes de titane de type TiL_2 , préparés préalablement. Les résultats obtenus sont présentés dans le schéma suivant (schéma II-24).

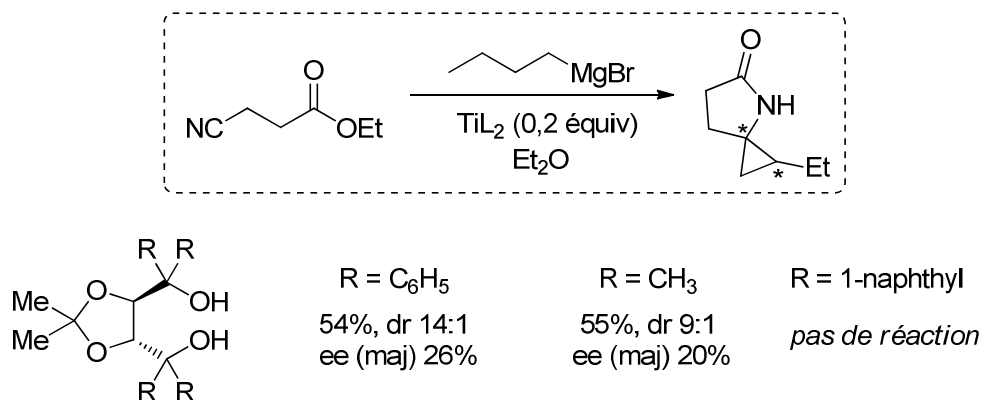


Schéma II-24

³⁶ Laroche, C., Développements de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines; thèse de l'Université de Reims, 2006.

On note une légère énantiosélection mais les résultats obtenus sont très fragmentaires, car seulement deux ligands ont permis d'effectuer la cyclopropanation, et un seul solvant a été utilisé.

I.3 - Bilan

Étant donné l'importance du fragment aminocyclopropane dans le milieu pharmaceutique et l'accès aisé à ce motif par les réactions utilisant la chimie du titane, l'élaboration d'une version asymétrique présente un intérêt évident. La réaction catalytique de synthèse de spirocyclopropane à partir de cyanoesters dont nous disposons nous permet d'étudier plus aisément cette version asymétrique. Les premiers essais effectués par Christophe Laroche dans le cadre de sa thèse nous ont montré qu'une induction était possible, bien que modérée pour l'instant. Cette étude a aussi souligné le fait qu'une évaluation systématique de ligands variés sur le titane devenait obligatoire, mais était rendue difficile par le fait de devoir préparer à chaque fois le complexe titane - ligand (TiL_2 dans le cas d'un diol L, par exemple). Cette stratégie nécessite d'avoir une quantité importante de ligand chiral énantio pur, et de manipuler des complexes dont la stabilité n'est pas garantie (risque d'hydrolyse).

Une méthode permettant de tester *in situ* le ligand sans être obligé de préparer préalablement le complexe avec le titane présenterait un avantage certain et permettrait de gagner du temps et de pouvoir tester les différents ligands, même en petite quantité. C'est l'objectif de ce travail.

II - Développement d'une méthode de formation de complexes chiraux de titane

II.1 - Stratégies de formation des complexes entre un diol et Ti(Oi-Pr)₄.

Lors de l'étude de la réaction d'addition énantiosélective d'organométalliques sur des aldéhydes en présence de Ti(Oi-Pr)₄ et catalysée par un complexe Ti(TADDOLate)₂ (schéma II-25),³⁷ l'équipe de Seebach a beaucoup étudié les complexes entre le titane et des diols chiraux, en particulier avec les dérivés de TADDOL.^{38,39}

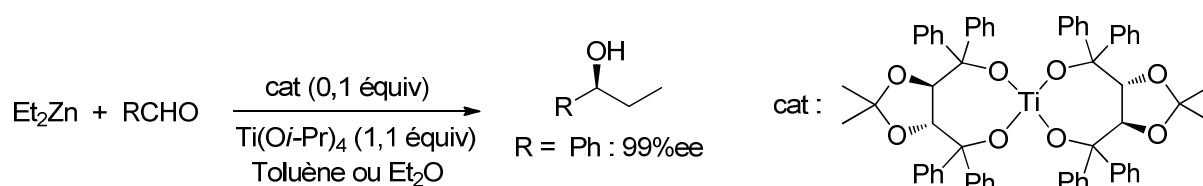


Schéma II-25

La méthode classique de préparation des complexes de titane TiL₂ (spirotitanates) à partir de diols (LH₂) est de faire réagir un équivalent de Ti(Oi-Pr)₄ avec deux équivalents de diol dans un solvant apolaire tel que le toluène, puis d'évaporer sous vide les composés volatils (solvant, isopropanol), l'équilibre étant déplacé vers la formation du chélate II.1 (schéma II-26). Les spirotitanates sont souvent récupérés comme des solides, relativement stable à l'air sous cette forme.

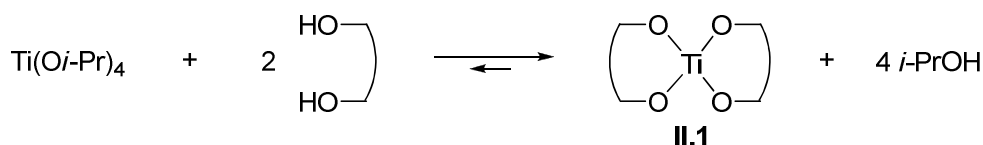


Schéma II-26

Cette méthode présente l'avantage d'avoir un composé bien défini, exempt de composé de titane achiral, et c'est cette méthode qui a été utilisée dans les tests de cyclopropanation d'esters ou d'amides tertiaires. Cependant, elle nécessite la préparation préalable du complexe

³⁷ Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99.

³⁸ Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 2171.

³⁹ Revue sur le TADDOL : Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92.

et donc l'obtention d'une quantité assez importante de ligand ainsi que la manipulation de complexes de titane qui, bien que généralement stables, peuvent être assez sensibles à l'air si ils ne sont pas sous forme solide.

Les complexes de type $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ **II.2** peuvent être obtenus de deux façons différentes, comme l'a montré Seebach (schéma **II-27**). La première méthode est de mélanger de façon équimolaire le diol LH_2 et $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ dans un solvant apolaire (équation 1), l'autre méthode est de mélanger TiL_2 et $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, (deux équivalents de complexe $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ sont alors obtenus, équation 2). L'élimination du solvant conduit aux composés désirés, ceux-ci étant cependant plus sensibles à l'hydrolyse que les spirotitanates (TiL_2).

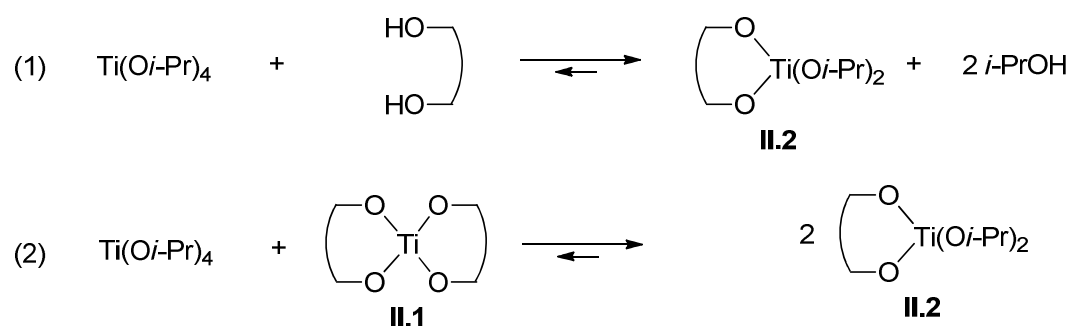


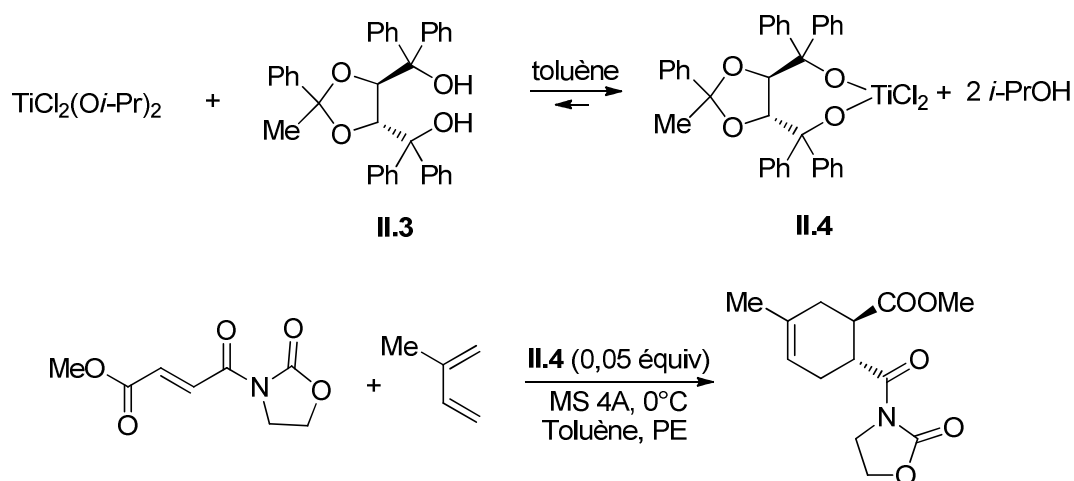
Schéma **II-27**

Avec certains ligands, tels que le dérivé de TADDOL possédant des substituants β -naphthyle à la place des phényles, le spirotitanate est tellement encombré qu'il ne se forme pas et seul le composé de type $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ est obtenu.⁴⁰

Dans une étude sur la réaction de Diels-Alder asymétrique, Narasaka et al. ont montré que la réaction conduisait aux mêmes résultats (rendements, excès), que l'on utilise soit le complexe **II.4**, préparé indépendamment à partir de quantités équimolaires de $\text{TiCl}_2(\text{Oi-Pr})_2$ et du diol **II.3**, soit le mélange direct de $\text{TiCl}_2(\text{Oi-Pr})_2$ et **II.3** (schéma **II-28**).⁴¹ Ceci montre que la formation du complexe est complète dans ces conditions, et que l'isopropanol libéré n'interfère pas dans le cours de la réaction.

⁴⁰ Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1321.

⁴¹ Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sigimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340.



Avec **II.4** préparé dans le toluène, puis évaporation : 91% rdt, 94%ee
Avec un mélange équimolaire de $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{-Pr})_2$ et **II.3** : 94% rdt, 94%ee

Schéma II-28

Sur la base de ces travaux, nous nous sommes demandés si la préparation du catalyseur pouvait également être possible *in situ* dans le solvant de cyclopropanation (THF ou Et₂O) de manière à éviter la synthèse préliminaire du complexe, et ainsi permettre une évaluation systématique de différents diols chiraux dans notre réaction de cyclopropanation.

Le complexe de type $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ pourrait se former plus rapidement par l'utilisation de $\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$, préparé en deux étapes à partir de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, TiCl_4 et MeLi .⁴² En effet, dès l'ajout du TADDOL **II.5** une liaison avec le titane serait rapidement créée par réaction acido-basique, aboutissant à l'élimination de méthane. La chélation qui suivrait serait également rapide car intramoléculaire, et accompagnée par l'élimination d'une seule molécule d'isopropanol (schéma **II-29**).

⁴² Imwinkelried, R.; Seebach, D. *Org. Synth.* **1989**, 67, 180.

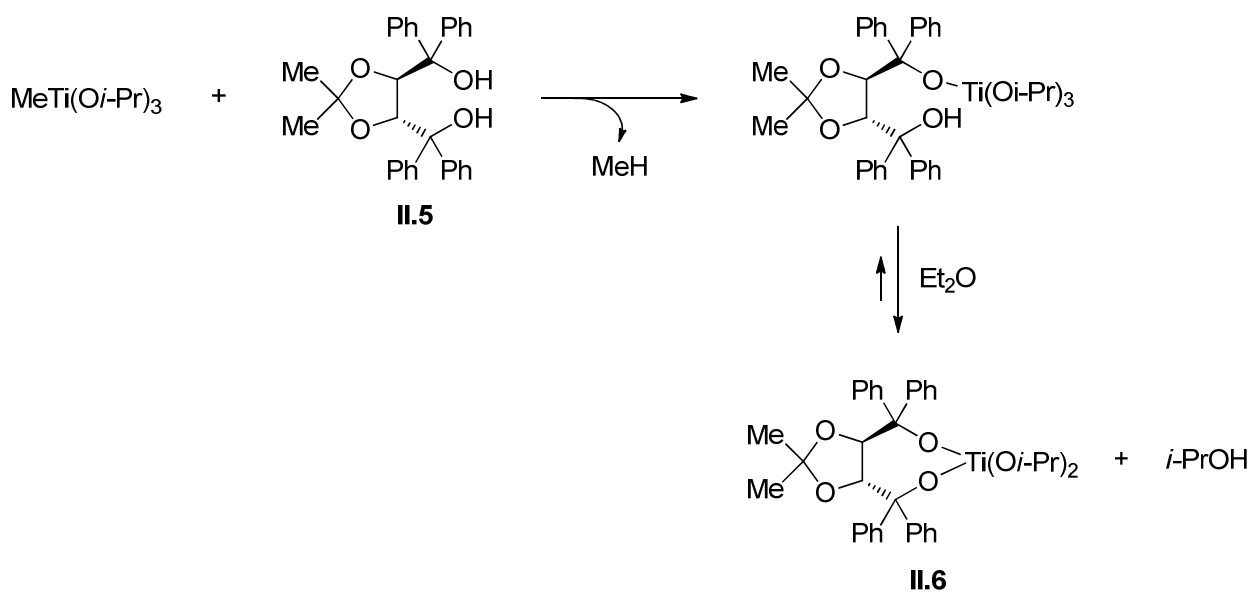


Schéma II-29

Il serait donc possible de préparer facilement une solution étherée d'un monoTADDOLate de titane **II.6** de type $\text{LTi}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ par ajout de TADDOL et de $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ au milieu réactionnel. Nous devons à présent déterminer si ce complexe est capable d'induire la même énantiosélectivité que les complexes de type TiL_2 pour la réaction de cyclopropanation des nitriles, du fait de la présence d'isopropanol libéré dans le milieu réactionnel.

II.2 - Evaluation de l'induction asymétrique des complexes [titane-TADDOL] via une réaction modèle

Afin de comparer la capacité des complexes obtenus par les trois stratégies précédentes à rendre la cyclopropanation des nitriles énantiosélective, nous les avons engagés dans la réaction de cyclopropanation du cyanopropanoate d'éthyle **II.7**, qui présente l'avantage d'être catalytique en titane (le cycle catalytique régissant la cyclopropanation des β -cyanoesters est décrit dans le paragraphe IV.3.b de la partie I).⁴³ Leur induction asymétrique sera évaluée par le calcul des excès énantiomériques des spirolactames **II.8** et **II.9** obtenus (schéma II-30).

⁴³ Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3482.

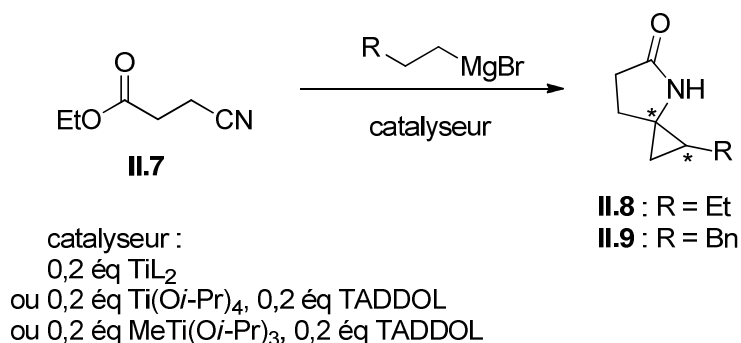


Schéma II-30

La cyclopropanation du cyanoester **II.7** est effectuée sous atmosphère d'argon dans de l'éther anhydre, en présence de 0,2 équivalent de catalyseur par équivalent de substrat. Le réactif de Grignard est additionné goutte à goutte à la solution sur une période d'une heure à l'aide d'un pousse-seringue, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 60 minutes avant d'être hydrolysé.

Le cyanoester **II.7** a été préparé à partir de succinonitrile, d'éthanol et de chlorure de triméthylsilyle, par solvolysé des fonctions nitriles (schéma II-31). Bien que le rendement soit relativement faible (formation de succinate d'éthyle), cette méthode a été choisie du fait du faible coût des réactifs et de sa simplicité.

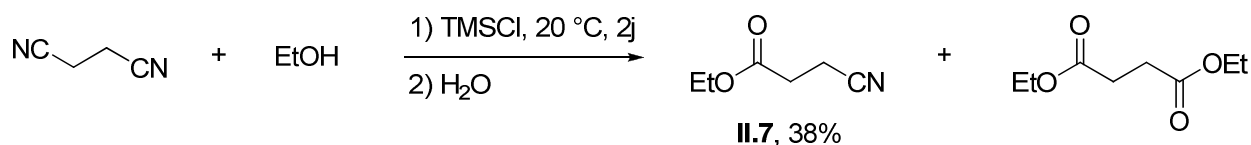


Schéma II-31

Deux réactifs de Grignard différents ont été utilisés au cours de l'étude : le bromure de *n*-butylmagnésium (R = Et dans le schéma II-30) et le bromure de 3-phénylpropyl-magnésium (R = Bn).

Pour chacun des deux réactifs de Grignard utilisés, une réaction a tout d'abord été lancée dans les conditions classiques ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ sans ligand chiral), dans le but de connaître les conditions de détermination des excès énantiomériques. En effet, les spirolactames étudiés comportent deux carbones asymétriques et peuvent donc exister sous forme de quatre stéréoisomères différents, répartis en deux paires de diastéréoisomères.

Dans le cas du spirolactame **II.8** (substitué par un groupement R = Et), les excès énantiomériques et diastéréomériques ont été déterminés par HPLC chirale sur un appareil Waters MILLIPORE® Model 510. Les analyses ont été faites avec une colonne Chiralcel OD, l'éluant utilisé est un mélange isooctane / isopropanol (95:5) avec un débit constant de 1 mL/min, et la longueur d'onde de détection est 242 nm (λ_{max} du composé). Dans ces conditions, les quatre stéréoisomères sont séparables, le diastéréoisomère possédant la chaîne éthyle en *cis* de l'amide étant le moins polaire (figure **II-4**).

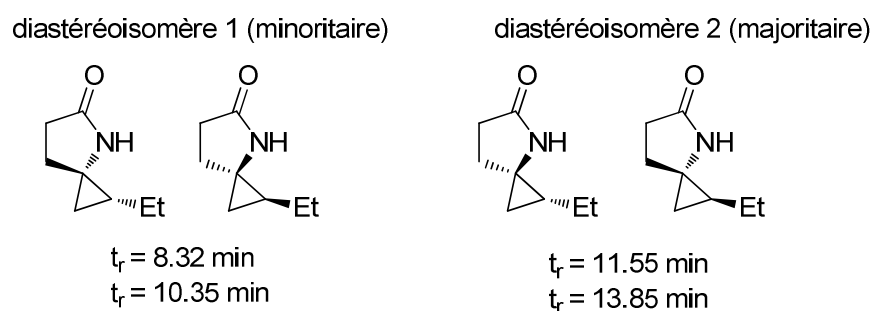


Figure **II-4**

Avec R = Bn, les excès énantiomériques et diastéréomériques du spirolactame **II.9** ont été déterminés à l'aide d'un appareil de CPG Agilent 7890A muni d'un détecteur FID et d'une colonne chirale Betadex, soumise à un gradient de température de 50 °C à 200 °C en 15 minutes puis à une température constante de 200 °C. Pour ce spirolactame les analyses ont été effectuées sur les bruts réactionnels, les rendements des réactions de cyclopropanation ne sont donc pas connus (figure **II-5**).

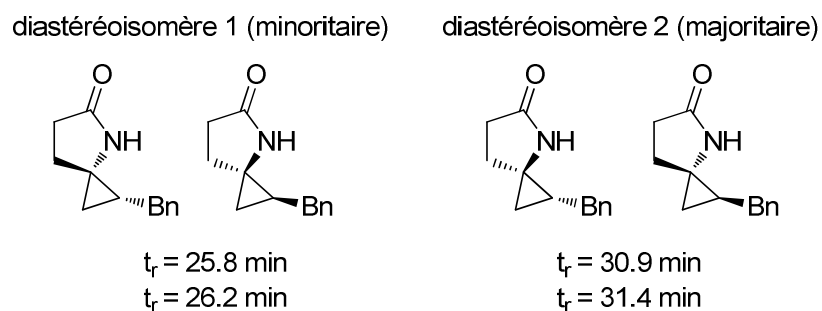


Figure **II-5**

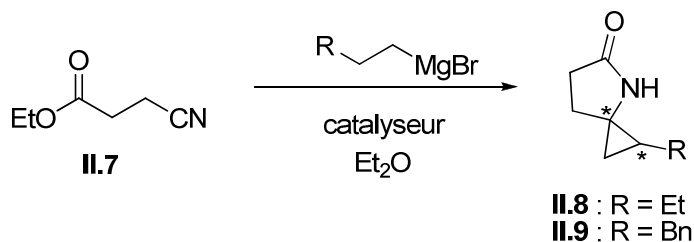
A ce stade de l'étude, les conformations absolues des énantiomères ne sont pas connues.

Partie II : Etude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester

Nous avons ensuite effectué la cyclopropanation du cyanoester **II.7** dans l'éther en utilisant successivement comme catalyseurs :

- $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (référence)
- le bisTADDOLate de titane synthétisé au préalable selon la procédure décrite par Seebach,
- le monoTADDOLate de titane **II.6** préparé *in situ* par un mélange $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ / TADDOL
- le monoTADDOLate de titane **II.6** préparé *in situ* par un mélange $\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$ / TADDOL.

Les spirolactames **II.8** et **II.9** obtenus, issus respectivement des deux réactifs de Grignard *n*-BuMgBr et $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{MgBr}$, ont été analysés afin de déterminer leurs excès diastéréomériques et énantiomériques (tableau **II-1**).



entrée	catalyseur	R	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	$\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$	Et	-	-	62%	64%
2		Bn	-	-	79%	53%
3	$\text{Ti}(\text{TADDOL})_2$	Et	37%	24%	76%	29%
4		Bn	34%	23%	68%	nd*
5	$\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ TADDOL	Et	40%	29%	71%	53%
6		Et	48%	31%	71%	64%
7		Bn	48%	26%	80%	nd
8	$\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$ TADDOL	Et	39%	27%	71%	64%
9		Bn	42%	25%	81%	nd

*non déterminé

Tableau **II-1**

L'utilisation du bisTADDOLate de titane en tant que catalyseur de la réaction de cyclopropanation du cyanoester **II.7** a conduit à des excès énantiomériques modérés pour les deux diastéréoisomères des spirolactames **II.8** (entrée 3) et **II.9** (entrée 4), l'excès du diastéréoisomère minoritaire étant supérieur à celui du majoritaire. En outre, l'excès diastéréomérique de **II.8** est supérieur à celui obtenu avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (entrée 1), et cette tendance s'inverse pour **II.9** (entrée 2). De façon surprenante, le rendement en **II.8** est bien plus faible avec le bisTADDOLate de titane comme catalyseur qu'avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$.

Lorsque le TADDOL est introduit en quantité équimolaires par rapport à $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ afin de former *in situ* un complexe de type $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ (entrées 5 à 7), les excès énantiomériques obtenus pour les deux diastéréoisomères de **II.8** et **II.9** sont supérieurs à ceux observés avec le bisTADDOLate de titane, et les rendements en **II.8** sont comparables à celui obtenu avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$.

A noter que les excès énantiomériques peuvent varier comme le montrent deux expériences réalisées dans les mêmes conditions (entrées 5 et 6). Les faibles quantités de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ introduites peuvent être à l'origine de cette déviation. Par ailleurs, une impureté révélant à l'UV à un temps voisin de l'énantiomère minoritaire du diastéréoisomère minoritaire a été parfois aperçue, ceci pourrait être responsable de l'érosion de l'excès énantiomérique du diastéréoisomère minoritaire dans l'entrée 5 (40% vs 48%). Bien que la cause exacte de cet aléa doit être déterminée, la tendance montre que l'utilisation du catalyseur $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ préparé *in situ* est au moins aussi efficace que le catalyseur L_2Ti en terme d'excès énantiomérique, et largement supérieur concernant le rendement de la réaction.

L'utilisation de $\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$ à la place de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ devrait conduire au même intermédiaire $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ (entrées 8 et 9). Les rendements et les excès énantiomériques sont en effet assez proches, en tenant compte des incertitudes évoquées précédemment.

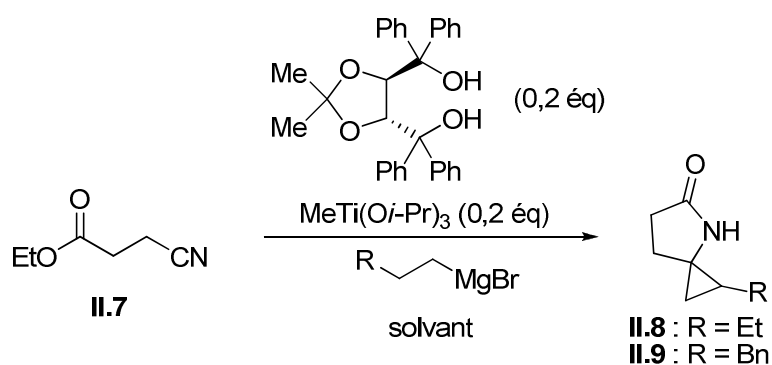
Ces résultats montrent qu'il est possible, et même avantageux, d'utiliser un complexe de type $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ formé *in situ* pour l'étude de la cyclopropanation asymétrique du cyanoester **II.7**. En effet, bien que les excès énantiomériques soient assez comparables, les rendements sont bien meilleurs. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le mécanisme catalytique fait intervenir des ions alcoolates, or ceux-ci ne sont pas présents au début de la réaction dans le cas du complexe L_2Ti (présence uniquement du ligand $\text{L}(\text{MgX})_2$), et présents dans le cas des complexes préparés *in situ*.

L'utilisation de conditions *in situ* de formation du complexe permet donc un screening rapide de diols chiraux. Cette étude sera cependant conduite avec du titane sous forme de $\text{MeTi}(\text{Oi-Pr})_3$, car même si son utilisation n'augmente pas les excès énantiomériques par rapport à $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, elle permettra d'assurer une complexation plus rapide du diol sur le titane dans la plupart des solvants.

II.3 - Mise au point de la méthode : variation des paramètres réactionnels

II.3.a - Variation du solvant

Nous avons tout d'abord voulu étudier l'influence du solvant utilisé pour la cyclopropanation du cyanoester **II.7** sur les excès énantiomériques et diastéréomériques ainsi que le rendement en spirolactame, en prenant le TADDOL d'origine comme ligand chiral de référence (tableau **II-2**).



entrée	solvant	R	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	Et_2O	Et	39%	27%	71%	64%
2	Et_2O	Bn	42%	25%	81%	nd*
3	THF	Et	<5%	<5%	<5%	<10%
4	THF	Bn	9%	19%	36%	nd
5	PhCH_3	Et	42%	27%	70%	50%
6	PhCH_3	Bn	41%	26%	79%	nd

*non déterminé

Tableau **II-2**

Avec *n*-BuMgBr en tant que réactif de Grignard, l'utilisation du THF comme solvant de la réaction de cyclopropanation (entrée 3) aboutit à la formation d'une très faible quantité de spirolactame, avec des excès énantiomériques et diastéréomérique quasiment nuls. Lorsque Ph(CH₂)₃MgBr est employé (entrée 4), ces excès augmentent mais sont encore bien inférieurs à ceux observés avec l'éther (entrée 2). Ainsi, le THF perturbe fortement le fonctionnement de la réaction et n'est donc pas un solvant viable pour la suite de cette étude.

En revanche, pour les deux réactifs de Grignard employés les résultats obtenus avec le toluène (entrées 5 et 6) sont semblables à ceux observés avec l'éther (entrée 1 et 2), ces deux solvants peuvent donc être utilisés pour la cyclopropanation du cyanoester **II.7**. La suite de l'étude sera effectuée avec l'éther comme solvant, plus simple à utiliser que le toluène.

II.3.b - Variation des quantités de titane et de ligand

Nous avons voulu ensuite étudier l'influence du rapport TADDOL / [Ti] sur l'excès énantiomérique. En effet, les résultats précédents ont été établis avec une quantité équivalente de TADDOL et de complexe de titane. Une déviation sur ce rapport pourrait avoir des conséquences importantes :

- Dans le cas où la quantité de TADDOL est inférieure à MeTi(Oi-Pr)₃ (ou Ti(Oi-Pr)₄), il reste du catalyseur achiral, ce qui dans ce cas éroderait l'excès énantiomérique, surtout si les cinétiques de réaction entre les deux catalyseurs sont très différentes.
- Dans le cas inverse où la quantité de TADDOL est supérieure à MeTi(Oi-Pr)₃ (ou Ti(Oi-Pr)₄), le TADDOL en excès pourrait influencer le cours de la réaction.

Afin de déterminer la quantité optimale de ligand à utiliser pour la réaction, nous avons donc effectué une étude de la variation des excès énantiomérique des deux diastéréoisomères en fonction de la quantité de ligand introduite par rapport à la quantité de titane, à la fois pour MeTi(Oi-Pr)₃ et pour Ti(Oi-Pr)₄ (tableaux **II-3** et **II-4**).

entrée	éq [Ti]	éq TADDOL	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	0.2	0	0%	0%	62%	64%
2	0.2	0.1	13%	13%	70%	59%
3	0.2	0.2	39%	27%	71%	64%
4	0.2	0.3	45%	30%	71%	63%
5	0.1	0.1	39%	25%	70%	38%

Tableau II-3

Nous voyons que l'excès énantiomérique des spirolactames augmente quand la quantité de TADDOL augmente, avec un palier plus ou moins marqué dès que l'on dépasse les quantités équimolaires de titane et de TADDOL, comme représenté figure II-6. Dans le cas du diastéréoisomère majoritaire, on observe que l'excès énantiomérique augmente proportionnellement à la quantité de TADDOL et atteint un palier à partir de 0.2 équivalent. Néanmoins, d'autres mesures devront être effectuées pour confirmer ou infirmer cette tendance.

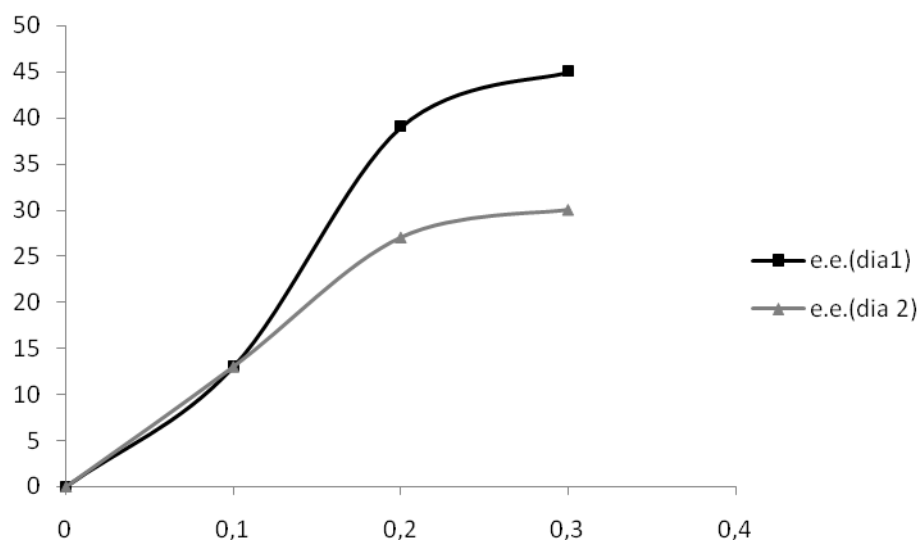


Figure II-6

Lorsque les quantités de titane et de ligand chiral diminuent de 0.2 équivalent (entrée 3) à 0.1 équivalent (entrée 5) par rapport au cyanoester, les excès énantiomériques sont similaires, mais le rendement chute fortement à 38%. Nous retiendrons donc 0.2 équivalent de titane et de ligand chiral pour les expériences ultérieures.

Le travail a également été effectué avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, et les résultats sont présentés dans le tableau **II-4** ci-dessous.

$\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (X éq)
 TADDOL (X éq)
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$ (2.2 éq)
 Et_2O

II.7 (1 éq) **II.8**

entrée	éq [Ti]	éq TADDOL	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	0.2	0	0%	0%	62%	58%
2	0.2	0.1	22%	22%	72%	63%
3	0.2	0.15	39%	28%	72%	62%
4	0.2	0.2	48%	31%	71%	64%
5	0.2	0.4	49%	30%	72%	63%

Tableau **II-4**

La tendance évoquée précédemment se confirme. On obtient une croissance de l'excès énantiomérique à peu près proportionnelle à la quantité de TADDOL utilisée, jusqu'à la quantité de 0,2 équivalent (figure **II-7**). Après cette limite, l'excès énantiomérique n'évolue plus.

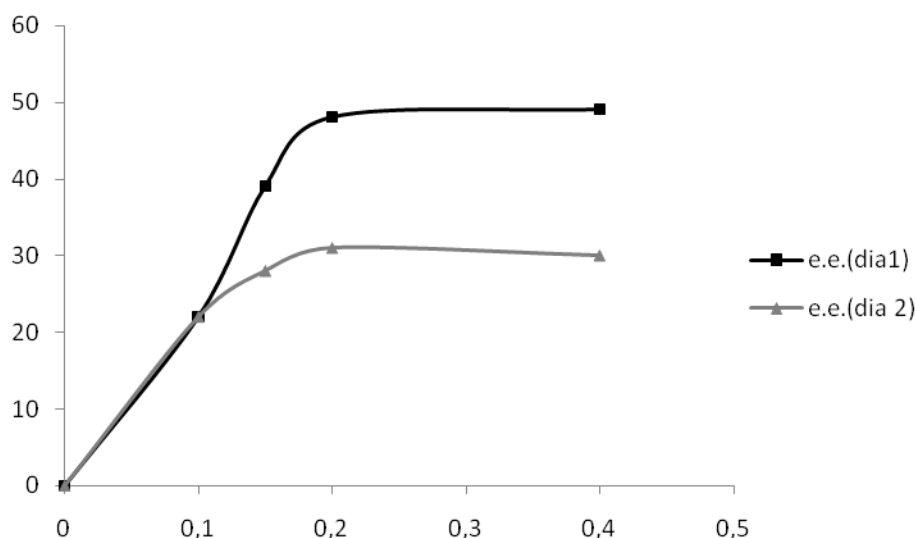


Figure II-7

Ces résultats tendent à montrer que la réaction s'effectue avec le complexe $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ car l'introduction d'un excès de TADDOL ne modifie pas l'excès énantiomérique des cyclopropanes, et donc l'excès de ligand chiral ne joue aucun rôle.

De plus, l'ajout dans le milieu réactionnel de 0,2 équivalents de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ et de 0,1 équivalent de TADDOL implique que la cyclopropanation du cyanoester **II.7** s'effectue avec 0,1 équivalent de $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ chiral et 0,1 équivalent de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. L'obtention d'excès énantiomériques égaux à environ la moitié de ceux observés dans les conditions équimolaires titane / TADDOL (entrée 4) indique que la réaction de cyclopropanation s'effectue à peu près à la même vitesse avec le monoTADDOLate de titane qu'avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. Par contre, il est remarquable qu'avec ces conditions, l'excès énantiomérique des deux isomères est identique (entrée 2, tableau **II-3** et entrée 2, tableau **II-4**), tandis qu'avec des quantités équimolaires de TADDOL et de complexe de titane, les valeurs sont sensiblement différentes. Ce phénomène n'a pas pu être interprété à ce jour.

III – Evaluation de diols chiraux pour la cyclopropanation asymétrique du 2-cyanopropanoate d'éthyle

Après avoir déterminé les conditions optimales de formation d'un TADDOLate de titane dans le cadre de la cyclopropanation du cyanoester **II.7**, nous les avons utilisées pour réaliser un screening rapide de ligands chiraux. Ainsi, différents diols de la famille du TADDOL ont été synthétisés puis complexés au titane, et leur induction asymétrique pour la cyclopropanation du cyanoester **II.7** a été évaluée par le calcul des excès énantiomériques des spirolactames **II.8** et **II.9** obtenus.

III.1 - Préparation des ligands de type TADDOL

La synthèse des dérivés du TADDOL est effectuée à partir du (+)-tartrate de diméthyle **II.10**. Sa fonction diol est tout d'abord protégée par une réaction catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique avec un diméthylacétal **II.11** dans CH_2Cl_2 , le diester **II.12** est alors obtenu. Chacune des fonctions ester réagit ensuite avec deux molécules d'un réactif de Grignard dans le THF pour aboutir à un diol tertiaire **II.13** possédant la structure du TADDOL (schéma **II-32**).

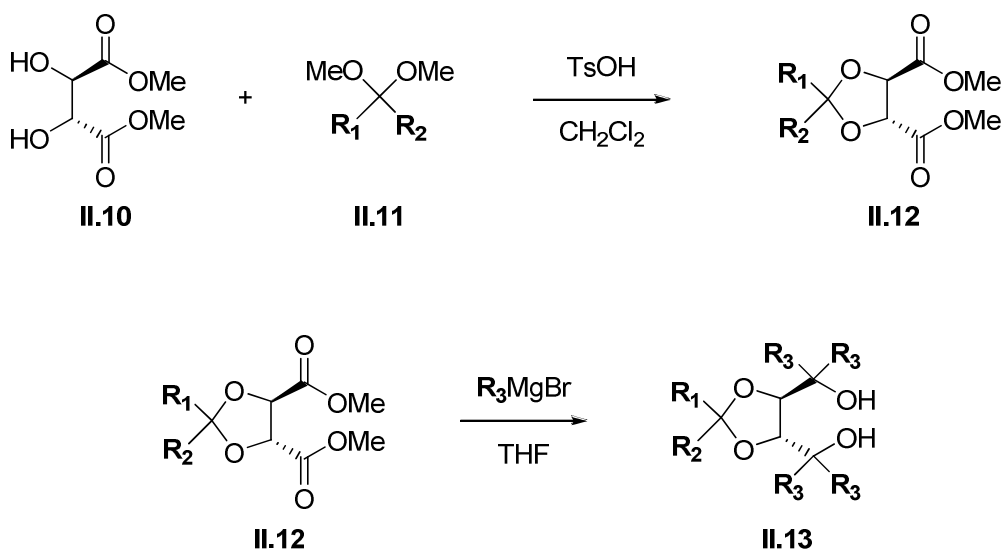


Schéma **II-32**. Méthode de synthèse des ligands de type TADDOL

L'utilisation de différents acétals lors de l'étape de protection conduit à une variation des groupements R_1 et R_2 du ligand, et la nature du groupement R_3 dépend du réactif de Grignard employé dans la deuxième étape. Cette méthode de synthèse permet donc de modifier de façon indépendante les substituants à deux positions différentes dans la molécule, ce qui permet d'accéder à une grande variété de structures.

Plusieurs dérivés du TADDOL ont ainsi été préparés, avec des rendements très variables (figure II-8).

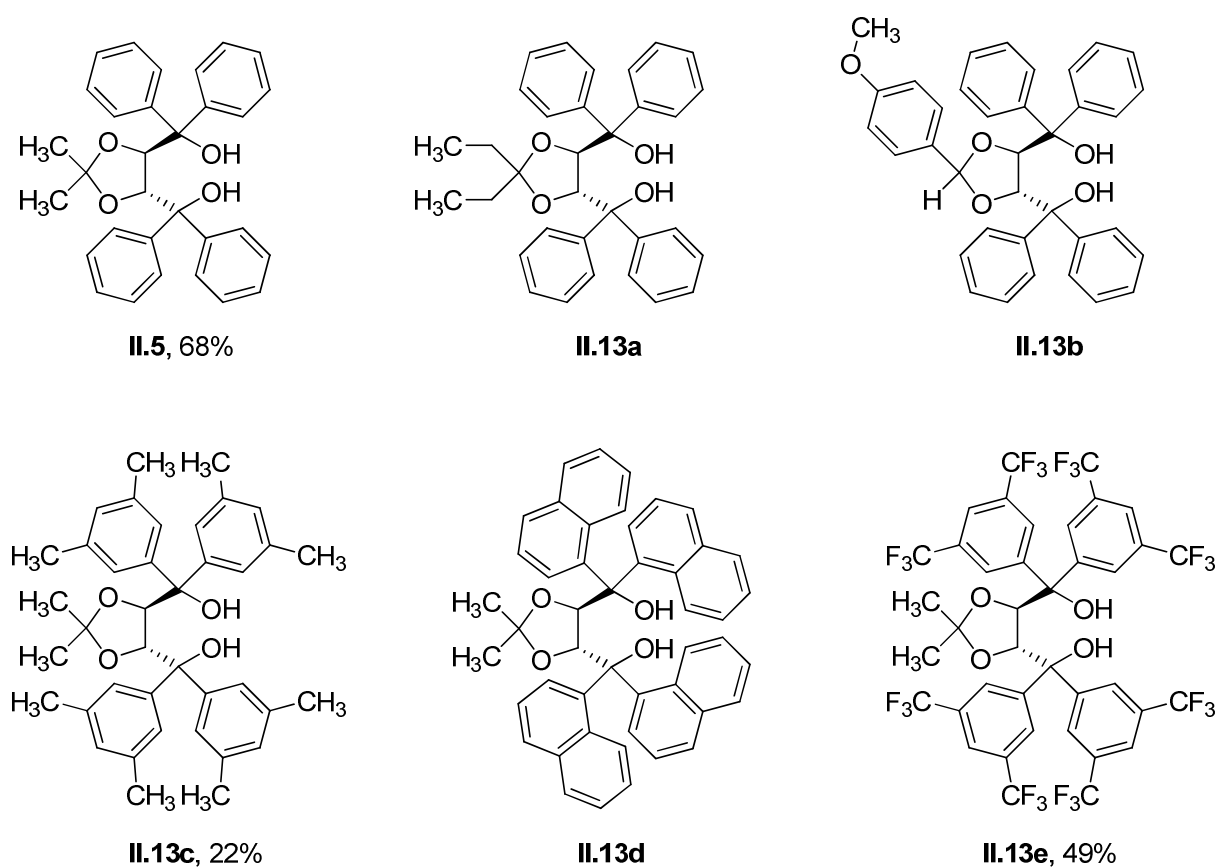
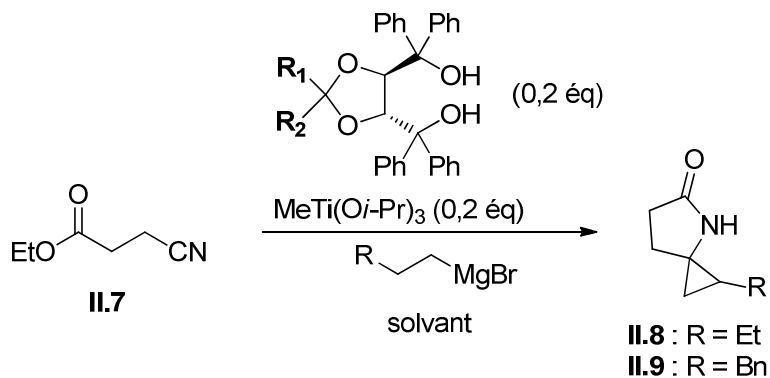


Figure II-8. Dérivés du TADDOL utilisés pour la cyclopropanation de II.7

Les ligands diols utilisés peuvent être divisés en deux catégories. Les dérivés **II.13a-b** comportent les mêmes substituants que le TADDOL d'origine en α des groupements hydroxyles, et des substituants différents sur la partie acétonide. A l'inverse, les dérivés **II.13c-e** possèdent les mêmes substituants sur la partie acétonide et différents substituants en α des hydroxyles. A noter que les diols **II.13a**, **II.13b** et **II.13d** étaient disponibles au laboratoire, nous ne les avons donc pas synthétisés.

III.2 - Variation de la partie acétonide

Nous avons tout d'abord voulu savoir quelle pouvait être l'influence des groupements R_1 et R_2 sur la stéréosélectivité de la réaction, compte tenu de leurs positions relativement éloignées du centre réactionnel (tableau II-5).



entrée	solvant	R	R_1	R_2	ligand	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	Et ₂ O	Et	Me	Me	II.5	39%	27%	71%	64%
2	Et ₂ O	Et	Et	Et	II.13a	36%	28%	69%	55%
3	PhCH ₃	Et	Et	Et	II.13a	32%	27%	72%	64%
4	Et ₂ O	Et	4-MeOC ₆ H ₄	H	II.13b	26%	8%	69%	59%
5	Et ₂ O	Bn	4-MeOC ₆ H ₄	H	II.13b	10%	13%	75%	nd*

*non déterminé

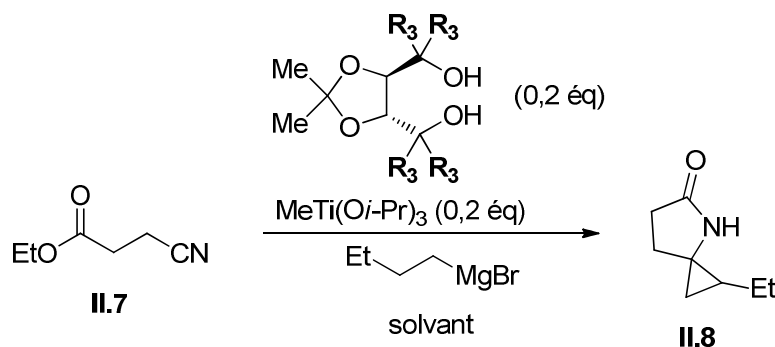
Tableau II-5

L'utilisation d'un ligand comportant deux substituants éthyles et à la place des méthyles du TADDOL original (entrée 1) a conduit pour la synthèse du spirolactame **II.8** à une légère baisse de l'excès énantiomérique du diastéréoisomère minoritaire (dia1) dans l'éther (entrée 2), et à une baisse plus importante (10%) dans le toluène (entrée 3).

En revanche, pour la synthèse des spirolactames **II.8** et **II.9** dans l'éther, le remplacement des méthyles du TADDOL original par un groupement aromatique et un hydrogène à abouti à une baisse importante des excès énantiomériques des deux diastéréoisomères. Ces résultats contrastent avec la tendance observée par de Meijere, qui obtient toujours de meilleurs excès énantiomériques lorsqu'il utilise un dérivé du TADDOL désymétrisé (voir paragraphe II.2.e).

III.3 - Variation des groupements en α des hydroxydes

Nous avons ensuite fait varier les substituants présents en α des hydroxydes sur le TADDOL. Les groupements modifiés étant cette fois plus proches du centre réactionnel, une forte variation des excès énantiomériques était attendue (tableau II-6).



entrée	solvant	R ₃	ligand	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	Et ₂ O	Ph	II.5	39%	27%	71%	64%
2	Et ₂ O	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	II.13c	33%	18%	62%	60%
3	Et ₂ O	1-naphtyl	II.13d	30%	22%	79%	33%
4	Et ₂ O	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	II.13e	10%	24%	63%	29%
5	PhCH ₃	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	II.13e	15%	25%	74%	29%

Tableau II-6

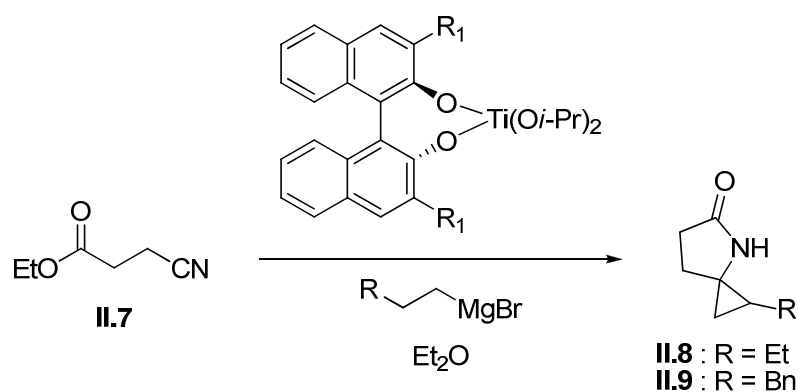
Dans le but d'augmenter l'induction asymétrique apportée par le ligand, des groupements aromatiques plus volumineux que les phényles du TADDOL original (entrée 1) ont été introduits en α des hydroxydes. Cependant, la présence de groupements méthyle en position 3,5 des aromatiques (entrée 2) ainsi que l'introduction de groupements 1-naphtalène (entrée 3) sur le TADDOL n'ont pas permis d'augmenter les excès énantiomériques du spirolactame **II.8**, une légère baisse est même observée pour les deux diastéréoisomères. Le rendement assez faible en spirolactame obtenu lors de l'utilisation du TADDOL substitué par les groupements 1-naphtalène est probablement dû à une insertion plus difficile du cyanoester dans le complexe de titane très volumineux engendré.

Nous avons également voulu tester un TADDOL substitué par des groupements 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, avec lequel Corey a obtenu ses meilleurs résultats (voir

paragraphe II.2.e). De façon surprenante, les essais effectués dans l'éther (entrée 4) et dans le toluène (entrée 5) ont montré que la présence des groupements fluorés fait chuter à la fois le rendement et les excès énantiomériques des deux diastéréoisomères du spirolactame **II.8**. A noter que l'équipe de de Meijere a également obtenu des excès énantiomériques décevants lors de l'utilisation de ce dérivé de TADDOL.

III.4 - Utilisation de dérivés du BINOL

Au vu des excès modérés obtenus avec les diols de type TADDOL, nous avons décidé de tester l'induction asymétrique de ligands dérivés du BINOL (disponibles au laboratoire) pour la réaction de cyclopropanation du cyanoester **II.7**. La mise en jeu de cette famille de ligands chiraux pourrait permettre d'augmenter les excès énantiomériques du spirolactame, et aussi de savoir si notre méthode de formation des complexes de titane est applicable à ce type de diol (tableau **II-7**).



entrée	R	R ₁	e.e. _{dia1}	e.e. _{dia2}	e.d.	rdt
1	Et	H	<5%	<5%	70%	64%
2	Bn	H	<5%	<5%	73%	nd*
3	Et	Ph	<5%	<5%	55%	71%
4	Bn	Ph	5%	7%	81%	nd

*non déterminé

Tableau **II-7**

Lorsque le BINOL et un de ses dérivés substitué par un phényle ont été employés en tant que ligand chiral, les deux spirolactames étudiés ont été obtenus avec de très faibles excès

énantiomériques, et de bons rendements pour **II.8**. L'utilisation du BINOL substitué fait également chuter l'excès diastéréomérique du spirolactame **II.8** (entrée 3).

IV - Conclusion

Avec pour objectif le développement d'une version asymétrique de la cyclopropanation des nitriles, nous avons cherché à former des complexes de titane chiraux de type $\text{LTi}(\text{Oi-Pr})_2$ (L = diol) en solution dans l'éther.

La cyclopropanation du cyanopropanoate d'éthyle **II.7** en spirolactames **II.8** ou **II.9** s'effectue *via* une quantité catalytique de complexe chiral de titane dans l'éther. Cette réaction a été utilisée pour comparer l'induction asymétrique du complexe $(\text{TADDOL})\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_2$ **II.6** formé *in situ* à celle du complexe $\text{Ti}(\text{TADDOL})_2$, de type TiL_2 . Les excès énantiomériques des spirolactames obtenus étant similaires (légèrement supérieurs), et les rendements bien supérieurs avec $(\text{TADDOL})\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_2$, il est donc envisageable d'effectuer un screening de diols chiraux grâce à cette méthode.

Sa mise au point sur la cyclopropanation du cyanoester **II.7** a également déterminé que le THF n'est pas un solvant convenable pour la réaction, et que les quantités optimales de titane et de ligand à introduire sont égales à 0,2 équivalent par équivalent de substrat.

Nous avons utilisé cette méthode pour l'étude de la cyclopropanation asymétrique du cyanoester **II.7**. Ainsi, les inductions asymétriques de monoTADDOLates de titane issus de différents ligands de la famille du TADDOL ainsi que de deux dérivés du BINOL ont été évaluées. De façon surprenante, les meilleurs excès énantiomériques des spirolactames ont été obtenus avec le TADDOL d'origine, et n'ont pas dépassé 48% pour le diastéréoisomère minoritaire et 31% pour le diastéréoisomère majoritaire.

Les valeurs des excès énantiomériques obtenus avec le TADDOL sont moyennes, et aucune modification de sa structure n'a permis de les augmenter, il serait donc judicieux de synthétiser puis de tester l'induction asymétrique d'une autre famille de ligands chiraux pour la cyclopropanation du cyanoester **II.7**.

Cependant, ces résultats préliminaires peu encourageants nous ont conduit à mettre de côté cette étude pour nous concentrer sur les opportunités offertes par les deux autres parties de cette thèse, qui nous semblaient plus prometteuses.

Partie expérimentale

Conditions générales d'analyses

Sauf indication contraire, toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère d'argon en utilisant une double rampe argon/vide. Les solvants anhydres (THF, éther, dichlorométhane) ont été séchés sur colonne d'alumine activée (appareil DRY STATION). Les organomagnésiens ont été préparés de manière classique (RX (1 éq.) + Mg (1,2 éq.)) dans l'éther. Ils ont été dosés selon : Lin, S.H.; Paquette, L.A. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2503.

Les spectres RMN du proton et du carbone ^{13}C ont été enregistrés soit sur un spectromètre Bruker DPX 200 fonctionnant à 200MHz pour le proton et 50 MHz pour le carbone ^{13}C , soit sur un spectromètre Bruker Avance 400 fonctionnant à 400 MHz pour le proton et 100,6 MHz pour le carbone ^{13}C .

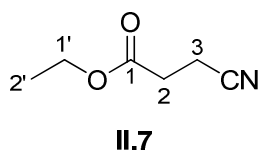
Les déplacements chimiques des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au résidu de solvant, généralement le chloroforme ($\delta = 7,27$ ppm pour le proton, $\delta = 77,16$ ppm pour le carbone ^{13}C). Les abréviations utilisées sont : s, singulet ; bs, singulet large ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; quint, quintuplet ; m, multiplet.

Les CCM ont été effectuées sur plaque de gel de silice prête à l'emploi MANHEREY-NAGEL SIL G/UV₂₅₄ ALUGRAM®. Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées sur gel de silice de type 60 (40-63 μm) Merck.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre ThermoNicolet : AVATAR 370 DTGS sans solvant à l'aide de l'ATR. Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été effectués sur un spectromètre Waters Micromass® GTC Premier™.

Les points de fusion (T_f) ont été déterminés sur un appareil Thermofischer IA 9300 Series et n'ont pas été corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre P-2000 à la longueur d'onde de la raie D du sodium.

3-cyanopropanoate d'éthyle (II.7)⁴³



$C_6H_9NO_2$

$M = 127,14 \text{ g.mol}^{-1}$

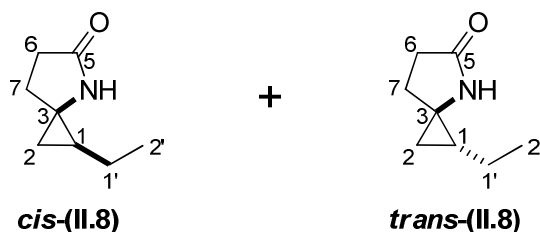
A un mélange de succinonitrile (6,00 g, 75 mmol) et de chlorure de triméthylsilyle (11,4 mL, 90 mmol) est ajouté de l'éthanol (5,24 mL, 90 mmol) et le milieu est laissé sous agitation pendant 2 jours à température ambiante (un solide blanc apparait). De l'eau (100 mL) est ajoutée au mélange (la dissolution du solide blanc est observée), puis la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle ($3 \times 30 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont séchées ($MgSO_4$) et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 85:15) pour obtenir le cyanoester **II.7** (3,66 g, 38%) sous forme d'un liquide incolore.

$R_f = 0,30$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 85:15, révélation : vanilline).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,18 (q, 2H, $J_{1'-2'} = 7,1 \text{ Hz}$, H1'), 2,64 (t, 4H, $J = 2,6 \text{ Hz}$, H2, H3), 1,26 (t, 3H, $J_{2'-1'} = 7,2 \text{ Hz}$, H2').

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170,1 (C1), 118,7 (CN), 61,3 (C1'), 30,0 (C2), 14,5 (C3), 13,5 (C2').

(1,3-cis)-1-éthyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one cis-(II.8) et (1,3-trans)-1-éthyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one trans-(II.8)⁴³



$C_8H_{13}NO$

$M = 139,19 \text{ g.mol}^{-1}$

Procédure pour la synthèse racémique de **II.8** : À une solution de cyanoester **II.7** (127 mg, 1,0 mmol) dans l'éther anhydre (5 mL) est ajouté sous atmosphère d'argon $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (60 μL , 0,20 mmol). Une solution de bromure de *n*-butylmagnésium (1,00 mL, 2,2 M dans l'éther, 2,2 mmol) est additionnée goutte à goutte sur une période d'une heure. Le mélange est laissé sous agitation pendant 45 minutes à température ambiante avant d'être hydrolysé (5 mL). Le milieu est ensuite amené à pH acide par une solution aqueuse d'HCl 1 M et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 $\times$ 3 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4) et filtrées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu contient le spirolactame **II.8** sous forme de deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 25:75 puis AcOEt–*i*-PrOH 95:5). Les isomères **cis-(II.8)** (55 mg, 40%) et **trans-(II.8)** (34 mg, 24%) sont isolés sous forme d'huiles jaunes.

Procédure pour la synthèse énantiosélective de **II.8** : À une solution de TADDOL **II.5** (93 mg, 0,20 mmol) dans l'éther anhydre (5 mL) est ajouté sous atmosphère d'argon $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (45 μL , 0,20 mmol). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le cyanoester **II.7** (127 mg, 1,0 mmol) est ajouté, puis une solution de bromure de *n*-butylmagnésium (1,00 mL, 2,2 M dans l'éther, 2,2 mmol) est additionnée goutte à goutte sur une période d'une heure. Le mélange est laissé sous agitation pendant 45 minutes à température ambiante avant d'être hydrolysé (5 mL). Le milieu est ensuite amené à pH acide par une solution aqueuse d'HCl 1 M et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 $\times$ 3 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4) et filtrées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu contient le spirolactame **II.8** sous forme de deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 25:75 puis AcOEt–*i*-PrOH 95:5). Les isomères **cis-(II.8)** (63 mg, 45%) et **trans-(II.8)** (26 mg, 19%) sont isolés sous forme d'huiles jaunes.

(1,3-*cis*)-1-éthyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one **cis-(II.8)**

R_f = 0,31 (éluant : AcOEt, révélation : vanilline).

UV : λ_{max} = 242 nm.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,29 (bs, 1H, NH), 2,49 – 2,43 (m, 2H, H6), 2,20 – 2,13 (m, 1H, H7a), 2,02 – 1,97 (m, 1H, H7b), 1,38 – 1,31 (m, 2H, H1'), 0,99 (t, 3H, $J_{2'-1'} = 7,3$ Hz, H2'), 0,78 – 0,73 (m, 2H, H1, H2a), 0,44 – 0,42 (m, 1H, H2b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 179,1 (C5), 43,5 (C3), 31,2 (C6), 30,5 (C7), 24,8 (C1), 22,6 (C1'), 16,3 (C2), 13,9 (C2').

(1,3-*trans*)-1-éthyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one **trans-(II.8)**

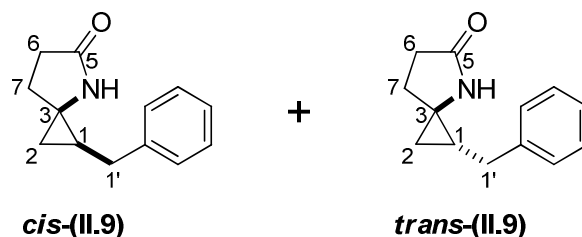
$R_f = 0,23$ (éluant : AcOEt, révélation : vanilline).

UV : $\lambda_{\max} = 242$ nm.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,10 (bs, 1H, NH), 2,56 – 2,39 (m, 2H, H6), 2,23 – 2,16 (m, 1H, H7a), 1,96 – 1,88 (m, 1H, H7b), 1,39 – 1,31 (m, 1H, H1'a), 1,20 – 1,14 (m, 1H, H1'b), 0,98 (t, 3H, $J_{2'-1'} = 7,3$ Hz, H2'), 0,94 – 0,87 (m, 2H, H1, H2a), 0,27 – 0,25 (m, 1H, H2b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 179,1 (C5), 43,0 (C3), 31,8 (C6), 24,7 (C7), 22,7 (C1), 22,6 (C1'), 17,0 (C2), 13,4 (C2').

(1,3-*cis*)-1-benzyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one **cis-(II.9)** et (1,3-*trans*)-1-benzyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one **trans-(II.9)**⁴³



$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$

$M = 201,26 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir du cyanoester **II.7** (127 mg, 1,0 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse du spirolactame **II.8** avec le bromure de 3-phénylpropyl-magnésium en tant que réactif de Grignard.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 25:75 puis AcOEt–*i*-PrOH 95:5). Huile jaune, **cis-II.9** (107 mg, 53%). L'isomère minoritaire **trans-(II.9)** a pu être détecté par CGP mais pas isolé par chromatographie sur gel de silice.

(1,3-*cis*)-1-benzyl-4-azaspiro[2,4]heptan-5-one **cis-(II.9)**

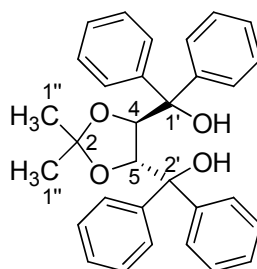
$R_f = 0,25$ (éluant : AcOEt, révélation : vanilline).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,33 – 7,22 (m, 5H, Harom), 6,56 (bs, 1H, NH), 2,67 – 2,65 (m, 2H, H1'), 2,57 – 2,49 (m, 1H, H6a), 2,46 – 2,38 (m, 1H, H6b), 2,31 – 2,24 (m, 1H,

H7a), 2,07 – 2,00 (m, 1H, H7b), 1,38 – 1,31 (m, 1H, H1), 1,06 (dd, 1H, $J_{2a-2a} = 6,1$ Hz, $J_{2a-1} = 9,8$ Hz, H2a), 0,53 (t, 1H, $J_{2b-2a} = 6,2$ Hz, H2b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 178,3 (C5), 141,2 (1Carom), 129,0 (2Carom), 128,5 (2Carom), 126,6 (1Carom), 43,7 (C3), 35,7 (C_1'), 31,7 (C7), 25,3 (C6), 22,0 (C1), 18,1 (C2).

((4R,5R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(diphénylméthanol) (II.5)⁴⁴



II.5

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4$

$M = 466,57 \text{ g.mol}^{-1}$

$\alpha_D^{20} = -60,5^\circ$

Etape 1 : A une solution de L-diméthyltartrate (8,00 g, 45 mmol) dans le dichlorométhane (30,0 mL) est ajouté du 2,2-diméthoxypropane (13,8 g, 113 mmol) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (427 mg, 2,3 mmol), et le mélange est laissé sous agitation pendant 24h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 mL) est ajoutée, puis la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3×20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4) et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par distillation (66°C , $2,10^{-2}$ mbar) pour obtenir le L-diméthyltartrate protégé par un acétonide **II.12** (6,90 g, 71%) sous forme d'un liquide incolore.

Etape 2 : A une suspension de tournures de magnésium (5.35 g, 220 mmol) dans du THF anhydre (50 mL) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère d'argon une solution de bromobenzène (19,2 mL, 183 mmol) dans le THF (100 mL) et le mélange est laissé sous agitation pendant 6h à température ambiante. Une solution d'acétonide **II.12** (5,00 g, 23 mmol) dans le THF (20 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte au mélange, puis le milieu est laissé sous agitation pendant 12h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en

⁴⁴ Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L. *Chimia* **1991**, 45, 238.

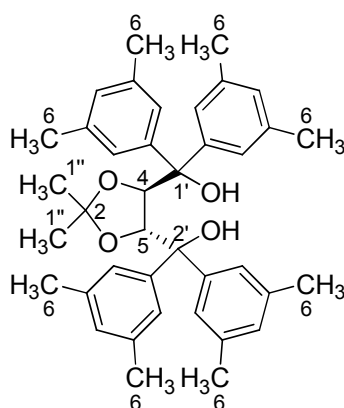
NH₄Cl (100 mL) est ajoutée, puis la phase aqueuse est extraite par de l'éther (3 × 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂ pur) pour obtenir le TADDOL **II.5** (7,30 g, 68%) sous forme d'un solide blanc.

R_f = (éluant : dichlorométhane, révélation : vanilline).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,56 – 7,25 (m, 20H, Harom), 4,61 (s, 2H, H4, H5), 3,90 (s, 2H, OH), 1,05 (s, 6H, H1'').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 142,8 (2Carom), 128,7 (4Carom), 128,3 (4Carom), 127,7 (4Carom), 127,7 (4Carom), 127,4 (4Carom), 127,4 (4Carom), 109,7 (C2), 81,1 (C4, C5), 78,3 (C1', C2'), 27,3 (2C1'').

((4R,5R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(bis(3,5-diméthylphényl)méthanol)
(II.13c)⁴⁵



II.13c

C₃₉H₄₆O₄

M = 578,78 g.mol⁻¹

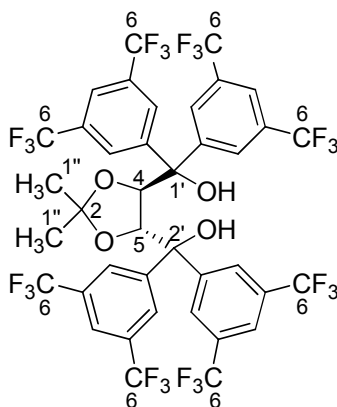
Ce composé a été préparé à partir de l'acétonide **II.12** (1,20 g, 5,5 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour l'étape 2 de la synthèse du TADDOL **II.5** avec le 1-bromo-3,5-diméthylbenzène en tant que précurseur du réactif de Grignard.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt gradient de 100:0 à 90:10). Solide jaune (700 mg, 22%).

⁴⁵ Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A.; Kühnle, F. N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,16 – 6,86 (m, 12H, Harom), 4,56 (s, 2H, H4, H5), 3,76 (s, 2H, OH), 2,32 (s, 12H, H6a), 2,24 (s, 12H, H6b), 1,08 (s, 6H, H1").

((4R,5R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(bis(3,5-bis(trifluorométhyl)phenyl)méthanol) (II.13e)³⁴



II.13e

$\text{C}_{39}\text{H}_{22}\text{F}_{24}\text{O}_4$

$M = 1010,55 \text{ g.mol}^{-1}$

$\alpha_D^{20} = -14.3^\circ$

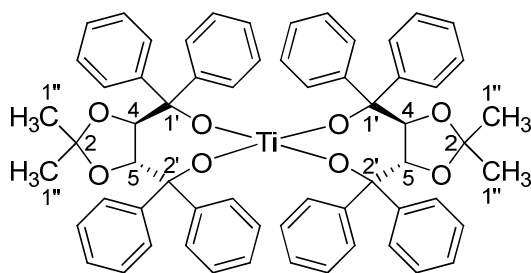
Ce composé a été préparé à partir de l'acétonide **II.12** (443 mg, 2,0 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour l'étape 2 de la synthèse du TADDOL **II.5** avec le 1-bromo-3,5-bis(trifluorométhyl)benzène en tant que précurseur du réactif de Grignard.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt gradient de 90:10 à 50:50). Solide blanc (cristaux) (1,01 g, 49%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,08 (bs, 4H, Harom), 7,96 (bs, 2H, Harom), 7,86 (bs, 2H, Harom), 7,81 (bs, 4H, Harom), 4,97 (s, 2H, OH), 4,25 (s, 2H, H4, H5), 1,12 (s, 6H, H1").

spirotitanate de ((4R,5R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(diphénylméthanol)

Partie II : Etude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester



$$M = 976,97 \text{ g.mol}^{-1}$$

A une solution de TADDOL (2,33 g, 5,0 mmol) dans le toluène anhydre (10 mL) est ajouté sous atmosphère d'argon $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (750 μL , 2,5 mmol), et le mélange est porté à 50 °C pendant 4 heures, puis distillé à cette température, lentement (évaporation sous vide contrôlée) afin d'éliminer l'azéotrope toluène-isopropanol formé. Le résidu est séché sous pression réduite, pour obtenir le bisTADDOLate de titane sous forme d'un solide jaune pâle pouvant être conservé quelques semaines sous atmosphère d'argon.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,57 – 7,12 (m, 40H, Harom), 5,01 (s, 4H, H4, H5), 0,71 (s, 12H, H1'').

BIBLIOGRAPHIE

1. (a) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, 207, 1. (b) Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2251. (c) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1603.
2. Elliott, M.; James, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473.
3. (a) Martin, D. G.; Chidester, C. G.; Duchamp, D. J.; Mizesak, S. A. *J. Antibiot.* **1980**, 33, 902. (b) Chidester, C. G.; Krueger, W. C.; Mizesak, S. A.; Duchamp, D. J.; Martin, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7629.
4. Black, D. K.; Landor, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1065.
5. Boger, D. L.; Johnson, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1438.
6. Shimamoto, K.; Ushida, M.; Shinozaki, H.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167.
7. Vilsmaier, E. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Rapoport, Z., Ed.; Wiley: New York, 1987; pp 1341-1454.
8. Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 711.
9. Asai, A.; Hasegawa, A.; Ochiai, K.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 81.
10. Fujita, T. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 923.
11. Remuzon, P.; Bouzard, D.; Di Cesare, P.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Kiechel, J. R.; Ledoussal, B.; Kessler, R. E.; Fung-Tomc, J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 29.
12. (a) Pelissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041. (b) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977. (c) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589.
13. (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.
14. (a) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2203. (b) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2671.
15. Sheikh, S. E.; Kausch, N.; Lex, J.; Neudörfl, J.-M.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2006**, 1527.
16. Lacasse, M. C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12440.
17. (a) Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, 348, 2363. (b) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 327.
18. Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13632.

19. (a) Bégis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186. (b) Bégis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1532.
20. (a) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. *Org. React.* **2001**, 57, 1. (b) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.
21. Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
22. McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151.
23. Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18014.
24. Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatlcin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q.-L.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5763.
25. Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897.
26. (a) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7364. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117. (c) Fox, J. M.; Yan, N. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 719.
27. Liu, F.; Bugaut, X.; Schedler, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12626.
28. Papageorgiou, C. D.; de Dios, M. A. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4641.
29. Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.
30. Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5874.
31. den Hartog, T.; Rudolph, A.; Marciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14349.
32. Corey, E. J.; Achyuta Rao, S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345.
33. Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160.
34. de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; Strecker, B.; Gazizova, V.; Savchenko, A. I.; Boese, R.; Schill (née Brackmann), F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13862.
35. de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Savchenko, A. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2033.
36. Laroche, C., Développements de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines; thèse de l'Université de Reims, 2006.
37. Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99.

38. Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171.
39. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
40. Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321.
41. Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sigimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340.
42. Imwinkelried, R.; Seebach, D. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 180.
43. Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3482.
44. Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiler, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L. *Chimia* **1991**, *45*, 238.
45. Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A.; Kühnle, F. N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788.

Partie III - Etude de la formation de 1,4-dicétones *via* l'utilisation d'un complexe oléfinique de titane

I - Objectif initial : accès aux dérivés de l'ACC

I.1 - Nouvelle méthode de formation d'aminocyclopropane

Comme nous l'avons décrit dans la partie I (paragraphe IV.3), les conditions de cyclopropanation appliquées au cyanoester **I.108** et au cyanocarbonate **I.112** aboutissent respectivement à la formation d'un spirolactame **I.109** et à l'obtention d'un mélange d'oxazolidinone **I.116** et d'aminocyclopropane protégé par un carbamate **I.117**.

Notre étude s'est ensuite dirigée vers un autre type de cyanoester : les acylcyanhydrines **III.1** (schéma **III-1**). Par analogie avec les substrats précédents, une cyclopropanation de ces cyanoesters devrait aboutir à la formation exclusive d'un aminocyclopropane acylé **III.3**. Ceci permettrait de s'affranchir des deux étapes de conversion nécessaires dans le cas des cyanocarbonates et constituerait une nouvelle méthode de formation d'aminocyclopropane.

En effet, dans les conditions de cyclopropanation, le cyanoester **I.108** produit l'intermédiaire **A**, dont la fonction amine bimétallée s'additionne sur la fonction ester. L'intermédiaire **B** alors obtenu subit une élimination conduisant à la coupure de la liaison C—O, ce qui aboutit à la formation du composé bicyclique **I.109**.

L'intermédiaire **D** issu du cyanocarbonate **I.112** subit lui aussi une élimination, mais comporte deux liaisons C—O qu'il est possible de couper. La coupure selon a) conduit à un composé bicyclique **I.116** analogue au précédent, tandis que la coupure selon b) produit un aminocyclopropane **I.117** comportant une fonction alcool.

L'application des conditions de cyclopropanation à un cyanoester **III.1** est supposée fournir l'intermédiaire **F**, comportant une seule liaison C—O correspondant à la voie b) du substrat cyanocarbonate. La coupure de cette liaison lors de l'élimination devrait donc aboutir exclusivement à un aminocyclopropane **III.3**, analogue à celui obtenu précédemment.

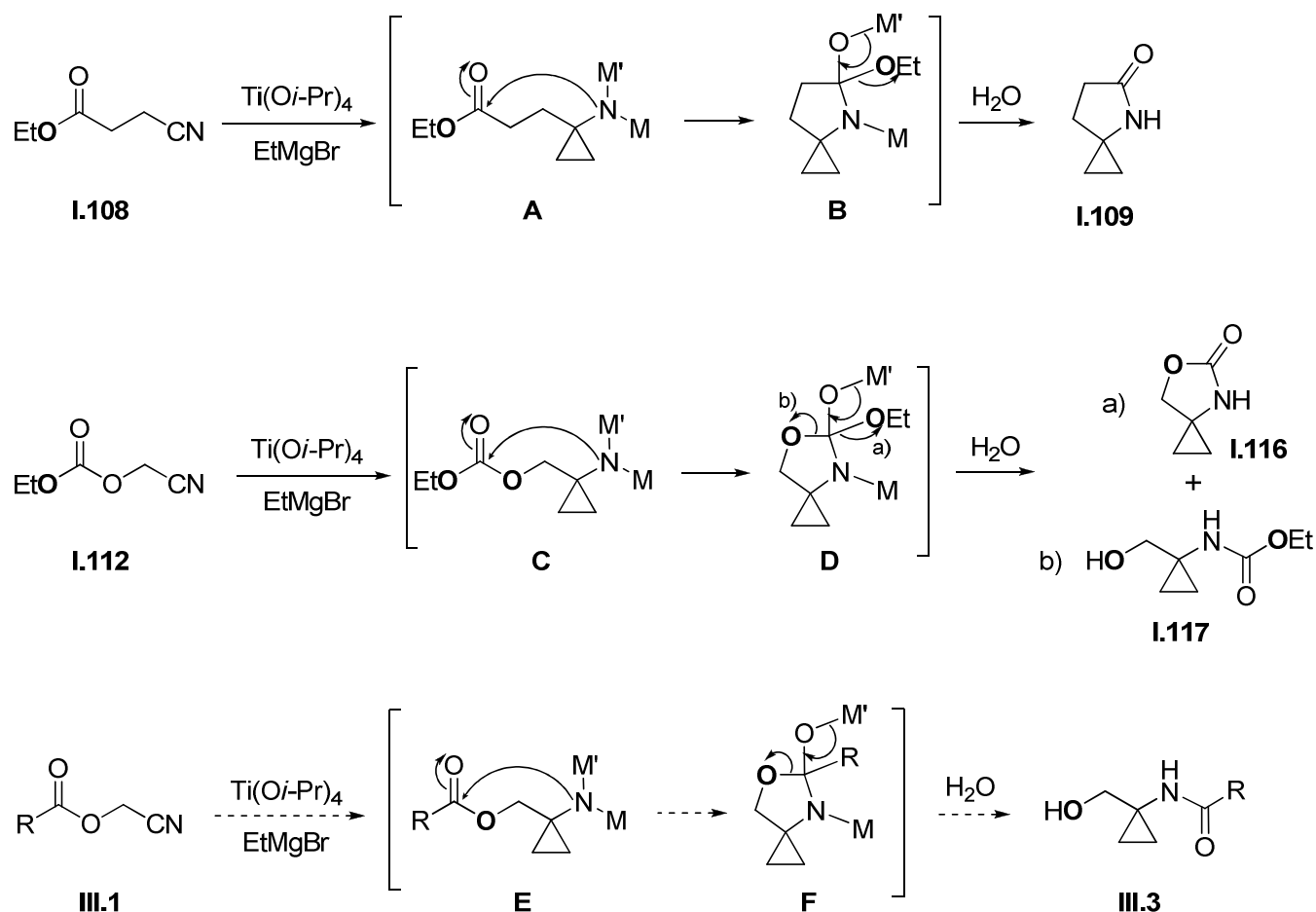


Schéma **III-1**. Stratégie de formation exclusive d'aminocyclopropane acylé **III.3**

I.2 - Mise en œuvre

Nous nous sommes proposés de tester notre stratégie avec un substrat modèle, le benzoate de cyanométhyle **III.1a** (R = Ph). Ainsi, nous avons cherché dans la littérature les méthodes utilisées pour préparer ce type de cyanoester.

En 1913, Aloy et Rambaud décrivent que le benzoate de cyanométhyle peut être synthétisé avec 45% de rendement en additionnant un chlorure d'acide à une solution aqueuse de KCN et de formaldéhyde (schéma **III-2**).¹ La réaction a ensuite été étendue aux chlorures d'acides α,β -insaturés.²

¹ Aloy; Rabaut *Bull. Soc. Chim.* **1913**, 13, 457.

² Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 371.

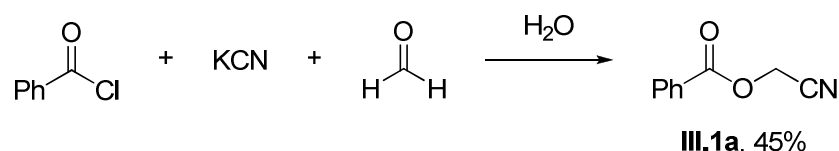


Schéma **III-2**. Synthèse du benzoate de cyanométhyle par Aloy et Rabaut

Une variante de cette méthode publiée en 1976³ consiste à faire réagir en milieu anhydre un chlorure d'acide avec du glycolonitrile formé au préalable par transhydrocyanation entre la cyanhydrine de la 2-butanone et le formaldéhyde.^{4, 5} Le benzoate de cyanométhyle est synthétisé par cette voie avec 66% de rendement (schéma **III-3**).

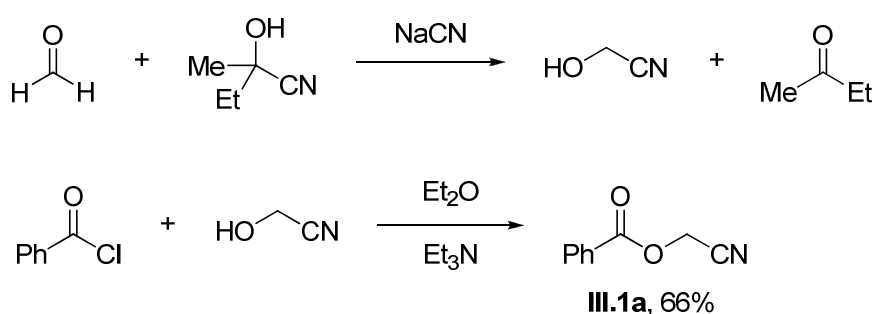


Schéma **III-3**. Synthèse du benzoate de cyanométhyle par l'équipe de Watt

Mowry précise dans sa publication² que la méthode qu'il utilise donne de faibles rendements avec des chlorures d'acide saturés, et qu'il est préférable pour obtenir les esters de cyanométhyle saturés de faire réagir le carboxylate de sodium de l'acide correspondant avec du chloroacétonitrile en présence d'une amine tertiaire.⁶

Cette voie de synthèse est plus directe et utilise des réactifs moins toxiques que les précédentes. Elle a été utilisée en 1991 pour obtenir le benzoate de cyanométhyle avec 97% de rendement en faisant réagir l'acide benzoïque avec le chloroacétonitrile en présence de Na₂CO₃ dans le DMSO.⁷ Le même rendement a pu être obtenu en utilisant la triéthylamine et le dichlorométhane en tant que base et solvant de la réaction (schéma **III-4**).⁸

³ Dinizo, S. E.; Freerksen, R. W.; Pabst, W. E.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2846.

⁴ Hechenbleikner, I., U.S. Patents 2266199, **1941**.

⁵ Küng, F. E., U.S. Patents 2259167, **1941**.

⁶ Henry *Bull. Soc. Chim.* **1886**, *46*, 42.

⁷ Byers, J. H.; Baran, R. C.; Craig, M. E.; Jackman, J. T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 373.

⁸ Hugel, H. M.; Bhaskai, K. V.; Longmore, R. W. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 693.

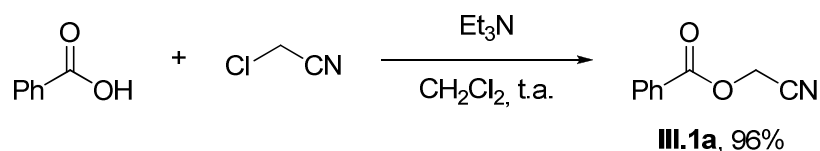


Schéma **III-4**. Synthèse du benzoate de cyanométhyle par Hugel et coll.

Nous avons décidé d'employer ces dernières conditions pour la synthèse du benzoate de cyanométhyle. Celui-ci a été obtenu avec un rendement de 86% puis a été soumis aux conditions de cyclopropanation déjà établies afin de tester notre stratégie (schéma **III-5**).

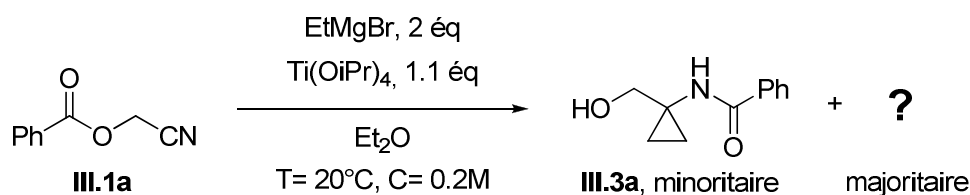


Schéma **III-5**

Le réactif de Grignard est additionné en 10 minutes sur une solution de cyanoester **III.1a** et de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ dans l'éther, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 45 minutes avant d'être hydrolysé. La RMN ^1H du brut réactionnel a montré la présence d'une faible quantité de l'aminocyclopropane désiré **III.3a** ainsi que d'un produit inconnu, largement majoritaire. Après avoir analysé ce produit, nous avons conclu qu'il s'agissait d'une 1,4-dicétone : la 5-hydroxy-1-phénylpentane-1,4-dione **III.2a** (figure **III-1**).

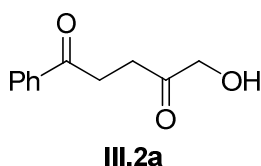


Figure **III-1**. Structure du produit majoritaire

Ce composé est facilement isolable par chromatographie sur gel de silice, et il a été obtenu avec un rendement correct de 56% après purification. Cette voie de synthèse des 1,4-dicétones nous paraissant pertinente, nous avons voulu la comparer avec celles décrites dans la littérature pour juger de son intérêt et de son originalité.

II - Méthodes de synthèse des 1,4-dicétones

Afin de mieux situer l'importance de notre découverte par rapport aux méthodes déjà existantes dans la bibliographie, les principales synthèses de γ -dicétones, présentant leurs avantages et leurs limites, vont être exposées.

Contrairement à la synthèse de 1,3-dicétones, qui s'effectue de manière classique (par réaction entre un énolate et un dérivé d'acide), la préparation de 1,4-dicétones est moins triviale car la déconnexion implique une inversion de polarité (umpolung) entre les deux fragments (schéma **III-6**).

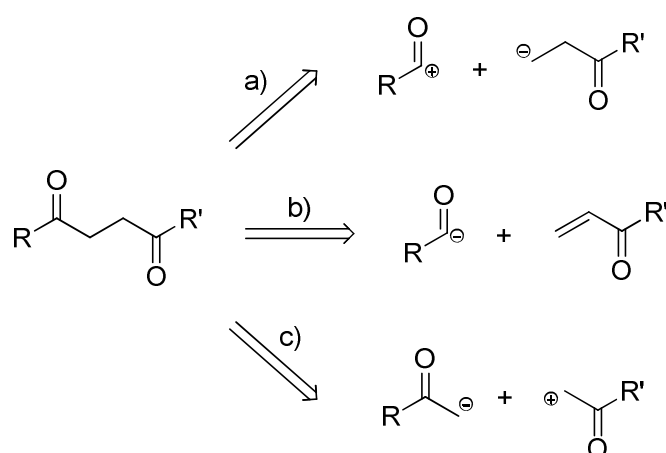


Schéma **III-6**. Principales déconnexions utilisées pour la formation des γ -dicétones

II.1 - Réaction d'un équivalent d'anion homoénolate avec un dérivé d'acide

Cette stratégie (voie a, schéma **III-6**) repose sur l'utilisation de composés carbonylés possédant un métal en β du carbonyle, et capables de réagir avec un dérivé d'acide. En pratique cette méthode est peu utilisée du fait de la trop grande difficulté de préparation des ions homoénolates dérivés de cétones. Par exemple, des composés γ -dicarbonylés ont pu être obtenus à partir d'homoénolates de cuivre, eux-mêmes générés à partir de dérivés homoénolates d'étain par transmétaallation avec le lithium ($n\text{-BuLi}$) et ajout de CuCN (schéma **III-7**).⁹

⁹ Ryu, I.; Ikebe, M.; Sonoda, N.; Yamato, S.; Yamamura, G.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1257.

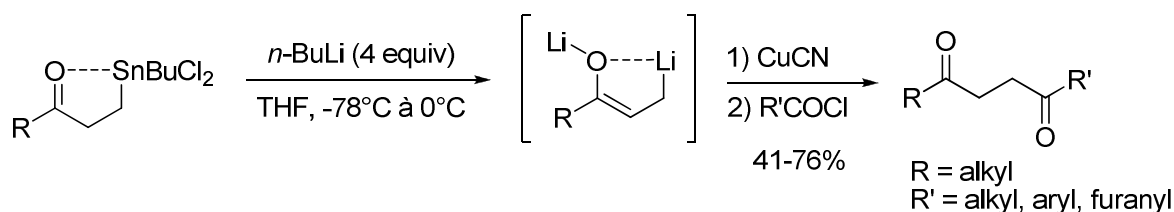


Schéma III-7

Tout récemment, il a été montré que les homoénolates d'indium peuvent être préparés beaucoup plus facilement en milieu non anhydre à partir d'énones. Ceux-ci peuvent ensuite réagir avec des chlorures d'acyles en présence d'une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (schéma III-8).¹⁰

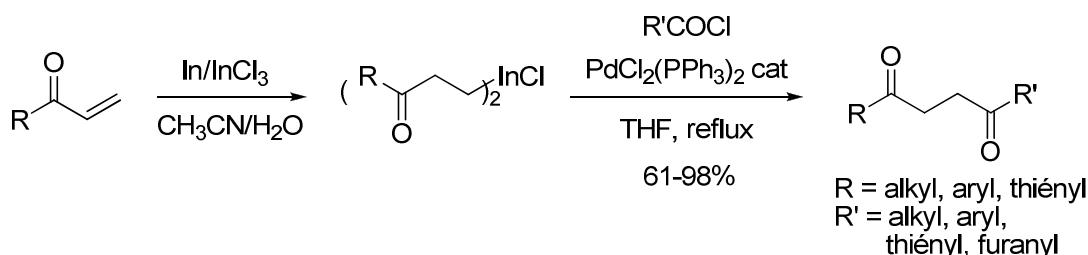


Schéma III-8

Une réaction apparentée est le couplage réducteur, catalysé par le palladium, de β-tributylstannylénones avec les chlorures d'acyles. Le produit de couplage direct, une ènedione, est réduit spontanément dans les conditions de réaction pour conduire au composé γ-dicarbonylé (schéma III-9).¹¹

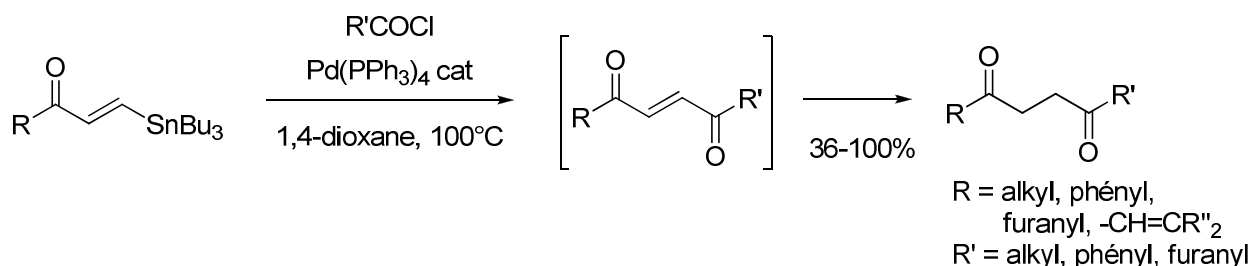


Schéma III-9

¹⁰ Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15852.

¹¹ Echavarren, A. M.; Pérez, M.; Castaño, A. M.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4179.

Le même couplage permet de préparer des β -tributylstannyl énone à partir du 1,2-bis(trialkylstannyl)éthylène avec de faibles rendements, ce qui rend possible la synthèse séquencée de dicétones dissymétriques à partir d'un fragment de type 1,2-dianionique sur deux dérivés d'acides (schéma **III-10**). A noter que l'utilisation d'un excès de chlorure d'acyle permet d'obtenir en une seule étape les dicétones symétriques.¹¹

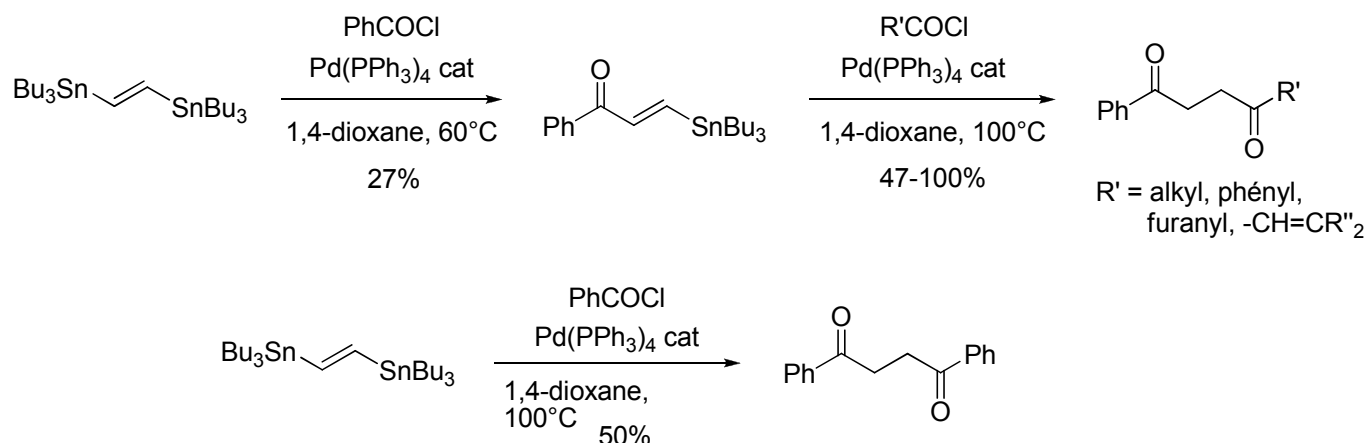


Schéma **III-10**

II.2 - Réaction d'un équivalent d'anion acyle avec une énone

Cette stratégie implique la préparation d'un anion acyle capable d'effectuer une addition de Michael (voie b, schéma **III-6**). Différents analogues d'anions acyles sont connus dans la littérature, tels que les dérivés de dithiane, mais la fonction carbonyle n'est pas obtenue directement et une étape de régénération est souvent nécessaire.

Cette étape est facilitée par l'utilisation d'imines métallées, pouvant régénérer la fonction carbonyle par simple hydrolyse. Les imines métallées peuvent être obtenues par l'addition d'organolithiens sur un isonitrile, une transmétallation par le cuivre permet ensuite une addition de Michael avec une énone, conduisant directement aux 1,4-dicétones après hydrolyse (schéma **III-11**).¹²

¹² Ito, Y.; Imai, H.; Matsuura, T.; Saegusa, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3091.

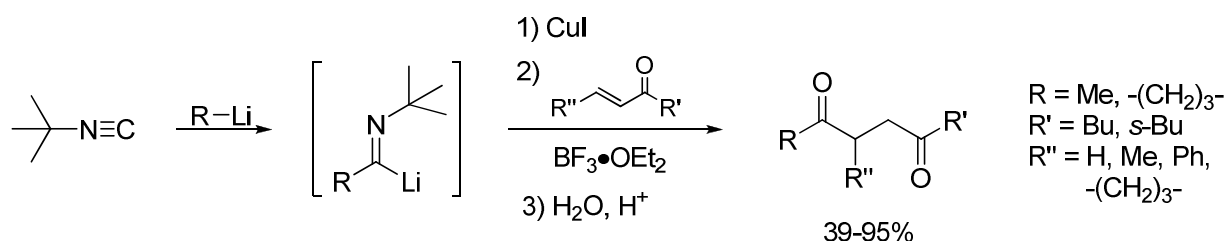


Schéma III-11

Dans cette catégorie rentre la méthode la plus simple et la plus connue de préparation de 1,4-dicétones, à savoir la réaction de Stetter. Elle met en jeu un aldéhyde et un accepteur de Michael en présence d'une quantité catalytique d'ion cyanure ou de sel de thiazolium, ou plus récemment de sel de triazolium (schéma III-12).¹³ Cette réaction est intensivement étudiée depuis la dernière décennie, notamment en version asymétrique.¹⁴

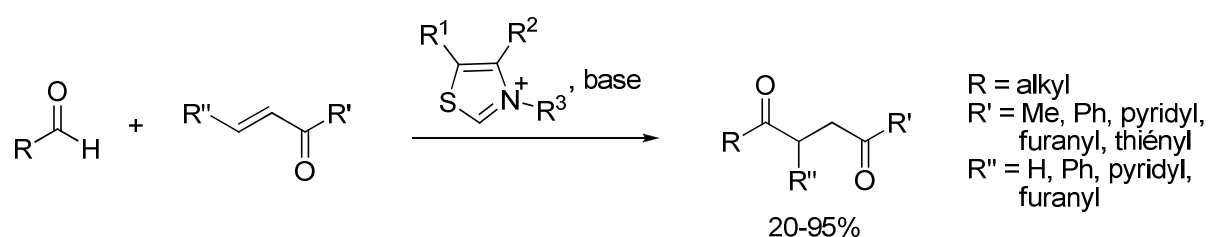


Schéma III-12

Récemment des 1,4-dicétones ont pu être obtenues à partir de dialkylzinc, de monoxyde de carbone et d'une énone en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (schéma III-13).¹⁵ Cette "addition conjuguée carbonylante" peut même être conduite avec des aldéhydes insaturés ($R' = \text{H}$).

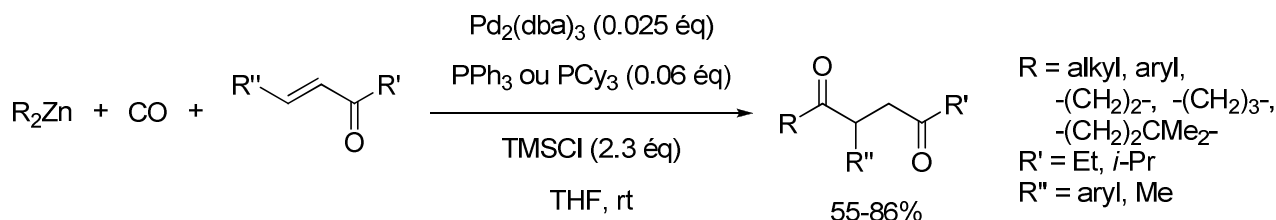


Schéma III-13

¹³ Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 639.

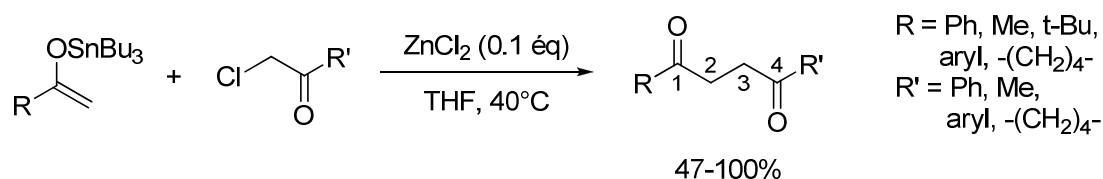
¹⁴ Enders, D.; Niemeiers, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606.

¹⁵ Custar, D. W.; Le, D.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3760.

II.3 - Réaction d'un énolate avec un équivalent de cation α -carbonyle

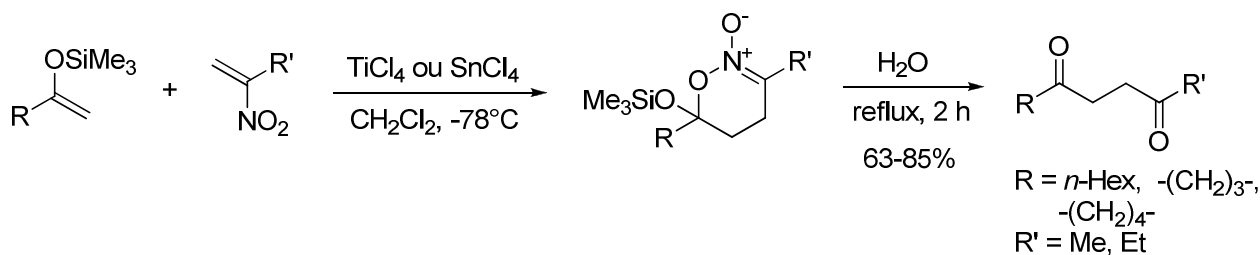
La formation de 1,4-dicétones selon la déconnexion c) (schéma **III-6**) n'est pas possible par réaction entre des énolates classiques et des α -halogénocétones comme équivalent de cation α -carbonyle, à cause de la forte réactivité de ces derniers.

L'utilisation d'énolates d'étain en présence d'un acide de Lewis (ZnCl_2) a permis de mettre en œuvre cette méthode, qui conduit à l'obtention de composés dissymétriques avec de bons rendements (schéma **III-14**).¹⁶

Schéma **III-14**

Récemment, il a également été montré que des énolates de zinc pouvaient être couplés efficacement avec des α -chlorocétones en présence d'une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$.¹⁷ Cette méthode semble cependant limitée à des composés possédant un groupement aryle en position 2 et en position 3.

Les nitrooléfinés ont aussi été utilisés comme équivalent de cation α -carbonyle.¹⁸ Une réaction de Michael entre les éthers d'énols silylés et les nitrooléfinés en présence d'acide de Lewis (TiCl_4 ou SnCl_4) conduit à un nitronate, qui subit ensuite une réaction de Nef pour conduire aux 1,4-dicétones correspondantes (schéma **III-15**).

Schéma **III-15**

¹⁶ (a) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8282. (b) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7440.

¹⁷ Liu, C.; Deng, Y.; Wang, J.; Yang, Y.; Tang, S.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7337.

¹⁸ Miyashita, M.; Yanami, T.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4679.

L'homocouplage de deux radicaux carbonylméthyles a également été présenté dans la littérature à partir d'énolates (par oxydation)¹⁹ ou à partir d' α -halocétones (par réduction),²⁰ mais ces méthodes ne permettent généralement que la formation de γ -dicétones symétriques.

Ce bref aperçu des méthodes de synthèse de 1,4-dicétones montre la grande diversité de stratégies utilisées. Cependant, l'accès à ces composés par l'addition de dianions 1,2 sur deux dérivés d'acides distincts, bien que séduisante, n'a pas été réalisé à part l'utilisation assez peu efficace de 1,2-bis stannyl éthylène comme mentionné plus haut (schéma **III-10**).

Outre l'approche originale par l'utilisation de dianions 1,2, la formation de γ -dicétones à partir de titanacyclopropanes présente donc un potentiel intéressant car elle offre un accès rapide à ce type de composés à partir de simples acides carboxyliques, *via* la formation de cyanoesters (schéma **III-16**).

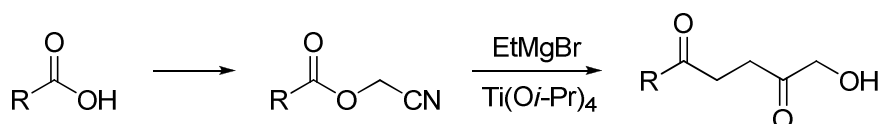


Schéma **III-16**

Cette voie de synthèse des 1,4-dicétones nous paraissant compétitive avec celles décrites dans la littérature, nous avons décidé d'approfondir l'étude de la réaction.

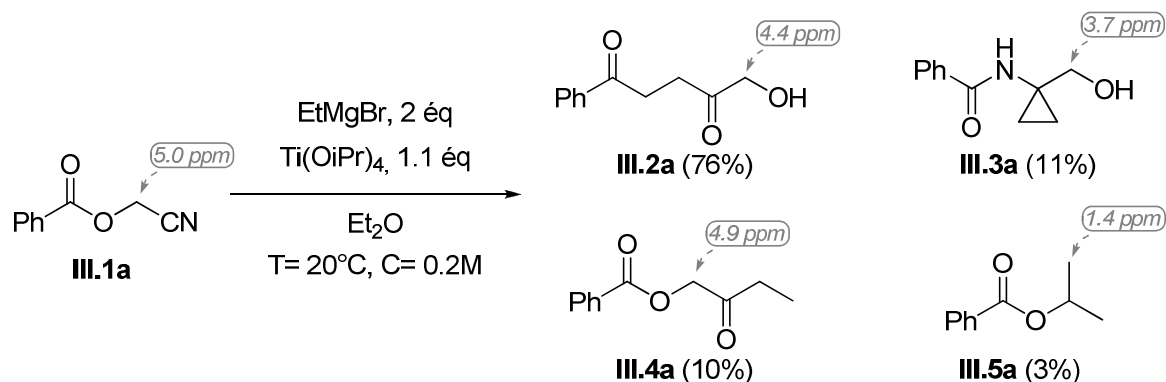
¹⁹ Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1487.

²⁰ Chassin, C.; Schmidt, E. A.; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 606.

III - Optimisation de la réaction : variation des conditions opératoires

III.1 - Origine des produits obtenus

Lorsque le cyanoester **III.1a** est soumis aux conditions de cyclopropanation, le spectre RMN ^1H du brut de la réaction permet d'identifier la 1,4-dicétone **III.2a** et l'aminocyclopropane initialement attendu **III.3a**, mais aussi de détecter la présence de deux autres composés : un oxoester (**III.4a**) et un ester d'isopropyle (**III.5a**). Ces produits n'ont pas tous été isolés, mais leur fraction molaire dans le brut (indiquée entre parenthèses) a pu être calculée à partir de l'intégration de pics caractéristiques en RMN ^1H (schéma **III.17**).

Schéma **III-17**

Nous avons tenté de rationaliser leur formation par les réactions décrites dans le schéma **III-18**. Comme précisé dans la partie bibliographique, lorsque le tétraisopropoxytitane est en présence de deux molécules de réactif de Grignard, il y a formation d'un titanacyclopropane ainsi que deux molécules d'isopropanolate de magnésium (et de l'éthane).

L'insertion du groupement nitrile de **III.1a** dans le titanacyclopropane aboutit à l'intermédiaire commun **A**, qui est susceptible d'évoluer selon a) ou selon b). L'évolution selon a) implique l'attaque nucléophile du carbone lié au titane sur la fonction ester, ce qui aboutit à la formation de 1,4-dicétone **III.2a** à hauteur de 76% molaire du brut de réaction. L'évolution selon b) correspond à la voie classique de formation des cyclopropanes ; l'aminocyclopropane **III.3a** attendu initialement est formé en faible proportion (11%). Le mécanisme de formation de **III.2a** sera étudié plus en détail dans le paragraphe V.

La présence de l'oxoester **III.4a** dans le brut peut être expliquée par l'hydrolyse d'une partie de l'intermédiaire **A** n'ayant pas évolué. La formation de ce produit en proportion non négligeable (10%) implique un manque de réactivité de l'intermédiaire **A** dans les conditions initiales.

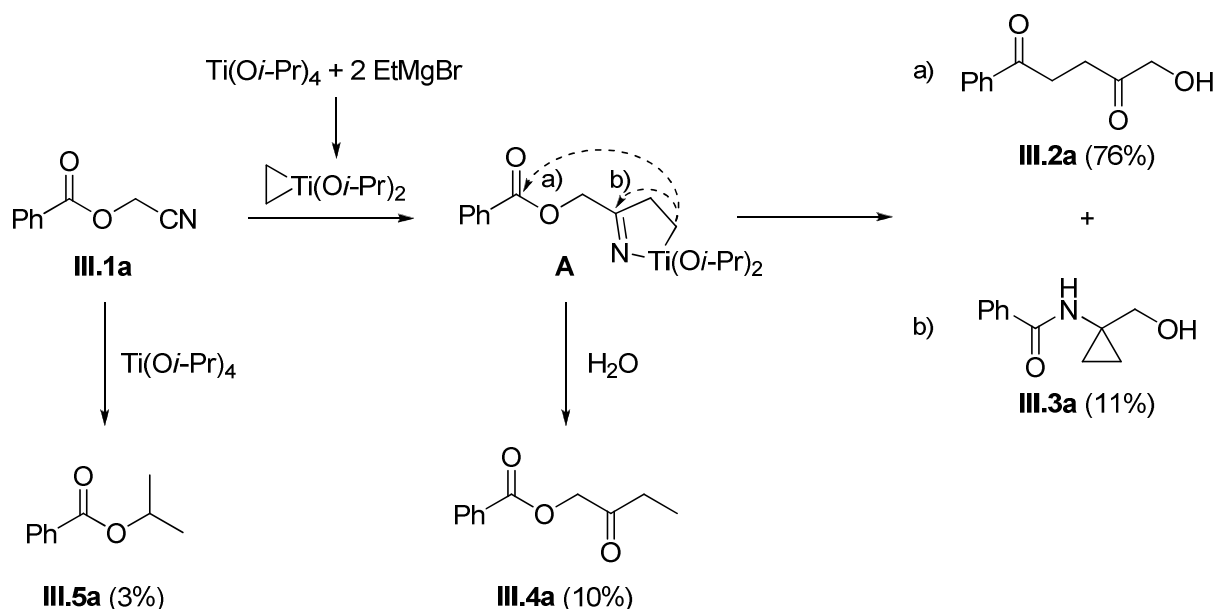


Schéma **III-18**. Origine supposée de la présence de quatre produits dans le brut réactionnel.

Il est également possible que $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ réagisse avec le cyanoester de départ **III.1a**, qui subit alors une transestérification pour donner l'ester **III.5a**. Afin de savoir dans quelle mesure le contact entre le cyanoester de départ et $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ conduit à une transestérification, nous avons ajouté $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ à une solution de **III.1a** dans l'éther sans ajouter EtMgBr puis laissé le mélange sous agitation pendant 45 minutes avant d'hydrolyser la réaction (schéma **III-19**).

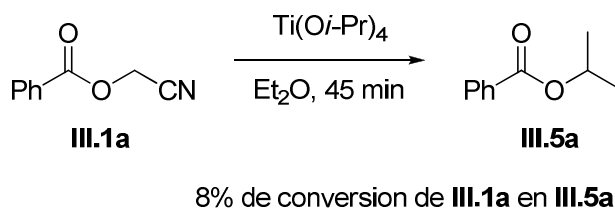


Schéma **III-19**. Transestérification de **III.1a** par $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

L'analyse du brut obtenu a montré que 8% du cyanoester a été converti en benzoate d'isopropyle **III.5a** par $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. L'ester observé lors de la réaction de formation des 1,4-dicétones est donc produit au moment de l'ajout de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ au mélange réactionnel.

Nous nous sommes donné pour objectif de modifier la sélectivité de la réaction vers la formation d'un minimum de sous-produits, afin d'augmenter la proportion en 1,4-dicétone dans le brut réactionnel.

Dans ce but, la réaction a été conduite en faisant varier diverses conditions opératoires avec le benzoate de cyanométhyle comme substrat, puis les fractions molaires de la 1,4-dicétone et des produits secondaires dans les bruts réactionnels obtenus ont été calculées à partir de l'intégration de leurs signaux RMN ^1H caractéristiques. Pour chaque modification d'un paramètre réactionnel, les valeurs des fractions molaires, du ratio molaire 1,4-dicétone / aminocyclopropane et du rendement isolé en 1,4-dicétone ont été comparées avec les valeurs calculées pour les conditions initiales (entrée 1 dans chaque tableau).

III.2 - Variation des quantités de titane et de réactif de Grignard

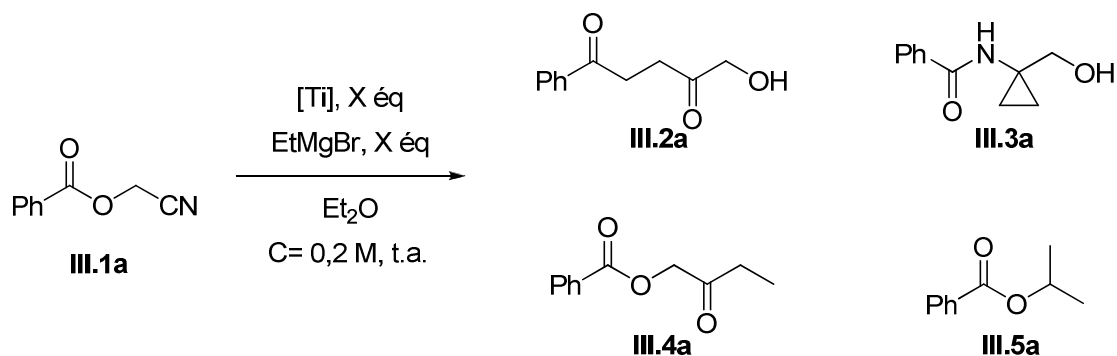
Une de nos premières interrogations concernant la réaction de formation des 1,4-dicétones était la suivante : *est-il possible d'obtenir une 1,4-dicétone avec une quantité catalytique de titane ?*

Nous avons donc effectué la réaction dans les conditions de référence, mais en utilisant cette fois 0.2 équivalent de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (entrée 2, tableau **III-1**).

Dans les conditions catalytiques en titane, le rendement en 1,4-dicétone chute de 56% à 48%. La proportion d'aminocyclopropane **III.3a** formé augmente, ce qui se traduit par une baisse de la proportion en 1,4 dicétone dans le mélange. Nous pouvons en conclure qu'une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ peut effectuer la réaction, ce qui est intéressant d'un point de vue mécanistique. Cependant, la baisse de rendement observée, ainsi que le faible coût du complexe de titane nous ont conduit à plutôt optimiser la réaction dans sa version stœchiométrique.

L'ajout d'un excès (3éq.) de réactif de Grignard (entrée 3 vs entrée 1) a pour objectif de forcer la conversion de l'intermédiaire **A** (qui donne par hydrolyse le composé **III.4a**). En effet l'oxoester **III.4a** n'a pas été observé, ni l'ester **III.5a**, mais le rendement de la 1,4-dicétone n'a pas pu être augmenté (43%), du fait de l'apparition de nouveaux sous-produits

non identifiés. Par ailleurs, le ratio molaire entre la 1,4-dicétone et l'aminocyclopropane protégé **III.3a** est semblable à celui des conditions initiales.



entrée	[Ti]	éq. [Ti]	éq. EtMgBr	fraction molaire dans le brut (%)					ratio III.2a / III.3a	rdt isolé en III.2a (%)
				III.2a	III.3a	III.4a	III.5a	III.1a		
1	Ti(Oi-Pr) ₄	1.1	2	76	11	10	3	-	87/13	56
2	Ti(Oi-Pr) ₄	0.2	2.1	72	26	2	-	-	73/27	48
3	Ti(Oi-Pr) ₄	1.1	3	87	13	-	-	-	87/13	43
4	MeTi(Oi-Pr) ₃	1.1	1	58	6	-	4	32	91/9	40
5	MeTi(Oi-Pr) ₃	1.1	1.5	79	10	-	8	2	89/11	51
6	MeTi(Oi-Pr) ₃	1.5	1.5	90	10	-	-	-	90/10	56

Tableau **III-1**. Variation des réactifs

Il est aussi possible d'en déduire que les fonctions cétone de **III.2a** ne sont pas présentes dans le milieu avant hydrolyse, car nous n'avons pas trouvé de produit d'addition dérivé de **III.2a**, ce qui implique que le précurseur direct de la 1,4-dicétone comporte des formes masquées de cétone, non électrophiles.

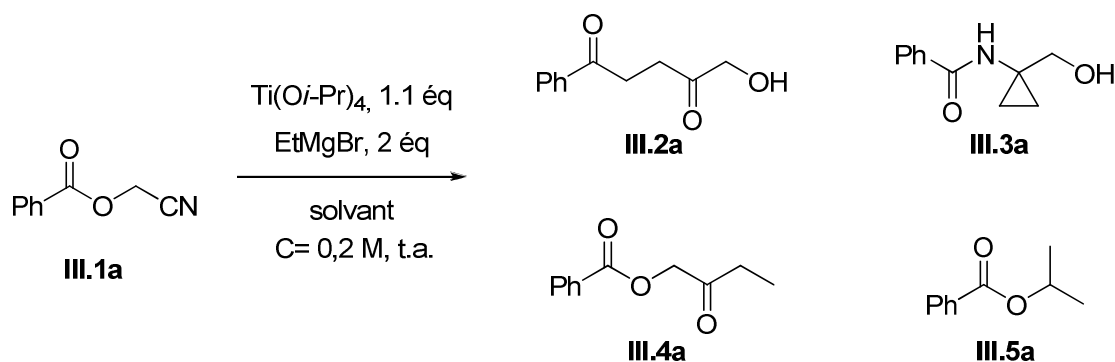
Lorsque le méthyltriisopropoxytitane est utilisé à la place du tétraisopropoxytitane, une légère augmentation de la proportion en 1,4-dicétone par rapport à celle de l'aminocyclopropane est observée. L'ajout de 1.5 équivalent de réactif de Grignard (entrée 5) est cependant nécessaire pour convertir tout le cyanoester de départ, récupéré en assez grande quantité lorsqu'un seul équivalent est mis en jeu (entrée 4). L'introduction de 1.5 équivalent de méthyltriisopropoxytitane (entrée 6) permet d'obtenir un brut réactionnel ne comportant

pas de sous-produit et un rendement isolé en 1,4-dicétone semblable à celui des conditions initiales.

L'intérêt apporté par cette légère amélioration est cependant pondéré par la nécessité de préparer le méthyltriisopropoxytitane, qui possède une moins bonne stabilité dans le temps que le tétraisopropoxytitane.

III.3 - Variation du solvant

Beaucoup de réactions impliquant l'insertion d'une fonction nitrile dans un complexe oléfinique de titane produisent des résultats sensiblement différents lors du remplacement de l'éther diéthylique par le THF.²¹ Ainsi, l'influence de plusieurs solvants a été évaluée (tableau III-2).



entrée	solvant	fraction molaire dans le brut (%)					ratio III.2a / III.3a	rdt isolé en III.2a (%)
		III.2a	III.3a	III.4a	III.5a	III.1a		
1	Et_2O	76	11	10	3	-	87/13	56
2	toluène	75	14	9	2	-	84/16	42
3	THF	64	36	-	-	-	64/36	41
4	dioxane	8	10	-	4	78	44/56	-
5 ^{a)}	dioxane	19	22	3	12	44	46/54	-
6	CH_2Cl_2	84	11	3	2	-	88/12	60

a) réaction effectuée avec 4 équivalents de EtMgBr

Tableau III-2. Variation du solvant

²¹ (a) Bertus, P.; Menant, C.; Tanguy, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 777. (b) Pearson-Long, M. S. M.; Beauseigneur, A.; Karoyan, P.; Szymoniak, J.; Bertus, P. *Synthesis* **2010**, 3410.

L'entrée 1 correspond aux valeurs obtenues quand la réaction s'effectue dans l'éther. L'utilisation du toluène comme solvant de la réaction (entrée 2) n'a pas induit de changement majeur dans la composition du brut de réaction, mais le rendement isolé en 1,4-dicétone n'est que de 42%.

Lorsque l'éther est remplacé par le THF (entrée 3), les seuls produits détectés dans le brut de réaction sont la 1,4-dicétone et l'aminocyclopropane, et le ratio molaire de ces composés passe de 87/13 à 64/36. Ce résultat est une indication supplémentaire que l'interaction entre les complexes oléfiniques de titane et les nitriles est différente dans l'éther et dans le THF.

Nous avons voulu savoir si la capacité supérieure du THF par rapport à l'éther à complexer les métaux était la cause de l'augmentation de la proportion en aminocyclopropane. C'est pourquoi le dioxane, possédant une capacité complexante encore plus élevée que celle du THF, a été testé comme solvant de la réaction (entrée 4).

La proportion en aminocyclopropane a effectivement augmenté jusqu'à devenir supérieure à celle en 1,4-dicétone, mais le cyanoester de départ n'a été converti qu'à 22%. Une autre variation importante par rapport aux conditions initiales est la forte proportion de l'ester **III.5a** provenant de la transestérification (18% des produits formés vs 3% dans les conditions initiales). Il est intéressant de noter que l'oxoester **III.4a** n'a pas été détecté, ce qui traduit une bonne réactivité de l'intermédiaire provenant de l'insertion du nitrile dans le complexe de titane.

Les réactivités observées dans l'éther, le THF et le dioxane pourraient également provenir d'un autre paramètre : la forme que prend le réactif de Grignard selon l'équilibre de Schlenk (schéma **III-20**).²²



Schéma **III-20**

Tous les réactifs de Grignard sont soumis à cet équilibre, qui varie principalement selon le solvant utilisé. Si la forme halogénure d'alkylmagnésium RMgX est très majoritaire dans l'éther, elle est moins favorisée dans le THF au profit de la forme dialkyl magnésium R₂Mg.²³

²² Schlenk, W.; Schlenk Jr, W. *Chem. Ber.* **1929**, 62B, 920.

²³ Parris, G. E.; Ashby, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1206.

Le dioxane quant à lui fait un précipité avec MgX_2 , ce qui déplace l'équilibre presque totalement vers la formation de R_2Mg .²⁴

Il est possible qu'un seul groupement alkyle par molécule de dialkylmagnésium soit transféré du magnésium au titane, le complexe de titane ne pourrait donc se former qu'en très faible quantité dans le dioxane (schéma **III-21**). Ceci inhiberait la suite de la réaction et expliquerait ainsi la faible réactivité du cyanoester.

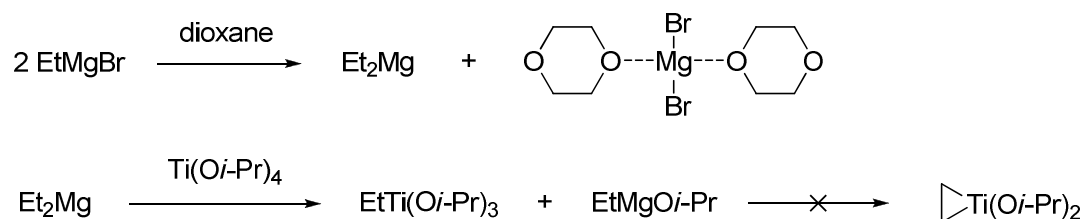


Schéma III-21. Réactivité supposée dans le dioxane

Dans ce cas, en introduisant le double de la quantité de réactif de Grignard ajoutée précédemment, deux équivalents de dialkylmagnésium par rapport au titane seraient présents dans le milieu et la formation du complexe de titane serait possible. La réaction a donc été reconduite dans le dioxane en ajoutant cette fois 4 équivalents de réactif de Grignard (entrée 5). La conversion du cyanoester a alors augmenté, mais n'a cependant pas dépassé 56%.

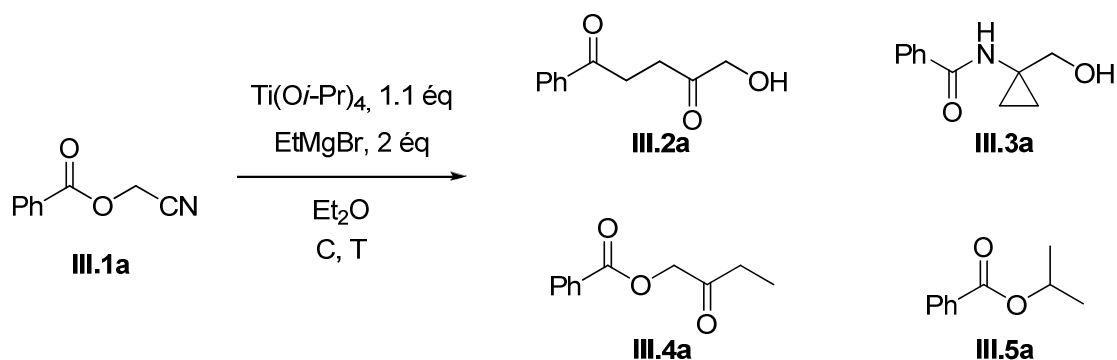
Ainsi, l'aminocyclopropane a pu être obtenu, pour la première fois, de façon majoritaire par rapport à la 1,4-dicétone en effectuant la réaction dans le dioxane. Ce résultat nous semble intéressant, mais il paraît nécessaire de trouver des conditions permettant de convertir une plus grande partie du cyanoester de départ afin d'exploiter cette réactivité particulière.

De façon inattendue, le dichlorométhane s'est avéré être un très bon solvant de la réaction (entrée 6). Les proportions en aminocyclopropane et en ester **III.5a** sont comparables à celles observées dans l'éther, et la diminution de la quantité d'oxoester **III.4a** coïncide avec une augmentation de la quantité de 1,4-dicétone. Ceci semble indiquer que l'intermédiaire provenant de l'insertion du nitrile dans le complexe de titane est plus réactif dans le dichlorométhane, ce qui se traduit par un rendement isolé en 1,4-dicétone de 60% légèrement supérieur à celui obtenu dans l'éther.

²⁴ Langer, J.; Kriek, S.; Fischer, R.; Görls, H.; Walther, D.; Westerhausen, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 5814.

III.4 - Variation de la concentration et de la température

Enfin, les influences de la concentration en cyanoester et de la température du milieu réactionnel ont été étudiées (tableau **III-3**).



entrée	C (M)	T (°C)	fraction molaire dans le brut (%)					ratio III.2a / III.3a	rdt isolé en III.2a (%)
			III.2a	III.3a	III.4a	III.5a	III.1a		
1	0,2	20	76	11	10	3	-	87/13	56
2	0,05	20	72	9	16	-	3	89/11	55
3	0,5	20	70	14	8	8	-	83/17	52
4	0,2	-78	66	9	11	2	12	88/12	39
5	0,2	0	62	11	15	-	12	85/15	38
6 ^{a)}	0,2	20	86	14	-	-	-	86/14	69

a) Addition de EtMgBr effectuée à 0 °C

Tableau **III-3**. Variation de la concentration et de la température

La variation de la concentration vers une valeur plus faible (entrée 2 vs entrée 1) ou plus forte (entrée 3 vs entrée 1) entraîne une légère diminution de la quantité de 1,4-dicétone. Une concentration plus faible favorise la formation de l'oxoester **III.4a**, tandis qu'une concentration plus forte favorise plutôt la formation de l'aminocyclopropane ainsi que la transestérification. La faible influence de la concentration en substrat cyanoester sur la proportion et le rendement isolé en 1,4-dicétone va dans le sens d'un mécanisme réactionnel intramoléculaire.

Lorsque la réaction est menée à -78 °C ou à 0 °C puis hydrolysée à température ambiante (entrées 4 et 5), les proportions des produits sont comparables à celles obtenues à température ambiante mais le cyanoester de départ n'est pas totalement converti et le rendement isolé en 1,4-dicétone chute alors à 38%.

Enfin, lorsque l'addition du réactif de Grignard est effectuée à 0 °C et la réaction menée ensuite à température ambiante (entrée 6), le brut réactionnel est composé uniquement de la 1,4-dicétone et de l'aminocyclopropane, présents dans des proportions similaires aux conditions initiales et une nette augmentation du rendement en 1,4-dicétone isolée de 56 à 69% est observée.

Puisque le dichlorométhane s'est également montré être un bon solvant de la réaction de formation des dicétones (Tableau **III-2**), nous avons appliqué les conditions optimales définies dans l'éther à ce solvant, soient addition du réactif de Grignard à 0 °C puis réaction à température ambiante et une concentration de 0,2 M (schéma **III-22**). Le ratio 1,4-dicétone / aminocyclopropane atteint alors 90/10 (86/14 dans l'éther) avec l'oxoester **III.4a** présent à 3%. La 1,4-dicétone est isolée avec un rendement de 64%.

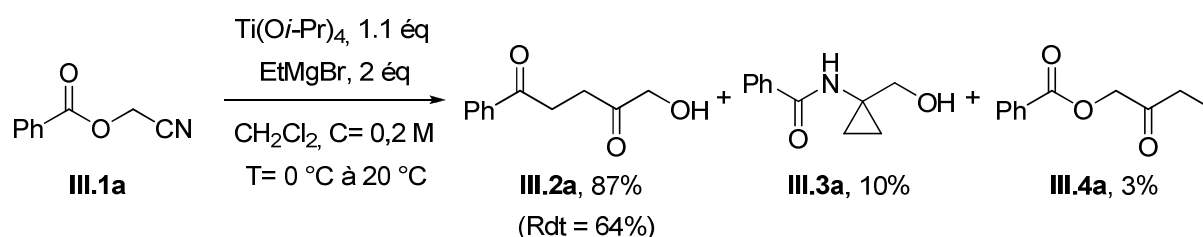


Schéma III-22

III.5 - Bilan

Il apparait clairement que la variation du solvant de la réaction a une grande influence sur les proportions des composés obtenus dans le brut réactionnel (tableau **III-2**), et que le rendement en 1,4-dicétone **III.2a** est modifié par l'utilisation de températures inférieures à la température ambiante. En revanche, la concentration en substrat semble avoir peu d'influence sur la réaction (tableau **III-3**).

Lorsque la réaction est menée à température ambiante dans l'éther, la fraction molaire en 1,4-dicétone dans le brut réactionnel passe de 76% à 86% et le rendement isolé de 56 % à 69% en additionnant le bromure d'éthylmagnésium à 0 °C (entrées 1 et 6, tableau **III-3**).

Dans le dichlorométhane, cette variation est moins importante puisque la fraction molaire en 1,4-dicétone évolue de 84% à 87% et le rendement en produit isolé de 60 à 64% (entrée 6, tableau **III-2** et schéma **III-22**).

Les conditions retenues pour la suite de notre étude sont donc une concentration en réactifs de 0,2 M dans l'éther à température ambiante avec l'addition du réactif de Grignard à 0 °C. Avec ces conditions en main, nous nous sommes proposé de déterminer les tolérances fonctionnelles de la réaction en variant dans un premier temps les acides carboxyliques utilisés pour préparer les cyanoesters, et donc les substituants en position 1 de la 1,4-dicétone (schéma **III-23**).

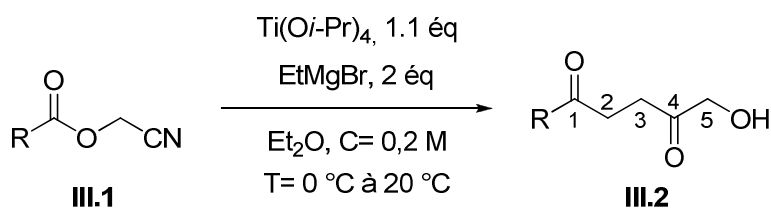


Schéma **III-23**

IV - Exploration de la réaction : variation des substrats

IV.1 - Variation des acides carboxyliques

Les cyanoesters **III.1** ont été synthétisés en une seule étape à partir des acides carboxyliques correspondants selon la méthode de Hugel⁸ évoquée paragraphe I.2 (schéma **III-24**). Cette méthode a l'avantage de donner accès à une large gamme de substrats grâce au grand nombre d'acides carboxyliques disponibles commercialement.

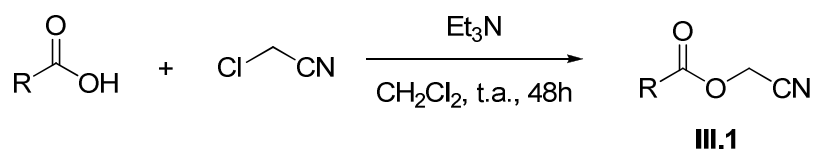


Schéma **III-24**. Méthode de synthèse des cyanoesters **III.1**

Ainsi, nous avons pu préparer un ensemble de cyanoesters que nous avons répartis en trois catégories selon la nature de leur substituant R (tableau **III-4**). Hormis le cas du benzoate de cyanométhyle **III.1a**, la synthèse des cyanoesters n'a été effectuée qu'une seule fois et les rendements ne sont donc pas optimisés.

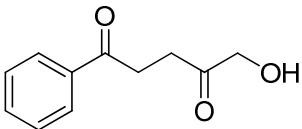
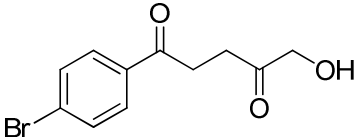
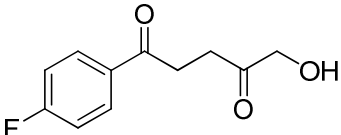
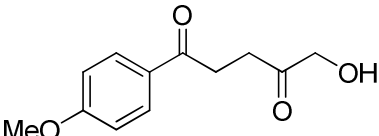
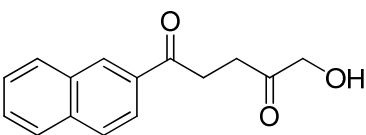
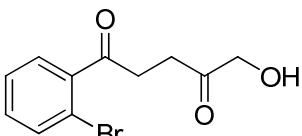
R = aryl			R = alkyl			R = hétérocycle		
III.1	R	rdt (%)	III.1	R	rdt (%)	III.1	R	rdt (%)
a	C ₆ H ₅	86	g	<i>i</i> -Bu	88	o	2-py	59
b	4-BrC ₆ H ₄	67	h	cyclopropyl	64	p	3-py	63
c	4-FC ₆ H ₄	58	i	1-adamantyl	60	q	4-py	61
d	4-MeOC ₆ H ₄	59	j	<i>t</i> -Bu	45	r	2-furyl	52
e	2-naphtyl	74	k	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	47	s	2-thienyl	47
f	2-BrC ₆ H ₄	57	l	CH ₃ CH=CH ^{a)}	65	t	<i>N</i> -BocPro	58
			m	C ₆ H ₅ CH=CH ^{a)}	60			
			n	C ₆ H ₅ C≡C	80			

a) la configuration de la double liaison est *E*

Tableau **III-4**. Rendements des cyanoesters synthétisés **III.1a-t**

IV.1.a - Substituants aryles

Nous avons dans un premier temps étudié l'évolution du ratio 1,4-dicétone / aminocyclopropane et du rendement isolé en 1,4-dicétone lorsque divers substituants sont présents sur le noyau aromatique des cyanoesters (tableau **III-5**).

$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CN} \\ \text{III.1a-f} \end{array} \xrightarrow[\text{EtMgBr}]{\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \text{III.2a-f} \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH} \\ \text{III.3a-f} \end{array} $				
entrée	1,4-dicétone formée		ratio molaire brut III.2 / III.3	rdt isolé en III.2 (%)
1		III.2a	86/14	69
2		III.2b	92/8	60
3		III.2c	93/7	60
4		III.2d	87/13	65
5 ^a)		III.2e	93/7	62
6 ^b)		III.2f	75/25	20

a) présence de 4% du cyanoester de départ **III.1e** dans le brut.

b) présence de 8% du cyanoester de départ **III.1f** dans le brut.

Tableau **III-5**. 1,4-Dicétones comportant un substituant aryle en position 1

La présence d'un atome de brome (entrée 2) ou de fluor (entrée 3) en position *para* du noyau aromatique favorise la formation de la 1,4-dicétone par rapport à l'aminocyclopropane. Cependant, les rendements en 1,4-dicétones isolées **III.2b-c** sont plus faibles du fait de difficultés de purification. En supposant que l'effet électronique attracteur du brome ou du fluor est responsable de cette tendance, il est prévisible que la substitution par un groupement donneur d'électrons dans la même position défavorise la formation de la 1,4-dicétone. Toutefois, l'introduction d'un groupement donneur méthoxy en position 4 (entrée 4) n'a eu

aucune influence sur l'issue de la réaction : le ratio **III.2d** / **III.3d** et le rendement isolé en 1,4-dicétone **III.2d** sont similaires à ceux de référence.

La 1,4-dicétone **III.2e**, comportant un groupement naphthalène (entrée 6), est formée dans des proportions et rendement identiques aux 1,4-dicétones **III.2b** et **III.2c** dont le noyau aromatique est substitué par un halogène en position 4. Le cyanoester **III.1e** de départ est observé en faible quantité dans le brut réactionnel.

Le cyanoester **III.1f** est substitué par un brome en position 2 de son noyau aromatique, ce qui génère un encombrement stérique au voisinage de la fonction ester. La formation de la 1,4-dicétone devrait donc être gênée lors de la réaction mettant en jeu ce cyanoester (entrée 5), et la quantité d'aminocyclopropane produit serait alors susceptible d'augmenter. La 1,4-dicétone **III.2f** est en effet obtenue avec un rendement faible de 20%, mais le ratio **III.2f** / **III.3f** reste largement en faveur de la 1,4-dicétone et une partie du cyanoester n'a pas été convertie. Ainsi, une inhibition de la formation de la 1,4-dicétone ne favorise pas forcément la formation de l'aminocyclopropane.

IV.1.b - Substituants alkyles

La réaction a ensuite été testée avec différents cyanoesters alkyles, comportant ou non une insaturation (tableau **III-6**). Le remplacement d'un groupement aromatique par un groupement isobutyle (entrée 1) n'a pas changé le ratio 1,4-dicétone / aminocyclopropane obtenu, mais le rendement isolé en 1,4-dicétone a diminué.

Lorsqu'un substituant cyclopropyle est introduit à la place de l'isobutyle (entrée 2) la proportion et le rendement en 1,4-dicétone augmentent de 5%. Nous observons ainsi qu'à proportion en 1,4-dicétone égale les rendements isolés obtenus avec un groupement alkyle sont inférieurs à ceux obtenus avec un groupement aromatique.

entrée	1,4-dicétone formée		ratio III.2 / III.3	rdt isolé en III.2 (%)
1		III.2g	87/13	50
2		III.2h	92/8	55
3 ^{a)}		III.2i	73/27	47
4		III.2j	80/20 17/83 ^{b)}	35 - / 29 ^{b)}
5		III.2k	88/12	62
6		III.2l	97/3	42
7 ^{c)}		III.2m	92/8	45
8		III.2n	73/27	33

a) présence de 6% du cyanoester de départ **III.1i** dans le brut. b) réaction effectuée dans le THF ; l'aminocyclopropane **III.3h** a été isolé avec un rendement de 29% ; la 1,4-dicétone n'a pas été isolée ; présence de 17% du cyanoester de départ **III.1h** dans le brut. c) présence de 5% du cyanoester de départ **III.1m** dans le brut.

Tableau **III-6**. 1,4-Dicétones comportant un substituant alkyle en position 1

Des cyanoesters alkyles présentant un encombrement stérique près de la fonction ester ont également été engagés dans la réaction. La 1,4-dicétone **III.2i** substituée par un groupement adamantyle (entrée 3) a pu être obtenue avec un rendement de 47% du fait d'une augmentation de la proportion en aminocyclopropane à 27% et la présence du cyanoester **III.1i** non converti dans le brut réactionnel. En revanche, lorsque le *tert*-butylate de cyanométhyle est utilisé (entrée 4), la dicétone **III.2j** correspondante est isolée avec un rendement plus faible de 35%, alors que sa proportion par rapport à l'aminocyclopropane atteint 80% et que le cyanoester de départ n'a pas été détecté dans le brut réactionnel.

Ce dernier résultat concorde avec l'observation faite pour la réaction effectuée avec le cyanoester encombré **III.1f** (tableau **III-5**) : l'inhibition de la formation de la 1,4-dicétone par un accès plus difficile à la fonction ester ne conduit pas, comme on pourrait s'y attendre, à une augmentation de la quantité d'aminocyclopropane formé.

Lorsque la réaction précédente est effectuée dans le THF, le cyanoester n'est converti qu'à 83% mais l'aminocyclopropane **III.3j** est obtenu avec une proportion de 87% par rapport à la 1,4-dicétone et isolé avec un rendement de 29%. L'inversion du ratio 1,4-dicétone / aminocyclopropane par rapport à la réaction dans l'éther nous indique que le THF pourrait avoir un rôle actif dans le mécanisme réactionnel, et montre qu'une optimisation de ces conditions en employant le *tert*-butylate de cyanométhyle **III.1j** permettrait d'atteindre l'objectif initial de la réaction : la synthèse rapide d'aminocyclopropanes protégés.

Une longue chaîne alkyle ω -insaturée a ensuite été testée comme substituant (entrée 5). Le ratio 1,4-dicétone / aminocyclopropane observé est semblable à celui obtenu avec un groupement isobutyle, mais le rendement isolé en 1,4-dicétone est supérieur.

Enfin, l'emploi de cyanoesters aliphatiques α,β -insaturés a été étudié. De tous les substrats testés, c'est le cyanoester **III.1l** (entrée 6) qui a permis d'observer le ratio 1,4-dicétone / aminocyclopropane le plus favorable pour la 1,4-dicétone, dont la proportion atteint 97% pour cette réaction. Le rendement de 42% obtenu ne reflète pas ce résultat, d'autant plus que le cyanoester n'a pas été détecté dans le brut réactionnel et que les sous-produits provenant des réactions secondaires ne sont présents qu'en faible quantité.

La 1,4-dicétone **III.2m** (entrée 7) a également été produite avec une forte proportion par rapport à l'aminocyclopropane et un rendement relativement peu élevé, mais le brut de cette

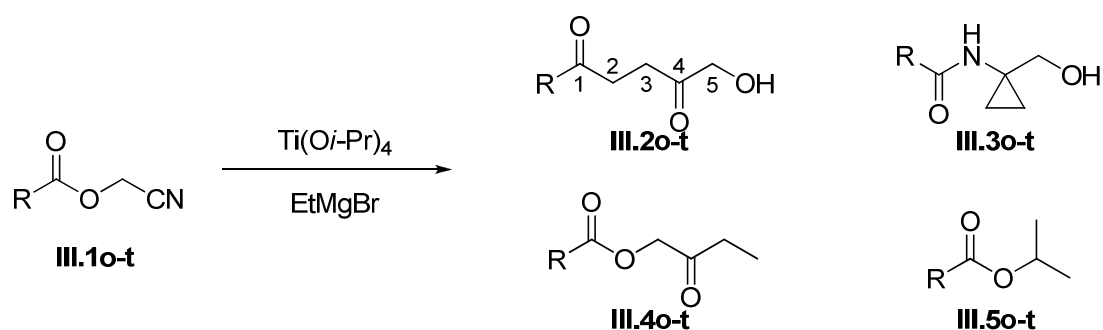
réaction comporte des quantités non négligeables de sous produits ainsi qu'une partie du cyanoester **III.1m** n'ayant pas été convertie.

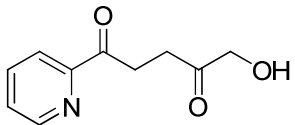
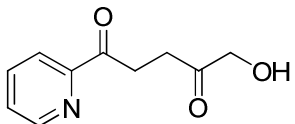
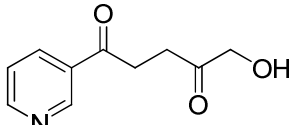
La présence d'une triple liaison conjuguée avec le groupement carbonyle du cyanoester **III.1n** n'a pas été favorable à la réaction, la dicétone correspondante ayant été obtenue avec une proportion de 73% et un rendement modeste de 33%.

Nous en avons déduit que l'utilisation de cyanoesters α,β -insaturés n'était pas appropriée à la réaction de formation des 1,4-dicétones.

IV.1.c - Substituants hétérocycliques

De façon générale, la réactivité d'un complexe de titane sur un nitrile est modifiée par la présence d'un hétéroatome dans le substrat.²⁵ Ainsi, il nous a paru intéressant d'engager des cyanoesters hétérocycliques dans la réaction (tableau **III-7**).



entrée	1,4-dicétone attendue	fraction molaire dans le brut (%)					ratio III.2 / III.3	rdt isolé en III.2 (%)
		III.2	III.3	III.4	III.5	III.1		
1	 III.2o	-	-	-	100	-	-	-
2 ^{a)}	 III.2o	-	-	-	100	-	-	-
3	 III.2p	48	15	18	12	7	76/24	12

²⁵ Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965.

4 ^{b)}		III.2p	53	16	-	31	-	77/23	21
5		III.2q	30	9	25	17	19	77/23	-
6 ^{b)}		III.2q	14	12	-	68	6	54/46	-
7		III.2r	55	11	7	5	22	83/17	36
8		III.2s	66	15	8	2	9	81/19	65
9		III.2t	nd*	nd	nd	nd	nd	nd	13 / 20 ^{c)}
10 ^{b)}		III.2t	nd	nd	nd	nd	nd	nd	8 / 17 ^{c)}

a) pour cette réaction $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, EtMgBr et le cyanoester **III.1o** ont été mis en solution dans l'éther à -78°C avant de laisser le mélange remonter à température ambiante. b) réaction effectuée dans le THF à température ambiante. c) rendements isolés en **III.2t** / **III.3t**.

*nd : non-déterminé

Tableau **III-7**. 1,4-Dicétones comportant un substituant hétérocyclique en position 1

Lorsque le cyanoester **III.1o** comportant un groupement 2-pyridinyl est soumis aux conditions de formation de la 1,4-dicétone (entrée 1), les seuls produits observés dans le brut réactionnel sont l'ester **III.5o** et le glycolonitrile, provenant de la transestérification du cyanoester par l'isopropanolate présent dans le milieu.

Afin de mieux comprendre ce résultat, l'expérience évoquée plus haut (voir paragraphe III.1 schéma **III-19**) consistant à ajouter $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ à une solution de cyanoester sans ajouter EtMgBr a été réalisée avec le cyanoester **III.1o** (schéma **III-25**). Le cyanoester **III.1o** a été totalement converti en ester **III.5o** au bout de 45 minutes de contact avec $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. Cette

réactivité pourrait être expliquée par une complexation du titane impliquant l'atome d'azote et le groupement carbonyle, activant ce dernier et favorisant ainsi la transestérification.

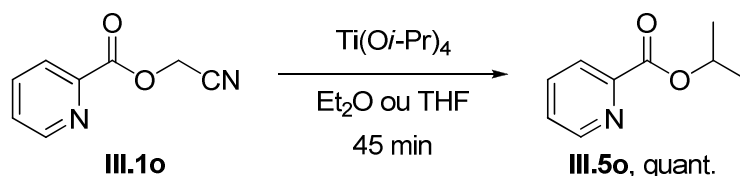


Schéma **III-25**. Transestérification de **III.1o**

Lors de l'essai précédent (entrée 1), le réactif de Grignard a donc été ajouté sur une solution d'ester **III.5o** contenant du titane. Une réaction de Kulinkovich ou bien une addition directe du réactif de Grignard sur l'ester étaient alors susceptibles de se produire, mais les composés correspondant à ces transformations n'ont pas été détectés. Il est donc probable qu'après l'ajout de $Ti(Oi-Pr)_4$ sur le cyanoester **III.1o**, le titane se trouve dans une forme permettant la transméallation avec le réactif de Grignard mais pas la formation d'un complexe oléfinique.

Dans une tentative de limiter la formation de l'ester **III.5o**, nous avons effectué la réaction de formation des 1,4-dicétones en additionnant le cyanoester **III.1o** sur un mélange de $Ti(Oi-Pr)_4$ et de bromure d'éthylmagnésium à $-78\text{ }^{\circ}C$ (entrée 2). De même qu'avec les conditions de référence, l'ester **III.5o** a été obtenu exclusivement.

Si la transestérification du cyanoester **III.1o** est due à une complexation du titane par le groupement carbonyle assistée par l'atome d'azote, ce phénomène devrait être perturbé par l'éloignement de l'atome d'azote dans le cas du cyanoester **III.1p** (3-pyridinyl), et encore plus dans le cas du cyanoester **III.1q** (4-pyridinyl).

Lorsque le cyanoester **III.1p** est mis en réaction dans l'éther (entrée 3), l'ester **III.5p** ne représente que 12% du brut réactionnel : la transestérification a bien été défavorisée. Cependant, la forte proportion d'oxoester **III.4p** et la présence du cyanoester dans le brut ne permettent pas d'obtenir un rendement correct en 1,4-dicétone. L'utilisation du THF comme solvant de la réaction (entrée 4) améliore la réactivité du cyanoester, ce qui implique une augmentation du rendement isolé en 1,4-dicétone **III.2p** mais aussi de la proportion en ester **III.5p**.

En considérant ce résultat et l'hypothèse avancée plus haut, la transestérification du cyanoester **III.1q** devrait être comparable à celle du substrat de référence **III.1a**. Contrairement à cette prévision et même si la dicétone **III.2q** est présente à 30%, la proportion en ester **III.5q** dans le brut réactionnel (entrée 5) s'est avérée supérieure à celle observée pour l'ester **III.5p**. D'autre part, lorsque l'éther est remplacé par le THF (entrée 6), l'ester **III.5q** est le produit majoritaire de la réaction.

L'hypothèse d'une complexation du titane assistée par l'azote n'a donc pas pu être vérifiée, et l'origine de la réactivité singulière des cyanoesters substitués par un groupement pyridinyle reste à expliquer.

Nous avons voulu savoir si des substituants comportant un atome d'oxygène ou de soufre perturberaient la réaction de façon aussi importante que les groupements pyridinyles.

La dicétone **III.2r** substituée par un furane (entrée 7) a été obtenue avec un rendement modeste de 36%, principalement en raison de la faible réactivité du cyanoester correspondant **III.1r** (78% de conversion) et de la formation des sous-produits **III.4r** et **III.5r**.

Lors de la réaction impliquant le cyanoester **III.1s**, comportant un groupement thiophène (entrée 8), le cyanoester est présent en quantité non négligeable dans le brut et la proportion en 1,4-dicétone est inférieure à celle de référence. Cependant, la séparation plus facile de la dicétone des autres constituants du brut réactionnel a permis d'isoler la 1,4-dicétone **III.2s** avec un rendement correct de 65%.

La synthèse d'une 1,4-dicétone ou d'un aminocyclopropane comportant un substituant L-proline, acide aminé énantio pur et peu coûteux, possède un intérêt certain. Ainsi, le cyanoester **III.1t** dérivé de la L-proline protégée par un groupement Boc a été testé comme substrat de la réaction dans l'éther (entrée 9) puis dans le THF (entrée 10). Les bruts réactionnels obtenus se sont avérés difficiles à interpréter, et n'ont pas permis de calculer les proportions des différents produits. Pour les deux réactions, l'aminocyclopropane **III.3t** a été isolé en plus grande quantité que la dicétone **III.2t** avec cependant de faibles rendements.

IV.2 - Variation de la substitution en α de la fonction nitrile

L'utilisation de cyanoesters possédant un substituant en position α de la fonction nitrile permettrait d'obtenir des 1,4-dicétones substituées sur la chaîne hydroxyméthyle. Afin de vérifier si la présence d'un substituant en cette position est compatible avec la réaction de formation des 1,4-dicétones, les cyanoesters **III.1u** et **III.1v** ont été préparés par la méthode de Effenberger²⁶ avec des rendements de 66 et 85% (schéma **III-26**).

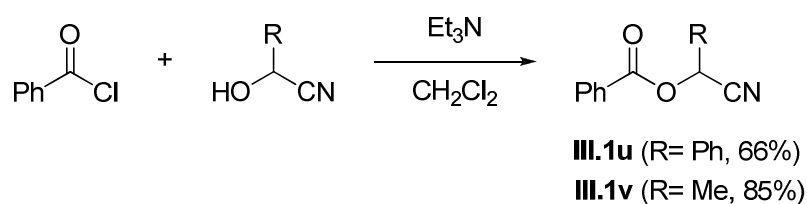
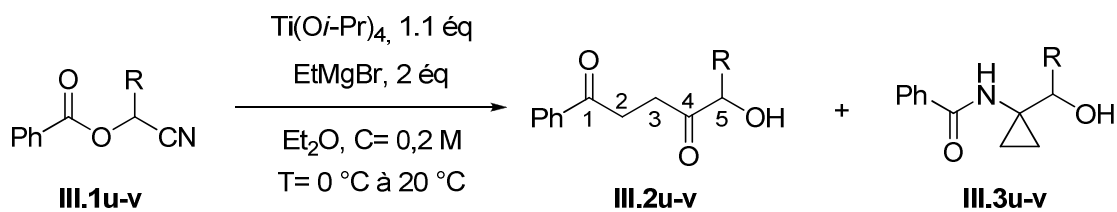


Schéma **III-26**

Ils ont ensuite été soumis aux conditions optimisées de formation des 1,4-dicétones (tableau **III-8**).



entrée	1,4-dicétones formées		ratio III.2 / III.3	rdt isolé en III.2 (%)
1		III.2u	82/18	35
2		III.2v	nd*	56

*nd : non-déterminé

Tableau **III-8**. 1,4-dicétones comportant un substituant en position 5

²⁶ Effenberger, F. *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1609.

La 1,4-dicétone **III.2u** substituée en position 5 par un groupement phényle (entrée 1) a pu être synthétisée à partir du cyanoester correspondant avec une proportion par rapport à l'aminocyclopropane légèrement plus faible que celle de référence et un rendement isolé de 35%. Toutefois, cette valeur est probablement inférieure au véritable rendement car la 1,4-dicétone **III.2u** subit une dégradation assez rapide même après isolement.

Dans le cas d'un substituant méthyle (entrée 2), le rendement en 1,4-dicétone **III.2v** obtenu est semblable à celui observé sans substituant.

Nous en avons déduit que le système réactionnel n'est pas perturbé par la présence d'un substituant en α du nitrile. Il est donc possible de synthétiser des 1,4-dicétones substituées en position 5 sans conséquence majeure sur les résultats obtenus, ce qui permet l'accès au motif 5-hydroxypentan-1,4-dione 1,5-disubstituée.

Dans le but de sonder les limites de la réaction, nous avons voulu savoir si un éloignement des fonctions ester et nitrile dans le cyanoester de départ empêcherait ou non la formation d'une 1,4-dicétone. Ainsi le cyanoester **III.6**, comportant un atome de carbone de plus que **III.1a**, a été synthétisé par la méthode de Effenberger avec un rendement de 76% puis mis en réaction dans l'éther et dans le THF (schéma **III-27**).

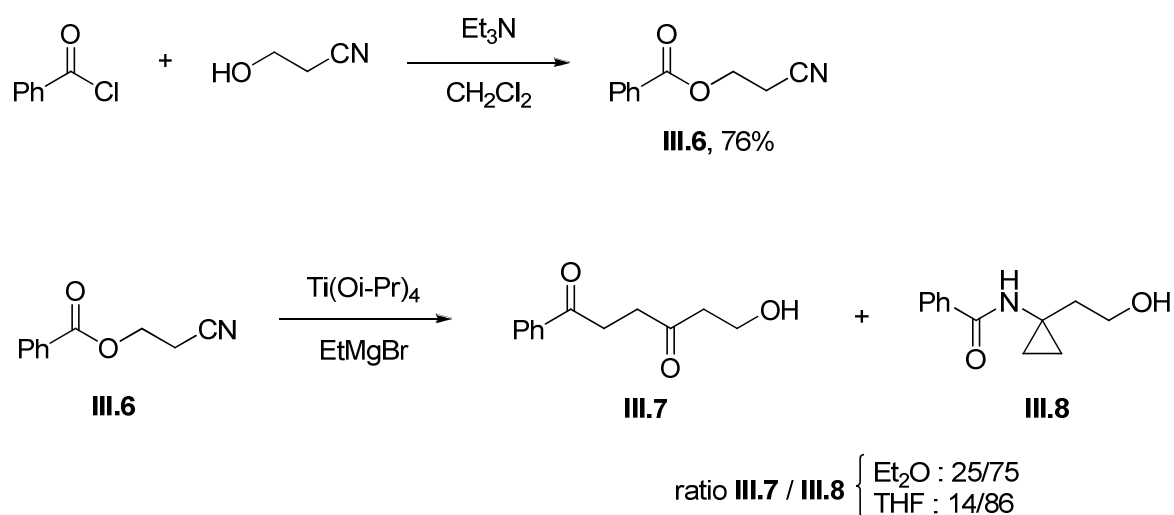


Schéma **III-27**. Utilisation du cyanoester **III.6**

Le brut réactionnel obtenu est un mélange de la 1,4-dicétone **III.7** et de l'aminocyclopropane **III.8**, présents dans des proportions respectives de 25/75 dans l'éther et de 14/86 dans le THF (à noter que ces deux composés n'ont pas pu être séparés par

chromatographie sur gel de silice). L'attaque de la fonction nitrile puis de la fonction ester par le complexe de titane a donc été défavorisée par l'augmentation de la distance entre ces deux centres électrophiles, et la double attaque nucléophile sur la fonction nitrile est devenue majoritaire. Ce résultat appuie l'hypothèse d'un mécanisme intramoléculaire, car une réaction intermoléculaire entre le complexe de titane et la fonction ester n'aurait probablement pas été influencée par la présence d'un carbone supplémentaire sur le cyanoester.

IV.3 - Variation du réactif de Grignard

Enfin, il serait possible d'introduire un substituant en position 2 ou 3 d'une 1,4-dicétone en employant des réactifs de Grignard à chaîne alkyle plus longue que éthyle, qui permettent d'obtenir les titanacyclopropanes substitués **A** (schéma **III-28**). L'insertion de la fonction nitrile du cyanoester **III.1a** dans ces complexes serait susceptible de produire les intermédiaires **B** et **C**, dont l'évolution conduirait à la formation d'une 1,4-dicétone substituée en position 2 dans le cas de l'intermédiaire **B** et en position 3 dans le cas de l'intermédiaire **C**

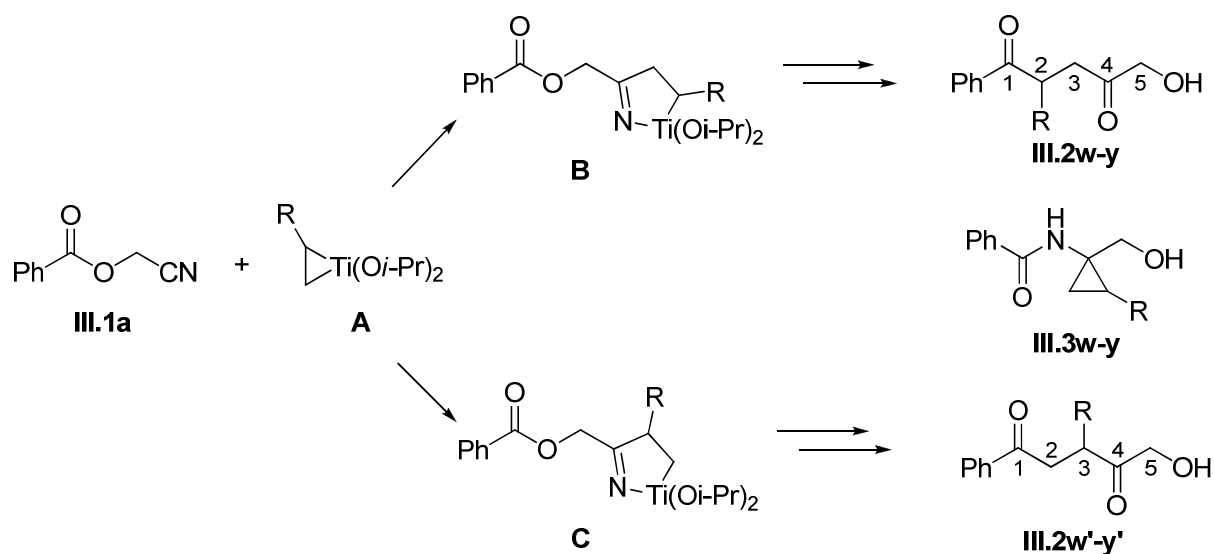


Schéma **III-28**. Obtention de 1,4-dicétones substituées en position 2 ou 3

La réaction de formation des 1,4-dicétones a donc été effectuée sur le cyanoester **III.1a** en utilisant plusieurs réactifs de Grignard conduisant à des titanacyclopropanes substitués (tableau **III-9**).

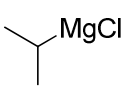
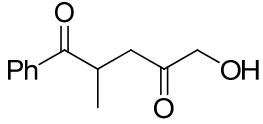
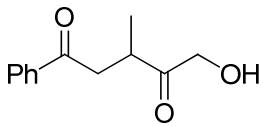
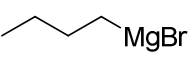
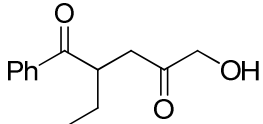
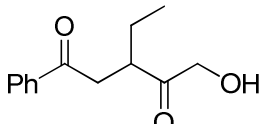
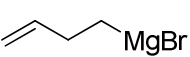
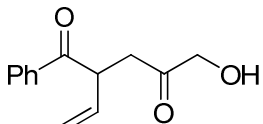
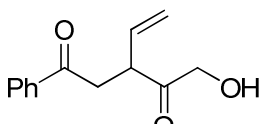
entrée	réactif de Grignard utilisé	1,4-dicétone formée	ratio III.2 / III.3	rdt isolé en III.2 (%)
1		 III.2w	78/22	40
		 III.2w'	-	-
2		 III.2x	72/28	30
		 III.2x'	-	-
3		 III.2y	-	30
		 III.2y'	-	-

Tableau **III-9**. 1,4-Dicétones comportant un substituant en position 2 ou 3

Pour l'ensemble des réactifs de Grignard testés, un seul des deux régioisomères des 1,4-dicétones attendus a été détecté dans le brut réactionnel. Les analyses HSQC et HMBC des 1,4-dicétones obtenues ont permis de déterminer que les substituants provenant des différents réactifs de Grignard employés sont placés en position 2, ce qui correspond à une formation *via* l'intermédiaire **B**.

A noter que la proportion dans le brut des aminocyclopropanes **III.3w** et **III.3x** par rapport aux 1,4-dicétones correspondantes est supérieure à celle de leur équivalent non

substitué (le ratio **III.2y** / **III.3y** n'a pas pu être calculé), et que les 1,4-dicétones **III.2w-y** ont été isolées avec des rendements très inférieurs à celui de la 1,4-dicétone non substituée **III.2a**.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'absence du régioisomère substitué en position 3 (schéma **III-29**).

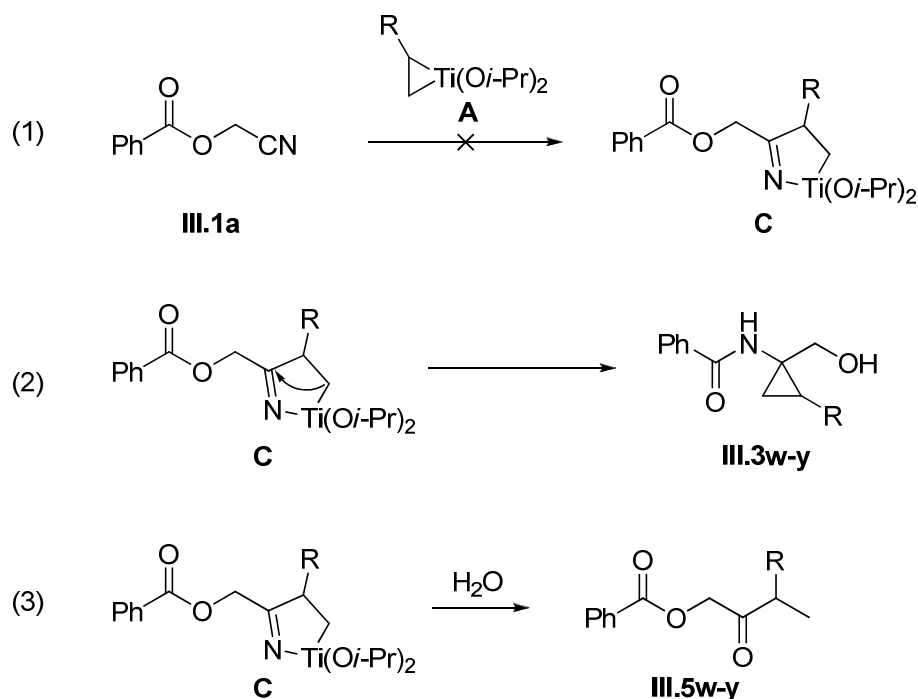


Schéma **III-29**. Origines possibles de la présence d'un seul régioisomère

a – Il est possible que l'intermédiaire **C**, précurseur du régioisomère substitué en position 3, n'ait pas été formé lors de la réaction (équation 1). Ceci impliquerait une insertion régiosélective du nitrile dans le métallacycle, du côté le moins encombré. Cette hypothèse n'explique cependant pas le faible rendement obtenu pour les 1,4-dicétones **III.2w-y**.

b – Il est possible qu'il existe une différence de réactivité entre l'intermédiaire **B** et l'intermédiaire **C**. Ce dernier serait incapable d'évoluer vers la 1,4-dicétone **III.2** mais pourrait donner le cyclopropane **III.3** (équation 2) et/ou le produit d'hydrolyse **III.5** (équation 3).

A l'heure actuelle, il n'a pas été possible de trancher entre ces deux hypothèses.

Comme nous avons pu le voir, cette méthode permet l'obtention de 1,4-dicétones substituées en position 5 ou en position 2, en employant respectivement un cyanoester substitué en α de la fonction nitrile ou un réactif de Grignard approprié. Nous avons alors envisagé que l'utilisation combinée de ces deux types de substitutions pourrait donner accès à des 1,4-dicétones substituées à la fois en position 2 et 5 (schéma **III-30**).

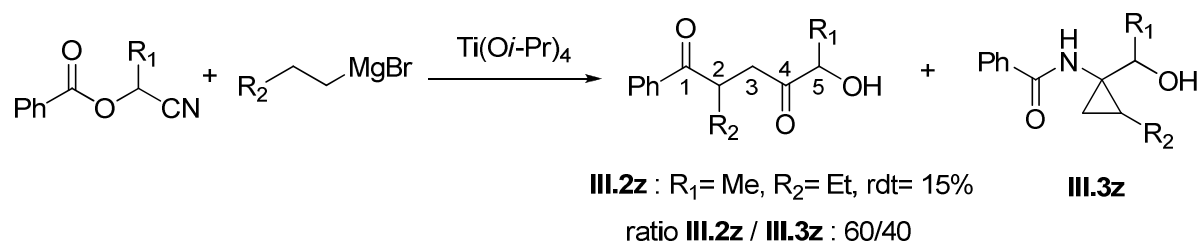


Schéma **III-30**. Obtention d'une 1,4-dicétone disubstituée en position 2 et 5

Le cyanoester **III.1v** ($R_1 = \text{Me}$) a donc été soumis aux conditions de formation des 1,4-dicétones avec le bromure de butylmagnésium ($R_2 = \text{Et}$) comme réactif de Grignard. Le brut réactionnel obtenu s'est avéré difficile à exploiter : il a permis de déterminer que le ratio molaire **III.2z** / **III.3z** était de 60/40, mais pas le ratio diastéréomérique avec lequel **III.2z** a été obtenue. Il n'a pas été possible d'obtenir une fraction pure de **III.2z**, mais son rendement a pu être estimé à 15%.

La formation de 1,4-dicétones substituées en position 2 et 5 semble donc possible, mais difficile. Cette tendance reste à confirmer par d'autres tentatives de synthèse de 1,4-dicétones disubstituées.

V - Elaboration d'une proposition de mécanisme réactionnel

V.1 - Discussion des étapes du mécanisme

La formation d'une 1,4-dicétone à partir d'un cyanoester et d'un complexe de titane est totalement inattendue et implique une réactivité sans précédent dans la littérature. Plusieurs résultats obtenus lors de l'étude présentée dans ce chapitre ont fourni des indices sur le fonctionnement de la réaction, sur lesquels nous nous sommes appuyés pour élaborer une proposition de mécanisme.

Tout d'abord, il est vraisemblable que l'insertion du nitrile dans le métallacyclopropane soit favorisée par rapport à l'insertion de la fonction ester, conduisant à l'intermédiaire **A** (schéma **III-31**). En effet, des travaux de l'équipe ont montré que les nitriles sont plus réactifs que les esters vis-à-vis des titanacyclopropanes (voir partie I paragraphe IV.3.a).²⁷ De plus, la présence dans les bruts de réaction de l'oxoester **III.4** s'expliquerait tout à fait par l'hydrolyse de l'intermédiaire **A**. Enfin, une réactivité sur l'ester conduirait inévitablement à la formation de cyclopropanol (réaction de Kulinkovich), produit qui n'a jamais été observé.

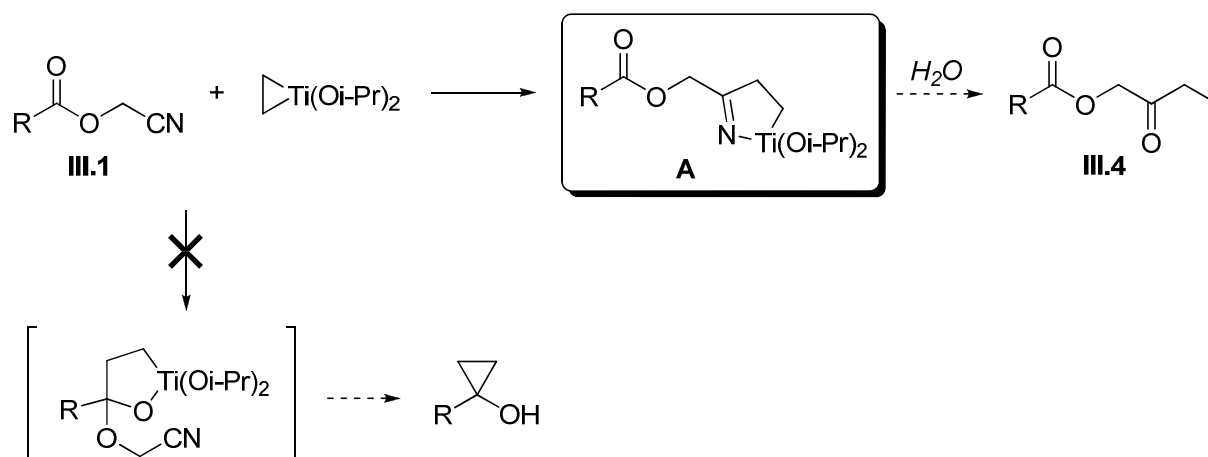


Schéma **III-31**. Etape d'insertion

L'étape suivante, conduisant à la formation de la deuxième liaison carbone-carbone, est plus troublante. En effet, dans l'intermédiaire **A**, l'addition du carbone lié au titane sur le carbonyle de l'ester est difficilement envisageable, car elle conduirait à la formation d'un intermédiaire bicyclique **B** aux angles de liaisons très improbables (schéma **III-32**). Une

²⁷ Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2003**, 265.

possibilité serait l'ouverture préalable du métallacycle, pouvant permettre plus de liberté conformationnelle. Les alcoolates de magnésium libérés au cours de la formation du titanacyclopropane pourraient jouer ce rôle. Dans ces conditions, le carbone nucléophile pourrait s'additionner sur le carbonyle voisin. La nature du métal lié au carbone pourrait être soit le titane, soit le magnésium.

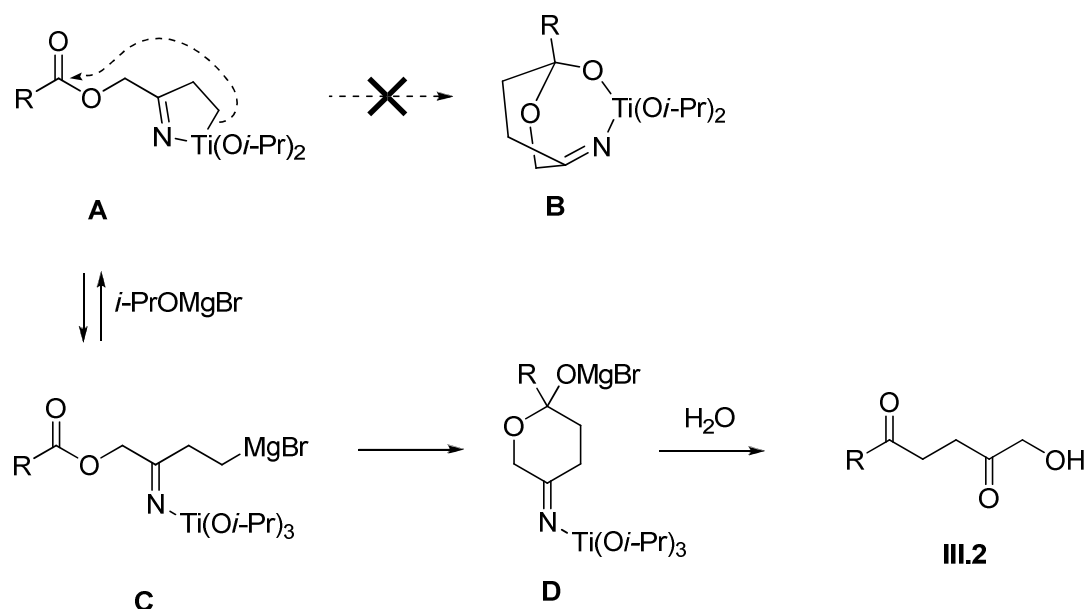


Schéma III-32. Les étapes d'ouverture du métallacycle et d'addition intramoléculaire

Cette proposition est séduisante, car elle permet aussi d'expliquer la formation des cyclopropylamines à partir des nitriles. Si la formation de 1,4-dicétones impose l'ouverture du métallacycle, cette ouverture peut aussi être envisagée pour la formation des cyclopropylamines.

La réactivité des cyanoesters pourrait donc se résumer à une différence de réactivité entre deux sites électrophiles (schéma III-33) :

- le carbonyle de l'ester, conduisant aux 1,4-dicétones, via l'intermédiaire **D**,
- l'imine métallée, conduisant aux cyclopropanes, via l'intermédiaire **E**.

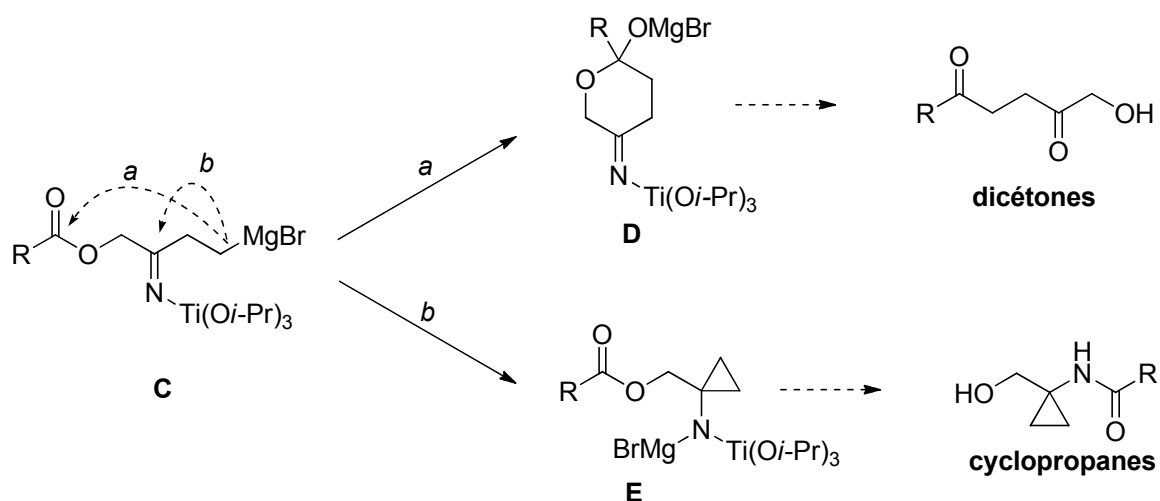


Schéma **III-33**. Sélectivité dans la cyclisation

Nous avons vu dans les exemples précédents que dès que la fonction carbonyle de l'ester se trouvait moins accessible (encombrement stérique ou allongement de la chaîne), la proportion de cyclopropane devenait plus importante. Ces résultats confortent l'hypothèse proposée.

Enfin, nous avons voulu savoir si l'intermédiaire **E**, provenant de l'ouverture de l'espèce cyclique **D**, était le précurseur direct de la 1,4-dicétone avant hydrolyse (schéma **III-34**).

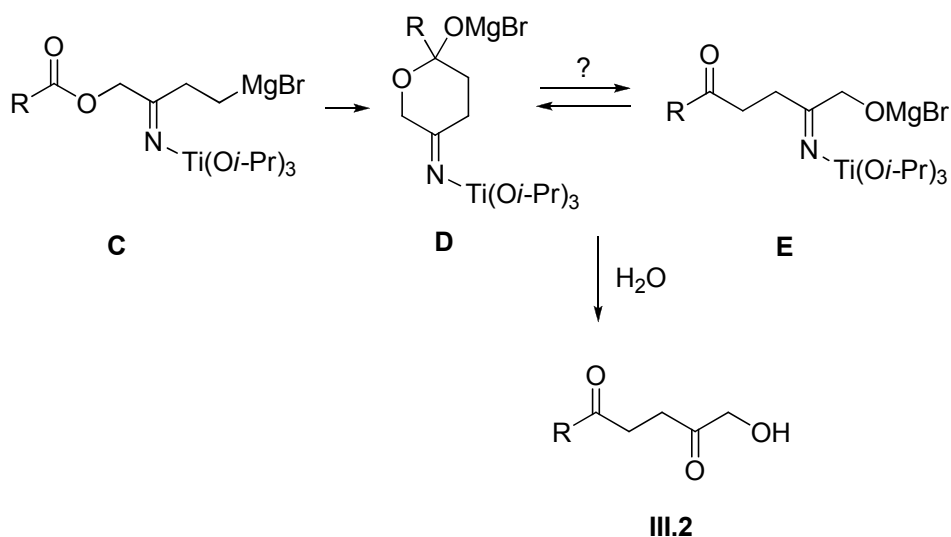


Schéma **III-34**. Mécanisme comportant un intermédiaire **E** électrophile

Dans ce cas, la réaction ne serait pas compatible avec l'ajout d'un excès de réactif de Grignard, qui attaquerait probablement la fonction cétone de l'intermédiaire **E** pour donner des produits d'addition. Cependant, lors de la réaction mettant en jeu trois équivalents de réactif de Grignard (entrée 3, tableau **III-1**), la 1,4-dicétone **III.2a** a été obtenue avec un rendement correct de 46%. Ceci suppose que le précurseur de la 1,4-dicétone avant hydrolyse ne présente pas de centre électrophile mais comporte une forme masquée de cétone, il ne peut donc pas s'agir de l'intermédiaire **E**. En revanche l'intermédiaire cyclique **D** correspond à cette description. En effet, cet intermédiaire ne comporte pas de fonction susceptible d'être attaquée par un réactif de Grignard. Nous en avons déduit que l'intermédiaire **D** est le précurseur direct de la 1,4-dicétone avant hydrolyse, dernier intermédiaire du mécanisme réactionnel.

Toutefois, tout ce mécanisme n'est valable que si la réaction s'effectue de manière intramoléculaire, c'est à dire que les fragments ester et nitrile proviennent de la même molécule. Il est donc important de vérifier si le mécanisme s'effectue de manière intramoléculaire.

V.2 - Le mécanisme a-t-il un caractère intermoléculaire ?

Les résultats obtenus lors de l'étude l'influence de la concentration (entrée 2 et 3, tableau **III-3**) et de l'utilisation du cyanoester **III.6** (schéma **III-27**) vont dans le sens d'une réactivité plutôt intramoléculaire. Cependant, il est également envisageable que le carbone nucléophile de l'intermédiaire **A** (ou **C**) puisse réagir avec la fonction ester d'une autre molécule de façon intermoléculaire.

Afin de déterminer si une telle réactivité intermoléculaire intervient dans le mécanisme, nous avons effectué la réaction de formation des 1,4-dicétones à partir d'un mélange équimolaire de deux cyanoesters différemment substitués (schéma **III-35**).

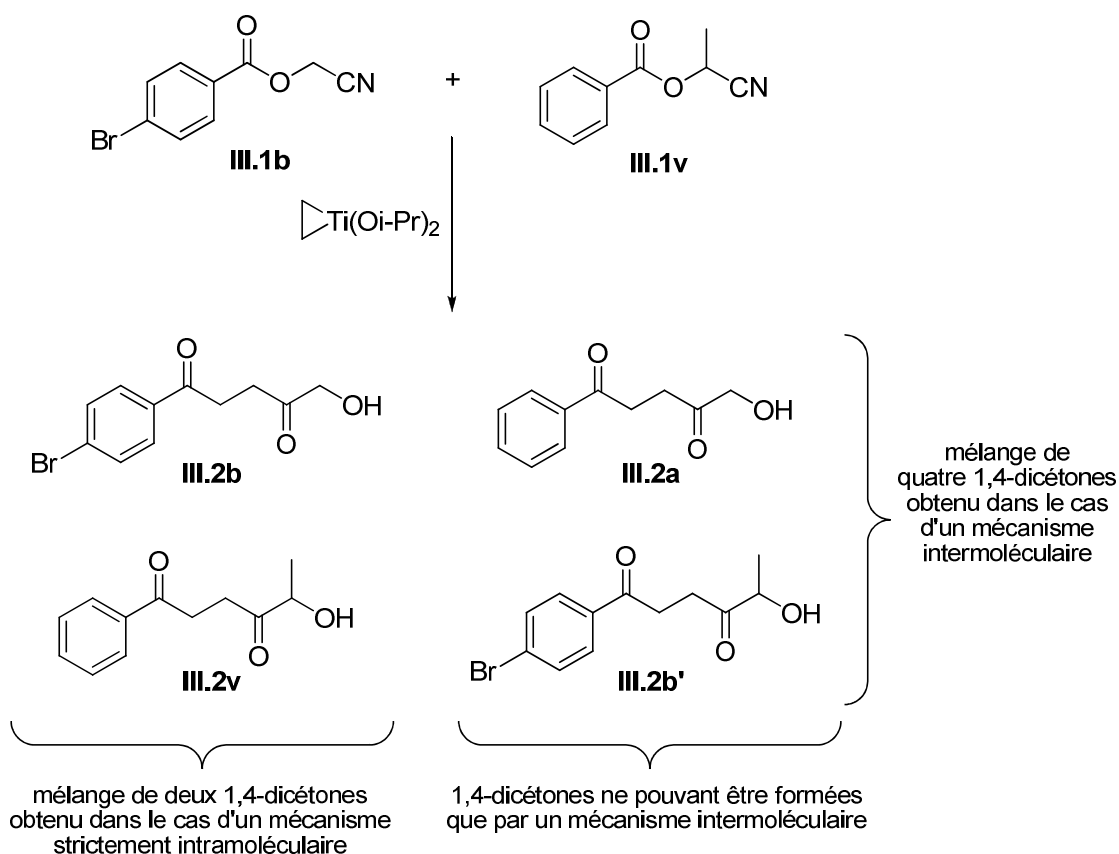


Schéma **III-35**

Dans le cas d'un mécanisme strictement intramoléculaire, le cyanoester **III.1b** fournira la 1,4-dicétone **III.2b** et le cyanoester **III.1v** la 1,4-dicétone **III.2v**, et le mélange obtenu sera composé de ces deux seules 1,4-dicétones. Si des réactions intermoléculaires se produisent, l'intermédiaire issu du cyanoester **III.1b** pourra attaquer la fonction ester soit d'une autre molécule de **III.1b** pour produire la 1,4-dicétone **III.2b**, soit d'une molécule de cyanoester **III.1v**, conduisant alors à la formation de la 1,4-dicétone **III.2a**. De même, l'intermédiaire issu du cyanoester **III.1v** pourra fournir les 1,4-dicétones **III.2v** et **III.2b'**.

Ainsi, dans le cas d'un mécanisme intermoléculaire le mélange obtenu après réaction sera composé des quatre 1,4-dicétones **III.2b**, **III.2v**, **III.2b'** et **III.2a**.

C'est donc la présence ou l'absence des 1,4-dicétones **III.2b'** et **III.2a** qui permettra d'affirmer que le mécanisme est respectivement intermoléculaire ou intramoléculaire.

Les composés attendus ayant des structures voisines, les analyses RMN n'ont pas permis de déterminer avec certitude si les 1,4-dicétones **III.2b'** et **III.2a** ont été formées ou non, la détection des composés présents dans le mélange a donc été effectuée par HPLC sur un

appareil Waters: AllianceTM 2690. Les analyses ont été faites avec une colonne ALLTIMA C18 5U de marque Alltech. L'éluant utilisé est un mélange méthanol / eau en gradient de 50/50 à 100/0 en 15 min puis du méthanol pur pendant 15 min, avec un débit constant de 0.2 mL/min. La longueur d'onde de détection est 254 nm.

Tout d'abord, les temps de rétention des quatre 1,4-dicétones susceptibles de se former ont été déterminés afin de pouvoir les identifier dans le mélange, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau **III-10**. En référence, la 1,4-dicétone **III.2b'** a été synthétisée à partir du 4-bromobenzoate de cyanoéthyle par la méthode habituelle avec 44% de rendement.

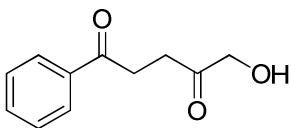
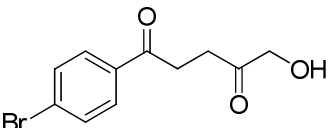
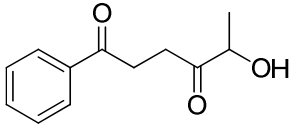
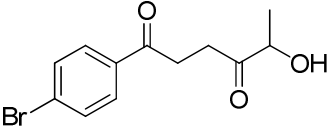
1,4-dicétones	t_r (min)	1,4-dicétones	t_r (min)
 III.2a	4.86	 III.2b	9.92
 III.2v	6.82	 III.2b'	11.27

Tableau **III-10**. Temps de rétention des quatre 1,4-dicétones attendues

Dans le but de faciliter l'interprétation, l'analyse d'un mélange des ces quatre composés a ensuite été effectuée. Enfin, le brut réactionnel obtenu lors de la réaction décrite dans le schéma **III-35** a été purifié et la fraction comportant les 1,4-dicétones a été analysée (figure **III-2**).

Le chromatogramme de la réaction ne comporte que deux pics, dont les temps de rétention permettent d'identifier les composés correspondant : il s'agit des 1,4-dicétones **III.2v** et **III.2b**. Ainsi, les 1,4-dicétones **III.2a** et **III.2b'** n'ont pas été formées lors de la réaction, ce qui nous permet d'affirmer que le mécanisme de formation des 1,4-dicétones est strictement intramoléculaire.

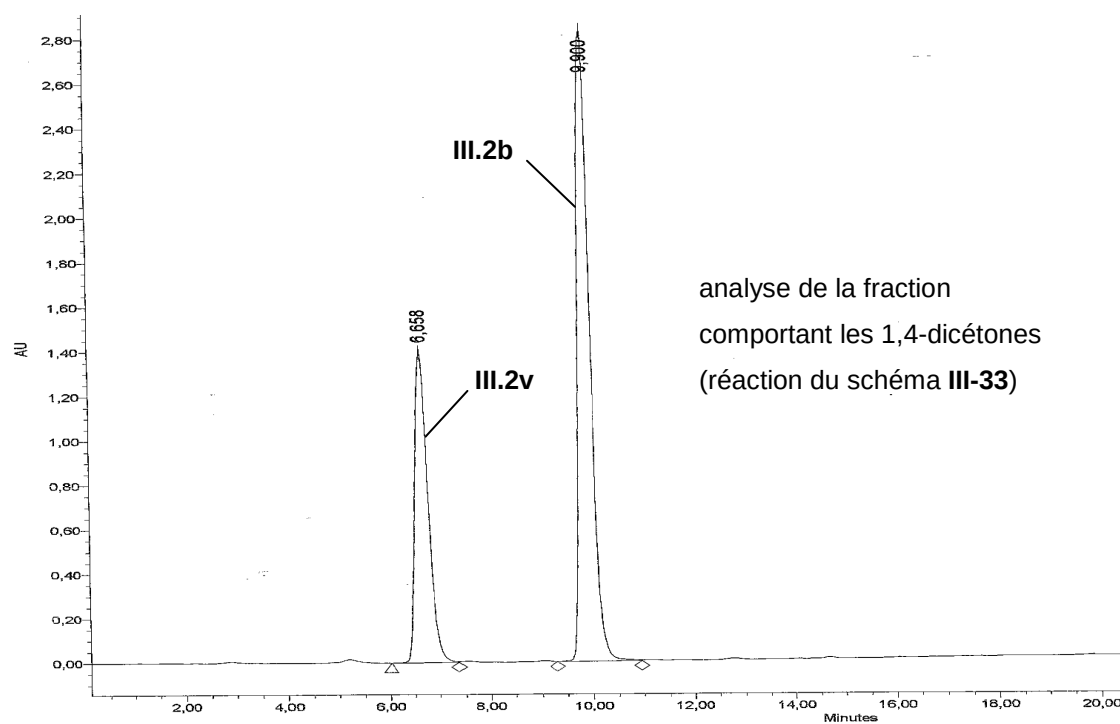
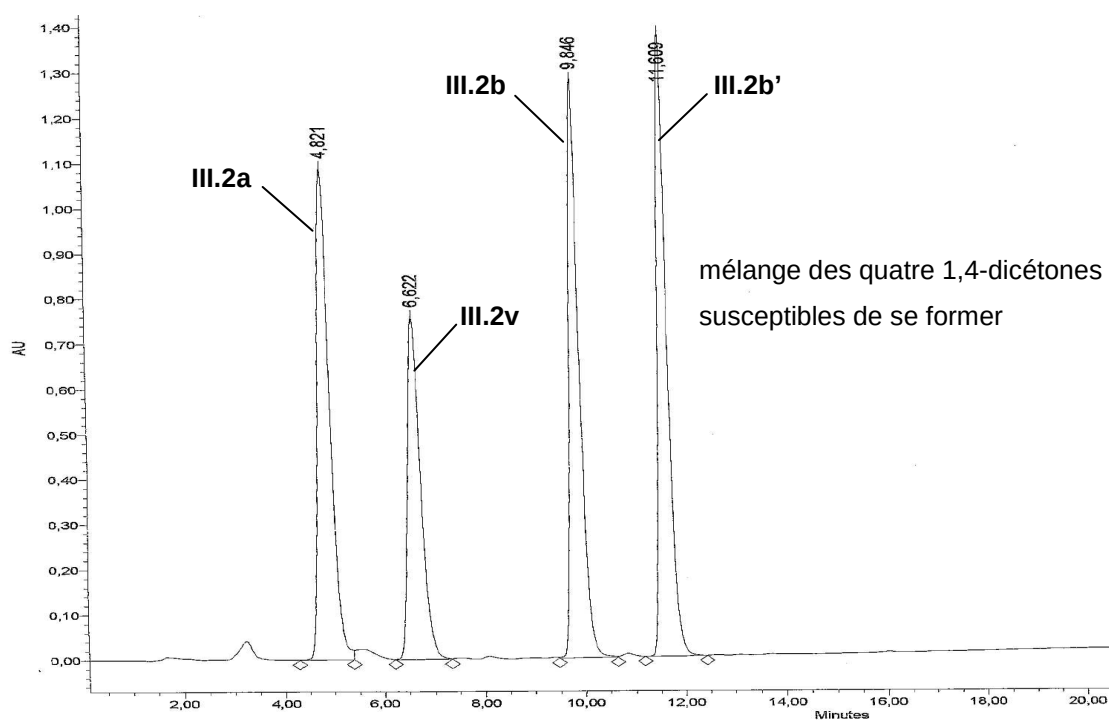


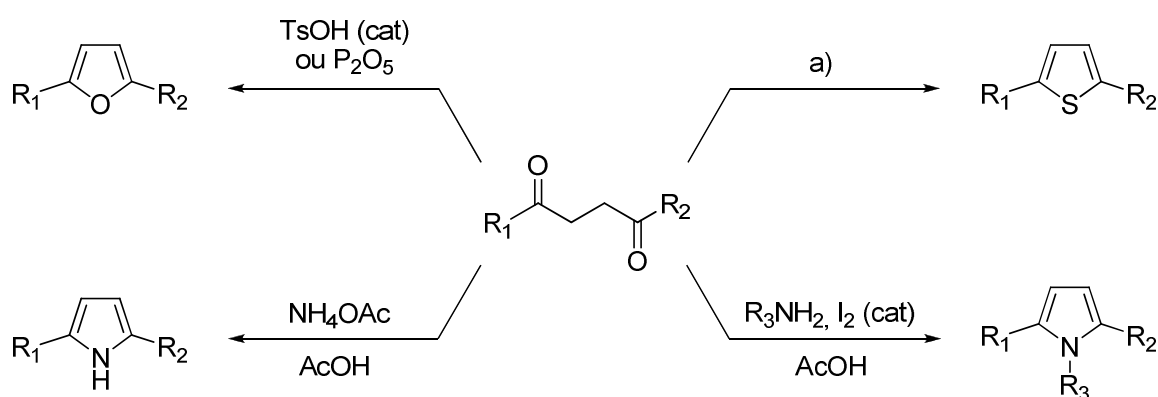
Figure III-2. Comparaison par HPLC d'un mélange des 1,4-dicétones attendues
et du mélange obtenu

VI - Cyclisation des 1,4-dicétones

VI.1 - Formation de furanes, thiophènes et pyrroles

VI.1.a - Méthodes couramment employées dans la littérature

Une des applications principales des γ -dicétones est l'accès à des hétérocycles insaturés à cinq chaînons présentant différents degrés de substitution. Notamment, les furanes, les thiophènes et les pyrroles sont couramment obtenus à partir des γ -dicétones par des méthodes dérivées des synthèses de Paal-Knorr (schéma **III-36**).²⁸



a) réactif de Lawesson*, PhCH_3 ou P_2S_5 , NaHCO_3 ou H_2S , HCl , EtOH

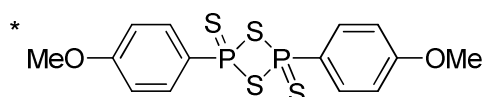


Schéma **III-36**. Conditions d'obtention d'hétérocycles insaturés à partir d'une γ -dicétone

La cyclisation d'une γ -dicétone en furane est classiquement effectuée par réaction avec du pentoxyde de phosphore²⁹ ou une quantité catalytique d'acide *p*-toluène-sulfonique³⁰ au reflux du benzène ou du toluène.

Les pyrroles sont formés par addition d'une amine primaire sur la γ -dicétone, éventuellement en présence d'acide acétique.³¹ Des pyrroles ne comportant pas de substituant

²⁸ (a) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2863. (b) Paal, C. *Chem. Ber.* **1885**, 367.

²⁹ Yuguchi, M.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 908.

³⁰ (a) Sasaoka, M.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 368. (b) Chochois, H.; Sauthier, M.; Maerten, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11740.

³¹ Patterson, J. M.; Soedigdo, S. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2057.

sur l'azote sont obtenus lorsque de l'acétate d'ammonium est utilisé à la place d'une amine primaire.³² Ces réactions peuvent se produire dans une gamme assez large de solvants (benzène, toluène, AcOH, THF, acétonitrile, etc.), y compris l'amine primaire elle-même.³³ Dans certains cas, l'ajout de diiode permet de catalyser la réaction.³⁴

La méthode de choix pour synthétiser un thiophène à partir d'une γ -dicétone est l'utilisation du réactif de Lawesson au reflux du toluène.³⁵ Il est également possible d'effectuer cette transformation par réaction avec P_2S_5 en présence de $NaHCO_3$ ³⁶ ou bien avec H_2S en présence de HCl dans l'éthanol à basse température.³⁷ Cependant, l'emploi de P_2S_5 implique parfois la formation de sous-produits (notamment de furanes), et la manipulation de H_2S et HCl gazeux rend la dernière méthode plus difficile à mettre en œuvre que les précédentes.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que des cyclisations de γ -dicétones en furanes^{38, 39} et en pyrroles^{39, 40} ont pu être effectuées *via* irradiation micro-ondes avec des temps de réaction inférieurs à 5 minutes et dans des conditions plus douces qu'en voie thermique.

VI.1.b - Résultats obtenus

Nous avons tout d'abord tenté d'obtenir un furane à partir de la 1,4-dicétone **III.2a**. Les essais menés en présence de P_2O_5 (2 équivalents) ou de $TsOH$ (0.2 équivalent) au reflux du toluène ont abouti à la dégradation de la 1,4-dicétone. Le même résultat a été obtenu en effectuant la réaction avec $TsOH$ à plus basse température (60°C). L'ajout de tamis moléculaire et d'une plus grande quantité de $TsOH$ dans le milieu afin de faciliter la cyclisation n'ont pas permis d'améliorer la réactivité. A l'inverse, aucune réaction n'a été observée lors du chauffage de la 1,4-dicétone **III.2a** en présence de $TsOH$ au reflux du THF.

³² Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6924.

³³ Szakal-Quin, G.; Graham, G.; Millington, D. S.; Maltby, D. A.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 621.

³⁴ Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 213.

³⁵ Shridhar, D. R.; Jogibhukta, M.; Shanthan Rao, P.; Handa, V. K. *Synthesis* **1982**, 1061.

³⁶ Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* **1973**, 149.

³⁷ Duus, F. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2817.

³⁸ Prakash Rao, H. S.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5392.

³⁹ Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 389.

⁴⁰ (a) Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3957. (b) Ruault, P.; Pilard, J. F.; Touaux, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Synlett* **1994**, 935.

La mise en réaction de **III.2a** avec 20 équivalents de benzylamine a permis de synthétiser le *N*-benzylpyrrole **III.9** avec 47% de rendement au bout de deux jours d'agitation à 60 °C dans le toluène (schéma **III-37**). Une tentative de diminution à 1.5 équivalents de la quantité de benzylamine introduite a conduit à la dégradation de la 1,4-dicétone.

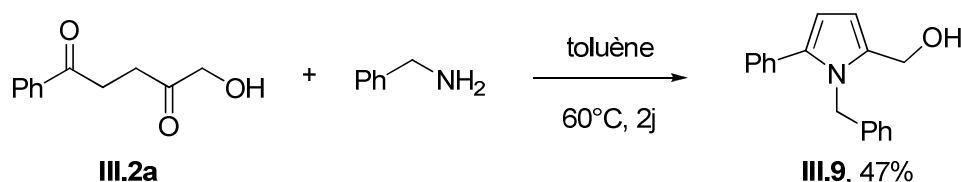


Schéma **III-37**

Enfin, la cyclisation de la 1,4-dicétone **III.2a** en thiophène *via* le réactif de Lawesson dans le toluène a été testée. Le milieu réactionnel a tout d'abord été maintenu à 60°C, aucune évolution n'a alors pu être détectée. En revanche, l'augmentation de la température au reflux du toluène a mené, là encore, à la dégradation du substrat. Lors de l'essai effectué au reflux du THF l'ajout de quatre équivalents de réactif de Lawesson a été nécessaire pour observer une conversion de la 1,4-dicétone, et le produit détecté en faible proportion dans la RMN ¹H du brut réactionnel n'a pas pu être correctement purifié en raison de la grande quantité de sous-produits générés par l'excès de réactif de Lawesson.

De façon générale, la 1,4-dicétone **III.2a** ne semble pas être un substrat convenant à la préparation d'hétérocycles insaturés à cinq chaînons. Il est important de noter que dans l'ensemble de la littérature consultée au cours de notre étude, aucune des γ -dicétones utilisées pour former les hétérocycles ne comporte de fonction alcool libre. Nous supposons donc que la présence de cette fonction sur les 1,4-dicétones synthétisées, qui participe à rendre notre méthode originale, est également la cause de leur manque de stabilité dans les réactions de cyclisation étudiées. Des essais effectués sur une 1,4-dicétone dont la fonction alcool serait protégée permettraient de vérifier cette hypothèse.

La valorisation des 1,4-dicétones n'étant pas une de nos priorités majeures, nous n'avons pas pris le temps de tester toutes les méthodes de cyclisation des γ -dicétones proposées dans la littérature. Notamment, l'ajout d'acide acétique et/ou de diiode lors de la synthèse de pyrroles pourrait conduire à une augmentation du rendement ainsi qu'à une diminution de la quantité d'amine nécessaire et du temps de réaction. Il serait également intéressant de tester

l'emploi de P_2S_5 / $NaHCO_3$ pour la formation de thiophènes. Enfin, une synthèse de furanes assistée par micro-ondes permettrait peut-être d'éviter la dégradation de la 1,4-dicétone.

VI.2 - Formation de cyclopenténones

Comme discuté ci-dessus, nous avons envisagé de protéger la fonction hydroxyle de la dicétone **III.2a** pour s'affranchir des problèmes susceptibles d'être liés à cette fonction. Notre choix s'est orienté vers la formation de l'éther de benzyle (schéma **III-38**). Dans les conditions utilisées (NaH , $BnBr$), nous avons pu observer l'apparition puis la disparition de plusieurs intermédiaires successifs par suivi CCM et 1H RMN. Au bout de cinq jours d'agitation à température ambiante dans le THF la cyclopenténone benzylée **III.10** a été isolée avec 51% de rendement, et la 1,4-dicétone protégée attendue n'a pas été détectée.

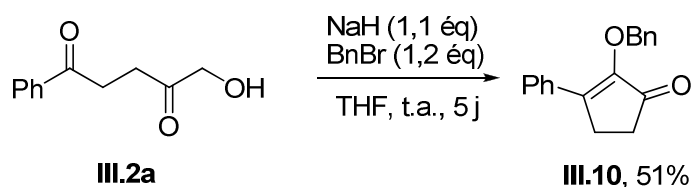


Schéma **III-38**

Les γ -dicétones sont connues pour subir une aldolisation-crotonisation intramoléculaire en milieu basique (KOH , $NaOEt/EtOH$, $NaOH$) aboutissant à la formation de cyclopenténones (schéma **III-39**).^{18, 41}

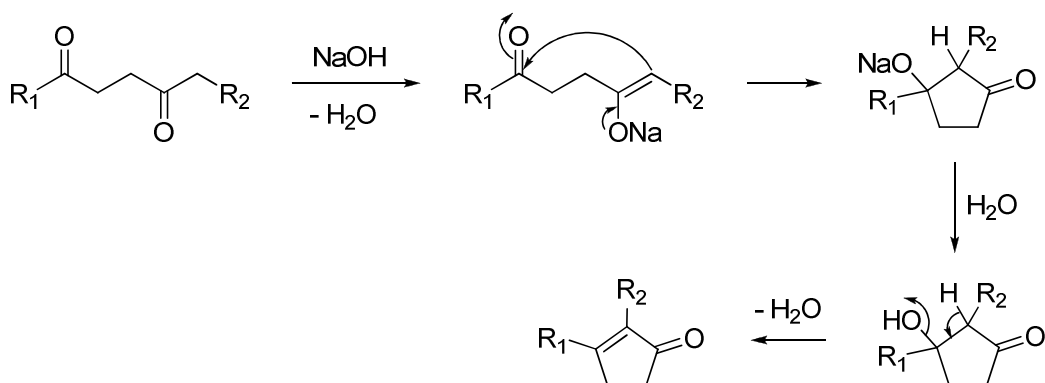


Schéma **III-39**. Formation de cyclopenténone à partir de γ -dicétone

⁴¹ (a) Snyder, L.; Meyers, I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7507. (b) Clift, M. D.; Taylor, C. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4667.

Nous avons donc supposé que 1,1 équivalent de NaH permettait de réaliser la réaction d'aldolisation-crotonisation en présence d'une fonction hydroxyle libre et avons répété la réaction en l'absence de BnBr (schéma **III-40**).

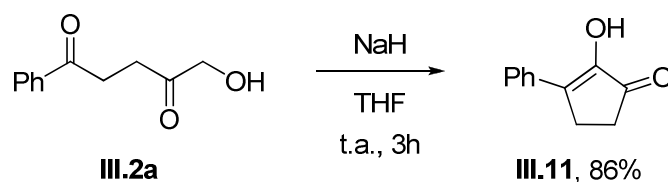


Schéma **III-40**

La cyclopenténone **III.11** a ainsi pu être synthétisée avec 86% de rendement au bout de trois heures d'agitation à température ambiante en présence de 1,1 équivalent de NaH.

Il nous a paru intéressant de tester cette réaction de cyclisation sur la 1,4-dicétole **III.2x**, qui permettrait d'obtenir une cyclopenténone substituée (schéma **III-41**).

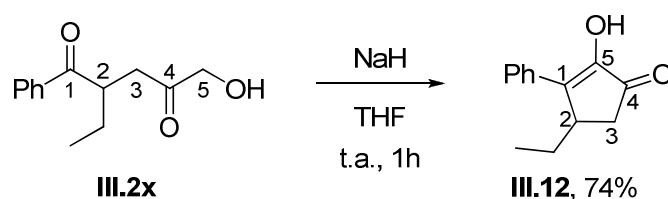


Schéma **III-41**. Synthèse de la cyclopenténone substituée **III.12**

La cyclopenténone **III.12** a été obtenue avec 74% de rendement après une heure d'agitation à température ambiante. Des analyses HMBC et HSQC ont confirmé la présence du substituant éthyle provenant de **III.2x** en position 2 de **III.12**.

Après hydrolyse de la réaction de formation des 1,4-dicétones, le milieu réactionnel est composé d'une solution dans l'éther de 1,4-dicétole et des produits secondaires de la réaction (composés **III.3-5**), ainsi que d'une phase aqueuse contenant des sels de titane et de magnésium. Ces espèces paraissant compatibles avec les conditions basiques d'une aldolisation, nous avons envisagé que la cyclisation des 1,4-dicétones en cyclopenténones pourrait se produire dans le milieu réactionnel directement après hydrolyse.

Le cyanoester **III.1a** a donc été mis dans les conditions usuelles de formation des 1,4-dicétones décrites dans ce chapitre, puis la réaction a été hydrolysée par une solution de NaOH au lieu d'une solution d'HCl (schéma **III-42**).

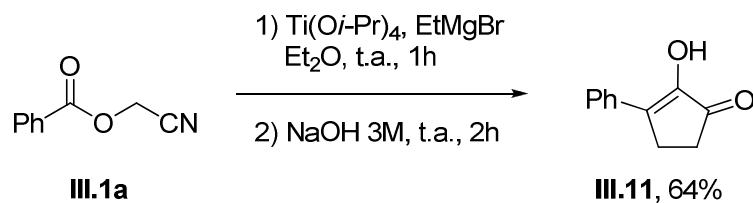


Schéma **III-42**. Synthèse de la cyclopenténone **III.11** en une seule étape à partir du cyanoester **III.1a**

Nous avons obtenu la cyclopenténone **III.11** avec 64% de rendement isolé à partir de **III.1a** après une heure de réaction avec le complexe de titane puis deux heures d'agitation à température ambiante après hydrolyse basique.

Ainsi, les cyclopenténones peuvent être synthétisées en une seule étape à partir des cyanoesters sans traitement ni purification de la 1,4-dicétone intermédiaire. Le succès de cette stratégie apporte un intérêt supplémentaire à notre méthode, et ouvre de nouvelles perspectives de synthèse des cyclopenténones.

En ce qui concerne la protection de la fonction hydroxyle, nous avons envisagé un réactif silylé qui nécessite des conditions basiques plus douces (triéthylamine) et avons préparé la dicétone **III.13** avec un rendement de 99% sans observer de formation de produits secondaires (schéma **III-43**). Ce composé va maintenant être utilisé pour explorer les possibilités de formation de nouveaux hétérocycles.

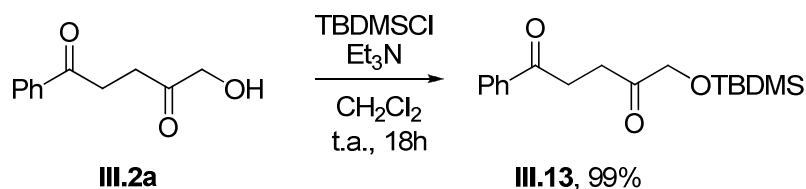


Schéma **III-43**

VII - Conclusions et perspectives

En cherchant à développer une nouvelle méthode de formation d'aminocyclopropane, nous avons découvert que les 1,4-dicétones **III.2** sont accessibles en deux étapes à partir d'acides carboxyliques (schéma **III-44**).

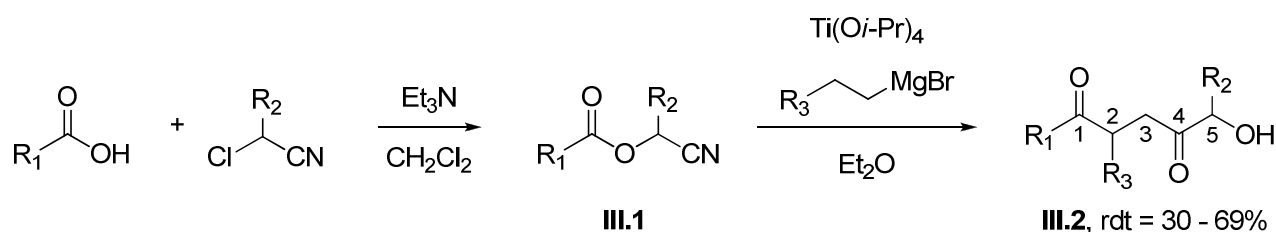


Schéma **III-44**. Synthèse des 1,4-dicétones à partir d'acides carboxyliques

Les γ -dicétones sont obtenues avec des rendements modestes à satisfaisants, et présentent une large gamme de substituants grâce aux très nombreux acides carboxyliques disponibles commercialement. De plus, l'utilisation de différents cyanoesters et réactifs de Grignard permet l'introduction de substituants en position 2 ou 5, et la présence de la fonction alcool offre des possibilités de fonctionnalisation ultérieure.

Notre méthode permet donc d'accéder à des γ -dicétones présentant une grande diversité structurale à partir de réactifs peu coûteux et peu toxiques, ce qui la rend parfaitement adaptée à la synthèse de produits naturels.

Ce travail a donné lieu à une publication : *Titanium-Mediated Synthesis of 1,4-Diketones from Grignard Reagents and Acyl Cyanohydrins* Setzer, P.; Beauseigneur, A.; Pearson-Long, M. S. M.; Bertus, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8691.

La formation de γ -dicétones par addition d'un équivalent de 1,2-dicarbanion sur deux centres électrophiles distincts a été très peu rapportée dans la littérature. Elle met en évidence une nouvelle réactivité des complexes oléfiniques de titane, que nous avons tenté de rationaliser en proposant un mécanisme réactionnel.

La mise en réaction de la 1,4-dicétone **III.2a** avec un excès de benzylamine a conduit à la formation du pyrrole *N*-benzylé correspondant avec un rendement correct, mais aucune des conditions de cyclisation testées n'a permis d'obtenir les dérivés de furane et de thiophène.

En revanche, les cyclopenténones **III.11** et **III.12** ont été formées avec de bons rendements par l'aldolisation intramoléculaire des 1,4-dicétones **III.2a** et **III.2x**. De façon intéressante, la cyclopenténone **III.11** a également pu être synthétisée en une seule étape à partir du cyanoester **III.1a** via une hydrolyse basique de la réaction de formation de **III.2a** (schéma **III-45**).

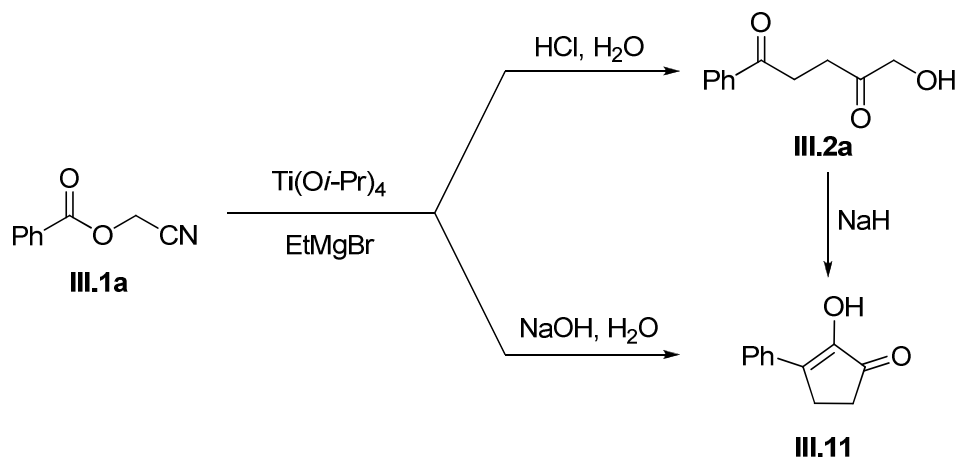


Schéma **III-45**. Voies de synthèse de la cyclopenténone **III.11**

Cette réactivité pourrait être explorée avec les autres dicétones obtenues. Une optimisation de la séquence permettrait alors d'accéder en une étape à une variété de cyclopenténones par cyclopropanation des cyanoesters suivie d'une hydrolyse basique.

Il serait également intéressant de pouvoir effectuer la cyclisation des 1,4-dicétones en furane et en thiophène. À cette fin, deux stratégies peuvent être employées : la détermination de conditions douces compatibles avec la fonction alcool primaire, ou bien l'utilisation de conditions classiques sur des 1,4-dicétones dont la fonction alcool est protégée.

L'emploi d'organolithiens à la place de réactifs de Grignard pour la formation d'un complexe oléfinique de titane n'a pas été testé au cours de cette thèse, et pourrait être envisagé dans le cadre de la formation des 1,4-dicétones.

Enfin, le mécanisme réactionnel proposé devra être confirmé, notamment les hypothèses avancées concernant l'ouverture du métallacycle issu de l'insertion de la fonction nitrile dans le complexe oléfinique de titane, ainsi que la structure du précurseur direct des 1,4-dicétones avant hydrolyse.

Partie expérimentale

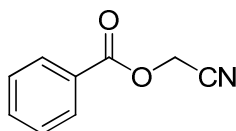
Pour les conditions générales d'analyses, voir Partie II p.112

I - Préparation des cyanoesters

Procédure 1 : procédure générale pour la préparation des cyanoesters III.1a-i et III.1k-t

À une solution d'acide carboxylique (40,0 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL) à 0 °C est ajouté de la triéthylamine (11,1 mL, 80 mmol) et le mélange est agité pendant 10 minutes à température ambiante. Du chloroacétonitrile (3,81 mL, 60 mmol) est ajouté puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. La réaction est hydrolysée par de l'eau (30 mL) puis la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2 × 30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 × 20 mL), séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyanoester brut obtenu est purifié selon la méthode indiquée.

Benzoate de cyanométhyle III.1a⁸



C₉H₇NO₂

M = 161,16 g.mol⁻¹

Acide carboxylique utilisé : acide benzoïque (5,04 g, 40 mmol).

Obtenu pur sans aucune purification. Huile incolore (5,54 g, 86%).

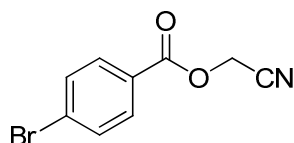
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,05 – 8,0 (m, 2 H, Harom), 7,60 (m, 1H, Harom), 7,47 – 7,42 (m, 2H, Harom), 4,94 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 164,9 (C=O), 134,0 (1 Carom), 129,9 (2 Carom), 128,6 (2 Carom), 127,9 (1 Carom) 114,6 (CN), 48,8 (CH₂).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3064, 2955, 1728, 1601, 1492, 1453, 1425, 1259, 1093 cm⁻¹.

HRMS (FI) : m/z [M]⁺ calculé pour C₉H₇NO₂ : 161,0477 ; trouvé : 161,0464.

4-Bromobenzoate de cyanométhyle III.1b



$C_9H_6NO_2Br$

$M = 240,05 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 64 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide 4-bromobenzoïque (4,02 g, 20 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Solide blanc (3,20 g, 67%).

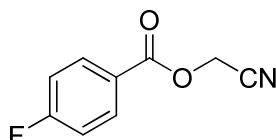
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,95 – 7,89 (m, 2H, Harom), 7,64 – 7,45 (m, 2H, Harom), 4,97 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164,4 (C=O), 132,3 (2 Carom), 131,6 (2 Carom), 129,7 (1 Carom), 126,9 (1 Carom), 114,4 (CN), 49,1 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3102, 3021, 2970, 1728, 1588, 1481, 1419, 1398, 1262, 1069 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$: 256,9926 ; trouvé : 256,9928.

4-Fluorobenzoate de cyanométhyle III.1c



$C_9H_6NO_2F$

$M = 179,15 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide 4-fluorobenzoïque (5,60 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Liquide marron (4,17g, 58%).

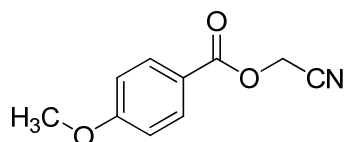
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,14 – 8,02 (m, 2H, Harom), 7,22 – 7,09 (m, 2H, Harom), 4,96 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 166,5 (1 Carom, $J_{\text{Cpara-F}} = 256,1$ Hz), 169,0 (C=O), 132,8 (2 Carom, $J_{\text{Cortho-F}} = 9,6$ Hz), 124,3 (1 Carom, $J_{\text{Cipso-F}} = 3,0$ Hz), 116,1 (2 Carom, $J_{\text{Cméta-F}} = 22,2$ Hz), 114,5 (CN), 49,1 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3077, 3010, 1731, 1600, 1508, 1426, 1366, 1262, 1237, 1102, 1087 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 197,0726 ; trouvé : 197,0730.

4-Méthoxybenzoate de cyanométhyle III.1d



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$

$M = 191,18 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 57 \text{ }^\circ\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide 4-méthoxybenzoïque (3,04 g, 20 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Solide blanc (2,26 g, 59%).

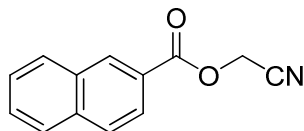
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,04 – 7,99 (m, 2H, Harom), 6,97 – 6,93 (m, 2H, Harom), 4,97 (s, 2H, CH_2), 3,88 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164,7 (C=O ou Carom), 164,4 (C=O ou Carom), 132,2 (2 Carom), 120,2 (1 Carom), 114,8 (CN), 114,1 (2 Carom), 55,6 (CH_3), 48,7 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3015, 2973, 2940, 2845, 1721, 1604, 1579, 1457, 1419, 1253, 1087 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (EI) : m/z $[\text{M}]^{+}$ calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: 191,0582 ; trouvé : 191,0590.

2-Naphtoate de cyanométhyle III.1e



$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$

$M = 211,22 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 77 \text{ }^\circ\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide 2-napthoïque (6,88 g, 40 mmol).

Obtenu pur sans aucune purification. Solide beige (6,22 g, 74%).

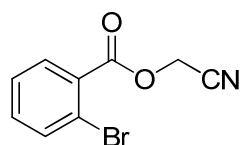
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,55 (m, 1H, Harom), 8,05 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H, Harom), 8,02 – 7,87 (m, 3H, Harom), 7,70 – 7,54 (m, 2H, Harom), 5,03 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,2 ($\text{C}=\text{O}$), 136,1 (1 Carom), 132,4 (1 Carom), 132,2 (1 Carom), 129,6 (1 Carom), 129,1 (1 Carom), 128,7 (1 Carom), 128,0 (1 Carom), 127,2 (1 Carom), 125,2 (1 Carom), 125,1 (1 Carom), 114,7 (CN), 49,0 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3067, 2960, 1726, 1599, 1587, 1495, 1453, 1259, 1092 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$: 229,0977 ; trouvé : 229,0971.

2-Bromobenzoate de cyanométhyle III.1f



$\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2\text{Br}$

$M = 240,05 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide 2-bromobenzoïque (8,04 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Liquide jaune pale (5,52 g, 57%).

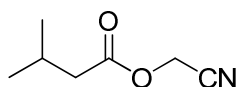
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,91 – 7,81 (m, 1H, Harom), 7,73 – 7,62 (m, 1H, Harom), 7,45 – 7,34 (m, 2H, Harom), 4,97 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164,2 ($\text{C}=\text{O}$), 134,8 (1 Carom), 133,9 (1 Carom), 132,0 (1 Carom), 126,4 (1 Carom), 127,5 (1 Carom), 122,5 (1 Carom), 114,3 (CN), 49,1 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3010, 2958, 1740, 1589, 1567, 1469, 1431, 1365, 1283, 1239, 1096 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$: 256,9926 ; trouvé : 256,9930.

3-Méthylbutanoate de cyanométhyle III.1g



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$

$M = 141,17 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide 3-méthylbutanoïque (1,09 mL, 9,9 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Huile incolore (1,23 g, 88%).

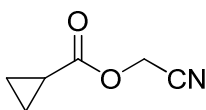
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,70 (s, 2H, CH_2CN), 2,28 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 2,25 – 2,0 (m, 1H, CH), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 171,4 (C=O), 114,6 (CN), 48,1 (CH_2CN), 42,4 (CH_2), 25,3 (CH), 22,3 (2 CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 2963, 2876, 1750, 1372, 1293, 1159, 1095 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 142,0868 ; trouvé : 142,0871.

Cyclopropanecarboxylate de cyanométhyle III.1h



$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$

$M = 125,13 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide cyclopropanecarboxylique (3,16 mL, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Huile incolore (3,20 g, 64%).

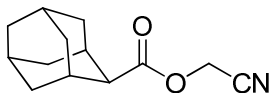
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,75 (s, 2H, CH_2CN), 1,80 – 1,65 (m, 1H, CH), 1,12 – 0,97 (m, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 173,3 (C=O), 114,6 (CN), 48,3 (CH_2CN), 12,2 (CH), 9,4 (2 CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3018, 2966, 1738, 1427, 1393, 1254, 1131 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (EI) : m/z $[\text{M}]^{+}$ calculé pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$: 125,0477 ; trouvé : 125,0470.

1-Adamantanecarboxylate de cyanométhyle III.1i



$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

$M = 219,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide 1-adamantanecarboxylique (7,20 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 95:5). Liquide jaune pale (5,28 g, 60%).

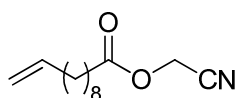
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,69 (s, 2H, CH_2CN), 2,09 – 1,97 (m, 3H, CH), 1,93 – 1,88 (m, 6H, CH_2), 1,75 – 1,69 (m, 6H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 176,0 (C=O), 114,8 (CN), 48,3 (CH_2CN), 40,9 (C), 38,6 (3 CH_2), 36,4 (3 CH_2), 27,8 (3 CH).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2906, 2852, 1736, 1453, 1427, 1215, 1182, 1094 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 237,1603 ; trouvé : 237,1606.

Undéc-10-énoate de cyanométhyle III.1k



$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

$M = 223,32 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide undéc-10-énoïque (8,08 mL, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Liquide incolore (4,20 g, 47%).

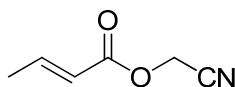
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,80 (ddt, $J = 16,9 \text{ Hz}$, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5,05 – 4,88 (m, 2H, CH_2), 4,71 (s, 2H, CH_2CN), 2,39 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,10 – 1,95 (m, 2H, CH_2), 1,76 – 1,57 (m, 2H, CH_2), 1,47 – 1,25 (m, 10H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 172,2 (C=O), 139,2 (CH), 114,6 (CN), 114,3 (CH_2), 48,2 (CH_2CN), 33,8 (CH_2), 33,5 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,0 (CH_2), 28,9 (CH_2), 24,7 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2926, 2855, 1752, 1640, 1460, 1440, 1427, 1375, 1228, 1217, 1145 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 224,1651 ; trouvé : 224,1647.

Crotonate de cyanométhyle ou (E)-But-2-énoate de cyanométhyle III.1l



$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$

$M = 125,13 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide crotonique ou acide (*E*)-but-2-énoïque (3,41 mL, 40 mmol).
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Huile incolore (3,25 g, 65%).

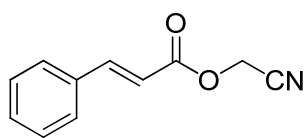
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,12 (dq, *J* = 15,6 Hz, *J* = 6,9 Hz, 1H, CH), 5,88 (dq, *J* = 15,6 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H, CH), 4,76 (s, 2H, CH₂), 1,93 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 1,7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 164,6 (C=O), 148,5 (CH), 120,4 (CH), 114,6 (CN), 48,2 (CH₂), 18,3 (CH₃).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2971, 1728, 1655, 1442, 1428, 1163, 1046 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃/CH₄) : *m/z* [M + NH₄]⁺ calculé pour C₆H₁₁N₂O₂ : 143,0821 ; trouvé : 143,0819.

***trans*-Cinnamate de cyanométhyle ou (*E*)-3-phénylacrylate de cyanométhyle III.1m**



C₁₁H₉NO₂

M = 187,20 g.mol⁻¹

*T*_{fusion} = 61 °C

Acide carboxylique utilisé : acide *trans*-cinnamique ou acide (*E*)-3-phénylacrylique (5,92 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Solide blanc (4,47 g, 60%).

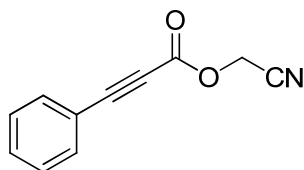
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,79 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, CH), 7,58 – 7,50 (m, 2H, Harom), 7,44 – 7,38 (m, 2H, Harom), 6,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, CH), 4,85 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 165,2 (C=O), 147,8 (CH), 133,8 (1 Carom), 130,7 (1 Carom), 129,1 (2 Carom), 128,5 (2 Carom), 115,4 (CH), 114,7 (CN), 48,5 (CH₂).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2949, 1718, 1638, 1574, 1498, 1451, 1436, 1309, 1279, 1162 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃/CH₄) : *m/z* [M + H]⁺ calculé pour C₁₁H₁₀NO₂ : 188,0712 ; trouvé : 188,0710.

3-Phénylpropiolate de cyanométhyle ou 3-phénylpropynoate de cyanométhyle III.1n



$C_{11}H_7NO_2$

$M = 185,18 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide 3-phénylpropiolique ou acide 3-phénylpropynoïque (5,00 g, 34 mmol). Chloroacétonitrile (3,24 mL, 51 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Liquide jaune (5,03 g, 80%).

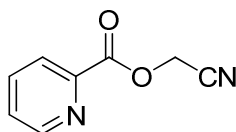
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,64 – 7,56 (m, 2H, Harom), 7,54 – 7,34 (m, 3H, Harom), 4,85 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 152,1 (C=O), 133,3 (2 Carom), 131,5 (1 Carom), 128,8 (2 Carom), 118,6 (1 Carom), 113,8 (CN), 89,8 ($C\equiv C$), 78,7 ($C\equiv C$), 49,3 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3017, 2970, 2222, 1717, 1597, 1490, 1444, 1426, 1365, 1280, 1182, 1148, 1009 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI-NH₃/CH₄) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{11}H_8NO_2$: 186,0555 ; trouvé : 186,0553.

Picolinate de cyanométhyle ou pyridine-2-carboxylate de cyanométhyle III.1o



$C_8H_6N_2O_2$

$M = 162,15 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 39 \text{ } ^\circ\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide picolinique ou acide pyridine-2-carboxylique (4,92 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Solide beige (3,80 g, 59%).

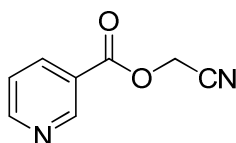
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,67 (ddd, $J = 4,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, Harom), 8,06 (dt, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, Harom), 7,84 (td, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, Harom), 7,47 (ddd, $J = 7,8$ Hz, $J = 4,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, Harom), 4,98 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 163,7 (C=O), 150,2 (1 Carom), 146,0 (1 Carom), 137,4 (1 Carom), 128,0 (1 Carom), 125,9 (1 Carom), 114,2 (CN), 49,5 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3007, 2962, 1735, 1585, 1466, 1438, 1431, 1288, 1241, 1102, 1042 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$: 163,0508 ; trouvé : 163,0499.

Nicotinate de cyanométhyle ou pyridine-3-carboxylate de cyanométhyle III.1p



$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

$M = 162,15 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 47 \text{ }^\circ\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide nicotinique ou acide pyridine-3-carboxylique (4,92 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Solide beige (4,09 g, 63%).

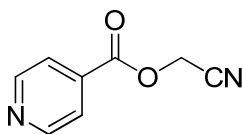
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9,17 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H, Harom), 8,78 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, Harom), 8,26 (dt, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, Harom), 7,39 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,9$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H, Harom), 4,98 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 163,8 (C=O), 154,6 (1 Carom), 151,2 (1 Carom), 137,4 (1 Carom), 124,1 (1 Carom), 123,6 (1 Carom), 114,2 (CN), 49,2 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3000, 2957, 1740, 1593, 1474, 1422, 1263, 1104, 1028 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$: 163,0508 ; trouvé : 163,0508.

Isonicotinate de cyanométhyle ou pyridine-4-carboxylate de cyanométhyle III.1q



$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

$M = 162,15 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 67\text{ }^{\circ}\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide isonicotinique ou acide pyridine-4-carboxylique (4,92 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Solide beige (3,93 g, 61%).

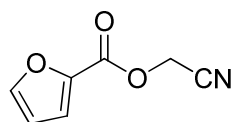
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,76 (dd, $J = 4,4\text{ Hz}$, $J = 1,6\text{ Hz}$, 2H, Harom), 7,78 (dd, $J = 4,4\text{ Hz}$, $J = 1,6\text{ Hz}$, 2H, Harom), 4,96 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 163,8 ($\text{C}=\text{O}$), 151,0 (2 Carom), 135,1 (1 Carom), 122,9 (2 Carom), 114,0 (CN), 49,5 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3000, 2961, 1735, 1597, 1562, 1430, 1408, 1273, 1121, 1063\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$: 163,0508 ; trouvé : 163,0503.

2-Furoate de cyanométhyle III.1r



$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$

$M = 151,12\text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 68\text{ }^{\circ}\text{C}$

Acide carboxylique utilisé : acide 2-furoïque (4,48 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Solide blanc (3,13 g, 52%).

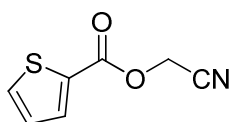
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,65 (dd, $J = 1,7\text{ Hz}$, $J = 0,8\text{ Hz}$, 1H, Harom), 7,30 (dd, $J = 3,6\text{ Hz}$, $J = 0,8\text{ Hz}$, 1H, Harom), 6,56 (dd, $J = 3,6\text{ Hz}$, $J = 1,7\text{ Hz}$, 1H, Harom), 4,94 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,7 ($\text{C}=\text{O}$), 147,9 (1 Carom), 142,6 (1 Carom), 120,4 (1 Carom), 114,3 (CN), 112,5 (1 Carom), 48,6 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3148, 3012, 2974, 1729, 1568, 1471, 1434, 1394, 1298, 1175, 1094\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$: 169,0613 ; trouvé : 169,0613.

Thiophène-2-carboxylate de cyanométhyle III.1s



$C_7H_5NO_2S$

$M = 167,19 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide thiophène-2-carboxylique (5,12 g, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Liquide jaune pale (3,11 g, 47%).

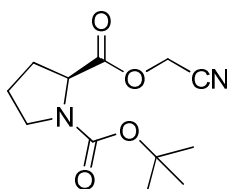
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,89 (ddd, $J = 3,9 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, $J = 0,5 \text{ Hz}$, 1H, Harom), 7,67 (ddd, $J = 5,0 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, $J = 0,5 \text{ Hz}$, 1H, Harom), 7,15 (ddd, $J = 5,0 \text{ Hz}$, $J = 3,9 \text{ Hz}$, $J = 0,5 \text{ Hz}$, 1H, Harom), 4,93 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,5 (C=O), 132,3 (1 Carom), 132,4 (1 Carom), 128,9 (1 Carom), 126,5 (1 Carom), 114,4 (CN), 46,8 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3106, 3010, 2959, 1714, 1522, 1415, 1369, 1356, 1271, 1260, 1224, 1086, 1070 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[M + NH_4]^+$ calculé pour $C_7H_9N_2O_2S$: 185,0385 ; trouvé : 185,0386.

(2S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylate de 2-cyanométhyle et de 1-*tert*-butyle III.1t



$C_{12}H_{18}N_2O_4$

$M = 254,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Acide carboxylique utilisé : acide (2S)-(1-*tert*-butyloxycarbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylique ou *N*-Boc L-Proline (2,58 g, 12 mmol).⁴²

Chloroacétonitrile (1,14 mL, 18 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80 :20 puis 60:40).

Huile incolore (1,77 g, 58%).

⁴² Préparé à partir de L-Proline et Boc_2O avec un rendement de 90% (9,71 g) selon un protocole décrit : Wager, J.; Grošelj, U.; Meden, A.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2801.

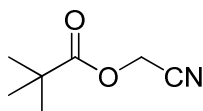
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 300 K, 2 rotamères 40:60) : δ (ppm) 4,89 – 4,59 (m, 2H, CH_2CN), 4,35 – 4,21 (m, 1H, CH), 4,60 – 4,30 (m, 2H, CH_2N), 2,34 – 2,09 (m, 1H, CH_2), 2,02 – 1,81 (m, 3H, CH_2), 1,40 (s, 3,6H, CH_3), 1,37 (s, 5,4H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 300 K, 2 rotamères 40:60) : δ (ppm) 171,8 (0,6 C=O), 171,6 (0,4 C=O), 154,4 (0,4 C=O), 153,4 (0,6 C=O), 114,3 (0,4 CN), 114,2 (0,6 CN), 80,5 (0,6 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80,2 (0,4 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 58,5 (0,6 CH), 58,4 (0,4 CH), 48,8 (0,4 CH_2CN), 48,6 (0,6 CH_2CN), 46,5 (0,4 CH_2N), 46,3 (0,6 CH_2N), 30,8 (0,6 CH_2), 29,7 (0,4 CH_2), 28,3 (1,2 CH_3), 28,2 (1,8 CH_3), 24,4 (0,4 CH_2), 23,6 (0,6 CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2978, 2885, 1764, 1691, 1479, 1454, 1392, 1367, 1258, 1149, 1121, 1087 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$: 255,1345 ; trouvé : 255,1349.

Procédure 2 : préparation du 2,2-diméthylpropanoate de cyanométhyle III.1j



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$

$M = 141,17 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution de cyanure de sodium (4,90 g, 100 mmol) dans du méthanol (50 mL) à 0 °C est ajouté du formaldéhyde (16,4 mL, 200 mmol, 37% dans l'eau) et le mélange est agité pendant 1 heure. Du chlorure de pivaloyle (18,5 mL, 150 mmol) est doucement ajouté à 0 °C puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est hydrolysée par de l'eau (40 mL) et le méthanol est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 × 40 mL) et les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyanoester brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100% puis cyclohexane-AcOEt 60:40) pour donner **III.1j** sous forme d'une huile jaune clair (6,30 g, 45%).

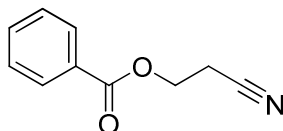
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,71 (s, 2H, CH_2), 1,24 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 177,0 (C=O), 114,7 (CN), 48,6 (CH_2), 38,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27,0 (CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2977, 2877, 1743, 1482, 1368, 1278, 1127, 1040 cm^{-1} .

HRMS (CI-NH₃/CH₄) : m/z [M + NH₄]⁺ calculé pour C₇H₁₅N₂O₂ : 159,1134 ; trouvé : 159,1142.

Procédure 3 : préparation du benzoate de 2-cyanoéthyle III.6



C₁₀H₉NO₂

M = 175,18 g.mol⁻¹

À une solution de chlorure du benzoyle (3,17 mL, 33 mmol) et de triéthylamine (9,00 mL, 66 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL) à 0 °C, est ajouté du 3-hydroxypropanenitrile (2,70 mL, 33 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La réaction est hydrolysée par de l'eau (30 mL) puis la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 × 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est purifié sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 60:40) pour donner le cyanoester **III.6** (4,36 g, 76%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,00 (ddd, J = 8,5 Hz, J = 3,6 Hz, J = 1,7 Hz, 2H, Harom), 7,51 (m, 1H, Harom), 7,40 – 7,35 (m, 2H, Harom), 4,43 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 2,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 165,6 (C=O), 133,3 (1 Carom), 129,5 (2 Carom), 129,0 (1 Carom), 128,3 (2 Carom), 116,9 (CN), 59,0 (CH₂), 17,8 (CH₂).

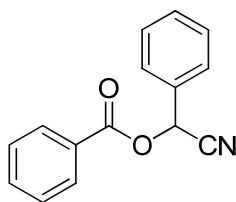
IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3063, 2970, 2254, 1718, 1602, 1452, 1315, 1267, 1109, 1069 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃) : m/z [M + NH₄]⁺ calculé pour C₁₀H₁₃N₂O₂ : 193,0977 ; trouvé : 193,0973.

Procédure 4 : procédure générale pour la préparation des cyanoesters substitués III.1u-v et III.1b'

À une solution d'hydroxyacétonitrile fonctionnalisé (44,0 mmol) dans du dichlorométhane (40,0 mL) à 0 °C est ajouté de la triéthylamine (12,2 mL, 88 mmol) et le mélange est agité pendant 10 minutes à température ambiante. Du chlorure d'acyle approprié (40 mmol) est doucement ajouté à 0 °C puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. La réaction est hydrolysée par de l'eau (30 mL) puis la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 × 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyanoester brut obtenu est purifié selon la méthode indiquée.

Benzoate de 1-cyanobenzyle ou benzoate de cyano(phényl)méthyle III.1u



$C_{15}H_{11}NO_2$

$M = 237,25 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 58 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Hydroxyacétonitrile utilisé : α -hydroxyphénylacétonitrile ou mandélonitrile (5,27 mL, 44 mmol).

Chlorure d'acyle utilisé : chlorure de benzoyle (4,64 mL, 40 mmol).

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 95:5) puis recristallisation dans le cyclohexane. Solide blanc (6,23 g, 66%).

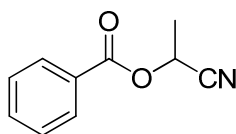
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,12 – 8,04 (m, 2H, Harom), 7,69 – 7,57 (m, 3H, Harom), 7,53 – 7,42 (m, 5H, Harom), 6,69 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164,7 (C=O), 134,2 (1 Carom), 132,0 (1 Carom), 130,5 (1 Carom), 130,2 (2 Carom), 129,4 (2 Carom), 128,8 (2 Carom), 128,2 (1 Carom), 128,0 (2 Carom), 116,3 (CN), 63,5 (CH).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3068, 2960, 1726, 1599, 1527, 1495, 1453, 1258, 1092 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{15}H_{12}NO_2$: 238,0868 ; trouvé : 238,0872.

Benzoate de 1-cyanoéthyle III.1v



$C_{10}H_9NO_2$

$M = 175,18 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{éb}} = 104 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,47 mbar)

Hydroxyacétonitrile utilisé : α -hydroxypropionitrile ou lactonitrile (3,16 mL, 44 mmol).

Chlorure d'acyle utilisé : chlorure de benzoyle (4,64 mL, 40 mmol).

Purification par distillation sous pression réduite (104 $^{\circ}\text{C}$ à 0,47 mbar). Liquide jaune (5,95 g, 85%).

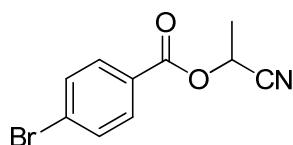
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,04 – 8,0 (m, 2H, Harom), 7,61 – 7,56 (m, 1H, Harom), 7,46 – 7,41 (m, 2H, Harom), 5,60 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, CH), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164,6 ($\text{C}=\text{O}$), 133,9 (1 Carom), 129,8 (2 Carom), 128,5 (2 Carom), 128,2 (1 Carom), 117,6 (CN), 57,7 (CH), 18,8 (CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3063, 2998, 2944, 1727, 1601, 1585, 1452, 1304, 1258, 1091 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$: 176,0712 ; trouvé : 176,0711.

4-Bromobenzoate de 1-cyanoéthyle III.1b'



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$

$M = 254,08 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 86 \text{ }^\circ\text{C}$

Hydroxyacétonitrile utilisé : α -hydroxypropionitrile ou lactonitrile (3,16 mL, 44 mmol).

Chlorure d'acyle utilisé : chlorure de 4-bromobenzoyl (8,78 g, 40 mmol).

Obtenu pur sans autre purification. Solide blanc (9,55 g, 94%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,94 – 7,86 (m, 2H, Harom), 7,65 – 7,55 (m, 2H, Harom), 5,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, CH), 1,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164,1 ($\text{C}=\text{O}$), 132,1 (2 Carom), 131,5 (2 Carom), 129,4 (1 Carom), 127,3 (1 Carom), 117,5 (CN), 58,1 (CH), 19,0 (CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3102, 1728, 1586, 1482, 1400, 1305, 1257, 1176, 1066 \text{ cm}^{-1}$.

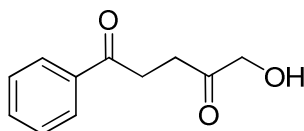
HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$: 271,0082 ; trouvé : 271,0081.

II- Synthèse des 1,4-dicétones

Procédure générale pour la synthèse des 1,4-dicétones

À une solution de cyanoesters **III.1** (1,0 mmol) dans de l'éther diéthylique (5 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon est ajouté du tétraisopropoxide de titane (327 µL, 1,1 mmol). Une solution du réactif de Grignard approprié (2,0 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une période de 15 min puis le mélange est agité à température ambiante pendant 40 min. La réaction est hydrolysée par de l'eau (5 mL) puis après 10 min d'agitation à température ambiante le mélange est acidifié par addition d'une solution aqueuse 1M de HCl. La solution est ensuite basifiée par addition d'une solution aqueuse 3M de NaOH et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2 × 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est purifié selon la méthode indiquée pour donner les 1,4-dicétones **III.2a-n**, **III.2r,s**, **III.2u-z**, **III.2b'** (les cyclopropylamines **III.3a** et **III.3j** ont aussi été isolées).

5-Hydroxy-1-phénylpentane-1,4-dione **III.2a**



C₁₁H₁₂O₃

M = 192,21 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 84 °C

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Cristaux rose pale (133 mg, 69%).

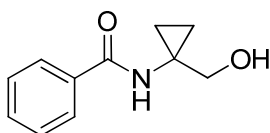
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,98 – 7,94 (m, 2H, Harom), 7,58 (tt, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, Harom), 7,52 – 7,40 (m, 2H, Harom), 4,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H, CH₂), 3,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,06 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H, OH), 2,81 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 198,1 (C=O), 136,4 (1 Carom), 133,5 (1 Carom), 128,8 (2 Carom), 128,2 (2 Carom), 68,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 32,1 (CH₂).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3428, 1723, 1681, 1212, 1013 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃) : *m/z* [M + H]⁺ calculé pour C₁₁H₁₃O₃ : 193,0865 ; trouvé : 193,0859.

***N*-(1-(Hydroxyméthyl)cyclopropyl)benzamide III.3a**



$C_{11}H_{13}NO_2$

$M = 191,23 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 95 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt 100%). Solide beige (15 mg, 8%).

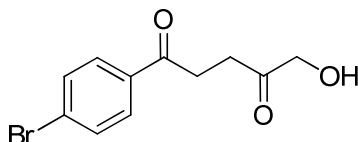
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,79 – 7,64 (m, 2H, Harom), 7,51 – 7,26 (m, 3H, Harom), 4,55 (bs, 1H, OH), 3,67 (d, $J = 19,9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 3,57 (d, $J = 19,9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 0,93 (d, $J = 19,9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 0,83 (d, $J = 19,9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 170,3 (C=O), 133,8 (1 Carom), 131,8 (1 Carom), 128,7 (2 Carom), 127,2 (2 Carom), 68,9 (CH_2), 35,9 (C), 12,6 (2 CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3067, 2959, 1726, 1651, 1600, 1587, 1453, 1259, 1092 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $C_{11}H_{14}NO_2$: 192,1025 ; trouvé : 192,1031.

1-(4-Bromophényl)-5-hydroxypentane-1,4-dione III.2b



$C_{11}H_{11}BrO_3$

$M = 271,11 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 121 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 60:40). Solide blanc (163 mg, 60%).

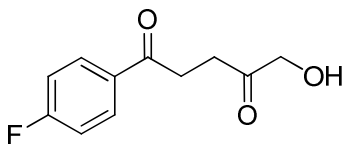
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,86 – 7,80 (m, 2H, Harom), 7,68 – 7,64 (m, 2H, Harom), 4,41 (d, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3,36 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3,03 (t, $J = 4,6 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2,81 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,7 (C=O), 197,0 (C=O), 135,1 (1 Carom), 132,1 (2 Carom), 129,6 (2 Carom), 128,7 (1 Carom), 68,4 (CH_2), 32,4 (CH_2), 32,0 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3415, 1716, 1678, 1068, 807, 638 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $C_{11}H_{12}O_3\text{Br}$: 270,9970 ; trouvé : 270,9972.

1-(4-Fluorophényl)-5-hydroxypentane-1,4-dione III.2c



$C_{11}H_{11}FO_3$

$M = 210,20 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 83 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Solide blanc (126 mg, 60%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,05 – 7,95 (m, 2H, Harom), 7,20 – 7,08 (m, 2H, Harom), 4,42 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3,38 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3,04 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2,81 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

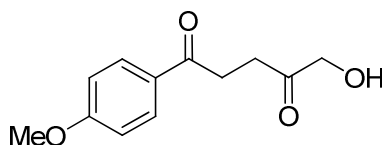
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 196,5 (C=O), 165,9 (1 Carom, $J_{\text{Cpara-F}} = 255 \text{ Hz}$), 132,8 (1 Carom), 130,8 (2 Carom, $J_{\text{Cortho-F}} = 9 \text{ Hz}$), 115,8 (2 Carom, $J_{\text{Cméta-F}} = 22 \text{ Hz}$), 68,3 (CH_2), 32,3 (CH_2), 31,9 (CH_2).

RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 105,6.

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3415, 1716, 1678, 1160, 1013, 812 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{F}$: 211,0770 ; trouvé : 211,0766.

5-Hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)pentane-1,4-dione III.2d



$C_{12}H_{14}O_4$

$M = 222,24 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 94 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Solide blanc (144 mg, 65%).

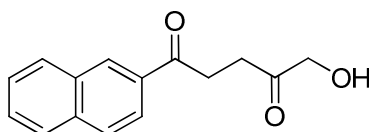
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, Harom), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, Harom), 4,42 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, CH_3), 3,37 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,06 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H, OH), 2,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 209,1 (C=O), 196,6 (C=O), 163,9 (1 Carom), 130,5 (2 Carom), 129,5 (1 Carom), 114,0 (2 Carom), 68,5 (CH_2), 55,6 (CH_3), 32,4 (CH_2), 32,2 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3497, 1708, 1663, 1017, 828 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 223,0970 ; trouvé : 223,0981.

5-Hydroxy-1-(naphthalén-2-yl)pentane-1,4-dione III.2e



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$

$M = 242,27 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 104 \text{ }^\circ\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Solide blanc (150 mg, 62%).

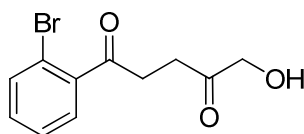
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,50 (s, 1H, Harom), 8,03– 7,85 (m, 4H, Harom), 7,65 – 7,51 (m, 2H, Harom), 4,44 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,10 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H, OH), 2,86 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 209,0 (C=O), 198,0 (C=O), 135,8 (1 Carom), 133,7 (1 Carom), 132,6 (1 Carom), 130,0 (1 Carom), 129,7 (1 Carom), 128,7 (1 Carom), 128,6 (1 Carom), 127,9 (1 Carom), 127,0 (1 Carom), 123,7 (1 Carom), 68,5 (CH_2), 32,6 (CH_2), 32,2 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3445, 1717, 1685, 1077, 822 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 243,1021 ; trouvé : 243,1026.

1-(2-Bromophényl)-5-hydroxypentane-1,4-dione III.2f



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$

$M = 271,11 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Huile marron (54 mg, 20%).

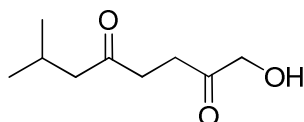
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,62 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, Harom), 7,50 (dd, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, Harom), 7,44 – 7,26 (m, 2H, Harom), 4,40 (bs, 2H, CH_2), 3,32 (m, 2H, CH_2), 3,12 (bs, 1H, OH), 2,83 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,4 (C=O), 202,0 (C=O), 140,8 (1 Carom), 133,9 (1 Carom), 132,0 (1 Carom), 128,9 (1 Carom), 127,6 (1 Carom), 118,8 (1 Carom), 68,3 (CH_2), 36,2 (CH_2), 32,3 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3467, 3062, 2916, 1697, 1586, 1563, 1466, 1427, 1396, 1353, 1208, 1027, 1006 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Br}$: 288,0211 ; trouvé : 288,0211.

1-Hydroxy-7-méthyloctane-2,5-dione III.2g



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M = 172,22 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30 puis 50:50). Liquide incolore (86 mg, 50%).

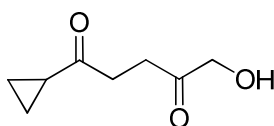
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH_2), 3,03 (bs, 1H, OH), 2,79 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2), 2,60 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2), 2,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2), 2,23 – 2,02 (m, 1H, CH), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 208,9 (C=O), 68,0 (CH_2), 51,3 (CH), 36,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 24,6 (CH_2), 22,3 (2 CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3466, 1706, 1366, 1047 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3$: 173,1178 ; trouvé : 173,1178.

1-Cyclopropyl-5-hydroxypentane-1,4-dione III.2h





$$M = 156,18 \text{ g.mol}^{-1}$$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Liquide incolore (86 mg, 55%).

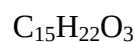
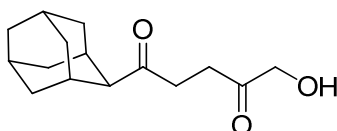
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH_2), 2,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,99 (bs, 1H, OH), 2,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,02 – 1,89 (m, 1H, CH), 1,06 – 0,97 (m, 2H, CH_2), 0,94 – 0,85 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 208,9 (C=O), 68,2 (CH_2), 36,5 (CH_2), 31,7 (CH_2), 20,3 (CH), 10,8 (2 CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3498, 1690, 1393, 1057 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$: 157,0865 ; trouvé : 157,0869.

1-Adamantyl-5-hydroxypentane-1,4-dione III.2i



$$M = 250,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80:20). Solide jaune pale (118 mg, 47%).

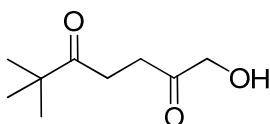
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,31 (s, 2H, CH_2), 3,05 (bs, 1H, OH), 2,85 (m, 2H, CH_2), 2,57 (m, 2H, CH_2), 2,05 – 2,01 (m, 3H, CH), 1,81 – 1,79 (m, 6H, CH_2), 1,76 – 1,64 (m, 6H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 214,1 (C=O), 209,1 (C=O), 68,4 (CH_2), 46,2 (C), 38,4 (3 CH_2), 36,6 (3 CH_2), 31,8 (CH_2), 30,4 (CH_2), 28,0 (3 CH).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3531, 2914, 2901, 2887, 2852, 1711, 1689, 1450, 1395, 1346, 1198, 1073, 1024 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$: 251,1647 ; trouvé : 251,1653.

1-Hydroxy-6,6-diméthylheptane-2,5-dione III.2j



$C_9H_{16}O_3$

$M = 172,22 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Liquide incolore (60 mg, 35%).

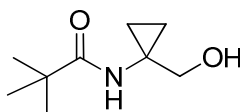
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,28 (s, 2H, CH_2), 3,13 (bs, 1H, OH), 2,86 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2), 2,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,11 (m, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 214,4 (C=O), 209,0 (C=O), 68,3 (CH_2), 43,9 (C), 31,9 (CH_2), 30,7 (CH_2), 26,6 (3 CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3482, 1699, 1365, 1054 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_9H_{17}O_3$: 173,1178 ; trouvé : 173,1184.

N-(1-(Hydroxyméthyl)cyclopropyl)pIIIalamide III.3j



$C_9H_{17}NO_2$

$M = 171,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt 100%). Solide jaune pale (49 mg, 29%).

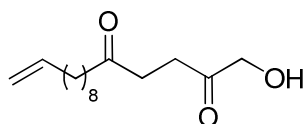
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,37 (bs, 1H, NH), 4,20 (bs, 1H, OH), 3,58 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H, CH_2), 3,48 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H, CH_2), 1,12 (s, 9H, CH_3), 0,91 – 0,80 (m, 2H, CH_2), 0,79 – 0,68 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 191,9 (C=O), 69,7 (CH_2), 38,6 (C), 35,4 (C), 27,5 (3 CH_3), 13,0 (2 CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3394, 3305, 3006, 2973, 2931, 2878, 1666, 1531, 1393, 1368, 1248, 1161, 1051 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[(2 \times M - (CH_3)_3CH) + H]^+$ calculé pour $C_{14}H_{25}N_2O_4$: 285,1814 ; trouvé : 285,1821.

1-Hydroxypentadéc-14-ène-2,5-dione III.2k



$C_{15}H_{26}O_3$

$M = 254,37 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 72 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Solide blanc (157 mg, 62%).

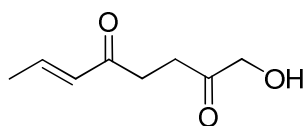
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,80 (ddt, $J = 17,1 \text{ Hz}$, $J = 10,3 \text{ Hz}$, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4,98 (bd, $J = 17,1 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4,92 (bd, $J = 10,3 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4,32 (s, 2H, CH_2), 2,97 (bs, 1H, OH), 2,80 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,62 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,44 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,03 (bq, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1,60 – 1,54 (m, 2H, CH_2), 1,40 – 1,34 (m, 2H, CH_2), 1,30 – 1,26 (m, 8H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 209,9 (C=O), 208,8 (C=O), 139,2 (CH), 114,2 (CH_2), 68,2 (CH_2), 42,6 (CH_2), 36,0 (CH_2), 33,8 (CH_2), 31,7 (CH_2), 29,3 (2 CH_2), 29,2 (CH_2), 29,1 (CH_2), 28,9 (CH_2), 23,8 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3338, 1702, 1643, 1027 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $C_{15}H_{27}O_3$: 255,1960 ; trouvé : 255,1967.

(E)-1-Hydroxyoct-6-ène-2,5-dione III.2l



$C_8H_{12}O_3$

$M = 156,18 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 48 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Solide blanc (66 mg, 42%).

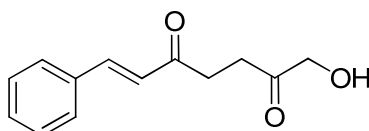
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,85 (dq, $J = 15,8 \text{ Hz}$, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, CH), 6,07 (dq, $J = 15,8 \text{ Hz}$, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4,27 (s, 2H, CH_2), 3,20 (bs, 1H, OH), 2,89 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,61 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1,85 (dd, $J = 6,8 \text{ Hz}$, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 197,9 (C=O), 143,6 (CH), 131,4 (CH), 68,3 (CH_2), 33,4 (CH_2), 31,8 (CH_2), 18,4 (CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3425, 1719, 1688, 1628, 981, 637 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$: 157,0865 ; trouvé : 157,0869.

(E)-1-Hydroxy-7-phénylhept-6-ène-2,5-dione III.2m



$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$

$M = 218,25 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 74 \text{ }^\circ\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10). Solide blanc (98 mg, 45%).

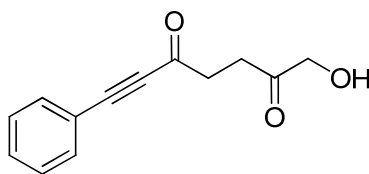
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,59 (d, $J = 16,3 \text{ Hz}$, 1H, CH), 7,57 – 7,50 (m, 2H, Harom), 7,43 – 7,37 (m, 3H, Harom), 6,75 (d, $J = 16,2 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4,38 (s, 2H, CH_2), 3,11 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3,10 (bs, 1H, OH), 2,74 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 198,0 (C=O), 143,2 (CH), 134,3 (1 Carom), 130,7 (CH), 129,0 (2 Carom), 128,4 (2 Carom), 125,6 (1 Carom), 68,3 (CH_2), 34,2 (CH_2), 31,9 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3486, 1714, 1654, 1073, 690 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 219,1021 ; trouvé : 219,1021.

1-Hydroxy-7-phénylhept-6-yne-2,5-dione III.2n



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 216,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Huile marron (71 mg, 33%).

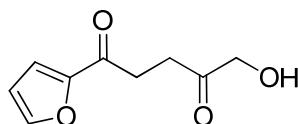
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,62 – 7,52 (m, 2H, Harom), 7,47 – 7,31 (m, 3H, Harom), 4,40 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H, CH_2), 4,30 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H, CH_2), 3,10 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2), 3,04 (bs, 1H, OH), 2,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 207,9 (C=O), 185,3 (C=O), 133,2 (2 Carom), 131,0 (1 Carom), 128,8 (2 Carom), 119,8 (1 Carom), 91,9 (C), 87,4 (C), 68,3 (CH_2), 38,9 (CH_2), 31,8 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3393, 3304, 3005, 2972, 2929, 2879, 2198, 1718, 1666, 1532, 1399, 1368, 1162, 1052 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$: 217,0865 ; trouvé : 217,0881.

1-(Furan-2-yl)-5-hydroxypentane-1,4-dione III.2r



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$

$M = 182,17 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 89 \text{ }^\circ\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50). Solide blanc (66 mg, 36%).

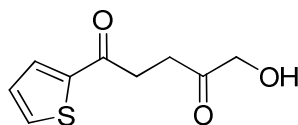
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Harom), 7,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, Harom), 6,49 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, Harom), 4,32 (s, 2H, CH_2), 3,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,16 (bs, 1H, OH), 2,75 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,6 (C=O), 187,2 (C=O), 152,2 (1 Carom), 146,6 (1 Carom), 117,3 (1 Carom), 112,4 (1 Carom), 68,2 (CH_2), 32,0 (CH_2), 31,5 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3419, 1715, 1666, 1562, 1037, 771 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4$: 183,0657 ; trouvé : 183,0656.

5-Hydroxy-1-(thiophén-2-yl)pentane-1,4-dione III.2s



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

$M = 198,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Solide beige (129 mg, 65%).

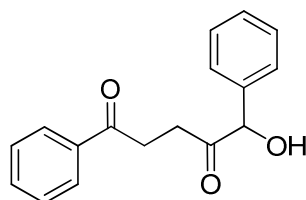
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,76 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, Harom), 7,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, Harom), 7,13 (m, 1H, Harom), 4,43 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H, CH_2), 4,33 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H, CH_2), 3,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2), 3,08 (bs, 1H, OH), 2,80 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,7 (C=O), 191,0 (C=O), 143,3 (1 Carom), 134,0 (1 Carom), 132,3 (1 Carom), 128,3 (1 Carom), 68,4 (CH_2), 33,0 (CH_2), 32,0 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3427, 3104, 2915, 1713, 1655, 1515, 1413, 1393, 1358, 1235, 1216, 1055 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}$: 199,0429 ; trouvé : 199,0430.

5-Hydroxy-1,5-diphénylpentane-1,4-dione III.2u



$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M = 268,31 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 95:5 puis 50:50). Huile marron (94 mg, 35%).

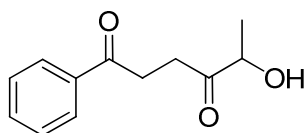
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 299 K, 2 rotamères 40:60) : δ (ppm) 7,95 – 7,91 (m, 2H, Harom), 7,58 – 7,53 (m, 1H, Harom), 7,47 – 7,32 (m, 7H, Harom), 5,29 (s, 1H, CH), 4,37 (bs, 1H, OH), 3,41 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 0,4H, CH_2), 3,36 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 0,6H, CH_2), 3,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 0,6H, CH_2), 3,12 (t, $J = 5,8$ Hz, 0,4H, CH_2), 2,93 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 0,4H, CH_2), 2,88 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 0,6H, CH_2), 2,59 (t, $J = 5,8$ Hz, 0,6H, CH_2), 2,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 0,4H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,8 (C=O), 198,1 (C=O), 138,2 (1 Carom), 136,3 (1 Carom), 133,4 (1 Carom), 129,1 (2 Carom), 128,8 (1 Carom), 128,7 (2 Carom), 128,1 (2 Carom), 127,6 (2 Carom), 80,0 (CH), 32,8 (CH_2), 31,9 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3452, 3063, 3031, 2915, 1714, 1682, 1597, 1581, 1493, 1449, 1354, 1215, 1014 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$: 269,1178 ; trouvé : 269,1183.

5-Hydroxy-1-phenylhexane-1,4-dione III.2v



$C_{12}H_{14}O_3$

$M = 206,24 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 52 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 60:40). Solide blanc (115 mg, 56%).

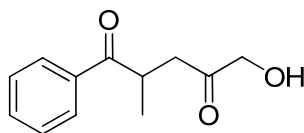
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,97 – 7,92 (m, 2H, Harom), 7,59 – 7,39 (m, 3H, Harom), 4,38 (dq, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H, CH), 3,59 (t, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H, OH), 3,35 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,87 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1,45 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 211,7 (C=O), 198,2 (C=O), 136,4 (1 Carom), 133,4 (1 Carom), 128,7 (2 Carom), 128,1 (2 Carom), 72,9 (CH), 32,5 (CH_2), 31,3 (CH_2), 19,9 (CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3446, 1713, 1682, 1014, 689 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $C_{12}H_{15}O_3$: 207,1021 ; trouvé : 207,1026.

5-Hydroxy-2-méthyl-1-phénylpentane-1,4-dione III.2w



$C_{12}H_{14}O_3$

$M = 206,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80:20). Liquide incolore (82 mg, 40%).

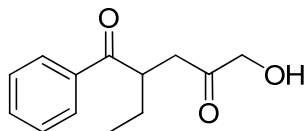
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,00 – 7,94 (m, 2H, Harom), 7,60 – 7,55 (m, 1H, Harom), 7,50 – 7,45 (m, 2H, Harom), 4,35 (dd, $J = 18,9 \text{ Hz}$, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4,27 (dd, $J = 18,9 \text{ Hz}$, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4,06 (dq, $J = 8,9 \text{ Hz}$, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H, CH), 3,10 (dd, $J = 17,4 \text{ Hz}$, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2,98 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2,49 (dd, $J = 17,4 \text{ Hz}$, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 1,24 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 208,6 (C=O), 202,7 (C=O), 135,7 (1 Carom), 133,4 (1 Carom), 128,9 (2 Carom), 128,6 (2 Carom), 68,5 (CH_2), 41,5 (CH), 36,6 (CH_2), 18,2 (CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3424, 1717, 1676, 1028, 977 cm^{-1} .

HRMS (CI-NH₃) : m/z [M + H]⁺ calculé pour C₁₂H₁₅O₃ : 207,1021 ; trouvé : 207,1025.

2-Éthyl-5-hydroxy-1-phénylpentane-1,4-dione III.2x



C₁₃H₁₆O₃

M = 220,26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Huile jaune (66 mg, 30%).

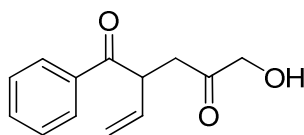
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,02 – 7,93 (m, 2H, Harom), 7,65 – 7,42 (m, 3H, Harom), 4,36 (d, J = 19,2 Hz, 1H, CH₂), 4,25 (d, J = 19,2 Hz, 1H, CH₂), 3,98 (m, 1H, CH), 3,11 (dd, J = 17,4 Hz, J = 9,7 Hz, 1H, CH₂), 2,51 (dd, J = 17,4 Hz, J = 4,1 Hz, 1H, CH₂), 1,87 – 1,43 (m, 2H, CH₂), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 208,9 (C=O), 202,8 (C=O), 136,4 (1 Carom), 133,3 (1 Carom), 128,8 (2 Carom), 128,5 (2 Carom), 68,4 (CH₂), 42,7 (CH), 39,0 (CH₂), 25,5 (CH₂), 11,4 (CH₃).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3328, 3063, 2967, 2933, 2878, 1717, 1675, 1596, 1580, 1448, 1384, 1220, 1069, 1001 cm^{-1} .

HRMS (CI-NH₃) : m/z [M + H]⁺ calculé pour C₁₃H₁₇O₃ : 221,1178 ; trouvé : 221,1182.

5-Hydroxy-1-phényl-2-vinylpentane-1,4-dione III.2y



C₁₃H₁₄O₃

M = 218,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 70:30). Liquide incolore (65 mg, 30%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,01 – 7,96 (m, 2H, Harom), 7,61 – 7,41 (m, 3H, Harom), 5,85 (ddd, J = 17,3 Hz, J = 10,2 Hz, J = 8,1 Hz, 1H, CH), 5,21 (dd, J = 17,3 Hz, J =

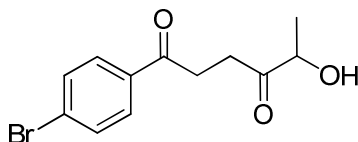
0,9 Hz, 1H, CH_2), 5,18 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, CH_2), 4,68 (tdt, $J = 8,7$ Hz, $J = 4,7$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, CH), 4,38 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, CH_2), 4,26 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, CH_2), 3,23 (dd, $J = 17,4$ Hz, $J = 9,4$ Hz, 1H, CH_2), 3,04 (bs, 1H, OH), 2,60 (dd, $J = 17,4$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 208,1 (C=O), 199,1 (C=O), 136,0 (1 Carom), 134,9 (CH), 133,4 (1 Carom), 128,9 (2 Carom), 128,7 (2 Carom), 119,3 (CH_2), 68,5 (CH_2), 46,5 (CH), 40,1 (CH_2).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3429, 1718, 1678, 1031, 700\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{13}H_{15}O_3$: 219,1021 ; trouvé : 207,1019.

1-(4-Bromophényl)-5-hydroxyhexane-1,4-dione III.2b'



$C_{12}H_{13}BrO_3$

$M = 285,13\text{ g.mol}^{-1}$

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 60:40).

(125 mg, 44%).

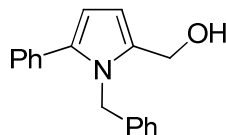
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,87 – 7,80 (m, 2H, Harom), 7,57 – 7,64 (m, 2H, Harom), 4,40 (qd, $J = 6,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, CH), 3,46 (bs, 1H, OH), 3,33 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2), 3,03 – 2,74 (m, 2H, CH_2), 1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 211,5 (C=O), 197,2 (C=O), 135,2 (1 Carom), 132,1 (2 Carom), 129,7 (2 Carom), 128,7 (1 Carom), 73,0 (CH), 32,6 (CH_2), 31,3 (CH_2), 20,0 (CH_3).

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{12}H_{14}O_3Br$: 285,0126 ; trouvé : 285,0113.

III- Cyclisation des 1,4-dicétones

(1-Benzyl-5-phényl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthanol **III.9**⁴³



$C_{18}H_{17}NO_2$

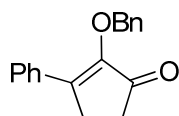
$M = 263,33 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution de dicétone **III.2a** (192 mg, 1,0 mmol) dans du toluène (3 mL) est ajouté de la benzylamine (2,18 mL, 20 mmol) puis le mélange est agité à 60 °C pendant 2 jours. Une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle ($3 \times 5 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont séchées ($MgSO_4$), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80:20 puis 60:40) pour donner le pyrrole **III.9** sous forme d'une huile orange (124 mg, 47%) dont les analyses sont en accord avec la littérature.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,36 – 7,19 (m, 8H, Harom), 6,91 (bd, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, Harom), 6,27 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H, Harom), 6,24 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H, Harom), 5,31 (s, 2H, CH_2), 4,44 (s, 2H, CH_2), 1,90 (bs, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 139,3 (1 Carom), 136,9 (1 Carom), 133,4 (1 Carom), 133,2 (1 Carom), 129,0 (2 Carom), 128,9 (2 Carom), 128,5 (2 Carom), 127,3 (1 Carom), 127,2 (1 Carom), 125,7 (2 Carom), 109,8 (1 Carom), 108,4 (1 Carom), 57,4 (CH_2), 47,7 (CH_2).

2-Benzyl-3-phénylcyclopent-2-énone **III.10**



$C_{18}H_{16}O_2$

$M = 264,32 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_{\text{fusion}} = 78 \text{ } ^\circ\text{C}$

⁴³ Kim, J. H.; Lee, S. B.; Lee, W. K.; Yoon, D.-H.; Ha, H.-J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3553.

À une solution de dicétone **III.2a** (500 mg, 2,6 mmol) dans du THF (10 mL) à 0 °C est ajouté du NaH (115 mg, 2,9 mmol, 60% dans l'huile) puis le mélange est agité à température ambiante pendant 40 min. Du bromure de benzyle (371 µL, 3,1 mmol) est ajouté à 0 °C et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 jours. La réaction est hydrolysée par de l'eau (10 mL) et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 95:5) pour donner la cyclopenténone benzylée **III.10** sous forme d'un solide jaune (353 mg, 51%).

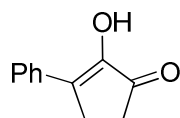
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,97 – 7,85 (m, 2H, Harom), 7,47 – 7,27 (m, 8H, Harom), 5,45 (s, 2H, CH₂), 2,87 – 2,81 (m, 2H, CH₂), 2,51 – 2,45 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 203,7 (C=O), 151,2 (C), 148,6 (C), 137,4 (1 Carom), 134,0 (1 Carom), 129,8 (1 Carom), 128,5 (2 Carom), 128,4 (2 Carom), 128,2 (2 Carom), 128,1 (1 Carom), 127,6 (2 Carom), 71,8 (CH₂), 32,7 (CH₂), 23,8 (CH₂).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3060, 3037, 2959, 2920, 1738, 1690, 1604, 1570, 1494, 1459, 1446, 1403, 1373, 1212, 1117, 1073 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃) : m/z [M + H]⁺ calculé pour C₁₈H₁₇O₂ : 265,1229 ; trouvé : 265,1223.

2-Hydroxy-3-phénylcyclopent-2-énone **III.11**⁴⁴



C₁₁H₁₀O₂

M = 174,20 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 189 °C (Lit : 192–193 °C)

Procédure 1 : en une étape à partir de la dicétone

À une solution de dicétone **III.2a** (192 mg, 1,0 mmol) dans du THF (5 mL) à 0 °C est ajouté du NaH (44 mg, 1,1 mmol, 60% dans l'huile) puis le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h. La réaction est hydrolysée par de l'eau (5 mL) et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 × 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par

⁴⁴ Jõgi, A.; Paju, A.; Pehk, T.; Kailas, T.; Müürisepp, A.-M.; Kanger, T.; Lopp, M. *Synthesis* **2006**, 3031.

ambiante pendant 1 h. La réaction est hydrolysée par de l'eau (5 mL) et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 × 3 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80:20) pour donner la cyclopenténone **III.12** sous forme d'un solide beige (48 mg, 74%).

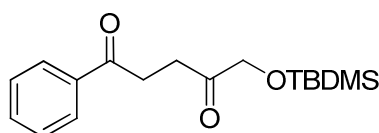
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,83 – 7,78 (m, 2H, Harom), 7,48 – 7,42 (m, 2H, Harom), 7,39 – 7,34 (m, 1H, Harom), 6,42 (s, 1H, OH), 3,30 (dddd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 6,3 Hz, *J* = 2,9 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH), 2,71 (dd, *J* = 19,2 Hz, *J* = 6,3 Hz, 1H, CH₂), 2,27 (dd, *J* = 19,2 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH₂), 1,90 (m, 1H, CH₂), 1,33 (m, 1H, CH₂), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 202,9 (C=O), 148,3 (C), 143,0 (C), 133,1 (1 Carom), 129,2 (1 Carom), 128,7 (2 Carom), 128,4 (2 Carom), 37,7 (CH₂), 36,5 (CH), 27,3 (CH₂), 10,8 (CH₃).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3280, 3062, 3021, 2953, 2926, 2871, 1738, 1683, 1633, 1573, 1495, 1455, 1446, 1413, 1386, 1313, 1298, 11228, 1113 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃) : *m/z* [M + H]⁺ calculé pour C₁₃H₁₅O₂ : 203,1072 ; trouvé : 203,1084.

5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-1-phénylpentane-1,4-dione **III.13**



C₁₇H₂₆O₃Si

M = 306,47 g.mol⁻¹

À une solution de dicétone **III.2a** (650 mg, 3,4 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL) est ajouté de la triéthylamine (1,41 mL, 10 mmol) et du DMAP (83 mg, 0,68 mmol) puis le mélange est agité à température ambiante pendant 10 min. Du TBDMSCl (1,02 mg, 6,8 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. La réaction est hydrolysée par de l'eau (10 mL) et la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 × 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 90:10) pour donner la dicétone silylée **III.13** sous forme d'un solide jaune (1,03 mg, 99%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,02 – 7,95 (m, 2H, Harom), 7,58 – 7,40 (m, 3H, Harom), 4,30 (s, 2H, CH_2), 3,32 (dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH_2), 2,94 (dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH_2), 0,94 (s, 9H, CH_3), 0,12 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 209,7 (C=O), 198,3 (C=O), 136,6 (1 Carom), 133,2 (1 Carom), 128,6 (2 Carom), 128,1 (2 Carom), 69,4 (CH_2), 32,2 (CH_2), 32,0 (CH_2), 25,8 (3 CH_3), 18,3 (C), -5,45 (2 CH_3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3430, 3381, 2916, 2856, 1723, 1683, 1595, 1581, 1448, 1399, 1356, 1233, 1212, 1073, 1013 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z [(M – TBDMS + H) + H] $^+$ calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$: 193,0865 ; trouvé : 193,0864.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aloy; Rabaut *Bull. Soc. Chim.* **1913**, 13, 457.
2. Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 371.
3. Dinizo, S. E.; Freerksen, R. W.; Pabst, W. E.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2846.
4. Hechenbleikner, I., U.S. Patents 2266199, **1941**.
5. Küng, F. E., U.S. Patents 2259167, **1941**.
6. Henry *Bull. Soc. Chim.* **1886**, 46, 42.
7. Byers, J. H.; Baran, R. C.; Craig, M. E.; Jackman, J. T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 373.
8. Hugel, H. M.; Bhaskai, K. V.; Longmore, R. W. *Synth. Comm.* **1992**, 22, 693.
9. Ryu, I.; Ikebe, M.; Sonoda, N.; Yamato, S.; Yamamura, G.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1257.
10. Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15852.
11. Echavarren, A. M.; Pérez, M.; Castaño, A. M.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4179.
12. Ito, Y.; Imai, H.; Matsuura, T.; Saegusa, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3091.
13. Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 639.
14. Enders, D.; Niemeiers, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606.
15. Custar, D. W.; Le, D.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3760.
16. (a) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8282. (b) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7440.
17. Liu, C.; Deng, Y.; Wang, J.; Yang, Y.; Tang, S.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7337.
18. Miyashita, M.; Yanami, T.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4679.
19. Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1487.
20. Chassin, C.; Schmidt, E. A.; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 606.
21. (a) Bertus, P.; Menant, C.; Tanguy, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 777. (b) Pearson-Long, M. S. M.; Beauseigneur, A.; Karoyan, P.; Szymoniak, J.; Bertus, P. *Synthesis* **2010**, 3410.
22. Schlenk, W.; Schlenk Jr, W. *Chem. Ber.* **1929**, 62B, 920.
23. Parris, G. E.; Ashby, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1206.

24. Langer, J.; Krieck, S.; Fischer, R.; Görls, H.; Walther, D.; Westerhausen, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 5814.
25. Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3965.
26. Effenberger, F. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1609.
27. Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2003**, 265.
28. (a) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2863. (b) Paal, C. *Chem. Ber.* **1885**, 367.
29. Yuguchi, M.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 908.
30. (a) Sasaoka, M.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 368. (b) Chochois, H.; Sauthier, M.; Maerten, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11740.
31. Patterson, J. M.; Soedigdo, S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2057.
32. Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924.
33. Szakal-Quin, G.; Graham, G.; Millington, D. S.; Maltby, D. A.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 621.
34. Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 213.
35. Shridhar, D. R.; Jogibhukta, M.; Shanthan Rao, P.; Handa, V. K. *Synthesis* **1982**, 1061.
36. Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* **1973**, 149.
37. Duus, F. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2817.
38. Prakash Rao, H. S.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392.
39. Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389.
40. (a) Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957. (b) Ruault, P.; Pilard, J. F.; Touaux, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Synlett* **1994**, 935.
41. (a) Snyder, L.; Meyers, I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7507. (b) Clift, M. D.; Taylor, C. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4667.
42. Wager, J.; Grošelj, U.; Meden, A.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2801.
43. Kim, J. H.; Lee, S. B.; Lee, W. K.; Yoon, D.-H.; Ha, H.-J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3553.
44. Jōgi, A.; Paju, A.; Pehk, T.; Kailas, T.; Müürisepp, A.-M.; Kanger, T.; Lopp, M. *Synthesis* **2006**, 3031.

Partie IV : Synthèse de dérivés de l'ACC via l'utilisation de complexes de titane

I - La présence de l'ACC et ses dérivés dans les molécules biologiquement actives

Depuis sa première synthèse en 1922¹ et son premier isolement des aires rouges en 1955,² l'acide aminocyclopropanecarboxylique (ACC) ainsi que ses dérivés substitués, dont les 2,3-méthanoaminoacides (figure IV-1), ont fait l'objet de nombreuses études en synthèse organique et en chimie médicinale.³ En effet, l'intérêt de ces acides aminés non-protéinogéniques est double : ce sont des intermédiaires de choix pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique comportant un motif cyclopropane, et beaucoup d'entre eux possèdent des activités biologiques intrinsèques ou lorsqu'ils sont inclus dans d'autres composés.

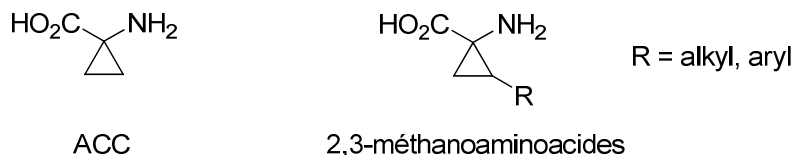


Figure IV-1

I.1 - Propriétés et utilisations de l'ACC non substitué

Nous avons vu dans le paragraphe I.1 de la partie II que l'ACC non substitué présent dans les plantes est le précurseur direct de l'éthylène, responsable de la maturation des fruits.⁴ Il est également capable de reproduire l'effet de la glycine sur le récepteur NMDA, et possède des activités antidépressives et anxiolytiques.⁵ En outre, il a été démontré que les esters de l'ACC

¹ Ingold, C. K.; Sako, S.; Field, T. J. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 1177.

² Vähätalo, M.-L.; Virtanen, A. I. *Acta. Chem. Scand.* **1957**, 11, 741.

³ Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493.

⁴ Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 711.

⁵ (a) Nadler, V.; Kloog, Y.; Sokolovsky, M. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 157, 115. (b) Trullas, R.; Folio, T.; Young, A.; Miller, R.; Boje, K.; Skolnick, P. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 203, 379.

sont plus stables à l'hydrolyse en milieux neutre et basique que les autres esters d'alkyles, cycliques ou non. Cette propriété pourrait être utilisée pour augmenter la résistance des prodrogues en milieu physiologique.⁶

Le motif ACC est présent, parfois sous forme réduite, dans plusieurs molécules possédant des propriétés biologiques intéressantes (figure IV-2).

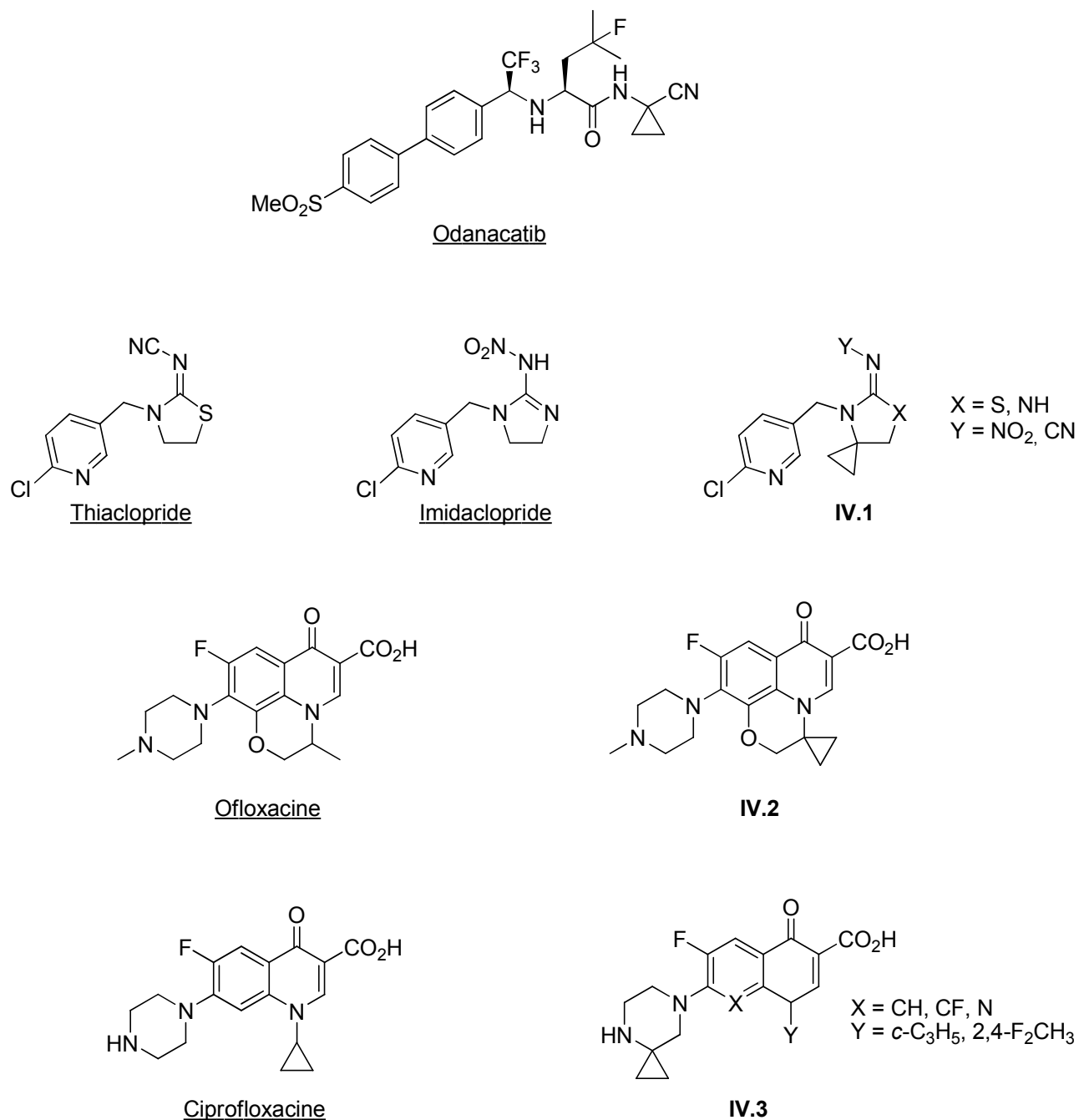


Figure IV-2

⁶ Bender, D. M.; Peterson, J. A.; McCarthy, J. R.; Gunaydin, H.; Takano, Y.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 509.

L'odanacatib, comportant un motif cyclopropylaminonitrile, est un inhibiteur de la Cathepsin K impliquée dans l'apparition de l'ostéoporose.⁷ Des analogues spirocyclopropanes **IV.1** de l'imidaclopride et du thiaclopride, insecticides employés pour la protection des cultures, ont montré la même activité que les composés d'origine.⁸ L'ACC est également employé comme produit de départ dans la synthèse d'un analogue contraint **IV.2** de l'ofloxacin et d'analogues **IV.3** de la ciprofloxacine comportant un cyclopropane, composés ayant des activités inhibitrices de gyrase de l'ADN et potentiellement antibactériennes.⁹

I.2 - Propriétés et utilisations des 2,3-méthanoaminoacides

La coronatine est une molécule naturelle isolée pour la première fois en 1977 et responsable de la chlorose de plusieurs types de végétaux.¹⁰ Elle est également capable de stimuler la production d'éthylène dans les plantes et est impliquée dans leur mécanisme de défense contre les agents pathogènes.¹¹ (schéma **IV-1**).

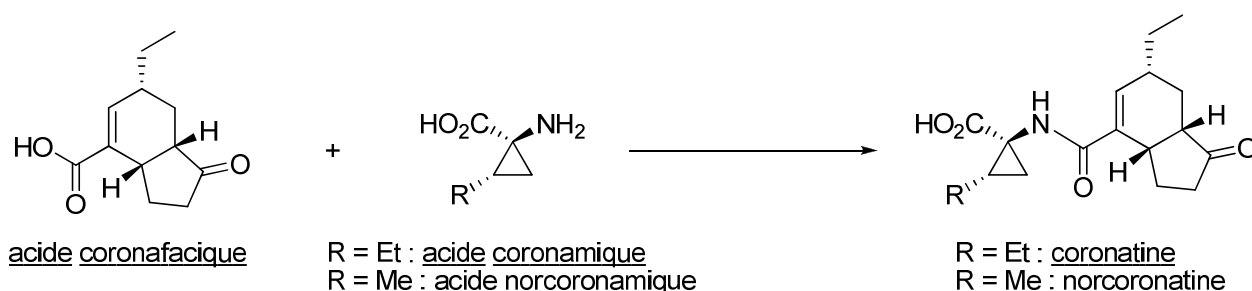


Schéma **IV-1**

Ce composé est constitué de deux fragments liés par une liaison amide : l'acide coronafacique et un dérivé de l'ACC, l'acide coronamique, de configuration absolue (1S,

⁷ O'Shea, P. D.; Chen, C.-Y.; D., G.; Gosselin, F.; Hughes, G.; Nadeau, C.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1605.

⁸ (a) Brackmann, F.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 600. (b) Es-Sayed, M.; Jeschke, P.; Lösel, P.; Nauen, R.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Malsam, O.; Stecker, B.; Brackmann, F. *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 387035.

⁹ (a) Wentland, M. P.; Perni, R. B.; Dorff, P. H.; Rake, J. B. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1694. (b) Chu, D. T. W.; Claiborne, A. K.; Clement, J. J.; Plattner, J. J. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1328. (c) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Takahashi, M.; Hayakawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1442.

¹⁰ (a) Nishiyama, K.; Sakai, R.; Ezuka, A.; Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Ogasawara, M.; Sato, H.; Sakamura, S. *Ann. Phytopathol. Soc. Jpn.* **1976**, 42, 613. (b) Mitchell, R. E. *Physiol. Plant Pathol.* **1982**, 20, 83.

¹¹ (a) Ferguson, I. B.; Mitchell, R. E. *Plant Physiol.* **1985**, 77, 969. (b) Weiler, E. W.; Kutchan, T. M.; Gorb, T.; Brodschelm, W.; Niesel, U.; Bubltz, F. *FEBS Lett.* **1994**, 9, 345.

2S).¹² La norcoronatine est un analogue où l'acide coronamique est remplacé par l'acide norcoronamique. Celui-ci est présent sous forme d'acide (1S, 2S)- N-méthylnorcoronamique dans les agents anticancéreux SW163, de la famille des quinomycines (figure IV-3).¹³

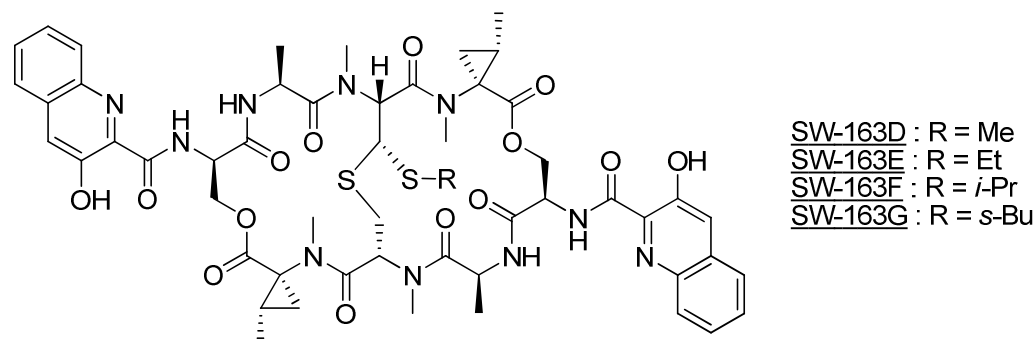


Figure IV-3

La préparation sous forme énantiopure de l'acide (1R, 2S)-1-amino-2-vinylcyclopropane-carboxylique, également appelé acide déshydrocoronamique, a fait l'objet de plusieurs études.¹⁴ En effet, ce dérivé de l'ACC est utilisé dans la synthèse du BILN 2061 et de ses analogues, inhibiteurs de la protéase NS3 indispensable à la réplication du virus de l'hépatite C (figure IV-4).¹⁵

¹² Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sato, H.; Sakamura, S.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636.

¹³ (a) Nakaya, M.; Oguri, H.; Takahashi, K.; Fukushima, E.; Watanabe, K.; Oikawa, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2969. (b) Watanabe, K.; Hotta, K.; Nakaya, M.; Praseuth, A. P.; Wang, C. C. C.; Inada, D.; Takahashi, K.; Fukushima, E.; Oguri, H.; Oikawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9347.

¹⁴ (a) Beaulieu, P. L.; Gillard, J.; Bailey, M. D.; C., B.; Duceppe, J.-S.; Simoneau, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869. (b) Fox, M. E.; Lennon, I. C.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 945.

¹⁵ (a) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghio, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901. (b) Yee, N. K.; Farina, V.; Houpi, I. N.; Haddad, N.; Frutos, R. P.; Gallou, F.; Wang, X.; Wei, X.; Simpson, R. D.; Feng, X.; Fuchs, V.; Xu, Y.; J., T.; Zhang, L.; Xu, J.; Smith-Keenan, L. L.; Vitous, J.; Ridges, M. D.; Spinelli, E. M.; Johnson, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7133. (c) McCauley, J. A.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; McIntyre, C. J.; Romano, J. J.; Bush, K. J.; Varga, S. L.; Ross III, C. W.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J.; Stahlhut, M. W.; Olsen, D. B.; Lyle, T. A.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9104. (d) McCauley, J. A.; McIntyre, C. J.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Butcher, J. W.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B.-L.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J.; Graham, D. G.; Ludmerer, S. W.; Mao, S.-S.; Stahlhut, M. W.; Fandozzi, C. M.; Trainor, N.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443.

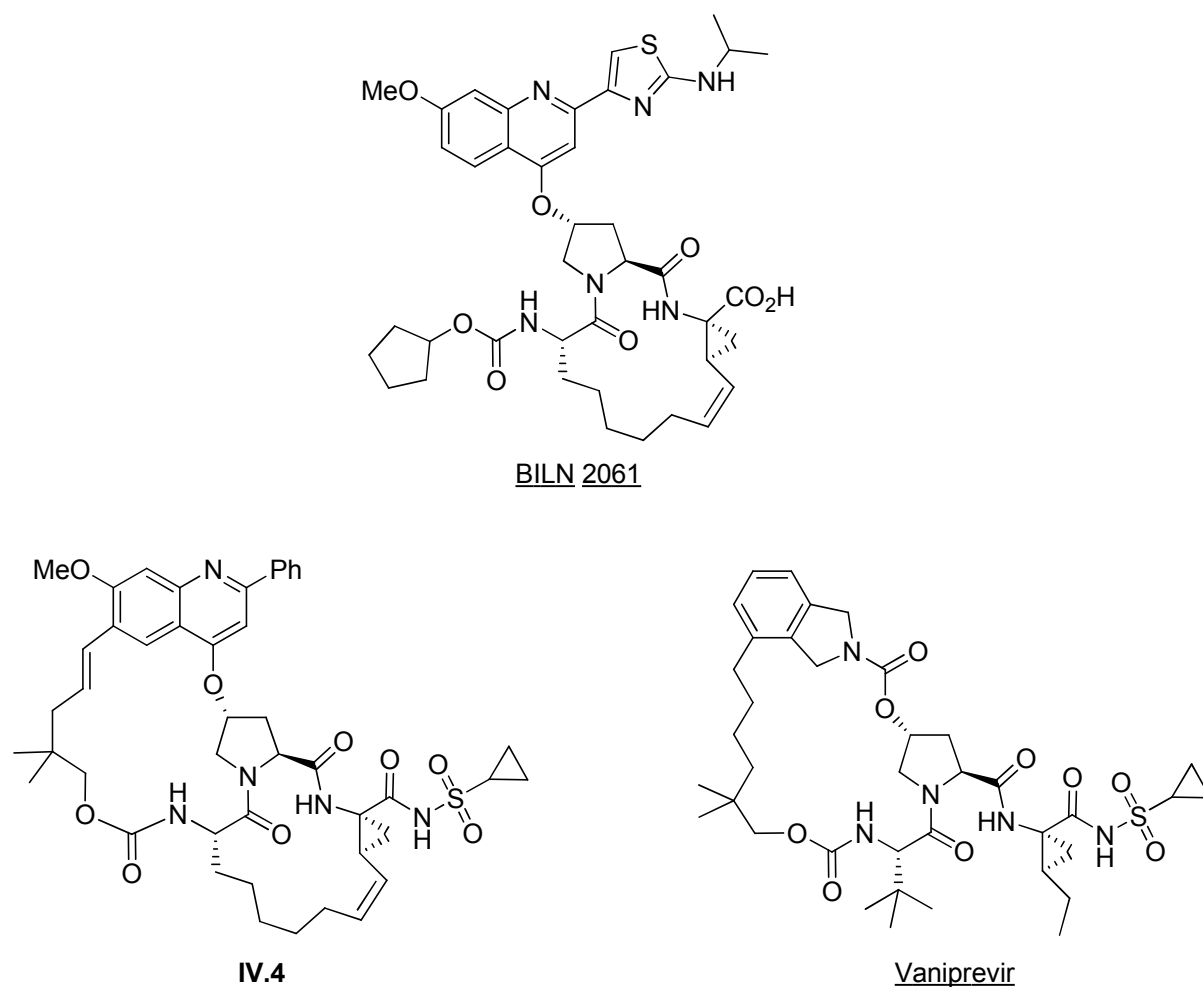


Figure IV-4

A noter que l'analogue bismacrocyclique **IV.4** possède une activité inhibitrice supérieure au BILN 2061,^{15c} et que l'analogue saturé vaniprevir comportant un motif acide (1*R*, 2*S*)-coronamique a montré de très bonnes capacités à pénétrer les organes touchés par le virus lors de tests *in vivo*.^{15d}

L'APCPr est un analogue contraint de l'acide L-2-amino-4-phosphonobutyrique (L-AP4) capable d'activer les récepteurs mGlu du groupe III, cible thérapeutique pour le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson. Parmi les quatre stéréoisomères de l'APCPr, l'énantiomère (1*S*, 2*R*) est le plus actif (figure IV-5).¹⁶

¹⁶ Sibille, P.; Lopez, S.; Brabet, I.; Valenti, O.; Oueslati, N.; Gaven, F.; Goudet, C.; Bertrand, H.-O.; Neyton, J.; Marino, M. J.; Almaric, M.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3585.



Figure IV-5

De nombreux dérivés de l'ACC comportant un groupement aromatique substitué ou non en position 2 du cyclopropane possèdent des activités biologiques. Parmi ces composés, les 2,3-méthanoaminoacides *N,N*-disubstitués **IV.5** sont des inhibiteurs sélectifs de l'ADAMTS-5, responsable du développement de l'arthrite (figure IV-6).¹⁷

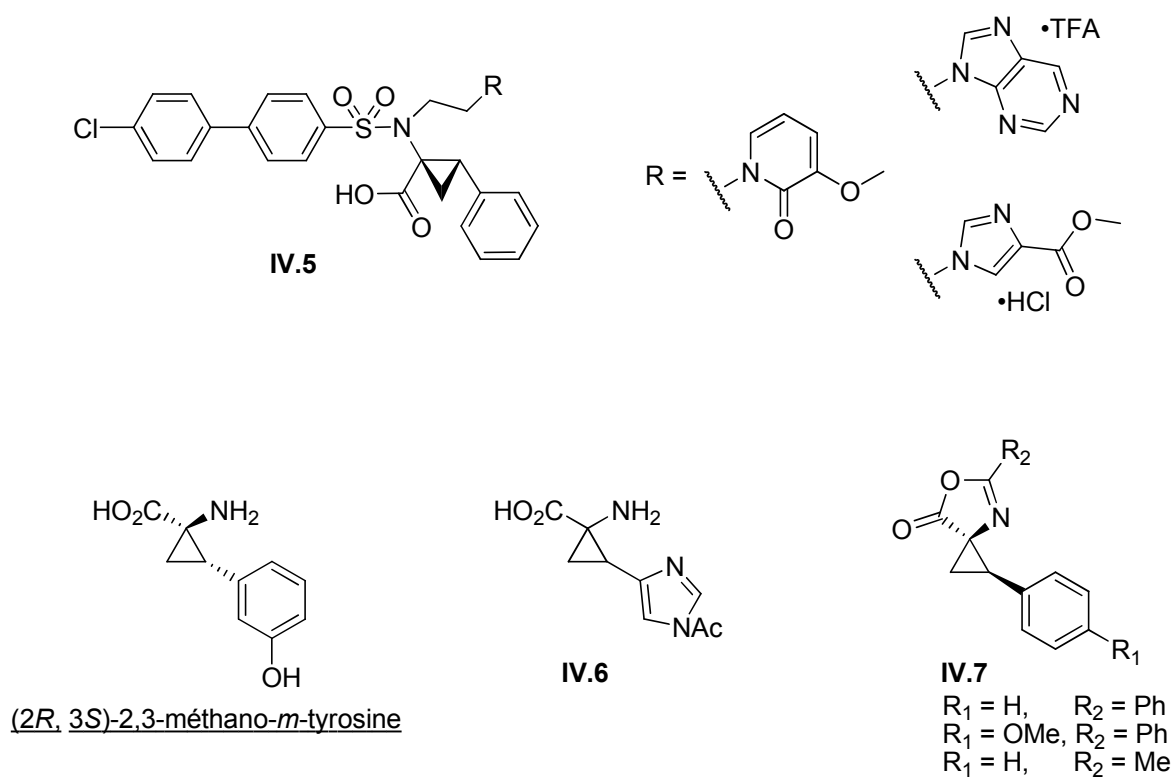


Figure IV-6

L'isomère (2R, 3S) de la 2,3-méthano-*m*-tyrosine est un puissant inhibiteur de la DOPA décarboxylase.¹⁸ Le chlorhydrate du 1-acétylimidazolyl-2,3-méthanoaminoacide **IV.6** est quand à lui un inhibiteur de l'histidine décarboxylase.¹⁹

¹⁷ Shiozaki, M.; Maeda, K.; Miura, T.; Ogoshi, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H.; Inaba, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1575.

¹⁸ Ahmad, S.; Phillips, R. S.; Stammer, C. H. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1410.

¹⁹ Pages, R. A.; Burger, A. J. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 766.

Certains dérivés de l'ACC dont les fonctions amine et acide ont été protégées par un groupement oxazolinone ont également montré des propriétés intéressantes. Notamment les 2,3-méthano-3-arylaminoacides protégés **IV.7** agissent comme inhibiteurs de virus de la famille *Herpes Viridae*.²⁰

I.3 - Incorporation d'une unité ACC dans des peptides

La conformation de peptides contenant une unité ACC a été l'objet d'études de modélisation moléculaire ainsi que d'analyses par spectroscopies IR, RMN et de diffraction des rayons X.²¹ Il a alors été déterminé que la présence de l'ACC dans des peptides implique une contrainte inhabituelle sur les angles de torsion ϕ et ψ , et donc une restriction de l'espace conformationnel de ces peptides (figure IV-7).

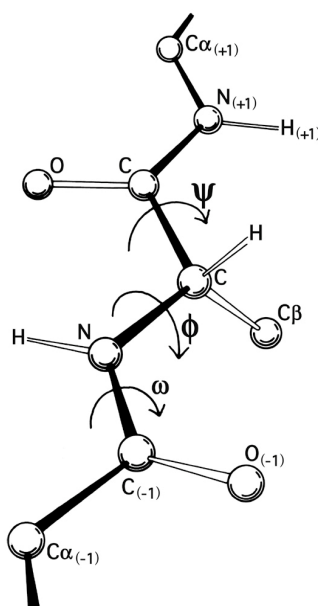


Figure IV-7. Représentation des angles de torsion ϕ et ψ

Cette particularité leur octroie une meilleure sélectivité pour des cibles biologiques potentielles, ainsi qu'une stabilité métabolique accrue.

²⁰ Pinto, I. L.; West, A.; Debouck, C. M.; DiLella, A. G.; Gorniak, J. G.; O'Donnell, K. C.; O'Shannessy, D. J.; Patel, A.; Jarvest, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2467.

²¹ (a) Crisma, M.; Bonora, G. M.; Toniolo, C.; Barone, V.; Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Pavone, V.; Pedone, C.; Santini, A.; Fraternali, F.; Bavoso, A.; Lelj, F. *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, 11, 345. (b) Barone, V.; Fraternali, F.; Cristinziano, P. L.; Lelj, F.; Rosa, A. *Biopolymers* **1988**, 27, 1673. (c) Evans, M. C.; Pradhan, A.; Venkatraman, S.; Ojala, W. H.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1441.

C'est pourquoi l'incorporation des 2,3-méthanoaminoacides dans des peptides en tant qu'analogues contraints d'acides aminés naturels a de très nombreuses applications, aussi bien en chimie médicinale (maladie de Parkinson, hépatite C, lutte contre le cancer) qu'en agrochimie (édulcorants) ou que pour concevoir des sondes conformationnelles utilisées dans diverses études de structure de peptides.³

Dans le cadre d'un financement ANR en partenariat avec les équipes des professeurs Karoyan et Szymoniak, notre équipe s'est particulièrement intéressée à la préparation de dérivés de l'ACC pour la formation et la stabilisation de coudes β , un des éléments de la structure secondaire des protéines régissant l'orientation des chaînes peptidiques. Ainsi, nos partenaires biologistes ont cherché à associer un prolineaminoacide à un 2,3-méthanoaminoacide dans le but de former des coudes β faisant intervenir un minimum d'aminoacides, et stables en milieu aqueux (schéma **IV-2**).²²

En effet, il est connu que l'association entre la proline et l'ACC non substitué permet d'obtenir des coudes β stables,²³ mais rien n'avait été reporté sur une association de dérivé de proline avec un ACC comportant chacun une chaîne latérale fonctionnalisée. Il a donc été décidé de préparer les pseudopeptides **A-D**, en couplant successivement le prolinohomotryptophane **IV.8** sous forme énantiopure à deux 2,3-méthanoaminoacides **IV.9** et **IV.10** introduits sous forme racémique. Ceux-ci sont respectivement des analogues contraints de la lysine et de l'arginine synthétisés lors de travaux précédents de notre équipe.²⁴ La séparation des diastéréoisomères obtenus a abouti aux quatre pseudopeptides **A-D**, dont les conformations se sont avérées proches de celle d'un coude β et stables en milieu aqueux.

Un des avantages majeurs de cette stratégie est la possibilité de contrôler l'orientation des chaînes latérales situées sur la pyrrolidine et sur le cyclopropane, en modifiant la configuration des carbones portant ces chaînes. Cependant, la méthode de synthèse employée pour la formation des composés **IV.9** et **IV.10** ne permet d'accéder qu'à leurs isomères (Z). Il serait donc intéressant d'établir une voie de synthèse de 2,3-méthanoaminoacides assez flexible pour permettre de préparer différents stéréoisomères.

²² Guitot, K.; Larregola, M.; Pradhan, T. K.; Vasse, J.-L.; Lavielle, S.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Lequin, O.; Karoyan, P. *Chem. Bio. Chem.* **2011**, *12*, 1039.

²³ Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452.

²⁴ Pradhan, T. K.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Bertus, P.; Karoyan, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5072.

Partie IV : Synthèse de dérivés de l'ACC *via* l'utilisation de complexes de titane

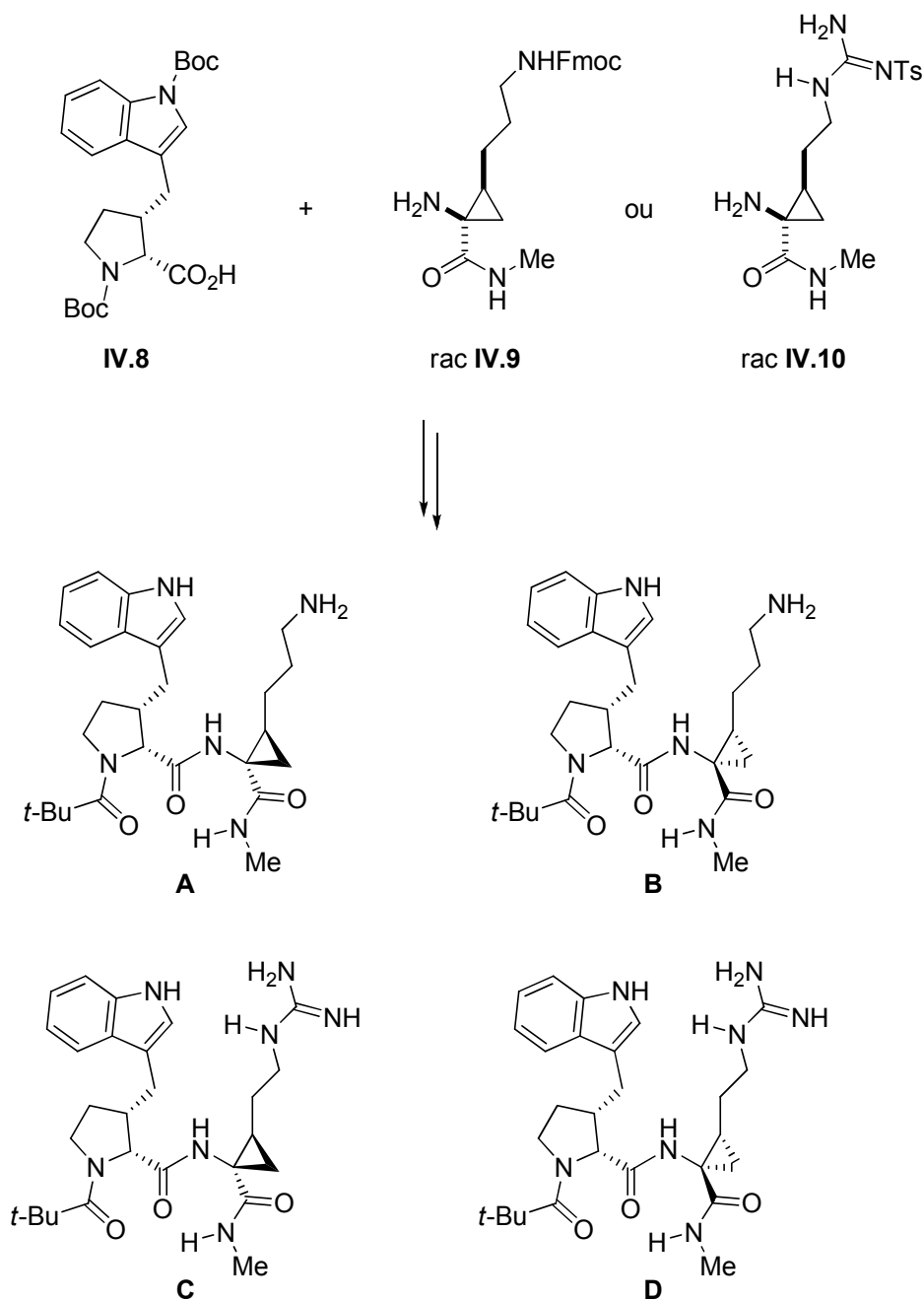


Schéma IV-2

De nombreuses méthodes de préparation des dérivés de l'ACC ont été rapportées dans la littérature, et ont fait l'objet d'une revue récente (2007).³ Dans ce manuscrit, nous allons présenter celles utilisant la cyclopropanation des dérivés d'acides par des complexes oléfiniques de titane.

II - Méthodes de synthèse de dérivés de l'ACC par cyclopropanation de dérivés d'acides *via* un complexe de titane

II.1 - A partir des esters

Les stratégies de synthèse des 2,3-méthanoaminoacides impliquant la cyclopropanation des esters sont assez fastidieuses, mais ont l'avantage de fournir des produits diastéréopurs. Ainsi, une cyclopropanation du 3,3-diéthoxypropanoate d'éthyle **IV.11** mettant en jeu le bromure de butylmagnésium a permis à l'équipe de Kulinkovich de préparer le cyclopropanol **IV.12** avec une diastéréosélectivité exclusive et 92% de rendement, puis dix étapes de synthèse ont abouti à la formation de l'acide coronamique **IV.13** avec un rendement global de 37% (schéma IV-3).²⁵

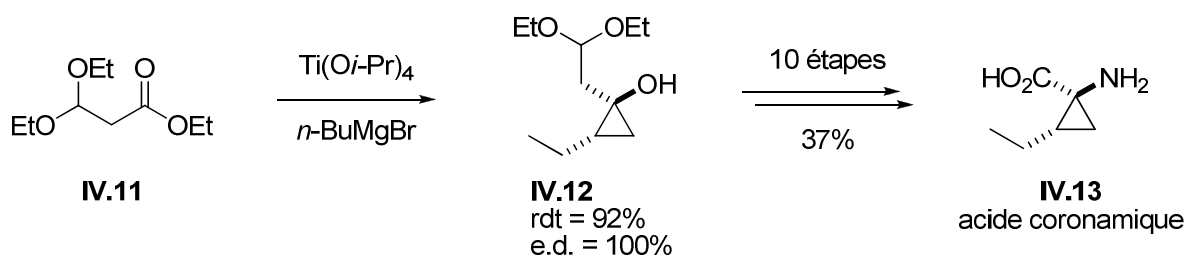


Schéma IV-3

Nous avons vu dans le paragraphe II.4.b de la partie I de ce manuscrit que la cyclopropanation d'un ester homoallylique par un complexe de titane fournit un cyclopropanol substitué en position 2 par un groupement 2-hydroxyalkyl, et de configuration exclusive (Z). L'application de cette réaction à l'ester α,β -insaturé **IV.14** a permis de préparer le cyclopropanol diastéromériquement pur **IV.15**, puis d'accéder à l'acide **IV.16** ou bien à l'acide *allo*-coronamique **IV.17** en six étapes (schéma IV-4).²⁶

²⁵ Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6399.

²⁶ (a) Racouchot, S.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **2000**, 1729. (b) Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160.

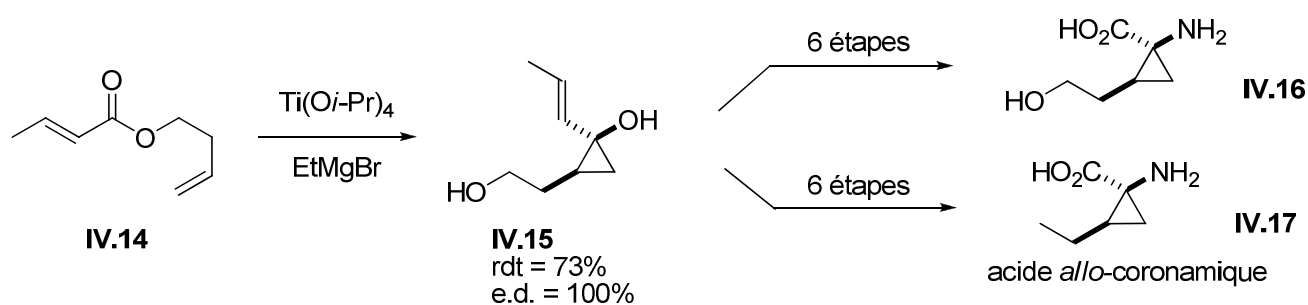


Schéma IV-4

II.2 - A partir des amides

Les synthèses des dérivés de l'ACC utilisant la cyclopropanation des amides ont été décrites brièvement dans le paragraphe III.1 de la partie I, nous allons à présent les étudier plus en détail.

La cyclopropanation de l'amide **IV.18** a tout d'abord été effectuée par l'équipe de de Meijere avec plusieurs réactifs de Grignard alkyles saturés (schéma IV-5).²⁷

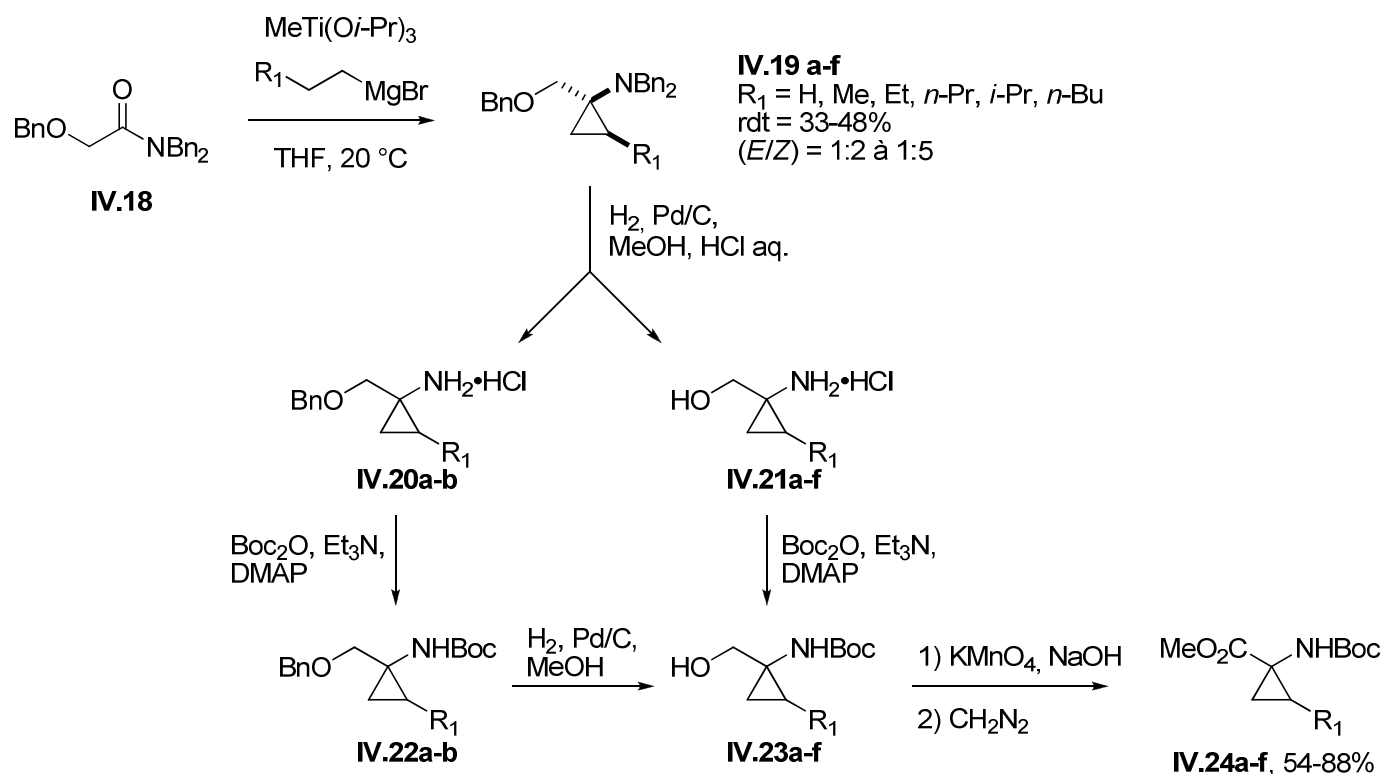


Schéma IV-5

²⁷ Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3235.

Les cyclopropylamines tertiaires correspondantes **IV.19a-f** ont été obtenues avec des rendements moyens sous forme de deux diastéréoisomères non séparables, et une diastéréosélectivité moyenne à bonne en faveur de l'isomère (*Z*). Les auteurs ont alors voulu déprotéger les fonctions amine et alcool benzylées par hydrogénolyse catalysée par du palladium sur charbon dans le méthanol. Pour tous les réactifs de Grignard alkyles, l'ajout périodique d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique afin d'obtenir le chlorhydrate de l'amine libérée s'est avéré nécessaire à la progression de la réaction. Cependant, pour les cyclopropylamines **IV.19a** ($R_1 = H$) et **IV.19b** ($R_1 = Me$) cette mesure n'a pas suffi à assurer la déprotection totale de la fonction alcool, et des mélanges de composés **IV.20** / **IV.21** ont été obtenus après plusieurs jours de réaction.

Ce phénomène a été attribué par les auteurs à une inhibition du palladium par la fonction amine ou son chlorhydrate.²⁸ La présence d'un groupement assez encombrant en position 2 du même coté du cyclopropane que l'amine permettrait d'atténuer cette inhibition, ce qui n'est pas le cas pour $R_1 = H$ ou Me . Le problème a été résolu en soumettant les mélanges **IV.20** / **IV.21** à une protection de l'amine par un groupement Boc pour obtenir des mélanges **IV.22** / **I.23**. Toute interaction entre l'amine et le catalyseur est alors empêchée, ce qui a permis de déprotéger la fonction alcool benzylée des composés **IV.22a-b** après une seconde hydrogénolyse sans ajout d'acide chlorhydrique.

Les alcools déprotégés **IV.23a-f** ont ensuite été oxydés par $KMnO_4$ en milieu basique et les acides obtenus ont été soumis à une estérification par le diazométhane, pour fournir les 2,3-méthanoaminoacides protégés **IV.24a-f** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères.

L'utilisation du bromure de 4-(benzyloxy)propylmagnésium lors de la cyclopropanation de l'amide **IV.18** a conduit à la formation de la cyclopropylamine **IV.19g** avec un rendement de 40% et un ratio diastéréomérique de 3:1 en faveur de l'isomère (*Z*) (schéma **IV-6**).²⁷

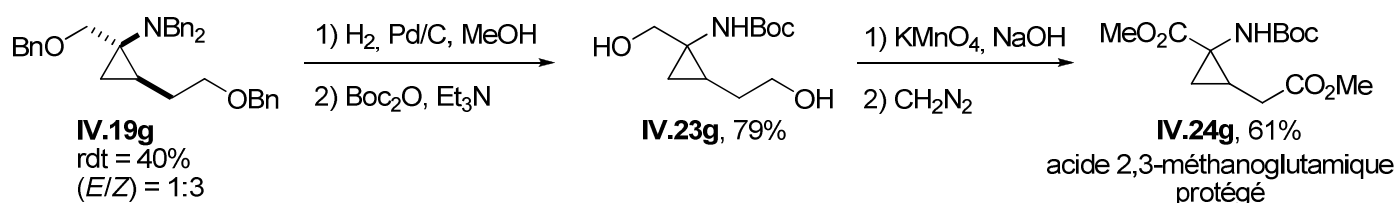


Schéma **IV-6**

²⁸ Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3465.

Dans le cas de **IV.19g**, la présence d'un substituant benzyloxyéthyl du même côté du cyclopropane que la fonction amine semble avoir empêché efficacement la désactivation du catalyseur. En effet, une hydrogénolyse de **IV.19g** effectuée sans ajout d'acide chlorhydrique a conduit à la formation de **IV.23g**, dont la fonction amine et les deux fonctions alcool sont déprotégées.

La protection subséquente de l'amine par un groupement Boc, puis l'oxydation des deux fonctions alcools par KMnO_4 suivie d'une double estérification par le diazométhane, ont abouti à la synthèse de l'acide 2,3-méthanoglutamique protégé **IV.24g**.

Enfin, l'amide **IV.18** a été soumis à une cyclopropanation avec le bromure de 3-buténylmagnésium (schéma IV-7).²⁷

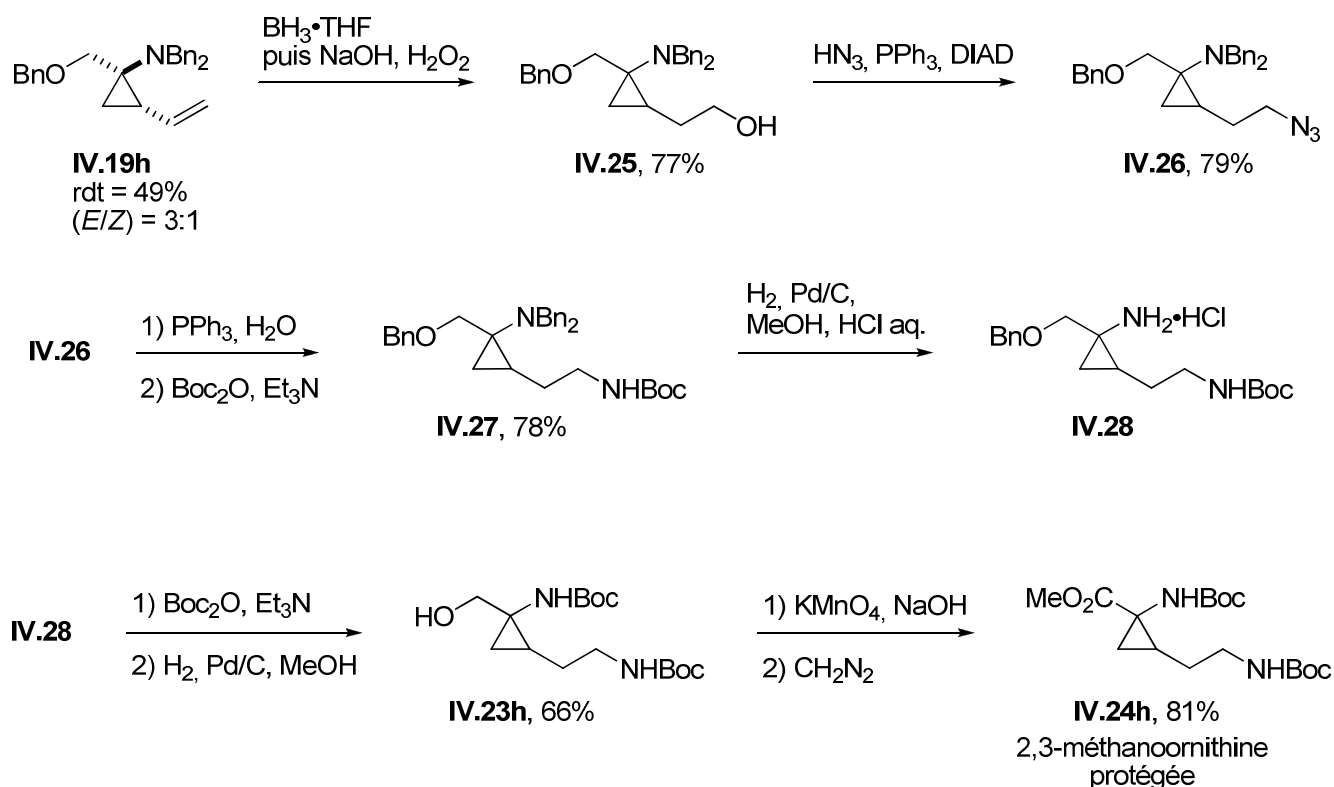


Schéma IV-7

La cyclopropylamine **IV.19h** a été obtenue avec un rendement légèrement supérieur à ceux observés avec les autres réactifs de Grignard, ainsi qu'une diastéréosélectivité cette fois-ci en faveur de l'isomère (*E*).

L'insaturation présente sur **IV.19h** permet, contrairement à la synthèse précédente (schéma IV-6), de modifier sélectivement le substituant en position 2 du cyclopropane,

correspondant à la chaîne latérale de l'acide aminé final. Ainsi, l'alcool **IV.25** obtenu après une séquence hydroboration-oxydation de l'insaturation a été engagé dans une réaction de Mitsunobu avec HN₃ comme partenaire nucléophile, fournissant l'azoture **IV.26**. Sa réduction en amine par la triphénylphosphine suivie d'une protection par un groupement Boc ont abouti à la cyclopropylamine **IV.27**, comportant une fonction alcool et une fonction amine benzylées.

L'amine et le substituant en position 2 de **IV.27** étant cette fois en *trans* par rapport au cyclopropane, rien ne s'oppose à la désactivation du catalyseur par le chlorhydrate de l'amine après sa formation par hydrogénolyse acide. La fonction alcool ne peut donc pas être déprotégée par cette hydrogénolyse et le composé **IV.28** est formé. Une protection de sa fonction amine par un groupement Boc puis une seconde hydrogénolyse sont nécessaires pour obtenir l'alcool déprotégé **IV.23h**, qui peut alors subir une oxydation par KMnO₄ en milieu basique suivie d'une estérification par le diazométhane pour aboutir à la 2,3-méthanoornithine protégée **IV.24h**.

II.3 - A partir des nitriles

Plusieurs méthodes de préparation de 2,3-méthanoaminoacides mettant en jeu la cyclopropanation d'un nitrile ont déjà été présentées dans différents paragraphes (IV.2.b, IV.3.c et IV.5.a) de la partie I, nous allons maintenant en donner une vue d'ensemble.

II.3.a - Utilisation d'un réactif de Grignard alkyle

L'ACC non substitué **IV.32** a pu être préparé par la cyclopropanation de deux nitriles fonctionnalisés : une cyanhydrine benzylée **IV.29** et un cyanocarbonate **IV.33** (schéma **IV-8**).^{29, 30}

²⁹ (a) Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965. (b) Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3482.

³⁰ Pearson-Long, M. S. M.; Beauseigneur, A.; Karoyan, P.; Szymoniak, J.; Bertus, P. *Synthesis* **2010**, 3410.

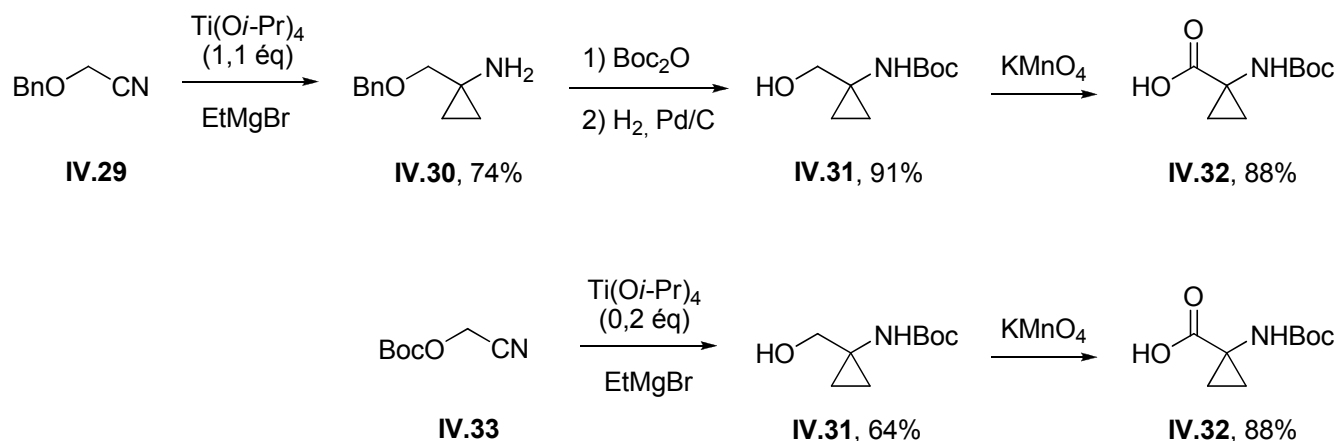


Schéma IV-8

Lorsque le benzyloxyacétonitrile **IV.29** est utilisé comme substrat de la réaction, la cyclopropylamine **IV.30** comportant une fonction alcool protégée et une fonction amine libre est obtenue. L'ACC protégé **IV.32** est alors accessible en trois étapes : la protection de l'amine et la déprotection de l'alcool fournissant **IV.31**, puis une oxydation de l'alcool.

La cyclopropanation du *tert*-butylcarbonate de cyanométhyle **IV.33** permet d'obtenir directement la cyclopropylamine **IV.31** possédant une fonction alcool libre et une fonction amine protégée. Une seule étape supplémentaire d'oxydation est alors nécessaire pour préparer l'ACC protégé **IV.32**, qui a pu être synthétisé à l'échelle de plusieurs grammes par cette méthode. A noter que la cyclopropanation de **IV.33** peut s'effectuer avec une quantité catalytique de titane, contrairement à celle de **IV.29**.

L'utilisation du bromure de butylmagnésium pour la cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile **IV.29** produit la cyclopropylamine substituée **IV.34** sous forme de deux isomères séparables, avec une diastéréosélectivité moyenne en faveur de l'isomère (*E*) (schéma IV-9).^{29a}

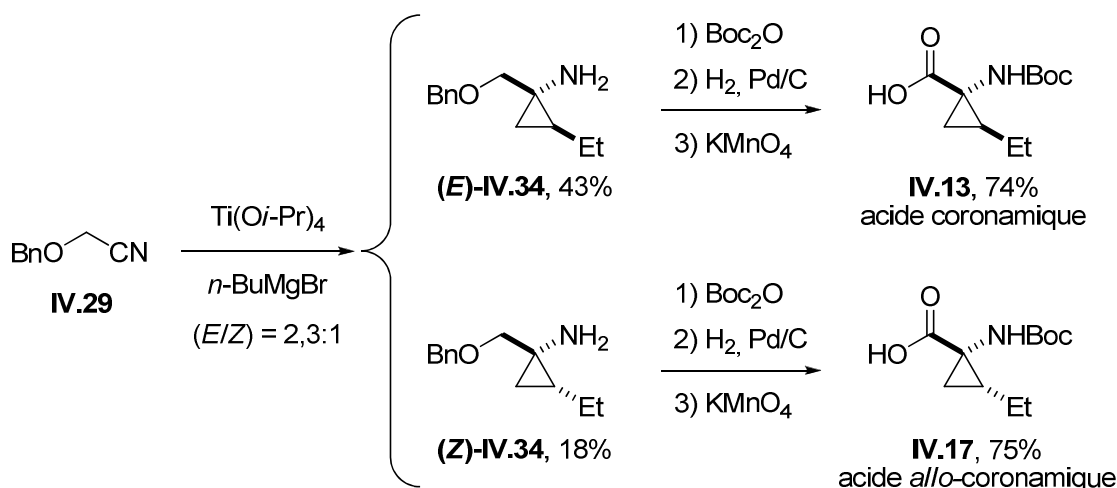


Schéma IV-9

Les deux diastéréoisomères de **IV.34** ont pu être convertis séparément en acide coronamique **IV.13** et *allo*-coronamique **IV.17** par les transformations utilisées pour la synthèse de l'ACC à partir de **IV.29**.

II.3.b - Echange de ligand avec un alcool homoallylique

Le benzyloxyacétonitrile **IV.29** a été utilisé comme substrat dans une stratégie de synthèse de 2,3-méthanoaminoacides impliquant un échange de ligands avec un alcool allylique (schéma **IV-10**).^{31, 24}

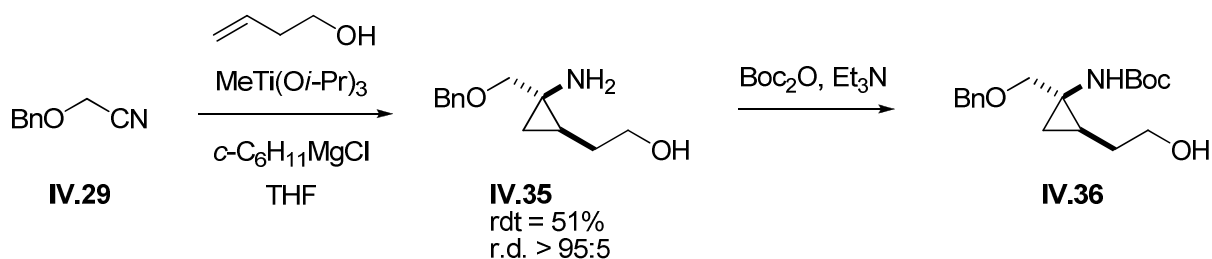


Schéma IV-10

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe IV.5.a de la partie I, l'introduction du titane sous forme de MeTi(Oi-Pr)_3 permet de complexer un alcool allylique sur le titane par réaction acido-basique, ce qui rend possible l'échange de ligand intermoléculaire. Les contraintes de

³¹ Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2008**, 2455.

cycle lors de l'étape de cyclopropanation rendent la réaction diastéréosélective, la cyclopropylamine **IV.35** est donc obtenue exclusivement sous forme d'isomère (Z).

La protection de la fonction amine de **IV.35** par un groupement Boc produit la cyclopropylamine **IV.36**, comportant deux fonctions alcools dont une seule est benzylée. Cette différenciation va permettre de les transformer de façon indépendante, donnant ainsi accès à plusieurs dérivés de l'ACC (schéma **IV-11**).^{31, 24}

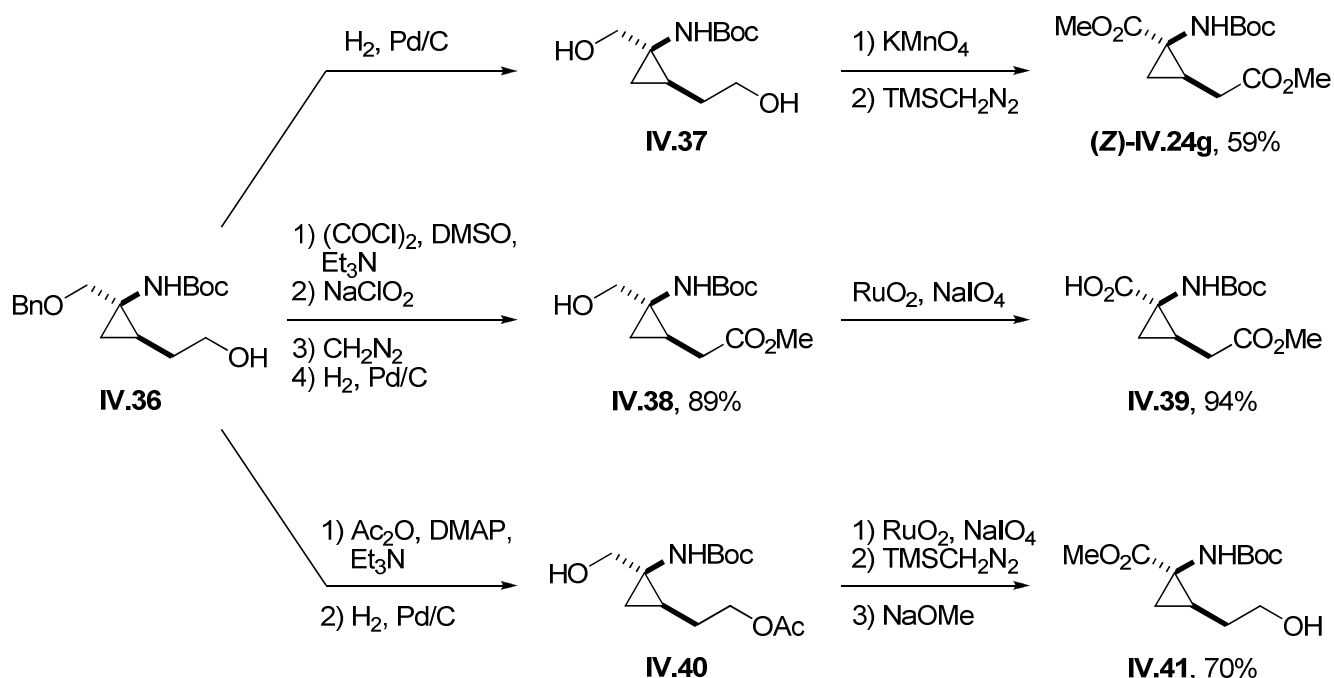


Schéma **IV-11**

Tout d'abord, l'isomère (Z) du diester de l'acide 2,3-méthanoglutamique **IV.24g** a pu être préparé en trois étapes à partir de **IV.36**, avec des transformations et un rendement global comparables mais une bien meilleure diastéréosélectivité que lors de la synthèse mettant en jeu la cyclopropanation de l'amide **IV.18** (voir schéma **IV-6**).

Il est également possible d'oxyder indépendamment la fonction alcool du substituant en position 2 de **IV.36** par une réaction de Swern suivie d'un traitement au chlorite de sodium afin d'obtenir l'acide 2,3-méthanoglutamique **IV.39**, dont seule la fonction acide de la chaîne latérale est sous forme d'ester.

Enfin, la protection de la fonction alcool du substituant en position 2 de **IV.36** par une acylation puis la déprotection de la fonction alcool en position 1 par hydrogénolyse ont permis l'oxydation sélective de cette dernière par du tétraoxyde de ruthénium formé *in-situ*.

L'estérification par du triméthylsilyldiazométhane de la fonction acide formée suivie de la saponification du groupement acyle protégeant l'alcool ont abouti à l'acide aminé **IV.41**.

La présence de la fonction alcool sur le substituant en position 2 de **IV.41** permet d'effectuer des transformations sur la chaîne latérale, et donne ainsi accès à divers 2,3-méthanoaminoacides de configuration (Z). Notamment, les analogues contraints de la lysine et de l'arginine incorporés dans les pseudopeptides présentés dans le schéma **IV-2** ont été synthétisés par cette voie (schéma **IV-12**).²⁴

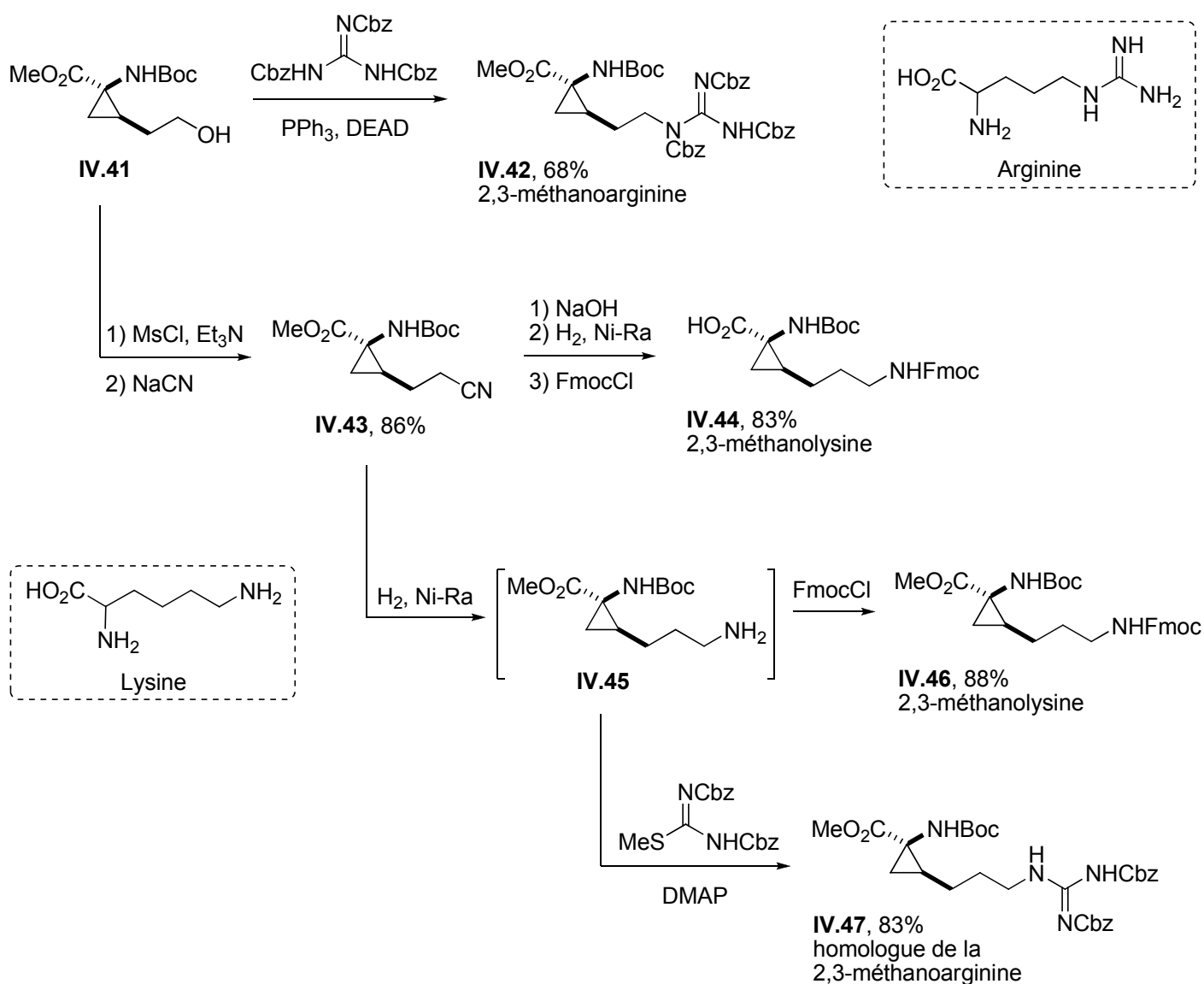
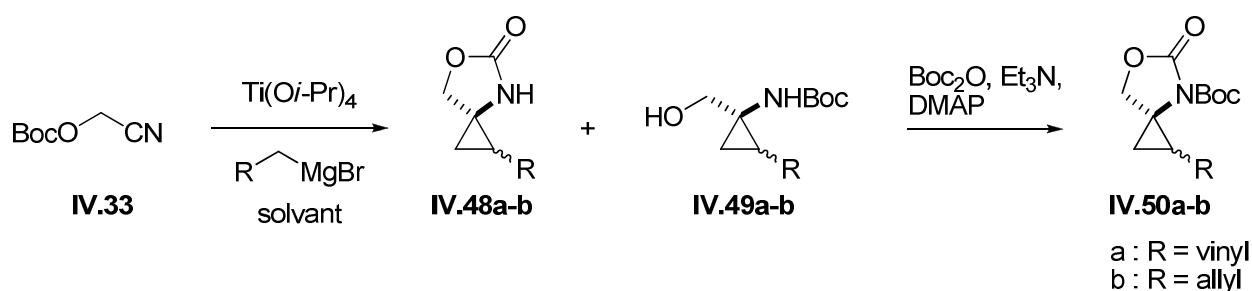


Schéma **IV-12**

L'analogue de l'arginine **IV.42** a été obtenu directement à partir de **IV.41** par une réaction de Mitsunobu avec la guanidine protégée par Cbz en tant que partenaire nucléophile. La méthylation de la fonction alcool suivie d'une substitution nucléophile par l'anion cyanure ont abouti au nitrile **IV.43**, qu'une réduction par le nickel de Raney puis une protection par un groupement Fmoc ont converti en analogues de la lysine **IV.44** et **IV.46**. L'homologation de la chaîne latérale de **IV.41** a également permis de préparer le dérivé **IV.47**, analogue de l'arginine comportant un carbone de plus que **IV.42**.

II.3.c - Utilisation d'un réactif de Grignard ω -insaturé

Lors de travaux précédents, notre équipe a effectué une étude de la cyclopropanation du nitrile **IV.33** *via* le bromure de 3-buténylmagnésium ou le bromure de 4-penténylmagnésium. L'influence de l'utilisation de l'éther ou du THF comme solvant de la réaction a également été étudiée (tableau **IV-1**).³⁰



entrée	R	solvant	IV.48 / IV.49	(E/Z)	IV.50
1 ²⁹	vinyl	Et ₂ O	30:70	1,5:1	74 %
2 ²⁹	vinyl	THF ^{a)}	85:15	>1:19	74 %
3	allyl	Et ₂ O	0:100	1:2,3	60 %
4	allyl	THF	65:35	1:1	-

a) R(CH₂)₂MgBr utilisé en solution dans le THF.

Tableau **IV-1**

Le mécanisme de la cyclopropanation du cyanocarbonate **IV.33** (voir paragraphe IV.3.c de la partie I) implique que deux composés différents peuvent être obtenus : une oxazolidinone spiranique **IV.48** et une cyclopropylamine **IV.49**, dont les diastéréoisomères ne

sont pas séparables. De façon intéressante, cette dernière peut être cyclisée en oxazolidinone protégée **IV.50** par réaction avec Boc_2O . Ainsi, l'addition de Boc_2O sur le mélange **IV.48** / **IV.49** obtenu après cyclopropanation aboutit à la formation de l'oxazolidinone protégée **IV.50** comme seul produit de réaction sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

L'utilisation du bromure de 3-buténylmagnésium dans l'éther (entrée 1) conduit à la formation majoritaire de la cyclopropylamine **IV.49**, avec une légère diastéréosélectivité en faveur de l'isomère (*E*) et un rendement de 74% en oxazolidinone protégée **IV.50**. Lorsque la réaction est effectuée dans le THF (entrée 2), une inversion des sélectivités se produit : l'oxazolidinone **IV.48** est obtenue majoritairement avec une diastéréosélectivité exclusive en faveur de l'isomère (*Z*), et le rendement en oxazolidinone **IV.50** reste égal à 74% (voir également paragraphe IV.4 de la partie I).

La cyclopropanation du cyanocarbonate **IV.33** via le bromure de 4-penténylmagnésium dans l'éther (entrée 3) conduit uniquement à la cyclopropylamine **IV.49**, avec un ratio diastéréomérique en faveur de l'isomère (*Z*). L'utilisation du THF pour cette réaction (entrée 4) aboutit à la formation majoritaire de l'oxazolidinone **IV.48** sans aucune diastéréosélectivité.

L'isomère (*Z*) de l'oxazolidinone protégée **IV.50a**, obtenu de façon exclusive par la cyclopropanation de **IV.33** via le bromure de 3-buténylmagnésium dans le THF, a pu être converti en dérivé de l'ACC en trois étapes (schéma **IV-14**).³⁰

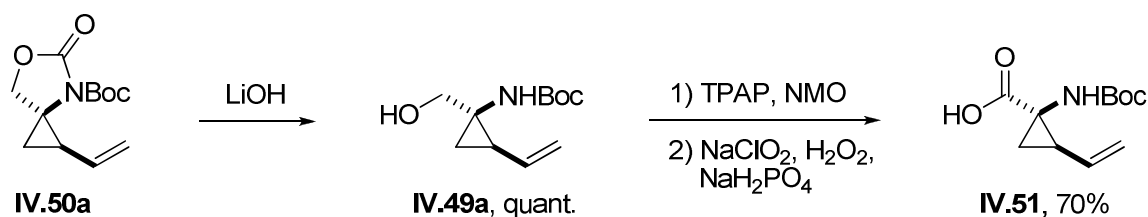


Schéma **IV-13**

Tout d'abord, une ouverture de cycle par LiOH a permis de reformer la cyclopropylamine **IV.49a**, dont la fonction alcool est libre et la fonction amine est protégée. Une oxydation en deux étapes permettant de ménager l'insaturation de la molécule a ensuite abouti à l'isomère (*Z*) du dérivé de l'ACC **IV.51**, qui présente l'avantage de posséder une chaîne latérale aisément fonctionnalisable grâce aux nombreuses possibilités de transformations d'une double liaison.

La cyclopropanation du nitrile **IV.29** via un réactif de Grignard ω -insaturé a été étudiée de la même manière (tableau **IV-2**).³²

IV.29 $\xrightarrow[\text{R-MgBr, solvant}]{\text{Ti(Oi-Pr)}_4}$ **(E)-IV.52a-b** + **(Z)-IV.52a-b**

a : R = vinyl
b : R = allyl

entrée	R	solvant	(E/Z)	(E)- IV.52 ^{a)}	(Z)- IV.52 ^{a)}
1	vinyl	Et ₂ O	-	-	-
2	vinyl	THF	-	-	-
3	allyl	Et ₂ O	2:1	45 %	22 %
4 ^{b)}	allyl	THF	1,5:1	36 %	25 %

a) rendements isolés. b) addition de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le milieu avant hydrolyse.

Tableau **IV-2**

Lorsque le bromure de 3-buténylmagnésium est engagé dans la cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile **IV.29** dans l'éther (entrée 1) ou dans le THF (entrée 2), des mélanges de produits indéfinis sont obtenus.

L'équilibre du complexe de titane formé entre les formes vinyltitanacyclopropane **A** et titanacyclopentène **B** évoqué schéma **I-66** (voir paragraphe IV.4 de la partie I) pourrait conduire à la formation d'une cyclopenténylamine au lieu de la cyclopropylamine **IV.52a** attendue (schéma **IV-13**). Cependant, aucun produit n'a pu être identifié dans les bruts réactionnels.

³² résultats non publiés.

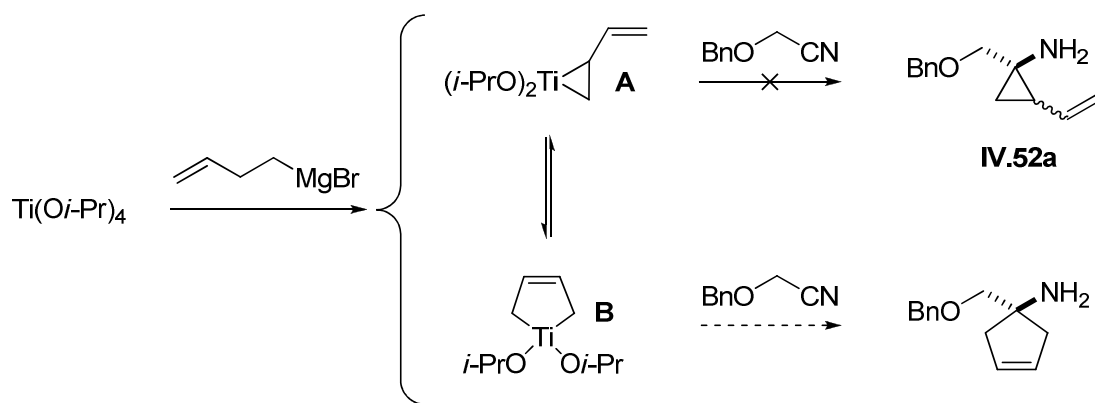


Schéma IV-14

En revanche, l'utilisation du bromure de 4-penténylmagnésium dans l'éther (entrée 3) a bien conduit à la formation de la cyclopropylamine **IV.52b** sous forme de deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice, avec une diastéréosélectivité de 2:1 en faveur de l'isomère (*E*). La diastéréosélectivité et le rendement global de la réaction effectuée dans le THF (entrée 4) sont légèrement inférieurs à ceux de la réaction dans l'éther.

Ainsi, les nitriles **IV.29** et **IV.33** ont pu être utilisés dans deux stratégies générales de formation de 2,3-méthanoaminoacides, permettant d'obtenir des produits diastéréopurs de configuration (*Z*). Ceci implique que les 2,3-méthanoaminoacides de configuration (*E*), qu'il serait pourtant intéressant de tester dans le cadre de la formation des coudes β , ne sont pas accessibles par ces stratégies.

Nous nous sommes donc proposés de développer une méthode de synthèse des isomères (*E*) des 2,3-méthanoaminoacides, qui devra avoir pour réaction clé la cyclopropanation d'un nitrile permettant d'obtenir majoritairement une cyclopropylamine de configuration (*E*).

III - Stratégie de synthèse de 2,3-méthanoaminoacides de configuration (*E*)

Dans l'étude précédente, c'est la cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile **IV.29** dans l'éther *via* le bromure de 4-penténylmagnésium qui a permis d'obtenir le ratio diastéréomérique le plus élevé en faveur de l'isomère (*E*) d'une cyclopropylamine (voir tableau **IV-2**, entrée 3).

Nous avons donc choisi cette cyclopropanation comme réaction clé pour le développement d'une stratégie de synthèse de 2,3-méthanoaminoacides de configuration (*E*). En concordance avec les essais de formation de coudes β entrepris par nos partenaires biologistes (voir schéma **IV-2**), nous avons décidé de l'utiliser pour ouvrir une voie d'accès aux isomères (*E*) d'analogues contraints de la lysine, qui devront être protégés de façon orthogonale (schéma **IV-15**).

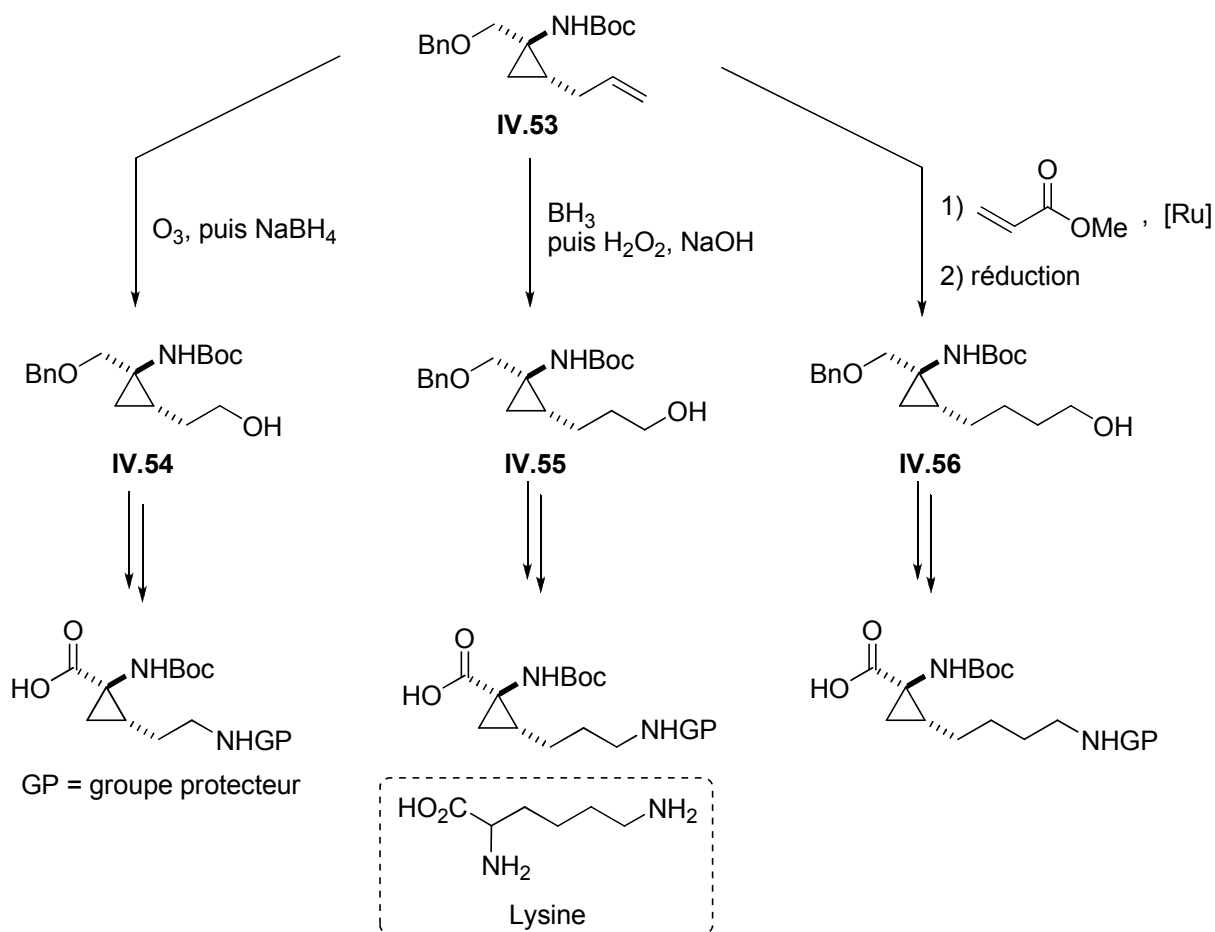


Schéma **IV-15**

Pour les aminoacides, la longueur de la chaîne latérale est un paramètre important permettant de moduler leurs interactions au sein d'un peptide, il serait donc intéressant de pouvoir modifier le nombre de carbones de la chaîne latérale des analogues préparés. Cette possibilité est offerte par la présence sur le substituant de **IV.53** d'une insaturation terminale : celle-ci pourrait être soumise à une ozonolyse réductrice, une séquence hydroboration-oxydation, ou une réaction de métathèse pour fournir des cyclopropylamines substituées respectivement par un groupement hydroxyéthyle (**IV.54**), hydroxypropyle (**IV.55**), ou hydroxybutyle (**IV.56**).

Il s'agit à présent de déterminer quelles transformations permettront d'aboutir aux 2,3-méthanoaminoacides désirés à partir des alcools **IV.54-56**. Nous avons choisi d'effectuer cette étude sur le composé **IV.55**, conduisant à la formation de l'isomère (*E*) de la 2,3-méthanolysine.

IV - Développement d'une voie de synthèse d'analogues contraints de la lysine

IV.1 - Préparation de la 2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylamine

Le benzyloxyacétonitrile **IV.29** est synthétisé à partir de cyanure de sodium, de formaldéhyde et de bromure de benzyle (schéma **IV-16**).

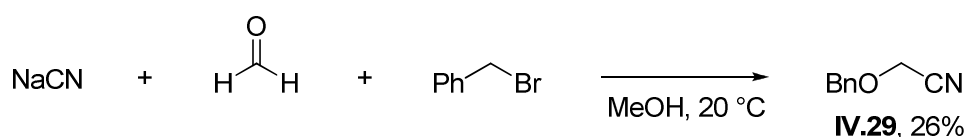


Schéma **IV-16**

Le cyanure de sodium et le formaldéhyde sont tout d'abord solubilisés dans le méthanol pour former du glycolonitrile (voir paragraphe I.2 de la partie III). Celui-ci va alors effectuer une substitution nucléophile sur le bromure de benzyle, pour fournir la cyanhydrine benzylée **IV.29** avec un rendement de 26%. Ce rendement assez faible est dû en partie à une purification difficile, mais n'empêche pas d'obtenir **IV.29** à l'échelle de plusieurs grammes.

Le bromure de 4-penténylmagnésium, le réactif de Grignard utilisé pour la réaction de formation de la cyclopropylamine **IV.52**, a pour précurseur le 5-bromopent-1-ène que nous avons préparé à partir du composé dibromé correspondant (schéma **IV-17**).³³

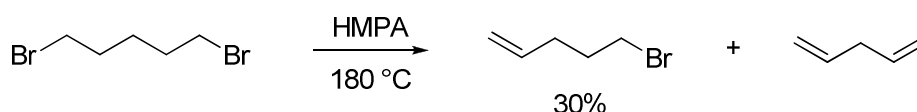


Schéma **IV-17**

Le chauffage du 1,5-dibromopentane en présence de HMPA conduit à la formation de doubles liaisons terminales par élimination de HBr. L'objectif pour la préparation du 5-bromo-1-pentène est d'éliminer une seule molécule de HBr, mais le 1,4-pentadiène est également produit en quantité non négligeable au cours de la réaction. Ceci explique en partie le rendement modéré de 30% obtenu après distillation.

³³ Kraus, G. A.; Landgrebe, K. *Synthesis* **1984**, 885.

La cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile **IV.29** mettant en jeu le bromure de 4-penténylmagnésium, notre réaction clé pour l'obtention d'une cyclopropylamine de configuration (*E*), a été effectuée dans les conditions suivantes (schéma **IV-18**).

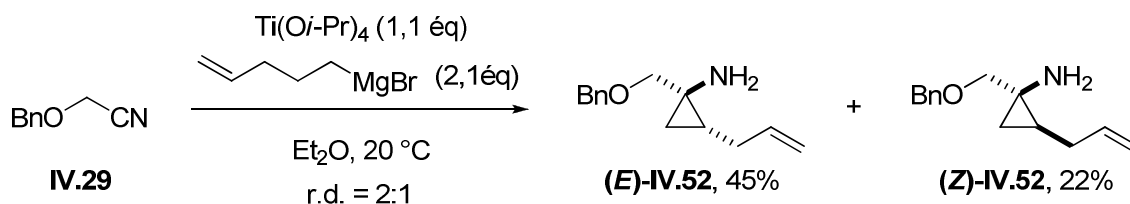


Schéma **IV-18**

L'addition goutte à goutte sous atmosphère d'argon de deux équivalents de bromure de 4-penténylmagnésium à une solution de nitrile **IV.29** et de Ti(Oi-Pr)_4 dans l'éther anhydre, puis 45 minutes d'agitation à température ambiante avant hydrolyse, ont abouti à la formation de la cyclopropylamine **IV.52** avec un ratio diastéréomérique de 2:1 en faveur de l'isomère (*E*).

Nous avons constaté que la présence de la fonction amine libre de **IV.52** permet de séparer les deux diastéréoisomères (*E*) et (*Z*) par chromatographie sur gel de silice, et que cette séparation n'est plus possible lorsque l'amine est protégée par un groupement Boc. Ceci rend notre réaction avantageuse par rapport à la cyclopropanation de l'amide **IV.18**, conduisant directement à la formation d'une cyclopropylamine protégée dont les isomères ne sont pas séparables (voir schéma **IV-5**). Les diastéréoisomères (*E*) et (*Z*) ont pu être obtenus à l'échelle du gramme avec respectivement 45% et 22% de rendement.

Le précurseur bromé du bromure de 4-penténylmagnésium nécessite d'être synthétisé, avec un rendement modéré, par la méthode décrite plus haut mettant en jeu un réactif toxique porté à haute température. Il nous a donc paru intéressant de limiter les quantités de réactif de Grignard insaturé employées, et nous avons cherché à effectuer la cyclopropanation de **IV.29** avec un complexe de titane produit à partir d'un équivalent de bromure de méthyl magnésium et un équivalent de bromure de 4-penténylmagnésium (schéma **IV-19**).

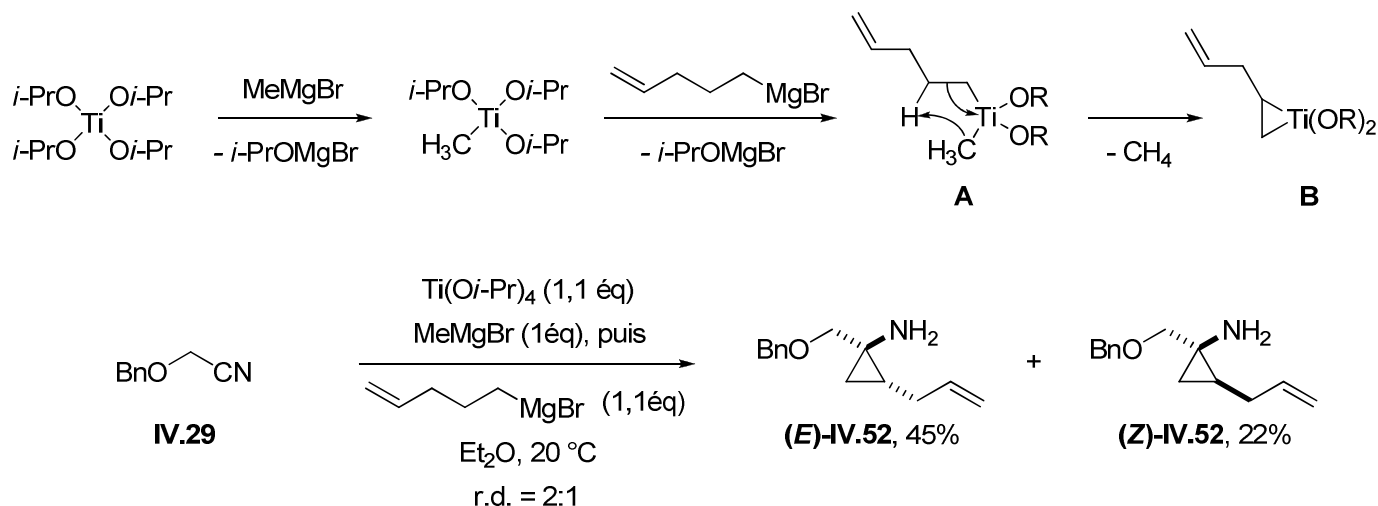


Schéma IV-19

En effet, l'addition d'un équivalent de bromure de méthyl magnésium sur Ti(Oi-Pr)_4 permet de former MeTi(Oi-Pr)_3 *in situ*. L'ajout d'un seul équivalent de bromure de 4-penténylmagnésium au mélange permet alors d'aboutir à la formation du complexe oléfinique de titane désiré. Les rendements en cyclopropylamine obtenus avec cette méthode sont les mêmes que ceux observés lorsque deux équivalents de réactif de Grignard insaturé sont utilisés.

IV.2 - Première stratégie d'aménagement fonctionnel

La synthèse de la 2,3-méthanolysine à partir de la cyclopropylamine **IV.52** a été envisagée en employant la stratégie suivante (schéma IV-20).

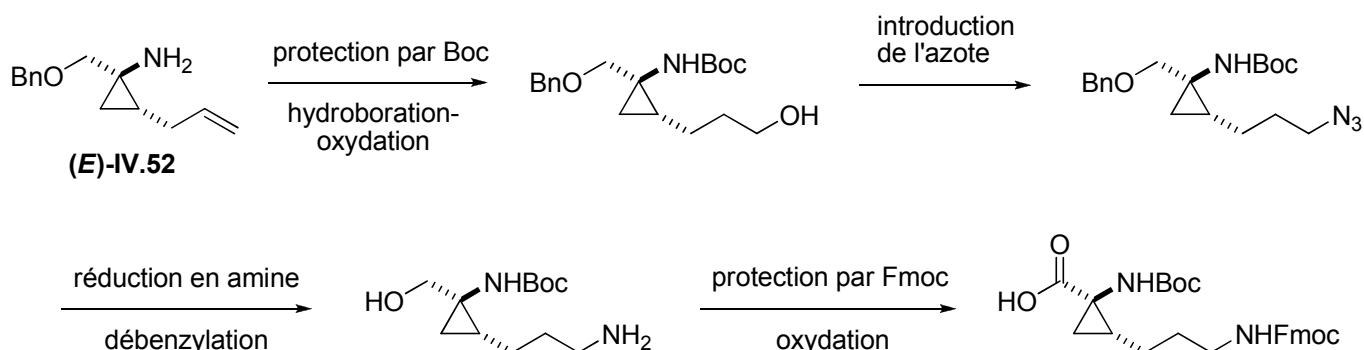


Schéma IV-20

Après protection de la fonction amine de **IV.52** par un groupement Boc, une séquence hydroboration-oxydation de l'insaturation permettrait d'obtenir une chaîne latérale longue de trois carbones et comportant une fonction alcool primaire. Une substitution du groupement hydroxyle par un groupement azoture devra être effectuée afin d'accéder à la fonction amine présente sur la chaîne latérale de la lysine. Il serait alors possible de réduire l'azoture en amine et de déprotéger la fonction alcool benzylée en une seule étape d'hydrogénolyse catalysée par du palladium sur charbon. Nos partenaires biologistes souhaitent pouvoir appliquer la stratégie Fmoc pour les couplages peptidiques, l'amine de la chaîne latérale devra donc être protégée orthogonalement à celle située en position 1 du cyclopropane par un groupement Fmoc. Finalement, la fonction alcool devra être oxydée pour aboutir à la 2,3-méthanolysine ciblée.

Après avoir protégé la fonction amine de **IV.52** par un groupement Boc et formé une fonction alcool primaire par une séquence hydroboration-oxydation de la double liaison, nous avons introduit l'atome d'azote par une mésylation de l'alcool suivie d'une substitution par l'anion azoture (schéma **IV-21**).

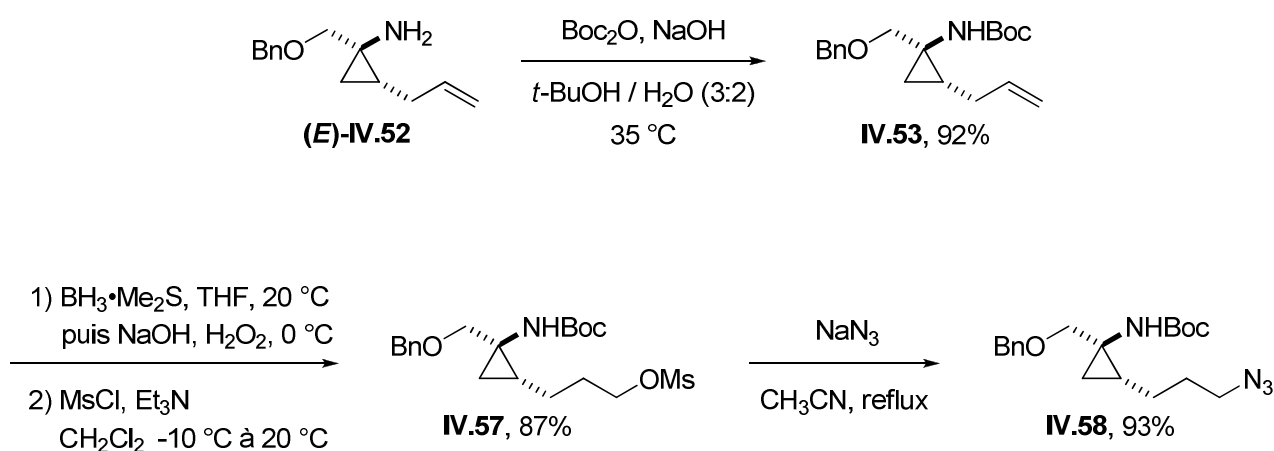


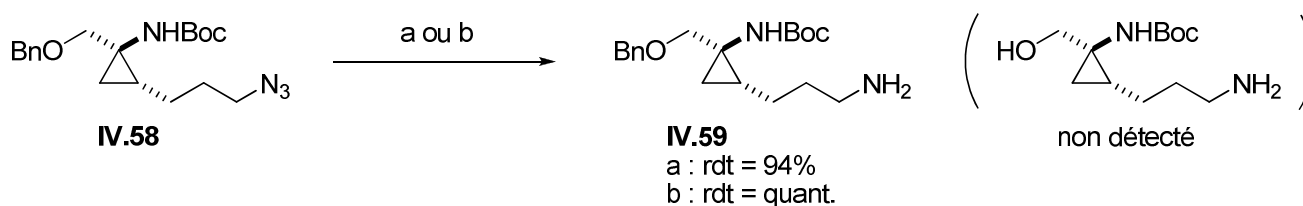
Schéma **IV-21**

La protection de la fonction amine de **IV.52** par un groupement Boc a été effectuée par une addition de Boc_2O en milieu basique avec pour solvant un mélange *tert*-butanol / eau (3:2). Celui-ci a été porté à 35 °C afin de diminuer la viscosité du *tert*-butanol, ce qui a permis d'augmenter la solubilité des réactifs et donc la vitesse de réaction. La cyclopropylamine protégée **IV.53** a été obtenue avec 92% de rendement.

Sa double liaison a été engagée dans une réaction d'hydroboration, effectuée dans le THF à température ambiante par l'action du complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ puis oxydation par H_2O_2 en milieu basique. Après traitement de la réaction, l'alcool brut obtenu a été soumis sans purification à une méthylation par MsCl dans le dichlorométhane à -10°C . Le mésylate **IV.57** a pu être obtenu avec 87% de rendement pour ces deux étapes.

La substitution du groupement mésylate nucléofuge par l'anion azoture, introduit sous forme d'azoture de sodium, a été effectuée au reflux de l'acétonitrile. Ces conditions ont permis d'obtenir la cyclopropylamine **IV.58** pure sans purification nécessaire avec 93% de rendement.

La méthode classique de déprotection d'un alcool benzylé est une hydrogénolyse catalysée par du palladium sur charbon,³⁴ qui peut également être utilisée pour réduire un azoture en amine. Ainsi, nous avons soumis la cyclopropylamine **IV.58** à des conditions d'hydrogénolyse dans le but de réduire le groupement azoture et de déprotéger l'alcool en une seule étape (schéma **IV-22**).



a) H_2 (3 bar), Pd/C, MeOH, 20°C . b) HCO_2NH_4 , Pd/C, MeOH, reflux.

Schéma **IV-22**

La cyclopropylamine **IV.58** a été dissoute dans du méthanol, puis du palladium sur charbon a été ajouté en quantité catalytique (20% massique) et le mélange a été mis sous pression d'hydrogène (conditions a). Après filtration sur célite le seul produit détecté est la cyclopropylamine **IV.59** obtenue pure avec un très bon rendement, qui comporte bien une fonction amine sur la chaîne latérale mais dont la fonction alcool est toujours protégée par un groupement benzyle. Une hydrogénolyse de **IV.58** utilisant de formate d'ammonium comme source d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à reflux de méthanol (conditions b) a également fourni **IV.59**, avec un rendement quantitatif.

³⁴ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007; pp 106-120.

Un parallèle peut être fait entre ces résultats et les problèmes d'hydrogénolyse en présence d'une amine libre rencontrés par de Meijere lors de sa synthèse des 2,3-méthanoaminoacides (voir paragraphe II.2 de cette partie).²⁷ Nous avons alors supposé que dans le cas de **IV.58**, la réduction du groupement azoture en amine est rapide et l'amine formée désactive le palladium, qui ne peut donc plus catalyser la réaction de déprotection. De Meijere ayant résolu le problème en protégeant l'amine, nous avons décidé d'effectuer la protection de la fonction amine de **IV.59** par un groupement Fmoc avant de déprotéger la fonction alcool benzylée (schéma **IV-23**).

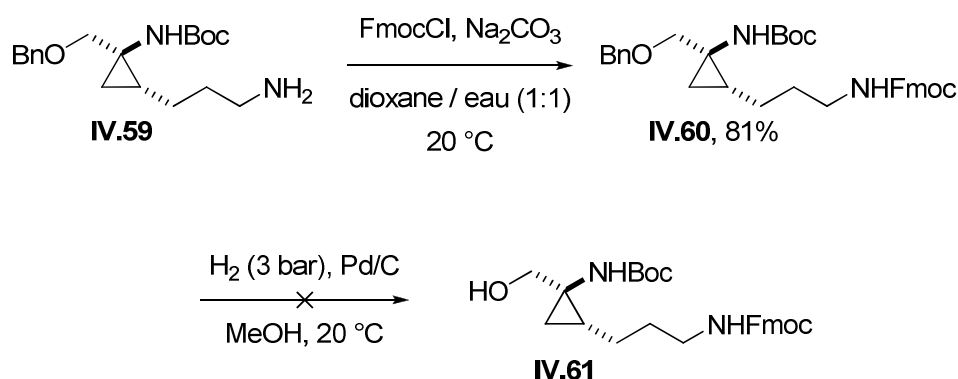


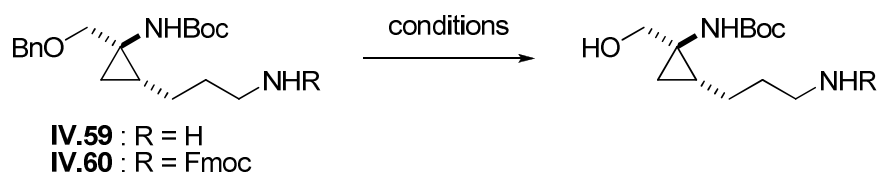
Schéma **IV-23**

L'ajout de FmocCl à une solution de **IV.59** dans un mélange dioxane / eau en présence de Na_2CO_3 a permis d'obtenir avec 81% de rendement la cyclopropylamine **IV.60**, dont les deux fonctions amines sont protégées orthogonalement.

Il devrait maintenant être possible d'effectuer la déprotection de la fonction alcool de **IV.60** par hydrogénolyse, les deux fonctions amines n'étant plus susceptibles d'interagir avec le palladium. Cependant, aucune conversion n'a pu être observée lorsque **IV.60** a été soumise aux conditions d'hydrogénolyse. Nous avons alors testé plusieurs conditions et réactifs dans le but de déprotéger l'alcool benzylé (tableau **IV-3**).

Après l'échec de la première hydrogénolyse (entrée 1), la réaction a tout d'abord été relancée avec des conditions plus poussées, notamment en utilisant le catalyseur de Pearlman $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ censé être particulièrement adapté à l'hydrogénolyse des groupement benzyloxy (entrée 2). Au bout de plusieurs jours de réaction, un mélange du substrat de départ **IV.60** et

de la cyclopropylamine **IV.59** a été récupéré, l'hydrogénolyse a donc abouti à la déprotection partielle de l'amine de la chaîne latérale.



entrée	R	substrat	conditions	résultats
1	Fmoc	IV.60	H ₂ (3 bar), Pd/C (20% massique), MeOH, 20 °C	IV.60
2	Fmoc	IV.60	H ₂ (4 bar), Pd(OH) ₂ /C (30% massique), MeOH, 20 °C	IV.60 + IV.59
3	Fmoc	IV.60	HCO ₂ NH ₄ , Pd/C (100% massique), MeOH, reflux	IV.59 , quant
4	H	IV.59	Li, NH ₃ liq, -60 °C	dégradation
5	Fmoc	IV.60	DDQ (3 éq), CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	IV.61 , 30%

Tableau IV-3

Nous avons ensuite tenté d'utiliser du formate d'ammonium comme source d'hydrogène, tout en augmentant la quantité de palladium introduite et en chauffant le mélange au reflux du méthanol (entrée 3).³⁵ Après 10 minutes de réaction, la cyclopropylamine **IV.59** a été obtenue quantitativement.

Nous en avons déduit que la fonction alcool ne pouvait pas être déprotégée par hydrogénolyse lorsqu'une amine protégée par un groupement Fmoc est présente sur la molécule. Il serait pourtant avantageux de conserver cette protection des fonctions amines afin d'appliquer la stratégie Fmoc pour les couplages peptidiques, nous avons donc cherché à effectuer la déprotection de la fonction alcool par une autre réaction que l'hydrogénolyse.

Les méthodes les plus largement utilisées après l'hydrogénolyse pour la coupure des groupements benzyloxy sont basées sur l'utilisation d'acides de Lewis ou de Brønsted,³⁴ mais ne sont pas applicables dans notre cas en raison de la présence d'un groupement protecteur Boc sur la molécule. Ainsi, une coupure réductrice du groupement benzyloxy par du lithium

³⁵ Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 76.

dans l'ammoniac liquide à -60 °C a été tentée (entrée 4).³⁶ Ces conditions, appliquées à la cyclopropylamine **IV.59** afin d'éviter la déprotection du groupement Fmoc par l'ammoniac, ont conduit à la dégradation du substrat.

Enfin, une coupure oxydative par le DDQ dans le dichlorométhane, utilisé plus communément pour la déprotection des groupements *p*-méthoxybenzyle, a été tentée.³⁷ Après plusieurs jours d'agitation à température ambiante le substrat **IV.60** a été totalement converti, et un traitement et une purification rendus difficiles par les résidus de DDQ ont permis d'isoler la cyclopropylamine **IV.61** désirée avec un rendement modéré de 30%.

Nous avons alors voulu savoir si cette voie de synthèse, en particulier la méthode de déprotection de l'alcool par le DDQ, donnerait les mêmes résultats en effectuant les réactions sur les isomères (*Z*) des cyclopropylamines **IV.53-60**. Ainsi, l'isomère (*Z*) de la cyclopropylamine **IV.52** isolé avec 22% de rendement lors de la cyclopropanation du nitrile **IV.29** (voir schéma **IV-18**) a été engagé dans la séquence réactionnelle développée pour l'isomère (*E*) (schéma **IV-24**).

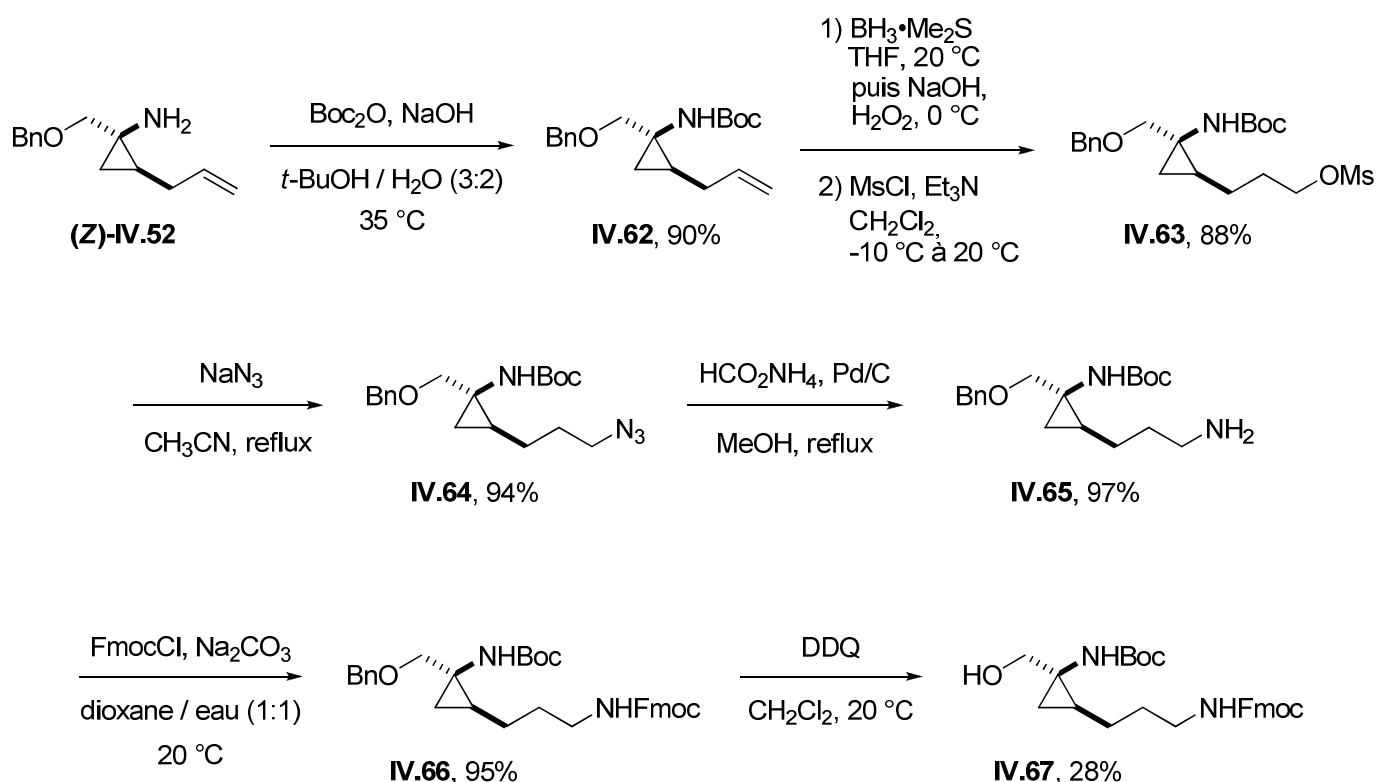


Schéma **IV-24**

³⁶ Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7822.

³⁷ Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2524.

Les isomères (*Z*) des différentes cyclopropylamines intermédiaires ont été isolés avec des rendements comparables à ceux observés pour les isomères (*E*). A noter que les conditions d'hydrogénolyse ayant conduit à la déprotection rapide (10 minutes de réaction) du groupement Fmoc de **IV.60** (tableau **IV-3**, entrée 3) ont permis d'effectuer tout aussi rapidement la réduction du groupement azoture de **IV.64** en amine, sans que la déprotection de la fonction alcool ne se produise.

Celle-ci a donc été effectuée sur la cyclopropylamine **IV.66** par l'action du DDQ dans le dichlorométhane à température ambiante, pour obtenir un rendement en produit déprotégé **IV.67** de 28%, comparable à celui de la déprotection de l'isomère (*E*) **IV.60** (tableau **IV-3**, entrée 5). Ce rendement modéré est d'autant plus décevant qu'il intervient à l'avant dernière étape de la synthèse envisagée, et qu'il correspond à une réaction classique de déprotection susceptible de fournir d'excellents rendements.

Au cours de cette étude, nous avons également voulu confirmer la configuration relative des isomères (*E*) et (*Z*) des cyclopropylamines synthétisées préalablement définies par NOESY. Dans ce but, nous avons tenté d'effectuer dans les mêmes conditions la cyclisation intramoléculaire des cyclopropylamines comportant les groupements NHBoc (nucléophile) et OMs (nucléofuge), afin de savoir laquelle des deux possède ces groupements en *cis* par rapport au cyclopropane (schéma **IV-25**).

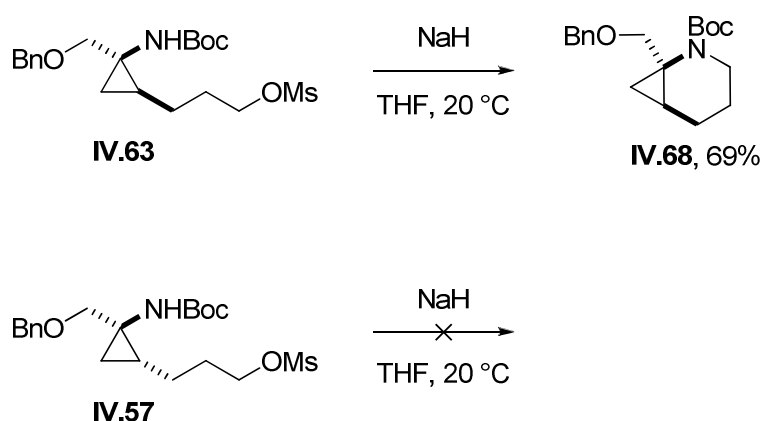


Schéma **IV-25**

La cyclopropylamine supposée de configuration (*Z*) (**IV.63**) a tout d'abord été mise en présence de NaH afin de former un amidure, capable d'effectuer une substitution nucléophile intramoléculaire sur le carbone lié au nucléofuge OMs. Après un jour d'agitation à température ambiante dans le THF, le bicyclic **IV.68** a été obtenu avec un rendement de 69%.

Nous pouvons donc affirmer que la cyclopropylamine **IV.63** a bien une configuration relative (*Z*).

La cyclopropylamine **IV.57** supposée de configuration (*E*) a ensuite été mise dans les mêmes conditions de cyclisation que **IV.63**. Après un jour d'agitation à température ambiante dans le THF, la RMN ^1H du brut réactionnel obtenu ne comporte pas de traces du composé bicyclique et la cyclopropylamine **IV.57** est récupérée, ce qui confirme également sa configuration relative (*E*).

Nous savons que la fonction benzyloxy des cyclopropylamines préparées ne peut pas être coupée par hydrogénolyse lorsqu'une amine protégée par un groupement Fmoc est présente sur la molécule. Ce problème a été résolu de manière peu satisfaisante en utilisant une autre méthode que l'hydrogénolyse pour la déprotection des cyclopropylamines **IV.60** et **IV.66**, comportant un groupement Fmoc.

Cependant, une autre approche peut être envisagée pour résoudre le problème : l'utilisation de l'hydrogénolyse pour la déprotection de la fonction alcool d'un autre intermédiaire de la voie de synthèse, ne comportant pas d'amine protégée par un groupement Fmoc. Nous avons décidé d'étudier cette seconde possibilité, qui implique une modification de notre stratégie de synthèse.

IV.3 - Deuxième stratégie d'aménagement fonctionnel

Il s'agit maintenant de déterminer quelles cyclopropylamines intermédiaires seraient susceptibles d'être déprotégées par hydrogénolyse, sans que la présence d'une fonction alcool libre ne gêne la poursuite de la synthèse (figure **IV-8**).

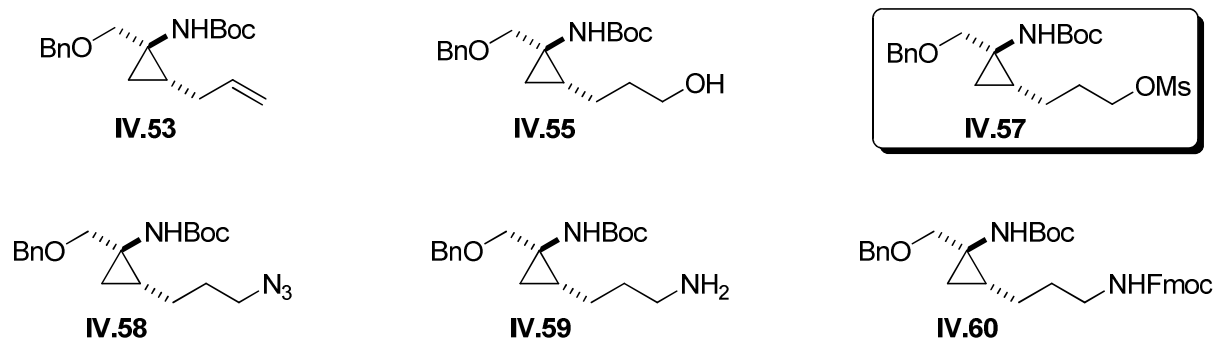


Figure **IV-8**

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que l'hydrogénolyse des cyclopropylamines **IV.58-60** ne permettait pas de déprotéger la fonction alcool. L'application des conditions d'hydrogénolyse à la cyclopropylamine insaturée **IV.53** conduirait à la réduction de la double liaison, indispensable pour la suite de la synthèse. Si la coupure du groupement benzyloxy est effectuée sur **IV.55**, deux fonctions alcools primaires non protégées seront présentes sur la molécule, ce qui posera des problèmes de sélectivité lors des étapes suivantes de la synthèse.

Seule **IV.57**, dont l'alcool de la chaîne latérale a subi une mésylation, a le potentiel d'être déprotégée avec succès par hydrogénolyse sans conséquence pour la suite de la synthèse. La cyclopropylamine **IV.57** a donc été mise dans des conditions d'hydrogénolyse, en espérant que celles-ci soient compatibles avec un groupement mésylate (schéma **IV-26**).

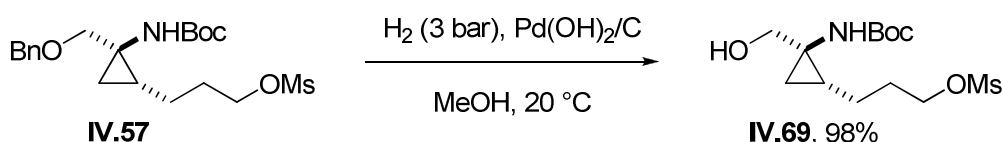


Schéma **IV-26**

Une solution de **IV.57** et de catalyseur de Pearlman dans le méthanol a été placée sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante, et la cyclopropylamine déprotégée **IV.69**, comportant la fonction mésylate intacte, a été obtenue pure avec 98% de rendement après une heure de réaction.

Le succès de cette déprotection de la fonction alcool de **IV.57** permet d'éviter l'utilisation du DDQ en fin de synthèse, mais entraîne une modification de notre stratégie (schéma **IV-27**).

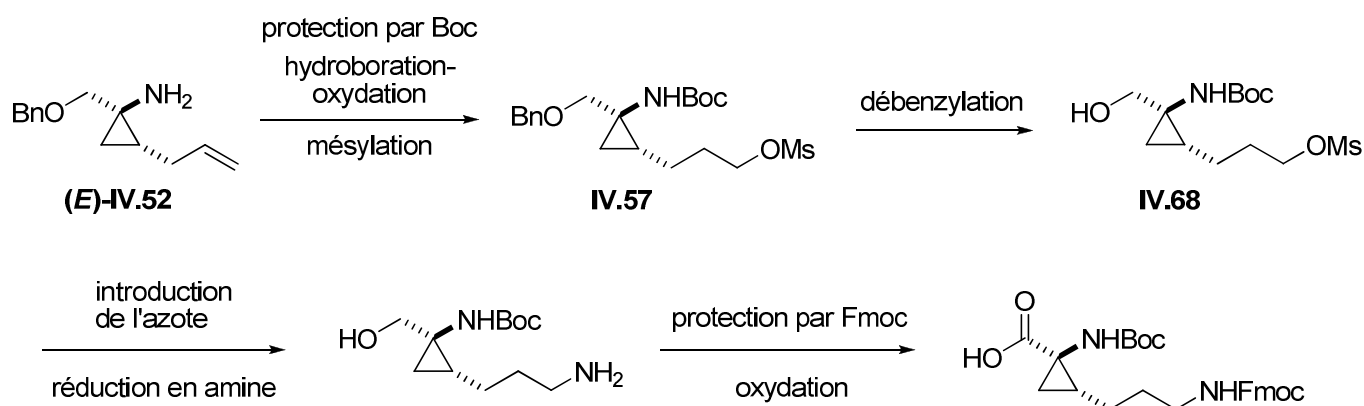


Schéma **IV-27**

Celle-ci implique maintenant d'effectuer les réactions de substitution par l'ion azoture, de réduction en amine ainsi que de protection par un groupement Fmoc en présence d'une fonction alcool primaire libre. Ces réactions ont été effectuées sur la cyclopropylamine **IV.69**, selon la voie de synthèse suivante (schéma **IV-28**).

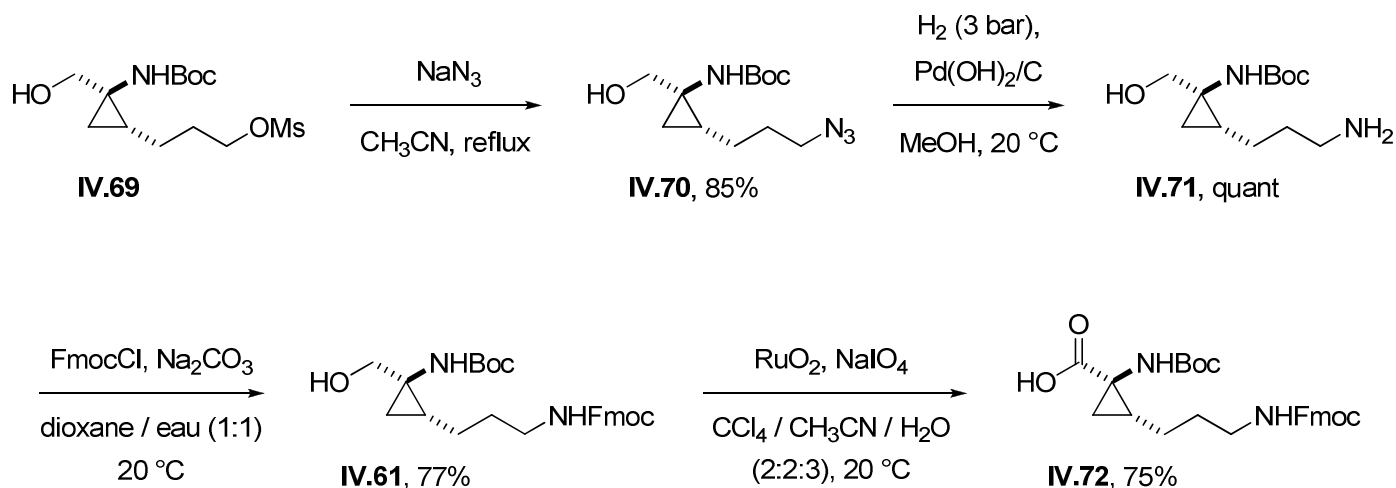


Schéma **IV-28**

Le groupement mésylate de **IV.69** a tout d'abord été soumis à une substitution par l'anion azoture pour donner **IV.70**, obtenue avec un bon rendement de 85% après une rapide purification. La réduction du groupement azoture de **IV.70** en amine a été effectuée avec les mêmes conditions d'hydrogénation que la coupure du groupement benzyloxy de **IV.57**, qui ont fourni **IV.71** avec un rendement quantitatif. La protection de sa fonction amine par un groupement Fmoc a permis de préparer **IV.61**, comportant une fonction alcool libre et deux fonctions amines protégées orthogonalement, avec un rendement légèrement inférieur à celui obtenu pour la protection de la cyclopropylamine benzylée **IV.59** (77% vs 81%, voir schéma **IV-23**). Enfin, l'oxydation de l'alcool primaire de **IV.61** en acide a été effectuée par l'action de RuO_4 , formé *in-situ* à partir de RuO_2 et NaIO_4 , dans un mélange $\text{CCl}_4 / \text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (2:2:3) apte à solubiliser tous les réactifs présents. Après une heure de réaction à température ambiante, la (E)-2,3-méthanolsine désirée **IV.72** a pu être obtenue avec 75% de rendement.

Cette nouvelle stratégie a ensuite été appliquée à la cyclopropylamine de configuration (Z) **IV.63**, qui a été soumise aux conditions d'hydrogénolyse utilisées pour la déprotection de son isomère **IV.57** puis à la suite de réaction décrite dans le schéma précédent (schéma **IV-29**).

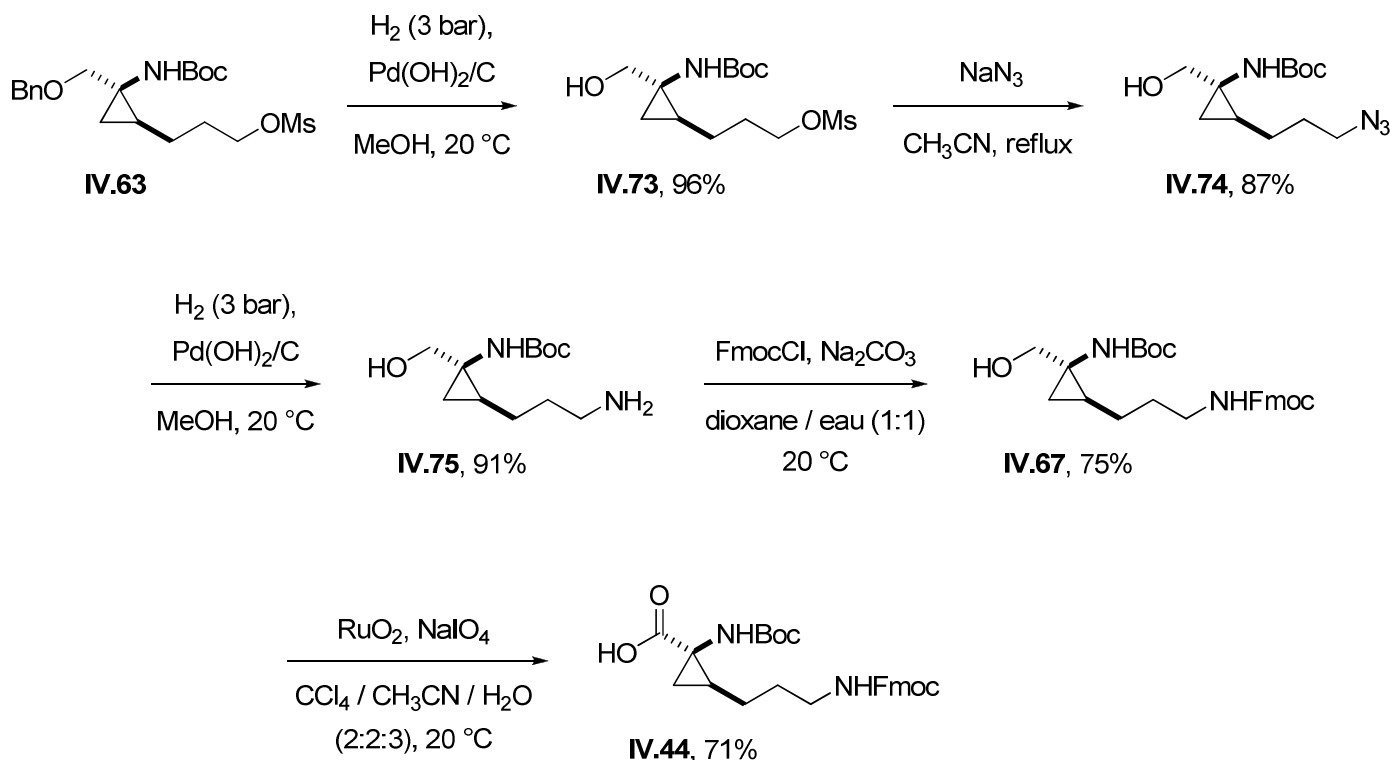


Schéma IV-29

Tout comme pour **IV.57**, l'utilisation du catalyseur de Pearlman sous atmosphère d'hydrogène a permis d'effectuer la déprotection de **IV.63** avec un excellent rendement. La cyclopropylamine **IV.73** formée, comportant une fonction alcool non protégée, a été engagée successivement dans la substitution du groupement mésylate par un anion azoture, la réduction de l'azoture en amine, et la protection par un groupement Fmoc.

Nous constatons que les rendements de ces transformations sont inférieurs à ceux obtenus pour les mêmes réactions effectuées sur les cyclopropylamines **IV.63-65**, dont la fonction alcool est benzylée. Ce phénomène a également été observé pour les transformations impliquant les isomères (*E*), il est donc probable que la fonction alcool non protégée rende les purifications des produits plus difficiles ou bien perturbe légèrement le fonctionnement de ces réactions.

Finalement, l'oxydation de la fonction alcool de **IV.67** en acide carboxylique dans les mêmes conditions que l'isomère (*E*) correspondant a conduit avec 71% de rendement à la formation de la (*Z*)-2,3-méthanolysine **IV.52**, obtenue lors de travaux précédents de l'équipe par une voie de synthèse différente (voir schéma **IV-12**).²⁴

V - Conclusion

La cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile **IV.29** via un complexe oléfinique de titane insaturé issu du bromure de 4-penténylmagnésium fournit la 2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)-cyclopropylamine **IV.52** avec un ratio diastéréomérique de 2:1 en faveur de l'isomère (*E*). Les deux diastéréoisomères obtenus sont séparables par chromatographie sur gel de silice, et ont été isolés avec des rendements de 45% pour l'isomère (*E*) et de 22% pour l'isomère (*Z*) (schéma **IV-30**).

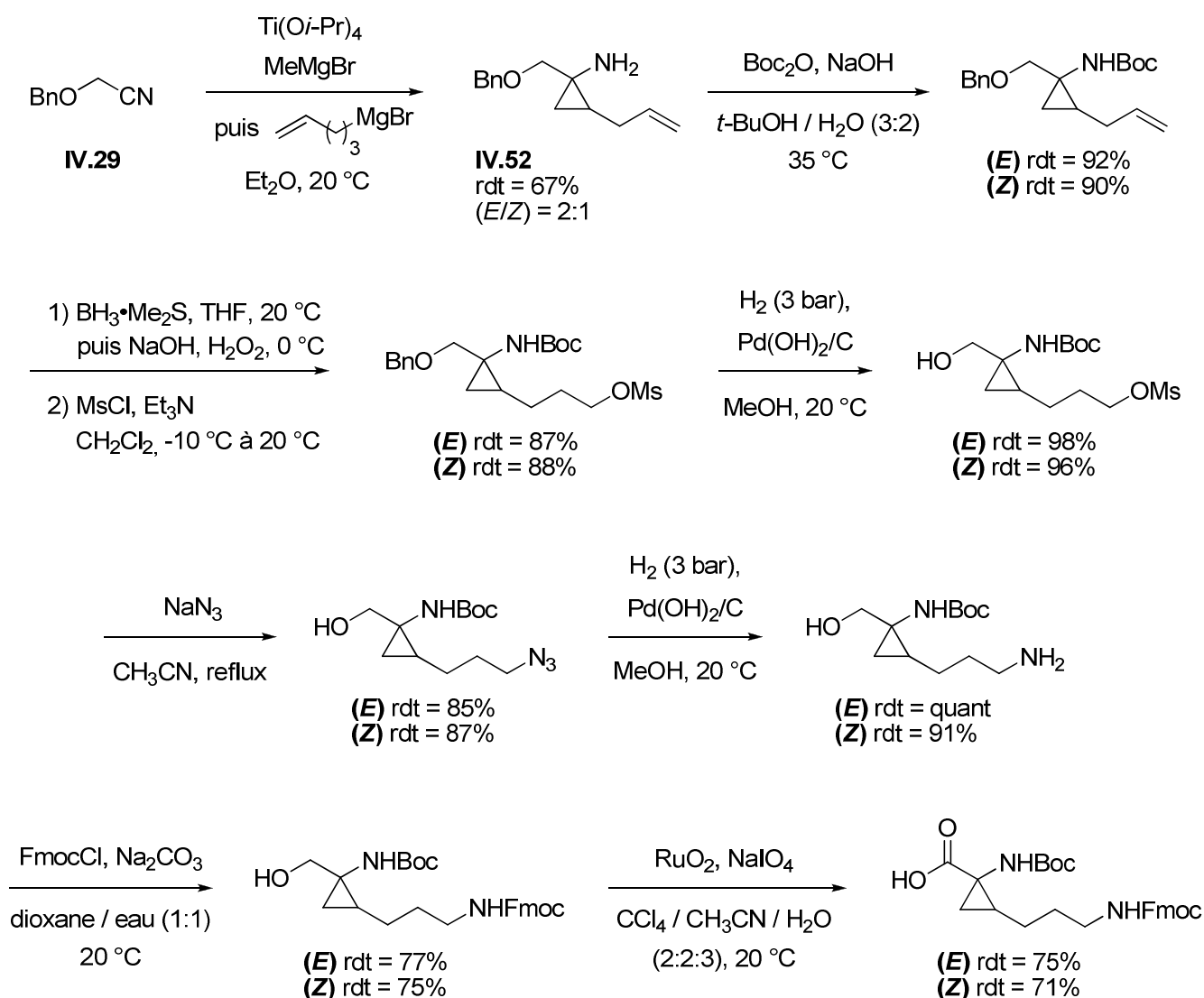


Schéma **IV-30**

Partie IV : Synthèse de dérivés de l'ACC *via* l'utilisation de complexes de titane

Cette réaction nous a permis de développer une voie de synthèse des isomères (*E*) et (*Z*) de la 2,3-méthanolysine, protégés orthogonalement de façon à pouvoir appliquer la stratégie Fmoc. Ils ont été obtenus en neuf étapes à partir du benzyloxyacétonitrile **IV.29** avec des rendements globaux de 18% pour l'isomère (*E*) et 7% pour l'isomère (*Z*). Les rendements globaux obtenus en huit étapes à partir de la cyclopropylamine **IV.52** sont égaux à 39% pour l'isomère (*E*) et 32% pour l'isomère (*Z*).

L'isomère (*Z*) de la 2,3-méthanolysine **IV.44** est synthétisé par cette méthode avec un rendement global inférieur à celui obtenu lors des travaux précédents de l'équipe (50% de rendement global sur 11 étapes à partir de la cyclopropylamine **IV.39**, voir schémas **IV-10** à **IV-12**). Cependant, notre stratégie présente l'avantage de pouvoir accéder majoritairement à l'isomère (*E*) des 2,3-méthanoaminoacides, elle complète donc celles permettant la synthèse de 2,3-méthanoaminoacides exclusivement de configuration (*Z*) tout en étant plus flexible (voir paragraphe II.3.b de cette partie).

Les possibilités de transformation de la double liaison présente sur la 2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)-cyclopropylamine protégée **IV.53** restent à explorer. Notamment, l'ozonolyse réductrice et la réaction de métathèse évoquées paragraphe III pourraient conduire respectivement à une réduction de taille de chaîne et à une homologation (schéma **IV-31**).

La mise en œuvre de notre stratégie de synthèse aboutirait à la préparation de deux homologues de la 2,3-méthanolysine chacun sous forme de deux diastéréoisomères, augmentant ainsi la diversité des analogues contraints d'acides aminés susceptibles d'être couplés à un prolinoaminoacide dans le cadre de la formation de coudes β stabilisés (voir schéma **IV-2**).

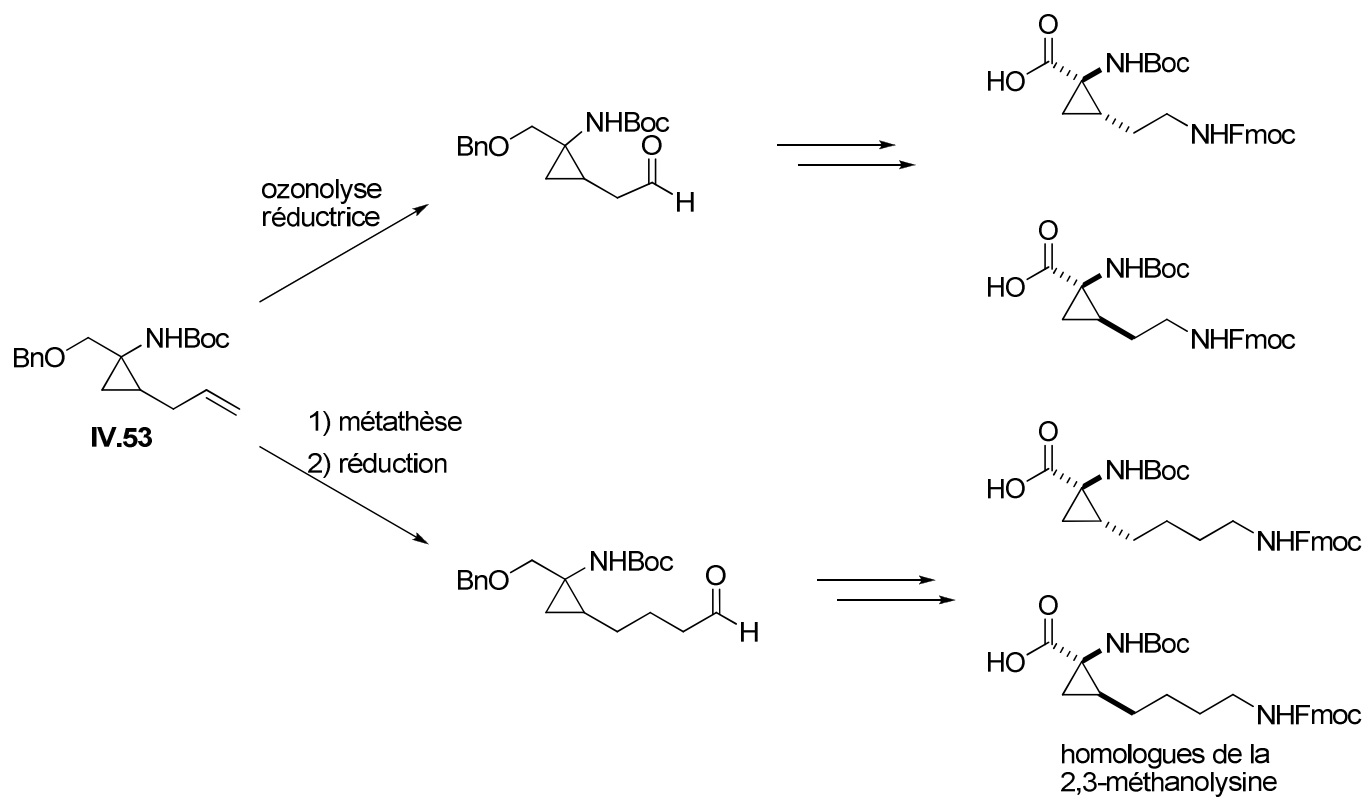


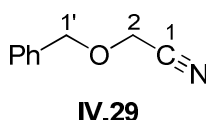
Schéma IV-31

Partie expérimentale

Pour les conditions générales d'analyses, voir Partie II p.112

I - Préparation du nitrile précurseur de la cyclopropanation et synthèse des cyclopropylamines (*E*)-IV.52 et (*Z*)-IV.52

2-(Benzyloxy)acétonitrile (IV.29)³⁸



C₉H₉NO

M = 147,17 g.mol⁻¹

À une suspension de cyanure de sodium (4,90 g, 100 mmol) dans le méthanol à 0 °C (50 mL) est ajoutée une solution aqueuse de formaldéhyde (38,0 mL, 37% massique, 500 mmol), et le mélange est laissé sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. Du bromure de benzyle (13,1 mL, 110 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange est laissé sous agitation pendant 24 heures. De l'eau (100 mL) est ajoutée au mélange devenu limpide, puis la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 × 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par deux chromatographies successives sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 95:5 puis CH₂Cl₂) pour obtenir la cyanhydrine benzylée **IV.29** (3,75 g, 26%) sous forme d'un liquide jaune pâle.

R_f = 0,36 (éluant : cyclohexane–AcOEt 85:15, révélation : acide phosphomolybdique).

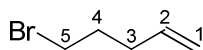
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,42 – 7,36 (m, 5H, Harom), 4,68 (s, 2H, H1'), 4,25 (s, 2H, H2).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 135,5 (1Carom), 128,7 (2Carom), 128,6 (1Carom), 128,3 (2Carom), 116,0 (C1), 73,0 (C1'), 54,8 (C2).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2229, 1455, 1091, 697 cm⁻¹.

³⁸ Cariou, M.; Mabon, G.; Le Guillanton, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1551.

5-Bromopent-1-ène³⁹



C₅H₉Br

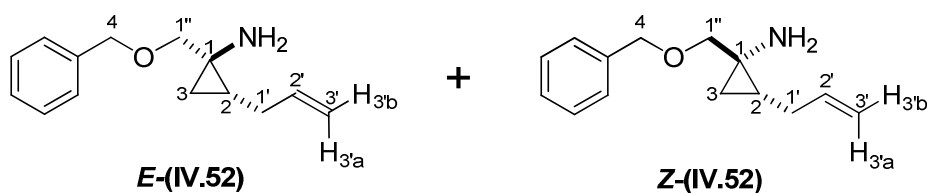
M = 149,03 g.mol⁻¹

T_{eb} = 120 °C sous 1 atm

Un mélange de 1,5-dibromopentane (28,4 mL, 209 mmol) et de HMPA (40,0 mL, 230 mmol) est placé dans un ballon surmonté d'un appareil de distillation puis chauffé à 180 °C pendant 3 heures. Le distillat incolore récupéré est purifié par distillation (120 °C, 1 atm) pour donner le bromoalcène pur (9,41 g, 30%) sous forme d'un liquide incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 5,78 (ddt, 1H, $J_{2-1a} = 16,9$ Hz, $J_{2-1b} = 10,1$ Hz, $J_{2-3} = 6,7$ Hz, H2), 5,14 – 5,00 (m, 2H, H1), 3,43 (t, 2H, $J_{5-4} = 6,7$ Hz, H5), 2,22 (q, 2H, $J_{3-2} = J_{3-4} = 6,7$ Hz, H3), 1,96 (quint, 2H, $J_{4-3} = J_{4-5} = 6,7$ Hz, H4).

(1,2-*E*)-2-Allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylamine *E*-(IV.52) et (1,2-*Z*)-2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylamine *Z*-(IV.52)



C₁₄H₁₉NO

M = 217,31 g.mol⁻¹

À une solution de 2-(benzyloxy)acétonitrile **IV.29** (4,00 g, 27 mmol) dans l'éther anhydre (140 mL) est ajouté sous atmosphère d'argon Ti(OiPr)₄ (8,95 mL, 30 mmol). Une solution de bromure de méthylmagnésium (9,22 mL, 2,95 M dans l'éther, 27 mmol) puis une solution de bromure de pent-4-énymagnésium (30,2 mL, 0,99 M dans l'éther, 30 mmol) sont ajoutées successivement goutte à goutte sur une période de 30 minutes (le milieu est jaune après

³⁹ Meyer, C.; Marek, I.; Courtemanche, G.; Normant, J.-F. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11665.

l'addition du premier réactif de Grignard et devient orange puis noir à la fin de l'addition du second). Le mélange est laissé sous agitation pendant 45 minutes à température ambiante avant d'être hydrolysé (100 mL). Le milieu est ensuite amené à pH acide par une solution aqueuse d'HCl 3 M (la phase organique est rouge) puis à pH basique par une solution aqueuse de NaOH 3 M (la phase organique devient jaune) et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 × 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu contient le produit **IV.52** sous forme de deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80:20 puis AcOEt). Les isomères **E-(IV.52)** (2,66 g, 45%) et **Z-(IV.52)** (1,30 g, 22%) sont isolés sous forme de liquides jaunes.

(1,2-E)-2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylamine E-(IV.52)

$R_f = 0,10$ (éluant : AcOEt, révélation : vanilline).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,36 – 7,25 (m, 5H, Harom), 5,89 (ddt, 1H, $J_{2'-3'a} = 17,1$ Hz, $J_{2'-3'b} = 10,2$ Hz, $J_{2'-1'} = 6,2$ Hz, H2'), 5,05 (dq, 1H, $J_{3'a-2'} = 17,1$ Hz, $J_{3'a-3'b} = J_{3'a-1'} = 1,7$ Hz, H3'a), 4,98 (ddt, 1H, $J_{3'b-2'} = 10,2$ Hz, $J_{3'b-3'a} = 1,7$ Hz, $J_{3'b-1'} = 1,4$ Hz, H3'b), 4,58 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H4a), 4,53 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H4b), 3,51 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 10,0$ Hz, H1''a), 3,44 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 10,0$ Hz, H1''b), 2,17 (m, 1H, H1'a), 1,92 (m, 1H, H1'b), 1,80 (s, 2H, NH₂), 1,04 (m, 1H, H2), 0,79 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,1$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,0$ Hz, H3a), 0,24 (dd, 1H, $J_{3b-2} = 6,0$ Hz, $J_{3b-3a} = 5,0$ Hz, H3b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 138,5 (C2'), 138,0 (1Carom), 128,5 (2Carom), 127,8 (2Carom), 127,7 (1Carom), 114,6 (C3'), 75,3 (C1''), 73,2 (C4), 37,5 (C1), 33,7 (C1'), 25,0 (C2), 18,8 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3373, 3065, 3031, 3000, 2851, 1639, 1497, 1453, 1361, 1274, 1075$ cm⁻¹

HRMS (CI-NH₃) : m/z [M + H]⁺ calculé pour C₁₄H₂₀NO : 218.1545 ; trouvé : 218.1537.

(1,2-Z)-2-allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylamine Z-(IV.52)

$R_f = 0,50$ (éluant : AcOEt, révélation : vanilline).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,33 – 7,24 (m, 5H, Harom), 5,93 (ddt, 1H, $J_{2'-3'a} = 17,2$ Hz, $J_{2'-3'b} = 10,3$ Hz, $J_{2'-1'} = 6,0$ Hz, H2'), 5,14 (dq, 1H, $J_{3'a-2'} = 17,2$ Hz, $J_{3'a-3'b} = J_{3'a-1'} = 1,9$ Hz, H3'a), 4,98 (ddt, 1H, $J_{3'b-2'} = 10,3$ Hz, $J_{3'b-3'a} = 1,9$ Hz, $J_{3'b-1'} = 1,5$ Hz, H3'b), 4,56 (d, 1H, $J_{4a-4b} = 10,4$ Hz, H4a), 4,53 (d, 1H, $J_{4b-4a} = 10,4$ Hz, H4b), 3,36 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 9,9$ Hz, H1''a),

3,26 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 9,9$ Hz, H1''b), 2,27 – 2,22 (m, 2H, H1'), 1,55 (bs, 2H, NH₂), 0,81 – 0,73 (m, 1H, H2), 0,63 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,0$ Hz, $J_{3a-3b} = 4,8$ Hz, H3a), 0,29 (m, 1H, H3b).

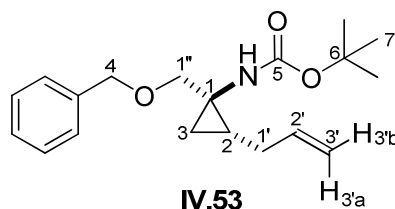
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 138,6 (C2'), 138,5 (1Carom), 128,4 (2Carom), 127,6 (3Carom), 114,1 (C3'), 79,4 (C1''), 72,7 (C4), 37,3 (C1), 32,0 (C1'), 21,9 (C2), 17,4 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3374, 3065, 3031, 2999, 2853, 1639, 1496, 1454, 1361, 1253, 1075$ cm⁻¹

HRMS (CI-NH₃) : m/z [M + H]⁺ calculé pour C₁₄H₂₀NO : 218,1545 ; trouvé : 218,1540.

II – Synthèse des composés en série **E**

(1,2-*E*)-2-Allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (**IV.53**)



C₁₉H₂₇NO₃

M = 317,42 g.mol⁻¹

À une solution de cyclopropylamine **E-IV.52** (3,62 g, 17 mmol) dans un mélange *tert*-butanol/eau (3:2, 60 mL), est ajouté une solution aqueuse de NaOH (8,30 mL, 3 M, 25 mmol) ainsi que du (Boc)₂O (11,3 g, 25 mmol), et le mélange est laissé sous agitation pendant 30 min à 35 °C. De l'eau (120 mL) est ajoutée dans le milieu, et la phase aqueuse est extraite par de l'éther (3 × 40 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées (MgSO₄), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–Et₂O 90:10) pour obtenir le carbamate **IV.53** (4,88 g, 92%) sous forme d'un liquide incolore.

R_f = 0,25 (éluant : cyclohexane–AcOEt 90:10, révélation : vanilline).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,36 – 7,22 (m, 5H, Harom), 5,92 (ddt, 1H, $J_{2'-3'a} = 17,2$ Hz, $J_{2'-3'b} = 10,2$ Hz, $J_{2'-1'} = 6,3$ Hz, H2'), 5,12 (bs, 1H, NH), 5,08 (ddt, 1H, $J_{3'a-2'} = 17,2$ Hz, $J_{3'a-3'b} = 1,7$ Hz, $J_{3'a-1'} = 1,5$ Hz, H3'a), 5,00 (ddt, 1H, $J_{3'b-2'} = 10,2$ Hz, $J_{3'b-3'a} = 1,7$ Hz, $J_{3'b-1'} = 1,4$ Hz, H3'b), 4,55 (d, 1H, $J_{4a-4b} = 12,3$ Hz, H4a), 4,52 (d, 1H, $J_{4b-4a} = 12,3$ Hz, H4b), 3,73 – 3,63 (m, 1H, H1''a), 3,50 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 10,4$ Hz, H1''b), 2,34 (dt, 1H, $J_{1'a-1'b} = 12,6$ Hz, $J_{1'a-2'} = J_{1'a-2'}$

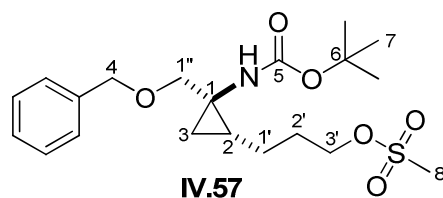
= 6,3 Hz, H1'a), 1,94 – 1,86 (m, 1H, H1'b), 1,44 (s, 9H, H7), 1,16 (m, 1H, H2), 1,03 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 8,6$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,6$ Hz, H3a), 0,53 (dd, 1H, $J_{3b-2} = 6,4$ Hz, $J_{3b-3a} = 5,8$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,6 (C5), 138,5 (1Carom), 137,5 (C2'), 128,4 (2Carom), 127,7 (2Carom), 127,6 (1Carom), 115,0 (C3'), 79,3 (C6), 73,2 (C4), 71,5 (C1''), 36,8 (C1), 33,3 (C1'), 28,5 (3 C7), 24,8 (C2), 18,4 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3334, 3074, 3058, 2977, 2928, 1714, 1641, 1495, 1454, 1391, 1365, 1167, 1074 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3$: 318,2069 ; trouvé : 318,2062.

Méthylsulfonate de 3-[(1,2-*E*)-2-benzyloxyméthyl-2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)cyclopropyl]propyle (IV.57)



$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$

$M = 413,53 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution de **IV.53** (3,65 g, 12 mmol) dans le THF à 0° C (80 mL) est ajouté $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (3,83 mL, 40 mmol) et le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Il est ensuite refroidi à 0° C avant d'y ajouter avec précaution une solution aqueuse de NaOH (24,0 mL, 12 M, 288 mmol) ainsi qu'une solution aqueuse de H_2O_2 (20,0 mL, 35% massique, 207 mmol). Le mélange est laissé sous agitation pendant 10 minutes à 0° C puis de l'eau (50 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite par de l'éther ($3 \times 20 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, séchées (MgSO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans du CH_2Cl_2 anhydre (60 mL), la solution obtenue est refroidie à -10° C à l'aide d'un bain glace-sel, puis Et_3N (2,87 mL, 21 mmol) ainsi que MsCl (0,98 mL, 13 mmol) sont ajoutés avec précaution. Une fois le mélange revenu à température ambiante, de l'eau (50 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 ($3 \times 15 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4) et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt, gradient de 90:10 à 70:30) pour donner le mésylate **IV.57** (4,15 g, 87%) sous forme d'une huile incolore.

$R_f = 0,23$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : vanilline).

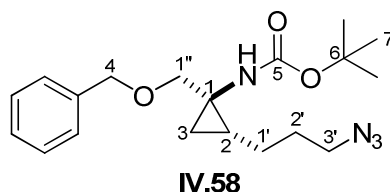
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,37 – 7,26 (m, 5H, Harom), 5,11 (bs, 1H, NH), 4,54 (d, 1H, $J_{4a-4b} = 12,1$ Hz, H4a), 4,49 (d, 1H, $J_{4b-4a} = 12,1$ Hz, H4b), 4,28 – 4,22 (m, 2H, H3'), 3,60 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 10,2$ Hz, H1''a), 3,54 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 10,2$ Hz, H1''b), 2,97 (s, 3H, H8), 2,00 – 1,85 (m, 2H, H2'), 1,60 – 1,50 (m, 1H, H1'a), 1,47 – 1,37 (m, 10H, H1'b, H7), 1,06 (m, 1H, H2), 1,00 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,2$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,5$ Hz, H3a), 0,50 (dd, 1H, $J_{3b-2} = 6,4$ Hz, $J_{3b-3a} = 5,5$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 155,6 (C5), 138,3 (1Carom), 128,4 (2Carom), 127,7 (2Carom), 126,6 (1Carom), 79,3 (C6), 73,2 (C4), 71,6 (C1''), 69,9 (C3'), 37,2 (C8), 36,7 (C1), 29,0 (C2'), 28,4 (3 C7), 25,2 (C1'), 24,9 (C2), 18,5 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3383, 2975, 2934, 1707, 1498, 1453, 1350, 1246, 1168, 1071 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_6\text{S}$: 414,1950 ; trouvé : 414,1958.

(1,2-*E*)-2-(3-Azidopropyl)-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.58)



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 360,45 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de mésylate **IV.57** (4,15 g, 10 mmol) dans l'acétonitrile (100 mL) est ajouté de l'azoture de sodium (1,63 g, 25 mmol). Le mélange est chauffé au reflux de l'acétonitrile et laissé sous agitation pendant une nuit, puis de l'eau (80 mL) est ajoutée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 $\times$ 30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir l'azoture **IV.58** pur (3,35 g, 93%) sous forme d'un liquide jaune pâle.

$R_f = 0,64$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : vanilline).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,36 – 7,26 (m, 5H, Harom), 5,10 (bs, 1H, NH), 4,57 (d, 1H, $J_{4a-4b} = 12,1$ Hz, H4a), 4,52 (d, 1H, $J_{4b-4a} = 12,1$ Hz, H4b), 3,63 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 10,2$ Hz, H1''a), 3,51 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 10,2$ Hz, H1''b), 3,30 (t, 2H, $J_{3'-2'} = 6,8$ Hz, H3'), 1,80 – 1,69 (m, 2H, H2'), 1,62 – 1,53 (m, 1H, H1'a), 1,43 (s, 9H, H7), 1,35 – 1,25 (m, 1H, H1'b), 1,12 –

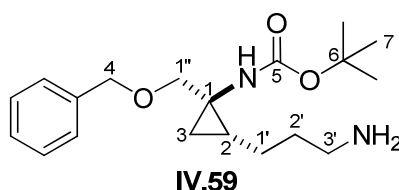
1,04 (m, 1H, H2), 1,00 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,0$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,4$ Hz, H3a), 0,49 (dd, 1H, $J_{3b-2} = 6,3$ Hz, $J_{3b-3a} = 5,4$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 155,7 (C5), 138,4 (1Carom), 129,8 (1Carom), 128,5 (2Carom), 127,8 (2Carom), 79,4 (C6), 73,3 (C4), 71,7 (C1''), 51,2 (C3'), 36,8 (C1), 28,8 (C2'), 28,5 (3 C7), 26,5 (C1'), 25,2 (C2), 18,6 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3337, 2975, 2933, 2866, 2093, 1712, 1494, 1453, 1365, 1246, 1166, 1095, 1069 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$: 361,2240 ; trouvé : 361,2234.

(1,2-*E*)-2-(3-Aminopropyl)-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.59)



$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 334,45 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution d'azoture **IV.58** (3,33 g, 9,2 mmol) dans le méthanol (90 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 10% (831 mg, 25% massique) ainsi que du formiate d'ammonium (2,91 g, 46 mmol). Le mélange est chauffé au reflux du méthanol et laissé sous agitation pendant 10 minutes. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle (60 mL), lavé par une solution aqueuse de NaOH 3 M (30 mL), puis la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir l'amine **IV.59** pure (3,09 g, quant.) sous forme d'un liquide jaune pâle.

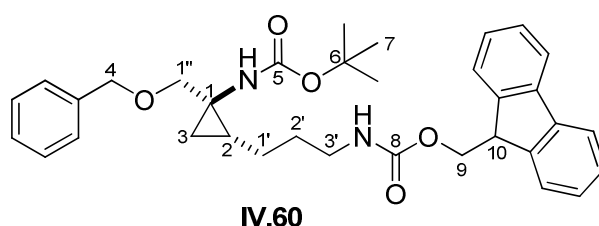
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,35 – 7,26 (m, 5H, Harom), 5,16 (bs, 1H, NH), 4,55 (d, 1H, $J_{4a-4b} = 12,1$ Hz, H4a), 4,50 (d, 1H, $J_{4b-4a} = 12,1$ Hz, H4b), 3,64 (m, 1H, H1''a), 3,50 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 10,2$ Hz, H1''b), 2,71 (m, 2H, H3'), 2,06 (bs, 2H, NH_2), 1,65 – 1,52 (m, 3H, H1'a, H2'a, H2'b), 1,42 (s, 9H, H7), 1,21 – 1,14 (m, 1H, H1'b), 1,11 – 1,04 (m, 1H, H2), 0,97 (m, 1H, H3a), 0,46 (t, 1H, $J_{3b-2} = J_{3b-3a} = 5,9$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 155,7 (C5), 138,4 (1Carom), 128,4 (2Carom), 127,8 (2Carom), 127,7 (1Carom), 79,3 (C6), 73,2 (C4), 71,8 (C1''), 41,6 (C3'), 36,8 (C1), 32,8 (C2'), 28,5 (3 C7), 26,6 (C1'), 25,5 (C2), 18,7 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3358, 3315, 2974, 2934, 2864, 2360, 1693, 1536, 1494, 1452, 1390, 1165, 1068 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: 335,2335 ; trouvé : 335,2345.

(1,2-*E*)-2-[3-((9*H*-Fluorén-9-yl)méthoxy)carbonylaminopropyl]-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.60)



$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 556,69 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution d'amine **IV.59** (3,09 g , 9,2 mmol) dans un mélange dioxane / eau (1:1, 90 mL) est ajouté du carbonate de sodium (1,96 g, 19 mmol). FmocCl (2,51 g, 9,7 mmol) est ajouté à 0°C, et le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est concentré sous pression réduite avant d'ajouter de l'eau (40 mL) puis d'extraire la phase aqueuse par CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées (MgSO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 80:20) pour donner l'amine protégée **IV.60** (4,18 g, 81%) sous forme d'une huile jaune pâle.

$R_f = 0,36$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : UV).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 2 rotamères 93:7) : δ (ppm) 8,10 (d, 0,14H, $J = 7,5 \text{ Hz}$, Harom), 7,76 (d, 1,86H, $J = 7,5 \text{ Hz}$, Harom), 7,67 (dd, 0,14H, $J = 7,4 \text{ Hz}$, $J = 2,2 \text{ Hz}$, Harom), 7,61 (dd, 1,86H, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 3,7 \text{ Hz}$, Harom), 7,45 (t, 0,14H, $J = 7,8 \text{ Hz}$, Harom), 7,40 (t, 1,86H, $J = 7,5 \text{ Hz}$, Harom), 7,35 – 7,25 (m, 7H, Harom), 5,28 – 5,10 (bs, 2H, NH), 4,54 (d, 1H, $J_{4a-4b} = 12,1 \text{ Hz}$, H4a), 4,48 (d, 1H, $J_{4b-4a} = 12,1 \text{ Hz}$, H4b), 4,41 (d, 2H, $J_{9-10} = 6,9 \text{ Hz}$, H9), 4,23 (t, 1H, $J_{10-9} = 6,9 \text{ Hz}$, H10), 3,66 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 10,2 \text{ Hz}$, H1''a), 3,49 (m, 1H, H1''b),

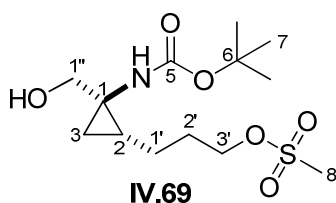
3,26 – 3,14 (m, 2H, H3'), 1,72 – 1,63 (m, 2H, H2'), 1,47 – 1,38 (m, 10H, H1'a, H7), 1,18 – 1,06 (m, 1H, H1'b), 1,03 – 0,97 (m, 1H, H2), 0,92 – 0,84 (m, 1H, H3a), 0,63 (t, 0,07H, $J_{3b-3a} = 6,0$ Hz, H3b), 0,47 (t, 0,93H, $J_{3b-3a} = 5,9$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,4 (C5 ou C8), 155,6 (C5 ou C8), 144,0 (1Carom), 143,8 (2Carom), 141,2 (2Carom), 138,0 (1Carom), 128,3 (2Carom), 127,6 (2Carom), 127,5 (2Carom), 126,9 (2Carom), 124,9 (2Carom), 119,8 (2Carom), 79,3 (C6), 73,2 (C4), 71,5 (C1''), 66,4 (C9), 47,3 (C10), 40,1 (C3'), 36,9 (C1), 29,5 (C2'), 28,5 (3 C7), 26,6 (C1'), 25,5 (C2), 18,7 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3326, 2962, 2926, 2854, 1694, 1514, 1450, 1365, 1258, 1165, 1071, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5$: 557,3015 ; trouvé : 557,3018.

Méthylsulfonate de 3-[(1,2-*E*)-2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-(hydroxyméthyle)cyclopropyl]propyle (IV.69)



$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$

$M = 323,41 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution de mésylate **IV.57** (2,05 g, 5 mmol) dans le MeOH (40 mL) à température ambiante est ajouté $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (410 mg, 20% massique, 10-20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 50% H_2O) puis le mélange est laissé sous agitation sous pression de H_2 (3 bars) pendant 1 heure. Après filtration sur Célite® et lavage avec du CH_2Cl_2 , le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner l'alcool **IV.69** pur (1,57 g, 98%) sous forme d'une huile incolore.

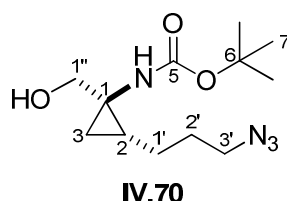
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,15 (bs, 1H, NH), 4,29 (dt, 1H, $J_{3'a-3'b} = 9,8$ Hz, $J_{3'a-2'} = 6,4$ Hz, H3'a), 4,28 (dt, 1H, $J_{3'b-3'a} = 9,8$ Hz, $J_{3'b-2'} = 6,4$ Hz, H3'b), 3,83 (d, 1H, $J_{1'a-1''b} = 11,7$ Hz, H1'a), 3,57 (d, 1H, $J_{1''b-1'a} = 11,7$ Hz, H1''b), 2,99 (s, 3H, H8), 2,01 – 1,88 (m, 2H, H2'), 1,66 (m, 1H, H1'a), 1,55 – 1,47 (m, 1H, H1'b), 1,42 (s, 9H, H7), 1,12 (m, 1H, H2), 0,91 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,3$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,5$ Hz, H3a), 0,51 (m, 1H, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 158,0 (C5), 80,4 (C6), 69,9 (C3'), 66,8 (C1''), 38,6 (C1), 37,5 (C8), 29,2 (C2'), 28,4 (3 C7), 26,3 (C1'), 25,9 (C2), 18,9 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3406, 2972, 2935, 1687, 1504, 1471, 1349, 1168, 1042 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$: 324,1481 ; trouvé : 324,1471.

(1,2-*E*)-2-(3-Azidopropyl)-1-(hydroxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.70)



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 270,33 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution d'alcool **IV.69** (1,57 g, 4,9 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL) est ajouté de l'azoture de sodium (789 mg, 12 mmol). Le mélange est chauffé au reflux de l'acétonitrile et laissé sous agitation pendant une nuit, puis de l'eau (40 mL) est ajoutée dans le milieu et la phase aqueuse est extraite par AcOEt ($3 \times 15 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par filtration sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 30:70) pour donner l'azoture **IV.70** (1,11 g, 85%) sous forme d'un liquide jaune pâle.

$R_f = 0,62$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 30:70, révélation : vanilline).

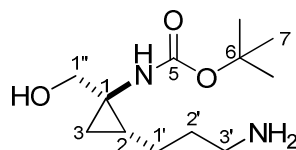
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,16 (bs, 1H, NH), 3,81 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 11,7 \text{ Hz}$, H1''a), 3,63 (bs, 1H, OH), 3,58 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 11,7 \text{ Hz}$, H1''b), 3,31 (t, 2H, $J_{3'-2'} = 6,7 \text{ Hz}$, H3'), 1,82 – 1,61 (m, 3H, H1'a, H2'a, H2'b), 1,42 (s, 9H, H7), 1,35 – 1,25 (m, 1H, H1'b), 1,10 (m, 1H, H2), 0,90 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,3 \text{ Hz}$, $J_{3a-3b} = 5,7 \text{ Hz}$, H3a), 0,50 (bt, 1H, $J = 5,7 \text{ Hz}$, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 155,9 (C5), 82,2 (C6), 66,8 (C1''), 51,1 (C3'), 38,5 (C1), 28,9 (C2'), 28,4 (3 C7), 26,7 (C1'), 26,5 (C2), 19,0 (C3).

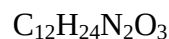
IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3323, 2974, 2933, 2873, 2093, 1685, 1498, 1453, 1391, 1366, 1250, 1164, 1102, 1024 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$: 271,1770 ; trouvé : 271,1775.

(1,2-*E*)-2-(3-Aminopropyl)-1-(hydroxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.71)



IV.71



$$M = 244,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

À une solution d'azoture **IV.70** (1,06 g, 3,9 mmol) dans le MeOH (20 mL) à température ambiante est ajouté Pd(OH)₂ (212 mg, 20% massique, 10-20% Pd(OH)₂/C, 50% H₂O) puis le mélange est laissé sous agitation sous pression de H₂ (3 bars) pendant 1 heure. Après filtration sur Célite® et lavage avec du CH₂Cl₂, le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner l'alcool **IV.71** pur (956 mg, quant.) sous forme d'une huile incolore.

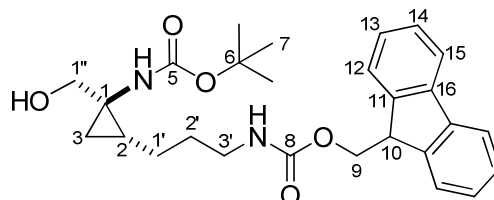
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 6,14 (bs, 1H, NH), 4,27 (bs, 3H, OH, NH₂), 3,63 (m, 1H, H1''a), 3,40 (m, 1H, H1''b), 2,85 (m, 2H, H3'), 1,75 – 1,40 (m, 4H, H1', H2'), 1,42 (s, 9H, H7), 1,10 – 0,90 (m, 2H, H2, H3a), 0,44 (m, 1H, H3b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 158,1 (C5), 79,8 (C6), 69,7 (C1''), 40,3 (C3'), 39,3 (C1), 30,7 (C2'), 28,4 (3 C7), 25,1 (C1'), 22,7 (C2), 17,9 (C3).

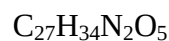
IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3293, 2974, 2931, 2867, 1685, 1501, 1453, 1390, 1365, 1249, 1165, 1027 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃/CH₄) : m/z [M + H]⁺ calculé pour C₁₂H₂₅N₂O₃ : 245,1865 ; trouvé : 245,1856.

(1,2-*E*)-2-[3-((9*H*-Fluorén-9-yl)méthoxy)carbonylaminopropyl]-1-(hydroxyméthyl)-cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.61)



IV.61



$$M = 466,57 \text{ g.mol}^{-1}$$

Procédure 1 : À une solution d'alcool benzylé **IV.60** (3,38 g, 6,1 mmol) dans le CH₂Cl₂ (60 mL) est ajouté du DDQ (4,13 g, 18 mmol) et le mélange est laissé sous agitation pendant 3 jours. Puis AcOEt (100 mL) est ajouté, et le mélange est lavé par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et par de l'eau. La phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 30 mL), les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt, gradient de 80:20 à 50:50) et l'alcool déprotégé **IV.61** (855 mg, 30%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Procédure 2 : À une solution d'amine **IV.71** (916 mg, 3,8 mmol) dans un mélange dioxane / eau (1:1, 40 mL) est ajouté du carbonate de sodium (797 mg, 7,5 mmol). FmocCl (1,02 g, 3,9 mmol) est ajouté à 0°C, et le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est concentré sous pression réduite avant d'ajouter de l'eau (20 mL) puis d'extraire la phase aqueuse par CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées (MgSO₄), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 50:50) pour donner l'amine protégée **IV.61** (1,35 g, 77%) sous forme d'un solide blanc.

R_f = 0,21 (éluant : cyclohexane–AcOEt 50:50, révélation : UV).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,77 (d, 2H, J = 7,5 Hz, Harom), 7,61 (d, 2H, J = 7,5 Hz, Harom), 7,40 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Harom), 7,32 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Harom), 5,19 (bs, 1H, NH), 5,13 (bs, 1H, NH), 4,39 (d, 2H, J_{9-10} = 6,9 Hz, H9), 4,23 (t, 1H, J_{10-9} = 6,9 Hz, H10), 3,89 (d, 1H, $J_{1''a-1''b}$ = 11,3 Hz, H1''a), 3,69 (bs, 1H, OH), 3,59 (d, 1H, $J_{1''b-1''a}$ = 11,3 Hz, H1''b), 3,26 (m, 2H, H3'), 1,72 (m, 2H, H2'), 1,59 (m, 1H, H1'a), 1,45 (s, 9H, H7), 1,29 – 1,22 (m, 1H, H1'b), 1,19 – 1,11 (m, 1H, H2), 0,90 (dd, 1H, J_{3a-2} = 9,2 Hz, J_{3a-3b} = 5,6 Hz, H3a), 0,51 (t, 1H, J_{3b-3a} = J_{3b-2} = 5,6 Hz, H3b).

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, 363 K) : δ (ppm) 7,85 (d, 2H, J = 7,5 Hz, Harom), 7,67 (d, 2H, J = 7,5 Hz, Harom), 7,41 (td, 2H, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, Harom), 7,33 (td, 2H, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, Harom), 6,81 (bs, 1H, NH), 6,47 (bs, 1H, NH), 4,32 (d, 2H, J_{9-10} = 6,7 Hz, H9), 4,22 (t, 1H, J_{10-9} = 6,7 Hz, H10), 3,56 (d, 1H, $J_{1''a-1''b}$ = 11,5 Hz, H1''a), 3,50 (d, 1H, $J_{1''b-1''a}$ = 11,5 Hz, H1''b), 3,27 (bs, 1H, OH), 3,05 (t, 1H, $J_{3'a-2'}$ = 6,6 Hz, H3'a), 3,03 (t, 1H, $J_{3'b-2'}$ = 6,6 Hz, H3'b), 1,56 (m, 2H, H2'), 1,47 (m, 1H, H1'a), 1,40 (s, 9H, H7), 1,29 – 1,20 (m, 1H, H1'b),

Partie IV : Synthèse de dérivés de l'ACC via l'utilisation de complexes de titane

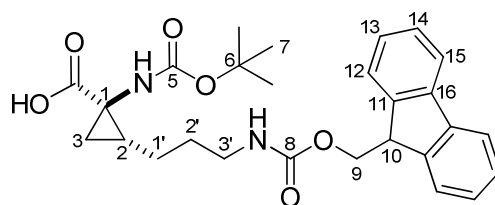
1,00 – 0,92 (m, 1H, H2), 0,78 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 9,2$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,0$ Hz, H3a), 0,38 (dd, 1H, $J_{3b-2} = 6,7$ Hz, $J_{3b-3a} = 5,0$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 158,0 (C5 ou C8), 156,7 (C5 ou C8), 144,2 (2Carom), 141,4 (2Carom), 127,8 (2Carom), 127,1 (2Carom), 125,2 (2Carom), 120,0 (2Carom), 80,5 (C6), 66,8 (C1'' ou C9), 66,7 (C1'' ou C9), 47,4 (C10), 40,8 (C3'), 38,7 (C1), 29,7 (C2'), 28,5 (3 C7), 26,9 (C2), 26,8 (C1'), 19,1 (C3).

IR (film) : 3333, 2929, 1691, 1518, 1449, 1365, 1248, 1164, 1025 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$: 467,2546 ; trouvé : 467,2549.

Acide (1,2-*E*)-2-[3-((9*H*-fluorén-9-yl)méthoxy)carbonylaminopropyl]-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclopropanecarboxylique (**IV.72**)



IV.72

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

$M = 480,55 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_f > 300^\circ \text{C}$

À une solution d'alcool (**IV.61**) (150 mg, 0,32 mmol) dans un mélange 2:2:3 de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (5 mL) est ajouté du NaIO_4 (413 mg, 1,9 mmol) puis du $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0,030 mmol) et le mélange est agité 1 h à température ambiante. De l'eau (3 mL) est ajouté et les phases séparées. La phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 ($3 \times 3 \text{ mL}$), les phases organiques réunies sont séchées (MgSO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) et l'acide (**IV.72**) (115 mg, 75%) est obtenu sous forme d'un solide beige qui peut être recristallisé dans un mélange CH_2Cl_2 /éther de pétrole.

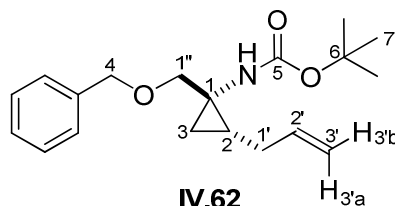
$R_f = 0,40$ (éluant : AcOEt, révélation : UV).

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) 7,89 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Harom), 7,64 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, Harom), 7,44 – 7,25 (m, 4H, Harom), 4,33 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz, H₉), 4,19 (m, 1H, H₁₀), 3,13 (bs, 2H, H_{3'}), 1,70 – 1,00 (m, 15H, H_{1'}, H_{2'}, H₇, H₃), 0,72 (bs, 1H, H₂).

IR (film) : 3371, 2970, 1698, 1514, 1449, 1392, 1367, 1249, 1162, 1048 cm⁻¹.

III – Synthèse des composés en série **Z**

(1,2-**Z**)-2-Allyl-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (**IV.62**)



C₁₉H₂₇NO₃

M = 317,42 g.mol⁻¹

Ce composé a été préparé à partir de la cyclopropylamine **Z-IV.52** (1,00 g, 4,6 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.53**.

Huile incolore. Rendement = 90% (1,31 g).

R_f = 0,25 (éluant : cyclohexane-AcOEt 90:10, révélation : vanilline).

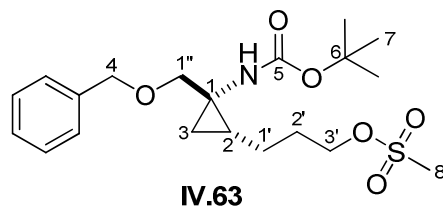
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,35 – 7,23 (m, 5H, Harom), 5,92 (ddt, 1H, *J*_{2'-3'a} = 17,2 Hz, *J*_{2'-3'b} = 10,3 Hz, *J*_{2'-1'} = 5,9 Hz, H_{2'}), 5,21 (dq, 1H, *J*_{3'a-2'} = 17,2 Hz, *J*_{3'a-3'b} = *J*_{3'a-1'} = 1,8 Hz, H_{3'a}), 5,01 (ddt, 1H, *J*_{3'b-2'} = 10,3 Hz, *J*_{3'b-3'a} = 1,7 Hz, *J*_{3'b-1'} = 1,5 Hz, H_{3'b}), 4,97 (bs, 1H, NH), 4,55 (d, 1H, *J*_{4a-4b} = 12,3 Hz, H_{4a}), 4,52 (d, 1H, *J*_{4b-4a} = 12,3 Hz, H_{4b}), 3,55 (d, 1H, *J*_{1'a-1''b} = 10,0 Hz, H_{1''a}), 3,38 (d, 1H, *J*_{1''b-1''a} = 10,0 Hz, H_{1''b}), 2,23 (m, 1H, H_{1'a}), 2,11 (m, 1H, H_{1'b}), 1,43 (s, 9H, H₇), 1,04 – 0,92 (m, 2H, H₂, H_{3a}), 0,61 – 0,50 (m, 1H, H_{3b}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 156,1 (C₅), 138,6 (1Carom), 137,7 (C_{2'}), 128,4 (2Carom), 127,6 (1Carom), 127,5 (2Carom), 114,8 (C_{3'}), 79,4 (C₆), 75,1 (C_{1''}), 73,1 (C₄), 37,1 (C₁), 32,5 (C_{1'}), 28,5 (3 C₇), 21,7 (C₂), 17,2 (C₃).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 2975, 1707, 1487, 1166, 1069, 697 cm⁻¹.

HRMS (CI-NH₃) : *m/z* [M + H]⁺ calculé pour C₁₉H₂₈NO₃ : 318,2069 ; trouvé : 318,2061.

Méthylsulfonate de 3-[(1,2-Z)-2-benzyloxyméthyl-2-(tert-butylloxycarbonylamino)cyclopropyl]propyle (IV.63)



$C_{20}H_{31}NO_6S$

$M = 413,53 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir de l'alcène **IV.62** (2,10 g, 6,6 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.57**.

Huile incolore. Rendement = 88% (2,40 g).

$R_f = 0,23$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : vanilline).

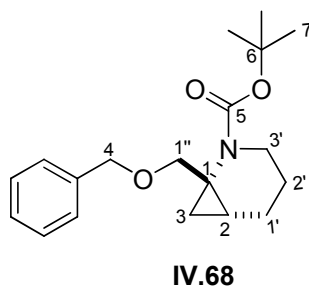
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,37 – 7,26 (m, 5H, Harom), 4,98 (bs, 1H, NH), 4,53 (s, 2H, H4), 4,29 (t, 2H, $J_{3'-2'} = 6,4 \text{ Hz}$, H3'), 3,50 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 10,1 \text{ Hz}$, H1''a), 3,43 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 10,1 \text{ Hz}$, H1''b), 2,99 (s, 3H, H8), 1,89 (quint, 2H, $J_{2'-3'} = J_{2'-1'} = 6,9 \text{ Hz}$, H2'), 1,72 – 1,63 (m, 1H, H1'a), 1,44 (s, 9H, H7), 1,42 – 1,34 (m, 1H, H1'b), 0,97 – 0,86 (m, 2H, H2,3a), 0,54 – 0,48 (m, 1H, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 156,1 (C5), 138,4 (1Carom), 128,5 (2Carom), 127,7 (1Carom), 127,6 (2Carom), 79,6 (C6), 75,0 (C1''), 73,1 (C4), 69,9 (C3'), 37,5 (C8), 37,3 (C1), 29,1 (C2'), 28,4 (3 C7), 24,1 (C1'), 22,3 (C2), 17,2 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3380, 2976, 2935, 1702, 1498, 1453, 1350, 1246, 1168, 1071 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{20}H_{32}NO_6S$: 414,1950 ; trouvé : 414,1947.

1-(Benzyloxyméthyl)-2-azabicyclo[4.1.0]heptane-2-carboxylate de tert-butyle (IV.68)



$C_{19}H_{27}NO_3$

$M = 317,42 \text{ g.mol}^{-1}$

À une solution du sulfonate **IV.63** (205 mg, 0,50 mmol) dans le THF à 0° C (5 mL) est ajouté de l'hydruure de sodium (80 mg, 60% dans l'huile, 2,0 mmol) et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit avant d'être hydrolysé (5 mL). Le milieu est amené à pH neutre par addition d'une solution aqueuse d'HCl 1 M, puis la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane–AcOEt 95:5) et le produit bicyclique **IV.68** (109 mg, 69%) est obtenu sous forme d'un liquide incolore.

R_f = 0,23 (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : vanilline).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ 299 K, 2 rotamères 70:30) : δ (ppm) 7,36 – 7,23 (m, 5H, Harom), 4,58 – 4,48 (m, 2H, H4), 4,32 (d, 0,3H, $J_{1''a-1''b}$ = 10,8 Hz, H1''a), 4,14 (d, 0,7H, $J_{1''a-1''b}$ = 10,3 Hz, H1''a), 3,90 (dt, 0,7H, J = 12,7 Hz, J = 4,0 Hz, H3'a), 3,74 (m, 0,3H, H3'a), 3,26 (d, 0,3H, $J_{1''b-1''a}$ = 10,8 Hz, H1''b), 2,92 (d, 0,7H, $J_{1''b-1''a}$ = 10,3 Hz, H1''b), 2,75 (m, 0,3H, H3'b), 2,65 (m, 0,7H, H3'b), 1,96 (m, 1H, H1'a), 1,74 (m, 1H, H1'b), 1,58 (m, 1H, H2'a), 1,47 (s, 0,9H, H7), 1,45 (s, 2,1H, H7), 1,44 (s, 1,8H, H7), 1,42 (s, 4,2H, H7), 1,29 – 1,20 (m, 2H, H2, H2'b), 0,93 (m, 0,3H, H3a), 0,85 (m, 0,7H, H3a), 0,51 (t, 0,3H, J_{3b-2} = J_{3b-3a} = 6,3 Hz, H3b), 0,43 (t, 0,7H, J_{3b-2} = J_{3b-3a} = 6,3 Hz, H3b).

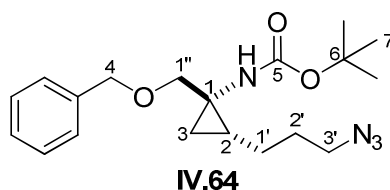
RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, 363 K) : δ (ppm) 7,36 – 7,24 (m, 5H, Harom), 4,52 (d, 1H, J_{4a-4b} = 12,1 Hz, H4a), 4,48 (d, 1H, J_{4b-4a} = 12,1 Hz, H4b), 4,12 (d, 1H, $J_{1''a-1''b}$ = 10,3 Hz, H1''a), 3,71 (m, 1H, H3'a), 2,99 (d, 1H, $J_{1''b-1''a}$ = 10,3 Hz, H1''b), 2,61 (m, 1H, H3'b), 1,93 (m, 1H, H1'a), 1,63 (m, 1H, H1'b), 1,53 (m, 1H, H2'a), 1,41 (s, 3H, H7), 1,40 (s, 6H, H7), 1,25 – 1,16 (m, 2H, H2, H2'b), 0,88 (m, 1H, H3a), 0,41 (t, 1H, J_{3b-2} = J_{3b-3a} = 6,3 Hz, H3b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 299 K, 2 rotamères 70:30) : δ (ppm) 156,5 (0,7 C5), 155,5 (0,3 C5), 139,0 (0,3 Carom), 138,8 (0,7 Carom), 128,4 (1,4 Carom), 128,4 (0,6 Carom), 127,5 (0,9 Carom), 127,4 (2,1 Carom), 79,3 (0,7 C6), 79,3 (0,3 C6), 75,3 (0,7 C1''), 74,9 (0,3 C1''), 73,1 (0,3 C4), 72,9 (0,7 C4), 43,4 (0,3 C3'), 41,9 (0,7 C3'), 38,4 (0,3 C1), 38,0 (0,7 C1), 28,6 (C7), 22,3 (0,3 C2'), 22,1 (0,3 C1'), 21,8 (0,7 C2'), 21,3 (0,7 C1'), 18,5 (0,7 C2), 18,1 (0,3 C2), 17,4 (0,7 C3), 16,8 (0,3 C3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3063, 3003, 2972, 2931, 2860, 1691, 1496, 1477, 1453, 1390, 1363, 1164, 1092, 1070 cm⁻¹.

HRMS (EI) : m/z [M⁺] calculé pour C₁₉H₂₇NO₃ : 317,1991 ; trouvé : 317,1971.

(1,2-Z)-2-(3-Azidopropyl)-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.64)



$C_{19}H_{28}N_4O_3$

$M = 360,45 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir du mésylate **IV.63** (2,40 g, 5,8 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.58**.

Huile jaune pâle. Rendement = 94% (1,97 g).

$R_f = 0,64$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : vanilline).

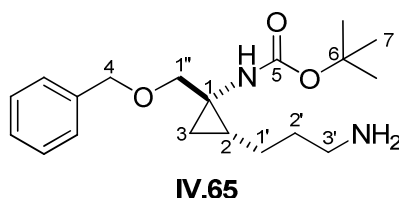
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.02 (bs, 1H, NH), 4.52 (s, 2H, H4), 3.45 (s, 2H, H1''), 3.32 (t, 2H, $J_{3'-2'} = 6,7 \text{ Hz}$, H3'), 1.82 – 1.57 (m, 3H, H2'a, H2'b, H1'a), 1.43 (s, 9H, H7), 1.39 – 1.20 (m, 1H, H1'b), 0.97 – 0.80 (m, 2H, H2, H3a), 0.49 (m, 1H, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 156,1 (C5), 138,5 (1Carom), 128,5 (2Carom), 127,7 (2Carom), 127,6 (1Carom), 79,5 (C6), 75,1 (C1''), 73,1 (C4), 51,1 (C3'), 37,4 (C1), 28,8 (C2'), 28,4 (3 C7), 25,3 (C1'), 22,5 (C2), 17,2 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3352, 3321, 2975, 2937, 2865, 2092, 1703, 1494, 1452, 1390, 1165, 1069 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{19}H_{29}N_4O_3$: 361,2240 ; trouvé : 361,2235.

(1,2-Z)-2-(3-Aminopropyl)-1-(benzyloxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.65)



$C_{19}H_{30}N_2O_3$

$M = 334,45 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir de l'azoture **IV.64** (2,45 g, 6,8 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.59**.

Huile jaune pâle. Rendement = 97% (2,20 g).

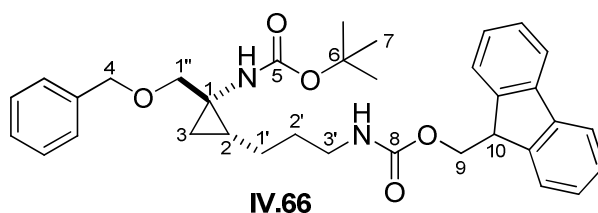
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,36 – 7,25 (m, 5H, Harom), 4,95 (bs, 1H, NH), 4,52 (m, 4H, H4, NH_2), 3,73 – 3,19 (m, 4H, H1'', H3'), 1,49 – 1,33 (m, 12H, H1'a, H2', H7), 1,32 – 1,18 (m, 1H, H1'b), 1,0 – 0,78 (m, 2H, H2, H3a), 0,48 (m, 1H, H3b).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,4 (C5), 138,7 (1Carom), 128,4 (2Carom), 127,6 (1 Carom), 127,5 (2 Carom), 79,0 (C6), 75,3 (C1''), 73,0 (C4), 40,9 (C3'), 37,3 (C1), 32,8 (C2'), 28,5 (3 C7), 25,0 (C1'), 22,7 (C2), 17,2 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3360, 3313, 2975, 2933, 2862, 2360, 1687, 1536, 1495, 1452, 1390, 1166, 1071 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: 335,2335 ; trouvé : 335,2339.

(1,2-Z)-2-[3-((9H-Fluorén-9-yl)méthoxy)carbonylaminopropyl]-1-(benzyloxyméthyl)-cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.66)



$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 556,69 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir de l'amine **IV.65** (2,13 g, 6,4 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.60**.

Huile jaune pâle. Rendement = 95% (3,38 g).

$R_f = 0,36$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 70:30, révélation : UV).

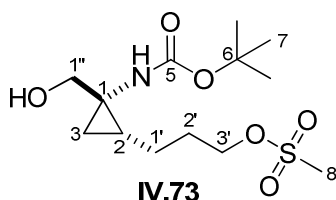
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 2 rotamères 80:20) : δ (ppm) 8,07 (m, 0,4H, Harom), 7,76 (d, 1,6H, $J = 7,5 \text{ Hz}$, Harom), 7,71 – 7,56 (m, 2H, Harom), 7,55 – 7,26 (m, 9H, Harom), 4,95 (bs, 2H, NH), 4,58 – 4,49 (m, 2H, H4), 4,40 (d, 2H, $J_{9-10} = 6,8 \text{ Hz}$, H9), 4,23 (m, 1H, H10), 3,55 – 3,33 (m, 2H, H1''), 3,31 – 3,16 (m, 2H, H3'), 1,75 – 1,55 (m, 2H, H2'), 1,50 – 1,34 (m, 10H, H1'a, H7), 1,26 (m, 1H, H1'b), 0,98 – 0,82 (m, 2H, H2, H3a), 0,58 (m, 0,2H, H3b), 0,48 (m, 0,8H, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,6 (C5 ou C8), 156,3 (C5 ou C8), 144,2 (2Carom), 141,5 (2Carom), 138,5 (1Carom), 129,8 (1Carom), 128,5 (2Carom), 127,8 (2Carom), 127,7 (2Carom), 127,2 (2Carom), 125,2 (2Carom), 120,1 (2Carom), 79,6 (C6), 75,1 (C4), 73,2 (C1''), 66,6 (C9), 47,5 (C10), 40,9 (C3'), 37,5 (C1), 29,8 (C2'), 28,5 (3 C7), 25,5 (C1'), 22,8 (C2), 17,4 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3351, 3064, 2931, 2865, 1693, 1504, 1450, 1365, 1246, 1165, 1072 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5$: 557,3015 ; trouvé : 557,3023.

Méthylsulfonate de 3-[(1,2-Z)-2-(tert-butyloxycarbonylamino)-2-(hydroxyméthyle)cyclopropyl]propyle (IV.73)



$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$

$M = 323,41 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir du mésylate **IV.63** (1,64 g, 4,0 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.68**.

Huile jaune pâle. Rendement = 96% (1,23 g).

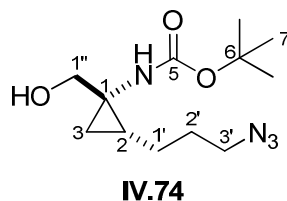
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,06 (bs, 1H, NH), 4,27 (t, 1H, $J_{3'a-2'} = 6,3 \text{ Hz}$, H3'a), 4,26 (t, 1H, $J_{3'b-2'} = 6,3 \text{ Hz}$, H3'b), 3,72 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 11,1 \text{ Hz}$, H1''a), 3,38 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 11,1 \text{ Hz}$, H1''b), 2,99 (s, 3H, H8), 1,95 – 1,85 (m, 2H, H2'), 1,63 (m, 1H, H1'a), 1,46 – 1,35 (m, 2H, OH, H1'b), 1,42 (s, 9H, H7), 1,06 (m, 1H, H2), 0,94 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 8,9 \text{ Hz}$, $J_{3a-3b} = 5,7 \text{ Hz}$, H3a), 0,42 (t, 1H, $J_{3b-2} = J_{3b-3a} = 5,7 \text{ Hz}$, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 158,2 (C5), 80,4 (C6), 70,5 (C3'), 69,8 (C1''), 39,6 (C1), 37,5 (C8), 29,1 (C2'), 28,4 (3 C7), 24,4 (C1'), 22,9 (C2), 18,2 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu}$ = 3259, 2974, 2936, 2858, 1677, 1527, 1458, 1349, 1290, 1171, 1022 cm^{-1} .

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$: 324,1481 ; trouvé : 324,1475.

(1,2-Z)-2-(3-Azidopropyl)-1-(hydroxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.74)



$C_{12}H_{22}N_4O_3$

$M = 270,33 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir de l'alcool **IV.73** (1,23 g, 3,8 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.70**.

Huile jaune pâle. Rendement = 87% (897 mg).

$R_f = 0,55$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 30:70, révélation : vanilline).

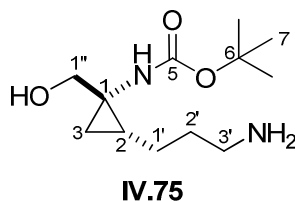
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,08 (bs, 1H, NH), 3,75 (bs, 1H, OH), 3,69 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 11,3 \text{ Hz}$, H1''a), 3,40 (m, 1H, H1''b), 3,32 (t, 1H, $J_{3'a-2'} = 6,6 \text{ Hz}$, H3'a), 3,31 (t, 1H, $J_{3'b-2'} = 6,6 \text{ Hz}$, H3'b), 1,78 – 1,68 (m, 2H, H2'), 1,61 (m, 1H, H1'a), 1,42 (s, 9H, H7), 1,37 – 1,26 (m, 1H, H1'b), 1,02 (m, 1H, H2), 0,94 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 8,9 \text{ Hz}$, $J_{3a-3b} = 5,7 \text{ Hz}$, H3a), 0,40 (bt, 1H, $J = 5,7 \text{ Hz}$, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,2 (C5), 80,4 (C6), 70,6 (C1''), 51,2 (C3'), 39,5 (C1), 28,8 (C2'), 28,4 (3 C7), 25,5 (C1'), 23,1 (C2), 18,2 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3344, 2976, 2933, 2871, 2093, 1685, 1497, 1453, 1391, 1366, 1249, 1164, 1102, 1024 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[M + H]^+$ calculé pour $C_{12}H_{23}N_4O_3$: 271,1770 ; trouvé : 271,1763.

(1,2-Z)-2-(3-Aminopropyl)-1-(hydroxyméthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.75)



$C_{12}H_{24}N_2O_3$

$M = 244,33 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir de l'azoture **IV.74** (852 mg, 3,2 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.71**.

Huile incolore. Rendement = 91% (698 mg).

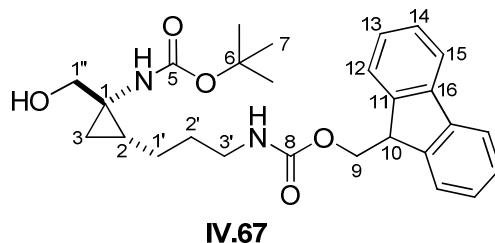
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,31 (bs, 1H, NH), 3,84 (d, 1H, $J_{1''\text{a}-1''\text{b}} = 12,0$ Hz, H1''a), 3,49 (d, 1H, $J_{1''\text{b}-1''\text{a}} = 12,0$ Hz, H1''b), 2,82 (bs, 2H, NH_2), 2,76 (t, 2H, $J_{3'-2'} = 6,5$ Hz, H3'), 1,64 – 1,53 (m, 3H, H1'a, H2'a, H2'b), 1,45 – 1,35 (m, 2H, H1'b, OH), 1,40 (s, 9H, H7), 1,10 (m, 1H, H2), 0,91 (dd, 1H, $J_{3\text{a}-2} = 9,4$ Hz, $J_{3\text{a}-3\text{b}} = 5,1$ Hz, H3a), 0,44 (t, 1H, $J_{3\text{b}-2} = J_{3\text{b}-3\text{a}} = 5,1$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 157,2 (C5), 79,9 (C6), 65,6 (C1''), 40,9 (C3'), 39,0 (C1), 32,6 (C2'), 28,4 (3 C7), 26,1 (C1'), 26,0 (C2), 18,5 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3293, 2975, 2931, 2867, 1685, 1499, 1453, 1391, 1365, 1249, 1165, 1027 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3/CH_4) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$: 245,1865 ; trouvé : 245,1857.

(1,2-Z)-2-[3-((9H-Fluorén-9-yl)méthoxy)carbonylaminopropyl]-1-(hydroxyméthyl)-cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle (IV.67)



$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 466,57 \text{ g.mol}^{-1}$

Ce composé a été préparé à partir de l'amine **IV.75** (638 mg, 2,6 mmol) en appliquant le mode opératoire (Procédure 2) décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.61**.

Huile jaune pâle. Rendement = 75% (908 mg).

$R_f = 0,21$ (éluant : cyclohexane–AcOEt 50:50, révélation : UV).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,77 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 7,60 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 7,41 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 7,32 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 4,99 (bs, 1H, NH), 4,90 (bs, 1H, NH), 4,41 (d, 2H, $J_{9-10} = 6,8$ Hz, H9), 4,22 (t, 1H, $J_{10-9} = 6,8$ Hz, H10), 3,73 (d, 1H, $J_{1''\text{a}-1''\text{b}} = 11,2$ Hz, H1''a), 3,70 (bs, 1H, OH), 3,42 (d, 1H, $J_{1''\text{b}-1''\text{a}} = 11,2$ Hz, H1''b), 3,28

– 3,22 (m, 2H, H3'), 1,71 – 1,64 (m, 2H, H2'), 1,61 – 1,55 (m, 1H, H1'a), 1,40 (s, 9H, H7), 1,32 – 1,26 (m, 1H, H1'b), 1,10 – 1,01 (m, 1H, H2), 0,96 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 8,7$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,6$ Hz, H3a), 0,42 (t, 1H, $J_{3b-3a} = J_{3b-2} = 5,6$ Hz, H3b).

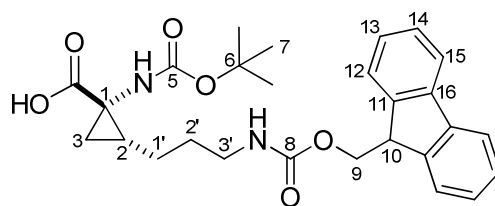
RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 363 K) : δ (ppm) 7,85 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 7,66 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 7,41 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 7,32 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Harom), 6,78 (bs, 1H, NH), 6,31 (bs, 1H, NH), 4,31 (d, 2H, $J_{9-10} = 6,8$ Hz, H9), 4,22 (t, 1H, $J_{10-9} = 6,8$ Hz, H10), 3,48 (d, 1H, $J_{1''a-1''b} = 11,0$ Hz, H1''a), 3,34 (d, 1H, $J_{1''b-1''a} = 11,0$ Hz, H1''b), 3,25 (bs, 1H, OH), 3,02 (m, 2H, H3'), 1,57 – 1,45 (m, 3H, H1'a, H2'a, H2'b), 1,40 (s, 9H, H7), 1,16 – 1,07 (m, 1H, H1'b), 0,89 – 0,82 (m, 1H, H2), 0,78 (dd, 1H, $J_{3a-2} = 8,8$ Hz, $J_{3a-3b} = 5,5$ Hz, H3a), 0,33 (t, 1H, $J_{3b-3a} = J_{3b-2} = 5,5$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 158,0 (C5 ou C8), 156,5 (C5 ou C8), 144,0 (2Carom), 141,3 (2Carom), 127,7 (2Carom), 127,1 (2Carom), 125,1 (2Carom), 120,0 (2Carom), 80,3 (C6), 70,8 (C1''), 66,7 (C9), 47,4 (C10), 40,8 (C3'), 39,6 (C1), 30,0 (C2'), 28,4 (3 C7), 25,5 (C1'), 23,3 (C2), 18,4 (C3).

IR (film) : $\tilde{\nu} = 3341, 2970, 2931, 2861, 1738, 1692, 1537, 1510, 1463, 1448, 1366, 1231, 1217, 1165, 1046 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (CI- NH_3) : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$: 467,2546 ; trouvé : 467,2530.

Acide (1,2-Z)-2-[3-((9H-fluorén-9-yl)méthoxy)carbonylaminopropyl]-1-(tert-butoxycarbonylamino)cyclopropanecarboxylique (IV.44)²⁴



IV.44

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

$M = 480,55 \text{ g.mol}^{-1}$

$T_f = 96-98 \text{ }^\circ\text{C}$ (ref : $97-98 \text{ }^\circ\text{C}$)

Ce composé a été préparé à partir de l'alcool **IV.67** (220 mg, 0,47 mmol) en appliquant le mode opératoire décrit pour la synthèse de son diastéréoisomère **IV.72**.

Solide beige. Rendement = 71% (161 mg).

$R_f = 0,40$ (éluant : AcOEt, révélation : UV).

Partie IV : Synthèse de dérivés de l'ACC *via* l'utilisation de complexes de titane

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,97 (bs, 1H, COOH), 7,76 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, Harom), 7,59 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz, Harom), 7,45 – 7,25 (m, 3H, Harom, NH), 5,08 (bs, 1H, NH), 4,53 – 4,29 (m, 2H, H9), 4,24 (m, 1H, H10), 3,30 – 3,03 (bs, 2H, H3'), 1,80 – 1,22 (m, 15H, H1', H2', H7, H3), 0,09 (m, 1H, H2).

RMN ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : δ (ppm) 12,19 (bs, 1H, COOH), 7,89 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz, Harom), 7,68 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz, Harom), 7,46 – 7,21 (m, 6H, Harom, NH), 4,38 – 4,16 (m, 3H, H9, H10), 3,13 – 2,87 (bs, 2H, H3'), 1,66 – 0,95 (m, 14H, H1', H2', H7, H2 ou H3), 0,85 (m, 1H, H2 ou H3), 0,69 (bs, 1H, H2 ou H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 178,5 (COOH), 156,7 (C5 et C8), 144,1 (2Carom), 141,4 (2Carom), 127,8 (2Carom), 127,1 (2Carom), 125,2 (2Carom), 120,0 (2Carom), 80,2 (C6), 66,7 (C9), 47,4 (C10), 40,8 (C3'), 38,2 (C1), 29,5, 28,4, 25,4 (C1', C2', C3, 3 C7), 23,5 (C2).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ingold, C. K.; Sako, S.; Field, T. J. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 1177.
2. Vähätalo, M.-L.; Virtanen, A. I. *Acta. Chem. Scand.* **1957**, 11, 741.
3. Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493.
4. Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 711.
5. (a) Nadler, V.; Kloog, Y.; Sokolovsky, M. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 157, 115. (b) Trullas, R.; Folio, T.; Young, A.; Miller, R.; Boje, K.; Skolnick, P. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 203, 379.
6. Bender, D. M.; Peterson, J. A.; McCarthy, J. R.; Gunaydin, H.; Takano, Y.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, 509.
7. O'Shea, P. D.; Chen, C.-Y.; D., G.; Gosselin, F.; Hughes, G.; Nadeau, C.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1605.
8. (a) Brackmann, F.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 600. (b) Es-Sayed, M.; Jeschke, P.; Lösel, P.; Nauen, R.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Malsam, O.; Stecker, B.; Brackmann, F. *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 387035.
9. (a) Wentland, M. P.; Perni, R. B.; Dorff, P. H.; Rake, J. B. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1694. (b) Chu, D. T. W.; Claiborne, A. K.; Clement, J. J.; Plattner, J. J. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1328. (c) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Takahashi, M.; Hayakawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1442.
10. (a) Nishiyama, K.; Sakai, R.; Ezuka, A.; Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Ogasawara, M.; Sato, H.; Sakamura, S. *Ann. Phytopathol. Soc. Jpn.* **1976**, 42, 613. (b) Mitchell, R. E. *Physiol. Plant Pathol.* **1982**, 20, 83.
11. (a) Ferguson, I. B.; Mitchell, R. E. *Plant Physiol.* **1985**, 77, 969. (b) Weiler, E. W.; Kutchan, T. M.; Gorba, T.; Brodschelm, W.; Niesel, U.; Bublitz, F. *FEBS Lett.* **1994**, 9, 345.
12. Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sato, H.; Sakamura, S.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 636.
13. (a) Nakaya, M.; Oguri, H.; Takahashi, K.; Fukushi, E.; Watanabe, K.; Oikawa, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, 71, 2969. (b) Watanabe, K.; Hotta, K.; Nakaya, M.; Praseuth, A. P.; Wang, C. C. C.; Inada, D.; Takahashi, K.; Fukushi, E.; Oguri, H.; Oikawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9347.

14. (a) Beaulieu, P. L.; Gillard, J.; Bailey, M. D.; C., B.; Duceppe, J.-S.; Simoneau, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869. (b) Fox, M. E.; Lennon, I. C.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 945.
15. (a) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghio, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901. (b) Yee, N. K.; Farina, V.; Houpis, I. N.; Haddad, N.; Frutos, R. P.; Gallou, F.; Wang, X.; Wei, X.; Simpson, R. D.; Feng, X.; Fuchs, V.; Xu, Y.; J., T.; Zhang, L.; Xu, J.; Smith-Keenan, L. L.; Vitous, J.; Ridges, M. D.; Spinelli, E. M.; Johnson, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7133. (c) McCauley, J. A.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; McIntyre, C. J.; Romano, J. J.; Bush, K. J.; Varga, S. L.; Ross III, C. W.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J.; Stahlhut, M. W.; Olsen, D. B.; Lyle, T. A.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9104. (d) McCauley, J. A.; McIntyre, C. J.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Butcher, J. W.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B.-L.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J.; Graham, D. G.; Ludmerer, S. W.; Mao, S.-S.; Stahlhut, M. W.; Fandozzi, C. M.; Trainor, N.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443.
16. Sibille, P.; Lopez, S.; Brabet, I.; Valenti, O.; Oueslati, N.; Gaven, F.; Goudet, C.; Bertrand, H.-O.; Neyton, J.; Marino, M. J.; Almaric, M.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3585.
17. Shiozaki, M.; Maeda, K.; Miura, T.; Ogoshi, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H.; Inaba, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1575.
18. Ahmad, S.; Phillips, R. S.; Stammer, C. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1410.
19. Pages, R. A.; Burger, A. J. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 766.
20. Pinto, I. L.; West, A.; Debouck, C. M.; DiLella, A. G.; Gorniak, J. G.; O'Donnell, K. C.; O'Shannessy, D. J.; Patel, A.; Jarvest, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2467.
21. (a) Crisma, M.; Bonora, G. M.; Toniolo, C.; Barone, V.; Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Pavone, V.; Pedone, C.; Santini, A.; Fraternali, F.; Bavoso, A.; Lelj, F. *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, *11*, 345. (b) Barone, V.; Fraternali, F.; Cristinziano, P. L.; Lelj, F.; Rosa, A. *Biopolymers* **1988**, *27*, 1673. (c) Evans, M. C.; Pradhan, A.; Venkatraman, S.; Ojala, W. H.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1441.
22. Guitot, K.; Larregola, M.; Pradhan, T. K.; Vasse, J.-L.; Lavielle, S.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Lequin, O.; Karoyan, P. *Chem. Bio. Chem.* **2011**, *12*, 1039.

23. Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452.
24. Pradhan, T. K.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Bertus, P.; Karoyan, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5072.
25. Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6399.
26. (a) Racouchot, S.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **2000**, 1729. (b) Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y. Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O. G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160.
27. Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3235.
28. Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465.
29. (a) Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3965. (b) Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3482.
30. Pearson-Long, M. S. M.; Beauseigneur, A.; Karoyan, P.; Szymoniak, J.; Bertus, P. *Synthesis* **2010**, 3410.
31. Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2008**, 2455.
32. résultats non publiés.
33. Kraus, G. A.; Landgrebe, K. *Synthesis* **1984**, 885.
34. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007; pp 106-120.
35. Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 76.
36. Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822.
37. Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524.
38. Cariou, M.; Mabon, G.; Le Guillanton, G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1551.
39. Meyer, C.; Marek, I.; Courtemanche, G.; Normant, J.-F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11665.

Conclusion générale

Les nombreux développements synthétiques des réactions de cyclopropanation des dérivés d'acide par un complexe oléfinique de titane ont été exposés dans ce manuscrit. Il est apparu que malgré l'utilisation courante de complexes chiraux de titane en catalyse asymétrique, les versions énantiosélectives de ces réactions ont été très peu étudiées. Ce paradoxe nous a conduits à vouloir explorer la possibilité de développer une version asymétrique de la cyclopropanation des nitriles *via* un complexe chiral de titane.

Dans ce but, une méthode d'évaluation rapide de l'induction asymétrique de ligands chiraux pour la cyclopropanation d'un cyanoester a été mise au point. Ceci a permis de réaliser un screening de diols de la famille du TADDOL et de deux dérivés du BINOL.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le TADDOL d'origine, qui a fourni des excès énantiomériques moyens (schéma 1). Notre stratégie reste cependant un atout pour l'évaluation d'autres types de ligands chiraux.

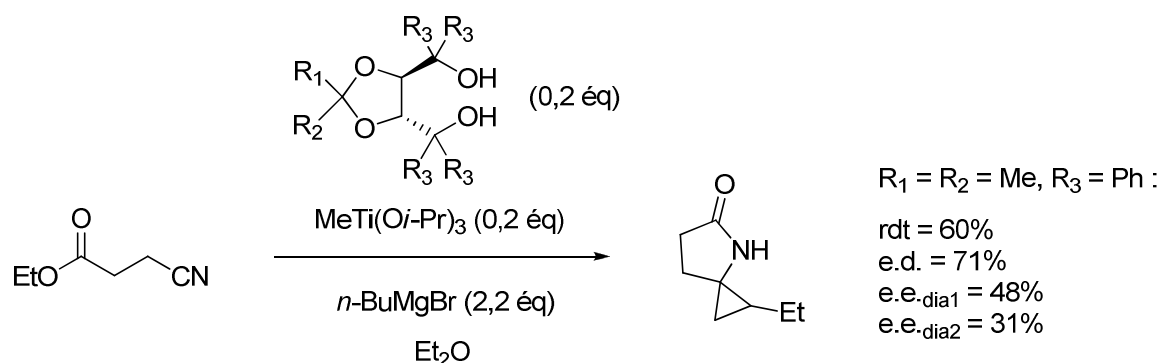


Schéma 1

Une méthode originale de formation de 1,4-dicétones *via* un complexe oléfinique de titane a été découverte puis optimisée, et ses limites ont été explorées. La préparation des 1,4-dicétones s'effectue en deux étapes à partir d'acides carboxyliques avec des rendements modestes à satisfaisants (schéma 2). L'utilisation de réactifs peu coûteux et non toxiques ainsi que la grande diversité structurale accessible rendent notre méthode de synthèse compétitive vis-à-vis de celles décrites dans la littérature.

Afin de rationaliser cette nouvelle réactivité des complexes oléfiniques de titane, nous avons proposé un mécanisme réactionnel qui devra être confirmé.

Deux des 1,4-dicétones formées ont pu être soumises à une cyclisation en milieu basique pour conduire à des cyclopenténones. De façon intéressante, une cyclopenténone a également été obtenue directement par hydrolyse basique de la réaction de formation de la 1,4-dicétone correspondante.

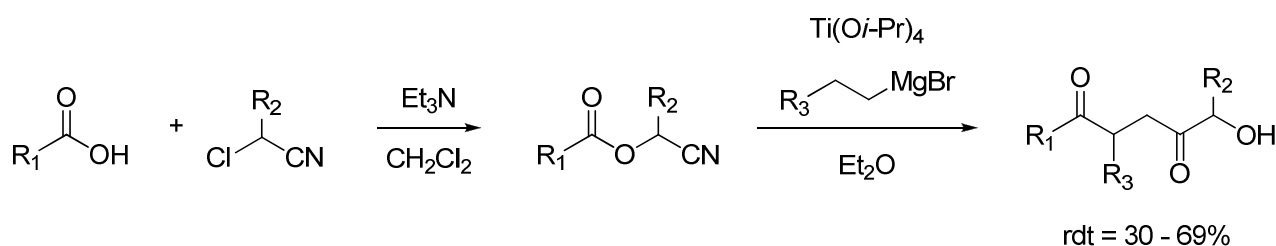


Schéma 2

Plusieurs études réalisées précédemment par notre équipe ont permis de synthétiser de façon exclusive les isomères (*Z*) de divers 2,3-méthanoaminoacides. Nous avons développé au cours de cette thèse une voie de synthèse des isomères (*E*) et (*Z*) de la 2,3-méthanolysine protégés de façon orthogonale, *via* la cyclopropanation diastéréosélective d'une cyanhydrine benzylée (schéma 3).

La flexibilité de cette stratégie permet d'envisager la préparation des isomères (*E*) et (*Z*) de nombreux autres analogues contraints d'acides aminés.

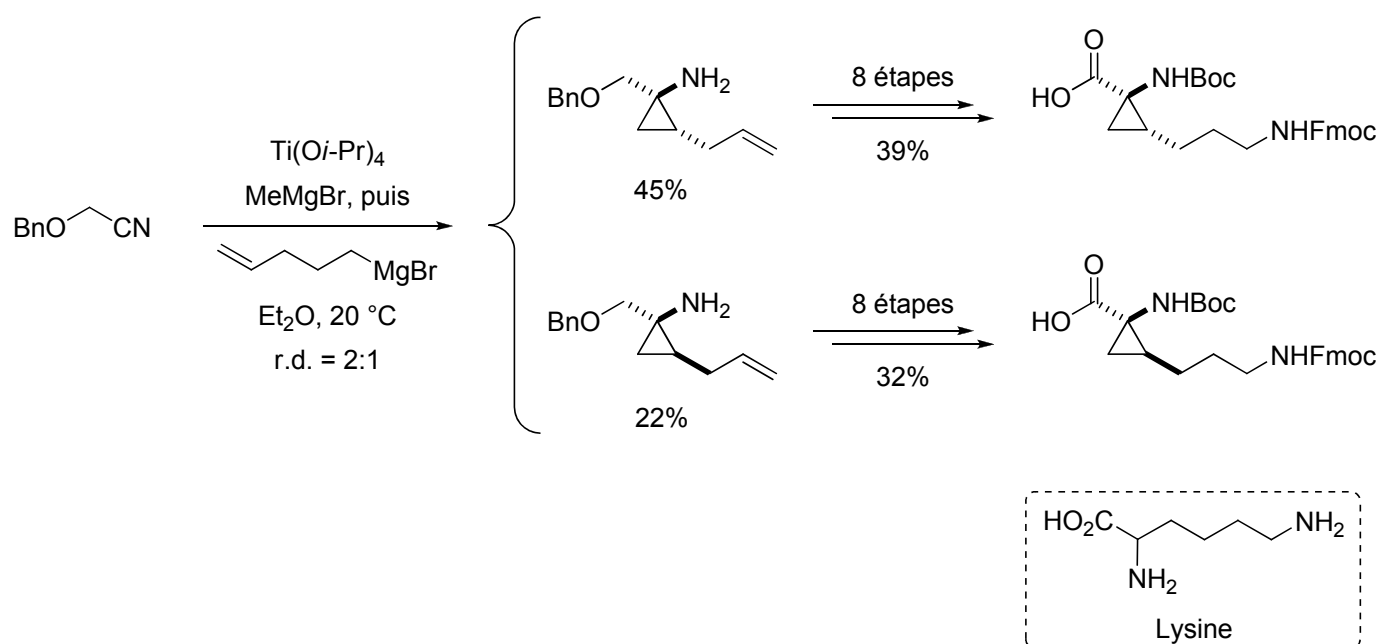


Schéma 3

RÉSUMÉ

La réaction de Kulinkovich, découverte en 1989, permet la transformation d'esters en cyclopropanols par réaction avec un complexe oléfinique de titane. Cette réaction a été appliquée en 2001 à la conversion des nitriles en cyclopropylamines primaires.

Nous avons tout d'abord effectué une étude de la cyclopropanation asymétrique d'un cyanoester par un complexe chiral de titane. Une méthode d'évaluation rapide de l'induction asymétrique de ligands chiraux a été mise au point, et a permis de réaliser un screening de diols chiraux. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le TADDOL, qui a fourni des excès énantiomériques moyens, mais notre méthode d'évaluation reste un atout pour l'évaluation d'autres types de ligands chiraux.

Une méthode originale de formation de 1,4-dicétones *via* un complexe oléfinique de titane a été découverte puis optimisée, et ses limites ont été explorées. La préparation des 1,4-dicétones s'effectue en deux étapes à partir d'acides carboxyliques avec des rendements modestes à satisfaisants. L'utilisation de réactifs peu coûteux et peu toxiques ainsi que la grande diversité structurale accessible rendent notre méthode de synthèse compétitive vis-à-vis de celles décrites dans la littérature.

Plusieurs études réalisées précédemment par notre équipe ont permis de synthétiser de façon exclusive les isomères (*Z*) de divers 2,3-méthanoaminoacides. Nous avons développé au cours de cette thèse une voie de synthèse des isomères (*E*) et (*Z*) de la 2,3-méthanolysine protégés de façon orthogonale, *via* la cyclopropanation diastéréosélective d'une cyanhydrine benzylée. La flexibilité de cette stratégie permet d'envisager la préparation des isomères (*E*) et (*Z*) de nombreux autres analogues contraints d'acides aminés.

SUMMARY

The Kulinkovich reaction, discovered in 1989, allows the titanium-mediated transformation of esters into cyclopropanols using Grignard reagents. This reaction was extended to other substrates, notably nitriles which afford primary cyclopropylamines.

First, a study of the asymmetric cyclopropanation of a cyanoester using a chiral titanium complex has been carried out. A method allowing the fast assessment of the asymmetric induction of chiral ligands has been worked out, and used to conduct a screening of chiral diols. The best results were obtained with the original TADDOL, which furnished average enantiomeric excesses, but our method remains an asset for the evaluation of other types of chiral ligand.

An original method for the formation of 1,4-diketones using an olefinic titanium complex has been discovered, optimized, and explored. We established that 1,4-diketones are available in two steps from carboxylic acids with modest to correct yields. The use of inexpensive and minimally toxic reagents as well as an access to a vast structural diversity allow our method to be competitive beside those reported in literature.

Several studies carried out previously by our team allowed the exclusive synthesis of the (*Z*) isomers of various 2,3-methanoaminoacids. In this present work, we developed a synthetic pathway towards (*E*) and (*Z*) isomers of orthogonally protected 2,3-methanolysine, using the diastereoselective cyclopropanation of a benzylated cyanhydrin as key reaction. The flexibility of this strategy allows to consider the preparation of (*E*) and (*Z*) isomers of various other constrained aminoacid analogues.