

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

Thèse de doctorat

Présentée par

*Christophe LAROCHE*

Titre :

*Développements de la réaction de transformation des nitriles en  
cyclopropylamines*

Soutenu devant le jury composé de :

M. BERTUS Philippe, maître de conférence à l'université de Reims.

M. FORT Yves, professeur à l'université de Nancy.

M. MARTIN Olivier, professeur à l'université d'Orléans.

M. OLLIVIER Jean, directeur de recherche à l'université de Paris-Sud.

M. SZYMONIAK Jan, professeur à l'université de Reims.



Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés à l'université de Reims, dans le *laboratoire de Synthèse par Voie Organométallique* dirigé par le professeur Jan Szymoniak. Ce laboratoire fait partie de l'unité mixte de recherche associée au C.N.R.S (U.M.R 6519).

Je tiens d'abord à remercier le professeur Szymoniak pour m'avoir fait confiance et accueilli dans son laboratoire ainsi que pour m'avoir donné les moyens nécessaires à la réalisation des sujets de recherche présentés dans ce manuscrit. Je remercie tout particulièrement le docteur Philippe Bertus pour son soutien et l'aide qui l'a pu m'apporter au cours de ces trois années passées à ses côtés. Enfin, j'adresse mes remerciements aux membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail.



## **SOMMAIRE.**

### **Chapitre 1 : Rappels bibliographiques.**

#### I. Les complexes oléfiniques du titane (II).

I.1. Monographie du titane.

I.2. Réactivité des complexes de titane.

I.2.a. Représentation des complexes oléfiniques de titane (II).

I.2.b. Complexes de type titanacyclopropanes isolés.

I.3. Formation des titanacyclopropanes.

I.3.a. La réaction de  $\beta$ -fragmentation.

I.3.b. Formation de titanacyclopropanes par réaction indirecte.

#### II. Réactivité des complexes type titanacyclopropane.

II.1. Synthèse de cyclopropanols : La réaction de Kulinkovich.

II.1.a. Réaction de Kulinkovich par voie directe (sans échange de ligand préalable).

II.1.b. Réaction de Kulinkovich par voie indirecte (avec échange de ligand préalable).

II.1.b.1. Cas des esters insaturés : Réaction intramoléculaire.

II.1.b.2. Cyclopropanation à partir d'un ester et d'un alcène : Réaction intermoléculaire.

II.2. Formation de cyclopropylamines tertiaires : La réaction avec les *N,N*-dialkylamides.

II.3. Formation de cyclopropanes à partir d'autres dérivés d'acides.

II.3.a. La cyclopropanation de carbonates.

II.3.b. La cyclopropanation des chlorures d'acides, des anhydrides et des thioesters.

II.3.c. Réaction des titanacyclopropanes avec les imides.

II.4. La cyclopropanation des nitriles.

### **Conclusion.**

### **Références.**

## **Chapitre 2 : Réactions des nitriles avec un complexe oléfinique de titane obtenu par échange de ligands.**

- I. Synthèse de cyclopropylamines bicycliques à partir de nitriles insaturés.
  - I.1. Introduction.
  - I.2. Résultats et discussion.
    - I.2.a. Mise au point des conditions expérimentales.
    - I.2.b. Etendue de la réaction de transformation des nitriles insaturés en cyclopropylamines bicycliques.
  - I.3. Conclusion.
- II. Synthèse de cyclopropylamines à partir de nitriles et d'alcènes.
- III. Utilisation des complexes de titane pour la synthèse de cyclopenténylamines à partir de nitriles.
  - III.1. Introduction.
  - III.2. Les complexes de titane type titanacyclopentène.
    - III.2.a. Formation des titanacyclopentènes par réaction de  $\beta$ -fragmentation.
    - III.2.b. Formation des titanacyclopentènes par réaction d'échange de ligand.
    - III.2.c. Formation des titanacyclopentènes par réaction de transmétallation.
    - III.2.d. Réactivité des complexes de Titane type titanacyclopentène.
  - III.3. Résultats et discussion.
    - III.3.a. Mise au point des conditions expérimentales.
    - III.3.b. Etendue de la réaction de transformation des nitriles en cyclopenténylamines.
    - III.3.c. Hypothèse mécanistique.
    - III.3.d. Conclusion.

### **Partie expérimentale.**

### **Références.**

## **Chapitre 3 : Réaction catalytique de formation de cyclopropylamines azaspiraniques. Etude de cyclopropanation catalytique et énantiosélective de cyanoesters.**

### I. Introduction.

### II. Résultats et discussion.

#### II.1. Mise au point des conditions expérimentales.

##### II.1.a. Choix du solvant.

##### II.1.b. Etude de la quantité de titane nécessaire en fonction de la nature du groupe partant de l'ester.

##### II.1.c. Influence de la vitesse d'introduction du réactif de Grignard.

### III. Généralisation de la réaction à différents nitriles et organomagnésiens.

#### III.1. Application de la réaction aux cyanoesters.

#### III.2. Application de la réaction aux cyanocarbamates et aux cyanocarbonates.

### IV. Tentative afin d'étendre l'effet catalytique à tous nitriles.

### V. Etude de la cyclopropanation catalytique asymétrique des cyanoesters.

#### V.1. Bibliographie.

##### V.1.a. Synthèse des complexes TADDOLate de titane.

##### V.1.b. Réactivité des complexes TADDOLates de titane.

#### V.2. Résultats et discussion.

##### V.2.a. Synthèse des complexes bisTADDOLates de titane.

##### V.2.b. Réactivité des bisTADDOLates de titane.

### VI. Conclusion.

## **Partie expérimentale.**

## **Références.**

**Chapitre 4 : Application de la réaction de cyclopropanation des nitriles à la synthèse de molécules d'intérêt biologique : Cyclopropanation de nitriles greffés sur des sucres .**

I. Introduction.

II. Partie bibliographique.

III. Résultats et discussion.

III.1. Préparation des substrats.

III.2. Mise au point des conditions expérimentales.

IV. Synthèse de molécules d'intérêt biologique contenant un motif aminocyclopropane.

V. Evaluation du potentiel biologique des azasucres.

VI. Conclusion.

**Partie expérimentale.**

**Références.**

**Conclusion générale.**

**Publications personnelles.**

## **Introduction Générale.**

Ce mémoire est consacré à la présentation des derniers développements de la méthode de synthèse de cyclopropylamines primaires à partir de nitriles que nous avons mis au point au laboratoire.

Depuis ces dix dernières années, la chimie organométallique connaît un développement considérable dans des domaines aussi variés que la catalyse asymétrique ou la mise au point de nouvelles méthodes de synthèses. Les complexes du titane figurent parmi les dérivés de métaux de transition les plus utilisés. En effet, ce sont des composés capables de réaliser des réactions d'époxydation asymétrique, de couplage de dérivés carbonylés, d'oléfination ou encore de formation de fragments cyclopropanes.

Récemment, notre laboratoire a mis au point une nouvelle méthode de synthèse de cyclopropylamines à partir de nitriles. La réaction nécessite la présence de titane dans le milieu réactionnel. Le sujet de cette thèse sera de développer cette réaction afin de pouvoir l'adapter à la synthèse de produits d'intérêt biologique.



# **Chapitre 1.**

## *Rappels Bibliographiques.*



Cette partie bibliographique sera consacrée dans son intégralité aux complexes oléfiniques du titane (II) et leurs utilisations en synthèse organique. Nous étudierons d'abord les différents moyens d'obtention de ces complexes pour ensuite terminer par un passage en revue de leurs utilisations en tant qu'espèce 1,2-dicarbanionique.

## **I. Les complexes oléfiniques du titane (II).**

Dans un premier temps, il s'agira de replacer le titane dans la classification périodique des éléments afin de rappeler sa configuration électronique ainsi que ses différents degrés d'oxydation stables. Ensuite, nous nous attacherons à étudier les complexes oléfiniques de ce métal par le biais d'études théoriques. Enfin, nous présenterons les différentes manières de générer ce type de complexes.

### **I.1. Monographie du titane.**

Le titane est un élément qui a été découvert en 1791 par William Gregor. C'est un métal présent dans les minerais d'ilménite ( $\text{FeTiO}_3$ ), de rutile ( $\text{TiO}_2$ ) et de fer qui représente environ 0,5% de la croûte terrestre. On le produit en chauffant l'oxyde de titane avec du carbone et du dichlore pour obtenir du  $\text{TiCl}_4$ . Celui-ci est, ensuite, mis en réaction sous argon avec du magnésium gazeux pour donner le métal pur sous forme de mousse qui coûte aux environs de 203€/kg.

Le titane est un élément du groupe IV et de la période quatre de la classification périodique des éléments. Il est entouré respectivement par le scandium à gauche, le vanadium à droite et le zirconium en bas. Les métaux des groupes III, IV et V sont souvent qualifiés de pauvres en électrons. Leur faible densité électronique peut être compensée par la présence de ligands fortement donneurs tel que le ligand  $\eta^5$ -cyclopentadiényle (Cp).

21 44.956 <b>Sc</b> SCANDIUM	22 47.867 <b>Ti</b> TITANE	23 50.942 <b>V</b> VANADIUM
39 88.906 <b>Y</b> YTTRIUM	40 91.224 <b>Zr</b> ZIRCONIUM	41 92.906 <b>Nb</b> NIOBIUM

La configuration électronique du titane est  $[\text{Ar}] 3d^2 4s^2$ , il possède trois degrés d'oxydation stables : les degrés (II),(III) et (IV). Les complexes du groupe IV adoptent souvent des configurations électroniques  $d^0$  :  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (16 électrons,  $d^0$ ). Par rapport aux autres éléments de son groupe, la chimie du titane présente des différences importantes : le titane donne très facilement des espèces au degré d'oxydation (III) alors que la chimie du zirconium et de l'hafnium est constituée essentiellement d'espèces au degré d'oxydation (II) et (IV).

## I.2. Réactivité des complexes de titane.

Les complexes de titane sont utilisés dans beaucoup de grandes réactions de la chimie organique comme, par exemple, les réactions de Sharpless,<sup>1</sup> de Tebbe,<sup>2</sup> de Petasis<sup>3</sup> ou de Mac Murry<sup>4</sup>. La chimie abordée au cours de cette thèse utilise les complexes oléfiniques de titane (II). C'est pourquoi, nous nous focaliserons sur la synthèse et la réactivité de ces complexes.

### I.2.a. Représentation des complexes oléfiniques de titane (II).

Les complexes oléfiniques du titane (II) peuvent s'écrire selon deux formes limites : une forme cyclique **A** type métallacyclopropane et une forme acyclique **B** type  $\pi$ -alcène (schéma 1). Ce phénomène n'est pas la conséquence de la résonance électronique, toutefois, pour des raisons de clarté d'écriture, nous le décrierons comme tel.

Les ligands présents sur le métal peuvent être des cyclopentadiényles (Cp) ou des alcoolates. Ces complexes sont des intermédiaires réactionnels formés très facilement par  $\beta$ -fragmentation qui est une réaction classique des complexes des métaux de transition. Cette réaction sera discutée plus en détail dans le paragraphe suivant.

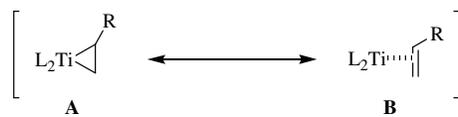


Schéma 1

Un alcène se lie à un atome de titane via ses orbitales  $\pi$  en apportant des électrons dans une orbitale  $d$  vide du métal. Un second phénomène permet de stabiliser la liaison oléfinique ainsi formée ; le titane apporte des électrons via ses orbitales  $d$  dans les orbitales antiliantes  $\pi^*$  de

l'alcène. Ce concept de liaison en retour a été décrit par Dewar, Chatt et Duncanson et permet de mieux comprendre le caractère dichotomique des complexes oléfiniques de titane (II) (schéma 2).



Schéma 2

La présence de la liaison en retour dépend du métal et de l'alcène concernés. Généralement, les métaux de la partie gauche de la classification des éléments, à bas degré d'oxydation, donnent des liaisons en retour fortes. En effet, ces métaux, dont le titane fait partie, possèdent des orbitales  $d$  occupées hautes en énergie. Celles-ci font alors bénéficier le complexe d'un important gain énergétique lorsqu'elles sont engagées dans une liaison en retour.

Le phénomène de rétro-donation est si important chez certains complexes oléfiniques de titane que la longueur de la double liaison carbone/carbone de l'alcène augmente pour se rapprocher de la longueur d'une liaison simple. Des liaisons  $\sigma$  apparaissent entre le titane et les deux carbones de l'alcène de telle sorte que le complexe est décrit, de manière plus appropriée, comme un titanacyclopropane. C'est pourquoi, dans la suite de ce manuscrit, nous appellerons parfois par « abus de langage » titanacyclopropane certains complexes oléfiniques de titane (II). Quelques exemples de ces complexes sont donnés dans le paragraphe suivant.

### I.2.b. Complexes de type titanacyclopropane isolé.

Les complexes oléfiniques de titane (II) peuvent être obtenus avec différents ligands sur le métal, généralement des ligands cyclopentadiényles ou alcoolates. La présence d'une phosphine est souvent nécessaire afin de stabiliser le complexe obtenu sous sa forme titanacyclopropane (schéma 3).

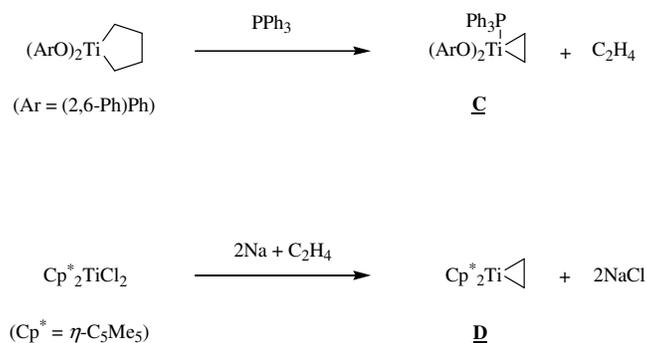


Schéma 3

Les complexes **C**<sup>5</sup> et **D**,<sup>6</sup> présentés schéma 3, ont pu être isolés et caractérisés par diffraction de rayons X. Ces analyses montrent clairement que le complexe oléfinique de titane est sous une forme titanacyclopropane. Celle-ci est caractérisée sur le complexe **C** par une longueur de liaison carbone/carbone de l'alcène de 1,425Å et des liaisons titane/carbone de 2,110Å et 2,148Å.

Seulement, en synthèse organique, les complexes de titane utilisés sont des tétraalkoxytitane qui donnent des complexes oléfiniques de titane type (RO)<sub>2</sub>Ti(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>). Ceux-ci n'ont pu, à ce jour être isolés, c'est pourquoi plusieurs équipes de chimie théorique ont cherché à déterminer, par le calcul, la meilleure représentation pour ces complexes. Dans une publication de 1985, Goddard et son équipe présentent les résultats de leurs travaux concernant l'étude théorique conformationnelle du complexe Cl<sub>2</sub>Ti(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>).<sup>7</sup> Cette étude a été réalisée sur la base de calculs GVB<sup>8</sup> et Hartree-Fock. Goddard a d'abord optimisé ses calculs par rapport au complexe Cp<sup>\*</sup>Ti(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) qui a été décrit peu de temps auparavant par l'équipe du professeur Cohen.<sup>9</sup> Les résultats obtenus montrent que les deux liaisons carbone/titane ainsi que la liaison carbone/carbone sont de type σ. On peut donc en déduire que, dans le cas du Cl<sub>2</sub>Ti(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), la forme titanacyclopropane est une meilleure représentation du complexe oléfinique de titane même si nous sommes en présence de formes limites et que, par conséquent, la seconde représentation reste tout à fait correcte.

Plus récemment, des travaux de modélisation ont été entrepris à l'université de Reims dans le cadre de la thèse d'Etienne Derat. Des calculs au niveau B3LYP/BSI sur le complexe (MeO)<sub>2</sub>Ti(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) ont permis de montrer que ce complexe semble, lui aussi, être représenté de façon plus réaliste sous sa forme titanacyclopropane (schéma 4).

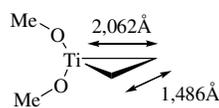


Schéma 4

Les résultats obtenus sont tout à fait comparables avec les longueurs de liaisons observées sur le complexe isolé **C** : la longueur calculée de la liaison carbone/carbone de l'alcène est de 1,486 Å pour 1,425 Å observé avec **C** et la liaison titane/carbone a une longueur de 2,062 Å par le calcul pour 2,110 Å ou 2,148 Å observé.

Afin de restreindre cette recherche bibliographique aux réactions les plus proches de celles qui ont été développées au cours de ma thèse, nous nous focaliserons maintenant sur la synthèse et la réactivité des complexes oléfiniques de titane du type  $(iPrO)_2Ti(C_2H_4)$ .

### I.3. Formation des titanacyclopropanes.

Les titanacyclopropanes peuvent être générés de deux façons générales : directement par  $\beta$ -fragmentation de dialkyltitane ou alors indirectement en utilisant un premier titanacyclopropane qui, après une réaction d'échange de ligands, va donner accès à de nouveaux complexes. L'accès aux titanacyclopropanes passe donc toujours par une première étape de  $\beta$ -fragmentation.

#### I.3.a. La réaction de $\beta$ -fragmentation.

La réaction de  $\beta$ -fragmentation est une réaction classique des métaux de transition qui a généralement lieu spontanément lorsqu'un métal possède au moins deux ligands type alkyle.<sup>10</sup> Lorsque l'on additionne deux équivalents d'un réactif de Grignard sur un complexe de titane de type  $XTi(OiPr)_3$  ( $X = iPrO$  ou  $Cl$ ), on obtient un dialkyltitane. Si celui-ci possède un atome d'hydrogène en position  $\beta$  par rapport à l'atome de titane alors il va subir une réaction de  $\beta$ -fragmentation (schéma 5).

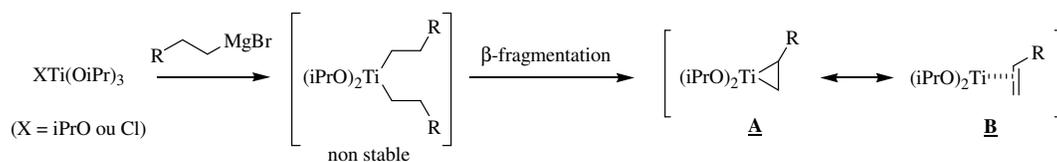
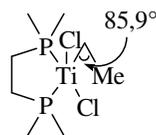


Schéma 5

La réaction de  $\beta$ -fragmentation a lieu spontanément. Elle s'effectue à des températures différentes en fonction du dialkyltitane généré et donc de l'organomagnésien utilisé. La structure aux rayons X d'un monoalkyltitane, tel que le complexe **C**, permet de comprendre la spontanéité de la réaction (schéma 6).



**E**

Schéma 6

Le composé **E** a été synthétisé par l'équipe du professeur Green et caractérisé par cristallographie.<sup>11</sup> La structure spatiale de ce complexe montre que l'angle formé par la liaison Ti-C-C a une valeur de 85,9°. Les angles de liaison M-C-C, reportés dans la littérature, sont généralement compris entre 108° et 123° pour des métaux qui possèdent 16 ou 18 électrons. La distance mesurée entre l'atome de titane et le plus proche hydrogène du groupement méthyle en question est de 2,29Å. Ces observations montrent donc la présence d'une interaction agostique<sup>12</sup> entre une orbitale vide du titane et un des hydrogènes en position  $\beta$ . Ceci a été confirmé par une expérience RMN réalisée à -90°C et qui montre, qu'à cette température, les trois hydrogènes du groupement méthyle ne sont plus équivalents.

La réaction de  $\beta$ -fragmentation n'est pas encore complètement décrite puisque deux hypothèses mécanistiques restent envisageables : la première passe par un intermédiaire hydrure de titane **G** (schéma 7) et la seconde est une réaction de  $\beta$ -fragmentation directe (schéma 8).

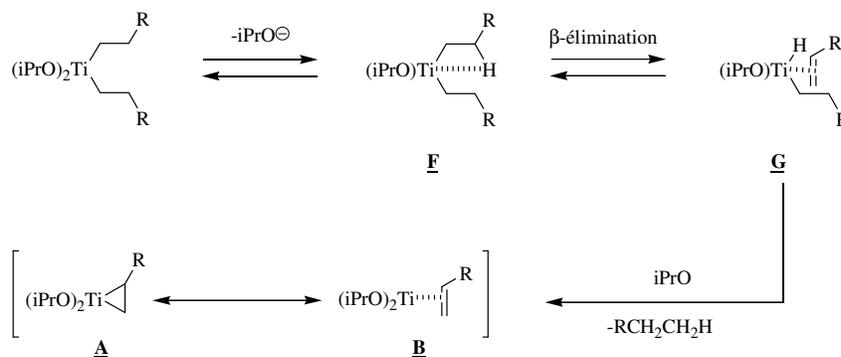


Schéma 7

Il y a d'abord perte d'un ligand sur le métal pour donner **F**. Celui-ci subit, ensuite, la réaction de  $\beta$ -fragmentation qui est accompagnée du transfert de l'alcène formé sur le site de coordination laissé vide pour conduire à l'intermédiaire hydrure de titane **G**. Celui-ci récupère alors un ligand pour donner après élimination réductrice le complexe attendu.

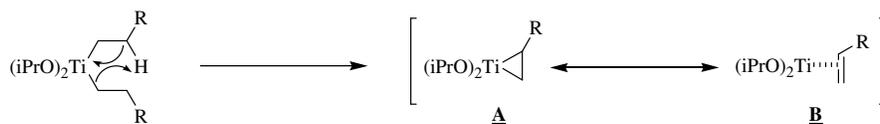


Schéma 8

La seconde hypothèse mécanistique fait intervenir un mécanisme concerté où le dialkyltitane conduit directement au complexe oléfinique de titane sans autre intermédiaire réactionnel.

Les titanacyclopropanes générés de cette façon (méthode directe) sont préparés à partir d'organomagnésiens, seuls les complexes où le groupement R reste compatible avec la chimie des organomagnésiens peuvent donc être obtenus.

### I.3.b. Formation de titanacyclopropanes par réaction indirecte.

Cette méthodologie permet de générer des titanacyclopropanes par réaction de substitution de ligands à partir d'un titanacyclopropane parent et d'un alcène (schéma 9).

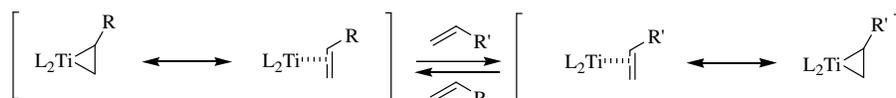


Schéma 9

Comme nous l'avons vu, les complexes oléfiniques du titane (II) peuvent s'écrire selon deux formes limites : une forme titanacyclopropane et une forme  $\pi$ -alcène. Cette dernière suggère la possibilité d'obtenir très facilement un nouveau complexe oléfinique en réalisant un échange d'alcènes. C'est au niveau pratique que les difficultés apparaissent car les échanges de ligands sont des réactions équilibrées et les complexes du titane (II) sont des intermédiaires fugaces. Il s'agira donc de mettre au point des méthodes permettant de déplacer complètement l'équilibre de la réaction d'échange de ligand.

## II. Réactivité des complexes type titanacyclopropane.

Les complexes oléfiniques de titane (II) sont des intermédiaires réactionnels qui peuvent être assimilés à des espèces de type 1,2-dicarbocationique (forme titanacyclopropane). Cette réactivité se manifeste dans le cadre de réactions d'alkylation de cétones (schéma 10).

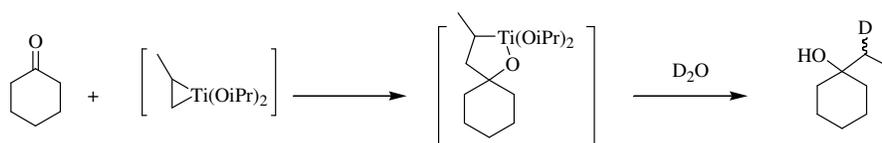


Schéma 10

L'incorporation de l'atome de deutérium prouve la présence de l'oxatitanacycle intermédiaire et montre ainsi le caractère 1,2-dianionique des titanacyclopropanes. Ces complexes peuvent aussi être décrits sous une forme  $\pi$ -alcène. Celle-ci a été mise à profit dans des réactions de formation d'énones (schéma 11).<sup>13</sup>

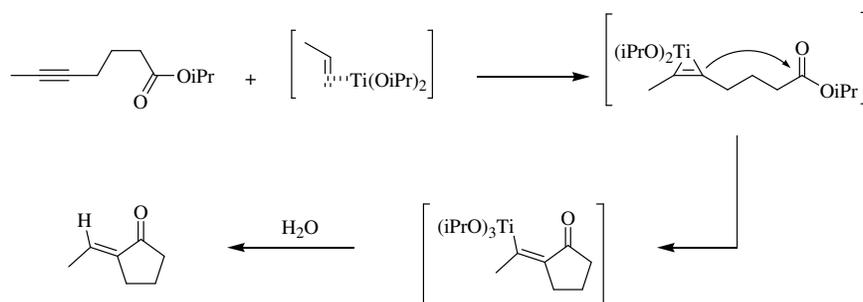


Schéma 11

Ces réactions ont été réalisées par le professeur Sato et son équipe dans le cadre, plus général, des procédés INAS (Intramolecular Nucleophile Acyl Substitution).

Ainsi, la chimie, reposant sur l'utilisation d'intermédiaires titanacyclopropanes, est à la fois vaste et variée. C'est pourquoi, afin d'appréhender au mieux les réactions présentées au cours de ce manuscrit, nous étudierons exclusivement les réactions où les titanacyclopropanes sont utilisés dans le but de synthétiser des dérivés de cyclopropanes.

Kulinkovich a mis au point une méthode de synthèse de cyclopropanols à partir d'esters en utilisant les titanacyclopropanes. Ensuite, des réactions analogues de synthèse de cyclopropylamines ont vu le jour avec la réaction des amides découverte par de Meijere ou encore

la réaction des nitriles découverte dans notre groupe. La réactivité des titanacyclopropanes sera donc abordée, en premier lieu, dans les réactions de type Kulinkovich pour ensuite être déclinée avec les autres dérivés d'acide : *N,N*-dialkylamides, carbonates et enfin nitriles.

## II.1. Formation de cyclopropanols : La réaction de Kulinkovich.

Le premier à avoir exploité les titanacyclopropanes en synthèse organique est le professeur Kulinkovich. Depuis, plusieurs équipes ont développé cette réaction sous différents aspects. Nous avons choisi de classer les différentes variations de la réaction de Kulinkovich selon le mode de formation du titanacyclopropane : d'abord les réactions effectuées sans échange de ligand (chapitre 1 § I.3.a), ensuite, les réactions avec échange de ligands en commençant par la cyclopropanation d'esters insaturés puis les réactions de couplage d'un ester et d'un alcène.

### II.1.a. Réaction de Kulinkovich par voie directe (sans échange de ligand préalable).

En 1989, L'équipe du professeur Kulinkovich a découvert que l'addition, sur un mélange d'ester et de tétraisopropoxytitanane, d'un excès de réactif de Grignard conduit à la formation de cyclopropanols (schéma 12).<sup>14</sup>

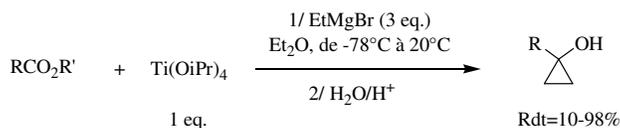


Schéma 12

La méthode originelle a permis d'effectuer des réactions avec des esters de méthyle et d'éthyle pour donner des cyclopropanols substitué par un groupement alkyl ou phényle (schéma 13).

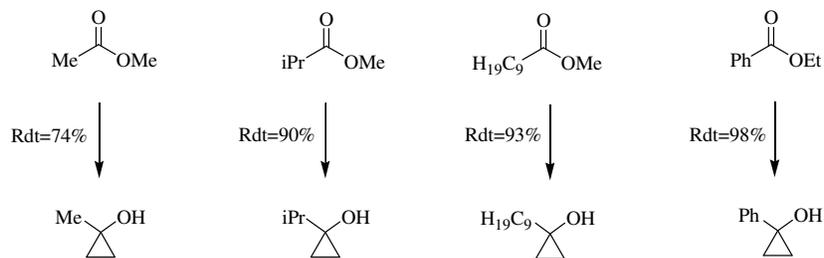


Schéma 13

L'équipe du professeur Kulinkovich a ensuite montré que cette réaction peut aussi être réalisée avec une quantité substoechiométrique en titane.<sup>15,16</sup> Le cycle catalytique, proposé par les auteurs, est présenté ci-dessous (schéma 14).

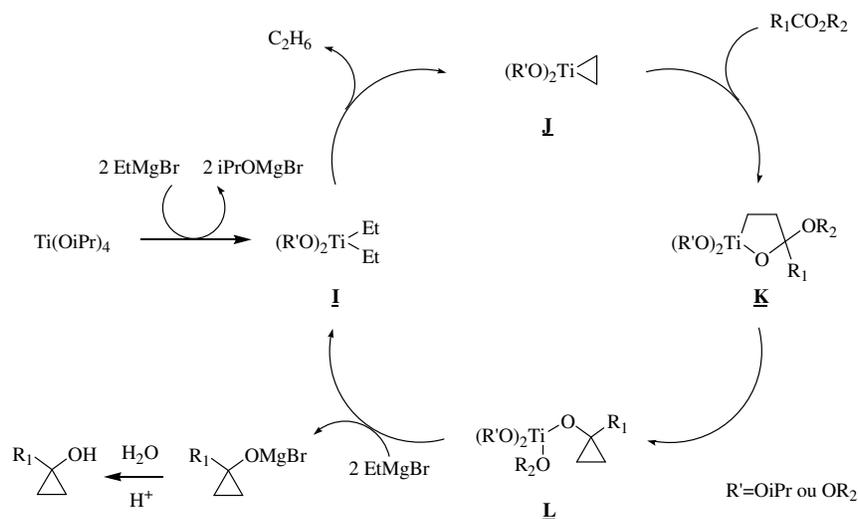


Schéma 14

Dans un premier temps, le réactif de Grignard réagit préférentiellement avec le tétraisopropoxytitanate pour donner par transmétallation le diéthyltitane **I**. Ce complexe instable (chapitre 1 § I.3.a) va alors subir une  $\beta$ -fragmentation pour conduire au titanacyclopropane **J**. Celui-ci réagit ensuite avec l'ester, présent dans le milieu réactionnel, via une réaction d'insertion de la liaison carbonyle pour aboutir à l'extension du titanacycle de trois à cinq chaînons : on obtient l'oxatitanacyclopentane **K**.

Le passage de **K** à **L** est probablement initié par l'addition sur le titane d'un alcoolate ou d'une nouvelle molécule de réactif de Grignard (schéma 15).<sup>17</sup>

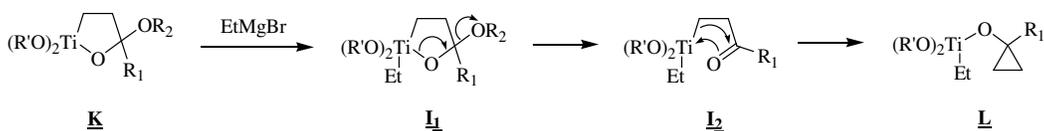


Schéma 15

Une nouvelle molécule de Grignard s'ajoute sur le complexe de titane **K** pour former **I<sub>1</sub>**. Ceci va entraîner l'ouverture du métallacycle ainsi que la reformation de la liaison carbonyle et l'élimination conjointe d'un alcoolate : on obtient **I<sub>2</sub>**. Ce dernier possède à la fois une liaison carbone/titane et une liaison carbonyle, il va alors subir une réaction d'addition nucléophile intramoléculaire pour conduire au produit désiré **L**.

Enfin (schéma 14), l'addition de bromure d'éthylmagnésium permet de fermer le cycle catalytique en régénérant l'espèce catalytique **I** et en libérant le produit sous sa forme alcoolate de magnésium. Cette hypothèse mécanistique a pu être confortée par une étude théorique effectuée par l'équipe du professeur Wu.<sup>18</sup>

Dans le but de synthétiser des triangulanes, les cycloalkylcarboxylates de méthyle ont été engagés dans des réactions type Kulinkovich.<sup>19</sup> Les triangulanes sont des oligomères de cyclopropanes en jonction spirocyclique.<sup>20</sup> La réaction présentée schéma 10 montre une synthèse itérative de ce type d'oligomères (schéma 16).

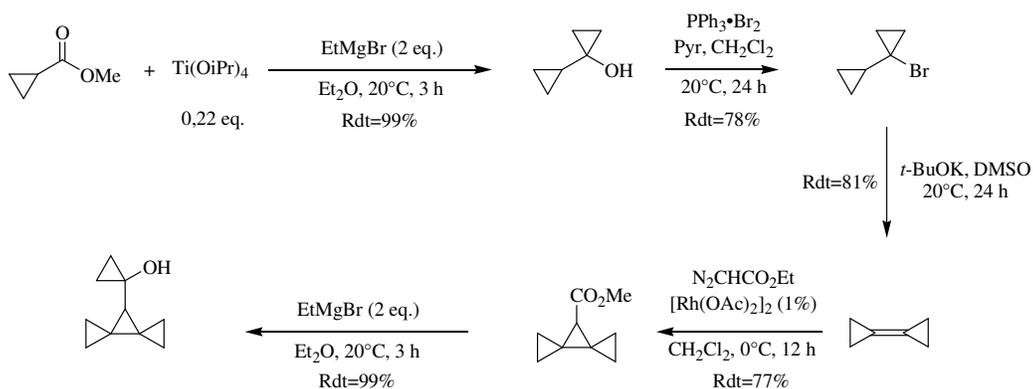


Schéma 16

Globalement, le produit a été obtenu avec un rendement de 48% en partant du cyclopropanecarboxylate de méthyle commercial.

Dans le cadre de la synthèse totale de la Mesenbrine, Denmark et Marcin ont utilisé la réaction de Kulinkovich pour transformer le bromopropionate d'éthyle en cyclopropanol correspondant (schéma 17).<sup>21</sup>

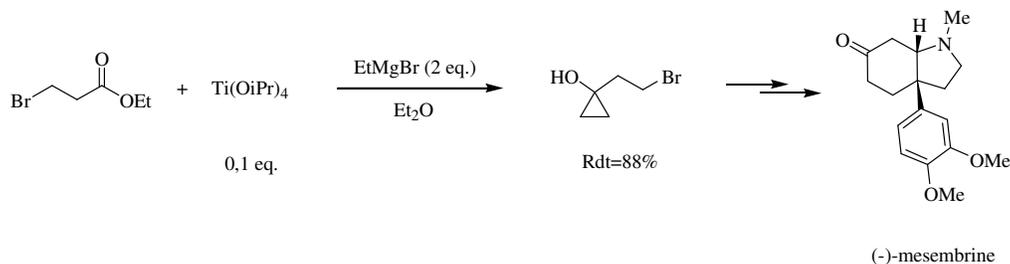


Schéma 17

En utilisant les conditions mises au point par Kulinkovich,<sup>22</sup> le produit a pu être obtenu avec un rendement de 88%. Cette expérience démontre la tolérance de la réaction vis-à-vis de la présence d'un atome de brome. Celui-ci peut être en position  $\beta$  ou  $\gamma$ <sup>23</sup> sans nuire à la réaction. D'une manière équivalente, les esters, présentant en position  $\beta$  et  $\gamma$  une fonction acétal, ont pu être transformés en cyclopropanols via la réaction de Kulinkovich.<sup>24</sup>

Lorsqu'un organomagnésien plus volumineux que le bromure d'éthylmagnésium est utilisé, deux diastéréoisomères peuvent être obtenus (schéma 18).<sup>6,25</sup>

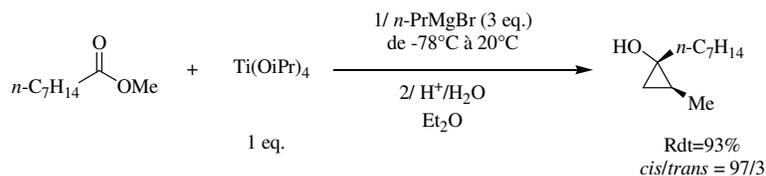


Schéma 18

Avec les conditions présentées schéma 18, les stéréoisomères sont obtenus avec un rendement de 93% et un rapport *cis/trans* de 97/3 (les notions de *cis* et *trans* sont définies par la configuration relative des groupements alkyles). La réaction de Kulinkovich exhibe dans la majeure partie des cas une très bonne diastéréosélectivité.

Une version énantiosélective de cette réaction, utilisant des complexes de type bisTADDOLate de titane, a été envisagée dès 1994 (schéma 19).<sup>26</sup>

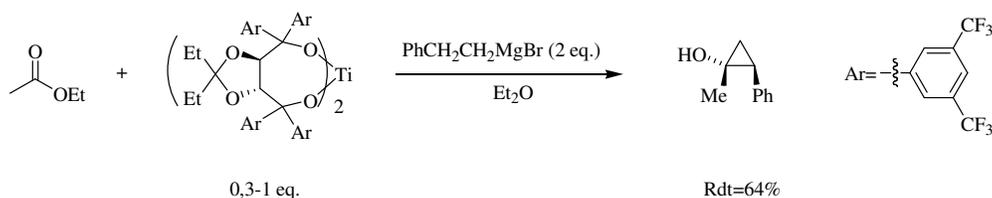


Schéma 19

Quand on fait réagir l'acétate d'éthyle avec du bromure de 2-phényléthylmagnésium en présence d'un dérivé de bisTADDOLate de titane, le cyclopropanol est obtenu avec un rendement de 64% et un excès énantiomérique de 78%. Ce résultat est intéressant puisqu'il présente la première synthèse de cyclopropanols réalisée à l'aide d'un complexe de titane chiral.

La réaction de Kulinkovich a donc été très rapidement développée : première publication en 1989, première version catalytique en 1991 et enfin première version énantiosélective en 1994. Ceci montre le grand intérêt dont on fait preuve plusieurs groupes de recherche à l'égard de cette réaction.

### II.1.b. Réaction de Kulinkovich par voie indirecte (avec échange de ligand préalable).

Nous avons vu que, les complexes oléfiniques du titane (II) peuvent être décrits à la fois comme des métallacycles ou comme des complexes possédant une liaison  $\pi$ -alcène (chapitre 1 § I.2.a). Ceci a permis d'envisager la synthèse de titanacyclopropanes par une méthodologie d'échange de ligands à partir de tétraisopropoxytitane et d'alcène. Cet échange de ligand a été réalisé pour la première fois par Kulinkovich et ses collaborateurs.<sup>27</sup> Ils ont synthétisé le méthyl-2-phénylcyclopropanol à partir d'acétate d'éthyle, de styrène, de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  et de bromure d'éthylmagnésium (schéma 20).

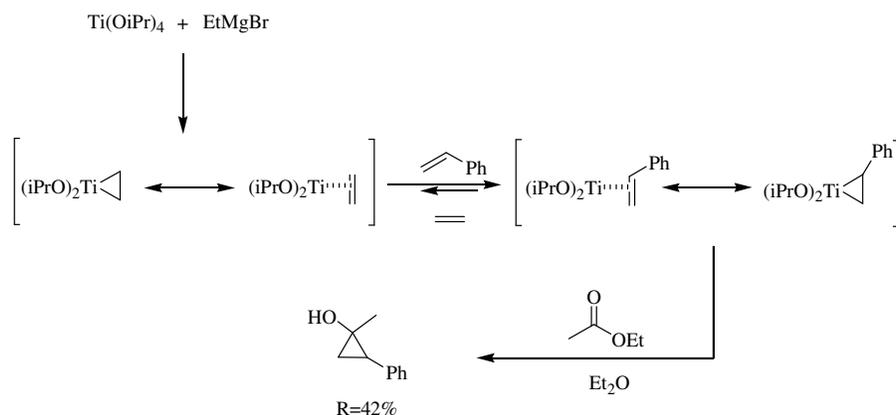


Schéma 20

Cette réaction s'est uniquement avérée efficace avec le styrène. D'autres alcènes tels que l'heptène, l' $\alpha$ -méthylstyrène ou l'éthyl vinyl éther n'ont pas conduit aux cyclopropanols attendus.

Cette première tentative a été grandement améliorée par l'utilisation d'autres réactifs de Grignard que le bromure d'éthylmagnésium. On peut distinguer deux étapes dans le développement de cette méthodologie. La première étape est la mise au point de conditions

expérimentales permettant de réaliser des réactions intramoléculaires où le substrat possède à la fois les fonctions alcène et ester. La seconde étape consiste en l'élaboration d'une méthode plus générale où un ester réagit avec un alcène pour former le cyclopropanol correspondant dans des réactions intermoléculaires.

### II.1.b.1. Cas des esters insaturés : Réaction intramoléculaire.

Les professeurs Cha<sup>28</sup> et Sato<sup>29</sup> ainsi que leurs collaborateurs ont cherché indépendamment à améliorer la méthodologie mise au point par Kulinkovich. Afin de favoriser la réaction d'échange de ligand, on peut penser à deux solutions. La première consiste à remplacer le bromure d'éthylmagnésium par un autre organomagnésien qui donne après  $\beta$ -fragmentation un alcène occasionnant une gêne stérique plus importante et donc plus apte à s'échanger. La seconde tient en la préformation du complexe de titane avant sa mise en réaction avec la fonction ester.

Cha et son groupe ont, en premier, testé la solution consistant à utiliser un organomagnésien plus encombrant que le bromure d'éthylmagnésium (schéma 21).

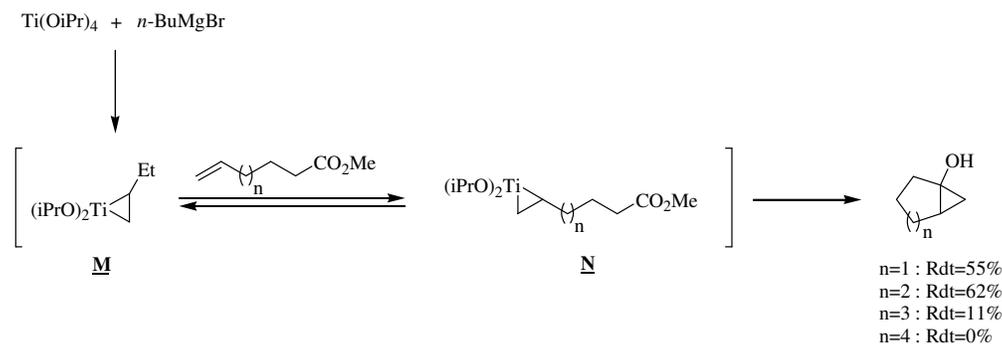


Schéma 21

Le bromure de *n*-butylmagnésium réagit avec le tétraisopropoxytitane pour former un titanacyclopropane **M** dit « parent ». Celui-ci réagit avec la double liaison du substrat via une réaction d'échange de ligand pour donner un nouveau titanacyclopropane **N**. Ensuite, se produit une réaction de Kulinkovich classique qui conduit au produit bicyclique attendu. Les bicycles ainsi formés sont des cyclopropanols fusionnés avec un carbocycle de taille défini par le substrat utilisé. Les résultats montrent que le carbocycle ainsi formé peut avoir un nombre de carbones de 5 et 6 avec un bon rendement (respectivement 55% et 62%). Le dérivé du cycloheptane a pu être synthétisé mais avec un rendement beaucoup plus faible (11%) et les cycles plus grands n'ont, quand à eux, pas pu être obtenus.

Sato et son groupe ont pensé, pour leur part, à utiliser le bromure d'isopropylmagnésium afin de réaliser des réactions d'échange de ligands. Cet organomagnésien présente l'avantage de former un titanacyclopropane à très basse température (environ  $-60^{\circ}\text{C}$ ). Cette particularité permet d'augmenter la durée de vie du titanacycle et ainsi de favoriser l'échange de ligands. Sato et ses collaborateurs ont, tout comme Cha, cherché à déterminer la taille des bicycles obtenus en faisant réagir des esters insaturés (schéma 22).

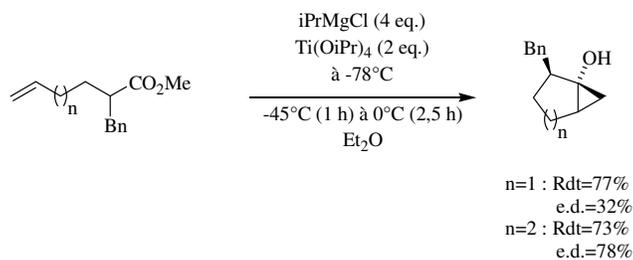


Schéma 22

Les résultats sont similaires aux résultats obtenus par Cha : les cyclopropanols peuvent être formés avec un bon rendement lorsqu'ils sont fusionnés avec un cyclopentane ou un cyclohexane mais pas avec un carbocycle plus grand. Les esters utilisés par Sato possèdent un substituant benzyle en position  $\alpha$  de la fonction ester. Ceci permet d'apporter une information supplémentaire quand à la diastéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation. On observe des excès diastéréoisomériques médiocres lors de la formation du cyclopentane (*cis/trans* = 66/34) (*cis* est défini par la configuration relative du cyclopropane et du benzyle) en comparaison du rapport observé (*cis/trans* = 89/11) quand un cyclohexane est formé.

La diastéréosélectivité observée lors des réactions de Kulinkovich est presque toujours en faveur du produit *cis* (défini par la configuration relative des groupements alkyle). Des esters insaturés possédant leur insaturation non plus du côté dérivé d'acide mais du côté alcoolate ont été synthétisés et mis en réaction (schéma 23).<sup>30</sup>

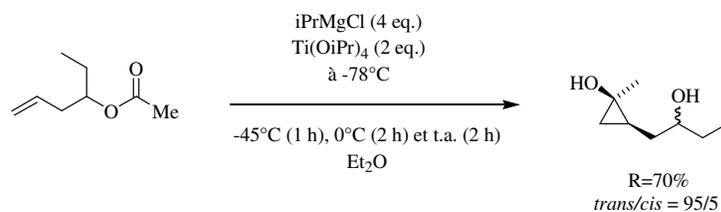


Schéma 23

La réaction de Kulinkovich s'effectue correctement et le cyclopropanol attendu est obtenu avec un bon rendement. La transformation exhibe encore une très bonne diastéréosélectivité mais cette fois en faveur de l'isomère *trans*. Ceci s'explique par la présence d'un système contraint où seule l'attaque conduisant à l'isomère *trans* peut avoir lieu.

Les résultats obtenus quand à la diastéréosélectivité de la réaction ont conduit Sato et ses collaborateurs à développer une méthode de synthèse énantiosélective de cyclopropanols (schéma 24).<sup>31</sup>

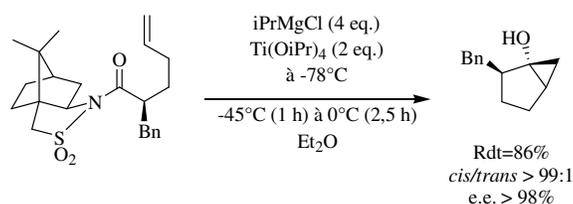


Schéma 24

Le *N*-acylcamphorsultame d'Oppolzer tient ici le rôle de copule chirale et est récupéré en fin de réaction. Il est important de noter que ce substrat réagit comme un ester. La réaction exhibe un bon rendement (86%), une bonne diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *cis* (98%) ainsi qu'une très bonne énantiosélectivité (>98%).

L'échange de ligands dans des réactions type Kulinkovich sur des esters insaturés a donc pu être réalisé à l'aide de réactifs de Grignard acycliques tels que le bromure de *n*-butylmagnésium ou le chlorure d'isopropylmagnésium. Ces résultats montrent une chimiosélectivité au niveau de l'échange de ligand entre le complexe oléfinique de titane parent et la double liaison carbone/carbone du substrat par rapport à la fonction ester. Le défi suivant est donc de généraliser la méthode afin de permettre le couplage entre un ester et un alcène.

### II.1.b.2. Cyclopropanation à partir d'un ester et d'un alcène : Réaction intermoléculaire.

En 1999, Kulinkovich reprend les méthodes d'échange de ligands mises au point par Sato et Cha pour les tester et ainsi pouvoir les comparer (schéma 25).<sup>32</sup>

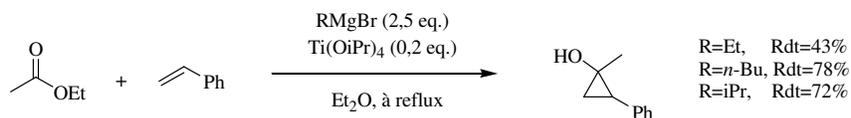


Schéma 25

Avec les mêmes réactifs, Kulinkovich avait obtenu le cyclopropanol avec un rendement de 43% en utilisant le bromure d'éthylmagnésium. Lorsque cet organomagnésien est remplacé par le bromure de *n*-butylmagnésium ou d'isopropylmagnésium le rendement augmente respectivement à 78% et 72%. Ces résultats permettent de juger de l'efficacité des méthodes d'échange de ligands mise au point par Sato et Cha.

Pendant, lors de ces réactions, une force motrice est nécessaire afin de complètement déplacer l'équilibre de la réaction. L'utilisation du bromure de *n*-butylmagnésium ou d'isopropylmagnésium ne peut être efficace que dans les situations où les deux alcènes entrant en compétition soient différents soit électroniquement soit stériquement. Ainsi, il est très peu probable que les méthodologie de Sato et de Cha permettent de réaliser une réaction d'échange de ligands entre le butène et l'hexène (schéma 26).

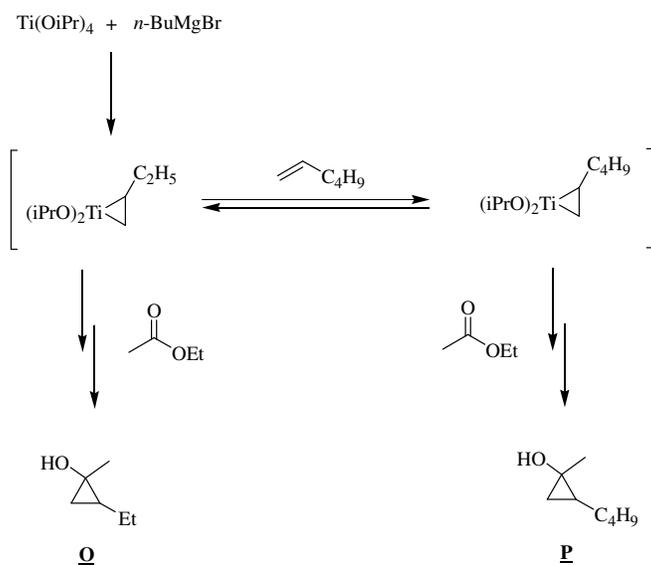


Schéma 26

On peut s'attendre lors de la réaction présentée schéma 26 à obtenir un mélange de cyclopropanols où **Q** est le produit de couplage direct entre l'ester et le réactif de Grignard et **P** est le produit consécutif à l'échange de ligands. De manière à éviter ce problème, l'utilisation de réactifs de Grignard cyclique a été imaginée (schéma 27).

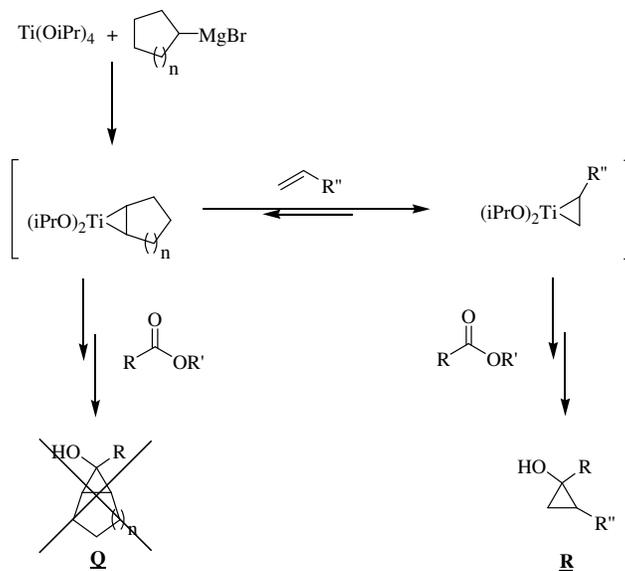


Schéma 27

L'utilisation d'un organomagnésien cyclique permet de générer initialement un titanacyclopropane 1,2-disubstitué. Lorsque la réaction d'échange de ligand a lieu, on obtient un nouveau titanacyclopropane qui est cette fois monosubstitué. Cette stratégie offre donc une force motrice pour tous les alcènes monosubstitués. On peut ainsi espérer que l'équilibre entre les deux titanacyclopropanes va être complètement déplacé vers le métallacycle monosubstitué et donc conduire au cyclopropanol **R** issu de l'échange de ligands.

Une solution commerciale de *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>MgCl a alors été testée afin de généraliser la méthodologie de l'échange de ligand (schéma 28).<sup>33</sup>

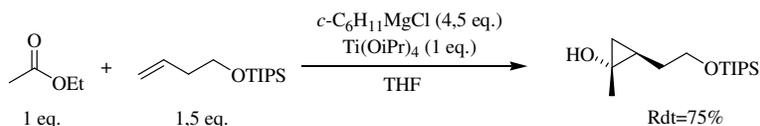


Schéma 28

Les premiers résultats ont montré que le chlorure de cyclohexylmagnésium permet de réaliser le couplage entre un ester et un alcène selon la réaction de Kulinkovich avec un très bon rendement (75%) et une diastéréosélectivité totale en faveur du produit de configuration relative *cis* (cette configuration est déterminée par la position relative des deux groupements alkyles). La méthode tolère la présence d'autres groupes fonctionnels supplémentaires tels qu'une double liaison carbone/carbone différemment substituée, un substituant silylé ou encore un atome de brome.

D'une manière équivalente, le chlorure de cyclopentylmagnésium a été utilisé (schéma 29).<sup>34</sup>

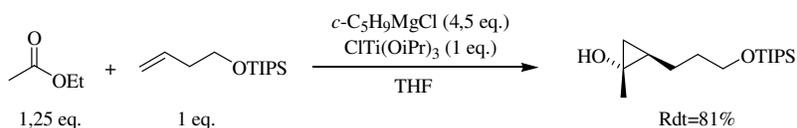


Schéma 29

Dans ces conditions, le cyclopropanol est obtenu avec un rendement de 81%. Ainsi, l'utilisation de deux organomagnésiens cycliques :  $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$  et  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  permet d'effectuer la réaction de cyclopropanation selon Kulinkovich entre un alcène et un ester.

Une stratégie différente a été utilisée par Sato et son équipe. Dans toutes les réactions de Kulinkovich présentées jusqu'ici, les titanacyclopropanes ont toujours été générés en présence de l'ester. Le titanacyclopropane formé par réaction entre  $\text{Ti(OiPr)}_4$  et  $2\text{iPrMgCl}$  est un peu particulier puisqu'il est capable de  $\beta$ -fragmenter à basse température (environ  $-60^\circ\text{C}$ ). Ceci a permis d'envisager une méthode de préformation du complexe avant sa mise en réaction avec l'ester (schéma 30).

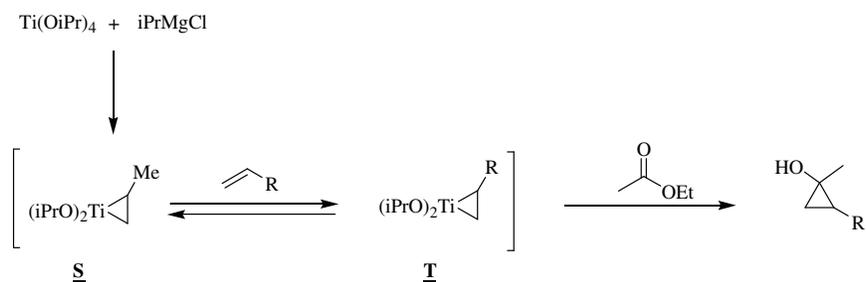


Schéma 30

Pour que cette méthode puisse fonctionner, il faut une force motrice au niveau de la réaction d'échange de ligands. Sato et ses collaborateurs ont donc décidé d'utiliser des alcènes riches en électrons comme le vinyltriméthylsilane (schéma 31).<sup>35</sup>

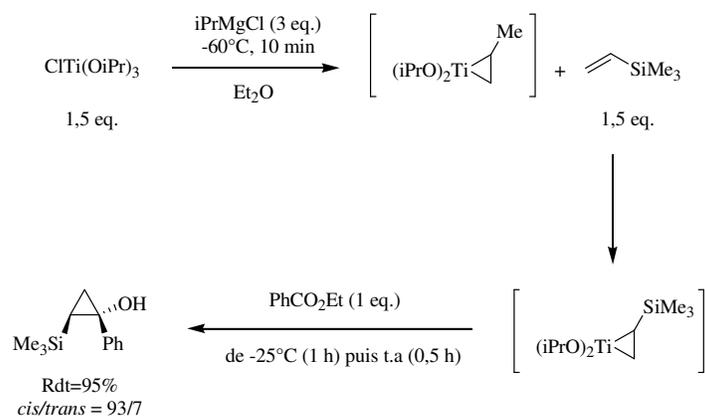


Schéma 31

En utilisant une quantité de complexe une fois et demie supérieure à la quantité stoechiométrique, les cyclopropanols diastéréoisomères ont pu être obtenus avec un rendement de 95% et un excès diastéréoisomérique de 86%. Cette stratégie a conduit à une version énantiosélective de formation de cyclopropanols via l'utilisation d'un dérivé d'oxazolidinone d'Evans (schéma 32).<sup>36</sup>

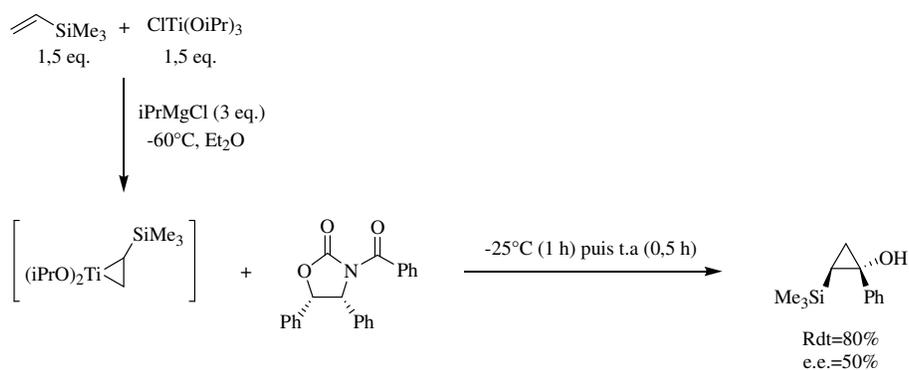


Schéma 32

Ces travaux constituent les premiers exemples de réaction où le titanacyclopropane est préformé avant d'être mis en réaction. Cette stratégie constitue une nouvelle méthode de formation de titanacyclopropane mais elle n'est pas générale puisqu'elle nécessite l'utilisation d'alcènes échangeables.

Des travaux, de l'équipe du professeur Casey, ont mis en évidence que la formation des cyclopropanols s'effectue avec rétention de configuration sur le carbone lié au titane (schéma 33).<sup>37</sup>

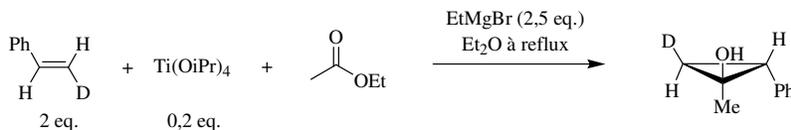


Schéma 33

Lorsque l'on réalise la réaction présentée schéma 13 un seul isomère est observé. Ceci a permis de mettre en évidence la présence d'une attaque où la configuration du carbone lié au titane est conservée (schéma 34).



Schéma 34

Ainsi, différentes méthodes d'échange de ligands permettent de générer, dans un grand nombre de situations, un titanacyclopropane à partir d'isopropoxytitané et d'un alcène. Ceci a permis d'effectuer la synthèse de cyclopropanols où le cyclopropane est constitué des carbones de la fonction ester et de la double liaison de l'alcène.

Après la réaction de Kulinkovich, d'autres réactions analogues ont été découvertes. Ces réactions utilisent des titanacyclopropanes comme intermédiaires mais l'ester a pu être remplacé par d'autres dérivés d'acide.

## II.2. Formation de cyclopropylamines tertiaires : La réaction avec les *N,N*-dialkylamides.

En 1996, la réaction de Kulinkovich a été étendue à la synthèse de cyclopropylamines à partir d'amides tertiaires par l'équipe du professeur de Meijere (schéma 35).<sup>38</sup>

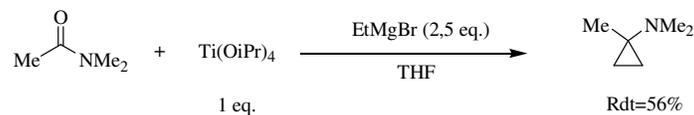


Schéma 35

Cette réaction, contrairement à la réaction de Kulinkovich, n'est pas catalytique en titane. L'hypothèse mécanistique, présentée ci-dessous, permet de comprendre cette observation (schéma 36).

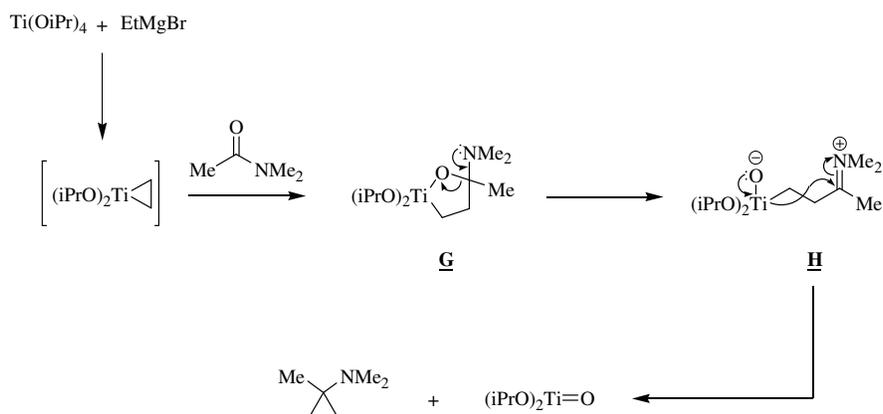


Schéma 36

Le titanacyclopropane est formé de manière identique dans les deux réactions (Kulinkovich et de Meijere) par addition de bromure d'éthylmagnésium sur l'isopropoxytitanane suivie de  $\beta$ -fragmentation. Ensuite l'amide, tout comme l'ester, s'insère au sein du titanacyclopropane pour donner un titanacycle à cinq chaînons **G**. C'est à ce niveau qu'apparaissent les différences entre les deux mécanismes. Dans le cas des amides, le titanacycle s'ouvre par délocalisation du doublet libre de l'azote pour former un intermédiaire iminium **H** alors que c'était le départ du groupe partant alcoolate qui ouvre le métallacycle lors de la réaction de cyclopropanation des esters (page 19, chapitre 1, schéma 14 § II.1.a). Enfin, la cyclopropylamine tertiaire est formée par réaction d'addition nucléophile intramoléculaire entre le carbone lié au titane et l'iminium. La formation de la cyclopropylamine s'accompagne de la libération d'une molécule d'oxyde de titane ce qui ne permet pas à la réaction d'être catalytique.

D'autres réactifs de Grignard que le bromure d'éthylmagnésium peuvent être utilisés (schéma 37).

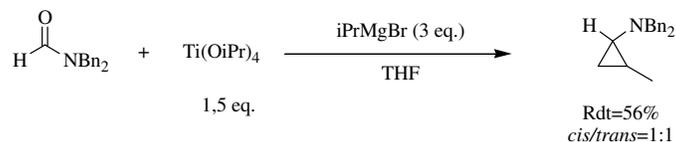


Schéma 37

La diastéréosélectivité des réactions de formation de cyclopropylamines 1,2-disubstituées est généralement moins bonne que celle observée lors de la formation des cyclopropanols analogues. C'est vraisemblablement la différence de mécanisme qui est à l'origine de la perte de sélectivité entre les deux réactions.

Le professeur de Meijere rapporte que la cyclopropanation des amides, substitués par des groupements encombrants, donne de moins bons rendements en cyclopropylamines (schéma 38).

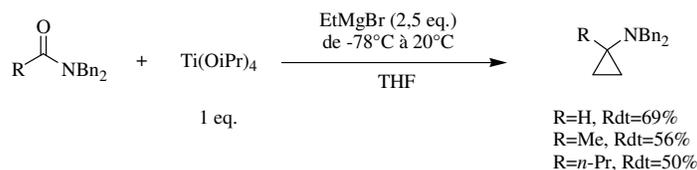


Schéma 38

Les difficultés rencontrées avec les amides volumineux ont mené à la recherche de nouvelles conditions opératoires plus efficaces. L'utilisation d'isopropoxytitanane a alors été abandonnée au profit du méthyltriisopropoxytitanane (schéma 39).<sup>39</sup>

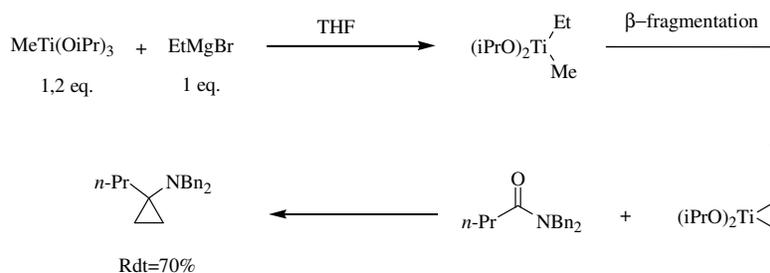
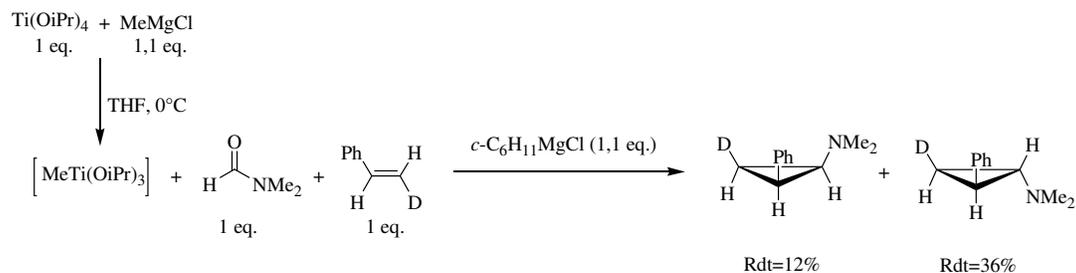


Schéma 39

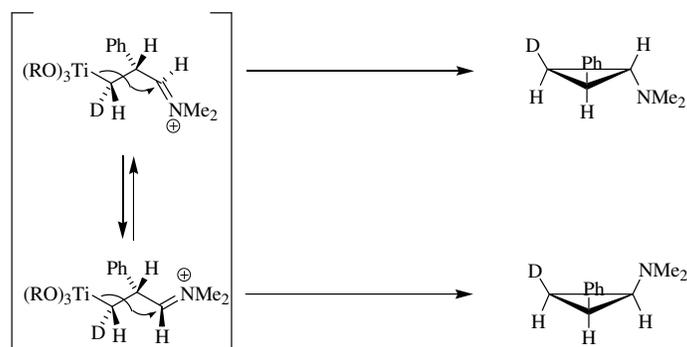
L'utilisation du méthyltriisopropoxytitanane offre plusieurs avantages : l'addition d'un seul équivalent de réactif de Grignard est nécessaire pour former un dialkyltitanane. Ces dialkyltitananes, ainsi formés, sont moins réactifs ce qui permet d'effectuer des réactions de cyclopropanation à température ambiante plutôt qu'à basse température. Ceci est bon pour la réaction de

transformation des amides en cyclopropylamines qui nécessite, par rapport à la réaction de Kulinkovich, des températures et des temps réactionnels généralement plus importants.

Le professeur Casey et son équipe ont tenté de rationaliser la perte de sélectivité observée lors des réactions de de Meijere (schéma 40).<sup>37</sup>



Casey et son équipe expliquent les résultats observés par une cyclisation non sélective lors de l'attaque de la liaison titane/carbone sur l'espèce iminium intermédiaire (schéma 41).



Dans les réactions de Kulinkovich, la présence d'un intermédiaire cyclique confère au système une haute sélectivité alors que l'intermédiaire iminium ouvert, dans les réactions de de Meijere, conduit à la perte de la sélectivité.

La compatibilité de la réaction de transformation des amides en cyclopropylamines avec la réaction d'échange de ligands a ensuite été exploitée. La première équipe à avoir transposé la méthode de formation de cyclopropanols bicycliques à partir d'esters insaturés aux amides insaturés a été le groupe du professeur Cha.<sup>40</sup> Lors de cette étude, il a décidé d'utiliser le chlorure de cyclopentylmagnésium afin de favoriser l'échange de ligands (schéma 42).

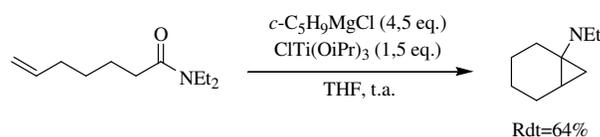


Schéma 42

La méthodologie de l'échange de ligand est donc compatible avec la réaction de cyclopropanation des amides ; le titanacyclopropane intermédiaire réagit en premier avec la double liaison carbone/carbone plutôt qu'avec la fonction amide. Cette recherche a abouti à un des premiers exemples de réaction de cyclopropanation intramoléculaire d'un amide insaturé où la double liaison est 1,2-disubstituée. Cette expérience a été réalisée par Six et ses collaborateurs (schéma 43).<sup>41</sup>

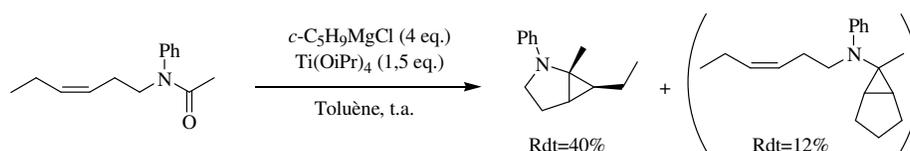


Schéma 43

Cette réaction montre la possibilité d'obtenir des composés bicycliques diastéréoisomériquement purs à partir d'amides insaturés dont la configuration de la double liaison est définie. Les rendements obtenus sont moyens mais il est à noter que le substrat n'a pas complètement réagi (19% du substrat n'a pas réagi) et que du produit de couplage direct entre l'organomagnésien et l'amide a été détecté (environ 12%). A partir de l'alcène (E), on obtient le produit de configuration *trans* avec un rendement de 24% sans aucune trace de l'isomère *cis* (schéma 44).

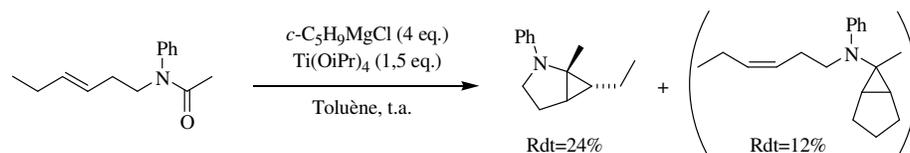


Schéma 44

L'utilisation de l'alcène (E) donne un rendement plus faible qu'avec l'alcène (Z) mais, là encore, une partie de l'amide insaturé est récupérée après réaction (35%).

Le fragment aminocyclopropane est un motif souvent rencontré dans des molécules d'intérêt biologique. C'est, par exemple, le cas de la cyclopropylamine **U** présentée schéma 45, ci-dessous, qui est un précurseur important de la synthèse de l'antibiotique trovafloxacin.<sup>42</sup>

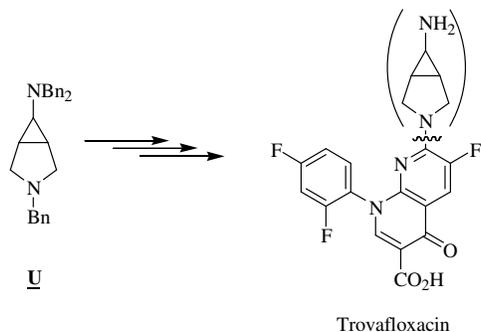


Schéma 45

Le produit **U** peut être obtenu rapidement en utilisant la réaction de cyclopropanation des amides. Cette stratégie nécessite un échange de ligand préalable avec un alcène type dihydropyrrole (schéma 46).<sup>43</sup>

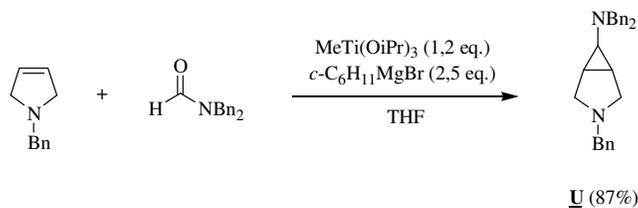


Schéma 46

Le composé **U** est obtenu dans ces conditions avec un rendement de 87%. Ce résultat montre l'efficacité d'abord de la réaction d'échange de ligands et ensuite de la cyclopropanation de l'amide.

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse de nombreuses cyclopropylamines issues du couplage entre un alcène et un amide tertiaire.<sup>44</sup> L'utilisation du vinyltributylstannane a, quand à lui, permis d'obtenir les cyclopropylamines potentiellement fonctionnalisables (schéma 47).<sup>45</sup>

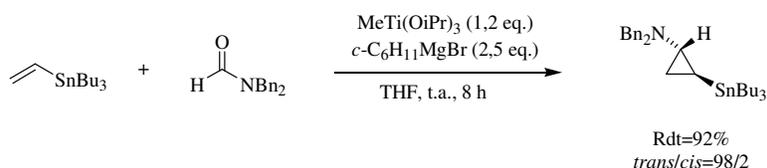


Schéma 47

Les réactions réalisées à partir du vinyltributylstannane exhibent des excès diastéréoisomériques importants et l'isomère obtenu est de configuration relative *trans*.

### II.3. Formation de cyclopropanes à partir d'autres dérivés d'acides.

#### II.3.a. La cyclopropanation de carbonates.

Afin de former des cyclopropanones, Cha et son équipe ont mis au point la cyclopropanation de carbonates. Lorsqu'un carbonate est soumis aux conditions de l'hydroxycyclopropanation de Kulinkovich, on obtient un hémiacétal précurseur de la cyclopropanone désirée (schéma 48).<sup>46</sup>

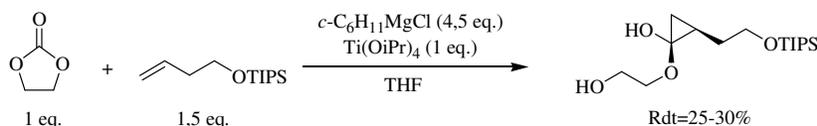


Schéma 48

Les premiers essais conduisent à des rendements moyens et la RMN du brut montre la présence de nombreux produits secondaires. Avec  $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$  au lieu de  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$ , le dérivé de cyclopropane est obtenu avec un rendement de 47%. Ainsi, pour Cha, le chlorure de cyclopentylmagnésium offre de meilleurs rendements que le chlorure de cyclohexylmagnésium dans le cas de la cyclopropanation des carbonates.

#### II.3.b. La cyclopropanation des chlorures d'acides, des anhydrides et des thioesters.

Fort de son succès avec les carbonates, l'équipe du professeur Cha a décidé de tester une série de dérivés d'acides afin de rendre compte de la faisabilité des réactions de Kulinkovich avec ces substrats. Ces chercheurs ont ainsi pu réaliser une réaction type Kulinkovich avec des

thioesters, des anhydrides, des chlorures d'acides et obtenir les cyclopropanols correspondants (schéma 49).<sup>47</sup>

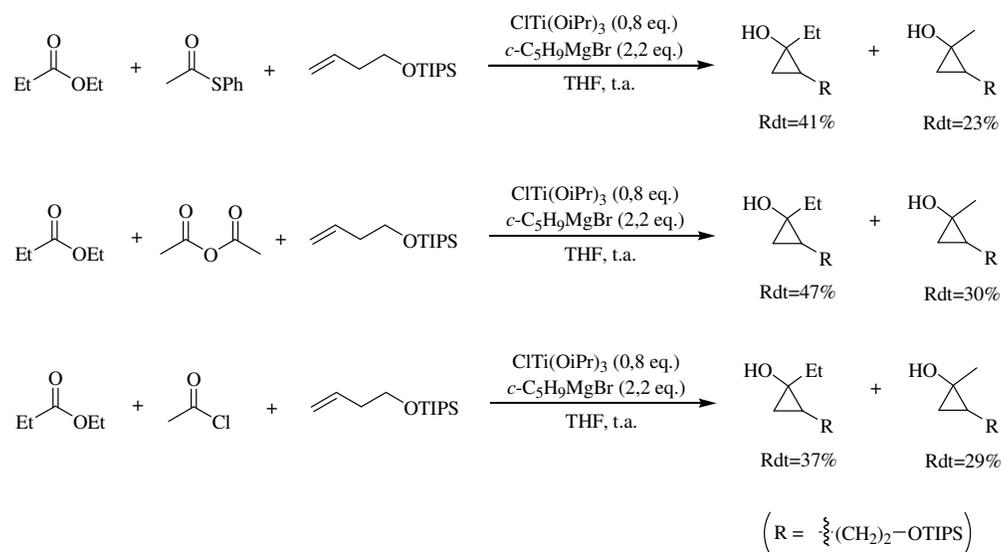


Schéma 49

Ce travail montre qu'il est donc possible d'effectuer des réactions type Kulinkovich avec différents dérivés d'acides. Ces réactions croisées permettent aussi d'établir une « échelle de réactivité » du titanacyclopropane par rapport à ces électrophiles. L'échelle obtenue est la suivante : ester  $\approx$  chlorure d'acide, anhydride  $\geq$  carbonates, thioester  $>$  formamide  $>$  alkylamide. Ces résultats restent tout de mêmes relatifs puisqu'il est connu que les contraintes stériques influencent grandement les réactions type Kulinkovich.

### II.3.c. Réaction des titanacyclopropanes avec les imides.

Les imides sont des dérivés d'acides à part puisqu'ils ne conduisent pas aux dérivés de cyclopropanes correspondants. Ces substrats permettent de synthétiser, dans les conditions de l'hydroxycyclopropanation selon Kulinkovich, des produits bicycliques précurseurs d'alcaloïdes naturels (schéma 50).<sup>48</sup>

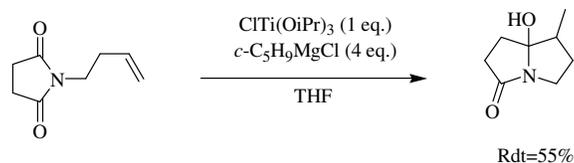


Schéma 50

Le mécanisme de la réaction des imides implique vraisemblablement les mêmes intermédiaires que la réaction de Kulinkovich. Les auteurs pensent que l'intermédiaire **V** (schéma 51) de la réaction n'est pas assez réactif pour pouvoir évoluer vers le dérivé de cyclopropane correspondant. Cette particularité a pu être exploitée en effectuant différents traitements en fin de réaction (schéma 51).

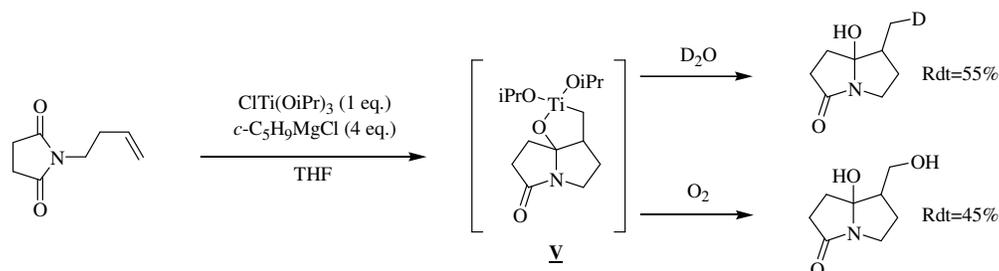


Schéma 51

Cette méthode permet donc d'obtenir facilement des hétérocycles azotés à partir d'imides ω-insaturés.<sup>49</sup> Quand à la séquence réactionnelle cyclisation suivie d'oxydation, elle a pu être utilisée lors de la synthèse d'analogues de la céphalotaxine.<sup>50</sup>

#### II.4. La cyclopropanation des nitriles.

Pour réaliser la synthèse de cyclopropylamines, de Meijere utilise comme substrat des amides tertiaires. Récemment, une autre voie d'accès aux cyclopropylamines a été découverte dans notre laboratoire selon une transformation analogue à la réaction de Kulinkovich (schéma 52).<sup>51</sup>

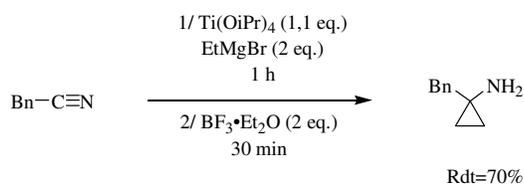


Schéma 52

Lorsque l'on place un nitrile dans les conditions de la réaction de Kulinkovich, on obtient la cétone **W** (voie 1, schéma 53). Par contre, si on réalise la même expérience en ajoutant après une heure de réaction un acide de Lewis tel que  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , une cyclopropylamine primaire est formée (voie 2).

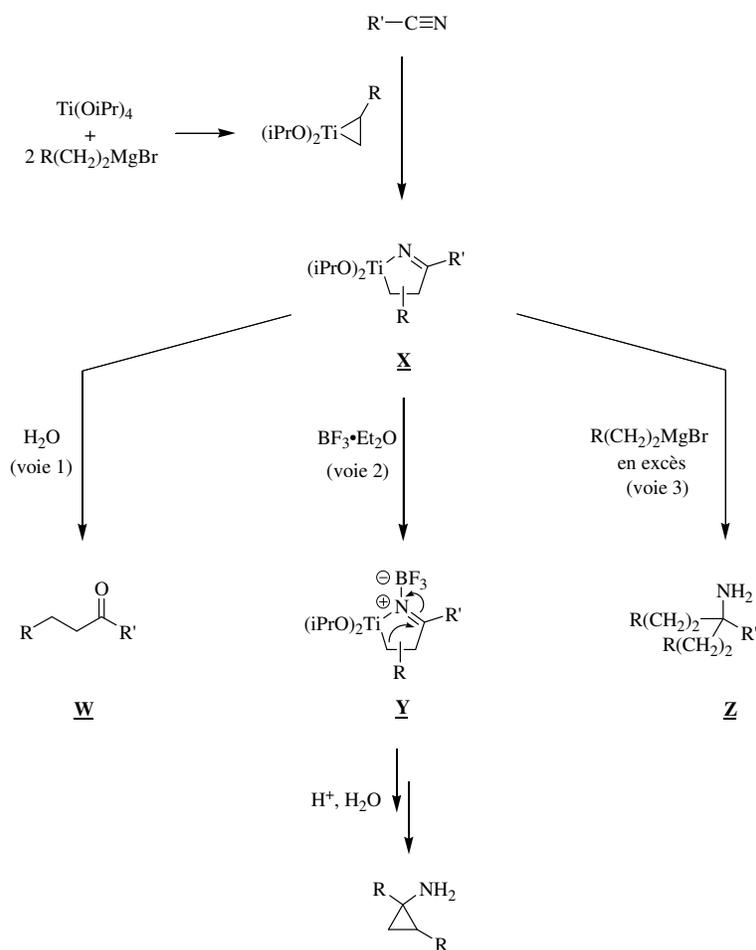


Schéma 53

Dans un premier temps, le titanacyclopropane est formé *in situ* par addition de deux équivalents d'un dérivé de Grignard type  $\text{R(CH}_2\text{)}_2\text{MgX}$  sur l'isopropoxytitan. Ensuite, il y a

insertion de la triple liaison carbone/azote du nitrile au sein du complexe de titane pour former **X**. Cet azatitanacyclopentène, ainsi obtenu, ne peut ensuite évoluer efficacement que sous l'action d'un acide de Lewis (voir **Y**) pour donner la cyclopropylamine primaire attendue. La cétone **W**, correspondant à l'hydrolyse du métallacycle **X**, est obtenue majoritairement si on n'ajoute pas d'acide de Lewis. L'utilisation d'un excès de réactif de Grignard conduit au produit **Z** de double addition de l'organomagnésien sur la fonction nitrile.

Avec des organomagnésiens plus grands que le bromure d'éthylmagnésium, les deux diastéréoisomères sont obtenus avec une faible sélectivité (schéma 54).

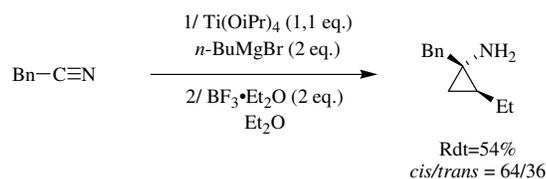


Schéma 54

Lorsqu'un nitrile  $\alpha$ -hétérosubstitué est utilisé, un effet de chélation avec un métal (titane ou magnésium), présent dans le milieu réactionnel, permet d'induire la contraction de l'azatitanacycle **Y** et donc de se passer de l'ajout d'acide de Lewis. Le rendement de 74% observé avec le 2-benzyloxyacétonitrile est le même avec ou sans acide de Lewis (schéma 55).<sup>52</sup>

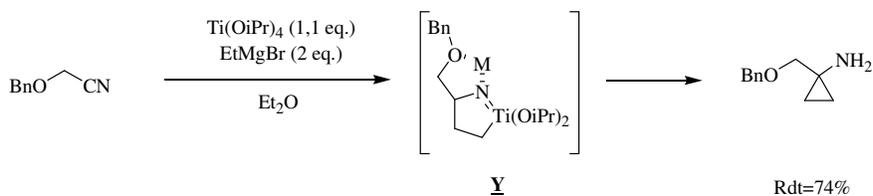


Schéma 55

L'effet de chélation est aussi observé avec les nitriles substitués par un atome d'azote. Par contre, les nitriles substitués en  $\alpha$  par un atome de soufre ou  $\beta$ -hétérosubstitués ne cyclisent pas spontanément.

La transformation des nitriles en cyclopropylamines a été réalisée avec des alcanenitriles très encombrés stériquement comme le 1-adamantanecarbonitrile. La cyclopropanation avec des nitriles aromatiques ou  $\alpha,\beta$ -insaturés s'est avérée impossible dans ces conditions. Afin de résoudre ce problème, un nouveau mode opératoire a été mis au point (schéma 56).<sup>53</sup>

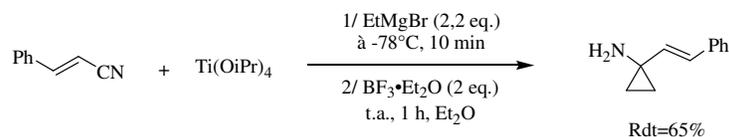


Schéma 56

Lorsque l'on additionne le réactif de Grignard à  $-78^\circ\text{C}$ , la vinylcyclopropylamine est obtenue avec un bon rendement de 65%. Alors que la réaction à température ambiante ne donne que des traces du produit désiré.

Les expériences de Cha destinées à établir « l'échelle de réactivité » des titanacyclopropanes pour différents dérivés d'acides, nous a amené à vouloir déterminer la place des nitriles dans cette échelle. Pour cela, des expériences croisées ont été réalisées. D'un côté, un mélange contenant un nitrile et un ester a été mis en réaction avec un titanacyclopropane. De l'autre côté, le titanacyclopropane est additionné sur un mélange constitué d'un nitrile et d'un amide (schéma 57).<sup>54</sup>

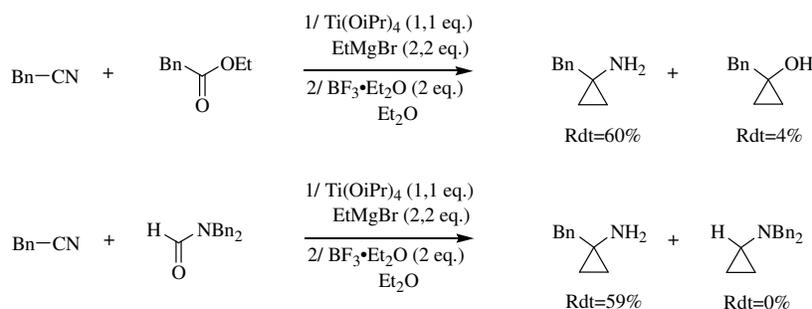


Schéma 57

Ces expériences montrent que le complexe généré réagit très préférentiellement avec la fonction nitrile. Cette chimiosélectivité remarquable a été ensuite exploitée en synthèse. Des réactions tandem permettent de transformer des cyanoesters en dérivés azaspiraniques (schéma 58).<sup>54</sup>

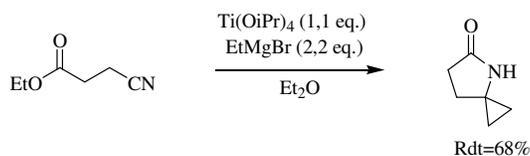


Schéma 58

La fonction nitrile du substrat réagit avec le complexe de titane pour donner une cyclopropylamine intermédiaire. L'amine ainsi formée réagit avec la fonction ester pour donner le lactame correspondant. Les expériences de Cha avaient montré que la fonction ester est plus réactive que les différents dérivés d'acides testés tels que les amides, anhydrides ou carbonates. Ainsi, les nitriles sont, à l'heure où ces lignes sont écrites, les dérivés d'acide les plus réactifs vis-à-vis des complexes oléfiniques du titane.

## Conclusion.

La réaction de Kulinkovich a été développée selon différents aspects :

- L'aspect synthèse de produits bicycliques précurseurs d'analogues de produits naturels en utilisant la réaction de cyclopropanation intramoléculaire d'esters insaturés.
- L'aspect synthèse de cyclopropanols par couplage intermoléculaire entre un ester et un alcène.
- Enfin l'aspect catalyse asymétrique qui montre que cette réaction peut être réalisée avec une quantité substoechiométrique d'un complexe de titane chiral.

D'une manière analogue, la réaction de transformation des amides en cyclopropylamines tertiaires a pu montrer un potentiel synthétique équivalent.

Par contre, la réaction avec les nitriles présentait, au début de ma thèse, un stade de développement moins avancé. Nous voudrions donc, au cours de ce manuscrit, présenter les avancées effectuées ces trois dernières années. Nous présenterons, dans un premier temps, les résultats obtenus concernant la mise en place de réactions de cyclopropanation intramoléculaire de nitriles insaturés et intermoléculaire de couplage entre un nitrile et un alcène. Ensuite, nous présenterons les premières expériences visant à mettre au point une version catalytique asymétrique de synthèse de cyclopropylamines primaires à partir de nitriles. Enfin, nous verrons que cette réaction peut être utilisée en chimie organique fine afin de synthétiser des molécules d'intérêt biologique.

## Références.

- [1] Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
- [2] Takeda, T.; Tsubouchi, A. *Modern Carbonyl Oléfination* **2004**, Wiley-VCH, 151-159.
- [3] Hartley, R.C.; McKiernan, G.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *54*, 2763-2793.
- [4] Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442-2469.
- [5] Hill, J.E.; Fanwick, P.E.; Rothwell, I.P. *Organometallics* **1992**, *11*, 1771-1773.
- [6] Cohen, S.A.; Auburn, P.R.; Bercaw, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1136-1143.
- [7] Steigerwald, M.L.; Goddard III, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5027-5035.
- [8] Goddard III, W.A.; Dunning, Jr.; Hunt, W.J.; Hay, P.J. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 368-376.
- [9] Cohen, S.A.; Auburn, P.R.; Bercaw, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1136-1143.
- [10] (a) McDermott, J.X.; Wilson, M.E.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6529-6536 ; (b) Carter, C.A.G.; Greidanus, G.; Chen, J.-X.; Stryker, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8872-8873.
- [11] Dawoodi, Z.; Green, M.L.H.; Mtetwa, V.S.B.; Prout, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 802-803.
- [12] Brookhart, M.; Green, M.L.H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395-408.
- [13] Okamoto, S.; Kasatkin, A.; Zubaidha, P.K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2208-2216.
- [14] (a) Kulinkovich, O.G.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A.; Prityskaya, T.S. *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244-2245 ; (b) *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, *25*, 2027-2028.
- [15] (a) Kulinkovich, O.G.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A.; Savchenko, A.I.; Prityskaya, T.S. *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 294-298 ; (b) *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, *27*, 250-253.
- [16] (a) Kulinkovich, O.G.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A. *Synthesis* **1991**, 234 ; (b) Kulinkovich, O.G.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A.; Savchenko, A.I. *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 1428-1430 ; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, *27*, 1249-1251.
- [17] Kulinkovich, O.G. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1715.
- [18] Wu, Y.-D.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5777-5786.
- [19] (a) de Meijere, A.; Kozhushkov, S.I.; Spaeth, T.; Zefirov, N.S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 502-505 ; (b) de Meijere, A.; Kozhushkov, S.I.; Späth, T. *Org. Synth.* **2000**, *78*, 142-147.
- [20] (a) Zefirov, N.S.; Kozhushkov, S.I.; Ugrak, B.I.; Lukin, K.A.; Kokoreva, O.V.; Yufit, D.S.; Struchkov, Yu, T.; Zoellner, S.; Boese, R.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*,

- 701-708 ; (b) Lukin, K.A.; Kozhushkov, S.I.; Andrievsky, A.A.; Ugrak, B.I.; Zefirov, N.S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6176-6179.
- [21] Denmark, S.E.; Marcin, L.R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1675-1686.
- [22] Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A.; Kulinkovich, O.G. *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 1431-1433 ; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, *27*, 1251-1253.
- [23] Kulinkovich, O.G.; Masalov, N.V.; Tyvorskii, V.I.; De Kimpe, N.; Keppens, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1095-1096.
- [24] (a) Vasilevskii, D.A.; Sviridov, S.V.; Kulinkovich, O.G. *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 2132-2134 ; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, *27*, 1885-1887 ; (b) Achmatowiz, B.; Jankowski, P.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5589-5592.
- [25] Lee, J.; Kim, H.J.; Cha, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4198-4199.
- [26] Corey, E.J.; Rao, S.A.; Noe, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345-9346.
- [27] Kulinkovich, O.G.; Savchenko, A.I.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A. *Mendeleev Commun.* **1993**, 230-231.
- [28] (a) Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 6079-6082 ; (b) Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *11*, 1849-1852.
- [29] Lee, J.; Kang, C.H.; Kim, H.; Cha, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 291-292.
- [30] Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6079-6082.
- [31] Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2666-2668.
- [32] Epstein, O.L.; Savchenko, A.I.; Kulinkovich, O.G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5935-5938.
- [33] Lee, J.; Kim, H.; Cha, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4198-4199.
- [34] Cho, S.Y.; Lee, J.; Lammi, R.K.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8235-8236.
- [35] Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2557-2560.
- [36] Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6217-6222.
- [37] Casey, C.P.; Strotman, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1699-1704.
- [38] (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 491-492 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 413-414 ; (b) Williams, C.M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3699-3702 ; (c) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kuznetsov, M.A.; Rademacher, P.; Boese, R.; Haumann, T.; Traetteberg, M.; Schleyer, P.V.R.; Zywiets, T.; Jiao, H.; Merstetter, P.; Gerson, F. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2582-2585 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2430-2433 ; (d) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Gerson, F.; Merstetter, P.; Haselbach, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6951-6959.

- [39] (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. *Synlett* **1997**, 111-114 ; (b) Winsel, H.; Gazizova, V.; Kulinkovich, O.G.; Pavlov, V.; de Meijere, A. *Synlett* **1999**, 1999-2003.
- [40] (a) Lee, J.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1584-1585 ; (b) U, J.S.; Lee, J.; Cha, J.K. *Tetrahedron. Lett.* **1997**, *38*, 5233-5236.
- [41] Ouhamou, N.; Six, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3007-3009.
- [42] (a) Brighty, K.E. WO patent 91/02526, **1991** ; EU Patent 413455, **1991** ; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 232216 ; (b) US Patent 5,164,402, **1992** ; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 117227 ; (c) Brighty, K.E.; Castaldi, M.J. *Synlett* **1996**, 1097-1099 ; (d) Vilsmaier, E.; Goerz, T. *Synthesis* **1998**, 739-744 ; (e) Norris, T.; Braish, T.F.; Butters, M.; de Vries, K.M.; Hawkins, J.M.; Massett, S.S.; Rose, P.R.; Santafianos, D.; Sklavounos, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1615-1622.
- [43] 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*, 3789-3801.
- [44] (a) Gensini, M.; Kozhuchkov, S.I.; Yufit, D.S.; Howard, J.A.K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499-2507 ; (b) Gensini, M.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 785-790 ; (c) Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593-6600.
- [45] (a) Cho, S.Y.; Lee, J.; Lammi, R.K.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1998**, *62*, 8235-8236 ; (b) Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631-635.
- [46] Lee, J.; Kim, Y.G.; Bae, J.G.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4878-4879.
- [47] Cho, S.Y.; Lee, J.; Lammi, R.K.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8235-8236.
- [48] Lee, J.; Ha, J.D.; Cha, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8127-8128.
- [49] (a) Sung, M.J.; Lee, C.-W.; Cha, J.K. *Synlett* **1999**, *5*, 561-562 ; (b) Ollero, L.; Mentink, G.; Rutjes, F.P.J.T.; Speckamp, W.N.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, *9*, 1331-1334 ; (c) Kim, S.-H.; Kim, S.-I.; Lai, S.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6771-6775 ; (d) Kim, S.-H.; Park, Y.; Choo, H.; Cha, J.K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6657-6660 ; (e) Santra, S.; Masalov, N.; Epstein, O.L.; Cha, J.K. *Org. Lett.* sous presse.
- [50] Kim, S.-H.; Cha, J.K. *Synthesis* **2000**, *14*, 2113-2116.
- [51] Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792-1793.
- [52] Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1792-1793.
- [53] Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7133-7136.
- [54] Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2003**, 265-267.



## **Chapitre 2.**

*Réactions des nitriles avec un complexe oléfinique de titane obtenu par échange de ligands.*



## I. Synthèse de cyclopropylamines bicycliques à partir de nitriles insaturés.

### I.1. Introduction.

Une méthode de synthèse de cyclopropylamines a été récemment découverte au laboratoire. Celle-ci s'effectue à partir de nitriles et de réactifs de Grignard en présence d'isopropoxytitanane (schéma 60, chapitre 1 § II.4).

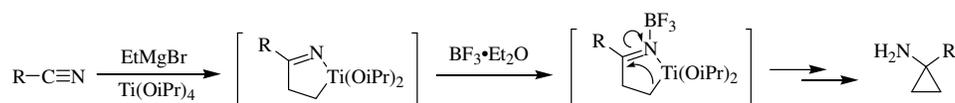


Schéma 60

Ces dernières années, une méthodologie basée sur l'échange de ligands a permis de générer des titanacyclopropanes à partir d'isopropoxytitanane et d'alcènes. Les réactions de Kulinkovich et de de Meijere ont ainsi permis la synthèse de cyclopropanols et de cyclopropylamines bicycliques par cyclopropanation intramoléculaire d'esters et d'amides porteurs d'une insaturation (chapitre 1, § II.1.b pour Kulinkovich et § II.2 pour de Meijere).

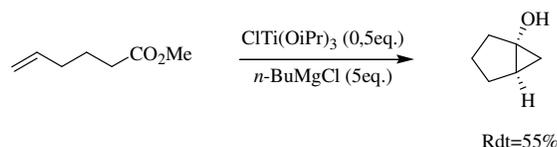


Schéma 61

L'addition du réactif de Grignard sur le complexe de titane conduit à un complexe oléfinique de titane. Le ligand oléfinique s'échange alors avec la double liaison carbone/carbone du substrat pour ensuite réagir avec l'ester ou l'amide. Ainsi, les réactions de Kulinkovich et de Meijere sont compatibles avec les réactions d'échange de ligands.

Ce chapitre est consacré à l'étude de la réaction analogue avec les nitriles. L'objectif est, dans un premier temps, de réaliser la réaction de cyclopropanation intramoléculaire à partir d'un nitrile porteur d'une insaturation (schéma 62) pour tenter, dans une seconde partie, de généraliser la méthode au couplage intermoléculaire entre un alcène et un nitrile.

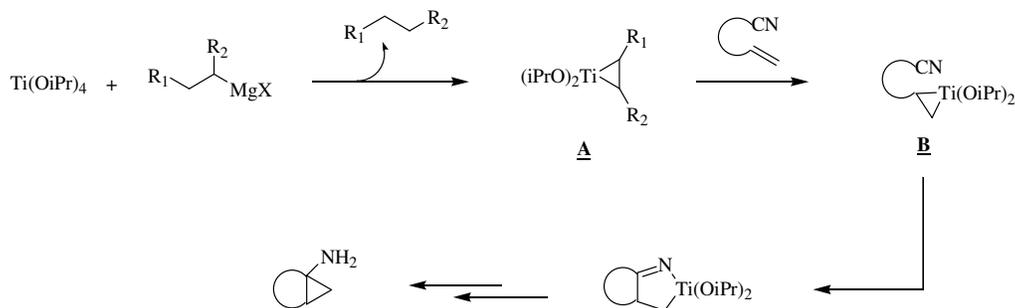


Schéma 62

Il s'agira donc de trouver un organomagnésien approprié qui conduira à un titanacyclopropane intermédiaire **A** capable d'échanger son ligand alcène avec la double liaison carbone/carbone avant de réagir avec la triple liaison carbone/azote du nitrile et ainsi donner **B**.

## I.2. Résultats et discussion.

Dans une première partie, ce chapitre est destiné à présenter les résultats obtenus quand à la mise au point de conditions expérimentales permettant d'effectuer la cyclopropanation intramoléculaire de nitriles insaturés. Ensuite, dans une seconde et une troisième partie, nous présenterons les différents résultats de tentative de couplage intermoléculaire entre un nitrile et un alcène.

### I.2.a. Mise au point des conditions expérimentales.

La formation de cyclopropanols et de cyclopropylamines peut être effectuée respectivement à partir d'esters, d'amides et d'alcène, en présence d'un complexe de titane et d'un organomagnésien particulier. Différents réactifs de Grignard ont pu être utilisés ; tandis que  $\text{EtMgBr}$ ,  $\text{iPrMgCl}$  et  $n\text{-BuMgBr}$  sont d'une portée limitée (cyclopropanation d'esters et d'amides insaturés), les réactifs de Grignard cycliques tels que  $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$  et  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  permettent la formation de cyclopropanes à partir d'un alcène et d'un ester ou un amide de façon intermoléculaire.

Ces différents organomagnésiens seront donc testés avec le substrat **2** qui est un nitrile  $\omega$ -insaturé. Les nitriles possédant une insaturation sont des substrats relativement faciles d'accès. La plupart ont été synthétisés selon un même protocole (schéma 63).

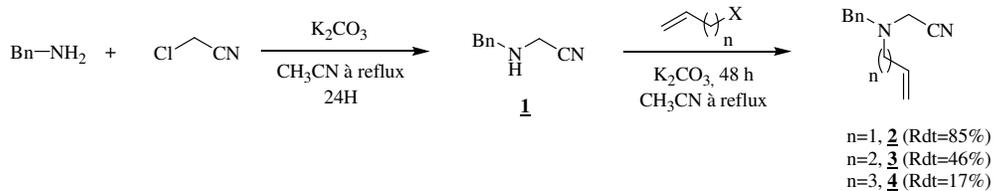


Schéma 63

Dans un premier temps, la benzylamine est mise en réaction avec l' $\alpha$ -chloroacétonitrile pour former l'amine secondaire **1** correspondante. Ensuite, cette amine secondaire est substituée, dans les mêmes conditions, par l'alcène halogéné approprié pour former le nitrile insaturé attendu.

Le nitrile **2** peut réagir avec le titanacyclopropane, formé au préalable, selon deux possibilités : avec la fonction nitrile (voie 1) ou avec la double liaison carbone/carbone du substrat (voie 2). Ces deux possibilités conduisent à deux produits bien distincts (schéma 64).

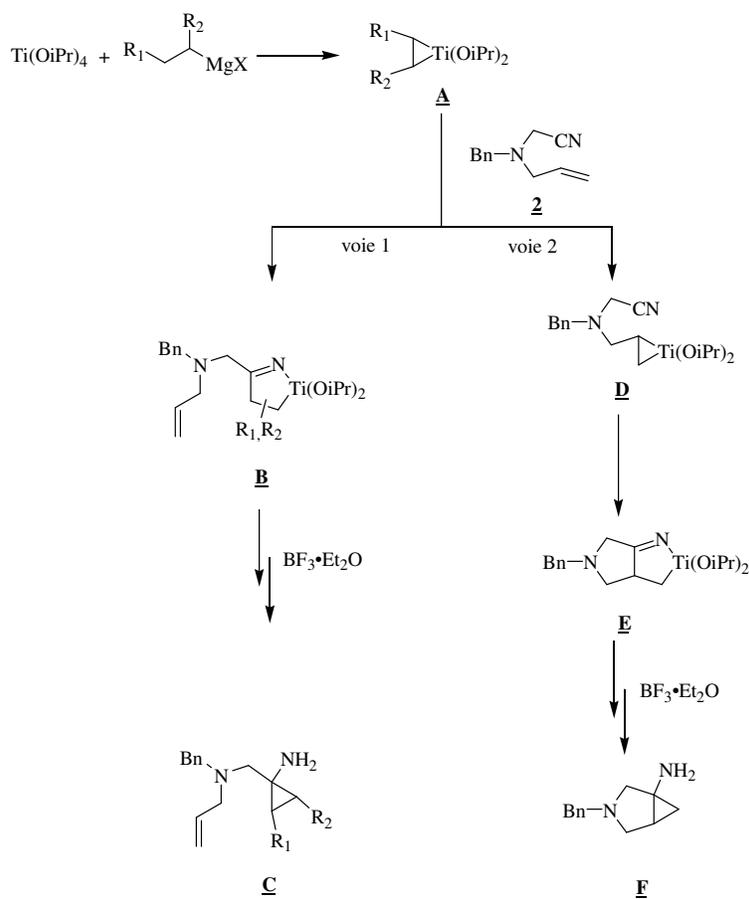
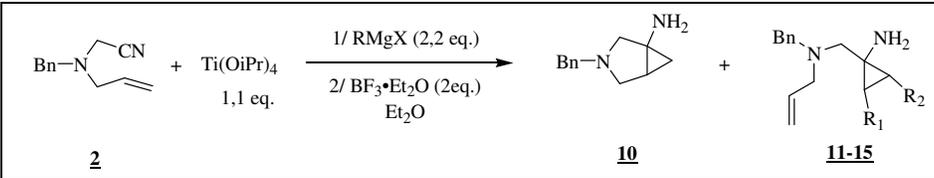
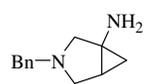
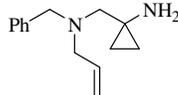
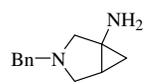
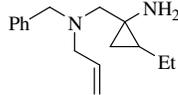
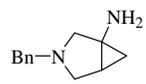
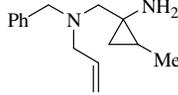


Schéma 64

Suivant la voie 1, un produit de réaction directe **C** (sans échange de ligands préalable) serait formé, avec le fragment cyclopropane constitué des carbones du nitrile et de l'organomagnésien. Selon la voie 2, le produit de réaction indirecte **F** (avec échange de ligands préalable) désiré serait formé avec la fonction nitrile et la double liaison du substrat ayant réagi ensemble pour donner la cyclopropylamine. Afin de déterminer les titanacyclopropanes les plus adaptés pour la réaction d'échange de ligands, nous avons décidé de tester les cinq organomagnésiens précités selon un même protocole. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1.

			
Entrée	Réactif de Grignard utilisé	Rendement global (en %)	Proportion des produits obtenus
1	EtMgBr	60	 <b>10</b> (-)  <b>11</b> (100%)
2	<i>n</i> -BuMgBr	67	 <b>10</b> (16%)  <b>12a,b</b> (84%)
3	<i>i</i> PrMgCl	61	 <b>10</b> (22%)  <b>13a,b</b> (78%)

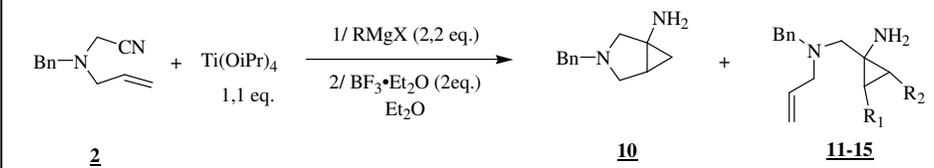
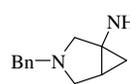
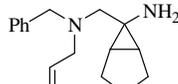
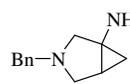
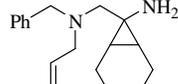
				
4	<i>c</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> MgCl	60	 <b>10</b> (17%)	 <b>14a,b</b> (83%)
5	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> MgCl	69	 <b>10</b> (98%)	 <b>G</b> (<2%)

Tableau 1

L'utilisation du bromure d'éthylmagnésium ne nous permet pas d'obtenir la cyclopropylamine bicyclique désirée, seul le produit de réaction directe **10** est observé (entrée 1). Avec *n*-BuMgBr (entrée 2) ou *i*PrMgCl (entrée 3), qui sont des organomagnésiens plus encombrants, on observe le produit **10** mais en quantité très minoritaire par rapport aux produits **12a,b** et **13a,b**. Les réactifs de Grignard acycliques ne permettent donc pas de synthétiser, dans ces conditions, la cyclopropylamine bicyclique attendue avec un bon rendement. Ces résultats sont relativement inattendus puisque dans les cas des esters et des amides insaturés les organomagnésiens utilisés ont permis d'obtenir les bicycles désirés.

Les titanacyclopropane 1,2-disubstitués, formés par addition d'un organomagnésien cyclique sur l'isopropoxytitan, sont très contraints stériquement et donc plus adaptés pour réaliser la réaction d'échange de ligand. L'utilisation du chlorure de cyclopentylmagnésium conduit également à un mélange entre les produits **10** et **14a,b** (entrée 4). En fait, seul le chlorure de cyclohexylmagnésium permet d'obtenir presque exclusivement la cyclopropylamine désirée avec un bon rendement (entrée 5).

Ainsi, une différence importante de réactivité apparaît entre les nitriles insaturés d'un côté et les esters et amides insaturés de l'autre. Dans les réactions de Kulinkovich et de de Meijere, l'utilisation d'organomagnésiens acycliques permet d'obtenir le produit de cyclopropanation intramoléculaire avec un bon rendement. Les organomagnésiens cycliques permettent de réaliser les réactions de couplage de façon intermoléculaire entre un alcène et un dérivé d'acide. Alors

qu'avec les nitriles insaturés, seul le bromure de cyclohexylmagnésium peut être utilisé afin de réaliser la réaction de cyclopropanation intramoléculaire.

Cette observation peut s'expliquer de différentes manières ; il y a d'abord la réactivité de la fonction nitrile à prendre en compte. Les intermédiaires titanacyclopropanes réagissent préférentiellement avec un nitrile par rapport à un ester ou un amide (voir chapitre 1 § II.4). Cette réactivité peut être expliquée par l'affinité du titane vis-à-vis des électrons. Il est connu que les complexes oléfiques du titane (II) échangent très rapidement l'alcène qui leur est ligandé avec une triple liaison carbone/carbone dans des réactions de cyclisation d'enyne ou de diynes.<sup>55</sup>

Ensuite, il faut prendre en compte la réactivité de l'organomagnésien utilisé. Ollivier et son équipe, dans le but de comparer les réactifs de Grignard cycliques, ont tenté de synthétiser des cyclopropanols 1,2-disubstitués par des carbocycles de différentes tailles en utilisant les organomagnésiens correspondants (schéma 64).<sup>56</sup>

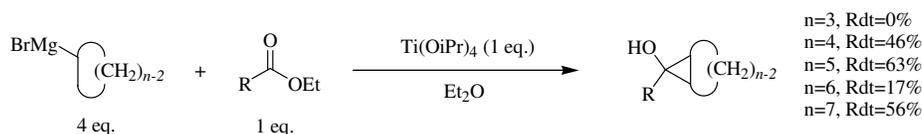


Schéma 64

Les résultats montrent que quand n=4, 5 ou 7, le cyclopropanol est obtenu avec des rendements allant de 46 à 63%. Par contre, le produit avec n=3 n'a pas pu être obtenu et, dans le cas du bromure de cyclohexylmagnésium, le cyclopropanol correspondant n'est obtenu qu'avec 17% de rendement. Ainsi, on peut dire que la réactivité de cet organomagnésien est différente de celle des autres magnésiens cycliques. Au laboratoire, nous n'avons, pour notre part, jamais observé la cyclopropylamine **G** fusionnée avec un cyclohexane. Dans une publication de 2001, l'équipe du professeur Szymoniak rapporte que la réaction du 2-benzyloxyacétonitrile avec *c*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>MgCl conduit à la cyclopropylamine désirée (schéma 65).<sup>53</sup>

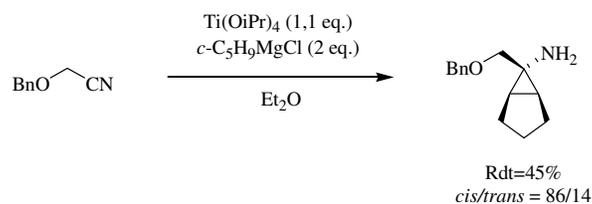


Schéma 65

Dans les mêmes conditions, l'utilisation de chlorure de cyclohexylmagnésium n'a pas permis de conduire à la cyclopropylamine attendue. Ainsi, les organomagnésiens  $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$  et  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  montrent une importante différence de réactivité dont l'origine est encore non élucidée.

Après avoir déterminé le réactif de Grignard le plus adapté à la réaction de transformation des nitriles insaturés en cyclopropylamines bicycliques, nous avons cherché à tester l'utilité de l'acide de Lewis ajouté en fin de réaction. Nous savons que, lors de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines, l'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  est nécessaire afin d'induire la contraction du métallacycle (schéma 66).

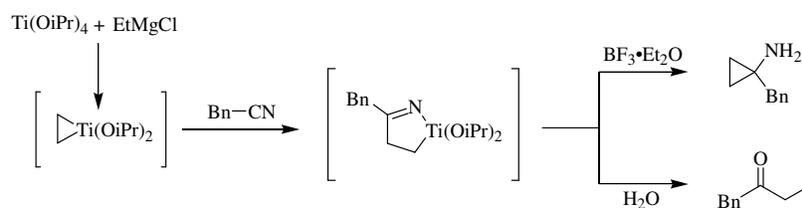


Schéma 66

Le nitrile **2** a donc été mis en réaction avec le chlorure de cyclohexylmagnésium en présence de tétraisopropoxytitané dans l'éther. Après une heure, la réaction est hydrolysée (schéma 67).

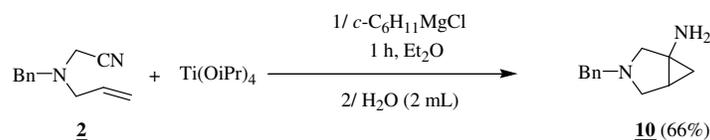


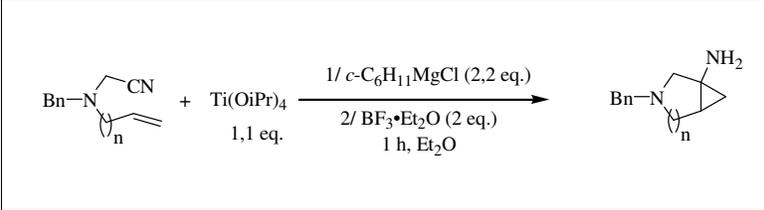
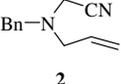
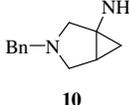
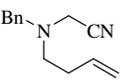
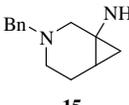
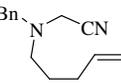
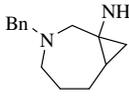
Schéma 67

Nous avons constaté que la réaction de cyclopropanation a eu lieu même sans  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  avec une légère chute de rendement : de 69% à 66%. On peut imaginer qu'un effet conformationnel est à l'origine de la cyclisation spontanée observée.

Après l'optimisation des conditions expérimentales, nous avons étudié la cyclopropanation intramoléculaire de différents nitriles insaturés de manière à déterminer l'étendue de la méthode.

I.2.b. Etendue de la réaction de transformation des nitriles insaturés en cyclopropylamines bicycliques.

Lorsque nous avons mis au point la réaction, nous avons réalisé la synthèse d'un composé bicyclique (composé **10**, tableau 1). Celui-ci est une cyclopropylamine bicyclique contenant aminocycle dont la taille est définie par le substrat utilisé. Il nous a semblé intéressant de chercher d'abord à déterminer jusqu'à quelle taille de cycle la méthodologie est applicable. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

			
Entrée	Nitrile	Produit	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	 <b>2</b>	 <b>10</b>	69(66)
2	 <b>3</b>	 <b>15</b>	60(11)
3	 <b>4</b>	 <b>16</b>	27

a : Les rendements indiqués entre parenthèse ont été obtenus sans l'addition de BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O.

Tableau 2

Les résultats montrent que la cyclopropylamine bicyclique contenant le fragment pyrrolidine **10** est obtenue avec un bon rendement avec ou sans addition d'acide de Lewis (entrée 1). Dans le cas du composé **15**, le rendement est correct lorsque l'on additionne BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (60%) mais il chute considérablement (11%) sans acide de Lewis (entrée 2). Enfin, la cyclopropylamine **16** a pu être obtenue à l'aide de cette méthode mais avec un rendement faible (entrée 3).

Nous avons alors cherché à remplacer le groupement benzyle par un groupe allyle (schéma 68).

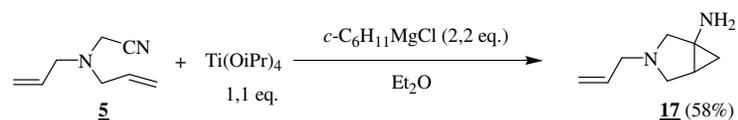


Schéma 68

Le substrat utilisé conduit à la cyclopropylamine **17** avec un rendement de 67% lorsque l'on ajoute un acide de Lewis et de 58% sans BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O. Ceci montre que la réaction tolère une double liaison supplémentaire. Ceci permet d'envisager la fonctionnalisation ultérieure du produit.

La transformation classique des nitriles en cyclopropylamines exhibe habituellement une diastéréosélectivité moyenne. Il nous a donc semblé important de déterminer si ces systèmes ne permettaient pas d'envisager des synthèses de cyclopropylamines avec de bons excès diastéréoisomériques. Pour cela, nous avons synthétisé différents substrats racémiques possédant un carbone asymétrique. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

Entrée	Nitrile	Produits	Rendement (%) <sup>a</sup>
1		  (2,6 : 1)	67(59)
2		  (2 : 1)	62(58)
3		  (1 : 1)	62(36)

a : Les rendements indiqués entre parenthèse ont été obtenus sans l'addition de BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O.

Tableau 3

Les résultats montrent que la diastéréosélectivité de la réaction n'est pas bonne. L'éloignement du carbone asymétrique présent sur le substrat par rapport aux carbones où la réaction opère, conduit à une diminution de la diastéréosélectivité (entrée 1/entrée 2/entrée 3). Il est à noter ici la formation possible de bicycles entièrement carbonés (entrée 2).

Afin de terminer cette étude, nous avons décidé de réaliser la synthèse d'un nitrile insaturé dont la double liaison carbone/carbone est 1,1-disubstitué (schéma 69).

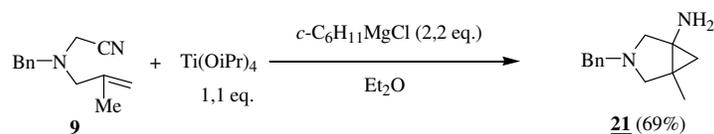


Schéma 69

Le produit est obtenu avec 69% de rendement avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  et 62% sans acide de Lewis. Il est important de noter que le produit est synthétisé sans diminution du rendement par rapport à une double liaison monosubstituée et que ceci constitue, à notre connaissance, le premier exemple d'insertion d'une double liaison 1,1-disubstituée dans une réaction de cyclopropanation intramoléculaire effectuée par le titane.

Pendant la réalisation de cette étude, une publication de l'équipe du professeur de Meijere est parue. Dans ce travail, est rapportée la synthèse de la cyclopropylamine **10**, à partir du nitrile **2**. Les résultats obtenus sont cependant sensiblement différents puisque l'équipe du professeur de Meijere rapporte que des nitriles insaturés n'ont permis d'obtenir le produit **10** qu'avec un rendement moyen (schéma 70).<sup>57</sup>

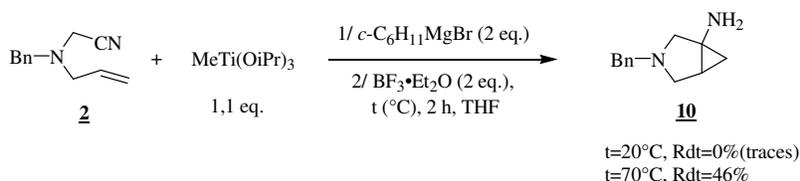


Schéma 70

Avec les conditions opératoires présentées schéma 70, la cyclopropylamine bicyclique est obtenue avec un rendement de 46% lorsque l'addition de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  est suivie d'un chauffage à 70°C. En l'absence de chauffage, uniquement des traces du produit **10** sont observées.

Nous avons alors cherché à déterminer quels facteurs peuvent expliquer la perte de réactivité rencontrée avec les conditions opératoires utilisées par de Meijere.

Dans cette publication, l'équipe de de Meijere effectue ses réactions dans le THF. Nous nous sommes aperçu que le titanacyclopropane, généré par addition d'un équivalent de bromure de cyclohexylmagnésium sur le méthyltriisopropoxytitane, se forme moins efficacement dans le THF que dans l'éther. Ceci peut expliquer pourquoi de Meijere et ses collaborateurs sont contraints d'effectuer leurs manipulations à 70°C.

De plus, la réaction est effectuée avec un excès d'organomagnésien. En effet, lors des réactions de Kulinkovich et de de Meijere, un excès de réactif de Grignard est souvent utilisé. Or, avec la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines, l'utilisation d'un large excès d'organomagnésien nuit au rendement (schéma 53, chapitre 1, § II.4).

Les réactions destinées à confirmer ces hypothèses sont actuellement en cours.

### I.3. Conclusion.

Dans les réactions de Kulinkovich, la cyclopropanation d'esters porteurs d'une insaturation a pu être réalisée en utilisant des réactifs de Grignard acycliques tels que *n*-BuMgBr ou *i*PrMgBr.

La réaction de cyclopropanation de nitriles porteurs d'une insaturation n'a pu être effectuée que par l'utilisation du bromure de cyclohexylmagnésium. Ceci peut être expliqué par le fait que les nitriles ont une plus grande réactivité vis-à-vis des titanacyclopropanes que les esters (schéma 57, chapitre 1, § II.4).

Des cyclopropylamines bicycliques avec des carbocycles ou des hétérocycles à cinq ou six chaînons ont pu être obtenues. La diastéréosélectivité observée lors de ces transformations est faible.

Le fait que la réaction nécessite obligatoirement l'utilisation du bromure de cyclohexylmagnésium, est de mauvais augure quand à la mise en place d'une réaction plus globale de couplage entre un alcène et un nitrile. Ceci sera l'objet du prochain paragraphe.

## II. Synthèse de cyclopropylamines à partir de nitriles et d'alcènes.

Les recherches présentées dans le chapitre précédent ont permis de mettre au point une version intramoléculaire de la cyclopropanation de nitriles porteurs d'une insaturation. Ce succès nous a encouragé à tenter de mettre au point une méthode plus générale de couplage entre un nitrile et un alcène (schéma 72).

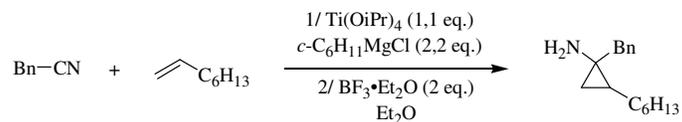


Schéma 72

Les premiers essais ont été effectués avec le phénylacétonitrile, l'octène et le chlorure de cyclohexylmagnésium en présence de tétraisopropoxytitan. L'analyse du spectre RMN du produit brut montre qu'il n'y a pas eu de formation de dérivés de cyclopropanes et que le nitrile a pourtant été consommé. La cyclopropylamine issue du couplage entre l'octène et le phénylacétonitrile ne peut donc pas être obtenue avec cette méthode. Avec les esters, l'équipe du professeur Cha avait pu obtenir le produit de couplage entre l'acétate d'éthyle et l'hexène (schéma 73).<sup>33</sup>

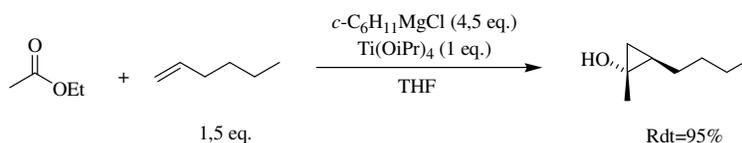


Schéma 73

On sait que les nitriles exhibent une plus grande affinité vis-à-vis des titanacyclopropanes que les esters (voir chapitre 1 § II.4). Il est donc probable que le titanacyclopropane réagisse avec la triple liaison azote/carbone du nitrile avant l'alcène. Les travaux de Sato et son équipe, relative à l'utilisation du couple de réactif Ti(OiPr)<sub>4</sub>/2iPrMgCl (voir chapitre 1 § I.2.b.2 et § I.2.c.1), nous ont amené à imaginer une solution alternative consistant en la préformation du complexe de titane à basse température (schéma 74) de façon à favoriser l'échange de ligands avant l'ajout du nitrile.

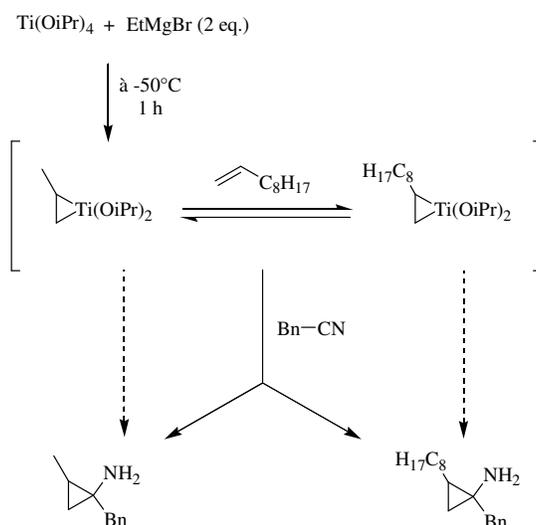


Schéma 74

La réaction, présentée ci-dessus, a été réalisée et les produits séparés par chromatographie sur gel de silice (schéma 75).

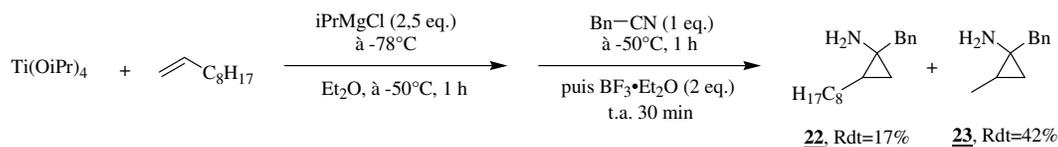


Schéma 75

La méthode utilisée permet donc d'obtenir la cyclopropylamine issue du couplage entre le nitrile et l'alcène. Seulement, on s'aperçoit que la réaction d'échange de ligands n'a pas été complète ; on récupère 42% du produit **23** de réaction directe (sans échange de ligands préalable) entre le nitrile et l'organomagnésien.

Afin de s'affranchir de ce problème, il est connu que des alcènes riches en électrons permettent d'effectuer des réactions d'échange de ligands totales avec le couple de réactifs Ti(OiPr)<sub>4</sub>/2iPrMgCl. Nous avons donc décidé d'utiliser des alcènes riches en électrons tels que le vinyltriméthylsilane,<sup>35,36</sup> le vinyltributylstannane<sup>45</sup> ou encore des diènes.<sup>58</sup> Nous avons, dans un premier temps, opté pour l'utilisation d'un diène : l'isoprène (schéma 76).

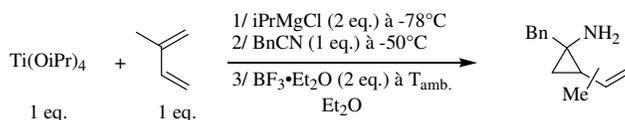


Schéma 76

Cette réaction ne nous a pas permis d'obtenir la vinylcyclopropylamine désirée. Par contre, la RMN du produit brut montre la présence d'un produit inattendu. Après analyse, nous avons pu déterminer qu'il s'agissait d'une cyclopenténylamine : la 1-benzyl-3-méthyl-cyclopent-3-énylamine.



Cette cyclopenténylamine a été obtenue, dans ces conditions, avec un rendement de 20%. Ce résultat nous a conduit à étudier plus avant les conditions permettant la formation de ce composé. Ce travail fera l'objet du paragraphe suivant.

### III. Utilisation des complexes de titane pour la synthèse de cyclopenténylamines à partir de nitriles.

#### III.1. Introduction.

L'origine de ce travail est d'étudier la possibilité d'effectuer une réaction de cyclopropanation intermoléculaire entre un diène et un nitrile. Les travaux du professeur de Meijere montrent qu'il est possible de faire réagir un diène et un amide tertiaire pour former une vinylcyclopropylamine tertiaire (schéma 77).<sup>43, 58</sup>

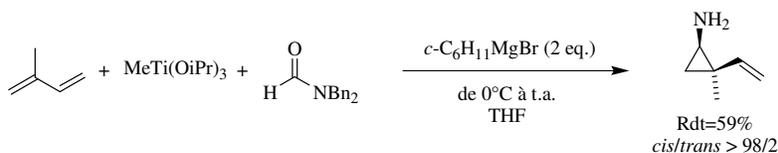


Schéma 77

D'une manière analogue, on peut imaginer la réaction entre un diène et un nitrile pour donner une cyclopropylamine primaire présentant un bras vinylique (schéma 78).



Schéma 78

Nous avons décidé de tester, selon un même protocole différentes réactions d'échange de ligands afin de déterminer la plus adaptée à la réaction de cyclopropanation des nitriles (schéma 79).

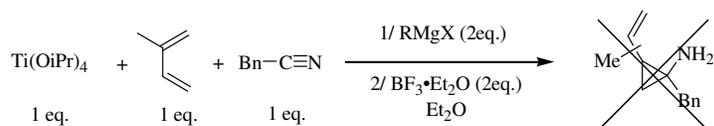


Schéma 79

Nous avons constaté que, quel que soit le réactif de Grignard utilisé (*c*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>MgCl, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>MgCl ou *i*PrMgCl), la vinylcyclopropylamine attendue n'a pas été obtenue. Avec le bromure de cyclohexylmagnésium ou de cyclopentylmagnésium, on obtient un brut inextricable où aucun produit ne se détache vraiment du spectre RMN. Par contre, avec le chlorure d'isopropylmagnésium, nous n'avons obtenu que la cyclopropylamine issue du couplage directe entre le nitrile et l'organomagnésien (schéma 80).

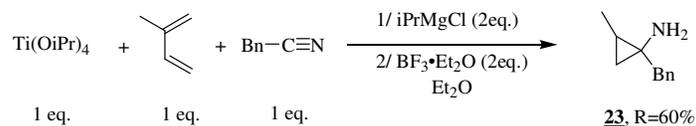


Schéma 80

La réaction, qui est présentée sur le schéma 80, a été réalisée à température ambiante. Le chlorure d'isopropylmagnésium présente la particularité de former avec le tétraisopropoxytitané un dialkyltitané qui  $\beta$ -fragmente à basse température : vers  $-60^{\circ}\text{C}$  selon la littérature. Nous avons donc décidé de refaire la réaction présentée ci-dessus en additionnant l'organomagnésien à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis en laissant le milieu réactionnel revenir à température ambiante afin de tenter de favoriser

l'échange de ligand. Mais, là encore, nous obtenons très proprement le produit **23** de réaction directe avec un rendement de 60% et aucune trace de la vinylcyclopropylamine désirée. Nous avons alors imaginé que la présence du nitrile dans le milieu réactionnel, au début de la réaction, pourrait empêcher l'échange de ligand d'avoir lieu. Ainsi, nous avons décidé d'ajouter le phénylacétonitrile seulement au cours de la remontée en température (à -50°C) (schéma 81).

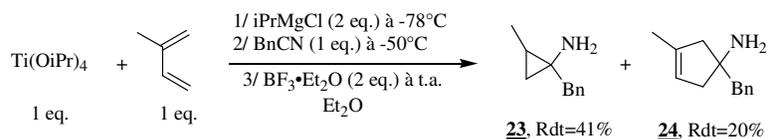


Schéma 81

Cette méthodologie nous a permis d'observer le produit issu du couplage entre le nitrile et le diène. Celui-ci n'est pas la vinylcyclopropylamine attendue mais une cyclopenténylamine.

Ainsi, il s'agira au cours de cette partie de présenter, en premier, un bref rappel bibliographique de la synthèse et de la réactivité des intermédiaires vinyltitanacyclopropanes (ou titanacyclopentènes). Ensuite, nous étudierons la réaction de formation des cyclopenténylamines sous différents aspects ; d'abord l'optimisation des conditions opératoires, ensuite l'utilisation de nitriles et de diènes variés et enfin nous proposerons une hypothèse mécanistique pour cette réaction.

### III.2. Les complexes de titane type titanacyclopentène.

Les complexes de titane où le métal est ligandé à un diène sont, tout comme les titanacyclopropanes (chapitre 1, § I.2.a), des complexes qui peuvent être décrits selon plusieurs représentations acceptables. Ce phénomène ne provient pas de la résonance électronique, toutefois, nous le décrirons comme tel pour des raisons de clarté d'écriture.

Généralement, les complexes type  $\pi$ -diène adoptent une conformation *s-cis* dont le premier exemple a été décrit par Roelen et son équipe en 1937.<sup>59</sup> Ils ont ainsi montré que le complexe (butadiène)Fe(CO)<sub>3</sub> adopte une forme « demi sandwich » (schéma 82).

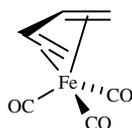


Schéma 82

Seulement, ce type de liaison est décrit d'une façon plus correcte lorsque l'on fait apparaître les formes limites (schéma 83).

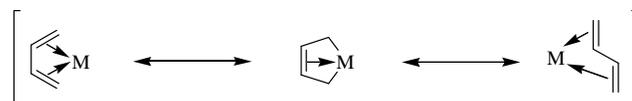


Schéma 83

Nous écartons la représentation *s-trans* puisque très peu de complexes ont pu être décrit avec cette coordination.

Comme nous l'avons déjà vu avec les titanacyclopropanes, les métaux de transition de la partie gauche de la classification périodique des éléments ont tendance à engager les électrons de leur orbitale *d* occupée dans des liaisons de type rétro-donation. C'est pourquoi, ces complexes sont généralement représentés comme des métallacyclopentènes. Ainsi, nous dessinerons au cours de ce chapitre les complexes de titane type  $\pi$ -diène par des titanacyclopentènes en gardant à l'esprit l'existence des représentations vinylmétallacyclopropanes (schéma 84).

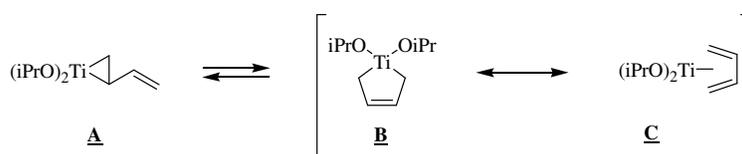


Schéma 84

Ces différentes structures permettent d'appréhender les possibilités synthétiques de ce type de complexes : Les structures **A** et **B** suggèrent la possibilité d'engager ces complexes dans des réactions d'extension de cycle via, par exemple, une réaction d'insertion alors que la forme **C** pourrait permettre d'effectuer des réactions d'échange de ligands.

Il existe trois façons générales de générer des titanacyclopentènes : par  $\beta$ -fragmentation à partir de réactifs de Grignard homoallyliques, par échange de ligand et enfin par transmétallation. Ces trois méthodes seront présentées, ici, de manière relativement succincte.

### III.2.a. Formation des titanacyclopentènes par réaction de $\beta$ -fragmentation.

Cette méthodologie conduit directement au complexe attendu. Elle nécessite la formation au préalable d'un réactif de Grignard homoallylique (schéma 85).

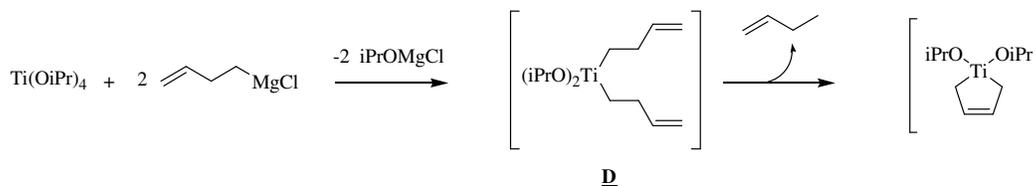


Schéma 85

Lorsque l'on fait réagir du tétraisopropoxytitanate avec deux équivalents d'un organomagnésien homoallylique, on forme le diorganotitane correspondant **D** par transmétallation. Celui-ci va ensuite subir une réaction de  $\beta$ -fragmentation pour former le complexe désiré. La méthode de formation par  $\beta$ -fragmentation offre l'avantage d'avoir directement le complexe attendu mais il n'est en revanche pas possible de substituer le réactif de Grignard à loisir. Du point de vue manipulateur, un problème s'ajoute puisque la réaction de  $\beta$ -élimination a lieu à des températures différentes en fonction du dialkyltitane **D** généré.

### III.2.b. Formation des titanacyclopentènes par réaction d'échange de ligands.

Les complexes oléfiniques de titane peuvent s'écrire sous deux formes (chapitre 1 § I.2.a) : une forme titanacyclopropane et une forme  $\pi$ -alcène. Il est donc possible d'échanger cet alcène avec un diène selon une réaction équilibrée (schéma 86).

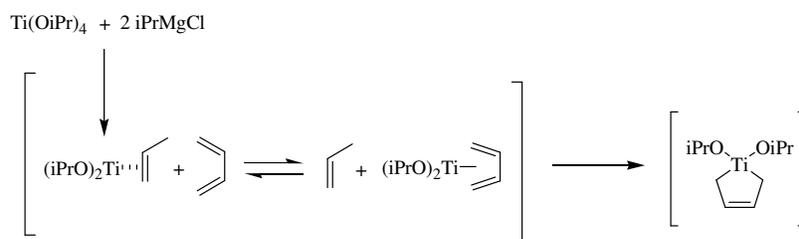


Schéma 86

La réaction d'échange est présentée avec le complexe obtenu par addition de deux chlorures d'isopropylmagnésium sur l'isopropoxytitanate. Ceci n'est pas fortuit car le dialkyltitane qui découle de cette réaction est connu pour  $\beta$ -fragmenter dès  $-60^\circ\text{C}$ . Ceci permet de réaliser la réaction d'échange entre l'alcène et le diène de manière douce à basse température. Cette méthode a pour avantage de donner accès à bon nombres d'intermédiaires titanacyclopentènes en utilisant des diènes différemment substitués. En revanche, effectuer une réaction d'échange de ligand

implique des difficultés pratiques telle que la nécessité de maintenir des températures basses pendant de très longues durées.

### III.2.c. Formation des titanacyclopentènes par réaction de transmétallation.

A notre connaissance, il n'existe pas encore d'exemple de formation de titanacyclopentène par transmétallation. Le titane et le zirconium sont des éléments du même groupe (IV). Nous présenterons donc ici un exemple de formation de zirconacyclopentène obtenu par transmétallation à partir d'un oligomère de magnésium.

Lorsque l'on fait réagir un alcène, qui possède deux atomes de métaux en position un et quatre, avec un complexe de zirconium, on forme après transmétallation le zirconacyclopentène attendu (schéma 87).<sup>60</sup>

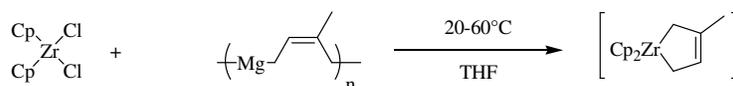


Schéma 87

Cette méthode peut paraître plus fastidieuse que les deux citées précédemment mais elle a permis d'isoler le zirconacyclopentène synthétisé et donc de déterminer les propriétés spectrales de ces complexes. Le schéma ci-dessus présente la réaction avec le magnésium mais celle-ci peut aussi être réalisée avec le lithium ou encore le sodium.

Après avoir passé en revue succinctement les différentes voies d'accès aux titanacyclopentènes, étudions maintenant leurs utilisations en synthèse organique.

### III.2.d. Réactivité des complexes de titane type titanacyclopentène.

Les diisopropoxytitanacyclopentènes sont des complexes qui ont été signalés récemment dans la littérature.<sup>61,62,58</sup> Ces publications montrent la possibilité de faire réagir ces espèces avec des nitriles, des aldéhydes, des esters et des cétones. Cependant, les produits obtenus à la fin de ces réactions, sont non-cycliques. En fait, ces transformations sont formellement des additions nucléophiles d'un carbone lié au titane vers un centre électrophile que constitue la triple liaison carbone/azote du nitrile ou encore la double liaison carbone-oxygène des autres réactifs.

Goeke et ses collaborateurs ont mis au point en 2004 une réaction de formation de cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée à partir d'un nitrile et d'un complexe de titane du type titanacyclopentène (schéma 88).<sup>61</sup>

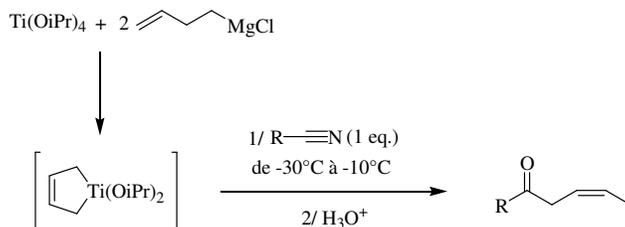


Schéma 88

Dans un premier temps, il y a formation du titanacyclopentène par  $\beta$ -fragmentation. A ce niveau, l'addition d'un nitrile du type RCN où R est un groupement alkyle, conduit à l'insertion de la triple liaison au sein du titanacyclopentène pour donner le métallacycle **E** dont l'hydrolyse en milieu acide permet d'obtenir la cétone  $\beta$ -insaturée désirée (schéma 89).

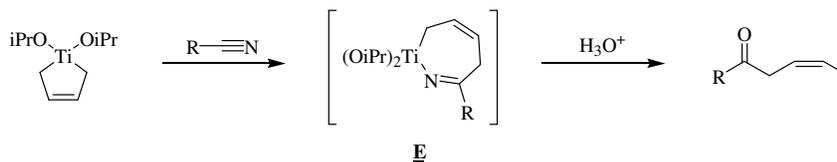


Schéma 89

Goeke réalise aussi ses réactions avec des cétones à la place des nitriles pour former les diols homoallyliques correspondants (schéma 90).

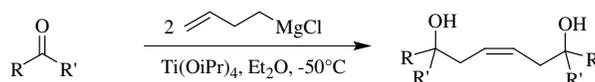


Schéma 90

Ainsi ce travail montre la possibilité de faire réagir les titanacyclopentènes avec des nitriles et des cétones dans des réactions de type extension de cycle via l'insertion de la triple liaison CN ou de la double liaison CO.

En 2003, Sato et ses collaborateurs ont préparé et utilisé des titanacyclopentènes fonctionnalisés.<sup>62</sup> La réaction de ces espèces avec des aldéhydes permet d'obtenir les alcools avec une bonne diastéréosélectivité (schéma 91).

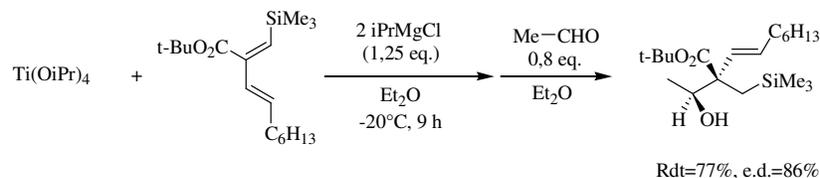


Schéma 91

La réactivité des titanacyclopentènes, ici, est différente par rapport aux travaux de Goeke. En effet, le produit provient de l'addition nucléophile du carbone en position 2 sur le titanacyclopentène (carbone au pied de la fonction ester) sur l'aldéhyde. Une hypothèse mécanistique a pu être formulée (schéma 92).

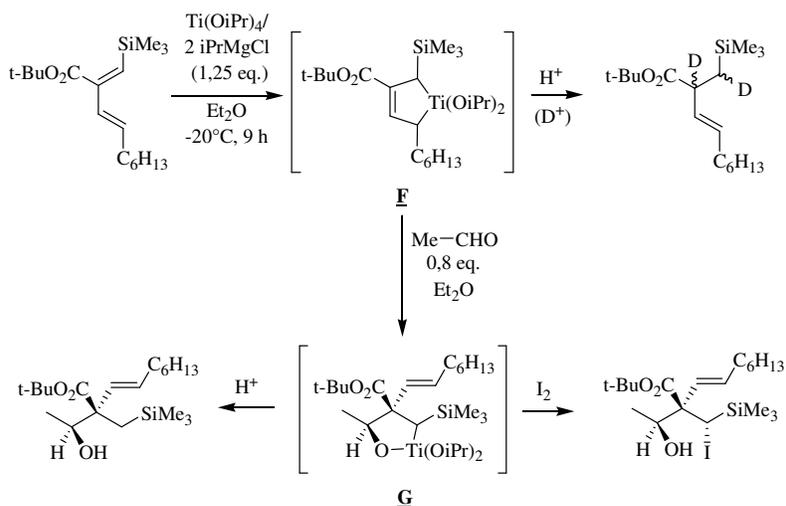


Schéma 92

Le complexe **F** est formé par échange de ligand entre le propène et les deux doubles liaisons carbone/carbone du substrat. La présence de cet intermédiaire est prouvée par hydrogénolyse et deutérololyse : l'obtention unique de l'isomère (E) donne une indication quant à la structure du complexe **F**. Ensuite l'addition d'un aldéhyde conduit à une réaction d'addition nucléophile sur le carbonyle du substrat pour donner l'intermédiaire **G**. L'iodonolyse effectuée, étant presque complètement diastéréosélective, permet de soutenir l'hypothèse de la présence de **G** mais aussi de créer un troisième centre asymétrique au cours de la même transformation.

Ces travaux ont aussi été réalisés avec des esters afin d'obtenir les cétones correspondantes avec des rendements tout à fait corrects et un contrôle presque total de la configuration de la double liaison engendrée. Une remarque importante, consécutive à ces résultats, est la possibilité d'utiliser les titanacyclopentènes dans des réactions de chimie organique fine où le but est la formation de carbones asymétriques. Cette formation est stéréocontrôlée par le titane qui permet la présence de systèmes contraints où l'une des approches possibles des réactifs est très largement favorisée.

Dans cette même publication, Sato indique pour la première fois la synthèse et la réactivité d'un titanacyclopentène substitué sur la double liaison par un groupement silylé (schéma 93).

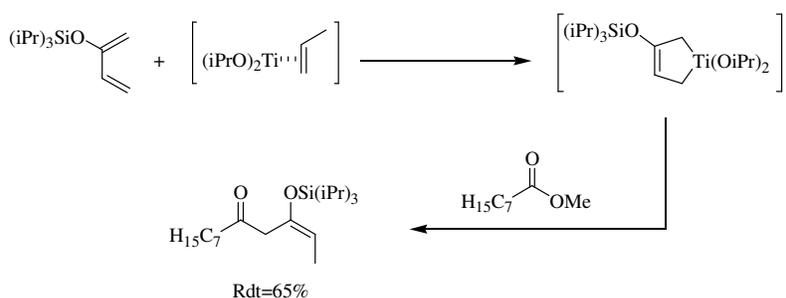


Schéma 93

La cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée (E) est ainsi obtenue avec un rendement de 65% sans traces de l'isomère (Z). Il est important de noter, ici, que la réactivité du titanacyclopentène formé est cette fois en accord avec les travaux de Goeke : l'addition nucléophile a lieu à partir d'un carbone en position  $\alpha$  par rapport au titane.

De Meijere et ses collaborateurs ont, quand à eux, mis en réaction des titanacyclopentènes et des amides.<sup>58</sup> Ce laboratoire est reconnu en partie pour ses travaux concernant les réactions type Kulinkovich avec les amides (chapitre 1 § 2.2) qui offrent la possibilité d'accéder à des cyclopropylamines tertiaires. Ces chercheurs ont observés que les titanacyclopentènes et les amides réagissent pour former des vinylcyclopropylamines tertiaires (schéma 94).

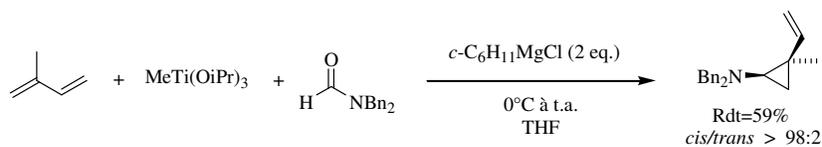


Schéma 94

La réaction pose un problème mécanistique puisque la vinylcyclopropylamine obtenue est la plus contrainte stériquement. Dans sa publication, De Meijere explique que des calculs de niveau B3LYP/6-311+G\*\*/HF/3-21G permettent d'émettre l'hypothèse d'un mécanisme de type : état de transition à six centres entre le formamide et le complexe vinyltitanacyclopropane **H**. Cela aboutirait à la formation d'un oxatitanacycloheptène **K** qui pourrait soit directement soit en passant par l'autre intermédiaire **L** donner la cyclopropylamine observée (schéma 95). Bien sûr, ceci n'étant qu'une hypothèse, le schéma 95 ci-dessous montre les différents chemins réactionnels capables d'expliquer la régiosélectivité observée.

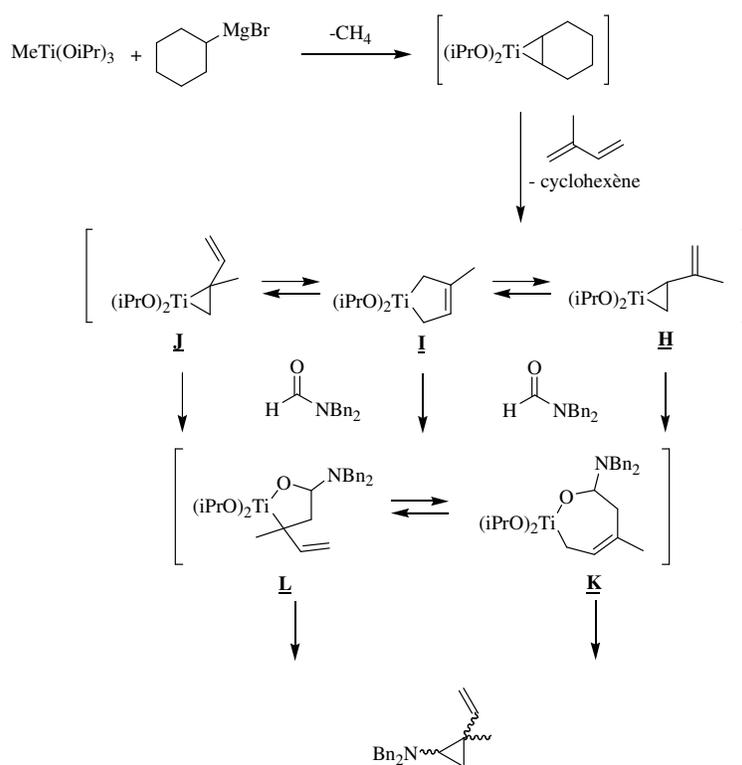


Schéma 95

Ce travail est très intéressant car il fait apparaître la réactivité des titanacyclopentènes vis à vis des formamides mais aussi il soulève un problème qui, à l'heure où ces lignes sont écrites, est encore méconnu : l'état de « l'équilibre » entre le titanacyclopentène et les vinyltitanacyclopropanes (schéma 95 : l'équilibre **H**, **I** et **J**).

Dans cette publication, une hypothèse quand à la formation du complexe **K** est formulée. Celle-ci repose sur une réaction de type métalloène (schéma 96).

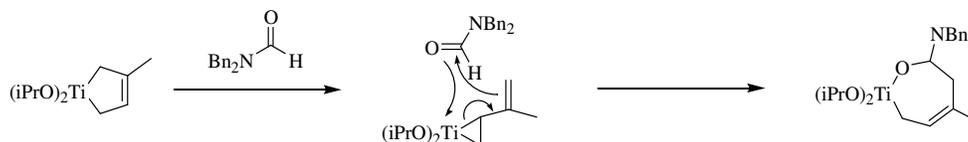


Schéma 96

Cette hypothèse permet d'expliquer la régiochimie de la cyclopropylamine obtenue. Les publications présentées dans ce paragraphe sont les plus proches des préoccupations de notre laboratoire. En effet, le complexe de titane soupçonné de réaliser les réactions présentées dans ce chapitre est de type titanacyclopentène avec deux ligands isopropyles. Or, nous pensons que l'espèce réactive capable de former les cyclopenténylamines est de même nature, bien qu'aucune de ces publications ne décrivent l'obtention de carbocycles à cinq chaînons.

### III.3. Résultats et discussion.

#### III.3.a. Mise au point des conditions expérimentales.

Je rappelle que lorsque l'on fait réagir un nitrile et un diène en présence d'isopropoxytitane avec du chlorure d'isopropylmagnésium, on obtient un mélange de cyclopropylamine et de cyclopenténylamine (schéma 97).

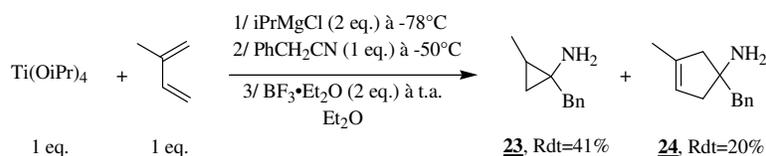


Schéma 97

Nous avons décidé d'étudier les paramètres réactionnels permettant de favoriser la formation de la cyclopenténylamine. Dans un premier temps, l'influence de la température d'addition du nitrile sera déterminée. Pour cela, le chlorure d'isopropylmagnésium sera additionné sur un mélange contenant l'isoprène et l'isopropoxytitane à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Ensuite, la température du milieu réactionnel est remontée doucement jusque température ambiante. L'addition du phénylacétonitrile est réalisée au cours de cette remontée en température. Deux équivalents d'isoprène sont utilisés afin de favoriser la réaction d'échange de ligand (schéma 98).

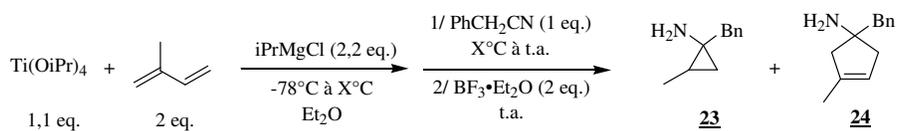


Schéma 98

La réaction présentée schéma 98 a été réalisée en ajoutant le nitrile à différentes températures (entre  $-60^\circ\text{C}$  à  $-10^\circ\text{C}$ ) au cours de la remontée en température. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

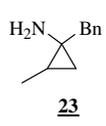
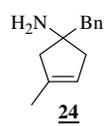
X( $^\circ\text{C}$ )	 23	 24	Rendement Global (%)
-60	100	-	54
-50	66	34	55
-40	44	56	59
-30	19	81	59
-20	-	100	61
-10		100	42
0		100	32

Tableau 1

Ainsi, on s'aperçoit que le rapport entre **23** et **24** évolue en faveur de la cyclopenténylamine de  $-50^\circ\text{C}$  à  $-30^\circ\text{C}$  jusqu'à la formation exclusive de la cyclopenténylamine à  $-20^\circ\text{C}$ . Ensuite, on observe à partir de  $-10^\circ\text{C}$  une chute du rendement de la réaction.

Ces résultats nous donnent un aperçu de l'équilibre ou de l'avancement de la réaction d'échange de ligand. En effet, on peut soupçonner que c'est l'équilibre entre les complexes de titane qui gouverne la proportion des produits obtenus. L'intermédiaire titanacyclopropane **M** conduirait à la cyclopropylamine et le titanacyclopentène **N** à la cyclopenténylamine (schéma 99).

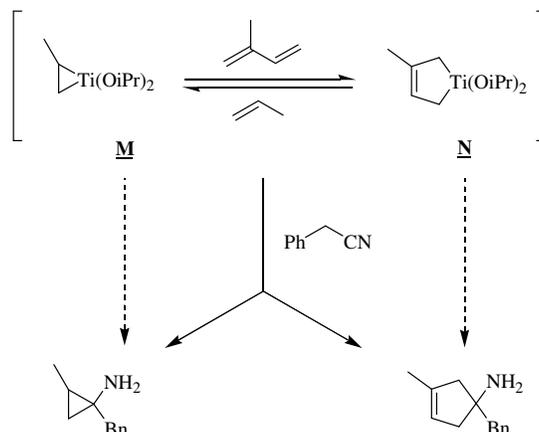


Schéma 99

On peut déduire de ces résultats qu'à  $-20^{\circ}\text{C}$ , il n'y a plus de titanacyclopropane **M** dans le milieu réactionnel. Soit l'équilibre titanacyclopropane/titanacyclopentène est complètement déplacé vers la formation du métallacycle à cinq chaînons ou alors, à cette température, le titanacyclopropane n'est plus stable et se détruit. De la même manière, à partir de  $-10^{\circ}\text{C}$ , une chute de rendement est observée. Celle-ci peut être expliquée par la non stabilité du titanacyclopentène qui, à cette température ( $-10^{\circ}\text{C}$ ), se détruit.

De façon habituelle, nous avons ensuite cherché à montrer l'utilité de l'acide de Lewis au cours de cette transformation. Nous savons que, lors de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines, l'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  est nécessaire afin d'induire la contraction du métallacycle (schéma 100).

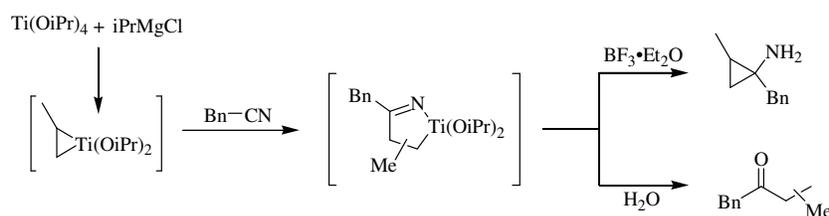


Schéma 100

L'intermédiaire réactionnel de la formation de la cyclopenténylamine réagirait-il de la même manière ? Pour le savoir, nous avons envisagé de réaliser la réaction en remplaçant le traitement avec un acide de Lewis par une simple hydrolyse (schéma 101).

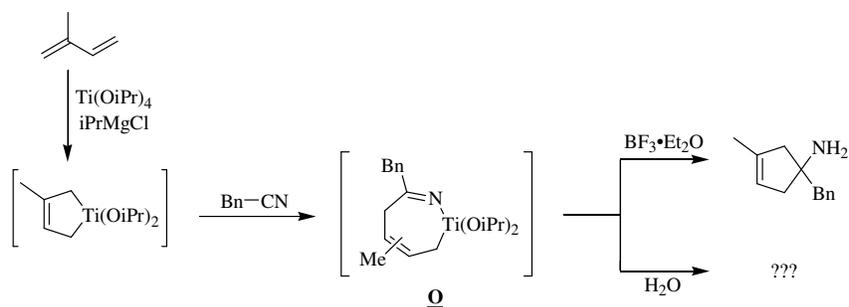


Schéma 101

La réaction a été réalisée selon le protocole suivant ; addition de chlorure d'isopropylmagnésium (2,2 eq.) sur un mélange de tétraisopropoxytitanium (1,1 eq.) et d'isoprène (2 eq.) à  $-78^{\circ}\text{C}$  suivie d'un ajout de phénylacétonitrile (1 eq.) à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Ensuite, nous avons terminé la réaction par une hydrolyse à température ambiante à la place d'une addition de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Nous avons alors observé la formation exclusive de la cyclopenténylamine avec un rendement identique à celui observé lorsque l'on ajoute l'acide de Lewis en fin de réaction. Ainsi, la contraction de l'azatitanacycloheptène **O** (schéma 101) se fait spontanément c'est-à-dire sans l'intervention d'un acide de Lewis

Avec les conditions réactionnelles optimisées (schéma 102), nous avons décidé de synthétiser différentes cyclopenténylamines afin d'étudier les possibilités et les limites de la réaction.

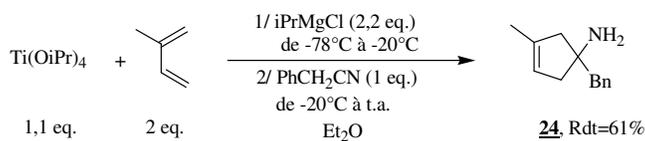


Schéma 102

### III.3.b. Etendue de la réaction de transformation des nitriles en cyclopenténylamines.

Nous avons décidé, dans un premier temps, d'étudier la tolérance de la réaction vis à vis des nitriles utilisés. Pour cela, nous avons réalisé la transformation à partir de différents nitriles commerciaux dans les conditions optimisées afin d'obtenir les cyclopenténylamines correspondantes. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 2.

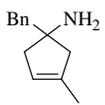
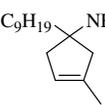
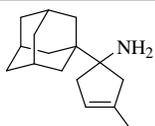
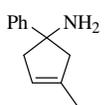
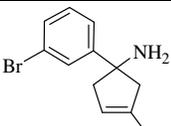
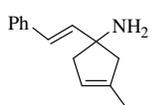
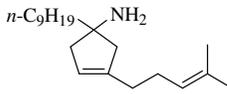
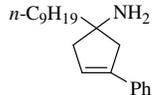
$\text{Ti}(\text{OiPr})_4 + \text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\begin{array}{l} 1/ \text{iPrMgCl (2,2 eq.)} \\ \text{de } -78^\circ\text{C à } -20^\circ\text{C} \\ 2/ \text{RCN (1 eq.)} \\ \text{de } -20^\circ\text{C à t.a.} \end{array}} \text{Cyclopentane ring with } \text{NH}_2 \text{ and } \text{R} \text{ substituents}$			
Entrée	R-CN	Produit	Rendement (%)
1	PhCH <sub>2</sub>	 <b>24</b>	61
2	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	 <b>25</b>	84
3	1-Adamantyl	 <b>26</b>	79
4	Ph	 <b>27</b>	74
5	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 <b>28</b>	66
6	CH=CH-Ph	 <b>29</b>	45

Tableau 2

La réaction s'avère compatible avec les alkylnitriles (entrée 1 et 2) même porteurs d'un groupement très encombrant (entrée 3), les nitriles aromatiques (entrée 4 et 5) et les nitriles  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés (entrée 6). Il est à noter que, dans ce dernier cas, le rendement observé est moins élevé.

Après avoir testé plusieurs nitriles, il nous a semblé important d'étudier la possibilité d'utiliser d'autres diènes que l'isoprène. Lors de l'étude précédente, nous avons constaté que le nitrile qui offre le meilleur rendement est le décanenitrile. Nous avons donc décidé de faire cette étude avec celui-ci. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.

$\text{Ti}(\text{OiPr})_4 \quad + \quad \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{array} \quad \xrightarrow[\text{de } -20^\circ\text{C à t.a., Et}_2\text{O}]{\begin{array}{c} \text{1/ iPrMgCl (2,2eq.)} \\ \text{de } -78^\circ\text{C à } -20^\circ\text{C} \\ \text{2/ } n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CN (1eq.)} \end{array}} \quad \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ n\text{-C}_9\text{H}_{19} \end{array}$ 1,1 eq.                      2 eq.				
Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit	Rendement (%)
1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCMe <sub>2</sub>	H	 <b>30</b>	77
2	Ph	H	 <b>31</b>	79
3	Me	Me	 <b>32</b>	63 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Les quantités de réactifs ont été multipliées par deux et la réaction maintenue 15 h à -20°C avant l'addition du nitrile.

Tableau 3

Les résultats montrent la tolérance de la réaction vis-à-vis des diènes 2-substitués. En effet, l'isoprène a pu être substitué sans difficulté par le myrcène (entrée 1) et par le 2-phénylbutadiène (entrée 2). L'utilisation de diènes 2,3-disubstitués a posé plus de problèmes puisqu'il a fallu modifier légèrement les conditions expérimentales de manière à obtenir la cyclopenténylamine désirée avec un bon rendement (entrée 3). Il est à noter que dans les conditions standard, on obtient le produit mais avec un rendement plus faible de 40% et du nitrile qui n'a pas réagi. Par contre, nous n'avons encore réussi jusqu'ici à réaliser la réaction avec des

diènes 1-substitués ou 1,4-disubstitués. En effet, des essais ont été fait avec le pentadiène et le 1,4-diphénylbutadiène qui n'ont à ce jour donnés aucun résultat.

Un résultat un peu à part lors de l'utilisation de diène 2-substitué est celui obtenu avec le 2-triméthylsilyloxybutadiène. En effet, nous avons constaté que le produit observé en fin de réaction n'était plus une cyclopenténylamine mais une cyclopentènone. Ceci peut s'expliquer par une réaction de désilylation et de déamination de la cyclopenténylamine **P** obtenue de manière intermédiaire (schéma 103).

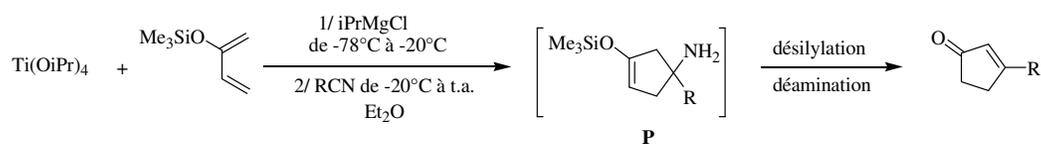


Schéma 103

La réaction permet donc d'obtenir très rapidement des cyclopentènone 3-substitués avec de bons rendements comme présenté dans le tableau 4.

Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	Ph	 <b>33</b>	75
2	Bn	 <b>34</b>	69

$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ + $\text{Me}_3\text{SiO}-\text{C}(\text{C}=\text{C})_2$ 1,1 eq.                      2 eq.		$\xrightarrow[2/ \text{RCN (1 eq.)}]{1/ \text{iPrMgCl (2,2 eq.)}} \text{de } -78^\circ\text{C} \text{ à } -20^\circ\text{C}$ $\text{de } -20^\circ\text{C} \text{ à t.a., Et}_2\text{O}$	
3	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}$	 <b>35</b>	62
4	$(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$	 <b>36</b>	54

Tableau 4

Enfin, il est à noter que cette transformation ne s'applique pas uniquement aux nitriles. Quelques essais ont permis de mettre en évidence la possibilité d'appliquer la réaction à la formation de cyclopenténols à partir d'esters (schéma 104).

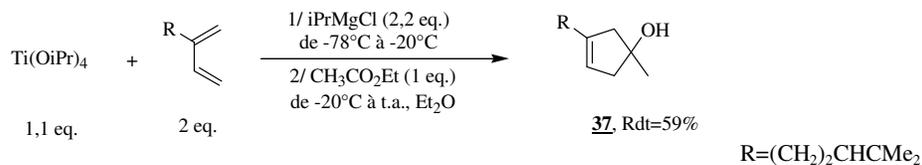


Schéma 104

Ce résultat offre des perspectives intéressantes quand à l'utilisation d'autres électrophiles en lieu et place des nitriles.

La réaction représente formellement le premier exemple de cycloaddition [4+1] induite par un métal de la colonne 4.

Dans une dernière partie, nous allons essayer de proposer une hypothèse mécanistique qui tient compte des résultats obtenus au laboratoire mais aussi des résultats observés dans la littérature.

### III.3.c. Hypothèse mécanistique.

Avant d'exposer le schéma mécanistique qui, selon nous, conduit des nitriles aux cyclopenténylamines ; il est important de présenter les résultats obtenus lors de tentatives réalisées afin de piéger un intermédiaire de la réaction. De l'eau a été ajouté à la réaction peu après l'introduction du nitrile pour obtenir le produit d'hydrolyse du métallacycle avant formation du cyclopentène (schéma 105).

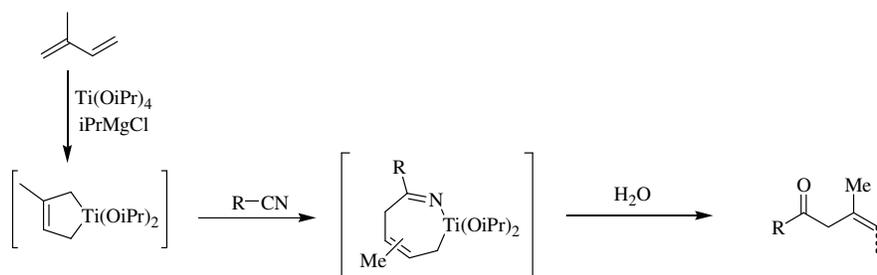


Schéma 105

L'obtention des cétones régioisomères permettra de déterminer si l'insertion du nitrile au sein du titanacyclopentène se fait préférentiellement du côté le moins encombré ou des deux côtés. Après avoir essayé différentes conditions expérimentales, nous sommes parvenus à obtenir la cétone (schéma 106).

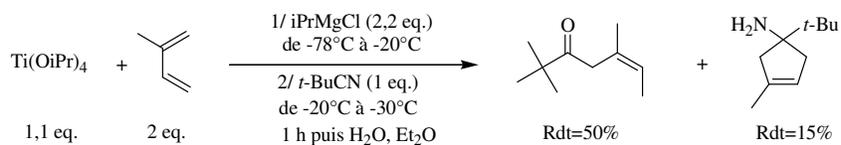


Schéma 106

Le résultat montre que la cétone obtenue provient de l'insertion de la triple liaison carbone/azote du nitrile du côté le plus encombré sur le métallacycle (schéma 107). Ce résultat est en accord avec les travaux de Sato présentés schéma 93 dans la partie bibliographique de ce paragraphe (chapitre 1 § III.2.d).

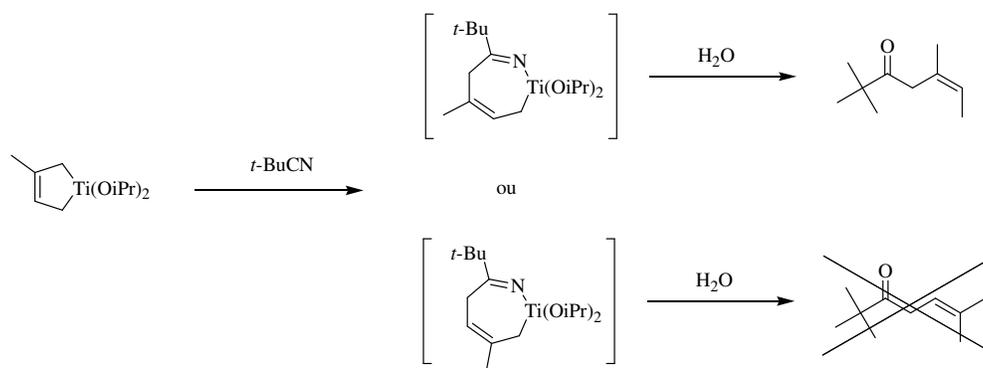


Schéma 107

Cette expérience a pu ensuite être complétée par l'obtention de la cétone deutériée analogue (schéma 108).

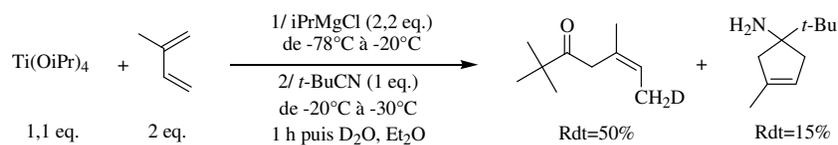


Schéma 108

Cette expérience prouve la présence d'une liaison titane/carbone à l'endroit de l'atome de deutérium ce qui soutient l'hypothèse d'un métallacycle intermédiaire.

Nous avons imaginé alors un mécanisme général permettant d'obtenir le métallacycle à sept chaînons susceptible de donner après cyclisation les cyclopenténylamines observées (schéma 109).

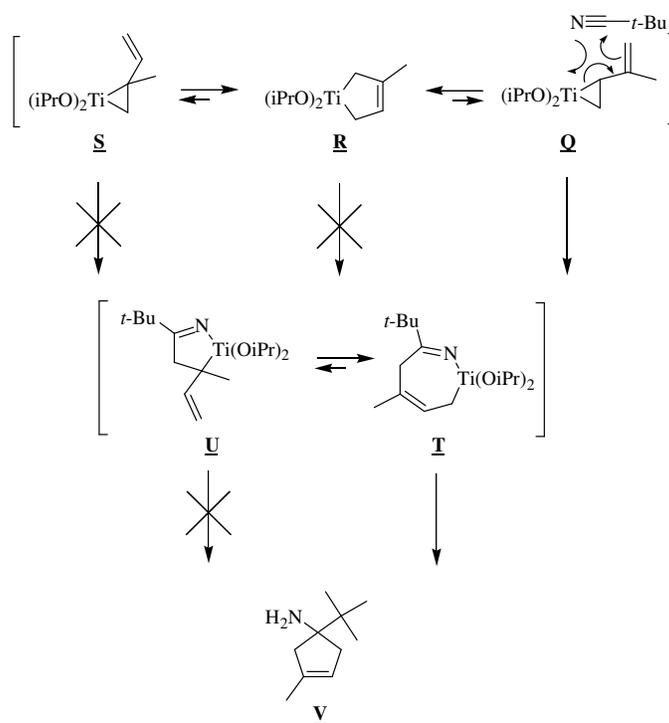


Schéma 109

Dans un premier temps l'échange de ligand du titanacyclopropane « parent » avec l'isoprène, doit conduire au titanacyclopentène **R** qui est probablement en équilibre avec les titanacyclopropanes **Q** et **S**. Le premier problème rencontré, lorsque l'on cherche à rationaliser la réaction de transformation des nitriles en cyclopenténylamines, est l'état de « l'équilibre » entre ces trois complexes (**Q**, **R** et **S**).

L'espèce organométallique qui conduit après introduction du nitrile à la cyclopenténylamine, est stable dans un bain froid à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tout ceci nous amène à penser que l'équilibre entre le titanacyclopentène et les deux vinyltitanacyclopropanes est déplacé en faveur du titanacyclopentène qui est une espèce plus stable.

Ensuite, on vient naturellement à imaginer que l'introduction du nitrile conduit à une réaction d'insertion de la triple liaison carbone/azote dans le titanacyclopentène pour donner un nouveau titanacycle à sept chaînons. Mais l'expérience d'hydrolyse a montré que, si il y a une réaction d'insertion de la triple liaison du nitrile, celle-ci se fait du côté le plus encombré stériquement sur le métallacycle. Cette explication ne s'avère pas très satisfaisante. C'est pourquoi, nous avons pensé que le titanacyclopentène joue le rôle d'un intermédiaire dormant.

Ce serait, en fait, un des vinyltitanacyclopropanes qui serait l'espèce réactive capable avec le nitrile de former des dérivés cyclopenténiques. Lorsque l'on considère la structure des vinyltitanacyclopropanes, on s'aperçoit que **S** est 1,1-disubstitué alors que **Q** est monosubstitué. Il

est donc justifié d'imaginer la réaction entre le vinyltitanacycloheptène monosubstitué et le nitrile pour donner l'azatitanacycloheptène précurseur de la cyclopenténylamine. Cette proposition est en accord avec les observations de l'équipe du professeur de Meijere (schéma 96, chapitre 2, § III.2.d) qui suggère la présence d'une réaction de type métalloène (schéma 110).

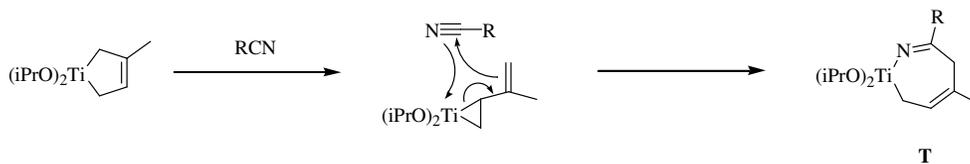


Schéma 110

L'espèce titanacycloheptène **T** pourrait ensuite, via une réaction de cyclisation, conduire au produit désiré.

Cette hypothèse permet d'expliquer pourquoi les diènes terminaux ne permettent pas d'effectuer la réaction puisque l'espèce dormante **X** est probablement moins stable (schéma 111).

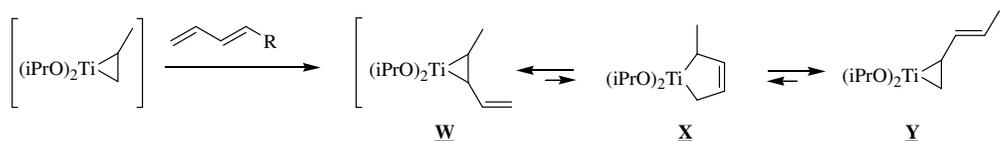


Schéma 111

Il reste, cependant, un point à éclaircir : comment expliquer que nous avons obtenu des cyclopenténylamines avec les nitriles tandis que les amides tertiaires conduisent aux vinylcyclopropylamines ? En fait, dans le cas des amides, l'intermédiaire **Z** pourrait s'ouvrir par délocalisation du doublet libre de l'azote pour donner le complexe ouvert (schéma 112).

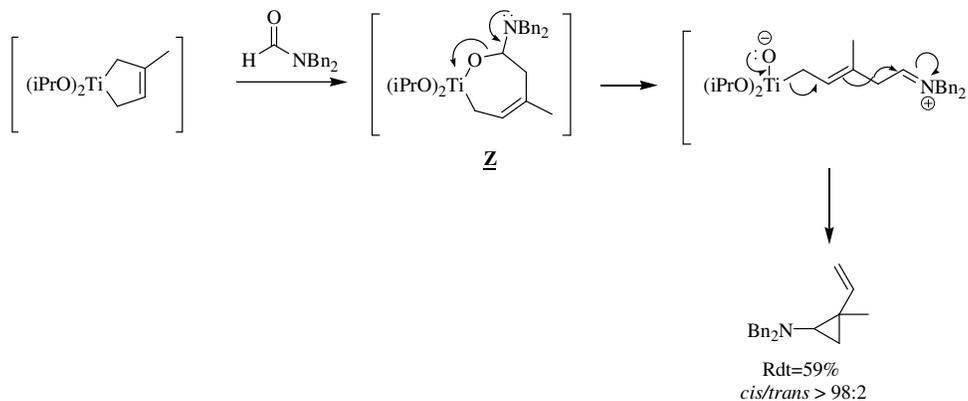


Schéma 112

L'intermédiaire ouvert évolue ensuite selon une réactivité de type allylique pour former le produit observé. La vinylocyclopropylamine ainsi obtenue est la plus contrainte stériquement.

### III.3.d. Conclusion.

Nous avons mis au point une nouvelle réaction conduisant à la formation de cyclopenténylamine à partir de nitriles et de 1,3-diènes. Différents nitriles peuvent être utilisés mais les diènes doivent être 1-substitués ou 1,2-disubstitués. Ce travail offre de nombreuses perspectives :

- Développer la réaction avec d'autres électrophiles tels que les esters, les carbonates ou encore des dérivés silylés ou phosphorylés.
- Aller plus loin dans les études mécanistiques afin d'affirmer ou de contredire ce que nous avons proposé.
- Etudier la possibilité de réaliser une version asymétrique en faisant réagir des diènes 2-substitué porteur d'une copule chirale (schéma 113)

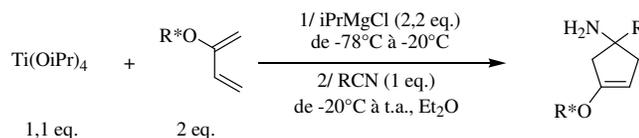


Schéma 113

Ce travail a donné lieu à une publication : Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2005**, 24, 3030-3032.

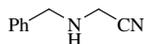
## Partie expérimentale.

### Généralités :

Toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère d'argon en utilisant une rampe argon/vide. Les solvants ont été utilisés anhydres et dégazés à l'argon. L'éther, le THF et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone. Les organomagnésiens ont été préparés de manière classique (RX (1 eq.) + Mg (1,2 eq.)), dans le THF ou l'éther, de sorte à obtenir une solution environ deux molaires. Ils ont été dosés selon : Lin, S.H.; Paquette, L.A. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.

Les points de fusion (F) ont été déterminés sur un appareil Büchi en tube capillaire et n'ont pas été corrigés. Sauf indication contraire, les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés à 250 MHz et à 62,5 MHz respectivement, sur un appareil Bruker AC250. Les spectres à 500 MHz (ou 125,8 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker DRX500. En RMN  $^1\text{H}$ , les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane ( $\delta = 0$  ppm) ou par rapport au résidu de solvant, généralement le chloroforme ( $\delta = 7,27$  ppm). En RMN  $^{13}\text{C}$ , les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,0$  ppm). Les constantes de couplages  $J$  sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est notée ainsi, s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), m (massif ou multiplet) et l (large). Les spectres infra rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Spectafilé IR<sup>TM</sup> Plus MIDAC, en phase pure (film) dans le cas des liquides ou en pastilles KBr dans le cas des solides. Les nombres d'ondes sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un appareil Q-TOF Micromasse à source électrospray. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse couplé masse Thermoquest Trace MS, par impact électronique (IE) ou par ionisation chimique (IC) à l'ammoniac. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un chromatographe Hewlett-Packard 6890 équipé d'un intégrateur modèle 3395 et d'une colonne DB-1 30m. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer modèle 241 (les concentrations sont exprimés en g/100 mL de solvant).

N-Benzylaminoacétonitrile (1) :

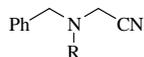


Produit 1

Dans un ballon de 50 mL équipé d'un réfrigérant, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit la benzylamine (5,45 mL, 50 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 g, 0,1 mol), le 2-chloroacétonitrile (4,75 mL, 75 mmol) et 20 mL d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures, traité avec 10 mL d'eau puis extrait à l'éther. Le brut est ensuite séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et enfin concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par distillation : Eb<sub>4mmHg</sub>=92°C. On obtient le nitrile 1 avec 58% de rendement.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,60 (sl, 1H, NH), 3,55 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>CN), 3,95 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>NH), 7,20-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). SM (IE) : 146 (M<sup>+</sup>, 5), 119 (45), 91 (100).

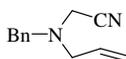
Mode opératoire général des réactions de fonctionnalisation de l'amine (1) :



Dans un ballon de 50 mL muni d'un réfrigérant, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, l'amine 1 (1,46 g, 10 mmol) est additionnée suivie d'un dérivé halogéné (10 mmol), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,02 g, 15 mmol) et de 20 mL d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 48 heures puis traité avec 10mL d'eau et enfin concentré à l'évaporateur rotatif.

(N-Allyl-N-benzyl-amino)acétonitrile (2) :

Le dérivé halogéné utilisé est le chlorure d'allyle (0,85 mL, 10 mmol), le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 90/10). Le produit 2 est obtenu avec un rendement de 85%.

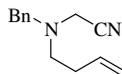


Produit 2

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3,25 (d, 2H,  $J = 6,5$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,46 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CN}$ ), 3,69 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,25 (dl, 1H,  $J = 10,2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,37 (dd, 1H,  $J = 17,2$  1,5,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,85 (ddt, 1H,  $J = 17,2$ , 10,2, 6,5,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,25-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 40,7 ( $\text{CH}_2$ ), 57,3 ( $\text{CH}_2$ ), 58,1 ( $\text{CH}_2$ ), 114,7 ( $\text{C}_q$ ), 119,5 ( $\text{CH}_2$ ), 127,7 ( $\text{CH}$ ), 128,6 (2CH), 129,0 (2CH), 134,1 ( $\text{CH}$ ), 137,1 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 186 ( $\text{M}^+$ , 100), 176 (25), 162 (80).

(N-benzyl-N-but-3-énylamino)acétonitrile (3) :

Le dérivé halogéné utilisé est le chlorure d'homoallyle (1,00 mL, 10 mmol), le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 90/10). Le produit **3** est obtenu avec un rendement de 46%.

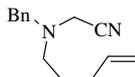


Produit **3**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,30 (q, 2H,  $J = 7,3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2,70 (t, 2H,  $J = 7,3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3,40 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CN}$ ), 3,65 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,08-5,12 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,77-5,81 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 7,25-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 31,8 ( $\text{CH}_2$ ), 41,1 ( $\text{CH}_2$ ), 53,3 ( $\text{CH}_2$ ), 58,1 ( $\text{CH}_2$ ), 116,2 ( $\text{C}_q$ ), 121,0 ( $\text{CH}_2$ ), 127,7 ( $\text{CH}$ ), 128,7 (2CH), 128,9 (2CH), 135,6 ( $\text{CH}$ ), 137,1 ( $\text{C}_q$ ).

(N-benzyl-N-pent-4-énylamino)acétonitrile (4) :

Le dérivé halogéné utilisé est le 4-bromopentène (1,18 mL, 10 mmol), le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 90/10). Le produit **4** est obtenu avec un rendement de 17%.

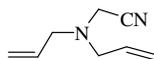


Produit **4**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,63 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2,13 (q, 2H,  $J = 7,1$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2,63 (t, 2H,  $J = 7,2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3,43 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CN}$ ), 3,65 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 4,96-5,07 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,73-5,89 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 7,25-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 28,9 ( $\text{CH}_2$ ), 31,8 ( $\text{CH}_2$ ), 41,1 ( $\text{CH}_2$ ), 53,3 ( $\text{CH}_2$ ), 58,1 ( $\text{CH}_2$ ), 116,2 ( $\text{C}_q$ ), 121,0 ( $\text{CH}_2$ ), 127,7 ( $\text{CH}$ ), 128,7 (2CH), 128,9 (2CH), 135,6 ( $\text{CH}$ ), 137,1 ( $\text{C}_q$ ).

*N,N*-diallylaminoacétonitrile (**5**) :

Dans un ballon de 50 mL équipé d'un réfrigérant, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit la diallylamine (6,17 mL, 50 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14 g, 0,1 mol), le 2-chloroacétonitrile (4,75 mL, 75 mmol) et 20 mL d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures, traité avec 10 mL d'eau puis extrait à l'éther. Le brut est ensuite séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et enfin concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20). On obtient le nitrile **5** avec 70% de rendement.



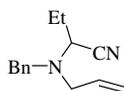
Produit **5**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3,25 (d, 4H,  $J = 6,7$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,46 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CN}$ ), 5,25 (dl, 2H,  $J = 10,0$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,37 (dd, 2H,  $J = 17,0$  1,5,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,85 (ddt, 2H,  $J = 17,0$ , 10,0, 6,7,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 38,2 ( $\text{CH}_2$ ), 55,2 (2 $\text{CH}_2$ ), 115,2 ( $\text{C}_q$ ), 117,5 (2 $\text{CH}_2$ ), 127,7 (2CH).

2-(*N*-allyl-*N*-benzylamino)-butyronitrile (**6**) :

Dans un ballon bicol de 50 mL préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon sont introduit successivement à  $-15^\circ\text{C}$  : 20 mL de THF, la diisopropylamine (0,90 mL, 5,5 mmol) puis le butyllithium (2,30 mL, 5,5 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à  $-78^\circ\text{C}$  et le nitrile **2** (0,93 g, 5 mmol) est ajouté. Après 30 minutes d'agitation, le bromoethane (0,45 mL, 6 mmol) est introduit et le milieu réactionnel est autorisé à remonter doucement jusqu'à température ambiante. Après 4 h, le brut est traité par 5 mL d'eau puis la phase organique est décantée deux fois avec 10 mL d'éther, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , concentrée à l'évaporateur rotatif et enfin

chromatographiée sur gel de silice (éluant EP/AE 95/5). Le produit **6** est obtenu avec un rendement de 50%.

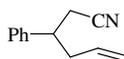


Produit **6**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,01 (t, 3H,  $J = 7,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 1,75-1,88 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 2,94 (dd, 1H,  $J = 14,2$ , 8,2,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3,35 (d, 1H,  $J = 13,9$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,35-3,37 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3,55 (t, 1H,  $J = 7,9$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 3,98 (d, 1H,  $J = 13,9$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,18-5,34 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,72-5,88 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 7,25-7,41 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12,8 ( $\text{CH}_3$ ), 27,1 ( $\text{CH}_2$ ), 54,7 ( $\text{CH}_2$ ), 56,0 ( $\text{CH}$ ), 57,1 ( $\text{CH}_2$ ), 114,9 ( $\text{C}_q$ ), 119,0 ( $\text{CH}_2$ ), 127,0 ( $\text{CH}$ ), 128,8 (2CH), 129,1 (2CH), 135,1 ( $\text{CH}$ ), 137,1 ( $\text{C}_q$ ).

### 3-phénylhex-5-ènenitrile (7) :

Dans un ballon de 50 mL, préalablement séché et placé sous argon, sont introduit du tamis moléculaire (0,100 g), une solution de TBAF (0,020 g) dans 1 mL de DMF et une solution de cinnamate de méthyle (0,100 g, 0,617 mmol) dans 1 mL de DMF. Une solution d'HMPA (0,331 g, 1,851 mmol) et d'allyltriméthylsilane (0,295 mL, 1,851 mmol) dans 2 mL de DMF est alors additionnée à température ambiante. L'agitation est poursuivie pendant 10 minutes et le brut est traité par 1 mL d'une solution MeOH/HCl (9/1). De l'eau (20 mL) est ajoutée et le brut est extrait à l'éther. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 95/5), le produit 7 est obtenu avec 75% de rendement.

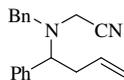


Produit **7**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,56 (t, 2H,  $J = 8,5$ ,  $\text{PhCHCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2,59-2,65 (m, 2H,  $\text{PhCHCH}_2\text{CN}$ ), 3,02 (quint, 1H,  $J = 8,5$ ,  $\text{PhCHCH}_2\text{CN}$ ), 5,02-5,14 (m, 2H,  $\text{PhCHCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,55-5,75 (m, 1H,  $\text{PhCHCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 7,20-7,38 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 24,5 ( $\text{CH}_2$ ), 39,8 ( $\text{CH}_2$ ), 42,3 ( $\text{CH}$ ), 114,0 ( $\text{C}_q$ ), 119,3 ( $\text{CH}_2$ ), 128,4 (2CH), 128,5 ( $\text{CH}$ ), 128,8 (2CH), 129,1 ( $\text{CH}$ ), 136,0 ( $\text{C}_q$ ). SM (EI) : 171 ( $\text{M}^+$ , 2), 131 (19), 130 (100), 103 (20), 77 (13).

(N-benzyl-N-(1-phényl-3-butényl)amino)-acétonitrile (8) :

Le produit **8** a été synthétisé selon un mode opératoire décrit dans la littérature<sup>63</sup> et obtenu avec un rendement de 47%.

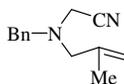


Produit **8**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,52-2,65 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2,69-2,81 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3,30 (d, 1H, *J* = 17,5, PhCH<sub>2</sub>N), 3,51 (d, 1H, *J* = 17,5, PhCH<sub>2</sub>N), 3,70 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CN + NCHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4,96-5,06 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,52-5,68 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 7,26-7,41 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

(N-benzyl-N-(2-méthylallyl)amino)acétonitrile (9) :

Le dérivé halogéné utilisé est le chlorure de 3-chloro-2-méthylpropène, le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 90/10). Le produit **9** est obtenu avec un rendement de 64%.



Produit **9**

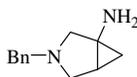
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 3,15 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C), 3,40 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CN), 3,67 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>N), 4,96 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 5,05 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 7,20-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 15,2 (CH<sub>3</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>), 57,1 (CH<sub>2</sub>), 60,7 (CH<sub>2</sub>), 109,8 (CH<sub>2</sub>), 114,8 (C<sub>q</sub>), 127,6 (CH), 128,5 (2CH), 128,8 (2CH), 141,3 (C<sub>q</sub>), 143,7 (C<sub>q</sub>).

Mode opératoire général des réactions de cyclopropanation intramoléculaire des nitriles insaturés 2-9 :

Dans un tube de schlenk, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, est introduit successivement à l'aide d'une seringue le nitrile, 5 mL de THF puis  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (0,325 mL, 1,1 mmol). Ensuite une solution de bromure d'alkylmagnésium ( $\text{RMgBr}$ ) dans l'éther est additionnée goutte à goutte. Après une heure d'agitation à température ambiante,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,25 mL, 2 mmol) est ajouté. La réaction est poursuivie encore une heure à température ambiante et le brut réactionnel est traité avec 2 mL d'une solution de HCl molaire. La phase aqueuse est ensuite neutralisée avec NaOH à 10% puis extraite à l'éther. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

3-Benzyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-1-ylamine (10) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgBr}$  (2,2 mmol) et le nitrile **2** (0,18 g, 1 mmol). La cyclopropylamine **10** est obtenue après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ) avec un rendement de 56%.

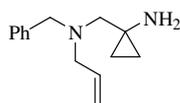


Produit **10**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,63-0,64 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,09 (t, 1H,  $J = 4,0$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,20-1,23 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,60-1,75 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,31 (d, 1H,  $J = 8,2$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,48 (dd, 1H,  $J = 8,7$ , 3,6,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 2,85 (d, 1H,  $J = 8,7$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,02 (d, 1H,  $J = 8,2$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,59 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 7,15-7,35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 15,3 ( $\text{CH}_2$ ), 23,8 ( $\text{CH}$ ), 40,8 ( $\text{C}_q$ ), 54,7 ( $\text{CH}_2$ ), 59,1 ( $\text{CH}_2$ ), 61,2 ( $\text{CH}_2$ ), 126,8 ( $\text{CH}$ ), 128,2 (2CH), 128,6 (2CH), 139,1 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 189 ( $\text{M}^{++}$ , 10), 171 (6), 120 (28), 91 (100).

1-(N-benzyl-N-allylaminométhyl)cyclopropylamine (11) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $\text{EtMgBr}$  (2,2 mmol) et le nitrile **2** (0,18 g, 1 mmol). La cyclopropylamine **11** est obtenue après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ) avec un rendement de 60%.

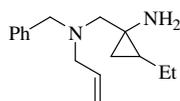


Produit **11**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,35 (dd, 2H,  $J = 6,1, 4,5$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,60 (dd, 2H,  $J = 6,1, 4,5$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,80 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,4 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,20 (d, 2H,  $J = 6,4$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,65 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,17 (d, 1H,  $J = 10,5$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,20 (d, 1H,  $J = 16,9$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,91 (ddt, 1H,  $J = 16,9, J = 10,5, 6,5$ ,  $\text{NCH}=\text{CH}_2$ ), 7,25-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 13,0 (2 $\text{CH}_2$ ), 31,9 ( $\text{C}_q$ ), 56,8 ( $\text{CH}_2$ ), 58,3 ( $\text{CH}_2$ ), 62,2 ( $\text{CH}_2$ ), 117,4 ( $\text{CH}_2$ ), 126,8 ( $\text{CH}$ ), 128,2 (2 $\text{CH}$ ), 128,8 (2 $\text{CH}$ ), 135,7 ( $\text{CH}$ ), 139,8 ( $\text{C}_q$ ).

1-(N-benzyl-N-allylaminométhyl)-2-éthylcyclopropylamine (12a,b) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien *n*-BuMgBr (2,2 mmol) et le nitrile **2** (0,18 g, 1 mmol). Le brut est un mélange des cyclopropylamines diastéréoisomères **12a,b** et du produit **10** avec des rendements respectifs de 56% et 11%. Les diastéréoisomères **12a** et **12b** ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ).



Produit **12a,b**

Le diastéréoisomère **12a** est le moins polaire, il est obtenu avec un rendement de 10%.

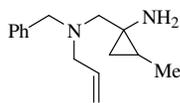
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,15 (tl,  $J = 5,0$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,49-0,68 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,06 (t, 3H,  $J = 7,3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,34 (sl, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,54 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,81 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,38 (d,  $J = 12,8$ , 1H,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,78 (d,  $J = 12,8$ , 1H,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,14 (dd,  $J = 14,1, 6,9$ , 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,33 (dd,  $J = 14,1, 6,1$ , 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,57 (d,  $J = 13,4$ , 1H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,86 (d,  $J = 13,4$ , 1H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,24 (d,  $J = 10,0$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,26 (d,  $J = 17,5$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,97 (ddt,  $J = 17,4, 10,4, 6,1$ , 1H,  $\text{NCH}=\text{CH}_2$ ), 7,31-7,43 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,3 ( $\text{CH}_3$ ), 17,4 ( $\text{CH}_2$ ), 21,5 ( $\text{CH}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}$ ), 35,9 ( $\text{C}_q$ ), 56,4 ( $\text{CH}_2$ ), 58,1 ( $\text{CH}_2$ ), 63,7 ( $\text{CH}_2$ ), 117,4 ( $\text{CH}_2$ ), 126,8 ( $\text{CH}$ ), 128,2 (2 $\text{CH}$ ), 128,7 (2 $\text{CH}$ ), 135,8 ( $\text{CH}$ ), 139,8 ( $\text{C}_q$ ).

Le diastéréoisomère **12b** est le plus polaire, il est obtenu avec un rendement de 35%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,07 (dd, 1H,  $J = 5,8, 4,6$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,74-0,84 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,94 (t, 3H,  $J = 7,3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,02-1,11 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,49 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,97 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,30 (d, 1H,  $J = 12,8$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,70 (d, 1H,  $J = 12,8$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,06 (dd, 1H,  $J = 14,2, 6,8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,25 (dd, 1H,  $J = 14,2, 5,8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,49 (d, 1H,  $J = 13,8$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,78 (d, 1H,  $J = 13,8$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,16 (d, 1H,  $J = 10,4$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,18 (d, 1H,  $J = 17,2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,89 (ddt, 1H,  $J = 17,4, 10,4, 6,8$ ,  $\text{NCH}=\text{CH}_2$ ), 7,23-7,35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,2 ( $\text{CH}_3$ ), 20,5 ( $\text{CH}_2$ ), 22,3 ( $\text{CH}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}$ ), 35,3 ( $\text{C}_q$ ), 56,3 ( $\text{CH}_2$ ), 58,0 ( $\text{CH}_2$ ), 58,7 ( $\text{CH}_2$ ), 117,4 ( $\text{CH}_2$ ), 126,8 ( $\text{CH}$ ), 128,2 (2CH), 128,7 (2CH), 135,8 ( $\text{CH}$ ), 139,8 ( $\text{C}_q$ ).

1-(N-benzyl-N-allylaminométhyl)-2-méthylcyclopropylamine (**13a,b**) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $i\text{PrMgCl}$  (2,2 mmol) et le nitrile **2** (0,18 g, 1 mmol). Le brut est un mélange des cyclopropylamines diastéréoisomères **13a,b** et du produit **10** avec des rendements respectifs de 48% et 13%. Les diastéréoisomères **13a** et **13b** ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ).



Produit **13a,b**

Le diastéréoisomère **13a** est le moins polaire, il est obtenu avec un rendement de 12%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,12 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,44-0,49 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,51-0,57 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,11 (d, 3H,  $J = 6,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,75 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,19 (d, 1H,  $J = 12,5$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,55 (d, 1H,  $J = 12,5$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,14 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,54 (d, 1H,  $J = 13,6$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,69 (d, 1H,  $J = 13,6$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 5,15 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,91 (m, 1H,  $\text{NCH}=\text{CH}_2$ ), 7,19-7,35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 15,6 ( $\text{CH}$ ), 21,2 ( $\text{CH}_2$ ), 56,4 ( $\text{CH}_2$ ), 57,7 ( $\text{CH}_2$ ), 62,9 ( $\text{CH}_2$ ), 66,4 ( $\text{C}_q$ ), 117,4 ( $\text{CH}_2$ ), 126,8 ( $\text{CH}$ ), 128,2 (2CH), 128,8 (2CH), 136,0 ( $\text{CH}$ ), 139,9 ( $\text{C}_q$ ).

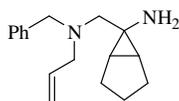
Le diastéréoisomère **13b** est le plus polaire, il a été obtenu avec un rendement de 32%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,02 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,69-0,79 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,81-0,96 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,02 (d, 3H,  $J = 6,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,75 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,36 (d, 1H,  $J = 12,8$ ,

NCH<sub>2</sub>C), 2,59 (d, 1H, *J* = 12,8, NCH<sub>2</sub>C), 3,17 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH), 3,56 (d, 1H, *J* = 13,7, PhCH<sub>2</sub>N), 3,71 (d, 1H, *J* = 13,7, PhCH<sub>2</sub>N), 5,19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,89 (m, 1H, NCH=CH<sub>2</sub>), 7,19-7,38 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,0 (CH<sub>3</sub>), 18,7 (CH), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 56,3 (CH<sub>2</sub>), 57,7 (CH<sub>2</sub>), 57,9 (CH<sub>2</sub>), 65,8 (C<sub>q</sub>), 117,4 (CH<sub>2</sub>), 126,8 (CH), 128,2 (2CH), 128,8 (2CH), 136,0 (CH), 139,9 (C<sub>q</sub>).

6-(*N*-benzyl-*N*-allylaminométhyl)bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine (**14a,b**) :

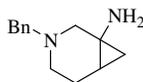
La réaction est réalisée avec l'organomagnésien *c*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>MgCl (2,2 mmol) et le nitrile **2** (0,18 g, 1 mmol). Le brut est un mélange des cyclopropylamines diastéréoisomères **14a,b** et du produit **10** avec des rendements respectifs de 50% et 10%. Les diastéréoisomères **14a** et **14b** n'ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis Et<sub>2</sub>O).



Produit **14a,b**

3-benzyl-3-aza-bicyclo[4.1.0]hept-1-ylamine (**15**) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>MgCl (2,2 mmol) et le nitrile **3** (0,20 g, 1 mmol). Le produit **15** a pu être obtenu après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis Et<sub>2</sub>O) avec un rendement de 60%.



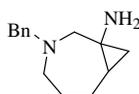
Produit **15**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,63-0,66 (m, 2H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,94-0,96 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,60-1,70 (m, 3H, NH<sub>2</sub> + NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,94-1,96 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH + NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,20 (d, 1H, *J* = 10,4, NCH<sub>2</sub>C), 2,44-2,46 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,95 (d, 1H, *J* = 10,4, NCH<sub>2</sub>C), 3,45 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>N), 7,25-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 18,4 (CH), 23,8 (CH<sub>2</sub>),

24,7 (CH<sub>2</sub>), 34,4 (C<sub>q</sub>), 50,9 (CH<sub>2</sub>), 61,2 (CH<sub>2</sub>), 62,7 (CH<sub>2</sub>), 126,8 (CH), 128,1 (2CH), 128,7 (2CH), 138,8 (C<sub>q</sub>). SM (IE) : 202 (M<sup>+</sup>, 10), 187 (10), 161 (13), 132 (15), 120 (24), 91 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>], *m/z* = 202,1486, trouvé 202,1487.

3-Benzyl-3-aza-bicyclo[5.1.0]oct-1-ylamine (16) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>MgCl (2,2 mmol) et le nitrile **4** (0,21 g, 1 mmol). Le produit **16** a pu être obtenu après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis Et<sub>2</sub>O) avec un rendement de 27%.

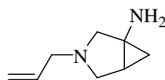


Produit **16**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,35-0,39 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,73-0,78 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,82-0,93 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,24-1,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,64-1,70 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,92-1,96 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,05-2,11 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH + NCH<sub>2</sub>C), 2,99-3,04 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH + NCH<sub>2</sub>C), 3,46 (d, 1H, *J* = 13,0, PhCH<sub>2</sub>N), 3,67 (d, 1H, *J* = 13,0, PhCH<sub>2</sub>N), 7,22-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 20,8 (CH<sub>2</sub>), 24,5 (CH), 28,6 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (C<sub>q</sub>), 59,3 (CH<sub>2</sub>), 62,8 (CH<sub>2</sub>), 64,3 (CH<sub>2</sub>), 125,5 (CH), 126,7 (2CH), 127,6 (2CH), 138,2 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 2925, 1494, 1454, 1345, 1113. SM (IE) : 216 (M<sup>+</sup>, 29), 160 (9), 125 (13), 106 (100), 91 (37).

3-Allyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-1-ylamine (17) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>MgCl (2,2 mmol) et le nitrile **5** (0,12 g, 1 mmol). Le produit **17** a pu être obtenu après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis Et<sub>2</sub>O) avec un rendement de 67%.



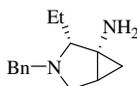
Produit **17**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,64-0,68 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,00-1,04 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,20-1,25 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,55-1,70 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,28 (d, 1H,  $J = 8,4$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,45 (dd, 1H,  $J = 8,8$ , 3,7,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 2,87 (d, 1H,  $J = 8,8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,05-3,10 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{C} + \text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,05 (dd, 1H,  $J = 10,1$ , 1,6,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,15 (dd, 1H,  $J = 17,2$ , 1,6,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5,71-5,91 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 15,5 ( $\text{CH}_2$ ), 23,8 (CH), 40,7 ( $\text{C}_q$ ), 54,9 ( $\text{CH}_2$ ), 58,3 ( $\text{CH}_2$ ), 61,6 ( $\text{CH}_2$ ), 116,6 ( $\text{CH}_2$ ), 135,8 (CH). IR (film) : 2925, 2854, 2792, 1670, 1448, 1377. SM (IE) : 138 ( $\text{M}^+$ , 6), 120 (5), 95 (16), 69 (100).

3-Benzyl-2-éthyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hém-1-ylamine (**18a,b**) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  (2,2 mmol) et le nitrile **6** (0,21 g, 1 mmol). Le brut est un mélange des cyclopropylamines diastéréoisomères **18a,b** qui ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

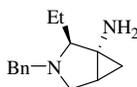
Le diastéréoisomère **18a** est le moins polaire, il est obtenu avec un rendement de 19%.



Produit **18a**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,73-0,85 (m, 2H,  $2H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,00-1,03 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,29-1,37 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,67-1,71 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,44-2,50 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 2,86 (t, 1H,  $J = 4,7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3,05 (dd, 1H,  $J = 9,2$ , 3,9,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,76 (sl, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 7,15-7,30 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 11,7 ( $\text{CH}_3$ ), 20,1 ( $\text{CH}_2$ ), 23,0 ( $\text{CH}_2$ ), 26,4 (CH), 45,0 ( $\text{C}_q$ ), 54,3 ( $\text{CH}_2$ ), 57,4 ( $\text{CH}_2$ ), 67,7 (CH), 127,0 (CH), 128,1 (2CH), 128,6 (2CH), 139,1 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 216 ( $\text{M}^+$ , 100), 200 (14), 148 (28), 123 (46), 108 (96), 91 (38).

Le diastéréoisomère **18b** est le plus polaire, il est obtenu avec un rendement de 48%.

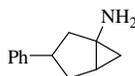


Produit **18b**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,55-0,59 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,02-1,05 (m, 5H,  $2H_{\text{cyclopropane}} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,61-1,75 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH} + \text{NH}_2$ ), 2,35 (dd, 1H,  $J = 8,8, 3,5$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 2,44-2,50 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,73 (d, 1H,  $J = 8,8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,17 (d, 1H,  $J = 13,5$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,96 (d, 1H,  $J = 13,5$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 7,15-7,30 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10,6 ( $\text{CH}_3$ ), 14,6 ( $\text{CH}_2$ ), 22,2 (CH), 22,8 ( $\text{CH}_2$ ), 44,5 ( $\text{C}_q$ ), 54,4 ( $\text{CH}_2$ ), 57,4 ( $\text{CH}_2$ ), 69,9 (CH), 127,1 (CH), 128,5 (2CH), 129,0 (2CH), 139,9 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 216 ( $\text{M}^{+}$ , 100), 200 (10), 148 (16), 123 (24), 108 (38), 91 (26).

3-benzyl-bicyclo[3.1.0]hex-1-ylamine (19a,b) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  (2,2 mmol) et le nitrile **7** (0,17 g, 1 mmol). Les diastéréoisomères **19a,b** ont été obtenus avec un rendement de 62% mais n'ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

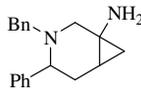


Produit **19a,b**

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,59-0,60 (m, 0,33H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,73-0,75 (m, 0,66H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,81-0,83 (m, 0,66H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,90-0,93 (m, 0,33H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,33-1,37 (m, 1H,  $2H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,80-1,83 (m, 0,33H,  $\text{PhCHCH}_2\text{CH}$ ), 1,84-1,88 (m, 2H,  $2\text{NH}_2$ ), 1,99 (t, 0,66H,  $J = 11,6$ ,  $\text{PhCHCH}_2\text{C}$ ), 2,06-2,09 (m, 1,32H,  $\text{PhCHCH}_2\text{CH}$ ), 2,29 (dd, 0,33H,  $J = 13,2, 5,9$ ,  $\text{PhCHCH}_2\text{C}$ ), 2,35-2,43 (m, 1H,  $2\text{PhCHCH}_2\text{C}$ ), 2,81 (ddd, 0,33H,  $J = 14,2, 9,2, 5,7$ ,  $\text{PhCHCH}_2\text{CH}$ ), 2,77-2,84 (m, 0,66H,  $\text{PhCH}$ ), 3,66-3,72 (m, 0,33H,  $\text{PhCH}$ ), 7,13-7,36 (m, 5H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 15,5 ( $\text{CH}_2$ ), 23,3 ( $\text{CH}_2$ ), 25,1 (CH), 27,1 (CH), 35,6 ( $\text{CH}_2$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 41,1 (CH), 42,2 ( $\text{C}_q$ ), 43,9 ( $\text{CH}_2$ ), 44,5 ( $\text{C}_q$ ), 44,7 ( $\text{CH}_2$ ), 45,3 (CH), 125,5 (CH), 126,0 (CH), 127,0 (2CH), 127,1 (2CH), 128,1 (2CH), 128,2 (2CH), 144,2 ( $\text{C}_q$ ), 145,7 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2928, 2857, 1602, 1494, 1449, 1373. SM (IE) : 173 ( $\text{M}^{+}$ , 56), 158 (56), 130 (100), 115 (84), 91 (44).

3-benzyl-4-phényl-3-aza-bicyclo[4.1.0]hept-1-ylamine (20a,b) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  (2,2 mmol) et le nitrile **8** (0,17 g, 1 mmol). Les diastéréoisomères **20a,b** ont été obtenus avec un rendement de 62% mais n'ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

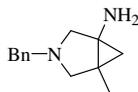


Produit **20a,b**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,60-0,70 (m, 0,5H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,70-0,77 (m, 0,5H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,77-0,80 (m, 0,5H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,82-0,85 (m, 0,5H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,98-1,03 (m, 0,5H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,18-1,22 (m, 0,5H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,65-1,75 (m, 2H,  $2\text{NH}_2$ ), 2,12-2,28 (m, 2H,  $2\text{NCHCH}_2\text{CH}$ ), 2,60-2,62 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,66 (d, 0,5H,  $J = 13,3$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,11-3,18 (m, 1,5H,  $\text{NCH}_2\text{C} + \text{NCHCH}_2\text{CH}$ ), 3,25 (d, 0,5H,  $J = 13,5$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,38-3,42 (m, 0,5H,  $\text{NCHCH}_2\text{CH}$ ), 3,45 (d, 0,5H,  $J = 13,5$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3,63 (d, 0,5H,  $J = 13,3$ ,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 7,13-7,39 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 18,4 (CH), 18,9 (CH), 19,2 ( $\text{CH}_2$ ), 19,6 ( $\text{CH}_2$ ), 31,0 ( $\text{CH}_2$ ), 33,2 ( $\text{C}_q$ ), 34,1 ( $\text{C}_q$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 56,5 ( $\text{CH}_2$ ), 58,7 ( $\text{CH}_2$ ), 59,1 ( $\text{CH}_2$ ), 59,9 (CH), 60,0 ( $\text{CH}_2$ ), 67,0 (CH), 126,5 (CH), 126,8 (CH), 127,0 (2CH), 127,8 (2CH), 128,1 (2CH), 128,2 (2CH), 128,3 (2CH), 128,4 (4CH), 128,5 (2CH), 128,6 (2CH), 139,5 ( $\text{C}_q$ ), 139,9 ( $\text{C}_q$ ), 140,7 ( $\text{C}_q$ ), 144,6 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 278 ( $\text{M}^+$ , 18), 196 (8), 170 (10), 120 (16), 106 (100), 91 (24).

3-benzyl-5-méthyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hém-1-ylamine (**21**) :

La réaction est réalisée avec l'organomagnésien  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{MgCl}$  (2,2 mmol) et le nitrile **9** (0,20 g, 1 mmol). Le produit **21** a pu être obtenu après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20 puis  $\text{Et}_2\text{O}$ ) avec un rendement de 69%.



Produit **21**

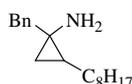
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,24-0,26 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,09-1,10 (m, 4H,  $\text{CCH}_3 + H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,50 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,20 (d, 1H,  $J = 8,4$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 2,25 (d, 1H,  $J = 8,3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CCH}_3$ ), 2,90 (d, 1H,  $J = 8,3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3,05 (d, 1H,  $J = 8,4$ ,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,55 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 7,25-7,40

(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,2 (CH<sub>3</sub>), 20,6 (CH<sub>2</sub>), 30,9 (C<sub>q</sub>), 43,0 (C<sub>q</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>), 60,6 (CH<sub>2</sub>), 61,8 (CH<sub>2</sub>), 126,7 (CH), 128,1 (2CH), 128,5 (2CH), 139,1 (C<sub>q</sub>). SM (IE) : 202 (M<sup>+</sup>, 13), 147 (2), 120 (4), 91 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>], *m/z* = 202,1470, trouvé 202,1473.

1-benzyl-2-octylcyclopropylamine (22a,b) et 1-Benzyl-2-méthylcyclopropylamine (23a,b) :

Dans un ballon de 50 mL, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont successivement introduit à -78°C de l'éther (5 mL), du tétraisopropoxytitan (0,443 mL, 1,5 mmol) et du décène (0,189 mL, 1 mmol). Après addition d'une solution molaire de chlorure d'isopropylmagnésium (2,2 mmol), le milieu réactionnel est agité pendant une heure à -50°C et le phénylacétonitrile (0,115 mL, 1 mmol) est introduit. L'agitation est poursuivie encore une heure à -50°C puis le bain froid est retiré et la réaction est portée à température ambiante. Après 30 minutes, BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (0,250 mL, 2 mmol) est additionné et l'agitation est maintenue 30 minutes. La manipulation est ensuite traitée par du HCl 1M (2 mL) puis du NaOH 3M (1 mL) et extrait trois fois avec 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O).

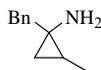
Les cyclopropylamines diastéréoisomères **22a,b** n'ont pu être séparés et ont été obtenues avec un rendement de 17% dans un rapport 2,2/1.



Produit **22a,b**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,15 (tl, 0,7H, *J* = 5,1, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,28 (tl, 0,3H, *J* = 5,3, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,69-0,75 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,83-0,89 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,99 (t, 3H, *J* = 6,0, CHC<sub>7</sub>H<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>), 1,22-1,32 (m, 16H, CHC<sub>7</sub>H<sub>14</sub>CH<sub>3</sub> + NH<sub>2</sub>), 2,62 (d, 1H, *J* = 7,1, NCH<sub>2</sub>C), 2,74 (d, 1H, *J* = 7,1, NCH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 7,15-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 13,5 (CH<sub>3</sub>), 14,6 (CH<sub>3</sub>), 19,1 (CH), 20,6 (CH), 20,7 (CH<sub>2</sub>), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 29,8-30,6 (14CH<sub>2</sub>), 38,4 (C<sub>q</sub>), 42,1 (C<sub>q</sub>), 48,2 (CH<sub>2</sub>), 48,6 (CH<sub>2</sub>), 126,4 (CH), 126,7 (CH), 128,8 (2CH), 128,9 (2CH), 129,6 (2CH), 129,8 (2CH), 140,1 (C<sub>q</sub>), 142,1 (C<sub>q</sub>).

Les cyclopropylamines diastéréoisomères **23a,b** ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant éther).



Produit **23**

La cyclopropylamine la moins polaire est obtenue avec un rendement de 30%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,10 (tl, 1H,  $J = 4,9$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,64-0,70 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,77-0,85 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,08 (d, 3H,  $J = 6,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,17-1,21 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,57 (d, 1H,  $J = 14,1$ ,  $\text{PhCH}_2\text{C}$ ), 2,69 (d, 1H,  $J = 14,1$ ,  $\text{PhCH}_2\text{C}$ ), 7,11-7,30 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 13,5 ( $\text{CH}_3$ ), 19,2 (CH), 20,7 ( $\text{CH}_2$ ), 38,4 ( $\text{C}_q$ ), 48,2 ( $\text{CH}_2$ ), 126,7 (CH), 128,8 (2CH), 129,6 (2CH), 140,1 ( $\text{C}_q$ ).

La cyclopropylamine la plus polaire est obtenue avec un rendement de 12%.

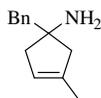
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,26 (tl, 1H,  $J = 5,5$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,75-0,80 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,97-1,05 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,20 (d, 3H,  $J = 6,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,61-1,85 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,75 (d, 1H,  $J = 14,5$ ,  $\text{PhCH}_2\text{C}$ ), 2,84 (d, 1H,  $J = 14,5$ ,  $\text{PhCH}_2\text{C}$ ), 7,21-7,38 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 13,4 ( $\text{CH}_3$ ), 20,7 (CH), 21,9 ( $\text{CH}_2$ ), 33,2 ( $\text{C}_q$ ), 41,7 ( $\text{CH}_2$ ), 126,7 (CH), 128,9 (2CH), 129,7 (2CH), 139,5 ( $\text{C}_q$ ).

#### Mode opératoire général : Synthèse de cyclopenténylamines et de cyclopentènones.

Dans un ballon bicol de 50 mL sont introduits successivement 0,330 mL de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (1,1 eq.) et un diène (2 eq.) dans 10 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La solution est alors refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  et 1,1 mL d'une solution molaire d' $i\text{PrMgCl}$  (2,2 eq.) dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  est additionnée au goutte à goutte. La solution incolore devient jaune et le milieu réactionnel est autorisé à remonter à  $-20^\circ\text{C}$ . Au cours de ce réchauffement la solution vire progressivement au vert et un nitrile (1 eq.) est ajouté. La température est alors amenée doucement jusqu'à  $25^\circ\text{C}$  et le milieu réactionnel est traité par 2 mL d' $\text{HCl}$  1M puis 1 mL de  $\text{NaOH}$  3M et extrait trois fois avec 20 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques sont réunies, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$  98/2).

(1-benzyl-3-méthylcyclopent-3-ényl)amine (24) :

Le nitrile utilisé est le phénylacétonitrile (0,115 mL) et le diène est l'isoprène (0,200 mL). La cyclopenténylamine **24** est obtenue avec un rendement de 61%.

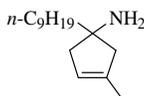


Produit **24**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,43 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,93-2,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,48-2,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,84 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,26 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7,16-7,31 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,9 ( $\text{CH}_3$ ), 47,6 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 51,5 ( $\text{CH}_2$ ), 61,4 ( $\text{C}_q$ ), 122,2 ( $\text{CH}$ ), 126,2 ( $\text{CH}$ ), 128,0 (2CH), 130,1 (2CH), 138,3 ( $\text{C}_q$ ), 138,6 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 187 ( $\text{M}^+$ , 9), 172 (26), 129 (15), 96 (100).

(1-méthyl-3-nonylcyclopent-3-ényl)amine (25) :

Le nitrile utilisé est le décanenitrile (0,189 mL) et le diène est l'isoprène (0,200 mL). La cyclopenténylamine **25** est obtenue avec un rendement de 84%.

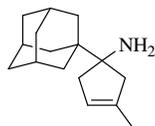


Produit **25**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,85 (t, 3H,  $J = 6,8$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,20-1,35 (m, 18H,  $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 + \text{NH}_2$ ), 1,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,97-2,12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,30-2,46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,25 (s, 1H,  $\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,3 ( $\text{CH}_3$ ), 23,1 ( $\text{CH}_2$ ), 25,3 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ), 30,7 ( $\text{CH}_2$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ ), 43,6 ( $\text{CH}_2$ ), 48,6 ( $\text{CH}_2$ ), 52,5 ( $\text{CH}_2$ ), 61,4 ( $\text{C}_q$ ), 122,7 ( $\text{CH}$ ), 138,8 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3355, 2924, 2853, 1466, 1377. SM (IE) : 223 ( $\text{M}^+$ , 16), 154 (48), 124 (84), 96 (100).

(1-adamantan-1-yl-3-méthylcyclopent-3-ényl)amine (26) :

Le nitrile utilisé est le 1-adamantanecarbonitrile (0,161 g) et le diène est l'isoprène (0,200 mL). La cyclopenténylamine **26** est obtenue avec un rendement de 79%.



Produit **26**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,21 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,55-1,80 (m, 17H,  $H_{\text{adamantyl}}$  +  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,57-2,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,22 (s, 1H,  $\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,3 ( $\text{CH}_3$ ), 28,9 (3CH), 37,3 (3 $\text{CH}_2$ ), 37,5 (3 $\text{CH}_2$ ), 37,9 ( $\text{C}_q$ ), 42,6 ( $\text{CH}_2$ ), 46,7 ( $\text{CH}_2$ ), 66,8 ( $\text{C}_q$ ), 122,5 (CH), 138,2 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2902, 2847, 1447. SM (IE) : 231 ( $\text{M}^{+}$ , 7), 214 (12), 135 (95), 95 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 232,2065$  ; trouvé 232,2070.

(3-méthyl-1-phénylcyclopent-3-ényl)amine (27) :

Le nitrile utilisé est le benzonitrile (0,102 mL) et le diène est l'isoprène (0,200 mL). La cyclopenténylamine **27** est obtenue avec un rendement de 74%.

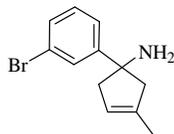


Produit **27**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,79 (sl, 5H,  $\text{CH}_3$  +  $\text{NH}_2$ ), 2,40-2,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,84-2,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,38 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7,21-7,48 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,8 ( $\text{CH}_3$ ), 50,5 ( $\text{CH}_2$ ), 54,3 ( $\text{CH}_2$ ), 63,5 ( $\text{C}_q$ ), 122,2 (CH), 125,1 (2CH), 126,1 (CH), 128,1 (2CH), 138,3 ( $\text{C}_q$ ), 149,7 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 173 ( $\text{M}^{+}$ , 100), 158 (88), 143 (43), 132 (40), 104 (80), 91 (35).

(1-(3-bromophényl)-3-méthylcyclopent-3-enyl)amine (28) :

Le nitrile utilisé est le 3-bromobenzonitrile (0,182 g) et le diène est l'isoprène (0,200 mL).  
La cyclopenténylamine **28** est obtenue avec un rendement de 66%.

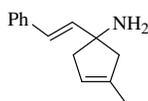


Produit **28**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,72 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,39-2,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,81-2,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,38 (s, 1H, CH), 7,16-7,27 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,34-7,40 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,61-7,63 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,3 ( $\text{CH}_3$ ), 51,1 ( $\text{CH}_2$ ), 54,9 ( $\text{CH}_2$ ), 63,8 ( $\text{C}_q$ ), 122,6 (CH), 122,9 ( $\text{C}_q$ ), 124,4 (CH), 129,0 (CH), 129,7 (CH), 130,2 (CH), 138,7 ( $\text{C}_q$ ), 152,6 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3357, 2911, 1593, 1564, 1475, 1438, 1414. SM (IE) : 253 ( $\text{M}^+$ , 49), 251 ( $\text{M}^+$ , 52), 184 (57), 182 (57), 157 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 252,0388$  ; trouvé 252,0379.

(3-méthyl-1-styrylcyclopent-3-ényl)amine (29) :

Le nitrile utilisé est le *trans*-cinnamonitrile (0,129 g) et le diène est l'isoprène (0,200 mL).  
La cyclopenténylamine **29** est obtenue avec un rendement de 66%.

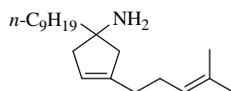


Produit **29**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,61 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,73 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,06-2,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,48-2,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,27 (1H, s,  $\text{CCHCH}_2$ ), 5,94 (d, 1H,  $J = 15,9$ ,  $\text{PhCHCH}$ ), 6,46 (d, 1H,  $J = 15,9$ ,  $\text{PhCHCH}$ ), 7,11-7,32 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,2 ( $\text{CH}_3$ ), 48,8 ( $\text{CH}_2$ ), 52,6 ( $\text{CH}_2$ ), 62,7 ( $\text{C}_q$ ), 122,5 (CH), 125,2 (CH), 125,7 (CH), 126,6 (2CH), 128,4 (2CH), 137,2 (CH), 138,8 ( $\text{C}_q$ ), 147,3 ( $\text{C}_q$ ).

(3-(4-Méthylpent-3-enyl)-1-nonylcyclopent-3-ényl)amine (30) :

Le nitrile utilisé est le décanenitrile (0,189 mL) et le diène est le myrcène (0,343 mL). La cyclopenténylamine **30** est obtenue avec un rendement de 77%.

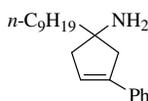


Produit **30**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,88 (t, 3H,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,21-1,36 (m, 18H,  $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 + \text{NH}_2$ ), 1,61 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,68 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,00-2,14 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,32-2,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,10 (sl, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$ ), 5,25 (s, 1H,  $\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,5 ( $\text{CH}_3$ ), 18,1 ( $\text{CH}_3$ ), 23,1 ( $\text{CH}_2$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,1 ( $\text{CH}_3$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ), 30,7 ( $\text{CH}_2$ ), 32,0 ( $\text{CH}_2$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ ), 43,4 ( $\text{C}_q$ ), 48,3 ( $\text{CH}_2$ ), 50,8 ( $\text{CH}_2$ ), 61,1 ( $\text{CH}_2$ ), 121,7 ( $\text{CH}$ ), 124,8 ( $\text{CH}$ ), 131,8 ( $\text{C}_q$ ), 143,1 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3358, 2924, 2853, 1589, 1456, 1377. SM (IE) : 291 ( $\text{M}^+$ , 50), 250 (36), 220 (100), 192 (34), 164 (66), 154 (49). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 292,3004$  ; trouvé 292,3002.

(1-Nonyl-3-phénylcyclopent-3-ényl)amine (31) :

Le nitrile utilisé est le décanenitrile (0,189 mL) et le diène est le 2-phénylbutadiène (0,260 g). La cyclopenténylamine **31** est obtenue avec un rendement de 79%.

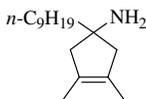


Produit **31**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,88 (t, 3H,  $J = 6,9$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,23-1,42 (m, 18H,  $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 + \text{NH}_2$ ), 2,31-2,38 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,50-2,64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 2,75-2,82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 6,09 (s, 1H,  $\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,6 ( $\text{CH}_3$ ), 23,1 ( $\text{CH}_2$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ), 30,8 ( $\text{CH}_2$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ ), 32,4 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 49,0 ( $\text{CH}_2$ ), 61,0 ( $\text{C}_q$ ), 124,1 ( $\text{CH}$ ), 125,9 (2CH), 127,4 ( $\text{CH}$ ), 128,7 (2CH), 137,0 ( $\text{C}_q$ ), 140,8 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3359, 2924, 2853, 1599, 1494, 1465. SM (IE) : 223 ( $\text{M}^+$ , 16), 154 (48), 124 (84), 96 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 286,2535$  ; trouvé 286,2539.

(3,4-diméthyl-1-nonylcyclopent-3-ényl)amine (32) :

Le nitrile utilisé est le décanenitrile (0,189 mL) et le diène est le 2,3-diméthylbutadiène (0,164 g). La cyclopenténylamine **32** est obtenue avec un rendement de 63%.

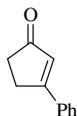


Produit **32**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,88 (t, 3H, *J* = 6,2, CH<sub>3</sub>), 1,20-1,35 (m, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub> + NH<sub>2</sub>), 1,60 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,97-2,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2,53-2,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,3 (2CH<sub>3</sub>), 17,3 (CH<sub>3</sub>), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 25,3 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 32,3 (CH<sub>2</sub>), 43,6 (CH<sub>2</sub>), 48,6 (CH<sub>2</sub>), 52,5 (CH<sub>2</sub>), 59,3 (C<sub>q</sub>), 129,4 (C<sub>q</sub>), 139,3 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 3351, 2924, 2854, 1587, 1443, 1379. SM (IE) : 223 (M<sup>+</sup>, 16), 154 (48), 124 (84), 96 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 238,2535 ; trouvé 238,2529.

3-phénylcyclopent-2-énone (33) :

Le nitrile utilisé est le benzonitrile (0,102 mL) et le diène est le 2-triméthylsilyloxybutadiène (0,284 g). La cyclopentènone **33** est obtenue avec un rendement de 75%.

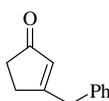


Produit **33**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,57-2,61 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3,03-3,08 (m, 2H, (CO)CH<sub>2</sub>), 6,58 (s, 1H, CH), 7,45-7,48 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,65-7,71 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 29,1 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>), 63,5 (C<sub>q</sub>), 127,2 (2CH), 127,9 (CH), 129,3 (2CH), 131,7 (CH), 134,5 (C<sub>q</sub>), 174,4 (C<sub>q</sub>), 209,7 (C<sub>q</sub>). SM (IE) : 158 (M<sup>+</sup>, 94), 129 (85), 115 (89), 102 (85). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 159,0810 ; trouvé 159,0807.

3-benzylcyclopent-2-énone (34) :

Le nitrile utilisé est le phénylacétonitrile (0,115 mL) et le diène est le 2-triméthylsilyloxybutadiène (0,284 g). La cyclopenténone **34** est obtenue avec un rendement de 69%.

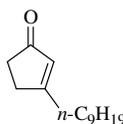


Produit **34**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,38-2,42 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,54-2,57 (m, 2H, (CO)CH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>Ph), 5,89 (s, 1H, CH), 7,17-7,31 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 31,5 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 40,5 (CH<sub>2</sub>), 127,4 (CH), 129,2 (2CH), 129,4 (2CH), 131,1 (CH), 137,3 (C<sub>q</sub>), 181,4 (C<sub>q</sub>), 210,2 (C<sub>q</sub>).

3-nonylcyclopent-2-énone (35) :

Le nitrile utilisé est le décanenitrile (0,189 mL) et le diène est le 2-triméthylsilyloxybutadiène (0,284 g). La cyclopenténone **35** est obtenue avec un rendement de 62%.

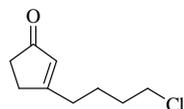


Produit **35**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,88 (t, 3H, J = 6,5, CH<sub>3</sub>), 1,20-1,35 (m, 12H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 1,56-1,62 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 2,38-2,44 (m, 4H, CCH<sub>2</sub> + CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 2,57-2,60 (m, 2H, (CO)CH<sub>2</sub>), 5,95 (s, 1H, CH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,5 (CH<sub>3</sub>), 23,0 (CH<sub>2</sub>), 27,5 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (2CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>), 32,2 (CH<sub>2</sub>), 33,9 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>), 129,8 (CH), 183,7 (C<sub>q</sub>), 210,5 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 3063, 2924, 1709, 1616, 1469, 1435, 1408. SM (IE) : 208 (M<sup>+</sup>, 48), 165 (12), 137 (10), 123 (20), 108 (49), 96 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O [MH<sup>+</sup>], m/z = 209,1905 ; trouvé 209,1910.

3-(4-Chlorobutyl)cyclopent-2-énone (36) :

Le nitrile utilisé est le valéronitrile (0,096 mL) et le diène est le 2-triméthylsilyloxybutadiène (0,284 g). La cyclopent-2-énone **36** est obtenue avec un rendement de 54%.

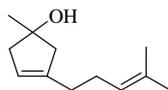


Produit **36**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,77-1,85 (m, 4H,  $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2,40-2,49 (m, 4H,  $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl} + \text{CCH}_2$ ), 2,59-2,62 (m, 2H,  $(\text{CO})\text{CH}_2$ ), 3,56-3,61 (m, 2H,  $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 5,97 (s, 1H, CH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 24,7 ( $\text{CH}_2$ ), 31,9 ( $\text{CH}_2$ ), 32,4 ( $\text{CH}_2$ ), 33,1 ( $\text{CH}_2$ ), 35,7 ( $\text{CH}_2$ ), 44,9 ( $\text{CH}_2$ ), 130,1 (CH), 182,3 ( $\text{C}_q$ ), 210,3 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2937, 2868, 1705, 1615, 1437, 1184. SM (IE) : 172 ( $\text{M}^+$ , 38), 143 (13), 137 (25), 109 (52), 96 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{OCl}$  [ $\text{MNa}^+$ ],  $m/z = 195,0553$ , trouvé 195,0551.

1-méthyl-3-(4-méthylpent-3-ényl)cyclopent-3-énol (37) :

Le nitrile est remplacé l'acétate d'éthyle (0,189 mL) et le diène est le myrcène (0,343 mL). Le cyclopent-3-énol **37** est obtenu avec un rendement de 59%.



Produit **37**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,40 (t, 3H,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,61 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,68 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,02-2,18 (m, 6H,  $\text{NH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,36-2,43 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 5,10 (sl, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$ ), 5,28 (s, 1H, CH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 18,1 ( $\text{CH}_3$ ), 26,1 ( $\text{CH}_3$ ), 26,6 ( $\text{CH}_2$ ), 28,5 ( $\text{CH}_3$ ), 31,9 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 51,3 ( $\text{CH}_2$ ), 79,7 ( $\text{C}_q$ ), 121,7 (CH), 124,6 (CH), 132,0 ( $\text{C}_q$ ), 143,3 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3367, 2966, 2920, 1706, 1674, 1615, 1436, 1375. SM (IE) : 162 ([M-

18]<sup>+</sup>, 45), 147 (47), 119 (58), 93 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>ONa [MNa<sup>+</sup>], *m/z* = 203,1412 ; trouvé 203,1414.

## Références.

- [55] Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Pure and Applied Chemistry* **1999**, *71*, 1511-1519.
- [56] Lecornué, F.; Ollivier, J. *Chem. Commun.* **2003**, *5*, 584-585.
- [57] Gensini, M.; Kozhushkov, S.I.; Yufit, D.; Howard, J.A.K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499-2507.
- [58] Williams, C.M.; Chaplinski, V.; Schreiner, P.R.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7695-7698.
- [59] Roelen, O.; Feisst, W. Processes for benzene catalytic synthesis 1937, US patent 2398462 19370323.
- [60] Yasuda, H.; Kajihara, Y.; Mashima, K.; Lee, K.; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1981**, 519-522.
- [61] Goeke, A.; Mertl, D.; Jork, S. *Chem. Commun.* **2004**, *2*, 166.
- [62] Urabe, H.; Mitsui, K.; Ohta, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6074.
- [63] Wang, D.-K.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *24*, 4187-4188.



## **Chapitre 3.**

*Réaction catalytique de formation de cyclopropylamines  
azaspiraniques. Etude de cyclopropanation catalytique  
asymétrique de cyanoesters.*



## I. Introduction.

La réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines s'effectue à l'aide d'un complexe de titane de type titanacyclopropane. Nous avons vu que cette transformation est analogue aux réaction de Kulinkovich et de de Meijere. Celles-ci utilisent toute deux des complexes type titanacyclopropane et permettent, pour la première, de former des cyclopropanols à partir d'esters ; et, pour la seconde, de transformer les amides tertiaires en cyclopropylamines (schéma 120).

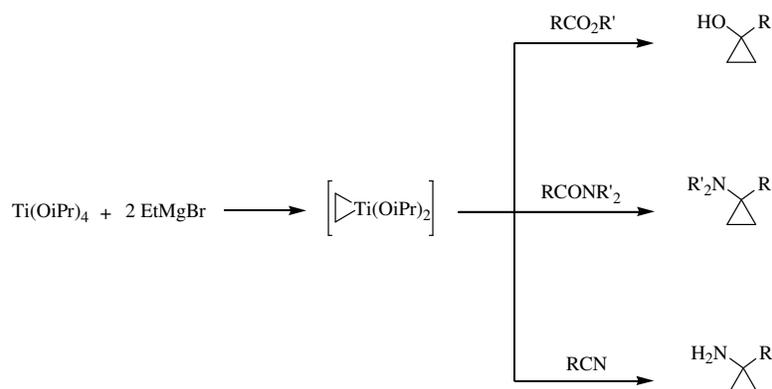


Schéma 120

Les titanacyclopropanes sont donc capables de réagir avec au moins trois dérivés d'acide. Rappelons que des expériences réalisés par Cha ont permis de constater qu'en général un ester est plus réactif vis à vis d'un titanacyclopropane qu'un amide tertiaire (chapitre 1 § II.3.b, schéma 39). Un mélange constitué d'un nitrile et d'un ester a donc été mis en réaction avec un titanacyclopropane dans le but de déterminer la chimiosélectivité du complexe (chapitre 1 § II.4, schéma 47). Les résultats ont montré une grande chimiosélectivité du titanacyclopropane pour le nitrile par rapport à l'ester. De plus, la réaction de cyclopropanation des nitriles montre sa tolérance quand à la présence d'un ester dans le milieu réactionnel. Nous avons ensuite effectué la même expérience en remplaçant l'ester par un amide tertiaire. Le titanacyclopropane réagit là aussi de manière très préférentielle avec le nitrile et la fonction amide tertiaire est tolérée.

Ces résultats nous ont conduit à soumettre différents cyanoesters, c'est-à-dire des substrats possédant à la fois une fonction nitrile et une fonction ester, à la réaction de cyclopropanation des nitriles. Lorsque les deux fonctions du cyanoester sont distantes d'un seul atome de carbone, on observe la formation d'un dérivé de  $\beta$ -aminoacide contenant un cyclopropane (schéma 121).

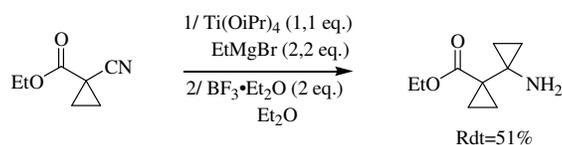


Schéma 121

Ainsi la cyclopropanation du nitrile a lieu quand la fonction ester est présente sur le substrat.

Lorsque ces fonctions sont séparées par deux ou trois atomes de carbones, on observe la formation d'un lactame (schéma 122).

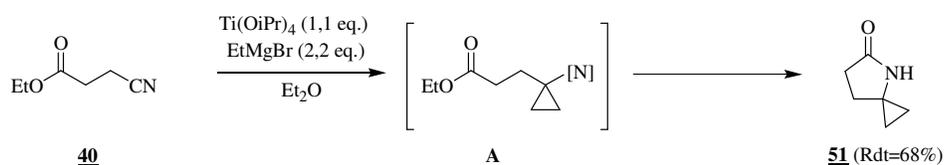


Schéma 122

L'amine métallée générée au cours de la réaction (**A**) réagit de manière intramoléculaire avec la fonction ester du substrat. Le produit ainsi formé est un lactame dont le fragment cyclopropane se retrouve en jonction spirocyclopropane (1-azaspirocyclopropane). Il est important de noter que ce composé est un analogue connu du GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique).<sup>63</sup> De façon surprenante, nous avons observé que la réaction ne nécessite plus l'addition de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  pour avoir lieu. De plus, le milieu réactionnel présentait une teinte jaune claire après l'ajout d' $\text{EtMgBr}$ . Avec les nitriles classiques comme le phénylacétonitrile, la solution se fonce au fur et à mesure de l'ajout de l'organomagnésien pour conduire à une couleur marron foncé. Ceci a attiré notre attention et nous avons pu constater que la réaction ne nécessite plus qu'une quantité catalytique en titane pour être réalisée (schéma 123).

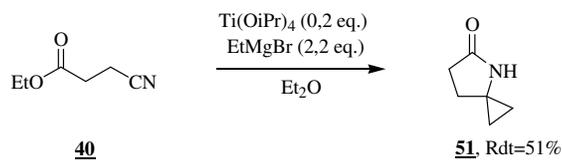


Schéma 123

Afin de tenter de rationaliser cet effet catalytique, nous avons ébauché une hypothèse mécanistique (schéma 124).

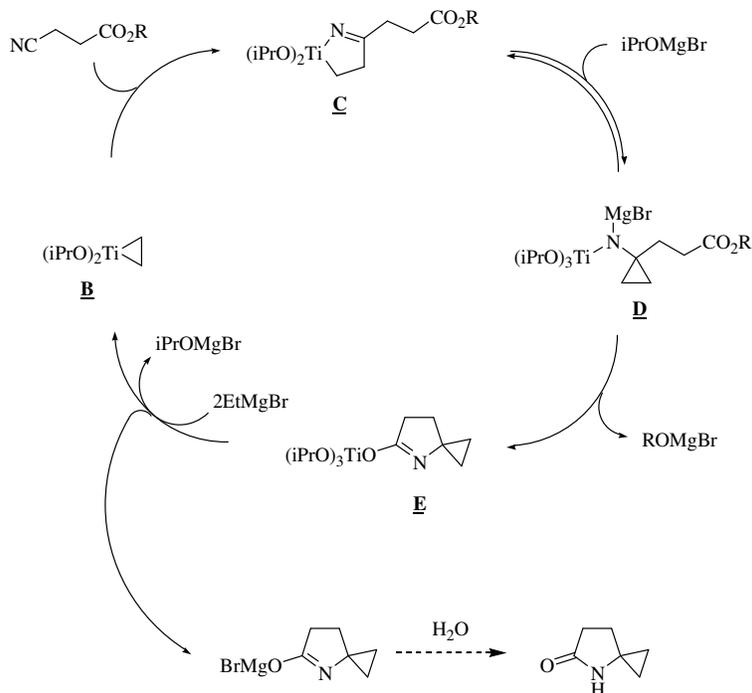


Schéma 124

Cette hypothèse de cycle catalytique tient compte du phénomène catalytique observé avec les cyanoesters ainsi que de la non nécessité de l'acide de Lewis dans ces réactions. Dans un premier temps, le titanacyclopropane **B** est formé par addition de deux équivalents de bromure d'éthylmagnésium sur le tétraisopropoxytitan. Celui-ci va alors réagir avec la fonction nitrile du substrat pour donner l'azatitanacyclopentène **C**.

Nous pensons qu'à ce niveau une réaction équilibrée de contraction de cycle a lieu. Cet équilibre permet ainsi de rationaliser le rôle de l'acide de Lewis dans nos réactions qui permet de déplacer complètement cet équilibre.

Avec les cyanoesters, la réaction d'addition de l'amine métallée **D** sur la fonction ester du substrat conduit à **E** et permet ainsi de passer de **C** à **D** sans ajouter d'acide de Lewis. Enfin, la réaction de **E** avec deux bromures d'éthylmagnésium libère le produit final et régénère l'espèce catalytique **B**. Cette hypothèse mécanistique permet de comprendre le rôle essentiel de la fonction ester du substrat qui permet à la fois de se soustraire à la nécessité d'ajouter un acide de Lewis mais aussi la régénération du titanacyclopropane et donc l'espèce catalytique.

Nous avons alors décidé d'étudier cette réaction afin de déterminer l'influence de facteurs tels que le solvant utilisé, la quantité minimum de titane, la nature du groupement alcoolate de l'ester ou encore la vitesse d'introduction de l'organomagnésien. Cette étude s'inscrira dans la perspective de mettre au point, à terme, une version catalytique générale de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines.

## II. Résultats et discussion.

### II.1. Mise au point des conditions expérimentales.

Au cours de ces études, nous utiliserons le cyanoester **40** qui conduit au lactame bicyclique **51**. Nous avons mis au point une méthode afin de d'évaluer le rendement de la réaction à l'aide du spectre RMN proton du produit brut. Cette méthode consiste à intégrer les signaux des deux CH<sub>2</sub> du fragment cyclopropane en fonction des signaux d'un équivalent de naphthalène ajouté après traitement de la réaction.

#### II.1.a. Choix du solvant.

Afin de déterminer le solvant le mieux adapté à la réaction, nous avons fait réagir le cyanoester avec le bromure d'éthylmagnésien en présence de tétraisopropoxytitan dans trois solvants : l'éther, le tétrahydrofurane et le toluène. Ces solvants permettent habituellement d'effectuer la cyclopropanation des nitriles. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1.

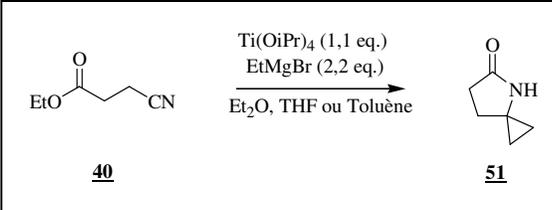
		
Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	Et <sub>2</sub> O	82
2	THF	80
3	Toluène	78

Tableau 1

Ainsi l'éther (entrée 1), le tétrahydrofurane (entrée 2) ou le toluène (entrée 3) offrent des rendements tout à fait comparables. Ceci montre une bonne tolérance de la réaction vis-à-vis du solvant utilisé. Comme nous utilisons habituellement l'éther dans nos réactions, c'est ce solvant qui sera retenu pour la suite de cette étude.



$\text{RO-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{Ti(OiPr)}_4 \text{ (X\%)} \\ \text{EtMgBr (2,2 eq.)}}$		$\text{Cyclopropanone-amine}$	
<u>40-42</u>		<u>51</u>	
3	$\text{iPrO-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$ <u>42</u>	20	81
		10	74
		5	70

Tableau 2

Lorsque l'estér utilisé est de méthyle ou d'éthyle, on observe une chute significative du rendement pour des quantités de titane de 10% (entrée 1) et 5% (entrée 2). Ceci semble montrer qu'un échange a eu lieu entre les alcoolates libérés et ceux du complexe initial. Cet échange conduirait à un complexe pas ou peu actif. Avec l'estér d'isopropyle, on note seulement une légère diminution du rendement lorsque l'on diminue la quantité de complexe utilisée (entrée 3). Les ions isopropylate libérés n'empoisonnent pas l'espèce catalytique. La nature de l'alcoolate libéré au cours de la réaction a donc bien une influence sur la quantité de titane nécessaire à la réaction et donc sur le rendement de celle-ci. Pour confirmer ceci, nous avons réalisé la réaction du cyanoester avec le bromure d'éthylmagnésium en présence de tétraéthoxytitane (schéma 126).

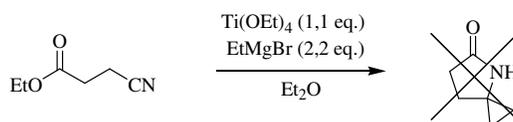


Schéma 126

Dans ces conditions, le produit n'est pas obtenu. Ainsi, le tétraéthoxytitane ne permet pas de réaliser la réaction de cyclopropanation des cyanoesters. Le fait que les complexes de titane Ti(OEt)<sub>4</sub> ou Ti(OMe)<sub>4</sub> sont des complexes oligomères de titane peut expliquer ce résultat. Ti(OiPr)<sub>4</sub> est, quand à lui, un complexe monomère. L'estér porteur du groupement isopropylate est donc le substrat de choix lors de l'étude de cette réaction. Cependant, il est bien plus simple de préparer des esters d'éthyle. Par commodité vis-à-vis de la synthèse des substrats, nous poursuivrons donc cette étude en utilisant les esters d'éthyle et une quantité de tétraisopropoxytitane de 20%.

### II.1.c. Influence de la vitesse d'introduction du réactif de Grignard.

Pour les différentes expériences réalisées jusqu'ici, le bromure d'éthylmagnésium a été additionné au pousse seringue sur une période d'environ une heure. Il s'agit avec les expériences suivantes d'optimiser la vitesse d'introduction du réactif de Grignard. Pour cela, nous avons additionné le réactif de Grignard sur des périodes de plus en plus longues à l'aide du pousse seringue. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

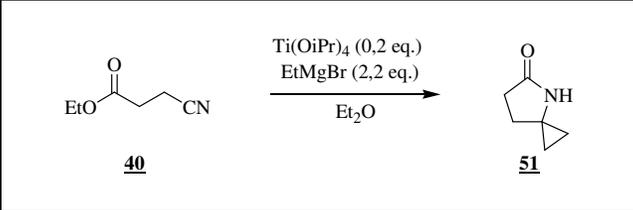
		
Entrée	Durée d'addition d'EtMgBr (min)	Rendement (%)
1	1	31
2	15	50
3	30	78
4	60	80
5	120	80

Tableau 3

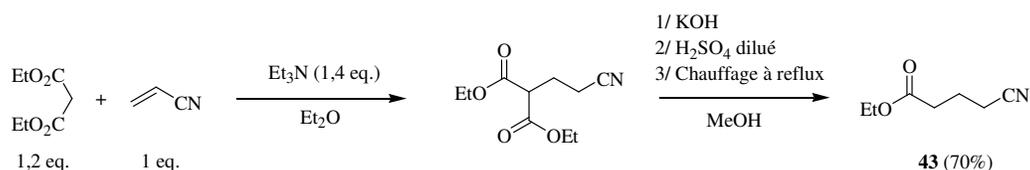
Une introduction très rapide du réactif de Grignard nuit au rendement de la réaction (entrée 1). L'étude du brut de la réaction montre que le substrat cyanoester a complètement réagit et que le produit obtenu est celui d'addition directe du magnésien sur le nitrile. Ceci montre que la quantité de réactif de Grignard dans le milieu réactionnel a été trop importante par rapport à la vitesse de la réaction. Lorsque l'organomagnésien est introduit sur 15 minutes, on observe aussi une augmentation du rendement de 30% à 50% (entrée 2). A partir de 60 minutes, le rendement observé est optimal et ne semble plus varier (entrée 4 et 5).

Avec ces conditions optimisées, nous avons décidé d'étudier l'étendue de cette réaction en utilisant différents nitriles ainsi que différents organomagnésiens.

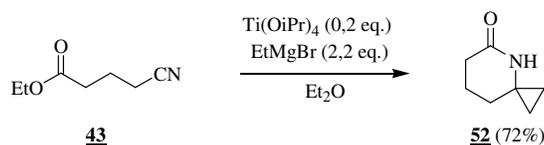
### III. Généralisation de la réaction à différents nitriles et organomagnésiens.

#### III.1. Application de la réaction à d'autres cyanoesters.

Le produit **15** est un lactame à cinq chaînons dont la taille dépend de l'éloignement des fonctions nitrile et ester. Notre méthode pourrait donc permettre d'augmenter la taille du lactame en éloignant d'un carbone de plus les fonctions ester et nitrile. Le substrat utilisé a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature (schéma 127).<sup>64</sup>



Le malonate d'éthyle est mis en réaction avec l'acrylonitrile en présence de triéthylamine pour donner le cyanodiester intermédiaire. Celui-ci est ensuite placé dans les conditions de décarboxylation pour conduire au cyanoester **43** avec un rendement de 70%. Le cyanoester ainsi obtenu est mis en réaction (schéma 128).



Avec les conditions optimisées, c'est à dire dans l'éther avec l'isopropoxytitan (0,2 eq.) et le bromure d'éthylmagnésium (2,2 eq.) additionné au pousse seringue sur une heure, le lactame **52** à six chaînons est obtenu avec un rendement de 72%. Les tentatives de réactions visant à obtenir le lactame à sept chaînons sont, pour l'instant, restées infructueuses.

Nous avons ensuite cherché à déterminer si la réaction permet d'utiliser d'autres réactifs de Grignard que le bromure d'éthylmagnésium. Cette étude devrait permettre en cas de succès d'étudier la diastéréosélectivité des produits observés. Pour cela, nous avons réalisé la réaction avec les cyanoesters **40** et **43** dans les conditions optimisées avec différents organomagnésiens. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.

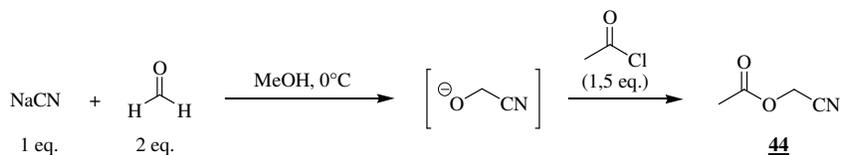
Entrée	Cyanoester	RMgBr	Produit	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	<b>40</b>	<i>n</i> -BuMgBr	 <b>53a,b</b>	76 (85 : 15)
2	<b>40</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> MgBr	 <b>54a,b</b>	59 (80 : 20)
3	<b>43</b>	<i>n</i> -BuMgBr	 <b>55a,b</b>	50 (78 : 22)

<sup>a</sup> Les rapports de diastéréoisomères observés sont indiqués entre parenthèse.

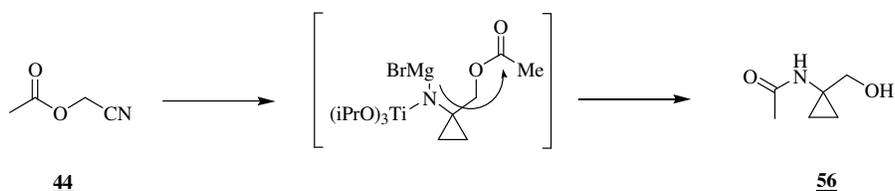
Tableau 4

Les résultats montrent que la réaction de cyclopropanation des cyanoesters reste catalytique avec les deux organomagnésiens testés ici. Les rendements diminuent un peu mais restent corrects. Une diastéréosélectivité modérée est observée.

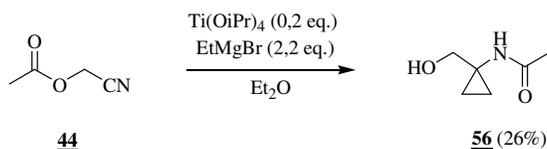
Les produits obtenus sont intéressants puisqu'ils possèdent une fonction amide correspondant à une fonction amine et une fonction acide carboxylique. Seulement, plusieurs essais ont permis de mettre en évidence la difficulté de rompre cette liaison amide et ainsi de libérer l'amine et l'acide. Nous avons donc imaginé la synthèse du cyanoester **44** : l'acétate de cyanométhyle. Ce substrat présente la particularité de posséder la fonction nitrile du côté ion alcoolate sur la fonction ester par rapport aux cyanoesters **40** et **43** où la triple liaison CN se situe du côté acide carboxylique. Ce substrat a été synthétisé par réaction entre le cyanure de sodium et le formaldéhyde dans le méthanol suivie d'une addition de chlorure d'acétyle (schéma 129).



Cette méthode permet d'obtenir le nitrile **44** avec un rendement de 78% et d'envisager la synthèse d'autres cyanoesters en faisant varier les aldéhydes et les chlorures d'acide utilisés. Le substrat **44** est intéressant puisqu'il ne devrait pas conduire à un produit type lactame bicyclique mais à un produit ouvert type  $\beta$ -aminoalcool (schéma 130).



Lorsque l'on soumet un substrat type cyanoester à la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines, nous pensons que, dans un premier temps, la cyclopropylamine est formée (schéma 7 chapitre 3 § I). Celle-ci possède sur son atome d'azote deux métaux pouvant être deux atomes de titane ou de magnésium voir un atome de titane doublement lié à l'azote. Sur le schéma 130, nous présentons la cyclopropylamine bimétallée où l'azote est lié à un atome de titane et un atome de magnésium puisque c'est formellement la composition du milieu réactionnel. Ensuite, cet intermédiaire métallé va réagir avec la fonction ester du substrat pour aller vers un produit ouvert (schéma 131).



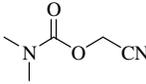
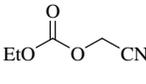
Le cyanoester **44** conduit, dans les conditions de la cyclopropanation des nitriles, au produit **56** de type  $\beta$ -aminoalcool mais avec un rendement de 26%. Ce rendement peut s'expliquer par la perte de l'effet catalytique observé avec les substrats **40-43**. Afin de confirmer cette

hypothèse, nous avons fait réagir **44** dans les mêmes conditions à l'exception de la quantité de titane qui passe de 0,2 à 1,1 équivalent. Le produit **56** est alors obtenu avec 55% de rendement. Ce résultat tend à confirmer l'hypothèse de la perte de l'effet catalytique avec ce substrat. Cette observation sera discutée plus tard.

### III.2. Application de la réaction aux cyanocarbamates et aux cyanocarbonates.

Comme nous l'avons déjà vu, la réaction de cyclopropanation des cyanoesters passe par un intermédiaire amidure de titane qui réagit de manière intramoléculaire avec la fonction ester du substrat (schéma 130). Nous pensons que cet amidure de titane est capable de réagir avec d'autres fonctions organiques que la fonction ester. Nous avons donc synthétisé de nouveaux substrats : des cyanocarbamates et des cyanocarbonates afin de les engager dans la réaction de cyclopropanation.

Le cyanocarbamate **45** et les différents cyanocarbonates présentés ont été synthétisés à l'aide d'une méthode similaire au cyanoester **44** (schéma 130). Les rendements obtenus sont regroupés dans le tableau 5.

$\text{NaCN} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} \xrightarrow{\text{MeOH, } 0^\circ\text{C}} \left[ \overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\text{R}}{\text{C}}-\text{CN} \right] \xrightarrow[\text{(1,5 eq.)}]{\text{R}'-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}} \text{R}'-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{R}}{\text{C}}-\text{CN}$ 1 eq.      2 eq. <b>45-49</b>				
Entrée	R	R'	Produit	Rendement (%)
1	H	Et <sub>2</sub> N	 <b>45</b>	75
2	H	EtO	 <b>46</b>	80



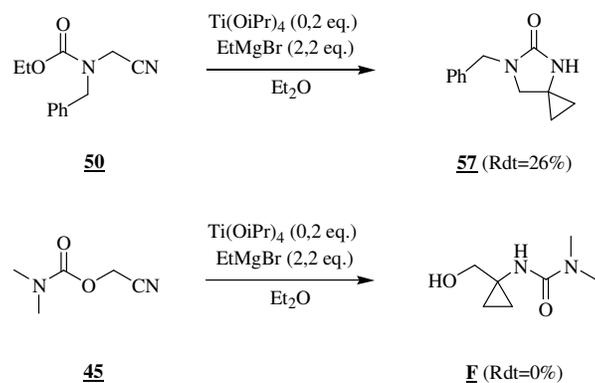


Schéma 133

Lorsque l'on fait réagir le (*N*-benzyl-*N*-cyanométhyl)éthylcarbamate **50** dans l'éther avec deux équivalents de bromure d'éthylmagnésium en présence d'isopropoxytitan, on obtient le produit **57** correspondant avec un rendement de 26%. La réaction du cyanocarbamate *N,N*-diméthylcyanométhylcarbamate (**45**), dans les mêmes conditions, n'a pas permis de donner le produit **F** attendu. Ainsi, la réaction du substrat **50** conduit à des résultats similaires à ceux observés avec le substrat **44**.

Les résultats obtenus peuvent être expliqués, en partie, par l'étude concernant l'influence de l'alcoolate libérée au cours de la réaction (chapitre 3 § II.2). En effet, lorsque nous faisons réagir le cyanocarbamate **50**, la réaction libère un équivalent d'ions éthanolate alors que la réaction du substrat **45** libère, quand à elle, le produit **F** sous sa forme alcoolate (schéma 134).

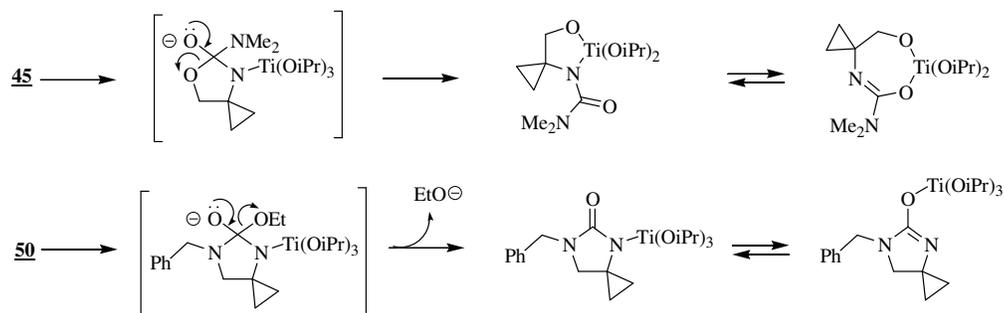


Schéma 134

Un second facteur peut intervenir dans la compréhension des problèmes liés aux substrats cyanoesters et cyanocarbamates : c'est l'affinité entre le produit et l'atome de titane. Les différents produits synthésés sont tous porteurs de plusieurs hétéroatomes (azote ou oxygène) qui possèdent des doublets électroniques libres. Or le titane est un métal pauvre en électrons, il est

donc naturel d'imaginer que parmi les produits obtenus certains d'entre eux sont de très bons ligands du titane qui se coordinent sur celui-ci et empoisonne l'espèce catalytique.

De manière à vérifier cette hypothèse, nous avons fait réagir le carbamate **45** non plus avec une quantité catalytique de titane mais avec une quantité stoechiométrique (schéma 135).

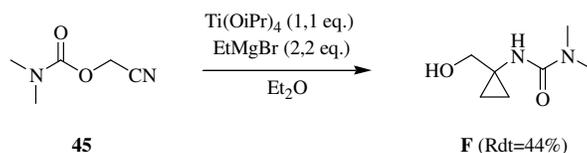


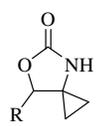
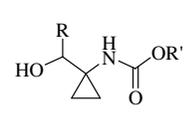
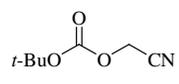
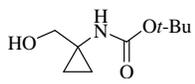
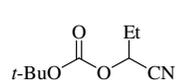
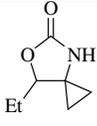
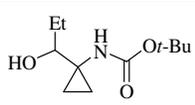
Schéma 135

La cyclopropanation du cyanoester **45** dans ces conditions (schéma 135) conduit au produit **F** désiré avec un rendement de 44%.

Les difficultés rencontrées avec les cyanocarbamates nous ont amené à nous rapprocher des travaux initiaux réalisés avec les substrats cyanoesters : ces composés possèdent une fonction ester d'éthyle et nous obtenons le lactame correspondant avec un bon rendement. Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse de cyanocarbonates qui possèdent eux aussi le fragment ester d'éthyle.

Les carbonates **46-49** ont ensuite été soumis à la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines : les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Entrée	Cyanocarbonate	Rendement (%) de A <sup>a</sup>	Rendement (%) de B <sup>a</sup>
1	 <b>46</b>	 <b>58</b> (31%)	 <b>59</b> (32%)
2	 <b>47</b>	 <b>60</b> (64%)	-

$\text{R}'\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{R}}{\text{C}}-\text{CN} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4 (0,2 \text{ eq.}) \text{ EtMgBr} (2,2 \text{ eq.})}$		 <b>A</b>	 <b>B</b>
<b>6-9</b>			
3 <sup>b</sup>	 <b>48</b>	-	 <b>61</b> (64%)
4	 <b>49</b>	 <b>60</b> (48%)	 <b>62</b> (12%)

<sup>a</sup> Rendement en produit isolé. <sup>b</sup> Réaction réalisée à 0°C.

Tableau 6

La réaction du cyanocarbonate **46** conduit à un mélange des produits **58** et **59** (entrée 1). Ce résultat montre la compétition existant au niveau de l'intermédiaire (**G**) quand à la reformation de la liaison carbonyle (schéma 136).

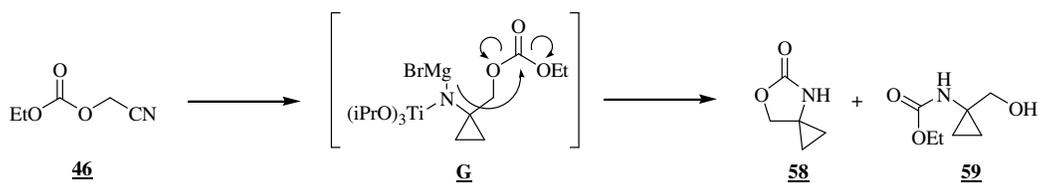
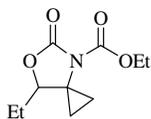


Schéma 136

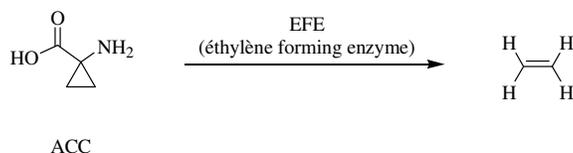
Nous avons alors supposé rencontrer le problème avec les différents cyanocarbonates utilisés. Mais une légère modification du substrat s'est révélée suffisante afin d'obtenir une sélectivité complète de la réaction. Le composé **47** est un nitrile  $\alpha$ -substitué analogue du produit **46**. Or, la mise en réaction de ce cyanocarbonate conduit à l'obtention du produit **60** sans aucune trace de l'alcool analogue à **59** (entrée 2). Un produit secondaire a tout de même pu être isolé : le produit **63** avec un rendement isolé de 7%. Celui-ci provient probablement de la réaction du produit sur une molécule de substrat.



### 63

D'une manière tout aussi surprenante la substitution de la partie carbonate donne l'effet inverse : la réaction du substrat **48** conduit à l'alcool **61** (entrée 3). Cette réaction a été effectuée à 0°C alors que les autres substrats ont été mis en réaction à température ambiante. Lorsque la réaction du cyanocarbonate **48** est réalisée à température ambiante, on observe aussi la formation de l'alcool **61** mais avec un rendement qui chute à 37%. La réaction du cyanocarbonate **49** conduit au mélange des produits **60** et **62**. Ainsi, il semble que la substitution des cyanoesters a une influence sur la nature des produits obtenus. Quand le substrat est substitué en position  $\alpha$  de la fonction nitrile, on obtient préférentiellement le lactame bicyclique alors qu'une substitution de la partie alcoolate de la fonction ester conduit plutôt au  $\beta$ -aminoalcool ouvert.

Le produit **61** est un précurseur de l'acide aminocyclopropane carboxylique (ACC), celui-ci est un précurseur de l'éthylène dans les plantes et il est responsable de la maturation et de la chute des fruits.



L'ACC a été synthétisé par le professeur de Meijere et son équipe en quatre étapes à partir d'un amide non commercial (schéma 137).<sup>65</sup>

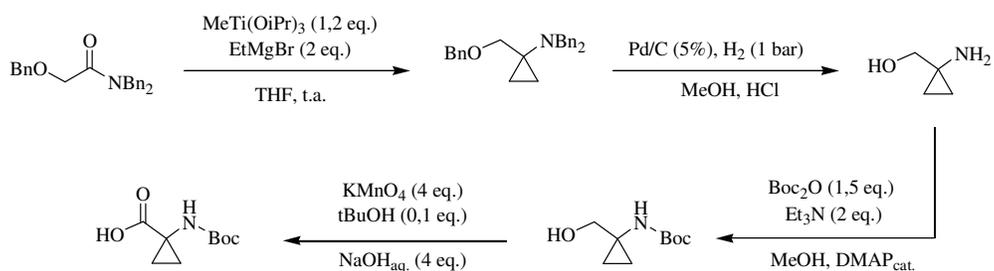


Schéma 137

Le rendement global de cette séquence synthétique est de 35%. L'utilisation du cyanoester **8** permet de raccourcir cette séquence à seulement deux étapes à partir d'un précurseur obtenu en une seule étape (schéma 138).

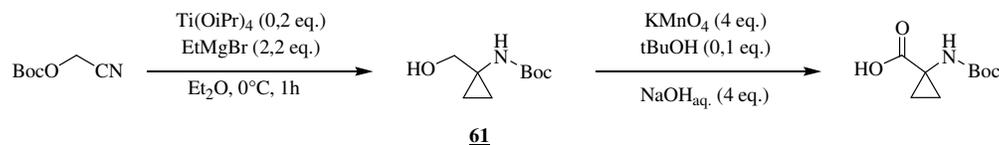


Schéma 138

Cette synthèse permet d'obtenir l'acide aminocyclopropane carboxylique dont l'atome d'azote est protégé par un Boc avec un rendement global de 51%.

### III.3. Tentative afin d'étendre l'effet catalytique à tous nitriles.

La formation de cyclopropylamines primaires à partir de nitriles s'effectue avec une quantité stoechiométrique en tétraisopropoxytane. Comme nous l'avons déjà vu (chapitre 1 § II.4), la réaction nécessite l'addition d'un acide de Lewis sauf avec les nitriles  $\alpha$ -hétérosubstitués comme le 2-benzyloxyacétonitrile (schéma 139).

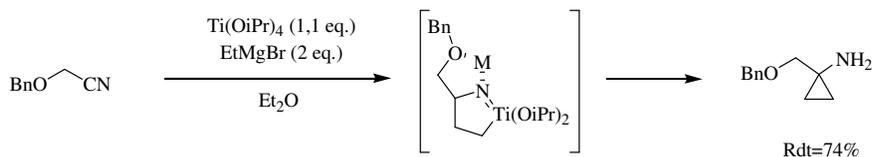


Schéma 139

Nous pensons qu'un effet de chélation d'un métal (titane ou magnésium) permet d'induire la contraction du métallacycle intermédiaire et ainsi de s'affranchir de l'addition d'un l'acide de Lewis. Cette particularité a été exploitée pour tenter de mettre au point une version catalytique de la réaction. En effet, l'acide de Lewis, nécessaire à la réaction de cyclopropanation des nitriles, ne peut être présent au début de la réaction sinon la cyclopropylamine attendue n'est pas obtenue. Ainsi, le 2-benzyloxyacétonitrile a été choisi comme substrat modèle afin d'essayer de diminuer la quantité de complexe de titane présent dans le milieu réactionnel (schéma 140).

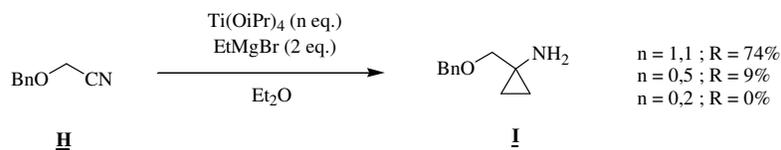


Schéma 140

Les résultats montrent que le rendement en cyclopropylamine **I** chute dès que l'on n'utilise plus une quantité stoechiométrique d'isopropoxytitan. Les sous produits **J** et **K** obtenus ont pu être isolés (schéma 141).

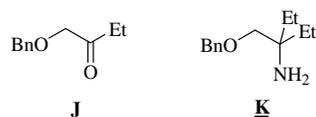


Schéma 141

Les composés **J** et **K** sont des produits secondaires classiques de la réaction de cyclopropanation des nitriles. En effet, la cétone correspond au produit d'alkylation de la fonction nitrile par une molécule de réactif de Grignard et l'amine est, quand à elle, le produit de double alkylation de la triple liaison carbone/azote par l'organomagnésien.

Nous avons alors essayé d'étendre la réaction catalytique des cyanoesters aux nitriles  $\alpha$ -hétérosubstitués en ajoutant, dans le milieu réactionnel, un ester comme additif.

Le titanacyclopropane **L** est formé par addition du réactif de Grignard sur l'isopropoxytitan. Celui-ci va réagir avec le 2-benzyloxyacétonitrile pour donner la cyclopropylamine métallée **M**. C'est à ce niveau que peut intervenir un électrophile, comme un ester, en réagissant avec l'amine métallée pour former l'amide **N** correspondant. Ensuite, l'addition de réactif de Grignard pourrait permettre de fermer le cycle catalytique via l'intermédiaire **O** en libérant le produit et en régénérant l'espèce catalytique (schéma 142).

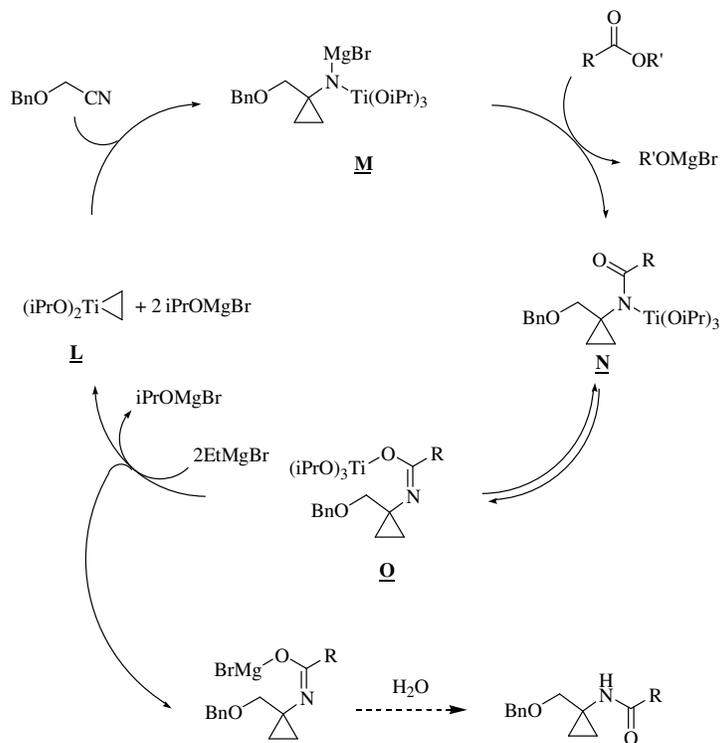


Schéma 142

Nous avons donc décidé d'ajouter au début de la réaction de cyclopropanation du 2-benzyloxyacétonitrile différents électrophiles afin de tenter de rendre la réaction catalytique en titane. L'électrophile « idéal » devra présenter plusieurs qualités :

- il ne devra pas réagir avec les ions alcoolates ligands du complexe de titane.
- il ne devra pas réagir avec le réactif de Grignard.
- il devra réagir avec l'amine métallée intermédiaire.

Parmi les différents électrophiles testés, les résultats les plus significatifs sont présentés dans le tableau 9.

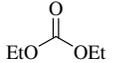
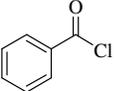
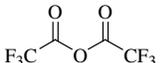
$\text{BnO-CH}_2\text{-CN} + \text{Electrophile} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{Ti(OiPr)}_4 (1 \text{ eq.}), \text{EtMgBr} (2 \text{ eq.})} \text{BnO-CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5\text{-NH}_2 + \text{BnO-CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5\text{-NHR}$ <p style="text-align: center;">1 eq.                      4 eq.                      <b>P</b>                      <b>Q</b></p>			
Entrée	Electrophile	Rendement en <b>P</b> (%)	Rendement en <b>Q</b> (%)
1		65%	trace
2		43%	trace
3		trace	22%
4		trace	trace

Tableau 9

Les résultats obtenus montrent que l'acétate d'éthyle (entrée 1) et le carbonate d'éthyle (entrée 2) ne réagissent pas avec la cyclopropylamine métallée intermédiaire mais ne nuisent pas au bon déroulement de la réaction. Lorsqu'un électrophile plus réactif est utilisé comme le chlorure de benzoyle (entrée 3), le produit **Q** de réaction entre la cyclopropylamine et l'électrophile est obtenu mais avec un rendement faible de 22% et uniquement des traces de la cyclopropylamine primaire. Le chlorure de benzoyle doit donc nuire à la réaction de cyclopropanation. L'utilisation d'un électrophile encore plus réactif tel que l'anhydride trifluoroacétique (entrée 4) ne permet plus à la réaction d'avoir lieu. Devant ces difficultés, l'utilisation d'électrophiles simple en tant qu'additif a été abandonnée. D'autres solutions sont en cours d'étude comme l'utilisation d'un métal relais ou d'électrophiles au design plus complexes.

#### IV. Etude de la cyclopropanation catalytique asymétrique des cyanoesters.

Lorsqu'une réaction organométallique devient catalytique, il est intéressant d'étudier une version asymétrique de celle-ci afin de déterminer si elle permet de réaliser la synthèse de produits énanti enrichis. Des complexes bisTADDOLates de titane ont été utilisés afin de réaliser des réactions d'hydroxycyclopropanations d'esters selon Kulinkovich. C'est pourquoi, ces complexes ont été synthétisés et ensuite utilisés dans le cadre de la réaction de cyclopropanation des cyanoesters.

##### IV.1. Bibliographie.

Nous présentons dans cette partie bibliographique différentes expériences permettant d'appréhender la synthèse et la réactivité des complexes de titanes chiraux porteurs de ligands type TADDOLs (schéma 143).

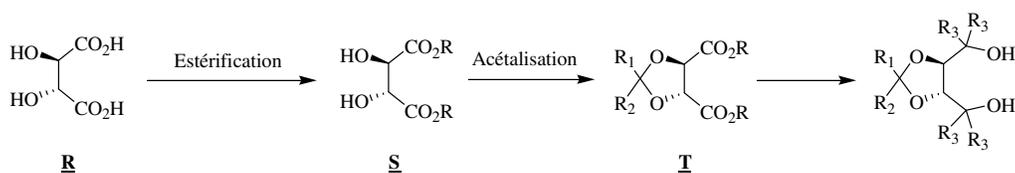


Schéma 143

Les TADDOLs sont synthétisés à partir de l'acide tartrique **R** qui est un produit naturel abondant dont les deux énantiomères peuvent être obtenus commercialement. Cet acide est d'abord estérifié pour donner le diester **S** puis le 1,2-diol est protégé par acétalisation : on obtient alors le dérivé **T**. Celui-ci est transformé en TADDOL par réaction de réduction des fonctions esters en alcools ( $R_3=H$ ) ou par double addition nucléophile de réactif de Grignard sur ces mêmes fonctions esters. Cette méthodologie permet d'obtenir des TADDOLs différemment substitués où  $R_1$  et  $R_2$  et  $R_3$  peuvent être des hydrogènes ou des groupements type alkyl ou aryl.

##### IV.1.a. Synthèse des complexes type TADDOLate de titane.

Le principe général de formation des mono ou bisTADDOLates de titane est relativement simple. Il repose sur une réaction d'échange spontanée qui a lieu entre les diols et les complexes

type tétraalkoxytitane. Cette réactivité est mise en évidence dans une expérience réalisée par l'équipe de Narasaka (schéma 144).<sup>66</sup>

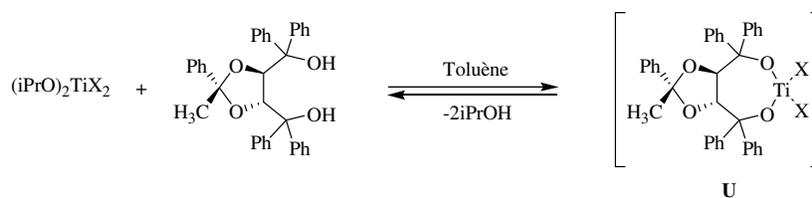


Schéma 144

Lorsqu'on mélange une quantité équivalente d'un complexe du type  $(iPrO)_2TiX_2$  ( $X=Cl$  ou  $iPrO$ ) avec un TADDOL dans du toluène, on forme un TADDOLate de titane. Les spectres RMN permettent de montrer que l'équilibre est de 83 : 17 en faveur du complexe U lorsque  $X=Cl$  et de 75 : 25 pour  $X=iPrO$ . Dans les deux cas, ces résultats montrent que la formation du complexe U, quand on mélange un TADDOL et un complexe type tétraalkoxytitane, est spontanée.

Afin de synthétiser des TADDOLates de titane purs, il reste alors à éliminer l'isopropanol ou l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction afin de déplacer complètement l'équilibre. Il est possible de chasser l'isopropanol par distillation : celui-ci forme avec le toluène un azéotrope susceptible d'être évaporé vers 100-110°C.<sup>67</sup> D'une manière équivalente l'acide chlorhydrique peut être neutralisé par l'action d'une base faible telle que la triéthylamine.<sup>68</sup> Il est important de noter que certains bisTADDOLates de titane peuvent être manipulés à l'air sans autres formes de précautions et donc recristallisés dans des mélanges éther/hexane pour donner des complexes exhibant moins de 1% d'isopropanol en RMN. Cette méthodologie reste applicable à partir du tétraéthoxytitane<sup>69</sup> mais c'est l'utilisation du méthyltriisopropoxytitane qui permet d'obtenir à la fois une méthode douce et efficace (schéma 145). L'avantage de cette méthodologie est d'accrocher la première fonction alcool très rapidement en formant comme seul produit secondaire du méthane qui s'échappe.

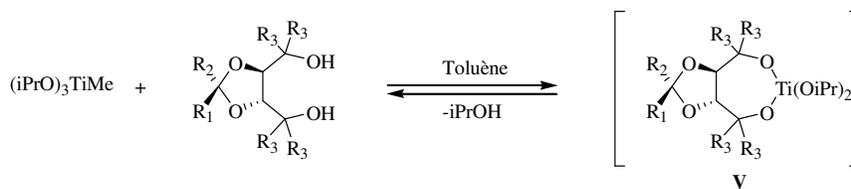


Schéma 145



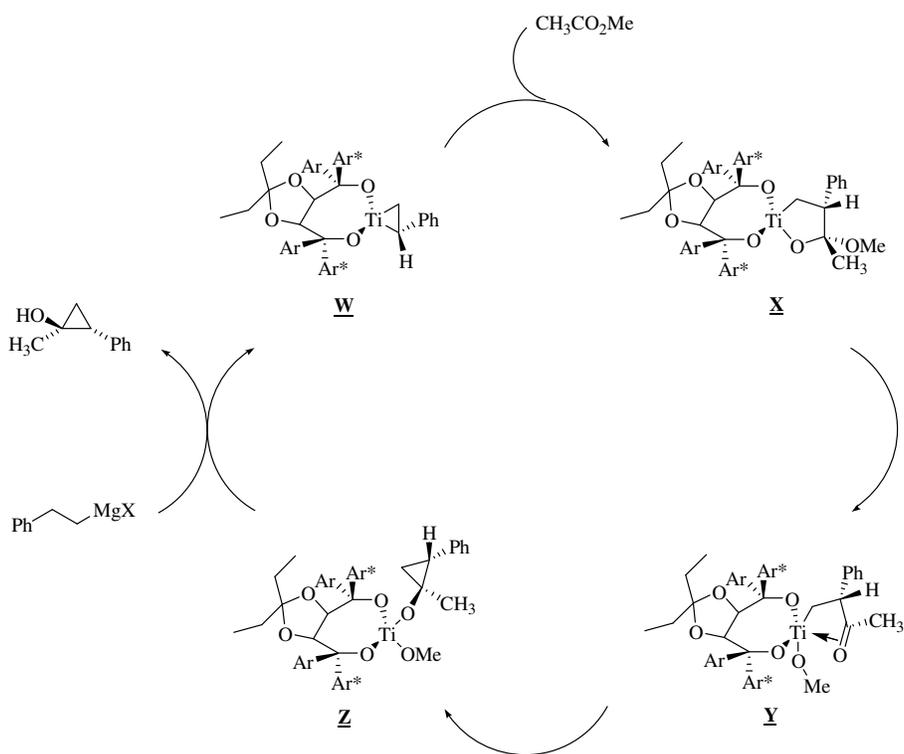


Schéma 147

Dans un premier temps, le titanacyclopropane **W** est formé par réaction entre le bisTADDOLate de titane et le réactif de Grignard. La configuration la plus stable est celle où le groupe R<sub>2</sub> est le plus éloigné du groupement axial Ar\*. Ensuite, il y a insertion de la liaison carbonyle de la fonction ester pour donner **X**. Cette insertion s'effectue sélectivement entre l'atome de titane et le carbone le plus substitué. Des travaux de carbomagnésiations d'oléfines catalysées par le zirconium ont permis d'observer une insertion sélective similaire.<sup>71</sup> Les deux groupements CH<sub>3</sub> et Ph se placent en configuration relative *trans* lors de cette insertion (intermédiaire **X**). Le complexe **X** après réaction d'addition oxydante conduit à **Y** qui offre un système rigide par une coordination  $\Pi$ -donneur de la double liaison carbonyle sur le titane. Enfin, après addition nucléophile sur le carbonyl du côté le moins encombré, le complexe **Z** est obtenu. Celui-ci va réagir avec deux équivalents d'organomagnésiens pour libérer le produit et régénérer l'espèce catalytique **W** qui peut alors recommencer le cycle catalytique.

En 2002, Le professeur Salaün et son équipe<sup>72</sup> réalisent la cyclopropanation du 2-chloropropionate d'éthyle à l'aide d'une quantité catalytique de bisTADDOLate de titane (schéma 148).

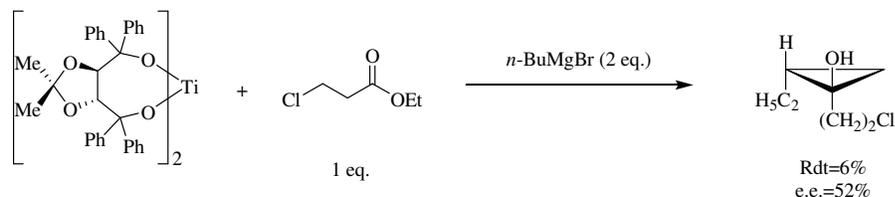


Schéma 148

Dans cette publication les auteurs rapportent que différentes tentatives d'optimisations telles que l'augmentation de la température réactionnelle ou le remplacement du TADDOL par le BINOL n'ont pas permis d'augmenter le rendement.

Les TADDOLates de titane sont donc des complexes chiraux capables de former par réaction avec un réactif de Grignard des titanacyclopropanes chiraux. Cette réactivité, qu'il nous intéresse d'exploiter, a été découverte tardivement après l'utilisation de ces complexes comme acides de Lewis.

## IV.2. Résultats et discussion.

### IV.2.a. Synthèse des complexes bisTADDOLates de titane.

La méthode de synthèse utilisée a été décrite dans la partie bibliographique de ce chapitre. Elle sera donc succinctement rappelée ici et les rendements obtenus y seront précisés (schéma 148).

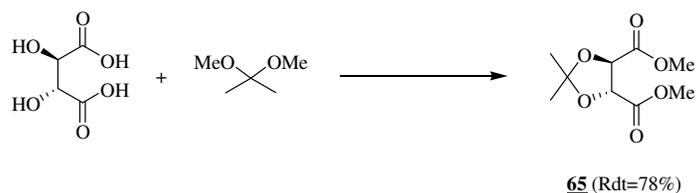


Schéma 148

En mélangeant l'acide (+)-tartrique avec du 2,2-diméthoxypropène dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , on réalise en une seule étape l'acétalisation du diol et l'estérification des deux fonctions acides carboxyliques pour obtenir le produit **65** avec un rendement de 78%.

Le diester **65** sera ensuite utilisé comme précurseur de trois dérivés de TADDOL dont nous envisageons de tester l'induction asymétrique. Pour cela, le diester **65** est mis en réaction avec différents réactifs de Grignard. Les résultats sont regroupés dans le tableau 7.

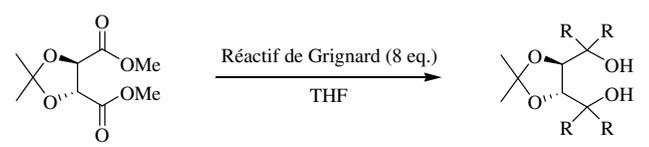
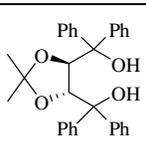
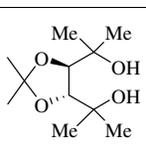
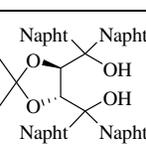
			
Entrée	Réactif de Grignard utilisé	Produit	Rendement (%)
1	PhMgBr	 <b>66</b>	74%
2	MeLi	 <b>67</b>	80%
3	1-NaphtylMgBr	 <b>68</b>	45%

Tableau 7

Lorsque l'on fait réagir le produit **65** avec huit équivalents d'un organomagnésien, on obtient les dérivés du TADDOL correspondants. Ceux-ci sont ensuite purifiés par recristallisation dans du tétrachlorure de carbone puis dans un mélange éther/hexane contenant un minimum d'éther. Les produits obtenus (**66-68**) se présentent sous la forme de poudres blanches hygroscopiques.

Ensuite, les bisTADDOLates de titane sont obtenus en chauffant à reflux dans du toluène deux équivalents du dérivé de TADDOL avec du tétraisopropoxytitane pendant douze heures. L'isopropanol libéré est éliminé par distillation de l'azéotrope isopropanol/toluène (schéma 149).

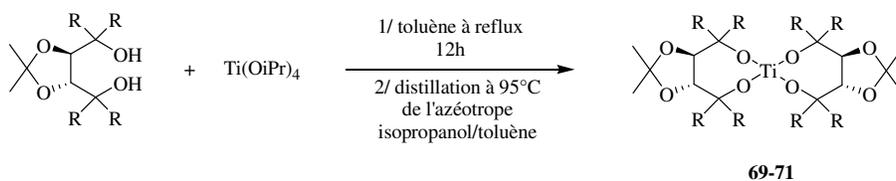


Schéma 149

Les bisTADDOLates de titane se présentent sous la forme d'une poudre blanche stable à l'air pendant quelques heures et sont donc assez facile à manipuler. Les différents spectres RMN obtenus montrent la présence de quelques traces d'isopropanol aux alentours de 1 à 5%.

Les complexes ainsi formés ont été testés quand à leur efficacité dans la réaction de transformation des cyanoesters en lactames.

#### IV.2.b. Réactivité des bisTADDOLates de titane **69-71**.

Une réaction avec un complexe de titane achiral a d'abord été réalisée afin de mettre au point une méthode de séparation des isomères. Les diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et le rapport des énantiomères a pu être déterminé par chromatographie haute performance liquide dans les conditions suivantes : colonne chiracelOD, débit de 0,5mL/minute, éluant isopropanol/hexane (90/10). Les stéréoisomères ainsi détectés ont des temps de rétention de 7,9 min, 13,7min, 16,9 et 19,8 min.

Ce résultat nous a amené à réaliser une série d'expériences où sont successivement introduit le cyanoester **40**, un des complexes de titane **69-71** et enfin le réactif de Grignard au pousse seringue sur une période de une heure. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Entrée	Complexe de titane utilisé	Rendement (%)	e.d. (%)	e.e. (%)
1	<p style="text-align: center;"><b>69</b></p>	54	86	26

2	<p style="text-align: center;"><b>70</b></p>	55	80	20
3	<p style="text-align: center;"><b>71</b> (R=1-Napht)</p>	0	-	-

Tableau 8

Les complexes **69** et **70** introduits en quantité catalytique se montrent capables d'effectuer la réaction avec des rendements moyens (entrée 1 et 2). Les excès diastéréoisomériques sont légèrement supérieurs à ceux observés avec le tétraisopropoxytitanane (86% au lieu de 70%, chapitre 3 § II.2) mais les excès énantiomériques sont très faibles. Le complexe **71** n'est, pour sa part, pas efficace dans cette réaction : les produits observés sont les produits d'alkylation et de double alkylation de la fonction nitrile du substrat par le réactif de Grignard.

Dans le but d'essayer d'augmenter l'excès énantiomérique un organomagnésien plus encombrant que le bromure de *n*-butylmagnésium a été utilisé : le bromure de 3-phénylpropyl magnésium (schéma 150).

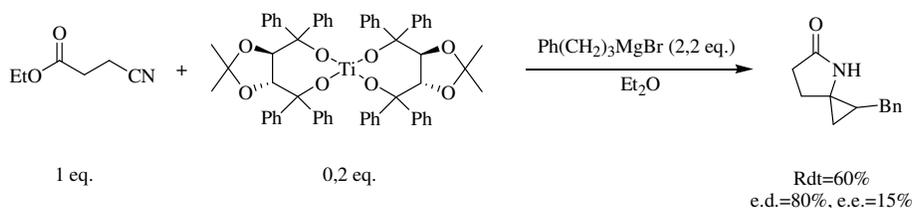


Schéma 150

Les résultats obtenus ne sont là encore pas à la hauteur de nos espérances puisque malgré une légère augmentation du rendement, on observe une chute des excès diastéréoisomériques et énantiomériques.

## V. Conclusions.

Ainsi ce travail montre que la réaction de cyclopropanation des nitriles peut être réalisée avec une quantité substoechiométrique du complexe de titane lorsque l'on utilise des cyanoesters en tant que substrat. Cet effet catalytique a pu être étendu aux cyanocarbonates et donner ainsi un accès très rapide à des molécules naturelles ou d'intérêt biologiques telle que l'acide aminocyclopropane carboxylique. La réaction de cyclopropanation des cyanoesters a également pu être réalisée pour la première fois avec des complexes de titane chiraux, les bisTADDOLates de titane.

Ce travail a donné lieu à une publication : Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biol. Mol.* **2005**, *19*, 3482-3487.



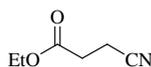
## Partie expérimentale.

### Mode opératoire général de synthèse des substrats (40-42) :

Dans un ballon de 100 mL préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont successivement introduit le succinonitrile (2,00 g, 25 mmol), du chlorure de triméthylsilyle (3,83 mL, 30 mmol) et l'alcool (30 mmol). Après 48 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau (25 mL) est ajoutée afin de solubiliser le précipité blanc formé au cours de la réaction et le brut est extrait avec de l'éther (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE 90/10).

### 3-cyanopropionate d'éthyle (40) :

Lorsque l'alcool utilisé est l'éthanol (1,75 mL), le cyanoester **40** est obtenu avec un rendement de 67%.

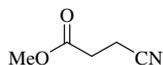


Produit **40**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,64-2,72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,21 (q, 2H, *J* = 7,1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 12,9 (CH<sub>3</sub>), 14,0 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 61,4 (CH<sub>2</sub>), 118,4 (C<sub>q</sub>), 170,0 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 2985, 2252, 1732, 1421, 1378, 1201, 1018. SM (IE): 127 (M<sup>+</sup>, 32), 99 (100).

### 3-cyanopropionate de méthyle (41) :

Lorsque l'alcool utilisé est le méthanol (1,22 mL), le cyanoester **41** est obtenu avec un rendement de 46%.

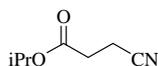


Produit **41**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,55-2,70 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12,9 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 52,3 ( $\text{CH}_3$ ), 118,3 ( $\text{C}_q$ ), 170,4 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2957, 2253, 1739, 1439, 1371, 1210, 1178. SM (IE) : 113 ( $\text{M}^+$ , 3), 81 (100).

3-cyanopropionate d'isopropyle (42) :

Lorsque l'alcool utilisé est l'isopropanol (2,30 mL), le cyanoester **42** est obtenu avec un rendement de 48%.

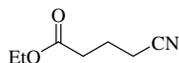


Produit **42**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,27 (d, 6H,  $J = 6,2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2,63-2,66 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 5,07 (hept, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10,9 ( $\text{CH}_2$ ), 19,5 ( $2\text{CH}_3$ ), 28,0 ( $\text{CH}_2$ ), 66,9 (CH), 116,5 ( $\text{C}_q$ ), 167,4 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2985, 2252, 1732, 1422, 1378, 1207, 1108. SM (IE) : 141 ( $\text{M}^+$ , 65), 125 (80), 99 (100).

4-cyanobutanoate d'éthyle (43) :

Le cyanoester a été synthétisé selon un mode opératoire déjà décrit dans la littérature. Le produit est obtenu avec un rendement global de 70%.



Produit **43**

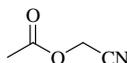
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,27 (t, 3H,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,64-2,72 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,19 (q, 2H,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12,8 ( $\text{CH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_2$ ), 20,8 ( $\text{CH}_2$ ), 29,9 ( $\text{CH}_2$ ), 61,5 ( $\text{CH}_2$ ), 118,0 ( $\text{C}_q$ ), 169,8 ( $\text{C}_q$ ).

### Mode opératoire général de synthèse des substrats 44-49 :

Dans un ballon bicol de 100 mL placé sous atmosphère d'argon, est introduit du cyanure de sodium (4,4 g, 100 mmol) dans du méthanol (50 mL). Le milieu réactionnel est maintenu à 0°C et l'aldéhyde (200 mmol) est additionné lentement. L'agitation est poursuivie jusqu'à dissolution complète du sel de sodium puis l'électrophile (150 mmol) est ajouté. La température est alors portée à 20°C et après 2 heures d'agitation, de l'eau (50 mL) est ajoutée afin de solubiliser le précipité blanc formé au cours de la réaction. Ensuite, le brut est extrait avec de l'éther (100 mL), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

#### Acétate de cyanométhyle (44) :

Lorsque l'aldéhyde et l'électrophile utilisés sont respectivement une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde (16,2 mL) et le chlorure d'acétyle (10,66 mL), le cyanoester **44** est obtenu avec 80% de rendement après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20).

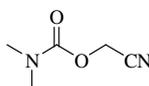


Produit **44**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 16,9 (CH<sub>3</sub>), 54,9 (CH<sub>2</sub>), 114,5 (C<sub>q</sub>), 170,4 (C<sub>q</sub>). SM (IE) : 99 (M<sup>+</sup>, 100).

#### (N,N-diméthyle) cyanométhyle carbamate (45) :

Lorsque l'aldéhyde et l'électrophile utilisés sont respectivement une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde (16,20 mL) et le chlorure de (N,N-diméthyl)carbamoyle (13,78 mL), le cyanoester **45** est obtenu avec 85% de rendement après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 70/30).

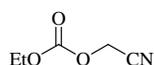


Produit **45**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,95 (sl, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,75 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 36,4 ( $\text{CH}_3$ ), 37,2 ( $\text{CH}_3$ ), 50,0 ( $\text{CH}_2$ ), 115,7 ( $\text{C}_q$ ), 154,7 ( $\text{C}_q$ ).

cyanométhyle éthyle carbonate (46) :

Lorsque l'aldéhyde et l'électrophile utilisés sont respectivement une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde (16,20 mL) et le chloroformiate d'éthyle (14,30 mL), le cyanoester **46** est obtenu avec 80% de rendement après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20).

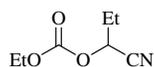


Produit **46**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,35 (t, 3H,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,30 (q, 2H,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,78 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CN}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,0 ( $\text{CH}_3$ ), 51,3 ( $\text{CH}_2$ ), 65,6 ( $\text{CH}_2$ ), 114,1 ( $\text{C}_q$ ), 153,7 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2989, 1763, 1431, 1380, 1263, 1011. SM (IE) : 129 ( $\text{M}^+$ , 98), 101 (100).

2-(butanenitrile) éthyle carbonate (47) :

Lorsque l'aldéhyde et l'électrophile utilisés sont respectivement le propionaldéhyde (14,40 mL) et le chloroformiate d'éthyle (14,30 mL), le cyanoester **47** est obtenu avec 72% de rendement après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 90/10).

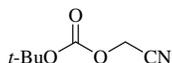


Produit **47**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,14 (t, 3H,  $J = 7,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,99 (quint, 2H,  $J = 7,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,28 (q, 2H,  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5,17 (t, 1H,  $J = 7,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8,8 ( $\text{CH}_3$ ), 14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 25,9 ( $\text{CH}_2$ ), 51,3 ( $\text{CH}_2$ ), 65,3 ( $\text{CH}_2$ ), 65,7 ( $\text{CH}$ ), 116,4 ( $\text{C}_q$ ), 153,6 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 2984, 1759, 1374, 1303, 1257, 1007. SM (IE) : 157 ( $\text{M}^+$ , 62), 130 (53), 117 (41), 89 (100).

cyanométhyle éthyle carbonate (48) :

Lorsque l'aldéhyde et l'électrophile utilisés sont respectivement une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde (16,20 mL) et le di-*tert*-butyle carbonate (32,70 g), le cyanoester **48** est obtenu avec 72% de rendement après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20).

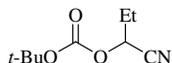


Produit **48**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,52 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 4,71 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CN). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 27,5 (3CH<sub>3</sub>), 50,6 (CH<sub>2</sub>), 84,7 (C<sub>q</sub>), 114,3 (C<sub>q</sub>), 151,8 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 2984, 1755, 1372, 1281, 1259, 1157, 1109. SM (IE) : 157 (M<sup>+</sup>, 5), 142 (100), 98 (97).

cyanométhyle éthyle carbonate (49) :

Lorsque l'aldéhyde et l'électrophile utilisés sont respectivement le propionaldéhyde (14,40 mL) et le di-*tert*-butyle carbonate (32,70 g), le cyanoester **49** est obtenu avec 78% de rendement après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 80/20).



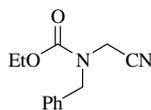
Produit **49**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,12 (s, 3H, *J* = 7,2, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,52 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,97 (quint, 2H, *J* = 7,2, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 5,11 (s, 1H, *J* = 7,2, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 27,5 (3CH<sub>3</sub>), 50,6 (CH<sub>2</sub>), 84,7 (C<sub>q</sub>), 114,3 (C<sub>q</sub>), 151,8 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 2982, 1752, 1372, 1299, 1277, 1257, 1161, 1107. SM (IE) : 185 (M<sup>+</sup>, 17), 170 (19), 157 (6), 130 (100), 112 (47), 84 (14).

(*N*-benzyl-*N*-cyanométhyle) éthyle carbamate (50) :

L'amine **1** (1,46 g, 10 mmol) (partie expérimentale du chapitre 1) est mélangé à reflux de l'acétonitrile (20 mL) avec le chloroformiate d'éthyle (1,15 mL, 12 mmol) et du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 g,

20 mmol) pendant douze heures. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 50/50), le cyanocarbamate **50** est obtenu avec 50% de rendement.



Produit **50**

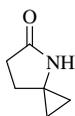
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,31 (t, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,05-4,15 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CN}$ ), 4,25 (q, 2H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,57 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 15,0 ( $\text{CH}_3$ ), 34,8 ( $\text{CH}_2$ ), 50,9 ( $\text{CH}_2$ ), 63,2 ( $\text{CH}_2$ ), 116,0 ( $\text{C}_q$ ), 128,6 (2CH), 129,0 (CH), 129,4 (2CH), 135,9 ( $\text{C}_q$ ), 157,2 ( $\text{C}_q$ ).

#### Mode opératoire général de synthèse des produits 51-62 :

Dans un tube de Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit le nitrile (1 mmol) et du  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (0,060 mL, 0,2 mmol) dans de l'éther (5 mL). Ensuite, une solution d'un réactif de Grignard (2,2 mmol, environ 2 molaire dans l'éther) est ajoutée sur une période d'une heure. L'agitation est maintenue pendant une heure et le complexe de titane est hydrolysé. Le précipité est lavé à l'éther et les phases organiques sont réunies. Le brut est séché sur sulfate de magnésium. Le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif et le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

#### 4-azaspiro[2.4]heptan-5-one (51) :

Le nitrile **40** (0,127 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$  puis  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  95/5), le lactame **51** est obtenu avec un rendement de 73%.

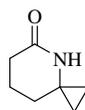


Produit **51**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,64-0,70 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,84-0,89 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 2,15 (t, 2H,  $J = 8,1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,54 (t, 2H,  $J = 8,1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,32 (sl, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 11,0 (2 $\text{CH}_2$ ), 29,2 ( $\text{CH}_2$ ), 31,5 ( $\text{CH}_2$ ), 39,4 ( $\text{C}_q$ ), 178,3 ( $\text{C}_q$ ). IR (KBr) : 3241, 1682. SM (IE) : 111 ( $\text{M}^{++}$ , 58), 83 (32), 82 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 112,0762$ , trouvé 112,0767.

4-azaspiro[2.5]octan-5-one (51) :

Le nitrile **43** (0,141 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$  puis  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  95/5), le lactame **51** est obtenu avec un rendement de 72%.

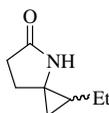


Produit **52**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,58-0,66 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,69-0,76 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,61-1,67 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1,83-1,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,37 (t, 2H,  $J = 6,7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,08 (sl, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12,8 (2 $\text{CH}_2$ ), 20,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ), 31,1 ( $\text{CH}_2$ ), 35,8 ( $\text{C}_q$ ), 173,5 ( $\text{C}_q$ ). IR (KBr) : 3183, 3058, 2951, 1655, 1404. SM (IE) : 125 ( $\text{M}^{++}$ , 38), 96 (48), 82 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 126,0919$ , trouvé 126,0922. F 124-125°C.

4-aza-1-éthylspiro[2.4]heptan-5-one (53a,b) :

Le nitrile **40** (0,127 g) et une solution de bromure de *n*-butylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$ ), les lactames diastéréoisomères **53a,b** sont séparés.



Produit **53a,b**

L'isomère **53a** ( $R_f$  0,37) est obtenu avec un rendement de 11%.

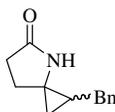
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,43-0,45 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,74-0,79 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,00 (t, 3H  $J = 7,3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,30-1,41 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2,00 (ddd, 1H,  $J = 12,6$ , 8,9, 6,2,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,12-2,24 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,42-2,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,21 (sl, 1H, NH).  
RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 13,9 ( $\text{CH}_3$ ), 16,3 ( $\text{CH}_2$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 24,6 (CH), 30,5 ( $\text{CH}_2$ ), 31,1 ( $\text{CH}_2$ ), 43,3 ( $\text{C}_q$ ), 178,8 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3208, 1694, 1463, 1366, 1283. SM (IE) : 139 ( $\text{M}^{+}$ , 8), 124 (16), 110 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 140,1075$ , trouvé 140,1079.

L'isomère **53b** ( $R_f$  0,11) est obtenu avec un rendement de 65%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,27-0,30 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,85-0,93 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,99 (t, 3H  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,12-1,25 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,29-1,42 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,93 (ddd, 1H,  $J = 12,8$ , 9,6, 5,9,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,15-2,27 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,37-2,58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,55 (sl, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 13,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,1 ( $\text{CH}_2$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 22,9 (CH), 24,6 ( $\text{CH}_2$ ), 31,1 ( $\text{CH}_2$ ), 42,8 ( $\text{C}_q$ ), 177,5 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3215, 1693, 1457, 1361, 1275, 1239. SM (IE) : 139 ( $\text{M}^{+}$ , 8), 124 (15), 110 (100). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 140,1075$ , trouvé 140,1079.

4-aza-1-éthylspiro[2.4]heptan-5-one (54a,b) :

Le nitrile **40** (0,127 g) et une solution de bromure de 3-phénylpropylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$ ), les lactames diastéréoisomères **54a,b** sont séparés.



Produit **54a,b**

L'isomère **54a** ( $R_f$  0,29) est obtenu avec un rendement de 12%.

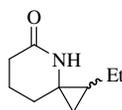
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,67 (t, 1H,  $J = 6,3$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,91 (dd, 1H,  $J = 9,6$ , 6,3,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,02-1,16 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,97-2,08 (m, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2,17-2,29 (m, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2,42-2,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,63-2,71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,19-7,35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,40 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,5 ( $\text{CH}_2$ ), 24,0 ( $\text{CH}$ ), 30,4 ( $\text{CH}_2$ ), 31,0 ( $\text{CH}_2$ ), 35,0 ( $\text{CH}_2$ ), 43,5 ( $\text{C}_q$ ), 126,0 ( $\text{CH}$ ), 128,1 (2CH), 128,4 (2CH), 141,1 ( $\text{C}_q$ ), 178,7 ( $\text{C}_q$ ). IR (KBr) : 3180, 1693, 1457. SM (IE) : 201 ( $\text{M}^{+}$ , 2), 128 (3), 117 (6), 115 (10), 110 (100), 91 (15), 82 (26). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 202,1232$ , trouvé 202,1227.

L'isomère **54b** ( $R_f$  0,21) est obtenu avec un rendement de 47%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,46 (t, 1H,  $J = 6,1$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,06 (dd, 1H,  $J = 9,7$ , 6,1,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,17-1,39 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,91-2,02 (m, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2,15-2,27 (m, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2,37-2,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,59-2,63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,19-7,32 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,91 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,5 ( $\text{CH}_2$ ), 21,3 ( $\text{CH}$ ), 24,7 ( $\text{CH}_2$ ), 31,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,1 ( $\text{CH}_2$ ), 43,2 ( $\text{C}_q$ ), 126,0 ( $\text{CH}$ ), 127,9 (2CH), 128,4 (2CH), 140,6 ( $\text{C}_q$ ), 178,0 ( $\text{C}_q$ ). IR (KBr) : 3178, 1693, 1366. SM (IE) : 201 ( $\text{M}^{+}$ , 2), 129 (5), 117 (5), 115 (12), 110 (100), 91 (18), 82 (38). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 202,1225$ , trouvé 202,1232.

#### 4-aza-1-éthylspiro[2.5]octan-5-one (55a,b) :

Le nitrile **43** (0,141 g) et une solution de bromure de *n*-butylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$ ), les lactames diastéréoisomères **55a,b** sont séparés.



Produit **55a,b**

L'isomère **55a** ( $R_f$  0,37) est obtenu avec un rendement de 11%.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,24 (t, 1H,  $J = 6,0$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,71-0,79 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,83-0,89 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,18-1,33 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,36-1,48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1,80-1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,41-2,46 (m, 2H,

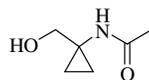
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 5,42 (sl, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 13,9 (CH<sub>3</sub>), 17,7 (CH<sub>2</sub>), 20,0 (CH<sub>2</sub>), 21,6 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH), 30,9 (CH<sub>2</sub>), 32,3 (CH<sub>2</sub>), 39,4 (C<sub>q</sub>), 174,0 (C<sub>q</sub>). IR (KBr) : 3175, 3059, 1656. SM (IE) : 154 (M<sup>+</sup>, 7), 138 (11), 124 (63), 96 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO [MH<sup>+</sup>], m/z = 154,1232, trouvé 154,1234.

L'isomère **55b** (R<sub>f</sub> 0,21) est obtenu avec un rendement de 39%.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,29-0,32 (m, 1H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,77-0,81 (m, 2H, H<sub>cyclopropane</sub>), 1,00 (t, 3H, J = 7,3, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,21-1,29 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,41-1,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1,86-1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,38-2,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 5,74 (sl, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 13,6 (CH<sub>3</sub>), 18,7 (CH<sub>2</sub>), 20,0 (CH<sub>2</sub>), 22,1 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (C<sub>q</sub>), 173,3 (C<sub>q</sub>). IR (KBr) : 3174, 3070, 1665. SM (IE) : 154 (M<sup>+</sup>, 20), 138 (26), 124 (100), 96 (96). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO [MH<sup>+</sup>], m/z = 154,1232, trouvé 154,1234.

[1-(N-acétylamino)cyclopropyl]methanol (56) :

Le nitrile **44** (0,099 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant X), l'alcool **56** est obtenu avec 26% de rendement.

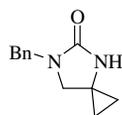


Produit **56**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,80-084 (m, 4H, H<sub>cyclopropane</sub>), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,05 (sl, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 12,0 (CH<sub>2</sub>), 14,8 (CH<sub>2</sub>), 18,3 (CH<sub>3</sub>), 35,6 (C<sub>q</sub>), 68,8 (CH<sub>2</sub>), 80,5 (C<sub>q</sub>), 159,0 (C<sub>q</sub>).

6-benzyl-4,6-diazaspiro[2,4]heptan-5-one (57) :

Le nitrile **50** (0,218 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 60/40), l'urée **57** est obtenu avec 26% de rendement.

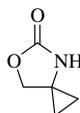


Produit **57**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,60-0,66 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,82-0,87 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 3,20 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 4,45 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 5,68 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,4 ( $2\text{CH}_2$ ), 40,2 ( $\text{C}_q$ ), 56,3 ( $\text{CH}_2$ ), 58,6 ( $\text{CH}_2$ ), 160,1 ( $\text{C}_q$ ).

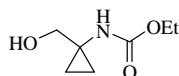
4-aza-6-oxaspiro[2.4]heptan-5-one (58) et [1(N-ethoxycarbonylamino)cyclopropyl]methanol (59)  
:

Le nitrile **46** (0,129 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$ ), les produits **58** ( $R_f$  0,42) et **59** ( $R_f$  0,37) sont obtenus avec des rendements respectifs de 31% et 32%.



Produit **58**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,70-0,76 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,97-1,02 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 4,37 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,73 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10,2 ( $2\text{CH}_2$ ), 37,8 ( $\text{C}_q$ ), 71,3 ( $\text{CH}_2$ ), 160,1 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 113 ( $\text{M}^+$ , 100), 110 (10), 85 (8). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_2$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 114,0555$ , trouvé 114,0551.



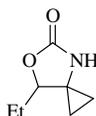
Produit **59**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,82-0,86 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,24 (t, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,10 (q, 2H  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5,52 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12,4 ( $2\text{CH}_2$ ), 14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 35,1 ( $\text{C}_q$ ), 61,1 ( $\text{CH}_2$ ), 68,8 ( $\text{CH}_2$ ), 158,0 ( $\text{C}_q$ ). SM (IE) : 159

(M<sup>+</sup>, 10), 141 (62), 112 (100), 96 (48), 86 (98). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>], m/z = 160,0974, trouvé 160,0970.

7-éthyl-4-aza-6-oxaspiro[2.4]heptan-5-one (60) :

Le nitrile **47** (0,157 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O), le produit **60** est obtenu avec un rendements de 64%.

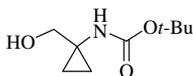


Produit **60**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,60 (ddd, 2H, *J* = 11,5, 6,8, 5,1, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,79-0,91 (m, 2H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,04 (t, 3H, *J* = 7,4, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,43-1,71 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4,48 (dd, 1H, *J* = 7,8, 3,9, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 7,05 (sl, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6,8 (CH<sub>2</sub>), 8,6 (CH<sub>3</sub>), 9,2 (CH<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>2</sub>), 41,0 (C<sub>q</sub>), 81,6 (CH), 159,2 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 3270, 2973, 2940, 1747, 1464, 1375, 1240, 1004, 975. SM (IE) : 141 (M<sup>+</sup>, 8), 126 (15), 113 (100), 98 (40). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>], m/z = 164,0690, trouvé 164,0687.

[1(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)cyclopropyl]methanol (61) :

La réaction est réalisée à 0°C. Le nitrile **48** (0,141 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O), le produit **61** est obtenu avec un rendements de 58%.



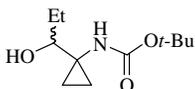
Produit **61**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,82 (s, 4H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 3,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,05 (sl, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 12,8 (2CH<sub>2</sub>), 28,3 (3CH<sub>3</sub>), 35,2 (C<sub>q</sub>),

69,8 (CH<sub>2</sub>), 80,2 (C<sub>q</sub>), 158,2 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 3341, 1695, 1532. SM (IE) : 188 (M<sup>+</sup>, 3), 149 (16), 131 (26), 72 (100). F 61°C.

[1(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)cyclopropyl]propan-1-ol (**62**) :

Le nitrile **49** (0,141 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O), les produits **60** (R<sub>f</sub> 0,47) et **62** (R<sub>f</sub> 0,14) sont obtenus avec des rendements respectifs de 48% et 12%.

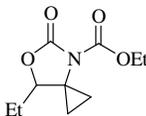


Produit **62**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,61-0,79 (m, 3H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,81-0,87 (m, 1H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,90 (t, 3H, J = 7,4, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,36 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,53 (quint, 2H, J = 7,0, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,82 (t, 1H, J = 6,8, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4,05 (sl, 1H, OH), 4,91 (sl, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10,6 (CH<sub>3</sub>), 13,4 (2CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (3CH<sub>3</sub>), 36,8 (C<sub>q</sub>), 79,7 (CH), 80,3 (C<sub>q</sub>), 158,2 (C<sub>q</sub>). IR (KBr) : 3355, 2974, 2932, 2876, 1693, 1513, 1366, 1251, 1167, 1077. SM (IE) : 159 ((M- *t*-Bu)<sup>+</sup>, 3), 141 (8), 126 (10), 113 (35), 100 (100). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [MNa<sup>+</sup>], m/z = 238,1417, trouvé 238,1419. F 76°C.

7-éthyl-5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptanoate d'éthyle (**63**) :

Le nitrile **47** (0,157 g) et une solution de bromure d'éthylmagnésium sont utilisés. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O), le produit **63** est obtenu avec un rendements de 7%.



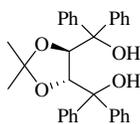
Produit **63**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,50-0,58 (m, 2H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,78-0,84 (m, 2H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,98-1,09 (m, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,49-1,63 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,69-1,81 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4,32 (q,

2H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,46 (t, 1H,  $J = 6,6$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6,0 ( $\text{CH}_2$ ), 8,4 ( $\text{CH}_2$ ), 9,4 ( $\text{CH}_3$ ), 14,5 ( $\text{CH}_3$ ), 25,1 ( $\text{CH}_2$ ), 45,3 ( $\text{C}_q$ ), 63,6 ( $\text{CH}_2$ ), 80,9 ( $\text{CH}$ ), 151,0 ( $\text{C}_q$ ), 152,9 ( $\text{C}_q$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ],  $m/z = 236,0899$ , trouvé 236,0900.

(R)-2,2- $\alpha,\alpha,\alpha'$ -tétraphényl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol (64) :

Dans un ballon de 500 mL, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit du magnésium (5,83 g, 240 mmol) et du THF (50 mL). Une solution de bromobenzène (21,06 mL, 200 mmol) dans du THF (100 mL) est additionnée lentement au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures et une solution du diester **63** (43,6 g, 200 mmol) dans du THF (20 mL) est ajoutée. L'agitation est poursuivie encore 12 heures et le brut est traité par une solution de  $\text{NH}_4\cdot\text{Cl}$  et de l'éther jusqu'à l'obtention de deux phases limpides. Le résidu est extrait à l'éther (3\*50 mL) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif. Le solide obtenu est purifié par recristallisations successives d'abord dans du tétrachlorure de carbone puis dans un mélange hexane/éther contenant un minimum d'éther. Le dérivé de TADDOL **64** est obtenu avec un rendement de 74%.



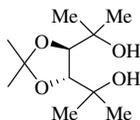
Produit **64**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,00 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,25 (s, 2H,  $\text{CH}$ ), 4,57 (s, 2H,  $\text{OH}$ ), 7,21-7,34 (m, 16H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,48-7,50 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 27,6 ( $\text{CH}_3$ ), 78,6 ( $\text{C}_q$ ), 81,4 ( $\text{CH}$ ), 110,0 ( $\text{C}_q$ ), 127,7-129,1 ( $\text{CH}$ ), 143,1 ( $\text{C}_q$ ), 146,4 ( $\text{C}_q$ ).

(R)-2,2- $\alpha,\alpha,\alpha'$ -tétraméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol (65) :

Dans un ballon de 500 mL, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit le diester **63** (43,6 g, 200 mmol) et du THF (150 mL). Une solution commerciale deux molaire de  $\text{MeLi}$  (120 mL, 240 mmol) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures. Le brut est traité par une solution de  $\text{NH}_4\cdot\text{Cl}$  et de l'éther jusqu'à l'obtention de deux phases limpides. Le résidu est extrait à l'éther (3\*50 mL) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif. Le solide obtenu

est purifié par recristallisations successives d'abord dans du tétrachlorure de carbone puis dans un mélange hexane/éther contenant un minimum d'éther. Le dérivé de TADDOL **65** est obtenu avec un rendement de 80%.

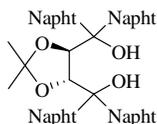


Produit **65**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 2H, CH), 4,12 (s, 2H, OH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24,0 (CH<sub>3</sub>), 27,7 (CH<sub>3</sub>), 29,6 (CH<sub>3</sub>), 70,9 (C<sub>q</sub>), 83,0 (CH), 108,0 (C<sub>q</sub>).

(R)-2,2-α,α',α',α'-tétraphényl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol (66) :

Dans un ballon de 500 mL, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit du magnésium (5,83 g, 240 mmol) et du THF (50 mL). Une solution de bromobenzène (21,06 mL, 200 mmol) dans du THF (100 mL) est additionnée lentement au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures et une solution du diester **63** (43,6 g, 200 mmol) dans du THF (20 mL) est ajoutée. L'agitation est poursuivie encore 12 heures et le brut est traité par une solution de NH<sub>4</sub>•Cl et de l'éther jusqu'à l'obtention de deux phases limpides. Le résidu est extrait à l'éther (3\*50 mL) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif. Le solide obtenu est purifié par recristallisations successives d'abord dans du tétrachlorure de carbone puis dans un mélange hexane/éther contenant un minimum d'éther. Le dérivé de TADDOL **66** est obtenu avec un rendement de 45%.



Produit **66**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,85 (s, 2H, CH), 5,87 (s, 2H, OH), 7,25-7,48 (m, 12H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,59-7,98 (m, 14H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,23 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

27,8 (CH<sub>3</sub>), 78,9 (C<sub>q</sub>), 81,9 (CH), 110,1 (C<sub>q</sub>), 126,3-133,1 (CH), 133,2 (C<sub>q</sub>), 141,0 (C<sub>q</sub>), 143,4 (C<sub>q</sub>).

Mode opératoire général de formation des bisTADDOLates de titane :

Dans un ballon de 250 mL, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, sont introduit le dérivé de TADDOL (100 mmol), du tétraisopropoxytitane (29,92 mL, 100 mmol) et du toluène (100 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le réfrigérant est alors remplacé par une colonne à distiller et l'azéotrope isopropanol/toluène est évaporé lentement à 95°C. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange hexane/éther contenant un minimum d'éther.

Les complexes ainsi obtenus peuvent être caractérisés par RMN <sup>1</sup>H. Le spectre obtenu diffère du ligand seul par la disparition des protons des deux fonctions hydroxyles et le déplacement des protons *CH* vers les champs faibles (déblindage de 0,2 à 1 ppm).

## Références.

- [63] Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *18*, 3235-3245.
- [64] Michael, J.P.; de Koning, C.B.; van der Westhuyzen, C.W.; Fernandes, M.A. *Perkin Trans. 1* **2001**, *17*, 2055-2062.
- [65] Allwein, S.P.; Secord, E.A.; Martins, A.; Mitten, J.V.; Nelson, T.D.; Kress, M.H.; Dolling, H. *Synlett*, **2004**, 2489-2492.
- [66] (a) Narasaka, K.; Kanai, F.; Okuda, M.; Miyoshi, N. *Chem. Lett.* **1989**, 1187-1190 ; (b) Iwasawa, N.; Hayashi, Y.; Sakurai, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, 1581-1584.
- [67] (a) Seebach, D.; Beck, A.K.; Schmidt, B.; Wang, Y.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384 ; (b) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473-7484.
- [68] Narasaka, K.; Yamamoto, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5743-5754.
- [69] Von dem Bussche-Hünnefeld, J.L.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719-5730.
- [70] Corey, E.J.; Rao, S.A.; Noe, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345-9346.
- [71] Howeyda, A.H.; Morken, J.P.; Hourii, A.F.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692.
- [72] Racouchot, S.; Sylvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y.Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O.G.; Salaün, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *13*, 2160-2176.



## **Chapitre 4.**

*Application de la réaction de cyclopropanation des nitriles  
à la synthèse de molécules d'intérêt biologique :  
Cyclopropanation de nitriles greffés sur des sucres.*



## I. Introduction.

Afin de pouvoir synthétiser des produits d'intérêt biologique porteurs d'un motif cyclopropane, nous avons cherché à étudier la possibilité de transformer des nitriles en cyclopropylamines sur des substrats polyfonctionnalisés tels que les sucres (schéma 160).

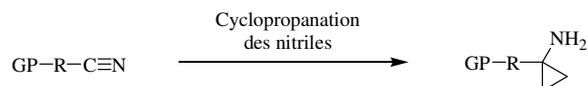


Schéma 160

Il s'agira, dans un premier temps, de mettre au point les conditions expérimentales permettant d'effectuer cette transformation. Pour cela, il s'agira d'apprécier la tolérance de la réaction vis-à-vis de plusieurs dérivés de sucres diversement protégés (groupe protecteur = GP).

En cas de succès de la cyclopropanation sur ces substrats polyfonctionnalisés, nous nous intéresserons ensuite à la préparation d'iminosucres (aussi appelé azasucres par abus de langage) (schéma 161).

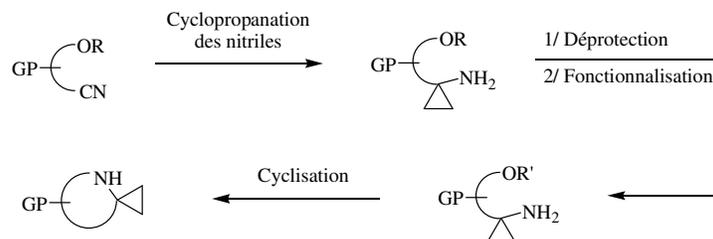


Schéma 161

Ces composés sont connus pour être d'efficaces inhibiteurs de glycosidases. Une très courte séquence réactionnelle permet d'imaginer comment transformer la cyclopropylamine, obtenue après cyclopropanation, en iminosucre (schéma 161). Il faut d'abord déprotéger une des fonction hydroxyle afin de la transformer en groupe partant. Ensuite, on peut imaginer qu'une substitution nucléophile spontanée de l'amine primaire sur le groupe partant permettra d'obtenir les azasucres désirés.

Dans une première partie, nous effectuerons un bref rappel bibliographique sur les glycosidases qui sont des enzymes généralement inhibés par les iminosucres. La seconde partie de ce chapitre sera consacrée à la mise au point et à l'étude de la réaction de cyclopropanation des

nitriles greffés sur des sucres. Enfin, nous présenterons les résultats obtenus quand aux premières évaluations biologiques de nos inhibiteurs.

## II. Partie bibliographique.

Les glycosidases sont une famille d'enzymes qui catalysent la coupure de liaisons glycosidiques. De récents travaux ont d'ailleurs montré qu'on pouvait utiliser efficacement des glycosidases pour la synthèse de liaisons glycosidiques.<sup>72</sup> Les glycosidases ont fait l'objet, ces vingt dernières années, de nombreuses publications quand à l'étude de leurs modes de fonctionnement ou la topologie de leurs sites actifs.

En milieu naturel, les glycosidases catalysent la dégradation hydrolytique de polysaccharides en oligosaccharides ou hydrates de carbone monomères. Ces enzymes sont impliquées dans de nombreuses réactions biologiques et sont subdivisées en deux groupes : les *endo*-glycosidases qui hydrolysent les liaisons glycosidiques internes et les *exo*-glycosidases qui coupent les liaisons glycosidiques à l'extrémité d'un polysaccharide. Les glycosidases sont généralement spécifiques du sucre porteur de la liaison à cliver ainsi que de la nature  $\alpha$  ou  $\beta$  de celle-ci. La réaction d'hydrolyse peut se faire soit avec rétention ou inversion de la configuration du carbone anomérique. Le mécanisme de cette réaction est maintenant bien connu pour les  $\alpha$  et  $\beta$ -glycosidases (schéma 162).

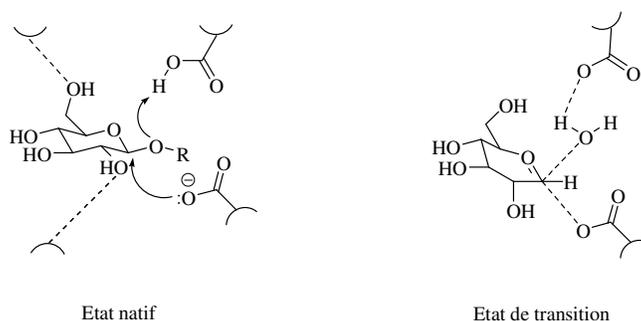


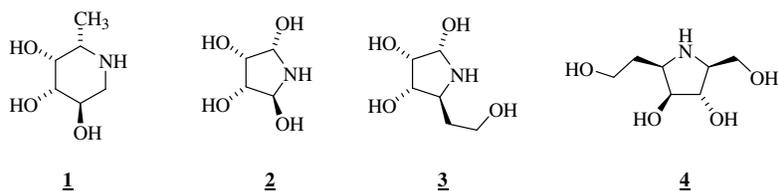
Schéma 162

Ce mécanisme a été présenté pour la première fois par Koshland, il fait intervenir une catalyse acide/base qui implique la présence de deux résidus (Glu) qui jouent le rôle de donneur de proton et de nucléophile afin de stabiliser l'espèce oxocarbenium intermédiaire. Il est important de noter que les dérivés (Glu) permettent aussi l'activation d'une molécule d'eau nécessaire à l'hydrolyse. La structure hypothétique du sucre à l'état de transition est une conformation demi-

chaise où des charges partielles apparaissent au niveau de l'oxygène intracyclique. Ces éléments sont importants dans l'optique de synthétiser des inhibiteurs « analogues de l'état de transition » de glycosidases.

La conception de nouveaux inhibiteurs spécifiques de glycosidases reste un objectif de choix. En effet, ces substances présentent d'importantes activités pharmacologiques : antidiabétiques,<sup>73</sup> antivirales,<sup>74</sup> anticancéreuses,<sup>75</sup> ou antimalariques.<sup>76</sup> Les inhibiteurs de glycosidases les plus puissants et les plus répandus sont les iminosucres. Ces molécules diffèrent du substrat naturel des glycosidases par la présence d'un azote intracyclique à la place de l'oxygène. L'amine est protonnée au pH physiologique ce qui permet de mimer parfaitement la charge et la structure de l'espèce oxocarbenium intermédiaire. Plusieurs dizaines d'azasucres ont été isolés de plantes au cours de ces vingt cinq dernières années, quelques centaines ont été synthétisés, et leurs potentiels biologiques ont été évalués. Ces molécules sont généralement capables d'agir comme des inhibiteurs réversibles potentiels de glycosidases.<sup>72</sup>

Voici quelques exemples de structures d'iminosucres qui se sont révélés être d'excellents inhibiteurs de glycosidases et, plus particulièrement, de fucosidases.



La deoxyfuconojirimycin **1** est un des inhibiteur de l' $\alpha$ -L-fucosidase connu le plus puissant ( $K_i = 5$  nM).<sup>77</sup> Les autres iminosucres présentés ci-dessus sont aussi de puissants inhibiteurs de l' $\alpha$ -L-fucosidase :  $K_i = 10$  nM pour **2** et 8 nM pour **3**. La 2,5-imino-2,5,6-trideoxy-D-gulo-heptitol **4** a été extrait des bulbes de *Hyacinthus orientalis*. Cet iminosucre s'est révélé être un inhibiteur très spécifique de l' $\alpha$ -L-fucosidase. L'utilisation d'azasucres a aussi permis l'isolement et la caractérisation de plusieurs glycosidases ainsi que l'étude de leurs mécanismes d'action.<sup>77</sup>

De son côté, le fragment aminocyclopropane, est présent dans beaucoup de molécules biologiquement actives telle que le tranlycypromine<sup>78</sup> (inhibiteur de la monoamine oxydase), le MIV-150<sup>79</sup> et l'abacavir<sup>80</sup> (inhibiteur de transcriptase inverse), trovafloxacin<sup>81</sup> ou pazufloxacin<sup>82</sup> (antibiotiques) (schéma 163).

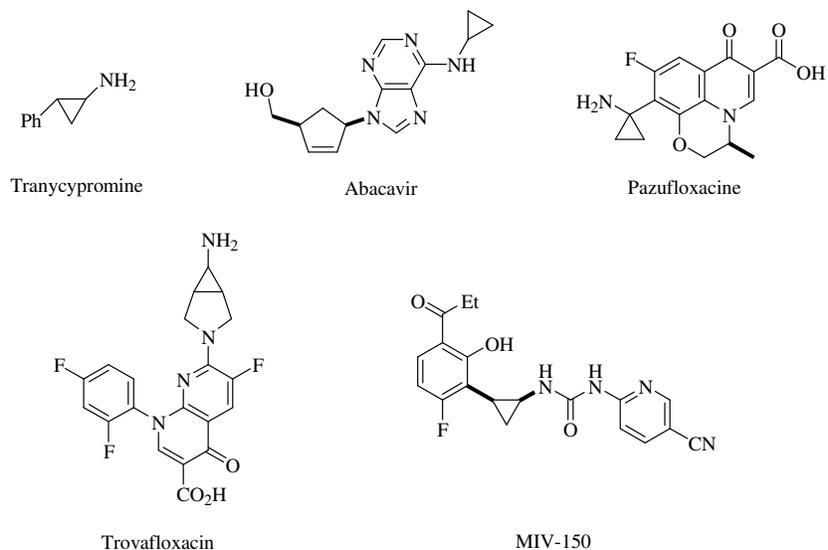


Schéma 163

Le cyclopropane est, dans ce cas, un pharmacophore important puisqu'il permet de créer des interactions au niveau du site de binding avec le récepteur biologique.

Nous développons au laboratoire depuis maintenant cinq ans une réaction de transformation de nitriles en cyclopropylamines. C'est pourquoi, nous nous proposons avec le concours de Jean Bernard Behr et de Richard Plantier-Royon de l'équipe bioorganique de l'UMR 6519 de Reims, de réaliser la synthèse de nouveaux azasucres qui portent un cyclopropane sur le carbone un en jonction spirocyclique.

### III. Résultats et discussion.

Le but de ce travail est de mettre au point une méthode de synthèse d'azasucres où l'amine provient de la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines. Pour cela, nous étudierons, dans un premier temps, la faisabilité de la réaction de cyclopropanation des nitriles sur des substrats polyfonctionnalisés. Ensuite, nous présenterons les synthèses effectuées ; pour finalement donner les résultats des évaluations biologiques réalisées sur les iminosucres obtenus.

#### III.1. Préparation des substrats.

Dans un premier temps, il s'agit d'installer une fonction cyano sur les sucres. Pour cela, nous avons décidé d'effectuer la réaction en deux étapes via l'oxime (schéma 164).

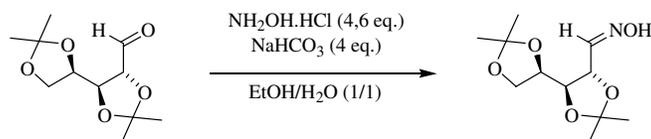


Schéma 164

L'addition d'hydroxylamine sur le sucre protégé conduit à la formation de l'oxime désirée. Le brut de réaction est utilisé directement dans l'étape suivante de déshydratation afin d'obtenir la triple liaison carbone/azote attendue. Plusieurs méthodes de déshydratation ont alors été envisagées. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1.

Entrée	R	Conditions	Nitrile	Rendement (%)
1		PPh <sub>3</sub> /CBr <sub>4</sub>		22
2		MsCl/Pyr		<b>70</b>
3	 (R <sub>1</sub> =OH)	PivCl/Pyr	 <b>71</b> (R <sub>1</sub> =Piv)	99
4		MsCl/Pyr	 <b>72</b>	91

Tableau 1

Nous avons d'abord essayé d'effectuer la méthode de déshydratation mise au point par Vasella<sup>83</sup> et qui repose sur l'utilisation du couple de réactifs PPh<sub>3</sub>/CBr<sub>4</sub> (entrée 1). Cette méthode

conduit au produit désiré mais avec un rendement faible de 22%. Le produit majoritairement obtenu est le produit de déprotection de l'acétonide en position 4,5. On peut penser que c'est l'acide bromhydrique formé *in situ* qui est à l'origine de cette réaction parasite. Nous avons alors opté pour un autre moyen de déshydratation ; la mésylation de l'oxime intermédiaire. Les résultats obtenus montrent que la réaction de déshydratation est efficace avec le chlorure de mésyle (entrée 2 et 4) ou le chlorure de pivaloyle (entrée 3). Un autre substrat, le nitrile (**73**), a pu être synthétisé à l'aide d'une autre méthode décrite dans la littérature (schéma 165).<sup>84</sup>

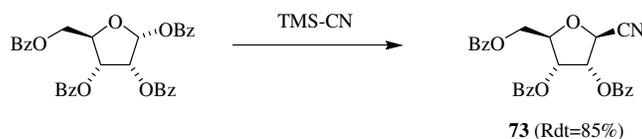


Schéma 165

Ainsi, nous possédons quatre substrats sucres porteurs d'une fonction cyano et de différents groupes protecteurs. Nous rechercherons, dans un premier temps, les conditions optimales de cyclopropanation du produit **70**.

### III.2. Mise au point de la cyclopropanation pour le substrat **70**.

En général, la réaction de cyclopropanation des nitriles nécessite une activation par un acide de Lewis sauf quand le nitrile est substitué en position  $\alpha$  par un atome d'oxygène ou d'azote (chapitre 1 § II.4). Or, les substrats **70** à **73** obtenus ont tous un atome d'oxygène dans cette position. Nous avons donc, d'abord, cherché à réaliser la cyclopropanation sans acide de Lewis (schéma 166).

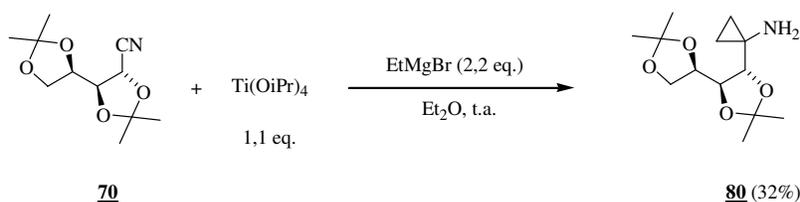
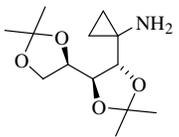
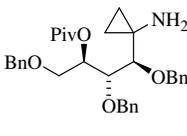
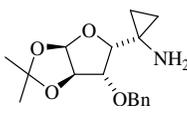
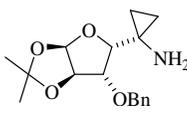


Schéma 166

Dans les conditions expérimentales présentées schéma 166, la cyclopropylamine est obtenue avec un rendement de 32% parmi plusieurs autres produits qui n'ont pu être identifiés.

Nous nous sommes alors demandé si des conditions opératoires trop drastiques n'étaient pas la cause du faible rendement observé. La réaction a donc été à nouveau réalisée avec l'addition du réactif de Grignard à plus basse température ; nous avons obtenu le produit avec des rendements respectifs de 50% et 57% pour des températures de 0°C et -78°C. Comme il était attendu, l'activation par un acide de Lewis ne permet pas d'augmenter le rendement en **80** observé. Les nitriles **70** à **73** ont donc été soumis à la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

$\text{GP-R-CN} + \text{Ti(OiPr)}_4 \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\begin{array}{l} \text{1/ Réactif de Grignard (2,2 eq.)} \\ \text{de -78}^\circ\text{C à t.a.} \\ \text{2/ BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O (2 eq.)} \end{array}} \text{GP-R} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad \left( \begin{array}{l} \text{R}=\text{sucre} \\ \text{R}'=\text{H, Me, Et} \end{array} \right)$					
Entrée	Nitrile	Réactif de Grignard	Acide de Lewis	Produit	Rendement (%)
1	<b>70</b>	EtMgBr	-		57
2	<b>71</b>	EtMgBr	-		62
3	<b>72</b>	EtMgBr	-		27
4	<b>72</b>	EtMgBr	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O		54

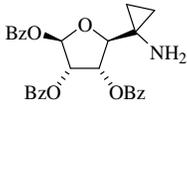
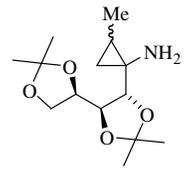
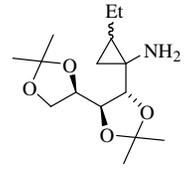
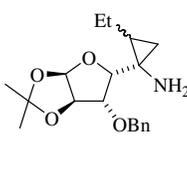
$\text{GP-R-CN} + \text{Ti(OiPr)}_4 \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\begin{array}{l} \text{1/ Réactif de Grignard (2,2 eq.)} \\ \text{de } -78^\circ\text{C à t.a.} \\ \text{2/ BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O (2 eq.)} \end{array}} \text{GP-R} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad \left( \begin{array}{l} \text{R=sucre} \\ \text{R}'=\text{H, Me, Et} \end{array} \right)$					
5	<u>73</u>	EtMgBr	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	 <b>83</b>	55
6	<u>70</u>	iPrMgBr	-	 <b>84a,b</b>	59 (51:21:17:11)
7	<u>70</u>	<i>n</i> -BuMgBr	-	 <b>85a,b</b>	63 (45:22:22:11)
8	<u>72</u>	<i>n</i> -BuMgBr	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	 <b>86a,b</b>	50 (40:26:22:12)

Tableau 2

La méthode utilisée permet d'obtenir les cyclopropylamines **80**, **81**, **84a,b** et **85a,b** avec de très bons rendements (entrée 1, 2, 6 et 7). La diastéréosélectivité observée, quand un organomagnésien plus substitué que le bromure d'éthylmagnésium est utilisé, est faible (entrée 6,7 et 8) et les quatre stéréoisomères sont observés.

Le premier essai effectué avec le nitrile **72** n'a permis d'obtenir le produit qu'avec un rendement de 27% (entrée 3). Cette réaction a permis de mettre en évidence la présence d'un sous produit classique de la réaction de cyclopropanation des nitriles (schéma 167).

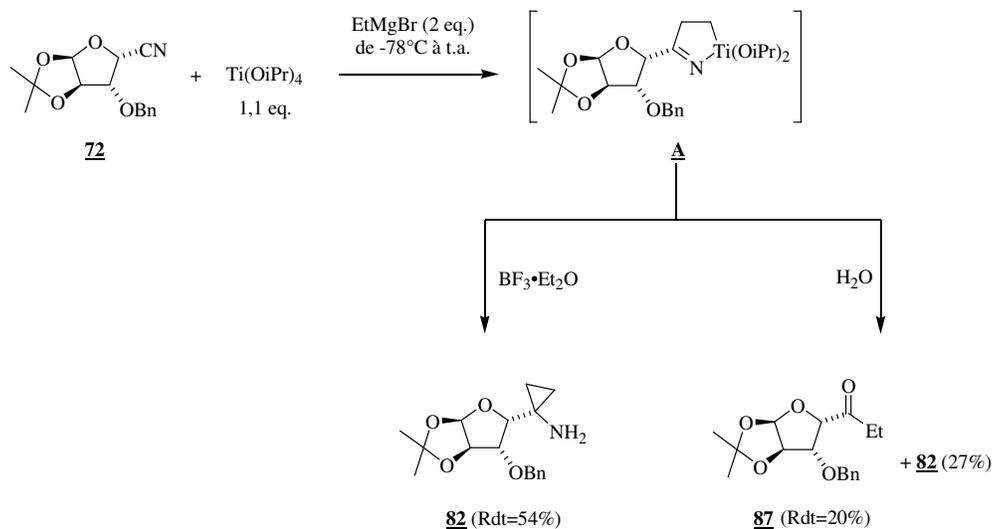


Schéma 167

Le produit secondaire observé est la cétone **87** issue de l'hydrolyse du métallacycle **A**. Ce produit provient de la non cyclisation spontanée du métallacycle intermédiaire **A**. Jusqu'ici, les nitriles utilisés, ont été des substrats acycliques où on peut imaginer les carbones en libre rotation les uns par rapport aux autres. Par contre, le composé **72** est cyclique, la rotation des carbones est donc gênée et l'assistance de l'atome d'oxygène voisin, qui permet la cyclisation spontanée, est moins efficace. L'addition de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  permet « de donner un coup de pouce » à la contraction du métallacycle **A** et ainsi d'obtenir la cyclopropylamine désirée avec un rendement correct.

Ce travail montre qu'il est donc possible d'effectuer la réaction de cyclopropanation des nitriles en cyclopropylamines sur des substrats polyfonctionnalisés tels que des sucres. La réaction est tolérante vis-à-vis des groupements protecteurs acétals, éther ou ester. Il s'agit maintenant de valoriser cette méthode dans le but de réaliser la synthèse d'azasucres.

### III.3. Synthèse de molécules d'intérêt biologique contenant un motif aminocyclopropane.

Après avoir mis au point les conditions expérimentales permettant d'effectuer la réaction de cyclopropanation des nitriles sur des substrats polyfonctionnalisés, nous avons, dans un premier temps, transformé les cyclopropylamines synthétisées en iminosucres. C'est dans cette optique que la cyclopropylamine **81** a été engagée dans la séquence réactionnelle présentée schéma 168.

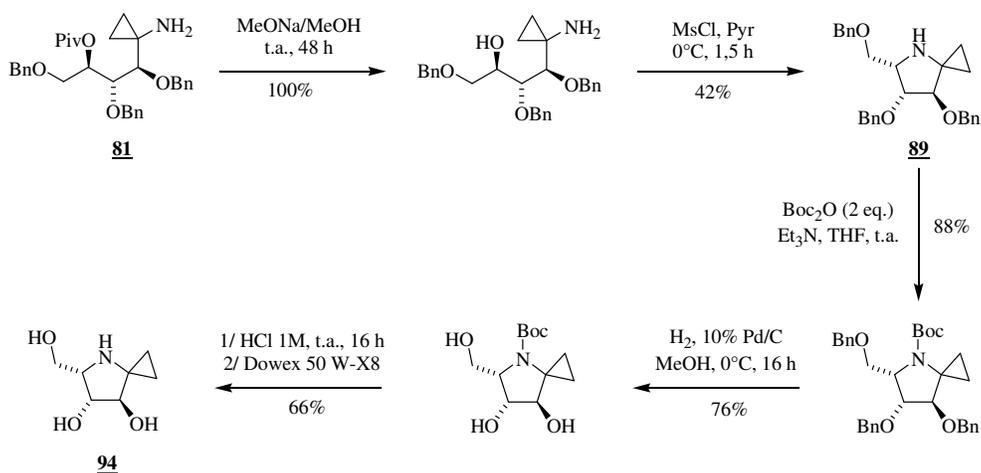
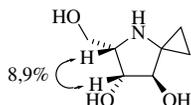


Schéma 168

Il s'agit, dans un premier temps, d'enlever le groupe protecteur pivaloyle de **81** en traitant par MeONa/MeOH pour donner **88** en quantité quantitative. Ensuite, la fonction hydroxyle libre du produit **88** est métylée sous l'action de MsCl et de la pyridine. Le produit métylé n'a pu être isolé puisqu'il subit une réaction de substitution nucléophile spontanée de l'amine primaire pour conduire à la pyrrolidine **89**.

Afin de permettre la debenzoylation des fonctions hydroxyles du produit **89**, il faut d'abord passer par une étape de protection de l'amine secondaire. En effet, il est connu que la présence d'amine primaire ou secondaire inhibe la réaction d'hydrogénolyse. L'amine du produit **89** est donc protégée par un groupement Boc dans des conditions standards pour donner **90**. Ensuite, la debenzoylation de **90** par hydrogénolyse conduit au produit **91** dont le groupement Boc est enlevé sous l'action d'acide chlorhydrique. Après purification sur résine échangeuse d'ions, l'azasucrose **92** est obtenu avec un rendement global de 11% à partir du nitrile **71**.

Des expériences de corrélation NOE sur le produit final, nous ont permis de confirmer que cette étape de cyclisation s'effectue avec inversion de configuration sur le carbone 5 du sucre.



Nous avons, ensuite, tenté d'améliorer la synthèse en introduisant le groupe partant métyle à la place du groupe protecteur pivaloyle avant la cyclopropanation. En effet, le chlorure de métyle permet de réaliser la déshydratation de l'oxime intermédiaire (tableau 1) et de protéger la fonction hydroxyle libre en une seule étape. Ensuite, si la présence du groupe partant métylate

ne nuis pas à la réaction de cyclopropanation, on peut espérer que l'amine générée substitue le groupe partant. Pour cela, nous avons donc réalisé la synthèse des substrats **71a** et **71b** (schéma 169).

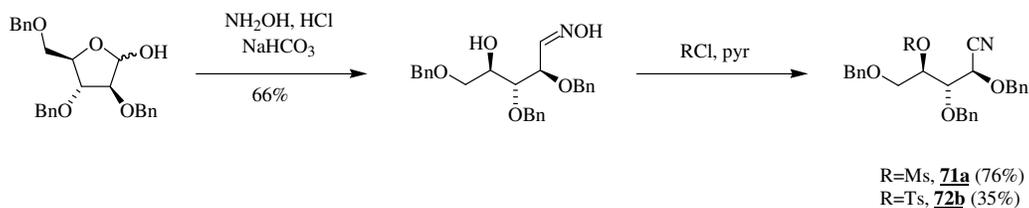


Schéma 169

Les produits analogues à **71** ont ainsi pu être obtenus : **71a**, le produit mésylé, avec un rendement correct de 76% et **71b** le produit tosylé avec un faible rendement de 35% dans des conditions drastiques (70°C, 8 h). Ces substrats ont ensuite été soumis à la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines (schéma 170).

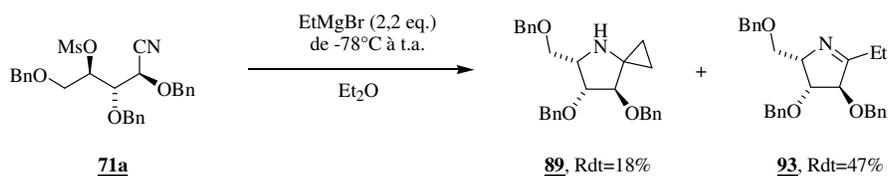
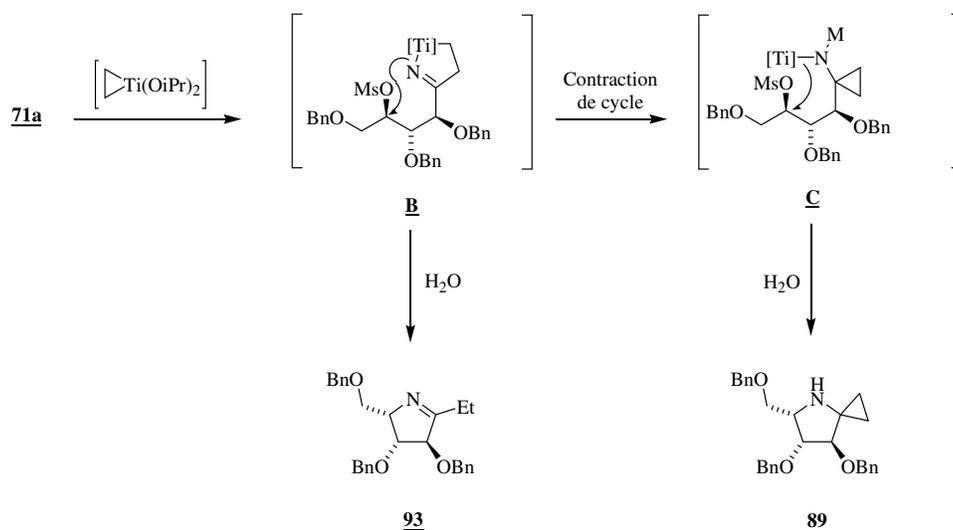


Schéma 170

La réaction du nitrile **71a** donne deux produits ; le produit **89** attendu avec un rendement faible de 18% et l'imine **93** majoritairement obtenue avec 47% de rendement. La formation du produit **93** peut s'expliquer selon le mécanisme présenté schéma 171.



La réaction du nitrile **71a** avec le titanacyclopropane formé *in situ* conduit à l'intermédiaire **B**. Cet intermédiaire peut réagir selon deux possibilités. Il possède à la fois un bon groupe partant (le groupement mésylate) et un azote métallé, il peut donc donner l'imine **93** par simple substitution nucléophile du groupement mésylate par l'azote. La seconde possibilité est la formation préliminaire de la cyclopropylamine par contraction de cycle de l'intermédiaire **B**. Cette réaction est ensuite suivie d'une substitution nucléophile du mésylate par l'azote de la cyclopropylamine pour donner le précurseur d'azasucres **89**. Avec les substrats type **71a**, la contraction de cycle (entre **B** et **C**) est spontanée et ne nécessite donc pas l'addition d'un acide de Lewis. Mais, ici, il existe une compétition entre les réactions de contraction de cycle et d'addition nucléophile, on peut donc imaginer que l'activation du métallacycle **B** par un acide de Lewis permettra favoriser la cyclopropanation et donc d'augmenter la proportion en produit désiré **89**. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.

Entrée	R	Conditions	Rendement en <b>89</b> (%)	Rendement en <b>93</b> (%)
1	Ms	sans BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	18	47
2	Ms	60 min puis BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2 eq.)	17	45

3	Ms	10 min puis BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O (2 eq.)	42	20
4	Ts	60 min puis BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O (2 eq.)	20	0

Tableau 4

Les essais effectués avec le produit mésylé montrent que lorsque l'acide de Lewis est additionné après 60 minutes à température ambiante (entrée 2), on obtient un mélange de produit **89** et **93**. Ces produits sont obtenus dans une proportion équivalente à celle obtenue quand on n'ajoute pas d'acide de Lewis (entrée 1). Ceci montre qu'il est nécessaire d'ajouter l'acide de Lewis plus rapidement. Le rendement optimal en **89** est obtenu lorsque l'acide de Lewis est ajouté après dix minutes à température ambiante (entrée 3). Avec un groupement tosylo au lieu de mésyle, seul le produit **89** est obtenu mais avec un faible rendement. Ces résultats montrent l'importance de l'acide de Lewis. Celui-ci active la contraction du métallacycle intermédiaire **B**. Le BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O doit donc être additionné après la formation de **B** et avant la formation **93**.

En utilisant le substrat **71a** comme nitrile de départ pour donner le précurseur **89** de l'azasucré, on réalise la synthèse en deux étapes avec un rendement global de 39%. Ce résultat est à comparer avec les 26% de rendement global obtenu en quatre étapes à partir du même substrat.

Nous avons ensuite décidé d'appliquer cette séquence réactionnelle à d'autres sucres (schéma 172).

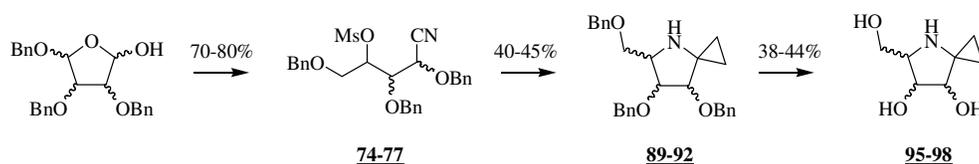


Schéma 172

Cette séquence a permis de synthétiser quatre azasucres diastéréoisomères (schéma 173)

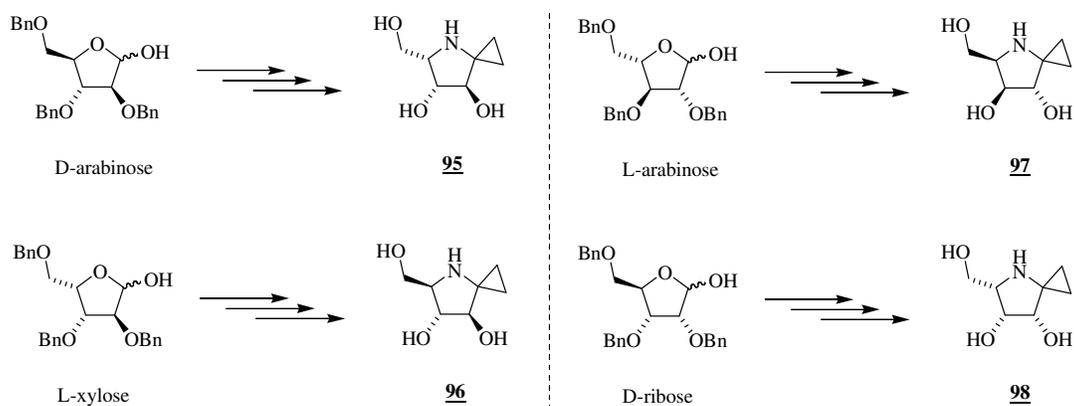


Schéma 173

Un autre azasucré a été synthétisé d'une façon relativement équivalente (schéma 174).

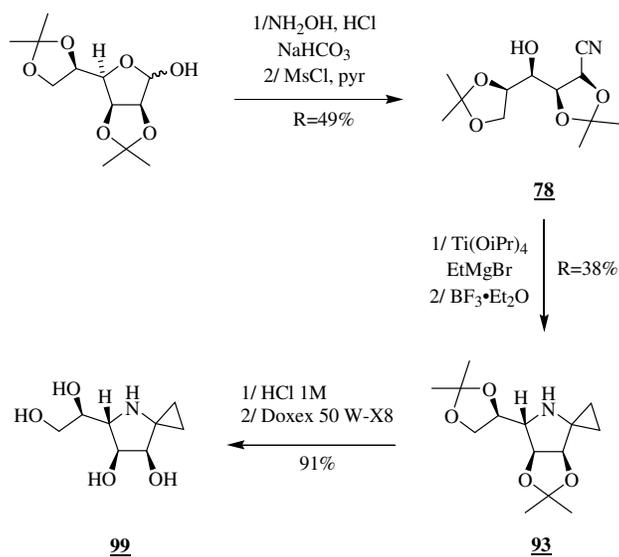


Schéma 174

La séquence réactionnelle a permis de réaliser la synthèse de cinq azasucres qui sont des inhibiteurs potentiels de glycosidase. Ces molécules ont été testées à l'université de Lausanne dans le laboratoire du professeur Vogel. Ces résultats feront l'objet du prochain paragraphe.

### III.4. Evaluation du potentiel biologique des azasucres.

Les azasucres ont été évalués quand à leur potentiel d'inhibition vis-à-vis d' $\alpha$ -L-fucosidase de rein de bœuf ainsi que d'une quinzaine d'autres glycosidase. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 5.

Enzyme	Origine	<b>99</b>	<b>91</b>	<b>94</b>	<b>95</b>	<b>96</b>
$\alpha$ -L-fucosidase	rein de boeuf	97% IC <sub>50</sub> =13 $\mu$ M K <sub>i</sub> =1,6 $\mu$ M <sup>a</sup>	50%	-	41%	55%
$\beta$ -galactosidase	foie de boeuf	9%	24%	73%	65%	49%
$\beta$ -galactosidase		16%	- <sup>b</sup>	-	-	-
$\alpha$ -glucosidase	riz	-	-	-	11%	45%
Amyloglucosidase <i>Aspergillus niger</i>		-	-	82% IC <sub>50</sub> =100 $\mu$ M	-	-
Amyloglucosidase <i>rhizopus</i>		-	-	84% IC <sub>50</sub> =47 $\mu$ M	-	-
$\beta$ -glucosidase	amande	-	-	-	-	30%

Les valeurs d'inhibition sont exprimées en % d'inhibition à une concentration de 1mM  
<sup>a</sup> Compétitif, <sup>b</sup> pas d'inhibition à 1mM

Tableau 5

Les résultats montrent que, mis à part une faible inhibition, respectivement 9% et 16%, envers la  $\beta$ -galactosidase de rein de bœuf et d'*aspergillus orizae*, la pyrrolidine **99** est un inhibiteur sélectif potentiel de l' $\alpha$ -L-fucosidase (97%). Les analyses cinétiques réalisées révèlent que **99** est un inhibiteur compétitif avec un K<sub>i</sub> de 1,6  $\mu$ M. De plus, l'azasucres **99** n'inhibe pas à la concentration de 1mM les glycosidases suivantes :  $\alpha$ -galactosidase *Escherichia coli* des grains de café,  $\beta$ -galactosidase *Escherichia coli*,  $\alpha$ -glucosidase de levure et de riz, amyloglucosidase de moisissures d'*Aspergillus niger* et *rhizopus*,  $\beta$ -glucosidase d'amandes,  $\alpha$ -mannosidase de fèves de

Jack,  $\beta$ -mannosidase d'*Helix pomatia*,  $\beta$ -xylosidase d'*Aspergillus niger*,  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase de fèves de Jack et de rein de boeuf.

Ainsi **99** s'avère être un bon inhibiteur très sélectif de l' $\alpha$ -L-fucosidase. La configuration des carbones 2,3 et 4 est identique à celle du L-fucose qui est le substrat naturel de cette enzyme. **99** est, néanmoins, un inhibiteur moins efficace que les iminosucres **1,2** ou **3** présentés au cours de la partie bibliographique.

Les quatre autres stéréoisomères sont de moins bons inhibiteurs de l' $\alpha$ -L-fucosidase que **99** même si ils montrent une affinité similaire (entre 41% et 55%). Ces composés inhibent aussi la  $\beta$ -galactosidase de foie de bœuf (entre 24% et 73%). Il est à noter que **94**, de configuration D-arabino, est un inhibiteur d'amyloglucosidase d'*aspergillus niger* ( $IC_{50}=100\mu M$ ) et de *rhizopus mold* ( $IC_{50}=47\mu M$ ). Celui-ci est, par contre, complètement inactif vis-à-vis de l' $\alpha$ -L-fucosidase. Ce comportement ressemble à celui observé avec des pyrrolizidines polyhydroxylés comme la casuarine et ses analogues.<sup>85</sup> Les stéréoisomères **95** et **96** sont de faibles inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase du riz (respectivement 11% et 45%). La  $\beta$ -glucosidase d'amande est inhibée de 30% par le produit **96**.

#### **IV. Conclusions.**

Ce travail montre que la réaction de cyclopropanation des nitriles peut être effectuée sur des substrats polyfonctionnalisés.

Cette méthode a pu être utilisée au cours d'une séquence réactionnelle de six étapes qui a permis de réaliser la synthèse de cinq iminosucres dont nous avons pu évaluer le potentiel biologique.

Les molécules se sont révélés être des inhibiteurs sélectif de  $\alpha$ -L-fucosidase et plus particulièrement l'iminosucre **99**.

Ce travail a donné lieu à deux publications :

- Laroche, C.; Behr, J.-B.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23, 5084-5088.
- Laroche, C.; Behr, J.-B.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Plantier-Royon, R. *Synlett* **2006** (sous presse).

## Partie expérimentale.

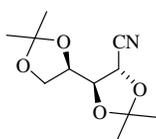
### Mode opératoire général : Synthèse des nitriles 70-76.

A une solution de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (6,40 g, 92 mmol) dans un mélange éther (70 mL) eau (70 mL) est ajouté  $\text{NaHCO}_3$  (6,70 g, 80 mmol) par petite portion. Après quinze minutes d'agitation à température ambiante, le dérivé de sucre est ajouté (20 mmol) et l'agitation est maintenue deux heures. Le brut est extrait à l'éther (3\*50 mL), séché sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif. L'oxime, ainsi obtenue, est utilisée directement dans la réaction suivante.

Une solution de l'oxime (4 mmol) dans la pyridine (5 mL) est additionnée lentement à du chlorure de mésyle (1,93 mL, 25 mmol) dans de la pyridine (5 mL) maintenue à 0°C. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'eau glacée et la solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2\*20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant EP/AE 70/30) pour donner le nitrile attendu.

### 2,3:4,5-Di-O-isopropylidene-D-xylononitrile (70) :

Lorsqu'une solution de l'oxime (0,964 g) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **70** est obtenu avec 53% de rendement.

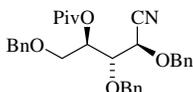


Produit **70**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,32 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,45 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,48 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,50 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 3,89 (dd, 1H,  $J = 5,5, 8,9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,11 (dd, 1H,  $J = 6,9, 8,9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,36 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,50 (dd, 1H,  $J = 3,9, 6,5$ ,  $\text{CHCHCN}$ ), 4,65 (d, 1H,  $J = 6,5$ ,  $\text{CHCN}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 25,1, 25,2, 26,5, 26,7, 64,7, 65,3, 74,1, 80,2, 110,8, 113,8, 118,3. IR (film) : 2992, 2244, 1456, 1384, 1371.  $[\alpha]_D^{20}$  : -22,6 ( $c = 2,2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{MNa}^+]$ ,  $m/z = 250,1055$ , trouvé 250,1049.

2,3,5-Tri-*O*-benzyl-4-*O*-pivaloyl-D-arabinonitrile (**71**) :

Le chlorure de pivaloyle (2,46 mL, 20 mmol) est utilisé à la place du chlorure de mésyle. La solution de l'oxime (1,5 g, 3,44 mmol) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **71** est obtenu avec 98% de rendement.

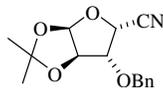


Produit **71**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,10 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 3,65 (d, 2H, *J* = 3,7, CH<sub>2</sub>CH), 4,06 (dd, 1H, *J* = 7,3, 3,2, CHCHCN), 4,24 (d, 1H, *J* = 3,7, CHCHCN), 4,40 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,44 (d, 1H, *J* = 10,8, PhCH<sub>2</sub>O), 4,62 (d, 1H, *J* = 10,8, PhCH<sub>2</sub>O), 4,80 (d, 2H, *J* = 10,8, PhCH<sub>2</sub>O), 5,14 (td, 1H, *J* = 7,3, 3,7, CH<sub>2</sub>CHCH), 7,25-7,35 (m, 15H, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 27,3, 40,2, 67,8, 67,9, 71,0, 73,0, 73,8, 75,6, 77,9, 116,8, 127,7-128,7 (15C), 135,3, 137,1, 137,7, 173,9. IR (film) : 3032, 2970, 1732, 1455. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -58,5 (*c* = 0,43, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>Na [MNa<sup>+</sup>], *m/z* = 524,2413; trouvé 524,2418.

1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-benzyl-α-D-xylofuranuronitrile (**72**) :

Lorsqu'une solution de l'oxime (0,545 g, 1,86 mmol) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **72** est obtenu avec 91% de rendement.



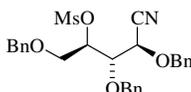
Produit **72**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,32 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,48 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 4,15 (d, 1H, *J* = 3,4), 4,62 (d, 1H, *J* = 3,4), 4,77 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4,88 (d, 1H, *J* = 3,4, 1H), 6,00 (d, 1H, *J* = 3,4, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 26,6, 27,4, 69,8, 73,3, 81,9, 82,5, 106,1, 113,5, 115,2, 128,5, 128,8, 129,1, 136,7. IR (film) : 2990, 2258, 1455, 1377. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -14,2 (*c* =

1,07, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>],  $m/z$  = 298,1055, trouvé 298,1046.

2,3,5-tri-*O*-benzyl-4-*O*-methanesulfonyl-D-arabinonitrile (74) :

Lorsqu'une solution de l'oxime (1,46 g, 3,36 mmol) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **74** est obtenu avec 76% de rendement.

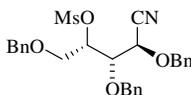


Produit **74**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 3,79 (dd, 1H,  $J = 11,2, 6,1$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,93 (dd, 1H,  $J = 11,2, 3,3$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,10 (dd, 1H,  $J = 5,6, 4,2$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,41 (d, 1H,  $J = 4,2$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,56 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,59 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,71 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,82 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,84 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 5,10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 7,25-7,40 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 38,7 (CH<sub>3</sub>), 67,4 (CH), 68,0 (CH<sub>2</sub>), 73,1 (CH<sub>2</sub>), 73,5 (CH<sub>2</sub>), 75,0 (CH<sub>2</sub>), 77,3 (CH), 78,8 (CH), 116,5 (C<sub>q</sub>), 127,9-128,6 (15CH), 135,2 (C<sub>q</sub>), 136,5 (C<sub>q</sub>), 137,2 (C<sub>q</sub>).  $[\alpha]_D^{20}$  : -21 ( $c = 5,5$ , CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>SNa [MNa<sup>+</sup>],  $m/z$  = 518,1613, trouvé 518,1625.

2,3,5-tri-*O*-benzyl-4-*O*-methanesulfonyl-L-xylo-nitrile (75) :

Lorsqu'une solution de l'oxime (0,975 g, 2,20 mmol) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **75** est obtenu avec 80% de rendement.



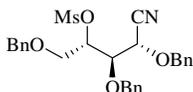
Produit **75**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 3,48 (dd, 1H,  $J = 10,9, 5,4$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,64 (dd, 1H,  $J = 10,9, 4,4$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,95 (t, 1H,  $J = 4,6$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,18 (d, 1H,  $J = 4,5$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,28 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,37 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,38 (d,

1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,60 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,71 (d, 1H,  $J = 11,2$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,76 (d, 1H,  $J = 11,2$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,85 (q, 1H,  $J = 4,7$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 7,12-7,35 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 38,8 (CH<sub>3</sub>), 67,5 (CH), 68,6 (CH<sub>2</sub>), 73,2 (CH<sub>2</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>), 75,9 (CH<sub>2</sub>), 77,5 (CH), 79,2 (CH), 116,6 (C<sub>q</sub>), 128,4-129,2 (15CH), 135,3 (C<sub>q</sub>), 137,0 (C<sub>q</sub>), 137,5 (C<sub>q</sub>). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -39 ( $c = 0,6$ , CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>SNa [MNa<sup>+</sup>],  $m/z = 518,1613$ , trouvé 518,1594.

2,3,5-tri-*O*-benzyl-4-*O*-methanesulfonyl-L-arabinonitrile (76) :

Lorsqu'une solution de l'oxime (1,55 g, 3,69 mmol) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **76** est obtenu avec 70% de rendement.

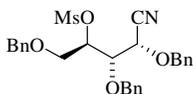


Produit **76**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 3,79 (dd, 1H,  $J = 11,2$ , 6,1, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,93 (dd, 1H,  $J = 11,2$ , 3,3, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,10 (dd, 1H,  $J = 5,6$ , 4,2, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,41 (d, 1H,  $J = 4,2$ , CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,56 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,59 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,71 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,82 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 4,84 (d, 1H,  $J = 11,1$ , PhCH<sub>2</sub>O), 5,10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 7,25-7,40 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 38,7 (CH<sub>3</sub>), 67,4 (CH), 68,0 (CH<sub>2</sub>), 73,1 (CH<sub>2</sub>), 73,5 (CH<sub>2</sub>), 75,0 (CH<sub>2</sub>), 77,3 (CH), 78,8 (CH), 116,5 (C<sub>q</sub>), 127,9-128,6 (15CH), 135,2 (C<sub>q</sub>), 136,5 (C<sub>q</sub>), 137,2 (C<sub>q</sub>). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +21 ( $c = 1,58$ , CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>S [MH<sup>+</sup>],  $m/z = 496,1794$ , trouvé 496,1784.

2,3,5-tri-*O*-benzyl-4-*O*-methanesulfonyl-D-ribonitrile (77) :

Lorsqu'une solution de l'oxime (1,45 g, 3,45 mmol) dans la pyridine est ajoutée, le nitrile **77** est obtenu avec 73% de rendement.



Produit **77**

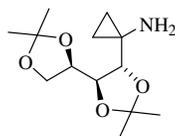
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 3,70 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,72 (d, 1H, *J* = 11,0, PhCH<sub>2</sub>O), 4,82 (d, 1H, *J* = 11,0, PhCH<sub>2</sub>O), 4,90 (d, 1H, *J* = 11,0, PhCH<sub>2</sub>O), 5,07 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 39,1 (CH<sub>3</sub>), 68,6 (CH), 68,8 (CH<sub>2</sub>), 73,1 (CH<sub>2</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>), 75,1 (CH<sub>2</sub>), 78,1 (CH), 79,9 (CH), 116,7 (C<sub>q</sub>), 128,3-129,2 (15CH), 135,5 (C<sub>q</sub>), 136,9 (C<sub>q</sub>), 137,6 (C<sub>q</sub>). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +57 (*c* = 2,2, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>SNa [MNa<sup>+</sup>], *m/z* = 518,1613, trouvé 518,1612.

Mode opératoire général : Synthèse des cyclopropylamines **80-86**.

Dans un ballon, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, le nitrile (**70-73**) (1 mmol) et le tétraisopropoxytane (0,325 mL, 1,1 mmol) sont placés dans l'éther (10 mL) à -78°C. Une solution de réactif de Grignard dans l'éther (2,2 mmol) est ajoutée et la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante sur une période d'une heure. Après une demi heure d'agitation, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,250 mL, 2 mmol) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 30 min. Le brut est traité avec de l'eau (1 mL) et de l'éther (20 mL) puis une solution d'HCl à 10% (3 mL) et enfin avec une solution de NaOH à 10% (3 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et filtrée. Le résidu est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N 98/2).

(1S)-1-C-(1-aminocyclopropyl)-1,2:3,4-diisopropylidene-D-threitol (**80**) :

Lorsque le nitrile **70** et le bromure d'éthylmagnésium sont utilisés, la cyclopropylamine **80** est obtenu avec un rendement de 57%.



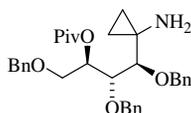
Produit **80**

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,53 (ddd, 1H, *J* = 9,8, 6,0, 4,3, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,63 (ddd, 1H, *J* = 9,8, 6,0, 3,7, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,69 (ddd, 1H, *J* = 9,2, 5,7, 4,3, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,75 (ddd, 1H, *J* = 9,2, 5,7, 3,7, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,39 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,43 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,45 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,49 (s, 3H,

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,60 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,41 (d, 1H, *J* = 8,1, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,93 (t, 1H, *J* = 8,1, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,03 (dd, 1H, *J* = 8,2, 3,8, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,08 (dd, 1H, *J* = 8,2, 6,6, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,14 (ddd, 1H, *J* = 8,1, 6,6, 3,8, CH<sub>2</sub>CHCHCH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 11,4 (CH<sub>2</sub>), 14,6 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>3</sub>), 26,6 (CH<sub>3</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 27,8 (CH<sub>3</sub>), 32,7 (C<sub>q</sub>), 66,5 (CH<sub>2</sub>), 75,7 (CH), 77,1 (CH), 84,0 (CH), 109,1 (C<sub>q</sub>), 110,0 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 3368, 2986, 2927, 1597, 1456, 1375, 1158, 1071. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -7,3 (*c* = 0,99, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 258,1705, trouvé 258,1711.

(1R)-1-C-(1-aminocyclopropyl)-1,2,4-tri-O-benzyl-3-O-pivaloyl-D-erythritol (81):

Lorsque le nitrile **71** et le bromure d'éthylmagnésium sont utilisés, la cyclopropylamine **81** est obtenu avec un rendement de 62%.

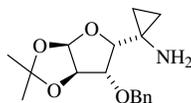


Produit **81**

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,42 (m, 1H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,50 (m, 1H, H<sub>cyclopropane</sub>), 0,74 (m, 2H, H<sub>cyclopropane</sub>), 1,21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,80 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,85 (d, 1H, *J* = 6,2, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,83 (d, 2H, *J* = 5,0, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 3,98 (dd, 1H, *J* = 6,2, 3,1, CH<sub>2</sub>CHCHCH), 4,45 (d, 1H, *J* = 10,7, PhCH<sub>2</sub>O), 4,47 (d, 1H, *J* = 10,7, PhCH<sub>2</sub>O), 4,67 (d, 1H, *J* = 11,1, PhCH<sub>2</sub>O), 4,70 (d, 1H, *J* = 11,1, PhCH<sub>2</sub>O), 4,74 (d, 1H, *J* = 11,0, PhCH<sub>2</sub>O), 4,76 (d, *J* = 11,0, PhCH<sub>2</sub>O), 5,37 (td, *J* = 5,0, 3,1, CH<sub>2</sub>CHCHCH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 11,3 (CH<sub>2</sub>), 16,5 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (3CH<sub>3</sub>), 34,5 (C<sub>q</sub>), 39,3 (C<sub>q</sub>), 68,9 (CH<sub>2</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>), 73,7 (CH<sub>2</sub>), 74,8 (CH), 75,9 (CH<sub>2</sub>), 83,2 (CH), 85,3 (CH), 128,1-128,9 (15CH), 138,5 (C<sub>q</sub>), 138,6 (C<sub>q</sub>), 138,9 (C<sub>q</sub>), 178,7 (C<sub>q</sub>). IR (film) : 3374, 3064, 3031, 2972, 2926, 2870, 1722, 1455, 1284, 1160, 1096. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -0,7 (*c* = 2,03, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 532,3063, trouvé 532,3077.

(4R)-4-C-(1-aminocyclopropyl)-3-O-benzyl-1,2-isopropylidene-α-D-threofuranose (82) :

Lorsque le nitrile **72** et le bromure d'éthylmagnésium sont utilisés, la cyclopropylamine **82** est obtenu avec un rendement de 54%.

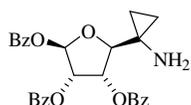


Produit **82**

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,41 (ddd, 1H,  $J = 9,7, 5,7, 4,2$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,56 (ddd, 1H,  $J = 9,7, 5,9, 4,2$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,69 (ddd, 1H,  $J = 9,8, 5,7, 4,2$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,73 (ddd, 1H,  $J = 9,8, 5,9, 4,2$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,33 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,45 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 2,07 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,52 (d, 1H,  $J = 3,6$ , CHCHCHCHC), 3,97 (d, 1H,  $J = 3,6$ , CHCHCHCHC), 4,53 (d, 1H,  $J = 11,9$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,62 (d, 1H,  $J = 3,9$ , CHCHCHCHC), 4,75 (d,  $J = 11,9$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 6,01 (d, 1H,  $J = 3,9$ , CHCHCHCHC), 7,20-7,30 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 11,4 ( $\text{CH}_2$ ), 15,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,7 ( $\text{CH}_3$ ), 27,3 ( $\text{CH}_3$ ), 32,8 ( $\text{C}_q$ ), 72,4 ( $\text{CH}_2$ ), 82,6 (CH), 84,5 (CH), 85,2 (CH), 105,6 (CH), 111,8 ( $\text{C}_q$ ), 128,3 (2CH), 128,7 (CH), 129,0 (2CH), 137,6 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3377, 2986, 2930, 2872, 1599, 1455, 1378, 1216, 1075, 1031.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : -84,3 ( $c = 0,79$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI), calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 306,1705$ , trouvé 306,1700.

1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)cyclopropylamine (**83**) :

Lorsque le nitrile **73** et le bromure d'éthylmagnésium sont utilisés, la cyclopropylamine **83** est obtenu avec un rendement de 55%.

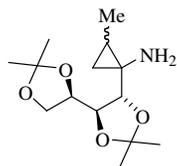


Produit **83**

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,67 (m, 3H), 0,78 (m, 1H), 1,91 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,70 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,80 (m, 2H), 7,42-7,43 (m, 4H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 3H), 7,97-8,02 (m, 4H), 8,14-8,16 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 11,1 ( $\text{CH}_2$ ), 14,4 ( $\text{CH}_2$ ), 33,5 ( $\text{C}_q$ ), 64,6 ( $\text{CH}_2$ ), 72,4 (CH), 73,6 (CH), 80,2 (CH), 88,0 (CH), 128,9 (7CH), 130,1 (8CH), 133,8 ( $\text{C}_q$ ), 165,8 ( $\text{C}_q$ ), 165,9 ( $\text{C}_q$ ), 166,7 ( $\text{C}_q$ ). IR (film) : 3385, 3064, 3009, 2954, 1717, 1602, 1452, 1315, 1268, 1123.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : +7,3 ( $c = 3,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_7$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 502,1866$ , trouvé 502,1863.

(1S)-1-C-(1-amino-2-methylcyclopropyl)-1,2:3,4-diisopropylidene-D-threitol (**84a-d**) :

Lorsque le nitrile **70** et le bromure d'isopropylmagnésium sont utilisés, les cyclopropylamines stéréoisomères **84a-d** sont obtenus dans deux mélanges.



Produit **84a-d**

Un mélange contenant les isomères **84a-b** dans un rapport 60/40 avec un rendement de 18%

**84a** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,16 (t, 1H,  $J = 5,5$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,79-0,93 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,14 (d, 3H,  $J = 6,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,39 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,42 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,43 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,48 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,79 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,60 (d, 1H,  $J = 8,1$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ), 3,89 (t, 1H,  $J = 8,1$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ), 4,03-4,18 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,2 (CH), 19,5 ( $\text{CH}_2$ ), 21,2 ( $\text{CH}_3$ ), 26,1 ( $\text{CH}_3$ ), 26,6 ( $\text{CH}_3$ ), 27,3 ( $\text{CH}_3$ ), 27,7 ( $\text{CH}_3$ ), 36,0 ( $\text{C}_q$ ), 66,6 ( $\text{CH}_2$ ), 75,8 (CH), 76,8 (CH), 80,1 (CH), 109,1 ( $\text{C}_q$ ), 110,0 ( $\text{C}_q$ ).

**84b** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,41 (dd, 1H,  $J = 6,0$ , 5,7,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,79-0,93 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,14 (d, 3H,  $J = 6,4$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,39 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,42 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,43 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,48 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,79 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,84 (d, 1H,  $J = 8,4$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ), 3,98 (t,  $J = 8,4$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ), 4,03-4,18 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,8 (CH), 20,3 ( $\text{CH}_3$ ), 22,5 ( $\text{CH}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ), 26,5 ( $\text{CH}_3$ ), 27,1 ( $\text{CH}_3$ ), 27,8 ( $\text{CH}_3$ ), 35,6 ( $\text{C}_q$ ), 66,6 ( $\text{CH}_2$ ), 73,8 (CH), 75,4 (CH), 81,9 (CH), 108,8 ( $\text{C}_q$ ), 109,7 ( $\text{C}_q$ ).

IR (film) du mélange **84a-b** : 2984, 2929, 1454, 1375, 1070. HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 272,1862$ , trouvé 272,1866.

Un mélange contenant les isomères **84c-d** dans un rapport 68/32 avec un rendement de 41%.

**84c** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,18 (t, 1H,  $J = 5,5$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,65 (dd, 1H,  $J = 9,4$ , 5,5,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,74-0,89 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,17 (d, 3H,  $J = 6,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,38 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,41 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,43 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,47 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,77 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,29 (d, 1H,  $J = 8,4$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ), 3,84 (t, 1H,  $J = 8,4$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCHCHC}$ ), 4,03-4,15 (m, 3H,

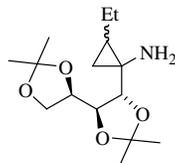
$CH_2CHCHCHC$ ). RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ) : 13,1 (CH), 17,7 ( $CH_2$ ), 18,5 ( $CH_3$ ), 26,1 ( $CH_3$ ), 26,6 ( $CH_3$ ), 27,4 ( $CH_3$ ), 27,7 ( $CH_3$ ), 36,0 ( $C_q$ ), 66,6 ( $CH_2$ ), 75,9 (CH), 77,0 (CH), 85,5 (CH), 109,0 ( $C_q$ ), 109,9 ( $C_q$ ).

**84d** : RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) : 0,32 (t, 1H,  $J = 4,6$ ,  $H_{cyclopropane}$ ), 0,74-0,89 (m, 2H,  $H_{cyclopropane}$ ), 1,17 (d, 3H,  $J = 6,0$ ,  $CH_3CH$ ), 1,38 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,41 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,43 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,47 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,77 (sl, 2H,  $NH_2$ ), 3,32 (d, 1H,  $J = 8,0$ ,  $CH_2CHCHCHC$ ), 3,91 (t, 1H,  $J = 8,0$ ,  $CH_2CHCHCHC$ ), 3,98 (dd,  $J = 8,4$ , 4,0,  $CH_2CHCHCHC$ ), 4,03-4,15 (m, 2H,  $CH_2CHCHCHC$ ). RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ) : 12,4 (CH), 16,1 ( $CH_3$ ), 20,7 ( $CH_2$ ), 26,1 ( $CH_3$ ), 26,6 ( $CH_3$ ), 27,4 ( $CH_3$ ), 27,7 ( $CH_3$ ), 36,0 ( $C_q$ ), 66,2 ( $CH_2$ ), 76,0 (CH), 77,2 (CH), 85,3 (CH), 109,0 ( $C_q$ ), 109,9 ( $C_q$ ).

IR (film) du mélange **84c-d** : 2987, 2932, 1373, 1249, 1218, 1159, 1069. HRMS (ESI) : calculé pour  $C_{14}H_{26}NO_4$  [ $MH^+$ ],  $m/z = 272,1862$ , trouvé 272,1867.

(1S)-1-C-(1-Amino-2-ethylcyclopropyl)-1,2:3,4-diisopropylidene-D-threitol (**85a-d**) :

Lorsque le nitrile **70** et le bromure de *n*-butylmagnésium sont utilisés, les cyclopropylamines stéréoisomères **85a-d** sont obtenus dans deux mélanges.



Produit **85a-d**

Un mélange contenant les isomères **85a-b** dans un rapport 66/34 avec un rendement de 21%

**85a** : RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) : 0,22 (t, 1H,  $J = 5,4$ ,  $H_{cyclopropane}$ ), 0,63 (dd, 1H,  $J = 9,1$ , 5,4,  $H_{cyclopropane}$ ), 0,65-0,75 (m, 1H,  $H_{cyclopropane}$ ), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,2$ ,  $CH_3CH_2$ ), 1,38 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,41 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,43 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,46 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,49-1,59 (m, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 3,33 (d, 1H,  $J = 8,1$ ,  $CH_2CHCHCHC$ ), 3,90 (t, 1H,  $J = 8,1$ ,  $CH_2CHCHCHC$ ), 4,01-4,15 (m, 3H,  $CH_2CHCHCHC$ ). RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ) : 14,5 (CH), 15,7 ( $CH_3$ ), 16,4 ( $CH_2$ ), 21,7 ( $CH_2$ ), 26,1 ( $CH_3$ ), 26,6 ( $CH_3$ ), 27,4 ( $CH_3$ ), 27,8 ( $CH_3$ ), 36,3 ( $C_q$ ), 66,6 ( $CH_2$ ), 76,0 (CH), 77,0 (CH), 85,4 (CH), 109,0 ( $C_q$ ), 109,9 ( $C_q$ ).

**85b** : RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) : 0,37 (t, 1H,  $J = 5,2$ ,  $H_{cyclopropane}$ ), 0,65-0,75 (m, 2H,  $H_{cyclopropane}$ ), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,2$ ,  $CH_3CH_2$ ), 1,39 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,41 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1,43 (s,

3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,48 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,49-1,59 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,36 (d, 1H, *J* = 8,4, CH<sub>2</sub>CHCHCHC), 3,97 (dd, 1H, *J* = 8,4, 3,7, CH<sub>2</sub>CHCHCHC), 4,01-4,15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CHCHCHC). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,5 (CH), 14,9 (CH<sub>3</sub>), 16,4 (CH<sub>2</sub>), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>3</sub>), 26,6 (CH<sub>3</sub>), 27,4 (CH<sub>3</sub>), 27,8 (CH<sub>3</sub>), 36,3 (C<sub>q</sub>), 66,3 (CH<sub>2</sub>), 75,7 (CH), 77,0 (CH), 85,1 (CH), 109,0 (C<sub>q</sub>), 109,9 (C<sub>q</sub>).

IR (film) du mélange **85a-b** : 2986, 2931, 1375, 1219, 1157, 1069. HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 286,2018, trouvé 286,2029.

Un mélange contenant les isomères **85c-d** dans un rapport 68/32 avec un rendement de 42%.

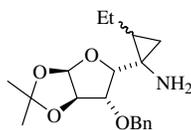
**85c** : RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,17 (t, 1H, *J* = 5,5, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,79 (dd, 1H, *J* = 9,1, 5,5, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,82-0,92 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,02 (t, 3H, *J* = 7,4, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,38 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,41 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,44 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,48 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,50-1,57 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,92 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,60 (d, 1H, *J* = 8,3, CH<sub>2</sub>CHCHCHC), 3,90 (t, 1H, *J* = 8,3, CH<sub>2</sub>CHCHCHC), 4,03-4,15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CHCHCHC). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,2 (CH), 17,9 (CH<sub>3</sub>), 22,9 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>3</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 27,7 (CH<sub>3</sub>), 29,3 (CH<sub>3</sub>), 36,0 (C<sub>q</sub>), 66,6 (CH<sub>2</sub>), 75,7 (CH), 76,8 (CH), 80,1 (CH), 109,0 (C<sub>q</sub>), 110,0 (C<sub>q</sub>).

**85d** : RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,39 (t, 1H, *J* = 5,3, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,82-0,92 (m, 2H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,02 (t, 3H, *J* = 7,4, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,38 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,41 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,44 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,48 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,50-1,57 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,92 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,83 (d, *J* = 8,4, CH<sub>2</sub>CHCHCHC), 3,98 (t, *J* = 8,4, CH<sub>2</sub>CHCHCHC), 4,03-4,15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CHCHCHC). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,5 (CH<sub>3</sub>), 21,1 (CH), 22,6 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>), 27,1 (CH<sub>3</sub>), 27,8 (CH<sub>3</sub>), 30,7 (CH<sub>3</sub>), 35,7 (C<sub>q</sub>), 66,6 (CH<sub>2</sub>), 73,9 (CH), 75,4 (CH), 82,1 (CH), 108,7 (C<sub>q</sub>), 109,7 (C<sub>q</sub>).

IR (film) du mélange **85c-d** : 2986, 2931, 1370, 1220, 1158, 1070. HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 286,2018, trouvé 286,2011.

(4R)-4-C-(1-Amino-2-ethylcyclopropyl)-3-O-benzyl-1,2-isopropylidene- $\alpha$ -D-threofuranose (**86a-d**):

Lorsque le nitrile **72** et le bromure de *n*-butylmagnésium sont utilisés, les cyclopropylamines stéréoisomères **86a-d** sont obtenus dans deux mélanges.



Produit **86a-d**

Un mélange contenant les isomères **86a-b** dans un rapport 65/35 avec un rendement de 17%

**86a** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,33 (t, 1H,  $J = 5,3$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,80-0,95 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,24-1,33 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,34 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 2,49 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,67 (d, 1H,  $J = 3,6$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 3,94 (d, 1H,  $J = 3,8$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,53 (d, 1H,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,61 (d, 1H,  $J = 3,6$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,74 (d, 1H,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 6,01 (d, 1H,  $J = 3,8$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 7,28-7,39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 18,6 (CH), 22,8 ( $\text{CH}_2$ ), 26,9 ( $\text{CH}_2$ ), 27,5 ( $\text{CH}_3$ ), 28,6 ( $\text{CH}_3$ ), 36,6 ( $\text{C}_q$ ), 72,5 ( $\text{CH}_2$ ), 80,6 (CH), 82,6 (CH), 85,3 (CH), 105,6 (CH), 111,9 ( $\text{C}_q$ ), 128,4 (2CH), 128,5 (CH), 129,0 (2CH), 137,6 ( $\text{C}_q$ ).

**86b** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,51 (t, 1H,  $J = 5,0$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,80-0,95 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,24-1,33 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,34 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 2,49 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,68 (d, 1H,  $J = 3,7$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 3,97 (d, 1H,  $J = 4,0$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,50 (d, 1H,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,64 (d, 1H,  $J = 3,7$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,75 (d, 1H,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 6,02 (d, 1H,  $J = 4,0$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 7,28-7,39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,6 ( $\text{CH}_3$ ), 21,7 (CH), 23,0 ( $\text{CH}_2$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 27,3 ( $\text{CH}_3$ ), 28,2 ( $\text{CH}_3$ ), 36,2 ( $\text{C}_q$ ), 72,4 ( $\text{CH}_2$ ), 83,0 (CH), 83,7 (CH), 84,5 (CH), 104,9 (CH), 111,8 ( $\text{C}_q$ ), 128,4 (2CH), 128,6 (CH), 129,0 (2CH), 137,6 ( $\text{C}_q$ ).

IR (film) du mélange **86a-b** : 2960, 2930, 2870, 1455, 1374, 1216, 1165, 1075, 1029. HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 334,2018$ , trouvé 334,2031.

Un mélange contenant les isomères **86c-d** dans un rapport 61/39 avec un rendement de 33%.

**86c** : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,36 (t, 1H,  $J = 5,2$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,60-0,74 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,94-1,01 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,21 (t, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,32 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,45 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,51-1,62 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2,24 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,95 (d, 1H,  $J = 3,6$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,51 (d, 1H,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,53 (d,  $J = 3,7$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,59 (d, 1H,  $J = 3,6$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 4,72 (d, 1H,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 5,99 (d, 1H,  $J = 3,7$ ,  $\text{CHCHCHCHC}$ ), 7,27-7,39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 16,7 (CH), 21,7 ( $\text{CH}_2$ ), 26,7

(CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 28,1 (CH<sub>3</sub>), 36,5 (C<sub>q</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>), 82,5 (CH), 84,3 (CH), 86,8 (CH), 105,6 (CH), 111,9 (C<sub>q</sub>), 127,3 (CH), 128,0 (CH), 128,2 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 137,6 (C<sub>q</sub>).

**86d** : RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,51 (dd, 1H, *J* = 9,4, 5,0, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,60-0,74 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 0,94-1,01 (m, 1H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,0, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,32 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,45 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1,51-1,62 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,24 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,44 (d, 1H, *J* = 3,7, CHCHCHCHC), 3,99 (d, 1H, *J* = 3,7, CHCHCHCHC), 4,60 (d, 1H, *J* = 3,7, CHCHCHCHC), 4,71 (d, 1H, *J* = 11,9, PhCH<sub>2</sub>O), 4,73 (d, 1H, *J* = 11,9, PhCH<sub>2</sub>O), 6,00 (d, *J* = 3,7, CHCHCHCHC), 7,27-7,39 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14,0 (CH<sub>3</sub>), 20,8 (CH), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 28,6 (CH<sub>3</sub>), 36,3 (C<sub>q</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>), 82,3 (CH), 85,0 (CH), 86,4 (CH), 105,4 (CH), 111,8 (C<sub>q</sub>), 127,3 (2CH), 128,4 (CH), 128,5 (2CH), 137,6 (C<sub>q</sub>).

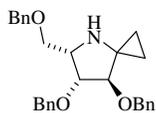
IR (film) du mélange **86c-d** : 2960, 2931, 2870, 1689, 1455, 1377, 1216, 1165. HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 334,2018; trouvé 334,2009.

#### Mode opératoire général : Synthèse des cyclopropylamines 89-92 :

Dans un ballon, préalablement séché et placé sous atmosphère d'argon, le nitrile (**70-73**) (1 mmol) et le tétraisopropoxytitan (0,325 mL, 1,1 mmol) sont placés dans l'éther (25 mL) à -78°C. Une solution de bromure de *n*-butylmagnésium dans l'éther (2,2 mmol) est ajoutée et la température du milieu réactionnel est réchauffée à 0°C sur une période d'une heure. La solution orange est ensuite placée à température ambiante à l'aide d'un bain d'eau et après 10 minutes d'agitation, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,250 mL, 2 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant une heure à température ambiante. Le brut est traité avec de l'eau (1 mL) et de l'éther (20 mL) puis une solution d'HCl à 10% (3 mL) et enfin avec une solution de NaOH à 10% (3 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrée. Le résidu est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N 98/2).

#### (5*S*,6*R*,7*R*)-6,7-dibenzyloxy-5-benzyloxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (89) :

Lorsque le nitrile **74** (0,400 g, 0,81 mmol) est utilisé, l'iminosucre protégé **89** est obtenu avec 42% de rendement.

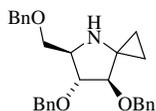


Produit **89**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,55-0,96 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,81 (sl, NH), 3,59-3,75 (m, 4H), 4,10 (dd, 1H,  $J = 4,2, 1,6$ ), 4,37 (d, 1H,  $J = 12,1$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,49-4,59 (m, 5H), 7,21-7,35 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8,1 ( $\text{CH}_2$ ), 12,4 ( $\text{CH}_2$ ), 44,3 ( $\text{C}_q$ ), 60,0 (CH), 69,0 ( $\text{CH}_2$ ), 71,4 ( $\text{CH}_2$ ), 71,9 ( $\text{CH}_2$ ), 73,3 ( $\text{CH}_2$ ), 84,5 (CH), 86,5 (CH), 127,3-127,7 (CH), 128,2-128,3 (CH), 138,2 ( $\text{C}_q$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : +22 ( $c = 3,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 430,2382$ , trouvé 430,2375.

(5R,6R,7R)-6,7-dibenzyloxy-5-benzyloxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (90) :

Lorsque le nitrile **75** (0,776 g, 1,57 mmol) est utilisé, l'iminosucre protégé **90** est obtenu avec 40% de rendement.

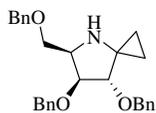


Produit **90**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,52-0,62 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,66-0,95 (m, 3H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 2,51 (sl, NH), 3,35 (q, 1H,  $J = 4,9$ ), 3,55-3,66 (m, 3H), 4,04 (dd, 1H,  $J = 4,7, 1,6$ ), 4,45 (d, 1H,  $J = 11,9$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,51-4,57 (m, 5H), 7,25-7,35 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,0 ( $\text{CH}_2$ ), 12,5 ( $\text{CH}_2$ ), 44,9 ( $\text{C}_q$ ), 63,9 (CH), 70,0 ( $\text{CH}_2$ ), 70,9 ( $\text{CH}_2$ ), 71,9 ( $\text{CH}_2$ ), 73,2 ( $\text{CH}_2$ ), 87,5 (CH), 88,5 (CH), 127,5-127,7 (CH), 128,3-128,4 (CH), 138,2 ( $\text{C}_q$ ), 138,3 ( $\text{C}_q$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : +52 ( $c = 2,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 430,2382$ , trouvé 430,2387.

(5R,6S,7S)-6,7-dibenzyloxy-5-benzyloxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (91) :

Lorsque le nitrile **76** (0,500 g, 1,01 mmol) est utilisé, l'iminosucre protégé **91** est obtenu avec 35% de rendement.

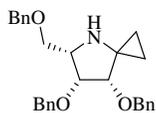


Produit **91**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,55-0,96 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,81 (sl, NH), 3,59-3,75 (m, 4H), 4,10 (dd, 1H,  $J = 4,2, 1,6$ ), 4,37 (d, 1H,  $J = 12,1$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,49-4,59 (m, 5H), 7,21-7,35 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8,1 ( $\text{CH}_2$ ), 12,4 ( $\text{CH}_2$ ), 44,3 ( $\text{C}_q$ ), 60,0 (CH), 69,0 ( $\text{CH}_2$ ), 71,4 ( $\text{CH}_2$ ), 71,9 ( $\text{CH}_2$ ), 73,3 ( $\text{CH}_2$ ), 84,5 (CH), 86,5 (CH), 127,3-127,7 (CH), 128,2-128,3 (CH), 138,2 ( $\text{C}_q$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : -24 ( $c = 2,1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 430,2382$ , trouvé 430,2375.

(5S,6R,7S)-6,7-dibenzyloxy-5-benzyloxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (92) :

Lorsque le nitrile **77** (0,496 g, 1,00 mmol) est utilisé, l'iminosucre protégé **92** est obtenu avec 40% de rendement.

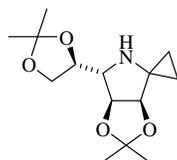


Produit **92**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,26 (ddd, 1H,  $J = 10,2, 5,4, 3,3$ ,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,50-0,68 (m, 2H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 0,85-0,98 (m, 1H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 2,41 (sl, NH), 3,45-3,56 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H,  $J = 5,8, 4,4$ ), 4,39-4,55 (m, 5H), 4,62 (d, 1H,  $J = 12,0$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 7,14-7,28 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8,5 ( $\text{CH}_2$ ), 11,9 ( $\text{CH}_2$ ), 42,8 ( $\text{C}_q$ ), 58,6 (CH), 70,3 ( $\text{CH}_2$ ), 72,0 ( $\text{CH}_2$ ), 73,0 ( $\text{CH}_2$ ), 73,2 ( $\text{CH}_2$ ), 80,3 (CH), 82,2 (CH), 127,4-127,7 (CH), 128,3-128,4 (CH), 138,3 ( $\text{C}_q$ ), 138,4 ( $\text{C}_q$ ), 138,6 ( $\text{C}_q$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : -34 ( $c = 4,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 430,2382$ , trouvé 430,2377.

(5S,6R,7S)-6,7-Di-O-isopropylidene-6,7-dihydroxy-5-[(1S)-1,2-di-O-isopropylidene-1,2-dihydroxyethyl]-4-azaspiro[2.4]heptane (93) :

Lorsque le nitrile **78** (0,420 g, 1,25 mmol) est utilisé, l'iminosucre protégé **93** est obtenu avec 38% de rendement.

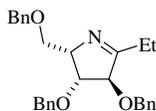


Produit **93**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,52-0,91 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 1,23 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,28 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,36 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 2,81 (sl, 1H, NH), 3,18 (dl, 1H,  $J = 7,9$ ), 3,63 (t, 1H,  $J = 7,1$ ), 3,98-4,15 (m, 3H), 4,45(d, 1H,  $J = 5,6$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 5,6 ( $\text{CH}_2$ ), 15,5 ( $\text{CH}_2$ ), 24,2 ( $\text{CH}_3$ ), 25,3 ( $\text{CH}_3$ ), 26,4 ( $\text{CH}_3$ ), 26,6 ( $\text{CH}_3$ ), 45,0 ( $\text{C}_q$ ), 67,0 ( $\text{CH}_2$ ), 68,2 ( $\text{CH}$ ), 75,1 ( $\text{CH}$ ), 84,5 ( $\text{CH}$ ), 86,9 ( $\text{CH}$ ), 109,3 ( $\text{C}_q$ ), 111,3 ( $\text{C}_q$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : +36 ( $c = 1,15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 270,1705$ , trouvé 270,1702.

#### X (94) :

Lorsque le nitrile **74** (0,400 g, 0,81 mmol) est utilisé, l'imine **94** est obtenu comme produit secondaire avec 20% de rendement.



Produit **94**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,10 (t, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2,30-2,50 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3,73 (d, 2H,  $J = 4,0$ ,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4,21 (m, 2H), 4,47-4,62 (m, 7H), 7,20-7,40 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10,5, 25,2, 68,7, 70,6, 73,0, 73,1, 73,8, 84,5, 88,4, 127,8-128,9, 138,4, 138,5, 139,0, 179,7.

Mode opératoire général : Déprotection des iminosucres 89-92 :

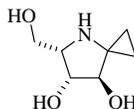
Dans un ballon de 100 mL sont successivement introduit l'iminosucre (1 mmol), Boc<sub>2</sub>O (0,660 g, 3 mmol) et NEt<sub>3</sub> (0,69 mL, X mmol) dans du THF (5 mL) et la solution est agitée 5 heures à température ambiante. Le brut est traité avec de l'eau (5 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (2\*10 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrée. Le résidu est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O/AE 80/20).

Le produit, protégé par un groupement Boc, est placé dans du méthanol (3 mL) et du Pd/C (0,216 g, X mmol) est ajouté. Un ballon d'hydrogène est installé et la réaction est agitée pendant une nuit. Le brut est filtré sur célite, le solvant chassé à l'évaporateur rotatif et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O/AE 10/90).

Le produit est ensuite traité par une solution molaire d'HCl pendant une nuit. L'eau est évaporée et le brut est passé sur résine échangeuse d'ions (Dowex 50WX-8) (éluant une solution de NH<sub>4</sub>•OH à 0,8 M) pour donner après lyophilisation l'iminosucre attendu.

(5S,6R,7R)-6,7-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (95) :

Lorsque la réaction est réalisée à partir du substrat **89** (0,160 g, 0,37 mmol), l'iminosucre **95** est obtenu avec un rendement de 44% de rendement.

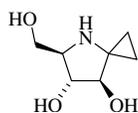


Produit **95**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, D<sub>2</sub>O) : 0,50-0,72 (m, 4H, *H*<sub>cyclopropane</sub>), 3,36 (td, 1H, *J* = 6,6, 4,7, NCHCHCH), 3,53 (dd, 1H, *J* = 11,2, 6,6, CH<sub>2</sub>), 3,60 (d, 1H, *J* = 1,6, NCHCHCH), 3,66 (dd, 1H, *J* = 11,2, 6,6, CH<sub>2</sub>), 4,10 (dd, 1H, *J* = 4,6, 1,6, NCHCHCH). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, D<sub>2</sub>O) : 6,1 (CH<sub>2</sub>), 12,2 (CH<sub>2</sub>), 45,0 (C<sub>q</sub>), 60,5 (CH<sub>2</sub>), 61,3 (CH), 78,2 (CH), 81,8 (CH). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +40 (*c* = 0,16, H<sub>2</sub>O). HRMS (ESI) : calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>], *m/z* = 160,0974, trouvé 160,0975.

(5R,6R,7R)-6,7-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (96) :

Lorsque la réaction est réalisée à partir du substrat **90** (0,215 g, 0,50 mmol), l'iminosucre **96** est obtenu avec un rendement de 33% de rendement.

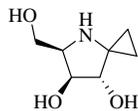


Produit **96**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 0,62-0,83 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 3,09 (dt, 1H,  $J = 5,4, 5,1$ , NCHCHCH), 3,70 (t, 2H,  $J = 5,1$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,77 (d, 1H,  $J = 3,1$ , NCHCHCH), 3,95 (dd, 1H,  $J = 5,4, 3,1$ , NCHCHCH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 5,5 ( $\text{CH}_2$ ), 11,5 ( $\text{CH}_2$ ), 44,8 ( $\text{C}_q$ ), 61,6 ( $\text{CH}_2$ ), 65,4 (CH), 80,6 (CH), 82,1 (CH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : +58 ( $c = 0,52$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 160,0974$ , trouvé 160,0977.

(5R,6S,7S)-6,7-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (97) :

Lorsque la réaction est réalisée à partir du substrat **91** (0,205 g, 0,48 mmol), l'iminosucre **97** est obtenu avec un rendement de 45% de rendement.

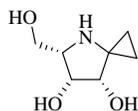


Produit **97**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 0,50-0,72 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 3,36 (td, 1H,  $J = 6,6, 4,7$ , NCHCHCH), 3,53 (dd, 1H,  $J = 11,2, 6,6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,60 (d, 1H,  $J = 1,6$ , NCHCHCH), 3,66 (dd, 1H,  $J = 11,2, 6,6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4,10 (dd, 1H,  $J = 4,6, 1,6$ , NCHCHCH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 6,1 ( $\text{CH}_2$ ), 12,2 ( $\text{CH}_2$ ), 45,0 ( $\text{C}_q$ ), 60,5 ( $\text{CH}_2$ ), 61,3 (CH), 78,2 (CH), 81,8 (CH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : -36 ( $c = 0,52$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{MH}^+]$ ,  $m/z = 160,0974$ , trouvé 160,0969.

(5R,6R,7R)-6,7-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-azaspiro[2.4]heptane (98) :

Lorsque la réaction est réalisée à partir du substrat **92** (0,273 g, 0,64 mmol), l'iminosucre **98** est obtenu avec un rendement de 38% de rendement.

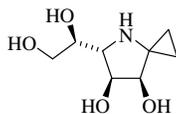


Produit **98**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 0,50-0,90 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 3,35 (q, 1H,  $J = 5,9$ , NCHCHCH), 3,66 (dd, 1H,  $J = 11,4$ , 5,9,  $\text{CH}_2$ ), 3,75 (dd, 1H,  $J = 11,4$ , 5,9,  $\text{CH}_2$ ), 3,91 (d, 1H,  $J = 4,7$ , NCHCHCH), 4,40 (dd, 1H,  $J = 5,9$ , 4,7, NCHCHCH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 7,0 ( $\text{CH}_2$ ), 10,1 ( $\text{CH}_2$ ), 43,6 ( $\text{C}_q$ ), 60,3 ( $\text{CH}_2$ ), 60,4 (CH), 72,9 (CH), 75,4 (CH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : -47 ( $c = 0,74$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 160,0974$ , trouvé 160,0969.

(5S,6R,7S)-6,7-dihydroxy-5-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-4-azaspiro[2.4]heptane (99) :

Le substrat **93** (0,127 g, 0,47 mmol) est traité avec une solution molaire d'HCl pendant une nuit. L'eau est évaporée et le brut est passé sur résine échangeuse d'ions (Dowex 50WX-8) (éluant une solution de  $\text{NH}_4\cdot\text{OH}$  à 0,8 M) pour donner après lyophilisation l'iminosucre **98** avec un rendement de 91%.



Produit **99**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 0,42-0,73 (m, 4H,  $H_{\text{cyclopropane}}$ ), 2,96 (dd, 1H,  $J = 8,1$ , 4,2, NCHCHCH), 3,23 (dd, 1H,  $J = 11,5$ , 7,4,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3,45 (dd, 1H,  $J = 11,5$ , 4,2,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3,47 (d, 1H,  $J = 4,9$ , NCHCHCH), 3,63 (dt, 1H,  $J = 7,4$ , 4,2,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,03 (dd, 1H,  $J = 8,1$ , 4,9, NCHCHCH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 6,9 ( $\text{CH}_2$ ), 11,1 ( $\text{CH}_2$ ), 44,6 ( $\text{C}_q$ ), 63,2 (CH), 64,0 ( $\text{CH}_2$ ), 71,0 (CH), 73,5 (CH), 75,9 (CH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : +3,3 ( $c = 0,8$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). HRMS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ],  $m/z = 190,1079$ , trouvé 190,1085.

## Références.

- [72] (a) Tolborg, J.F.; Petersen, L.; Jensen, K.J.; Mayer, C.; Jakeman, D.L.; Antony, R.; Warren, J.; Withers, S.G. *J. Org. Chem.* **2002**, 4143 ; (b) Komba, S.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8501 ; (c) Nashiru, O.; Zechel, D.L.; Stoll, D.; Mohammadzade, T.; Antony, M.; Warren, R.J.; Withers, S.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 113, 417.
- [73] Asano, N. *J. Enz. Inhib.* **2000**, 15, 215.
- [74] (a) Karpas, A.; Fleet, G.W.J.; Dwek, R.A.; Petursson, S.; Namgoong, S.K.; Ramsden, N.G.; Jacob, G.S.; Rademacher, T.W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 9229 ; (b) Winkler, D.A.; Holan, G. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2084 ; (c) Mehta, A.; Zitzmann, N.; Rudd, P.M.; Block, T.M.; Dweck, R.A. *FEBS Lett.* **1998**, 430, 17.
- [75] Humphries, M.J.; Matsumoto, K.; White, S.L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, 46, 5215.
- [76] Bitonti, A.J.; Sjoerdsma, A.; McCann, P.P. *Eur. Patent Appl. EP 423728 A2*, **1990**.
- [77] (a) Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J. A.; Jung, S. H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensma, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1492; (b) for other inhibitors of L-fucosidase, see e.g.: Beacham, A. R.; Smelt, K. H., Biggadike, K.; Britten, C. J.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 151; Witczak, Z. J.; Boryczewski, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3265; Nishimura, Y.; Shitara, E.; Takeuchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2351; Blaser, A.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 760; Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1044; McCort, I.; Fort, S.; Duréault, A.; Depezay, J.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 135; Shitara, E.; Nishimura, Y.; Kojima, F.; Takeuchi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 343; Blaser, A.; Reymond, J.-L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1733; Ogawa, S.; Sekura, R.; Maruyama, A.; Odagiri, T.; Yuasa, H.; Hashimoto, H. *Carbohydr. Lett.* **2000**, 4, 13; Joubert, M.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Synlett* **2000**, 1366; Ogawa, S.; Maruyama, A.; Odagiri, T.; Yuasa, H.; Hashimoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 967; Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Fuentes, J.; Demange, R.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2555; Blaser, A.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 2119; Yasuda, K.; Kizu, H.; Yamashita, T.; Kameda, Y.; Kato, A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 198; Ogawa, S.; Watanabe, M.; Maruyama, A.; Hisamatsu, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 749; Jensen, H. H.; Jensen, A.; Hazell, R. G.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 1190; Ogawa, S.;

- Mori, M.; Takeuchi, G.; Doi, F.; Watanabe, M.; Sakata, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2002**, *12*, 2811; Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I.; Demange, R.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1894; Carmona, A. T.; Popowycz, F.; Gerber-Lemaire, S.; Rodriguez-Garcia, E.; Schuetz, C.; Vogel, P.; Robina, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4897; Painter, G. F.; Eldridge, P. J.; Falshaw, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 225; Tite, T.; Lallemand, M.-C.; Poupon, E.; Kunesch, N.; Tillequin, F.; Gravier-Pelletier, C.; Le Merrer, Y.; Husson, H.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5091; Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036; Li, H.; Blériot, Y.; Mallet, J.-M.; Rodriguez-Garcia, E.; Vogel, P.; Zhang, Y.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 313; Ogawa, S.; Asada, M.; Ooki, Y.; Mori, M.; Itoh, M.; Korenaga, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4306.
- [78] Fujita, T. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 923-930.
- [79] Högberg, M.; Sahlberg, C.; Engelhardt, P.; Noréen, R.; Kangasmetsä, J.; Johansson, N.G.; Öberg, B.; Vrang, L.; Zhang, H.; Sahlberg, B.-L.; Unge, T.; Lövgren, S.; Fridborg, K.; Bäckbro, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4150-4160.
- [80] Daluge, S.M.; Martin, M.T.; Sickles, B.R.; Livingston, D.A. *Nucleosides Nucleotides* **2000**, *19*, 297-327.
- [81] Brighty, K.E.; Castaldi, M.J. *Synlett* **1996**, 1097-1099.
- [82] Todo, Y.; Takagi, H.; Iino, F.; Fukuoka, Y.; Takahata, M.; Okamoto, S.; Saikawa, I.; Narita, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2569-2574.
- [83] Ermert, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2043-2053.
- [84] Dudfield, P.J.; Le, V.-D.; Lindell, S.D.; Rees, C.W. *Perkin Trans. 1* **1999**, 2937-2942.
- [85] Carmona, A. T.; Whightman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066.

## **Conclusion Générale.**

Au début de cette thèse, la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines présentait un potentiel synthétique moins important que les réactions analogues de Kulinkovich et de Meijere.

Aujourd'hui les récents développements de la réaction permettent d'envisager son application efficace en synthèse organique. Nous avons pu, d'abord, mettre au point la cyclopropanation de nitriles porteurs d'une insaturation et ainsi obtenir des cyclopropylamines bicycliques fusionnées. Ce développement a permis de mettre au point les conditions opératoires permettant un échange de ligands antérieur à la cyclopropanation.

Ensuite, en cherchant à adapter la cyclopropanation au couplage entre un alcène et un nitrile, nous avons pu développer une nouvelle méthode de synthèse de cyclopenténylamine à partir de nitriles, de diènes et de tétraisopropoxytane. Cette méthode semble très générale quand à l'utilisation de différents nitriles et diènes 2-substitués. Son développement offre un grand nombre de perspectives.

En utilisant des cyanoesters, nous avons pu mettre en avant un effet catalytique de la réaction de cyclopropanation des nitriles. L'étude de la réactivité des cyanoesters nous a ainsi permis d'envisager la synthèse de produits d'intérêt biologique mais aussi d'effectuer pour la première fois la cyclopropanation de nitriles avec des complexes de titane chiraux.

Enfin, la réaction de transformation des nitriles en cyclopropylamines a pu être effectuée sur des substrats polyfonctionnalisés. Ce développement a permis la synthèse de plusieurs iminosucres dont les potentiels biologiques ont été évalués. Une de ces molécules s'est révélée être presque un inhibiteur sélectif de l' $\alpha$ -L-fucosidase.



## Publications Personnelles.

### Articles :

- [1] Lebouvier, N.; Laroche, C.; Huguenot, F.; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2827-2830.
- [2] Bertus, P.; Drouin, L.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1375-1383.
- [3] Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827-4829.
- [4] Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2485-2487.
- [5] Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2005**, *24*, 3030-3032.
- [6] Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biol. Mol.* **2005**, *19*, 3482-3487.
- [7] Laroche, C.; Behr, J.-B.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *23*, 5084-5088.
- [8] Laroche, C.; Behr, J.-B.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Plantier-Royon, R. *Synlett* **2005** (sous presse).

### Communications orales :

- [1] Complexes du titane en synthèse. transformation des nitriles  $\omega$ -insaturés en cyclopropylamines bicycliques. C. Laroche, P. Bertus, J. Szymoniak. Congrès SFC-Grand Est III (Reims, 15-16 Janvier 2003).
- [2] Conversion de cyanoesters et cyanocarbonates en cyclopropanes 1-azaspiraniques sous catalyse au titane. C. Laroche, P. Bertus, J. Szymoniak. JCO 2004 (Ecole polytechnique de Palaiseau, 7-9 septembre 2004).

Communications par affiche :

- [1] Complexes du titane en synthèse. Transformation des nitriles  $\omega$ -insaturés en cyclopropylamines bicycliques. C. Laroche, P. Bertus, J. Szymoniak. Congrès SFC-Grand Est III (Reims, 15-16 Janvier 2003).
- [2] Titanacyclopropanes en synthèse : transformation de nitriles en cyclopropylamines. P. Bertus, C. Laroche, J. Szymoniak. Journée Scientifique pour le 20<sup>e</sup> anniversaire de l'association des cahiers bibliographiques de chimie organométallique (Rennes le 4 décembre 2003).
- [3] Conversion de cyanoesters et cyanocarbonates en cyclopropanes 1-azaspiraniques sous catalyse au titane. C. Laroche, P. Bertus, J. Szymoniak. S.F.C. Section régionale Champagne-Ardenne (Reims, 18 Mars 2004).
- [4] Transformation des nitriles en cyclopropylamines : analyse théorique. E. Derat, J. Bouquant, P. Bertus, C. Laroche, J. Szymoniak, S. Humbel. S.F.C. Section régionale Champagne-Ardenne (Reims, 18 Mars 2004).
- [5] Conversion de cyanoesters et cyanocarbonates en cyclopropanes 1-azaspiraniques sous catalyse au titane. C. Laroche, P. Bertus, J. Szymoniak. JCO 2004 (Ecole polytechnique de Palaiseau, 7-9 septembre 2004).
- [6] Transformation de nitriles en cyclopropylamines: analyse théorique. E. Derat, J. Bouquant, P. Bertus, C. Laroche, J. Szymoniak, S. Humbel. JCO 2004 (Ecole polytechnique de Palaiseau, 7-9 septembre 2004).
- [7] Titanium-mediated [4+1] assembly of 1,3-dienes and nitriles. P. Bertus, C. Laroche, J. Szymoniak. OMCOS 13 (Genève du 17-21 juillet 2005).