

**GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT, GÖTTINGEN
UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Chloé TANGUY

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE ET
DE L'UNIVERSITE DE GÖTTINGEN**

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Titre

Synthèse et réactivité de cyclopropylamines métallées

Soutenue le 15 mai 2007 devant le jury :

M. BERTUS, Philippe, Maître de conférences, Université de Reims, (examineur)
M. DE MEIJERE, Armin, Professeur, Université de Göttingen, (directeur de thèse)
M. HOFFMANN, Norbert, Directeur de recherches, Université de Reims, (examineur)
M. MEUNIER, Philippe, Professeur, Université de Bourgogne (rapporteur)
M. SCHREINER, Peter, Professeur, Université de Giessen, (rapporteur)
M. SZYMONIAK, Jan, Professeur, Université de Reims, (directeur de thèse)

Science et connaissance, art et anticipation - les deux couples qui se cachent bien des choses,
mais quand ils se comprennent rien au monde ne les surpasse.

Vladimir Nabokov.

à ma grand-mère

Remerciements

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué en cotutelle franco-allemande entre le laboratoire de l'équipe de «Synthèse par Voie Organométallique» de l'UMR 6519 à Reims et celui de « Institut für Organische und Biomolekulare Chemie Georg-August-Universität » à Göttingen.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Professeur Armin de Meijere et au Professeur Jan Szymoniak de m'avoir accueillie dans leurs laboratoires respectifs et soutenue pendant ce travail de recherche.

Merci aussi aux docteurs Oleg Larionov, Sergei Kozhushkov, Sergei Korneev, Mario Knoke, Michael Limbach, Philippe Bertus, Christophe Laroche et Jean-Luc Vasse avec lesquels j'ai pu avoir des discussions chimiques enrichissantes.

J'exprime ma gratitude au Professeur Peter Schreiner et au Professeur Philippe Meunier d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'au Docteur Norbert Hoffman et au Docteur Philippe Bertus d'avoir accepté de faire partie du jury.

Mes remerciements s'adressent aussi au personnel de l'unité, Mesdames Martine Berly, Jacqueline Keller et Sylvie Lanthony, Messieurs Henri Baillia, Dominique Harakat et Christian Delafontaine, ainsi qu'à Daniel Frank et Karsten Rauch et Mme Keil Kneppel.

Je souhaite également remercier tous les collègues dont la sympathie m'a rendu ces années de thèse agréables, et en particulier Anna Ossipova, Suriakanta Dalai, Sandrine Hubert, Zouleka Abdallah, Damien Monet, Antoine Joosten, M'Hamed Ahari, Caroline Hadad, Ariane Bercier et Françoise Chuburu.

Mes remerciements s'adressent aussi à Laurent Hennequin, directeur du centre de recherche de Reims d'Astra Zeneca, et à Rémy Morgentin pour nos échanges scientifiques et pour m'avoir permis de découvrir les laboratoires de recherche du centre.

Merci aussi bien sûr à Astra Zeneca pour le financement français de cette thèse.

Enfin, merci à mon parrain Patrick Dubourg d'avoir guidé mes premiers pas dans le monde merveilleux de la chimie organique, à mes Parents Chantal et Guy, ainsi qu'à mes frères et soeur Alan, Jean-Christophe et Suzie. Leur soutien inconditionnel et à leur compréhension m'ont permis de mener ce travail de thèse jusqu'au bout.

SOMMAIRE

<u>Introduction générale</u>	10
<u>Chapitre I : Les cyclopropanes métallés, généralités.</u>	12
<u>I-1) Synthèse de cyclopropanes métallés.</u>	14
I-1-1) A partir d'un cyclopropane déjà formé.	15
I-1-1-1) Déprotonation directe.	15
a) Introduction de groupements électroattracteurs sur le cyclopropane.	
b) Introduction d'un groupement possédant des propriétés mésomères.	
c) Stabilisation de l'espèce organométallique par chélation.	
I-1-1-2) Echanges halogène/lithium ; Soufre/lithium ; Sélénium/lithium.	18
a) Echange halogène/lithium.	
b) Echanges Soufre/Lithium; Sélénium/Lithium.	
I-1-1-3) Synthèse par transmétallation.	23
a) Echange lithium/étain.	
b) Echange magnésium/étain.	
c) Echange étain/lithium.	
d) Echange lithium/bore.	
e) Echange mercure/bore.	
f) Echange magnésium/bore.	
I-1-1-4) Hydrométallation, carbométallation ou dimétallation du cyclopropène	30
a) Hydrométallation.	
b) Carbométallations, dimétallations.	
I-1-2) Synthèse des cyclopropanes métallés par cyclisation.	40
I-1-2-1) Synthèse par cyclisation-1,3.	40
I-1-2-2) Par addition de carbène.	42
a) Addition de carbène métallé sur une oléfine.	
b) Addition d'un carbène sur une oléfine métallée.	
I-1-2-3) Cyclisation par réaction de Kulinkovich/de Meijere.	45
<u>I-2) Utilisation des cyclopropanes métallés en synthèse organique.</u>	47
I-2-1) Transmétallation.	47
I-2-2) Echange métal/halogène, hydrolyse.	47
I-2-3) Réactions d'addition.	49
I-2-4) Substitutions.	53
I-2-5) Oxydation.	54
I-2-6) Elimination.	55
I-2-7) Homologation	56
I-2-8) Couplages croisés catalysés par le palladium.	57
I-2-8-1) Couplages de Stille, couplages de Negishi.	57
I-2-8-2) Couplages de Suzuki.	58
<u>Chapitre II : Synthèse de cyclopropylamines substituées.</u>	64
<u>Introduction.</u>	66
<u>II-I) Rappels bibliographiques : Synthèse de cyclopropanes via un complexe oléfinique du titane.</u>	66
II-1-1) Les complexes oléfiniques du titane.	66
II-1-2) Formation de titanacyclopropane.	67
II-1-2-1) Réaction de β -fragmentation.	67

II-1-2-2) Echange de ligand.	67
II-1-3) Formation de cyclopropanols, réaction de Kulinkovich.	68
II-1-3-1) Réaction de Kulinkovich sans échange de ligand.	68
II-1-3-2) Réaction de Kulinkovich avec échange de ligand.	70
II-1-4) Formation de cyclopropylamines tertiaires : la réaction de de Meijere.	71
II-1-4-1) Sans échange de ligand.	71
II-1-4-2) Réaction de de Meijere avec échange de ligand.	75
II-1-5) Cyclopropanation des nitriles.	78
<u>II-2) Synthèse et réactivité de cyclopropylamines métallées.</u>	80
II-2-1) <i>N,N</i> -dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine	80
II-2-1-1) Synthèse.	80
II-2-1-2) Réactivité.	81
II-2-2) <i>N,N</i> -dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine.	86
II-2-2-1) Synthèse.	87
II-2-2-2) Réactivité.	88
II-2-3) 2-Aminocyclopropaneboronates.	96
II-2-3-1) Synthèse.	96
II-2-3-2) Réactivité.	98
<u>Conclusion</u>	99
<u>Chapitre III : Synthèse de pyrroles-2-substituées</u>	102
<u>Introduction</u>	104
<u>III-1) Généralités sur les 2-arylpyrroles.</u>	104
III-1-1) Intérêt thérapeutique des 2-arylpyrroles.	104
III-1-2) Méthodes de synthèse des 2-arylpyrroles.	105
<u>III-2) Bibliographie sur les cyclopropanes donneurs-accepteurs : Synthèse et applications pour la préparation de cycles à cinq chaînons.</u>	108
III-2-1) Synthèse de cyclopropanes donneurs-accepteurs.	108
III-2-1-1) Addition d'un carbène sur un déhydroamino acide.	109
III-2-1-2) Addition d'un carbène porteur d'un groupe carbonyle sur une ènamine.	110
III-2-1-3) Addition d'un carbène aminé sur un acrylate.	110
III-2-2) Utilisation des cyclopropanes donneurs-accepteurs pour la formation de cycles à cinq chaînons.	111
<u>III-3) Utilisation de la cyclopropylamine lithiée pour la synthèse de pyrroles.</u>	114
III-3-1) Approche et découverte de la capacité de la <i>N,N</i> -dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine à engendrer un cyclopropane donneur-accepteur.	114
III-3-2) Exploitation de cette propriété de cyclopropane donneur-accepteur pour la synthèse de 2-arylpyrroles.	115
<u>Conclusion</u>	123
<u>Conclusion générale.</u>	126
<u>Zusammenfassung der Dissertation.</u>	130
<u>Partie expérimentale</u>	148

Dans ce manuscrit, les composés relevant de la littérature sont désignés par des lettres majuscules.

Les composés synthétisés dans le cadre de ma thèse sont désignés par des chiffres.

Introduction générale

Les cyclopropylamines ne sont pas seulement des intermédiaires réactionnels, il existe aussi de nombreuses molécules biologiquement actives possédant un fragment cyclopropylamine. Pourtant, peu de méthodes permettent la synthèse de ces composés importants et elles requièrent souvent de nombreuses étapes réactionnelles.

Cependant, l'adaptation récente de de Meijere de la cyclopropanation de Kulinkovich a permis d'accéder à des *N,N*-dialkylcyclopropylamines, à partir de *N,N*-dialkylcarboxamides et de réactif de Grignard, en présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ou de $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$. Cette cyclopropanation a aussi été adaptée dans le laboratoire du Pr. Szymoniak où des cyclopropylamines primaires ont été synthétisées à partir d'alcanenitriles et de réactif de Grignard, en présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. Le travail présenté dans ce mémoire a été effectué en collaboration entre ces deux laboratoires. Nos recherches se sont orientées vers la synthèse et l'utilisation de cyclopropylamines métallées.

Le développement de la chimie organométallique démontre l'étendue des possibilités synthétiques offertes par les cyclopropanes métallés. Leur synthèse et leur réactivité seront présentées dans un premier chapitre.

En revanche, la synthèse de cyclopropylamines métallées à été, quant-à elle, très peu exploitée. Nous avons synthétisé une grande variété de cyclopropylamines substituées en position 2, à partir de cyclopropylamines stannylée, lithiée, ou borées. Les cyclopropylamines stannylées et borées ont été synthétisées directement par réaction de de Meijere, tandis que la cyclopropylamine lithiée a été obtenue par transmétallation à partir de la cyclopropylamine stannylée. Ces résultats seront présentés dans le chapitre 2.

La réaction de certains électrophiles avec la cyclopropylamine lithiée engendre la génération in situ de cyclopropane donneur-accepteur qui conduit à l'ouverture du cyclopropane. Lorsque l'électrophile utilisé est un nitrile, cette ouverture de cycle est suivie de la formation d'un pyrrole substitué en deuxième position. Nous présenterons cette application originale de la cyclopropylamine lithiée dans le chapitre 3.

Chapitre I : Les cyclopropanes métallés, généralités.

Introduction

L'utilisation de métaux pour la synthèse organique fut largement exploitée dans le cas des cyclopropanes. Ceux-ci furent ainsi substitués par différents métaux comme le mercure, le magnésium, le cuivre, le lithium, l'étain ou encore le bore. Les cyclopropanes métallés permettent de fonctionnaliser le cyclopropane de façon variée.

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps les différentes méthodes de préparation des cyclopropanes métallés, puis dans une deuxième partie les utilisations de ces cyclopropanes métallés en synthèse organique. L'accent sera particulièrement mis sur les cyclopropanes stannylés, lithiés et borés, qui ont été les objets d'études de ce travail.

I-I) Synthèse de cyclopropanes métallés.

Le cyclopropane métallé peut être synthétisé par différentes méthodes.

Une première catégorie de méthodes implique la transformation d'un cycle à trois carbones déjà formé. Parmi elles, on trouve la déprotonation directe d'un cyclopropane (**A**), l'échange entre un halogène, un atome de soufre ou de sélénium et un métal (**B**), la transmétallation (**C**), ainsi que la réduction d'un cyclopropène par hydro- ou carbométallation (**D**).

Dans une seconde catégorie, on peut citer les procédés qui consistent à former directement le cyclopropane métallé comme la cyclisation-1,3 (**E**), l'addition d'un carbène sur une oléfine métallée (**F**), celle d'un carbène métallé sur une oléfine (**G**), ou encore la réaction de Kulinkovich ou de de Meijere (**H**) (Schéma I-1).

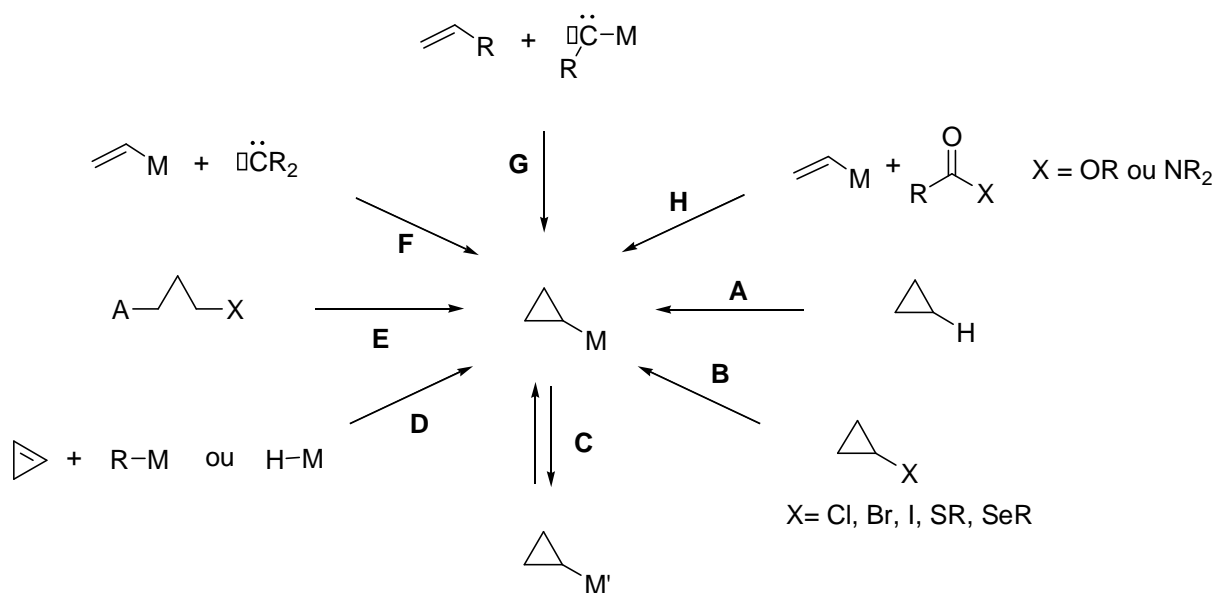
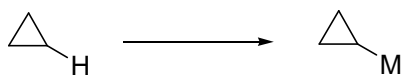


Schéma I-1

I-1-1) A partir d'un cyclopropane déjà formé.

I-1-1-1) Déprotonation directe.



La déprotonation directe du cyclopropane n'a pas été rapportée. Ceci peut être attribué à la faible acidité du proton cyclopropane ($pK_a \sim 46$).¹ En revanche, l'introduction de certains groupements sur le cyclopropane peut permettre la déprotonation : c'est le cas par exemple des groupes électroattracteurs (a) (hétéroatomes tels le soufre ou l'azote par exemple), de groupes stabilisateurs offrant des formes mésomères au cyclopropylcarbanion (b) (par exemple une fonction sulfone ou un groupe carbonyle), enfin de groupes stabilisant par chélation l'organométallique obtenu (c).

a) Introduction de groupements électroattracteurs sur le cyclopropane.

¹ Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9741-9748.

La déprotonation d'un cyclopropane soufré, initiée par le groupe de Trost en 1976 a été largement étudiée et appliquée en synthèse. En effet, le cyclopropyl phénylthioéther subit une lithiation complète en présence de *n*BuLi à 0 °C en une heure (schéma I-2).² Cette déprotonation est d'autant plus facilitée que les orbitales de l'atome de soufre, situé en α du carbanion stabilisent ce dernier.

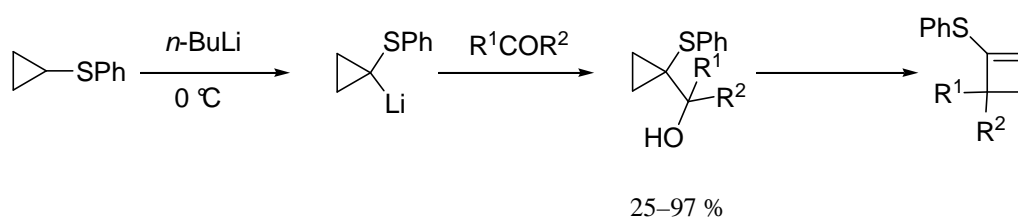


Schéma I-2

Cet intermédiaire lithié peut ensuite réagir avec différents électrophiles. L'utilisation de composés carbonylés offre un intéressant moyen d'accès au cyclobutène substitué par une fonction thioéther.

b) Introduction d'un groupement possédant des propriétés mésomères.

L'introduction d'un groupement possédant un effet $-M$ facilite la déprotonation du cyclopropane en augmentant d'une part l'acidité du proton situé en position α de ce groupe, d'autre part en stabilisant le carbanion ainsi obtenu.

Par exemple, cyclopropane **A**, porteur de la fonction carbamate est déprotonné en position α de cette fonction en présence de *sec*BuLi et de TMEDA (schéma I-3).³

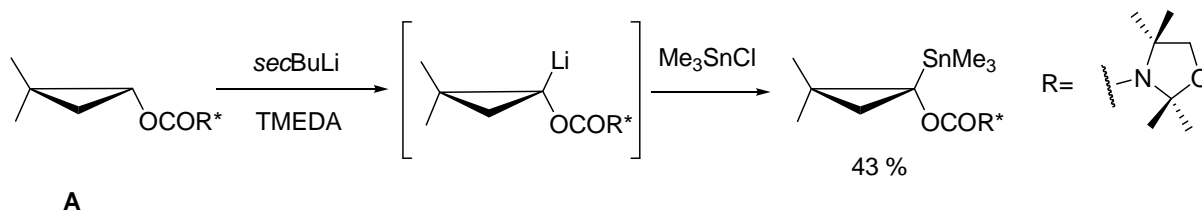


Schéma I-3

² Trost, B. M.; Keeley, D. E.; Arndt, H. C.; Rigby, J.H.; Bogdanovicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3080–3087.

³ Paetow, M.; Kotthaus, M.; Grehl, M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Synlett* **1994**, 1034–1036.

Les cyclopropylsulfoxydes et cyclopropylsulfones permettent aussi une déprotonation directe d'autant plus facile que ces fonctions augmentent l'acidité du proton en α du soufre et stabilisent le carbanion par mésomérie.^{4,5}

Dans l'exemple donné ci-dessous (schéma I-4), le cyclopropyle phénylsulfoxyde **A** est déprotonné par le LDA dans le THF et la réaction du réactif lithié sur le chlorure de tributylétain conduit au composé stannylé **C** avec un rendement de 78%.

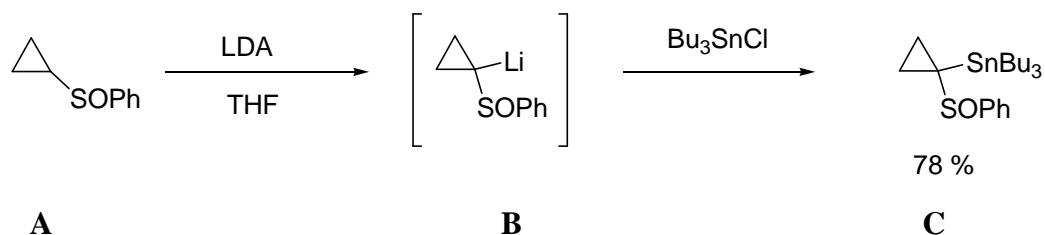


Schéma I-4

c) Stabilisation de l'espèce organométallique par chélation.

En 1987, le groupe de Eaton démontre l'influence de la stabilisation par chélation sur la β -lithiation d'un cyclopropane carboxamide substitué en position α (schéma I-5).⁶

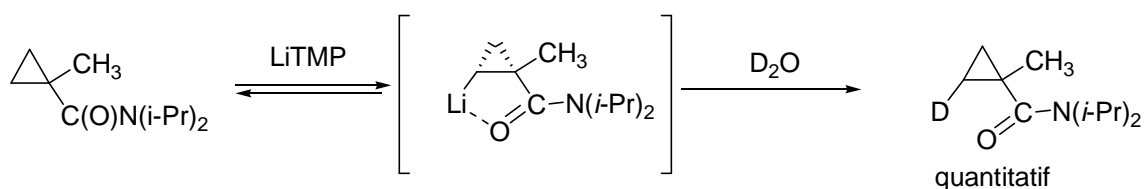


Schéma I-5

La déprotonation du cyclopropane carboxamide, suivie du traitement par D_2O conduit à l'obtention du cyclopropane carboxamide deutérié. On constate que le deutérium se trouve sur la même face du cyclopropane que l'amide. Ceci démontre l'importance de la chélation intramoléculaire dans ce processus.

⁴ Pohmakotr, M.; Moosophon, P.; Pitsutjaroenpong, S.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3071.

⁵ Hollstein, W.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche G. *Angew. Chem.* **1988**; 868–869.

⁶ Eaton, P. E.; Daniels, R. G.; Casucci D.; Clunkle G. T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2100–2102.

Plus récemment, le même groupe a étudié la déprotonation d'un cyclopropylcarboxamide non substitué sur le cyclopropane en position α de l'amide.⁷

Cette réaction est intéressante car si le réactif utilisé est une base lithiée, la position α , plus acide, est déprotonée (schéma I-6).



Schéma I-6

En revanche, si le réactif utilisé est $\text{BuMgN}(i\text{Pr})_2$, la position β de l'amide est déprotonnée car l'organométallique résultant est stabilisé par chélation (schéma I-7).

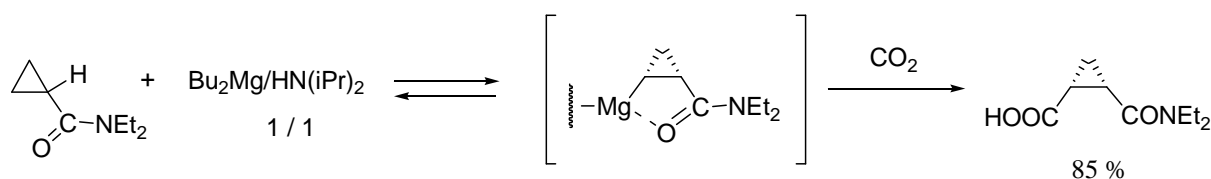
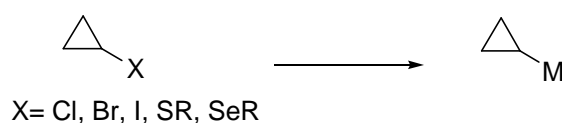


Schéma I-7

Cette réaction permet de substituer le cyclopropane présenté en position *cis* de l'amide de façon diastéréosélective et sans toucher au proton situé en position α du groupement carboxamide, pourtant plus acide.

I-1-1-2) Echanges halogène/lithium ; Soufre/lithium ; Sélénium/ Lithium.



⁷Zhang, M.-X.; Eaton, P. E. *Angew. Chem Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169–2171.

a) Echange halogène/lithium.

En 1964, l'équipe de Walborsky décrit une réaction d'échange halogène/lithium sur un cyclopropane (schéma I-8).⁸

Le cyclopropane bromé **A** réagit à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec le butyllithium pour donner le cyclopropane lithié **B** correspondant. Cet intermédiaire réagit ensuite avec du diiode pour engendrer le cyclopropane iodé **C** avec rétention de configuration.

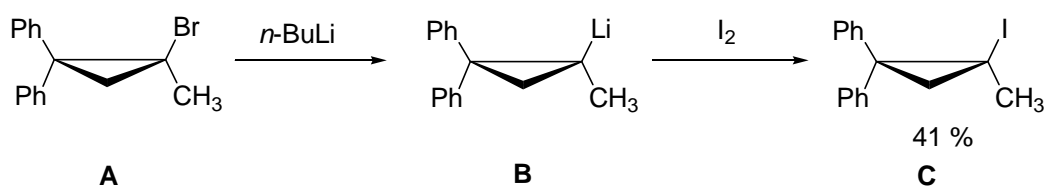
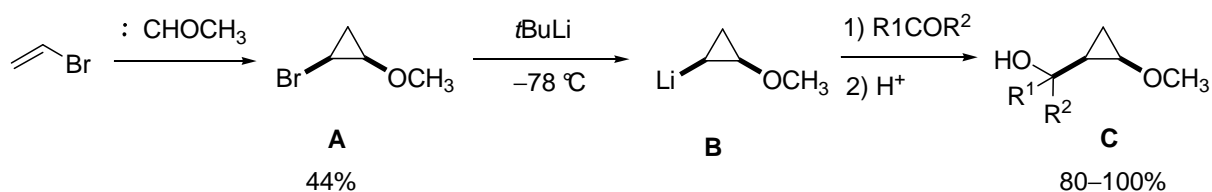


Schéma I-8

Cette stabilité du cyclopropane lithié a permis au groupe de E. J. Corey de synthétiser de façon diastéréosélective des cyclopropanes substitués en *cis* et en *trans* à partir de cyclopropanes bromés respectivement *cis* et *trans* (schéma I-9).⁹

Les éthers **A** et **D** sont facilement accessibles par addition d'un carbène sur une liaison vinylique. L'échange brome/lithium intervient ensuite en présence de *t*butyllithium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour donner les cyclopropanes lithiés **B** et **E**. Après addition d'une cétone, ces derniers réagissent pour conduire aux cyclopropanes substitués **C** et **F** de configurations respectives *cis* et *trans*.



⁸Walborsky, H. M.; Impastato, F. J.; Young A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3283–3288.

⁹ Corey, E. J.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3685–3688.

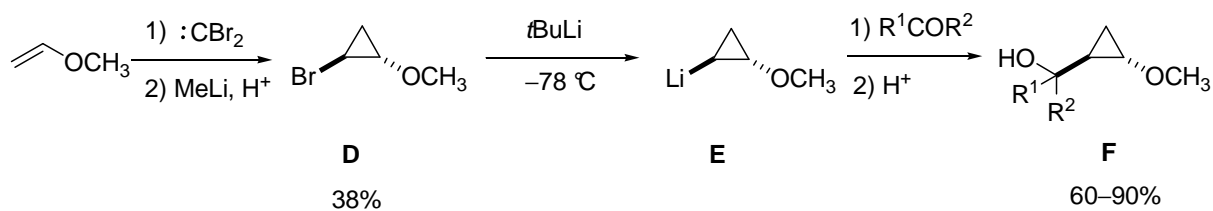


Schéma I-9

Les cyclopropanes bromés ont aussi rendu possible la synthèse de cyclopropanes dilithiés (schéma I-10).¹⁰

Le cyclopropane lithié, soumis à une température de 170 °C, donne le cyclopropane dilithié **C** et le cyclopropane protoné **D**. Cette réaction de pyrolyse n'est cependant possible que si le cyclopropane est tetrasubstitué. En effet, si le cyclopropane porte un hydrogène en position β on assistera à une β -élimination d'hydrure de lithium.

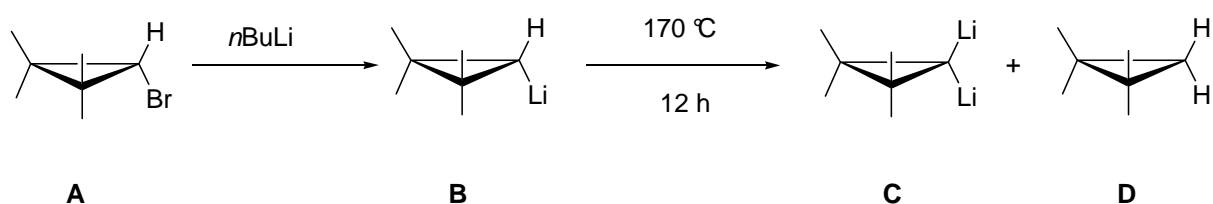


Schéma I-10

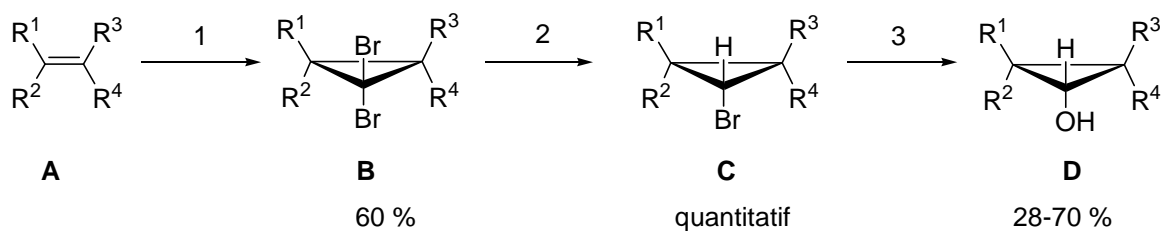
Les cyclopropanes dihalogénés, accessibles par addition d'un carbène dihalogéné sur une double liaison, furent eux aussi utilisés pour la réaction d'échange halogène/lithium.

En 1969, l'équipe de Longone a exploité ces réactions pour synthétiser un cyclopropanol **D** (schéma I-11).¹¹

La première étape de cette synthèse consiste en l'addition d'un carbène dibromé sur l'alcène **A**. Une hydrostannylation conduit ensuite au cyclopropane monohalogéné **C** qui réagit avec le lithium métallique pour donner un cyclopropane lithié. Ce dernier, mis en présence de dioxygène puis d'ammonium permet l'obtention du cyclopropanol **D**.

¹⁰ Kawa, H.; Manley, B. C.; Lagow, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5313–5314.

¹¹ Longone, D. T.; Wright, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2859–2862.



Réactifs : 1) *t*BuOK/CHBr₃ ; 2) Bu₃SnH ; 3) Li/Et₂O, O₂, NH₄⁺

Schéma I-11

Ces échanges halogène/lithium sur des cyclopropanes dihalogénés permettent aussi d'accéder à des cyclopropanes 1,1-difonctionnalisés.

En 1974, A.Schmidt et G. Köbrich publient une séquence réactionnelle conduisant au cyclopropane 1,1-difonctionnalisé (schéma 1-12).¹²

Le composé **A** subit successivement deux échanges brome/lithium suivis de deux traitements successifs par différents électrophiles. Le premier échange brome/lithium permet, après traitement par un électrophile, d'accéder au composé **C**, puis après réaction de Wittig à la molécule **D**. Cette dernière peut à nouveau donner lieu à un échange brome/lithium pour conduire à l'intermédiaire réactionnel lithié, qui mène, après traitement, au cyclopropane **F** 1,1-difonctionnalisé.

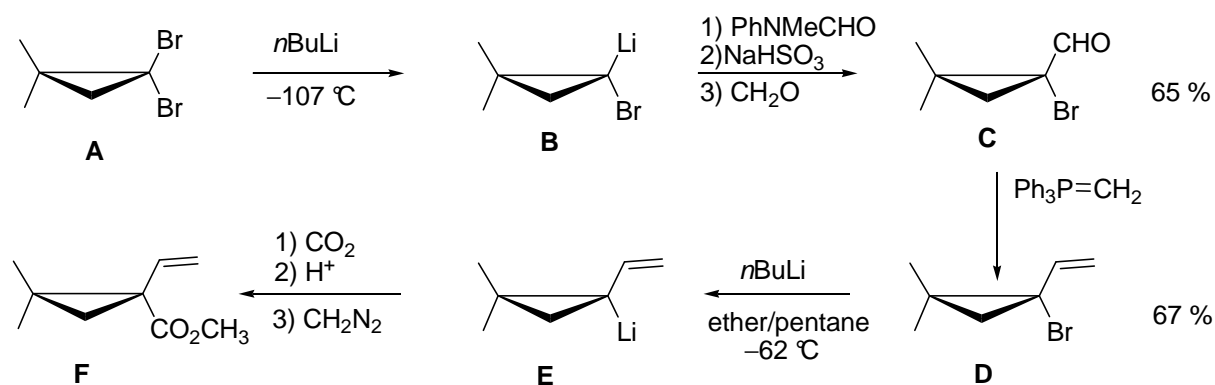


Schéma I-12

¹² Schmidt, A.; Köbrich, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2561–2564.

Ces réactions d'échange halogène-lithium furent aussi réalisées de manière similaire avec des cyclopropanes chlorés, dichlorés, iodés et diiodés.^{13,14-24}

b) Echanges soufre/lithium; sélénium/lithium.

Les méthodes d'échange soufre/lithium et sélénium/lithium appliquées aux cyclopropanes furent respectivement initiées par le groupe de Cohen et par celui de Krief.^{24,25}

Le cyclopropane soufré subit en présence de 1-(diméthylamino)naphtalénide de lithium un échange soufre/lithium, ce qui permet l'obtention du cyclopropane lithié. Ce dernier peut ensuite lui-même réagir avec différents électrophiles (schéma I-13).

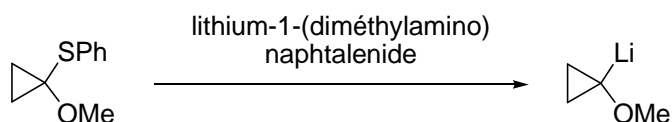


Schéma I-13

De façon analogue mais cette fois en présence de *n*BuLi, le cyclopropane sélénié donne le cyclopropane lithié après un échange sélénium/lithium (schéma I-14).

¹³ Seebach, D.; Haessig, R.; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 308–337.

¹⁴ Eaton, P. E.; Lukin, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11370–11375.

¹⁵ Boche, G.; Schneider, D. R.; Wintermayer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5697–5699.

¹⁶ Gawronska, K.; Gavronski, J.; Walborski, H. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2193–2197.

¹⁷ Mathias, R.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.* **1979**, 3041–3053.

¹⁸ Kitatani, K. et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, 2158–2160.

¹⁹ Ward, H. R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7359–7360.

²⁰ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1924–1930.

²¹ Moss, R. A.; Cox, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1931–1934.

²² de Meijere, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 241–260.

²³ Weber, A.; Galli, R.; Sabbioni, G.; Staempfli, U.; Walter, S.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 41–50.

²⁴ Cohen, T.; Matz, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6900–6902.

²⁵ Halazy, S.; Lucchetti, J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3971–3974.

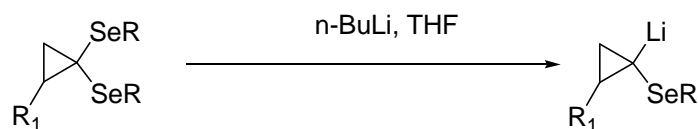
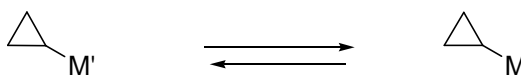


Schéma I-14

I-1-1-3) Synthèse par transmétallation.

Les transmétallations présentées ci-dessous ne constituent pas une liste exhaustive des transmétallations. Il s'agit cependant des transmétallations principales concernant le lithium, l'étain, le bore.



a) Echange lithium/étain.

Dans la majorité des cas, le cyclopropane stannylé est obtenu par transmétallation à partir d'un cyclopropane lithié. En effet, dans des conditions douces, le cyclopropane lithié réagit avec un halogénure d'étain pour conduire au cyclopropane stannylé correspondant.

Cette méthode est compatible avec les multihalogénures d'étain. Dans le cas présenté ci-dessous (schéma I-15), le cyclopropane lithié réagit avec le tétrachlorure d'étain pour donner le tétracyclopropylstannane.²⁶

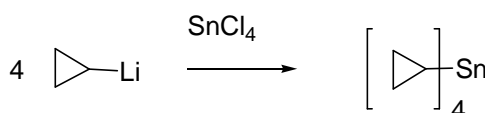


Schéma I-15

²⁶ Seyferth, D.; Dagani D. D. *Synth.React.Inorg.Met.Org.Chem.* **1980**, 10, 137–145.

Plus classiquement un cyclopropane lithié plus substitué réagit avec un chlorure de trialkylstannane (schéma I-16 : chlorure de tributyl étain^{27,28} ; schéma I-17 : chlorure de triméthylétain.²⁹) pour donner les cyclopropanes stannylés correspondants.

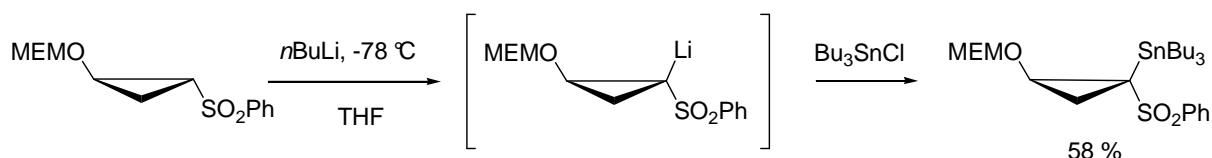


Schéma I-16

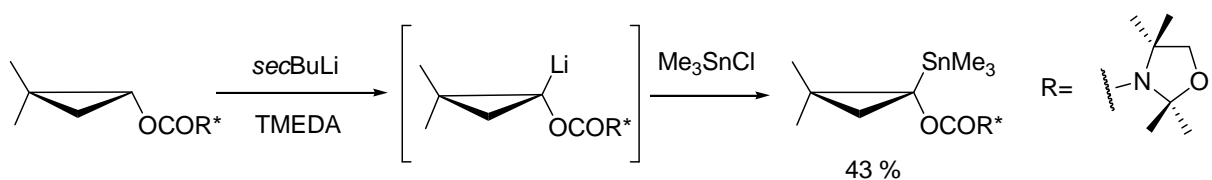


Schéma I-17

Le cyclopropane stannylé obtenu conserve la configuration du cyclopropane lithié de départ. Les rendements de 58 et de 43 % obtenus lors de ces réactions restent cependant modestes.

b) Echange magnésium/étain.

Quelques cas de synthèse de cyclopropanes stannylés obtenus par transmétallation magnésium/étain ont été rapportés.

Pour obtenir le cyclopropane stannylé, le cyclopropane magnésié doit être synthétisé dans un premier temps. Dans les cas présentés^{30,31,32} (schémas I-18 et I-19), il est obtenu par un échange brome/magnésium.

²⁷ Pohmakotr, M.; Takampon A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4585–4588.

²⁸ Pohmakotr, M.; Khosavanna, S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6483–6488.

²⁹ Paetow, M.; Kotthaus, M.; Grehl M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Synlett* **1994**, 1034–1036.

³⁰ Seyferth, D.; Lambert, R. L. Jr. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 88, 287–301.

³¹ Seyferth, D.; Lambert, R. L. Jr. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, C53–C57.

³² Vu, V. A.; Marek, I.; Polbern, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 351–352.

La stéréosélectivité du produit stannylé est encore une fois liée à la configuration des intermédiaires magnésiés.

Lorsque le cyclopropane possède deux atomes de brome sur le même carbone, l'échange brome/magnésium se fait habituellement du côté le moins substitué du cyclopropane (schéma I-18).

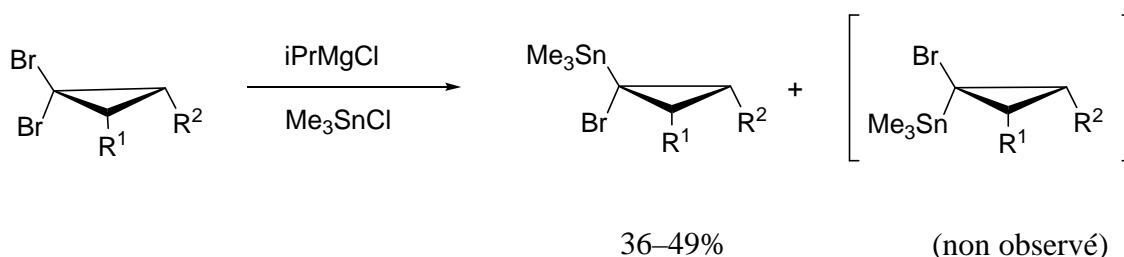


Schéma I-18

Il est cependant possible d'influencer la stéréosélectivité de la réaction d'échange brome/magnésium. Dans l'exemple présenté schéma I-19, le cyclopropane magnésié **D** devrait se former, car le magnésium se trouve du côté le moins encombré du cyclopropane. Pourtant, c'est le cyclopropane **C** qui se forme majoritairement car il est stabilisé par chélation. On peut par ailleurs constater que l'importance de la chélation intramoléculaire est fonction du solvant : plus le solvant est chélatant, moins la chélation intramoléculaire sera efficace. Ceci justifie les différentes proportions des cyclopropanes **C'** et **D'** obtenues lorsque la réaction est effectuée dans le THF ou dans l'éther.

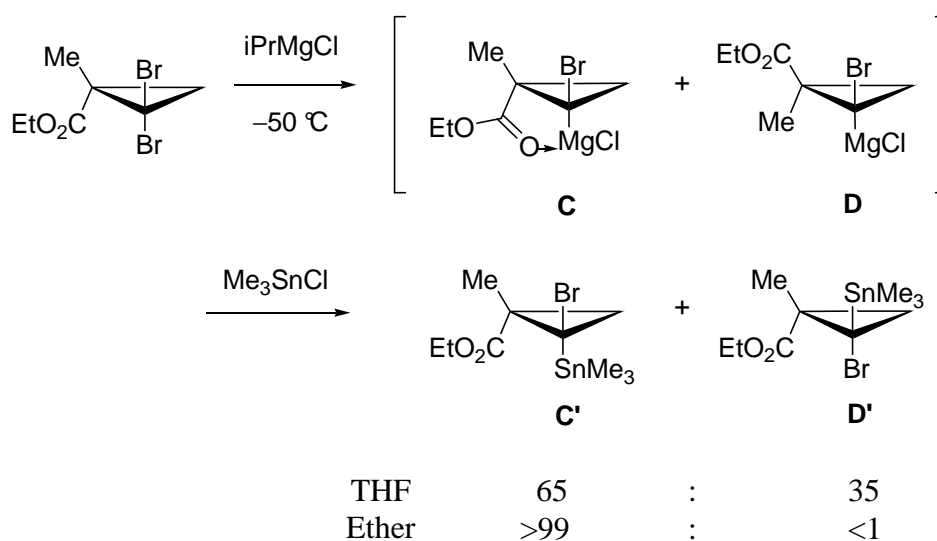


Schéma I-19

c) Echange étain/lithium.

Les premières expériences d'échange étain/lithium sur la série des cyclopropanes furent réalisées par le groupe de Seyferth³³ en 1963.

Lors de la réaction du tetracyclopropylstannane avec deux équivalents de *n*BuLi dans le pentane, le cyclopropyllithium est obtenu sous forme de solide qui précipite (schéma I-20).

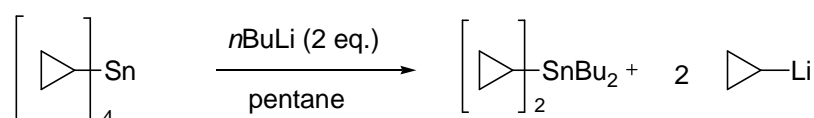


Schéma I-20

D'autres réactions suivirent, visant à étudier la stabilité configurationnelle du cyclopropane lithié. La transmétallation étain/lithium se fait avec rétention de configuration à basse température, mais à 0 °C on peut parfois observer une épimérisation du cyclopropane lithié.

Le cyclopropane stannylé subit un échange étain-lithium à 0 °C en présence de *n*BuLi et l'ajout d'un électrophile conduit au cyclopropane substitué^{34,35} (schéma I-21). On constate que la stéréochimie du cyclopropane reste inchangée bien que cette réaction soit effectuée à 0 °C et que la molécule possède un groupe hydroxyle qui aurait pu entraîner une isomérisation du cyclopropane via une chélation intramoléculaire.

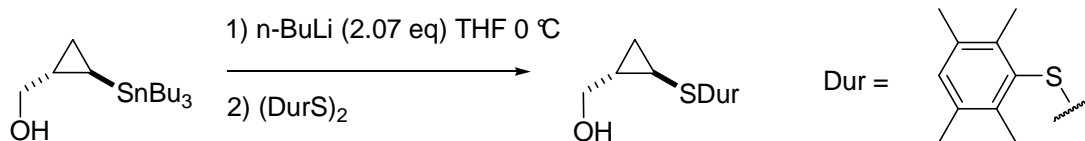


Schéma I-21

La molécule **A** est elle aussi soumise à un échange étain/lithium, puis à l'addition d'un électrophile soufré (schéma I-22). On constate que lorsque cette réaction est effectuée à -78

³³ Seyferth, D.; Cohen, H. M. *J. Organomet. Chem.* **1963**, *1*, 15–21.

³⁴ Hoffmann, R. W.; Koberstein, R. *Chem. Commun.* **1999**, 33–34.

³⁵ Tanaka, K.; Minami, K.; Kunaki, I.; Suzuki, H., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2727–2730.

°C, la configuration *trans* du cyclopropane est conservée et on obtient uniquement le diastéréoisomère **B** avec un rendement de 44%. En revanche, lorsque la réaction est effectuée à 0 °C, un mélange de diastéréoisomères *cis* et *trans* est formé avec une majorité d'isomère *cis* **C**.

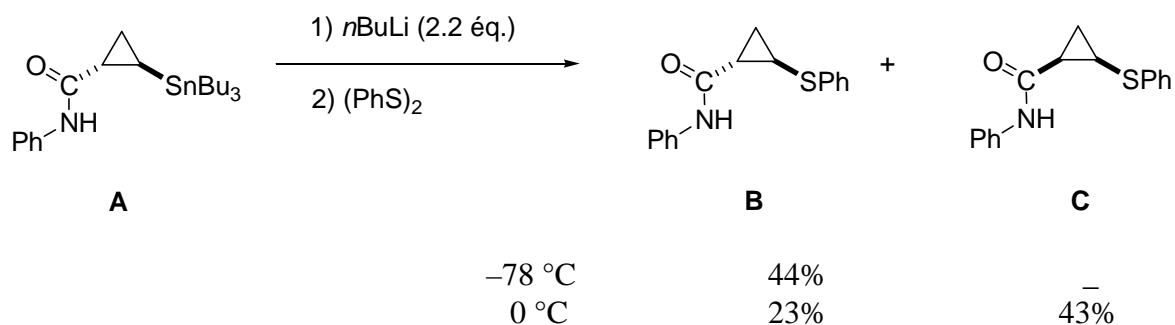


Schéma I-22

Ce résultat peut s'expliquer par une chélation intramoléculaire à cinq chaînons qui stabiliserait la forme *cis* de l'intermédiaire réactionnel lithié (schéma I-23).³⁶

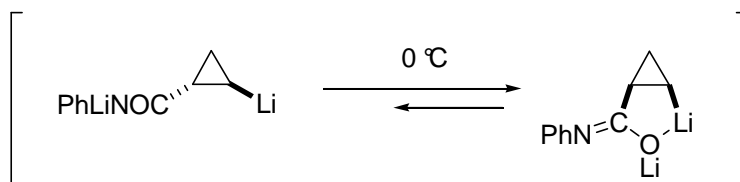


Schéma I-23

L'échange étain/lithium est donc un moyen efficace d'accès au cyclopropane lithié. En effet, cette réaction s'effectue à basse température et on peut, dans certains cas (avec un groupement fonctionnel permettant la chélation), accéder aux deux diastéréoisomères du cyclopropane en augmentant la température.

En raison de leur toxicité, cela reste cependant gênant d'utiliser des organostannanes.

³⁶ Walborsky, H. M. et al.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3283–3288.

d) Echange lithium/bore.

Tout comme pour les cyclopropanes lithiés ou stannylés, la transmétallation est une méthode utilisée pour la synthèse de cyclopropanes borés. En 1969, Cowley A.H. et Furttsch T.A. synthétisent différents cyclopropanes borés par réaction de cyclopropane lithié sur des composés borés.³⁷

La réaction de trois équivalents de cyclopropane lithié sur le triméthylborate conduit au tricyclopropane boré avec un rendement de 75% (schéma I-24).

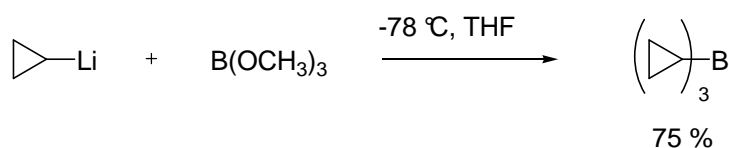


Schéma 1-24

En 2000, le groupe de Priestley présente la synthèse d'un aminocyclopropane boré **C**.³⁸ Cet aminocyclopropane, qui possède un intérêt peptidomimétique potentiel, est relativement simple d'accès à partir du cyclopropane **A**, grâce à un échange lithium/bore, suivi de l'addition de triisopropylborate, puis de pinanediol. L'action de HCl dans le méthanol conduit à l'obtention de la molécule **C** (schéma I-25).

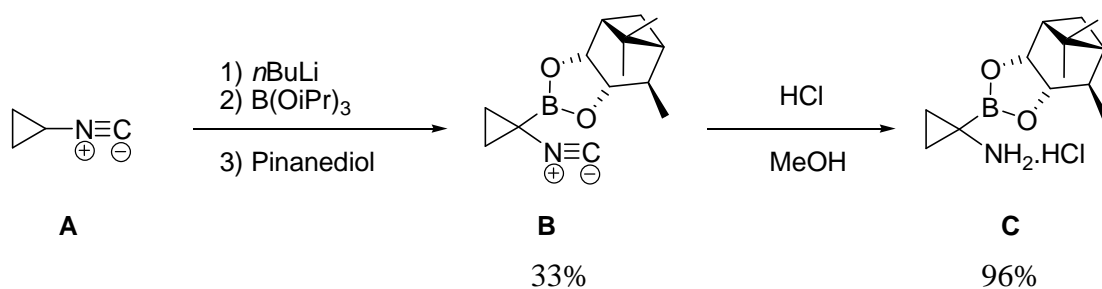


Schéma I-25

e) Echange mercure/bore.

³⁷ Cowley, A. H.; Furttsch T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 39–43.

³⁸ Priestley, E. S.; Decicco, C. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3095–3097.

Le dicycloppropyle mercure réagit avec le diméthylchloroborane pour former le diméthylcyclopropane boré avec un rendement de 94% (schéma I-26).³⁹

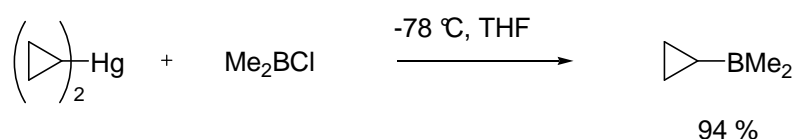


Schéma 1-26

Le dicycloppropyle mercure réagit de la même façon avec un trihalogénure de bore pour former le dihalogénure de cyclopropane boré correspondant (schéma I-27). Les rendements des dihalogénures de cyclopropane boré sont cependant faibles, voire très faibles lorsque l'halogénure utilisé est le fluor (10%), et les auteurs signalent une formation importante de composés non volatils.

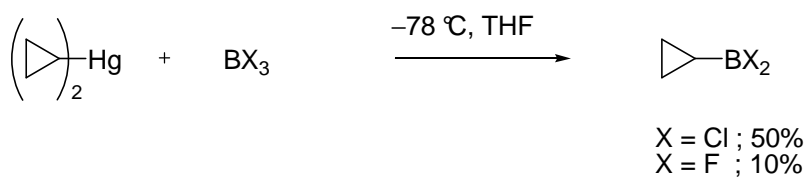


Schéma I-27

f) Echange magnésium/bore.

Les cyclopropanes magnésiés ont eux aussi permis l'accès aux cyclopropanes borés (schéma I-28).⁴⁰ Une pyrolyse est cependant parfois nécessaire pour détruire le complexe « ate », produit de l'addition du cyclopropane métallé sur l'atome de bore. En effet, l'addition d'un cyclopropane lithié ou magnésié sur le (TIPS)S-9-BBN **A** donne le complexe « ate » **B** qui, après pyrolyse produit le cyclopropylborane **C**.

³⁹ Cowley, A. H.; Furtch T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 39-43.

⁴⁰ Soderquist, J. A.; Justo de Pomar, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3537-3539.

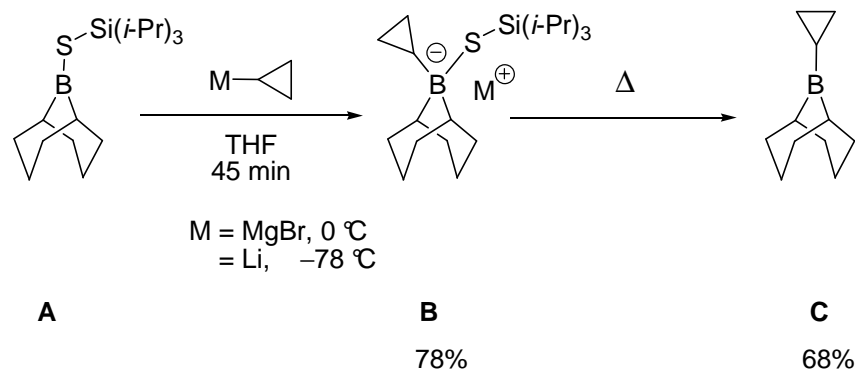


Schéma I-28

L'action d'un bromure de cyclopropylmagnésium sur le triméthylborate permet d'obtenir, après hydrolyse acide, l'acide cyclopropylboronique (schéma I-29).⁴¹

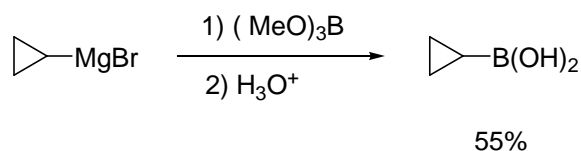
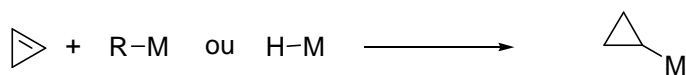


Schéma I-29

La transmétallation représente donc une méthode simple et efficace de synthèse des cyclopropanes borés.

En conclusion sur ces méthodes de synthèse de cyclopropanes métallés par transmétallation, on peut noter l'intérêt de ces méthodes douces, aux bons rendements et qui peuvent en outre permettre de contrôler la configuration du cyclopropane métallé. L'inconvénient principal de ces méthodes est la nécessité de préparation préalable d'un premier cyclopropane métallé pas toujours facilement accessible.

I-1-1-4) Hydrométallation, carbométallation ou dimétallation du cyclopropène



a) Hydrométallation.

⁴¹ Wallace, D. J.; Chen, C.-Y., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987–6990.

a-1) Hydrostannylation.

Le cyclopropène est un cycle soumis à de fortes tensions. La double liaison est donc très réactive vis-à-vis des réactions d'addition.⁴²⁻⁴⁶

Deux méthodes d'hydrostannylation ont été décrites, l'une est radicalaire, l'autre utilise des métaux de transition.

La réaction peut se faire à l'aide d'un initiateur radicalaire : dans ce cas, le produit formé est majoritairement le produit de β -addition avec la stéréosélectivité *anti* (H, SnR'₃) (schéma I-30).

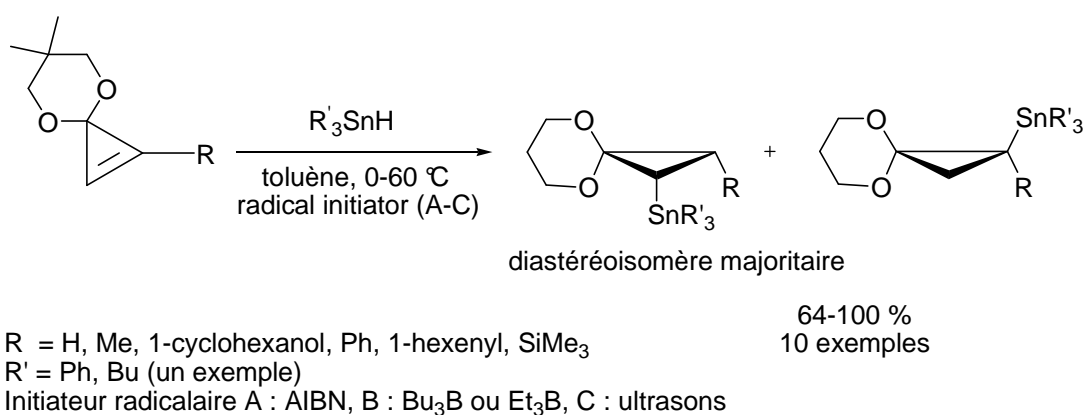


Schéma I-30

Une variante de cette réaction consiste à catalyser l'hydrostannylation à l'aide d'un métal de transition. La catalyse par le palladium s'avère être la plus efficace car elle fonctionne rapidement à très basse température (-78 °C). Contrairement à la réaction radicalaire, l'addition catalysée par les métaux de transition génère très majoritairement l'isomère *syn* (H, SnR'₃) (Schéma I-31).

⁴² Nakamura, E.; Machii, D.; Inubushi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6849–6850.

⁴³ Yamago, S.; Ejiri, S.; Nakamura, E.; *Chem. Lett.* **1994**, 1889–1892.

⁴⁴ Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566–11567.

⁴⁵ Sugimone, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2321–2356.

⁴⁶ Pohlmann, T.; de Meijere A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3877–3879.

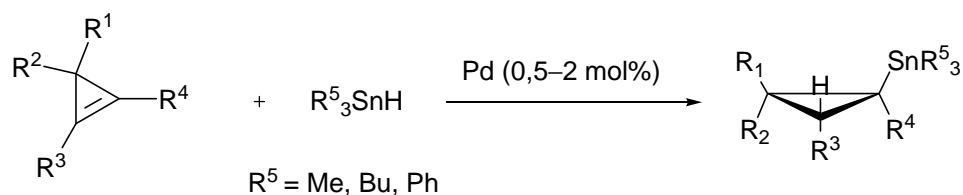


Schéma I-31

a-2) Hydroalumination.

Depuis 1972, la réduction du cyclopropène par LiAlH_4 est régulièrement utilisée dans la synthèse de cyclopropanes.⁴⁷ Negishi a le premier démontré que cette transformation se faisait par une *syn*-hydroalumination du cyclopropène et il a augmenté cette sélectivité en utilisant le DIBAL-H comme agent d'hydrométallation (Schéma I-32).⁴⁸

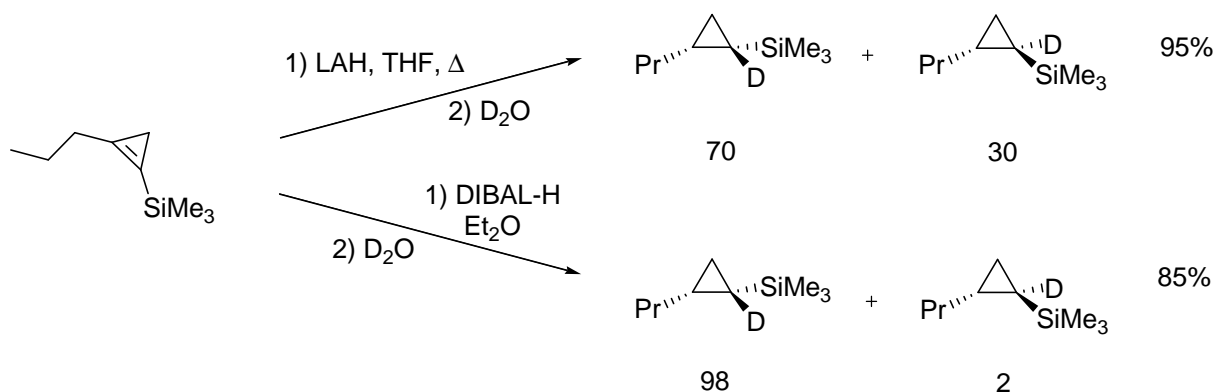


Schéma I-32

L'influence de groupements orienteurs sur l'hydroalumination du cyclopropène fut étudiée par les groupes de Marek,⁴⁹ Baldwin,⁵⁰ Willcott,⁵¹ et Corey.⁵²

⁴⁷ Vidal, M.; Arnaud, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 675.

⁴⁸ Stoll, A. T.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5671–5674.

⁴⁹ Zohar, E.; Marek, I. *Org. Lett.* **2004**, 6, 341–343.

⁵⁰ Baldwin, J. E.; Villarica, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 186–190.

⁵¹ Gajewski, J. J.; Olson, L. P.; Willcott, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 299–306.

a-3) Hydroboration.

Les premiers exemples d'hydroboration-oxydation des cyclopropènes pour donner des cyclopropanols ont été rapportés par Binger et Zimmerman (schéma I-33).^{53,54}

Le méthylcyclopropène **A** subit une hydroboration en présence de B_2H_6 , puis l'oxydation par Me_3NO conduit au cyclopropanol correspondant **C**. De son côté, le tétraphénylcyclopropène **D** subit une hydroboration en présence de BH_3 dans le THF, puis l'oxydation par H_2O_2 conduit au cyclopropanol **E**.

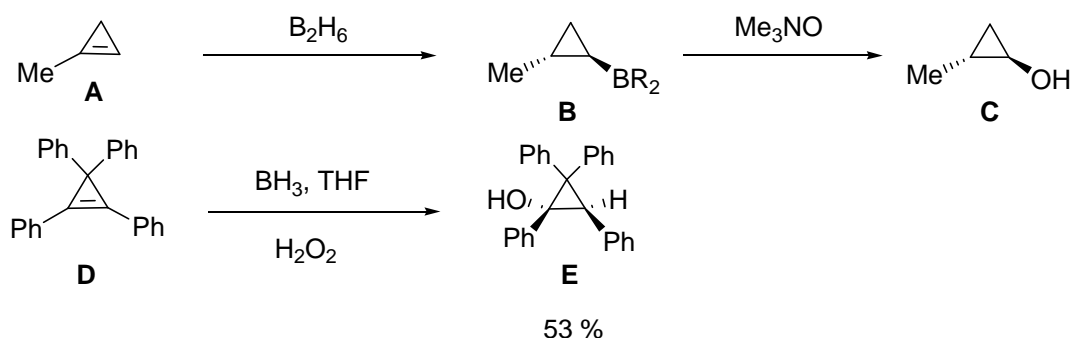


Schéma I-33

Dans ces deux cas, l'hydroboration se fait suivant un mécanisme de *syn*-addition.

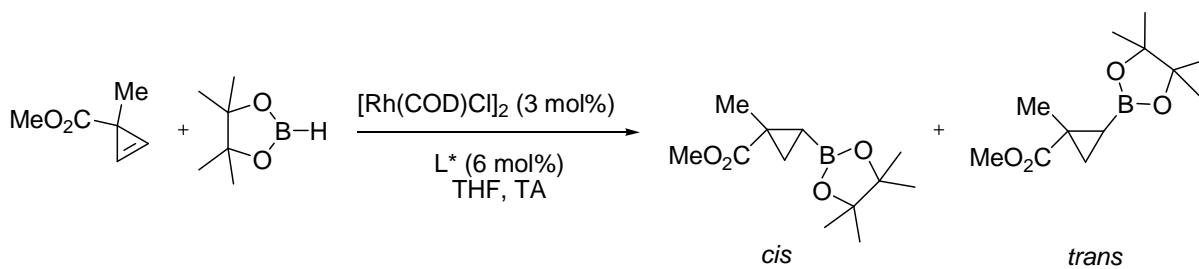
En 2003, le groupe de Gevorgyan présente une version catalytique et énantiosélective d'hydroboration du cyclopropène (schéma I-34).⁵⁵ Le catalyseur utilisé pour cette réaction est un catalyseur au rhodium $[Rh(COD)Cl]_2$ en présence d'un ligand chiral L^* . Les meilleures diastéréosélectivités et énantiosélectivités furent obtenues avec $L^* = (R)$ -BINAP, (S,S) -NORPHOS, (R) -PHANEPHOS, (S) -Tol-BINAP.

⁵² Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916–8918.

⁵³ Köster, R.; Aurora, S.; Binger, P. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 205.

⁵⁴ Zimmerman, H. E.; Nuss, J. M.; Tantillo, A. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3792–3803.

⁵⁵ Rubina, M.; Ribin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198–7199.



Ligand	Temps (h)	Cis/trans	R %	Cis-ee %- configuration
(R)-BINAP	0,3	> 99/1	96	94 (1S ; 2R)
(S,S)-NORPHOS	1	98/2	86	>99 (1R ; 2S)
(R)-PHANEPHOS	3	> 99/1	89	97 (1R ; 2S)
(S)-Tol-BINAP	0,3	> 99/1	94	96 (1R ; 2S)

Schéma I-34

a-4) Hydrométtallation des alkyldènes cyclopropanes

L'hydroboration peut aussi s'effectuer sur la liaison vinylique d'un alkyldène cyclopropane. L'hydroboration du méthylène cyclopropane a été rapportée en 1969 et donne le tris(3-butényle)borane par décomposition du tris(cyclopropylméthyl)borane produit par addition du bore sur le carbone terminal le moins substitué. Comme le décrit le groupe de Utimoto,⁵⁶ lorsque le méthylèncyclopropane est substitué par deux groupements phényles par exemple, l'atome de bore s'additionne sur le carbone du cyclopropane **A**. L'oxydation de ce cyclopropane boré **B** conduit au cyclopropanol **C** correspondant (schéma I-35).

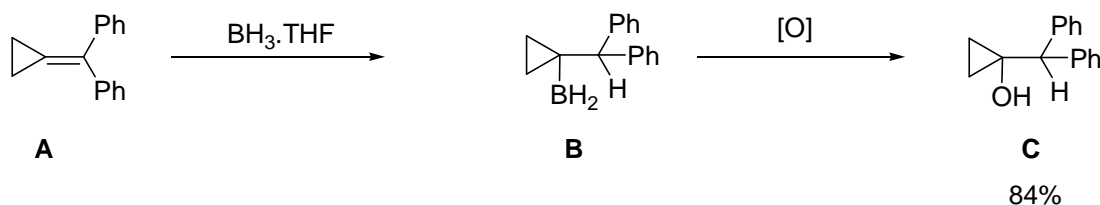


Schéma I-35

b) Carbométallations, diméttallations.

⁵⁶ Utimoto, K.; Tamura, M.; Tanouti, M.; Sisido, K. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5697-5702.

La carbométallation est une réaction importante de transformation des cyclopropènes en dérivés cyclopropaniques car elle permet d'ajouter simultanément deux groupes sur un cyclopropane. Le groupe de Fox a publié une revue détaillée sur le sujet.⁵⁷

b-1) Carbolithiation.

La carbolithiation fut l'une des premières réactions de carbométallation répertoriées. Ces réactions ne furent pas exploitées car si elles présentent une haute stéréosélectivité, les méthodes de préparation utilisées donnent des rendements très mauvais (1 et 7%) (schéma I-36).^{58,59}

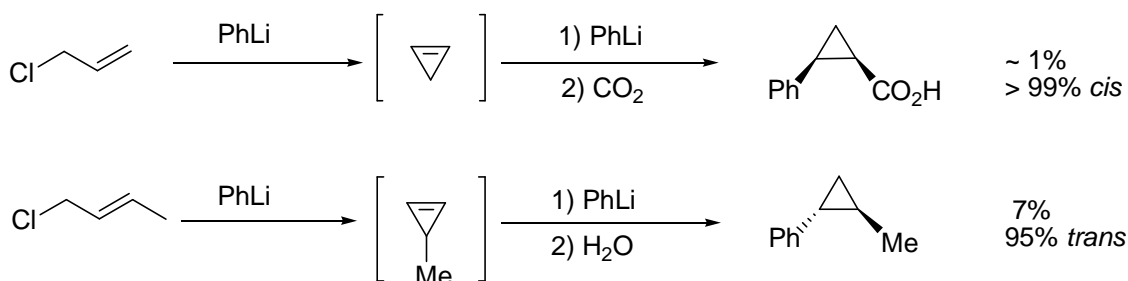


Schéma I-36

b-2) Carbomagnésiation.

Contrairement à la carbolithiation, la carbomagnésiation est une méthode attractive car elle présente de bons rendements. Cette réaction fut développée par différents groupes.⁶⁰⁻⁶⁴

⁵⁷ Fox, J. M.; Yan, N. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 719.

⁵⁸ Welch, J. G.; Magid, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5300–5301.

⁵⁹ Wawzonek, S.; Studnicka, B. J.; Zigman, A. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1316–1318.

⁶⁰ Avezov, I. B.; Bolesov, I. G.; Levina, R. Y. *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)* **1975**, *10*, 2129.

⁶¹ (a) Moiseenkov, A. M.; Czeskis, B. A.; Semenovskii, A. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 109. (b) Chekis, A. B.; Moiseenkov, A. M.; Rudashevskaya, T. Y.; Nesmeyanova, O. A. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. (Engl. Transl.)*, **1982**, 2548.

⁶² (a) Lehmkuhl, H.; Mehler, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1841. (b) Lehmkuhl, H.; Mehler, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2244.

⁶³ (a) Richey, H. G. Jr.; Whatkins, E. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 772. (b) Whatkins, E. K.; Richey, H. G. Jr. *Organometallics* **1992**, *11*, 3785.

Par exemple, l'addition d'un organomagnésien sur un cyclopropène substitué, suivie de l'ajout de CO₂ conduit à l'addition du groupe organyle du côté le plus encombré (schéma I-37).

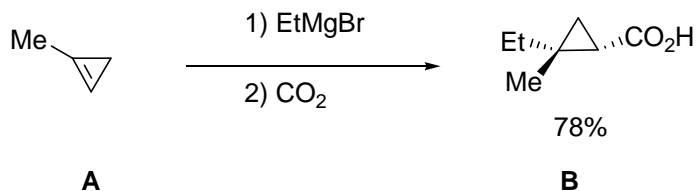
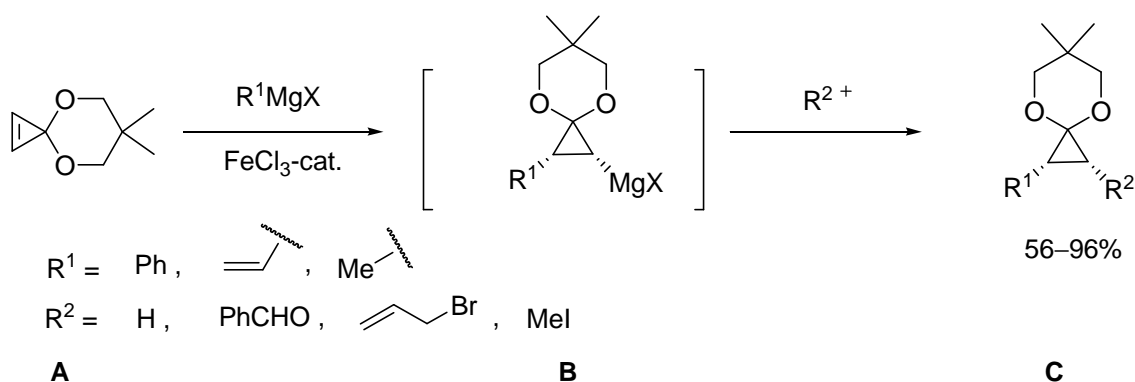


Schéma I-37

Plus tard, l'équipe de Nakamura a démontré que l'utilisation de métaux de transition comme catalyseurs, permet d'étendre la carbomagnésiation à d'autres réactifs de Grignard tels PhMgBr, CH₂=CHMgBr ou encore MeMgBr (schéma I-38).⁶⁵



L'équipe de Fox a développé un protocole efficace pour la carbomagnésiation orientée des cyclopropyles carbinols MOM-esters en présence de sels de cuivre comme catalyseurs (schéma I-39).⁶⁶

⁶⁴ (a) Lukina, M. Y.; Rudashevskaya, T. Y.; Nesmeyanova, O. A. *Doklady Akad. Nauk. SSR (Engl. Transl)*. **1970**, *190*, 133. (b) Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Kazanskii, A. B. *Doklady Akad. Nauk. SSR (Engl. Transl)* **1973**, *207*, 999 (c) Rudashevskaya, T. Y.; Nesmeyanova, O. A. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. (Engl. Transl)* **1984**, 1647.

⁶⁵ Nakamura, M.; Hirai A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978–979.

⁶⁶ Liao, L.; Fox J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14322.

Cette réaction fonctionne bien avec des réactifs de Grignard alkyles ou vinyles et l'addition *syn* (R_1, E) est majoritaire.

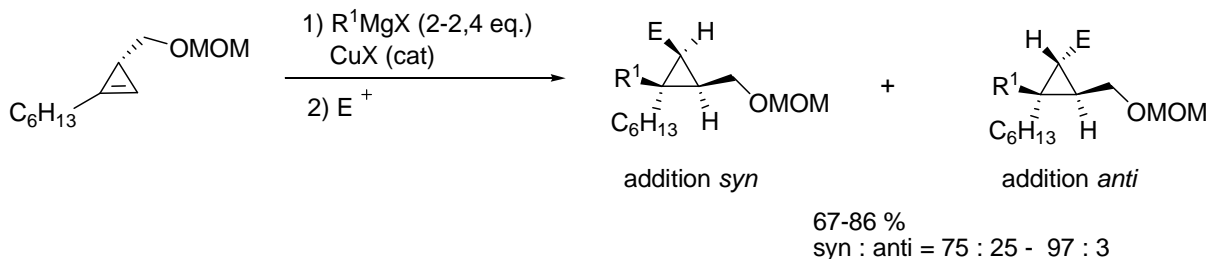


Schéma I-39

b-3) Allylboration.

Les allylboranes, qui possèdent des propriétés d'organométalliques furent testés sur le cyclopropène.⁶⁷ Deux chemins réactionnels furent observés (schéma I-40): le premier (chemin **A**) est la *cis* addition des fragments allyle et allylboronate sur la double liaison du cyclopropène, le bore se greffant sur le carbone le moins substitué du cyclopropène. Cette addition est accompagnée d'un réarrangement du groupe allyle. Le second chemin réactionnel (**B**) implique l'ouverture du cyclopropène, suivie de l'addition des fragments allyle et allylboronate, respectivement sur les carbones C_2 et C_3 .

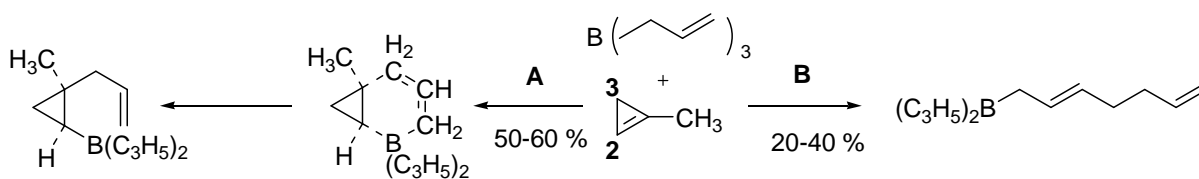


Schéma I-40

b-4) Allylindiation.

⁶⁷ (a) Bubnov, Y. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2153. (b) Bubnov, Y. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A. *Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **1973**, 43, 125 (c) Bubnov, Y. N.; Kazansky, B. A.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. (Engl. Transl.)*, **1978**, 2545.

L'allylindium est un bon réactif pour s'additionner sur des cyclopropènes.⁶⁸ L'addition sur des cyclopropènes disubstitués donne de très bons rendements, mais ceux-ci sont nettement moins bons dans le cas de cyclopropènes trisubstitués. Dans le cas des cyclopropènes substitués par un groupe $Z = \text{CH}_2\text{OR}$, la chélation est déterminante pour la stéréosélectivité de l'addition. En effet, lorsque la réaction s'effectue dans le THF, la chélation impose une configuration *cis* (schéma I-41).

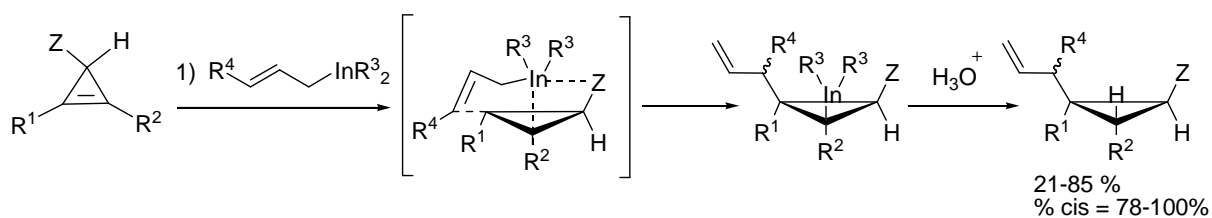


Schéma I-41

En revanche, lorsque la réaction s'effectue en milieu aqueux, la chélation intramoléculaire n'est plus efficace et le produit *trans* est obtenu (schéma I-42).

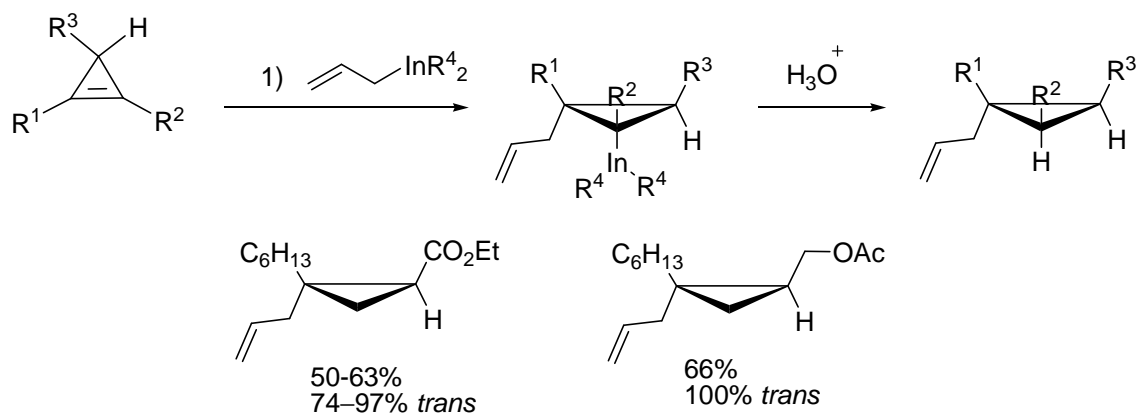


Schéma I-42

b-5) Carbozincation.

⁶⁸ Araki, S.; Nakano, H.; Subburaj, K.; Hirashita, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6327-6330.

Le groupe de Negishi est le premier à montrer la possibilité de carbozincation des cyclopropènes.⁶⁹ Le traitement d'un cyclopropène silylé avec deux équivalents de bromure d'allylzinc offre l'allylcyclopropane avec un très bon rendement (schéma I-43). Dans ce cas, la régiosélectivité de la réaction est due aux effets électroniques du groupe triméthylsilyle.

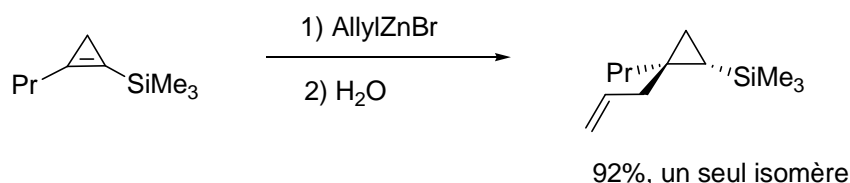


Schéma I-43

Le groupe de Nakamura a développé cette chimie de l'allylzincation des cyclopropènes.^{70,71} En particulier, il fut le premier à présenter la carbozincation asymétrique catalytique d'un acétal de la cyclopropénone. Cette réaction s'effectue en présence d'un catalyseur de fer et de ligands phosphines chiraux (schéma I-44).⁷²

L'addition de TMEDA au mélange réactionnel est une étape déterminante pour l'obtention d'une bonne énantiosélectivité. En effet, sans cet ajout un produit racémique est obtenu.

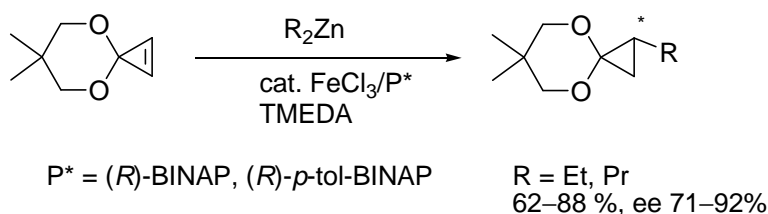


Schéma I-44

b-6) Carbocupration.

⁶⁹ Stoll, A. T.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5671–5674.

⁷⁰ Nakamura, M.; Inoue, T.; Sato, A.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2193–2196.

⁷¹ Nakamura, M.; Isobe, H.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1295–1326.

⁷² Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 978–979.

Comme dans le cas de la carbozincation, la carbocupration du cyclopropène silylé offre le cyclopropane allylé sous forme d'un seul régioisomère (schéma I-45). Ceci résulte toujours de l'effet électronique du TMS qui polarise la double liaison.

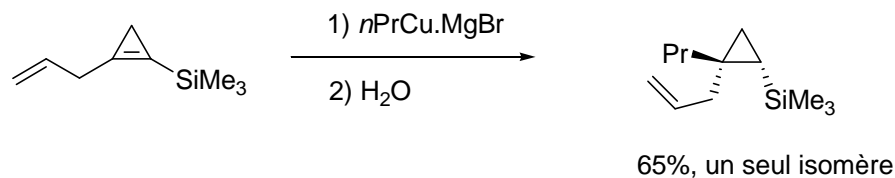


Schéma I-45

b-7) Dimétallation du cyclopropène.

Les réactions de dimétallation furent utilisées. Le protocole de de Meijere⁷³ pour la sila-stannation du méthylèncyclopropane fut adapté à la sila- et à la stanna-stannation du cyclopropène 3,3-disubstitué (schéma I-46).⁷⁴ Le réactif de Walborsky (acetate de palladium-tert-isooctyle isocyanide) catalyse cette addition d'espèces bimétalliques.

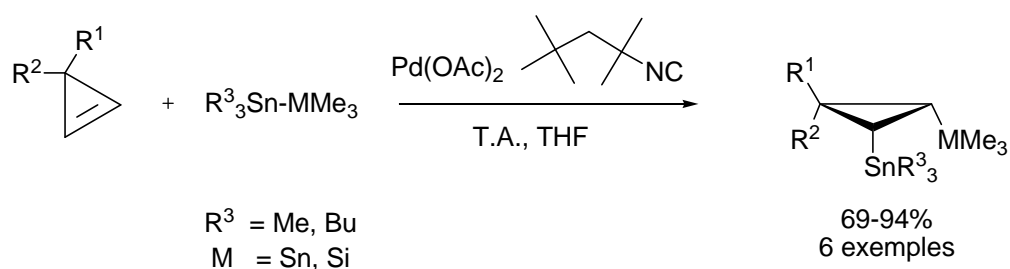
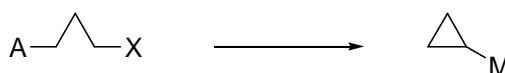


Schéma I-46

I-1-2) Synthèse des cyclopropanes métallés par cyclisation.

I-1-2-1) Synthèse par cyclisation-1,3.



⁷³ Pohlman, T.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3877–3879.

⁷⁴ Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11566–11567.

L'intérêt de ces méthodes est la possibilité de synthétiser des cyclopropanes polysubstitués originaux. Cette cyclisation-1,3 n'est possible qu'avec un substrat possédant à la fois un groupement stabilisateur d'anion (schéma I-47 : A = CO₂Me schéma I-48 : A = SPh) et un bon groupe partant séparés l'un de l'autre par une chaîne de trois carbones.

La réaction de synthèse de cyclopropanes par cyclisation-1,3 peut être appliquée à la synthèse de cyclopropanes stannylés.

Deux méthodes principales furent décrites : la première est la cyclisation d'une molécule déjà porteuse du groupement stannylé (schéma I-47),⁷⁵ la seconde est une cyclisation conduisant à un cyclopropane lithié (schéma I-48), qui réagit en présence de chlorure de tributyl étain pour donner le cyclopropane stannylé correspondant.^{76,77}

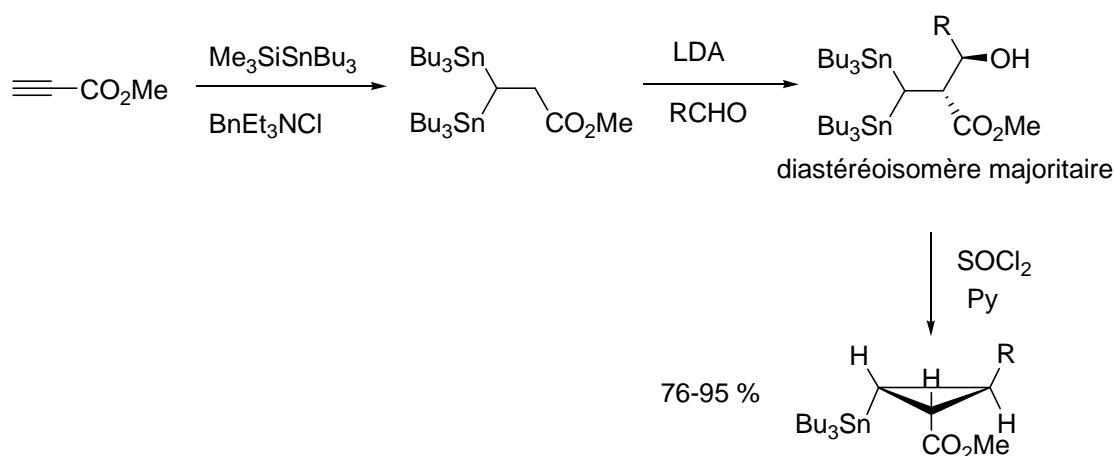


Schéma I-47

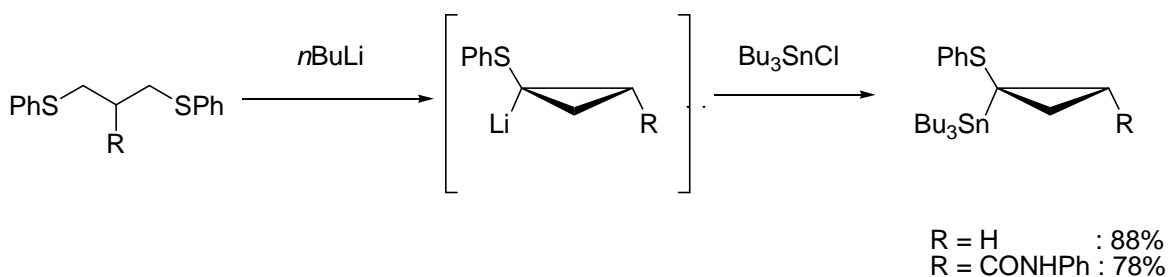


Schéma I-48

⁷⁵ Isono, N.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9343–9348.

⁷⁶ Pohmakotr, M.; Sitikanchanakul, S.; Khosavanna, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6651–6660.

⁷⁷ Tanaka, K.; Minami, K.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1987**, 809–810.

En 1966, Schaumberg et al présentent une réaction de cyclopropanation du dibutyl-1-bromo-3,3-dicyanopropane en présence de pyridine (schéma I-49).⁷⁸

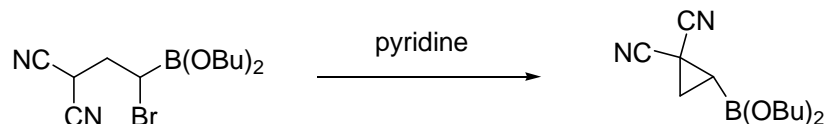
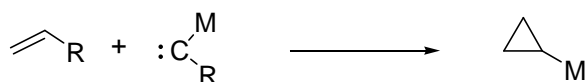


Schéma I-49

I-1-2-2) Par addition de carbène.

L'addition d'un carbène sur une oléfine représente une méthode générale et efficace de synthèse des cyclopropanes. Cette méthode est applicable à la préparation de cyclopropanes métallés. Deux stratégies furent développées : la première consiste en l'addition d'une oléfine sur un carbène porteur du métal, la seconde met en jeu un carbène et une oléfine métallée.

a) Addition de carbène métallé sur une oléfine.



Dans l'exemple présenté (schéma I-50), le cyclopropane stannylé ci-dessous est obtenu avec de faibles rendements, à l'exception du cas où l'oléfine utilisée est l'isobutène (rdt = 70 %).⁷⁹

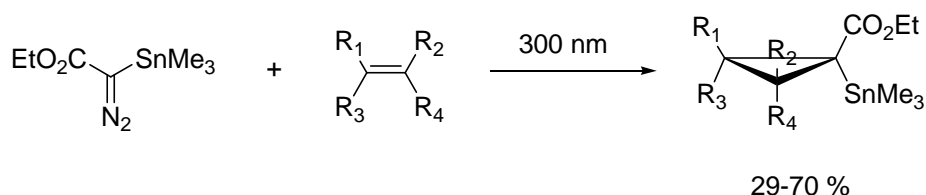


Schéma I-50

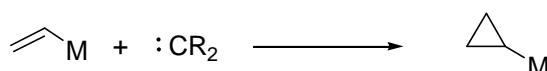
⁷⁸ Matteson, D. S.; Schaumberg, G. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 726-731.

⁷⁹ Schollkopf, U.; Banhidai, B.; Scholz H. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *761*, 137-149.

Les autres synthèses de cyclopropanes stannylés rapportées à partir des carbènes stannylés présentent toutes de faibles rendements (21–55%).^{80,81}

Les méthodes d'addition d'un carbène porteur de l'étain se révèlent moins bonnes que lorsque l'étain est porté par l'oléfine.

b) Addition d'un carbène sur une oléfine métallée.



L'addition d'un carbène dihalogéné sur une oléfine stannylée donne des rendements faibles lorsqu'une méthode classique d'activation du carbène est utilisée. Des rendements plus corrects furent obtenus avec une méthode de préparation du carbène plus douce (schéma I-51).⁸²

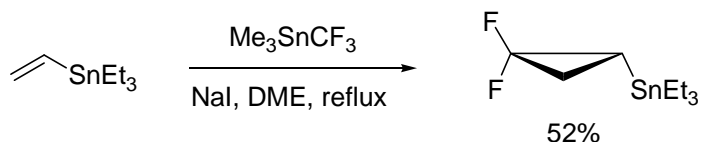


Schéma I-51

Le carbène, préparé par activation d'un dihalogénure d'alkyle par Et_2Zn , réagit cependant efficacement avec un vinylstannane porteur d'un groupement activant : c'est le cas par exemple de la fonction hydroxyle (schéma I-52).

Une série de cyclopropylcarbinols di- et tri-substitués ont été synthétisés en employant les combinaisons traditionnelles Et_2Zn -dihalométane.⁸³⁻⁸⁷

⁸⁰ Schollkopf, U.; Rieber, N. *Angew. Chem. Int. Ed* **1967**, 6, 884.

⁸¹ Olofson R. A.; Hoskin, D.H.; Lotts, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1677–1680.

⁸² Seyferth, D.; Dertouzos, H.; Suzuki, R.; Mui, J. Y. P. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2980–2984.

⁸³ Itoh, T.; Emoto, S.; Kondo, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5225–5232.

⁸⁴ Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251–261.

⁸⁵ Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1990**, 63, 1965–1977.

⁸⁶ Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 23, 2415–2418.

⁸⁷ Corey, E. J.; De, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2735–2736.

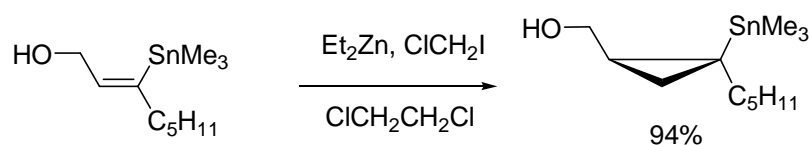


Schéma I-52

Les carbènes préparés à l'aide du samarium réagissent particulièrement bien avec les oléfines porteuses d'étain ou de silicium et de façon diastéréosélective (schéma I-53).⁸⁸

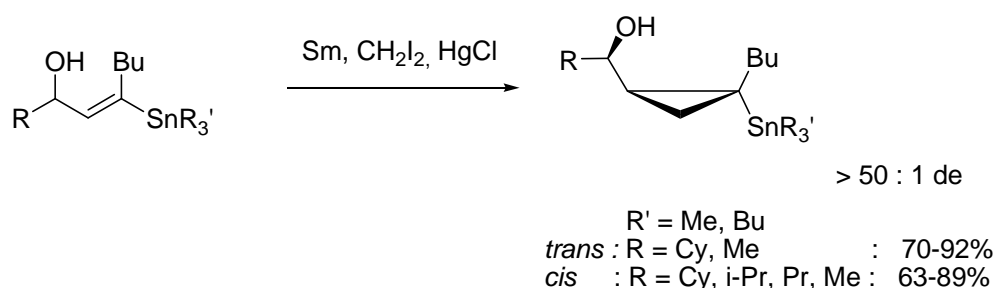


Schéma I-53

L'addition d'un carbène sur une oléfine liée à un atome de bore est la méthode la plus courante de synthèse de cyclopropanes borés. Le carbène utilisé peut être par exemple un dichlorocarbène. L'utilisation de trichloroacétate de sodium comme source de carbène fournit un cyclopropane boré avec un très faible rendement (4%).⁸⁹ Si l'on utilise le phényltrichlorométhyle mercure comme source de carbène, le cyclopropane boré est obtenu avec un meilleur rendement (61%) (schéma I-54).

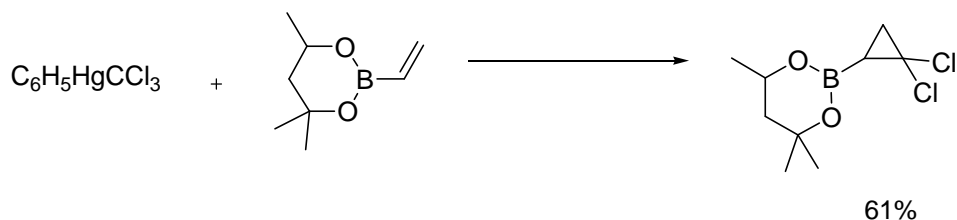


Schéma I-54

⁸⁸ Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, 58, 1-415.

⁸⁹ Woods, W. G.; Bengelsdorf, I. S. *J. Org. Chem.* **1966**, 2769-2772.

Il est aussi possible d'utiliser un carbène activé par du diéthylzinc. Le groupe de Pietruszka a exploité cette méthode pour effectuer la synthèse distéréosélective d'esters boroniques d'acetylcyclopropane (schéma I-55).⁹⁰

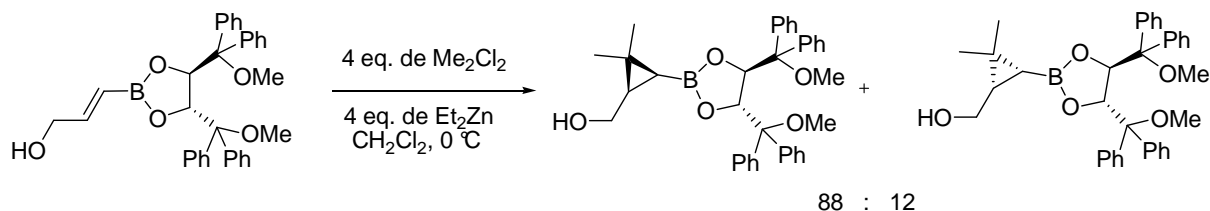


Schéma I-55

Le plus souvent, on utilise la combinaison diazométhane-acétate de palladium comme source de carbène. Récemment, l'équipe de Deng a réalisé la synthèse d'un *cis*-cyclopropyltrifluoroborate de potassium grâce à cette méthode (schéma I-56).⁹¹

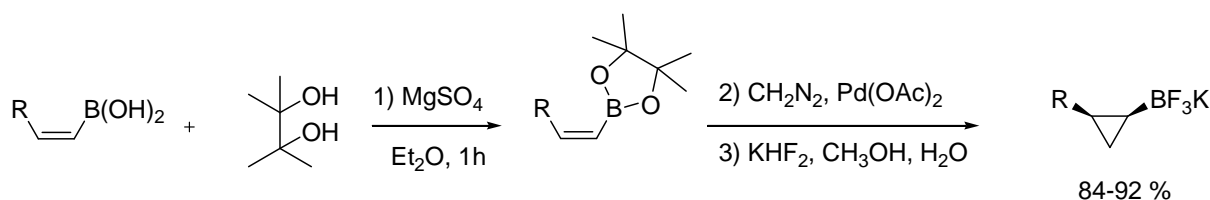
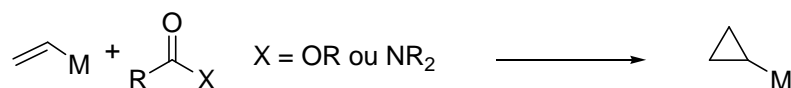


Schéma I-56

Cette méthode permet donc la synthèse de cyclopropanes borés de configuration *cis* à partir d'alcènes de configuration *Z*. Si l'alcène de départ possède une configuration *E*, le cyclopropane formé sera de configuration *trans*.

I-1-2-3) Cyclisation par réaction de Kulinkovich/de Meijere.



⁹⁰ Garcia, P. G.; Hohn, E.; Pietruszka, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 281–285.

⁹¹ Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 357–360.

Ces réactions permettent la synthèse de cyclopropylamines et de cyclopropanols à partir respectivement d'amides et d'esters. Celles-ci seront plus amplement développées dans le chapitre II.

L'application de ces réactions à la synthèse de cyclopropanols et de cyclopropylamines stannylés fut décrite pour la première fois par le groupe de Cha.^{92,93} La réaction entre les trialkylvinylstannanes et les esters (schéma I-57) donne les cyclopropanols correspondants possédant une configuration *cis*. Le cyclopropanol étant propice à l'ouverture de cycle, il doit être protégé par un groupe protecteur silylé pour être isolé. Les rendements obtenus sont généralement assez faibles.

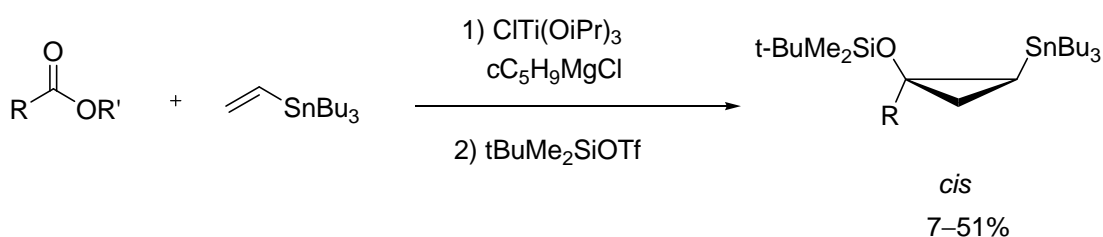


Schéma I-57

La même réaction, effectuée avec des amides conduit aux cyclopropylamines stannylées correspondantes de configuration *trans* (schéma I-58).

Les raisons de ces diastéréoselectivités ne sont pas clairement établies. On peut constater que les rendements obtenus avec les amides sont meilleurs que ceux obtenus avec les esters, sans doute en raison de la plus grande stabilité de la cyclopropylamine relativement à celle du cyclopropanol. Ces rendements furent ensuite optimisés par l'équipe de de Meijere.⁹⁴

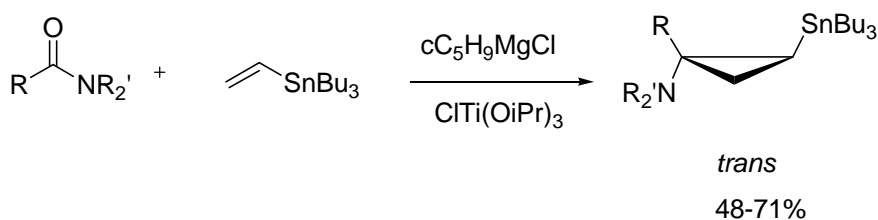


Schéma I-58

⁹² Kulinkovich, O.G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597–2632.

⁹³ Lee, K.; Kim, S. I., Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9135–9138.

⁹⁴ Wiedeman, S.; Rauch, K.; Savchenko A.; Marek, I.; de Meijere A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631–635.

Ces méthodes de synthèse directe de cyclopropanols et cyclopropylamines stannylées constituent un mode d'accès efficace à ces molécules.

I-2) Utilisation des cyclopropanes métallés en synthèse organique.

I-2-1) Transmétallation.

Comme nous l'avons déjà évoqué en première partie (I-1-1-3 : Synthèse par transmétallation), il est possible, à partir d'un cyclopropane métallé, d'obtenir un autre cyclopropane métallé dont les propriétés réactionnelles seront différentes.

I-2-2) Echange métal/halogène, hydrolyse.

Les cyclopropanes stannylés peuvent réagir avec des dihalogènes par échange étain-halogène. Les premières expériences ont été effectuées par le groupe de Sisido en 1967 (schéma I-59).⁹⁵ Ils ont observé la racémisation complète du composé **A** lorsqu'il est soumis à du diiode en solution dans le tétrachlorure de carbone.

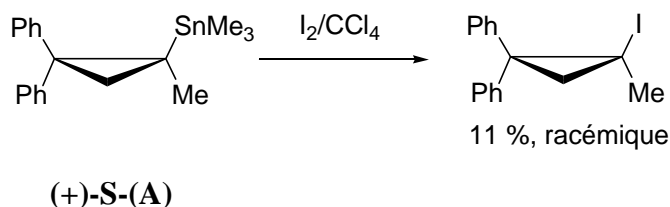


Schéma I-59

L'intermédiaire réactionnel proposé pour expliquer ces résultats (schéma I-60) est un radical tertiaire qui peut s'épimériser, conduisant ainsi à l'obtention d'un mélange racémique.



Schéma I-60

⁹⁵ Sisido, K.; Kozima, S.; Takizawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 33–36.

⁹⁶ Baekelmans, P.; Gielen, M.; Nasielski, J. *Tetrahedron Lett* **1967**, 8, 1149–1151.

Dans les mêmes conditions réactionnelles, les cyclopropanes stannylés non substitués en α de l'étain subissent l'échange étain-halogène avec rétention de configuration quel que soit le solvant utilisé (schéma I-61).⁹⁶⁻⁹⁸

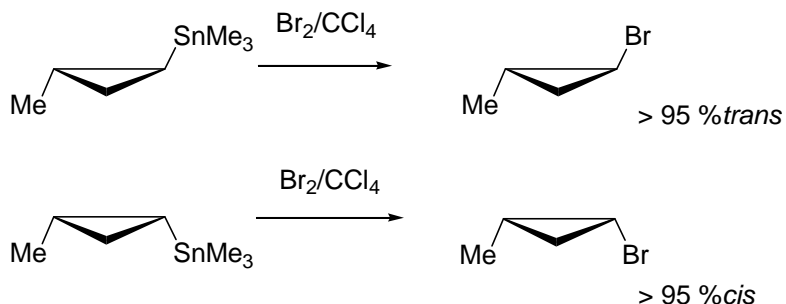


Schéma I-61

Les cyclopropanes non substitués en position α réagissent selon un mécanisme différent. Le mécanisme proposé pour cet échange implique un état de transition à quatre centres (schéma I-62) qui justifierait la diastéréosélectivité de la réaction.

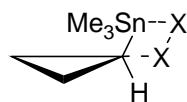


Schéma I-62

Enfin, dans les conditions réactionnelles d'une brominolyse radicalaire (schéma I-63), un mélange 85 : 15 de diastéréoisomères respectivement *trans* et *cis* du cyclopropane bromé est obtenu quel que soit la stéréochimie du cyclopropane stannylé utilisé comme réactif.

⁹⁷ Gielen, M.; Baekelmans, P.; Nasielski, J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *34*, 329–339.

⁹⁸ Sisido, K.; Ban, K.; Isida, T.; Kozima, S. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *29*, C7–C8.

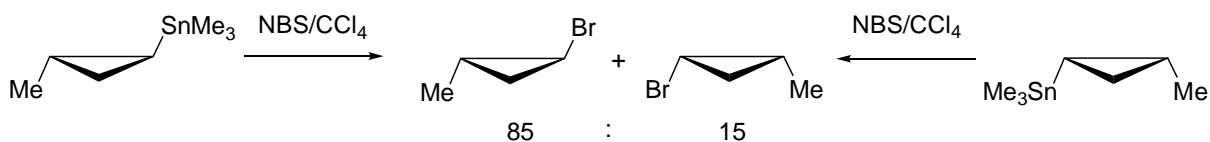


Schéma I-63

En présence de HCl, un cyclopropane stannylé peut subir une protodéstannylation (schéma I-64).

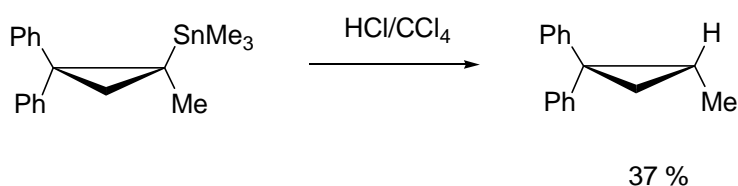


Schéma I-64

Cette réaction s'effectue avec rétention de configuration et le produit hydrogéné est obtenu avec un faible rendement.⁹⁹

I-2-3) Réactions d'addition.

Les cyclopropanes lithiés offrent un large spectre de possibilités synthétiques, permettant de substituer le cyclopropane par une grande variété d'électrophiles.

En ce qui concerne les réactions d'addition, la plus richement documentée est celle concernant l'addition sur des groupements carbonyles, particulièrement les aldéhydes et les cétones, mais aussi les chlorures d'acide, les esters et les acides carboxyliques.

Les molécules issues de l'addition d'un cyclopropane lithié sur un aldéhyde ou une cétone offrent de nombreuses possibilités de synthèse.

En 1975, le groupe de Corey synthétise de façon sélective des aldéhydes *trans*- α,γ insaturés (schéma I-65).¹⁰⁰ En effet, à partir de molécules obtenues par addition de cyclopropanes lithiés sur des aldéhydes ou des cétones, la méthylation de l'alcool entraîne un réarrangement du cyclopropane.

⁹⁹ Sisido, K.; Kozima, S.; Takizawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 33–36.

¹⁰⁰ Corey, E. J.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3685–3688.

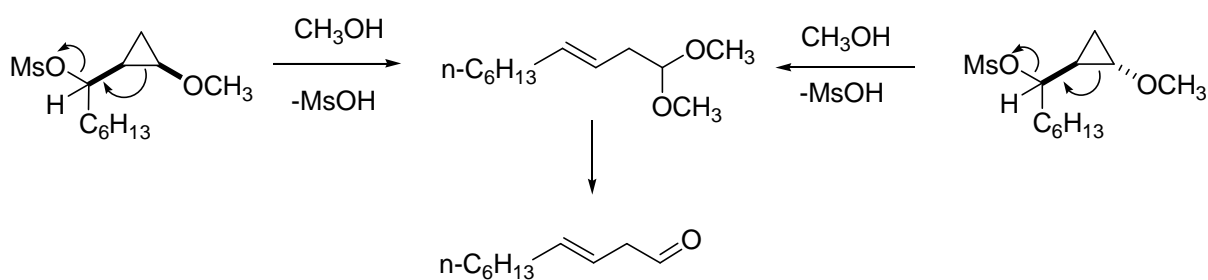


Schéma I-65

Ces réarrangements permettent la synthèse d'aldéhydes β,γ -insaturés. On constate que, quelle que soit la stéréochimie du cyclopropane de départ, on obtient l'alcène *trans*.

En 1976, L'équipe de Trost présente une réaction de synthèse de cyclobutanone obtenue par réarrangement du produit d'addition **A** d'un thiophénylcyclopropane lithié en α du soufre et d'un aldéhyde (schéma I-66).¹⁰¹

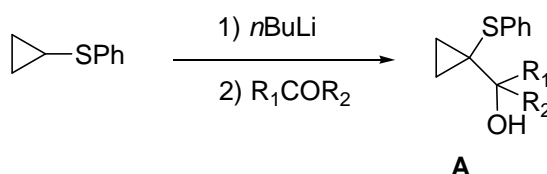


Schéma 1-66

Différentes méthodes ont été utilisées pour provoquer le réarrangement de la molécule **A**, mais toutes consistent à favoriser le départ du groupement hydroxyle afin d'engendrer un carbocation (schéma I-67).

¹⁰¹ Trost, B. M.; Keeley D. E.; Arndt H. C.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 3088–3100.

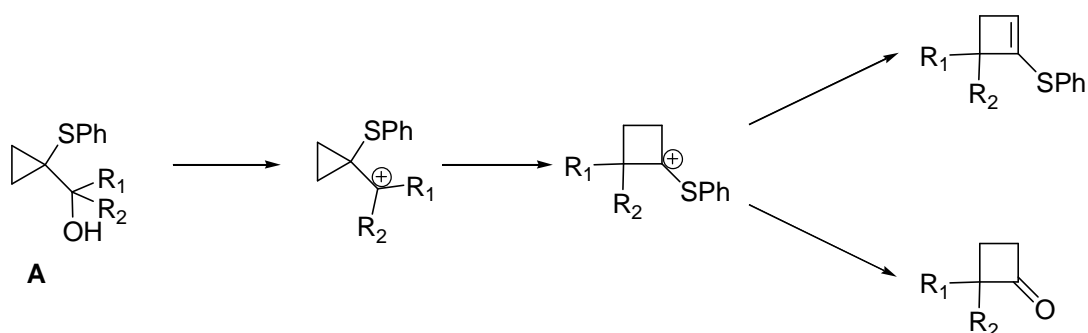


Schéma I-67

Le réarrangement se fait ensuite par insertion du carbocation dans le cyclopropane. En fonction du traitement on peut ensuite obtenir un cyclobutène thioester ou une cyclobutanone.

Ces réactions ont été étendues par Cohen¹⁰² et par Krief¹⁰³ qui ont utilisé respectivement des cyclopropanes méthylesters et des cyclopropanes séléniés.

Les réarrangements permettant d'obtenir le cycle à quatre carbones fonctionnent toujours sur le même principe, c'est à dire la formation du carbocation en α du cyclopropane suivie de son insertion dans le cycle. Le réarrangement présenté par Cohen (schéma I-68) permet la synthèse du (-)- β -selinene.¹⁰⁴

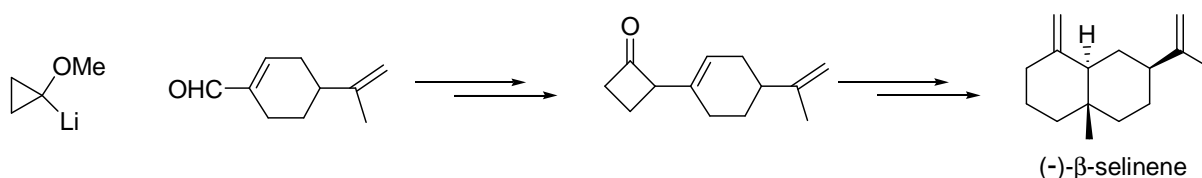


Schéma I-68

Le schéma I-69 présente quand à lui différentes évolutions pour la molécule A.¹⁰⁵ La voie 1 présente une simple élimination de H₂O, la voie 2 représente l'élimination formelle de RSeOH et la voie 3 est un réarrangement du type de ceux présentés avec le thiocyclopropane ou avec le méthoxycyclopropane.

La molécule obtenue par la voie 1 était l'objectif de synthèse des auteurs, et ils durent employer des conditions appropriées pour éviter la formation des molécules issues de 2 et de

¹⁰² Cohen, T.; Matz, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 6900–6902.

¹⁰³ Halazy, S.; Lucchetti, J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3971–3974.

¹⁰⁴ Cohen, T.; Bhupathy, M.; Matz, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 520–525.

¹⁰⁵ Halazy, S.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1829–1832.

3. En effet, ces molécules sont formées lorsque le groupe hydroxyle est activé, soit par PI_3 ou par le carbonyldiimidazole pour la synthèse des oléfines, soit par l'acide paratoluènesulfonique dans le benzène pour la synthèse du cycle à quatre carbones.

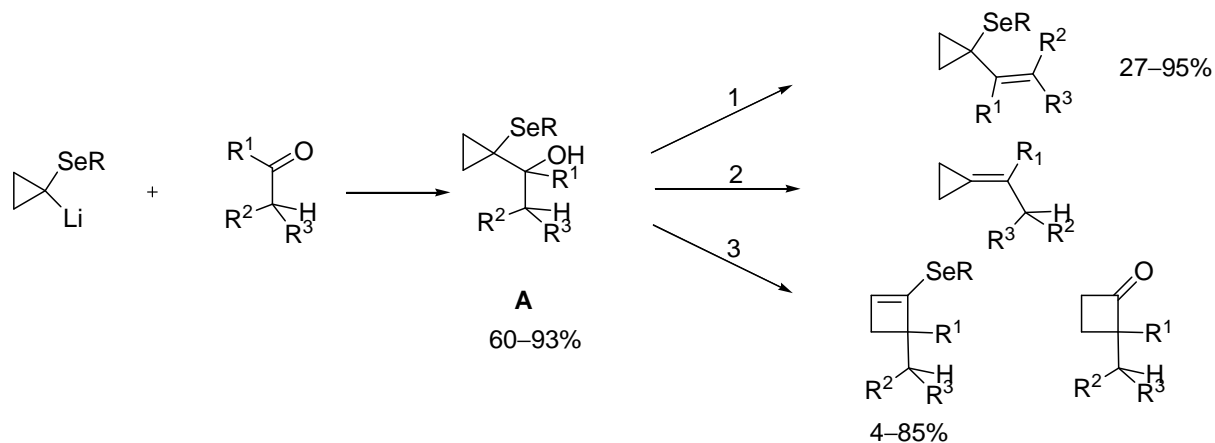


Schéma I-69

Les cyclopropanes lithiés porteurs d'un atome de silicium en α du lithium peuvent aussi engendrer un alkylidène cyclopropane après l'addition d'un aldéhyde (schéma I-70).¹⁰⁶

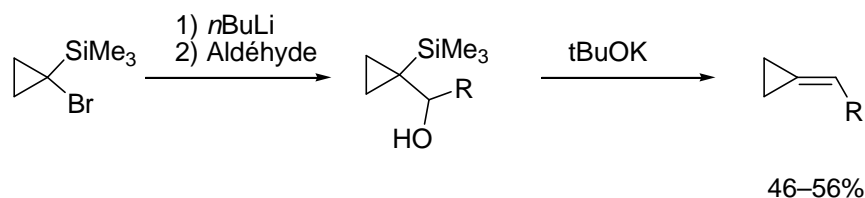


Schéma I-70

Dans l'objectif de relier le cyclopropane à une fonction carbonyle, on peut effectuer l'addition du cyclopropane lithié sur un amide, un ester, un chlorure d'acide ou un acide carboxylique. Comme présenté ci-dessous (schéma I-71),¹⁰⁷ l'addition d'un cyclopropane lithié sur la fonction acide carboxylique permet d'accéder à un cyclopropane fonctionnalisé par un groupe carbonyle.

¹⁰⁶ Hiyama, T.; Kanakura, A.; Morizawa, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1279–1280.

¹⁰⁷ Masamune, S.; Kaiho, T.; Garvey, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5521–5523.

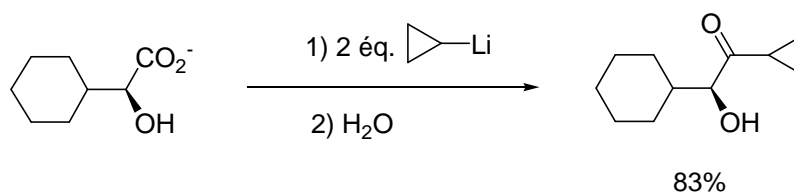


Schéma I-71

Le cyclopropane lithié s'additionne donc sur des groupes carbonyles mais il peut aussi s'additionner directement sur une liaison multiple carbone-azote tels que nitriles, imines ou isonitriles (schéma I-72).¹⁰⁸

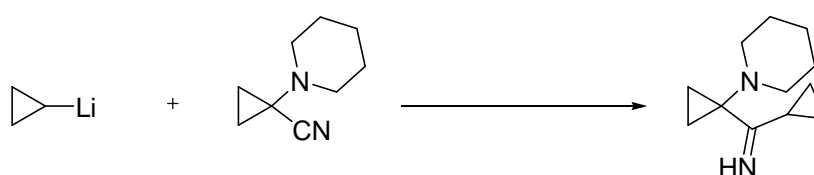


Schéma I-72

I-2-4) Substitutions.

Les cyclopropanes lithiés peuvent aussi donner lieu à des réactions de substitution. Pour ces réactions, un additif ou une transmétallation est nécessaire.

Dans l'exemple ci-dessous, l'addition de HMPA permet d'augmenter le rendement de la réaction de la substitution de 45 à 75%.¹⁰⁹

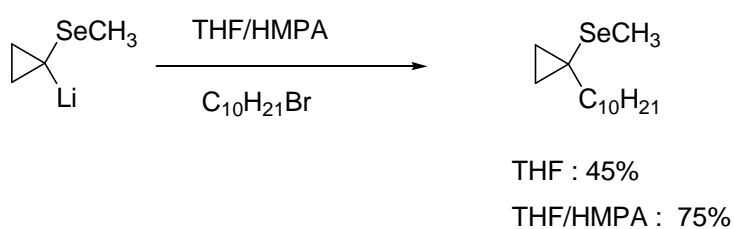


Schéma I-73

Une autre méthode utilisée pour les substitutions est l'ajout d'un équivalent d'iodure de cuivre I.¹¹⁰

¹⁰⁸ Wasserman, H. H.; Dion, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3409–3412.

¹⁰⁹ Halazy, S.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4233–4236.

Cette transformation de l'organolithien en organocuprate permet d'une part d'éviter une déprotonation de l'électrophile car le réactif cuivré est moins basique que le réactif lithié, d'autre part de substituer sélectivement le brome sans toucher au chlore.

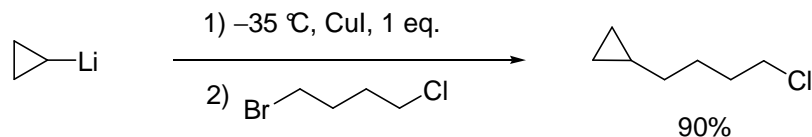


Schéma I-74

Cette transmétallation lithium/cuivre est aussi fréquemment utilisée pour les réactions d'allylation. En effet, elle rend possible la substitution du cyclopropane par un groupe allyle par réaction du cyclopropane cuivré sur le bromure d'allyle (schéma I-75).¹¹¹

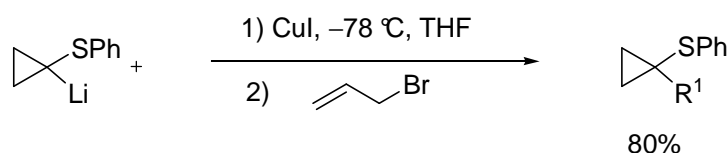


Schéma I-75

I-2-5) Oxydation.

Les esters boroniques sont oxydables en alcools. Cette propriété est aussi applicable dans le cas des cyclopropanes borés. En 1990, le groupe de Toschiro a utilisé cette propriété pour la synthèse de cyclopropanols optiquement actifs.¹¹² L'ester cyclopropylboronique a été synthétisé de façon énantiosélective. L'oxydation, effectuée à l'aide d'eau oxygénée et d'hydrogénocarbonate de potassium en solution dans le THF s'effectue avec rétention de configuration et conduit au cyclopropanol énantio pur (schéma I-76).

¹¹⁰ Willy, W. E.; McKean, D. R.; Garcia, B. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1976**, *49*, 1989–1995.

¹¹¹ Zutterman, F.; Krief, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1135–1137.

¹¹² Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986–4988.

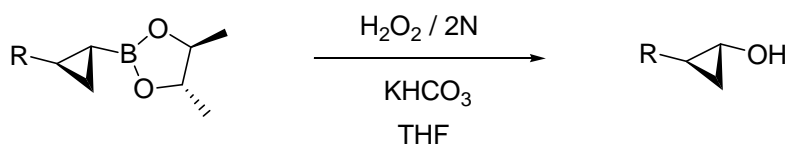


Schéma I-76

Les rendements donnés dans cette publication ne sont pas les rendements de l'étape d'oxydation mais des rendements obtenus après plusieurs étapes. Cependant, les rendements habituels de cette étape d'oxydation sont généralement quantitatifs.

I-2-6) Elimination.

On peut noter la capacité d'un cyclopropane stannylé porteur d'un halogène en position α à engendrer un carbène cyclopropylidène par thermolyse (schéma I-77).

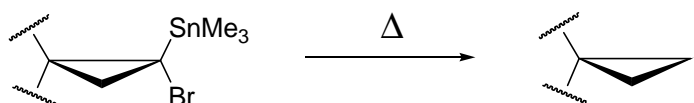


Schéma I-77

Le groupe de Brinker a employé une technique de pyrolyse rapide sous vide pour générer un carbène à partir de l' α -bromocyclopropane **B** (schéma I-78). La pyrolyse de **B** engendre la formation de l'allène **C** et de traces d'isomères enynes.¹¹³

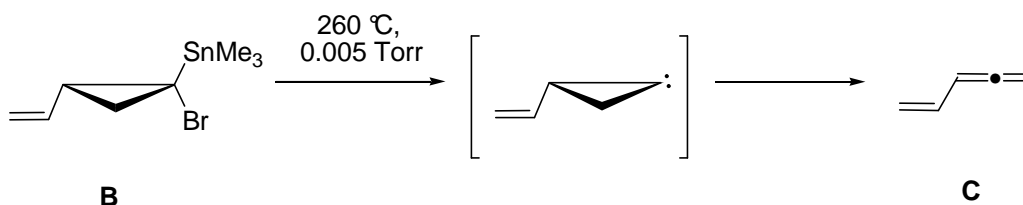


Schéma I-78

¹¹³ Brinker, U. H.; Ritzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2116–2119.

Il est connu que les β -haloalkylboronates ont une propension à subir une β -élimination en présence d'un nucléophile. Comme l'a imaginé l'équipe de Bengelsdorf,¹¹⁴ la molécule attendue lors de la réaction du composé **A** avec un nucléophile (le KO t Bu par exemple) est un cyclopropène chloré **B** (schéma I-79).

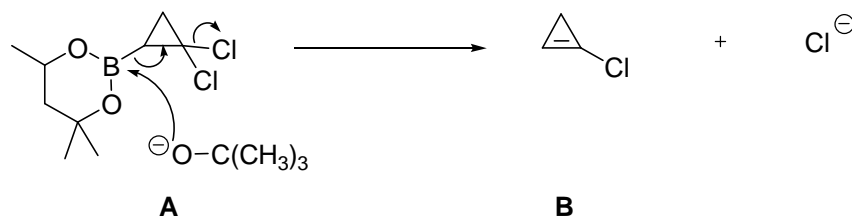


Schéma I-79

Pourtant, l'expérience conduit à l'obtention du 1-chloroallène et non à celle du cyclopropène chloré. Les auteurs proposent un mécanisme mettant en jeu un intermédiaire carbénique pour expliquer la formation de cet allène (schéma I-80).

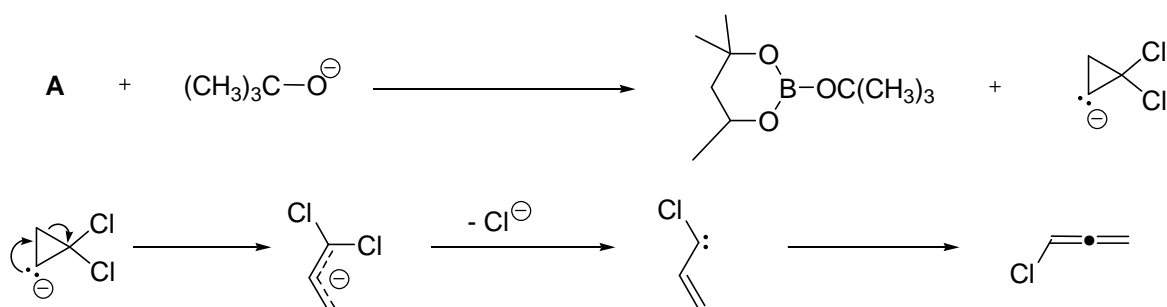


Schéma I-80

I-2-7) Homologation

Les esters boroniques réagissent avec le chlorométhyllithium enrichissant ainsi la chaîne carbonée d'un carbone qui s'insère entre l'atome de bore et le carbone initialement liés. En 2000, cette réaction permet au groupe de Pietruszka d'insérer un carbone dans un ester cyclopropylboronique énantiomériquement pur.¹¹⁵ Cette insertion se fait avec rétention de

¹¹⁴ Woods, W. G.; Bengelsdorf, I. S. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2769–2772.

¹¹⁵ Pietruszka, J.; Witt, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 4293–4300.

configuration. Après oxydation du boronate obtenu, le cyclopropane se trouve enrichi d'un groupement CH_2OH (schéma I-81).

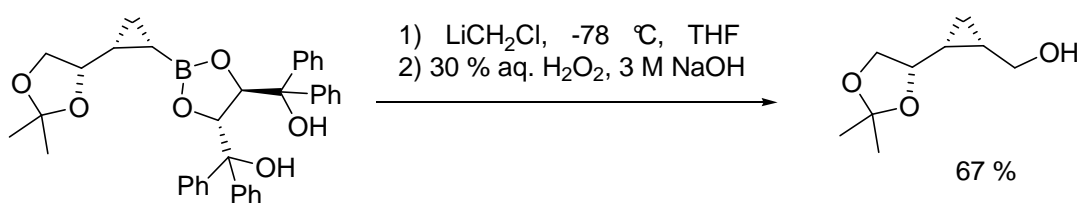


Schéma I-81

Le cyclopropane est obtenu après ces deux étapes avec un rendement de 67%. Il est, comme le cyclopropane boré de départ, énantiomériquement pur.

I-2-8) Couplages croisés catalysés par le palladium.

I-2-8-1) Couplages de Stille, couplages de Negishi.

Le carbone du cyclopropane possède un caractère $\text{sp}^{2,28}$, sa réactivité s'apparente donc à celle d'un carbone sp^2 .

Il était logique de tenter d'utiliser des cyclopropanes stannylés dans des couplages croisés de Stille. Quelques couplages mettant en jeu des cyclopropanes stannylés furent en effet décrits. Le cyclopropane stannylé réagit avec la thiazoline pour donner la thiazoline cyclopropanée dans des conditions de couplage croisé catalysé par le palladium (schéma I-82).¹¹⁶ Le rendement de ce couplage reste assez faible.

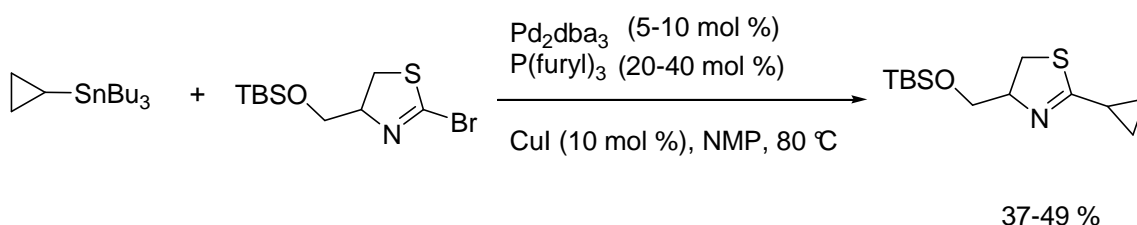


Schéma I-82

¹¹⁶ Schmitz, W. D.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4857-4860.

Le groupe de de Meijere a développé les conditions de couplage croisé entre la cyclopropylamine stannylée et des aromatiques iodés (schéma I-83).¹¹⁷ La cyclopropylamine arylée fut obtenue avec des rendements corrects et avec conservation de la stéréochimie *trans* de la cyclopropylamine stannylée.

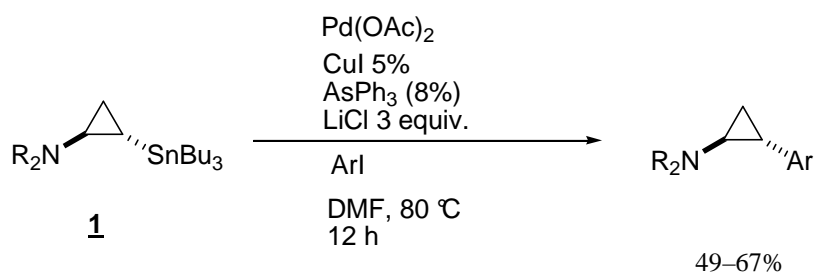


Schéma I-83

Le groupe de Toshiyuki a réalisé la synthèse d'un cyclopropane stannylé énantiomériquement pur (schéma I-84) puis l'a introduit dans une réaction d'homocouplage en présence palladium et d'iodure de cuivre.¹¹⁸ Le produit d'homocouplage a été obtenu avec un rendement de 66%.

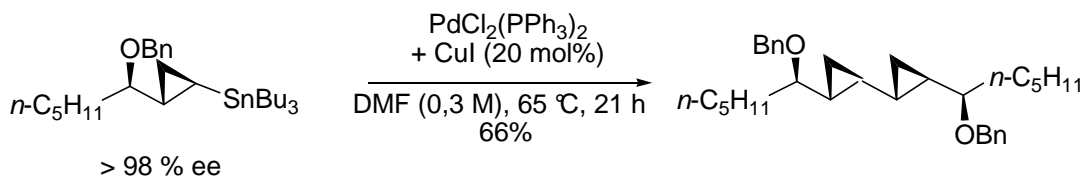


Schéma I-84

I-2-8-2) Couplages de Suzuki.

Les vinyl ou arylboronates sont réputés pour donner lieu à des réactions de couplage avec des aromatiques ou des halogénures d'alcényle en présence de palladium comme catalyseur et d'une base. Ces couplages croisés, appelés couplages de Suzuki, furent expérimentés avec des cyclopropylboronates.¹¹⁹ Par exemple, le groupe de Pietruszka effectue un couplage de

¹¹⁷ Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631–635.

¹¹⁸ Toshiyuki I.; Emoto S.; Michiyo K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5125–5132.

¹¹⁹ Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Org. Chem.* **2000**, *26*, 9194–9200.

Suzuki entre un ester cyclopropylboronique et un aromatique iodé en présence de tetrakis(triphénylphosphine)palladium et de tertibutylate de potassium en solution dans le *t*butanol (schéma I-85).

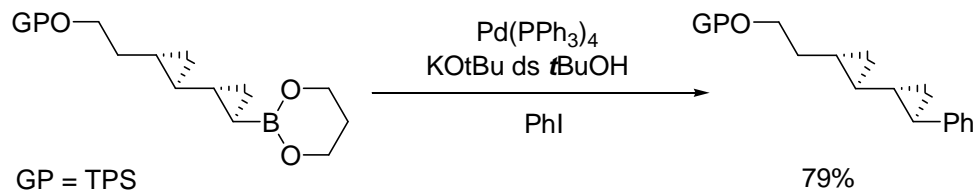


Schéma I-85

En revanche, il est parfois impossible d'effectuer le couplage avec un ester cyclopropylboronique. Dans ce cas, on peut avoir recours à la transformation de l'ester cyclopropylboronique en acide cyclopropylboronique ou en cyclopropyltrifluoroborate de potassium.

Après avoir vainement tenté le couplage entre un ester cyclopropylboronique et un aromatique iodé, le groupe de Gevorgyan a effectué la transformation de son ester boronique en acide boronique.¹²⁰ Le couplage de Suzuki pu ensuite être réalisé avec succès (schéma I-86).

Ce couplage est catalysé par le bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium en présence de fluorure de césium dans le benzène à 80 °C.

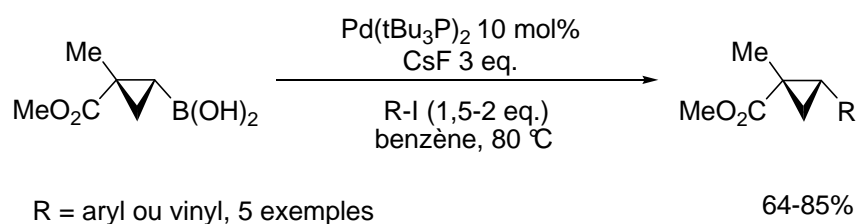



Schéma I-86

Les couplages fonctionnent aussi entre des acides boroniques et des chlorures d'acide, des aryltriflates, des aromatiques bromés, du bromure de benzyle ou encore des cyclopropanes iodés.

¹²⁰ Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198–7199.

Ainsi, le groupe de Charette a testé différents esters et acides cyclopropylboroniques lors de couplages croisés avec des cyclopropanes iodés (schéma I-87).¹²¹ Les meilleurs rendements furent obtenus dans le DME en présence de tertiobutylate de potassium, d'acétate de palladium et de triphénylphosphine.

cyclopropylboronates testés R --BY₂ :

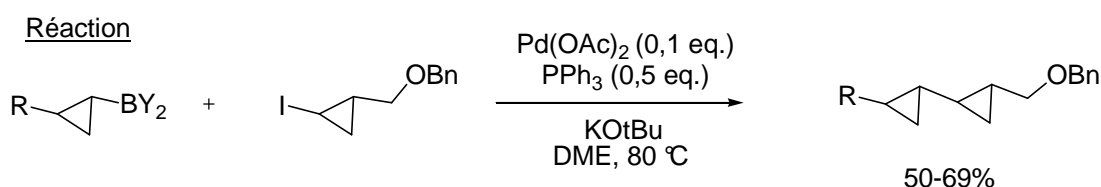
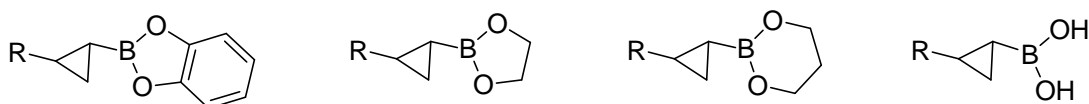


Schéma I-87

Parfois, la transformation de l'ester boronique en trifluoroborate de potassium s'avère être une bonne alternative lors de couplages croisés. Le groupe de Deng a réalisé la synthèse de *cis*-cyclopropylboronates, qu'il a ensuite transformés en cyclopropyltrifluoroborates de potassium. Ces derniers permettent le couplage croisé avec des aromatiques bromés.⁹¹

La suite réactionnelle présentée ci-dessous (schéma I-88), transformation de l'acide vinylboronique en ester boronique, suivie d'une cyclopropanation, puis de la transformation de l'acide cyclopropylboronique en cyclopropyltrifluoroborate de potassium, s'effectue sans purifications intermédiaires. Seul le cyclopropyltrifluoroborate de potassium final est purifié par recristallisation.

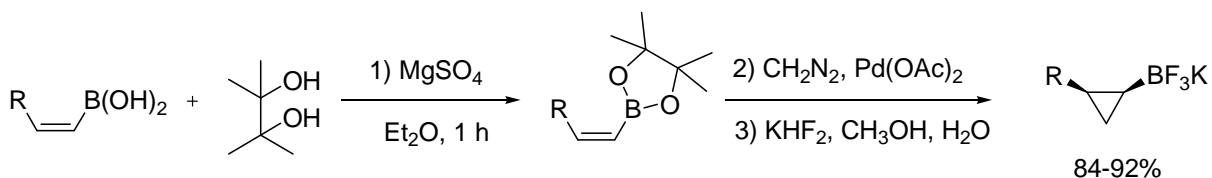


Schéma I-88

¹²¹ Charrette, A. B.; Pereira De Freitas-Gil, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2809–2812.

Après différents essais, les meilleures conditions de couplage se sont avérées être l'association du catalyseur tetrakis(triphénylphosphine)palladium et de phosphate de potassium dans un mélange toluène-eau (schéma I-89). La réaction de couplage donne des rendements compris entre 76 et 91%.

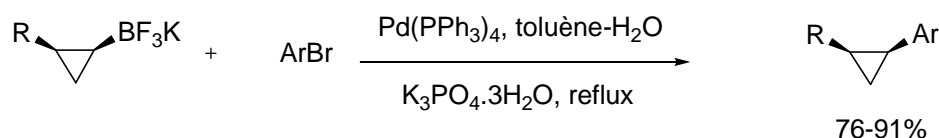


Schéma I-89

En général, les acides cyclopropylboroniques et les cyclopropyltrifluoroborates de potassium donnent de meilleurs rendements lors de couplages de Suzuki. Il existe cependant des cas dans lesquels les tentatives de couplage de cyclopropyltrifluoroborates de potassium furent vaines, alors que la transformation en ester cyclopropylboronique rend possible le couplage croisé.

Ce cas de figure fut récemment rencontré par l'équipe de Pietruszka (schéma I-90).¹²² Ils ont en effet synthétisé un cyclopropyltrifluoroborate de potassium porteur d'une fonction carbamate, mais les essais de couplages directs de cette molécule avec l'iodophénol se soldèrent par des échecs.

En revanche, la transformation de la fonction trifluoroborate de potassium en ester boronique a permis la réalisation du couplage de Suzuki avec un rendement modeste.

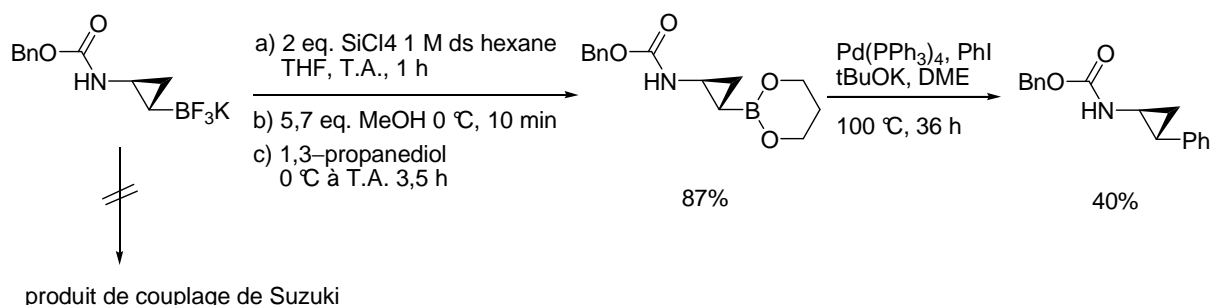


Schéma I-90

¹²² Hohn, E.; Pietruszka, J.; Solduga, G. *Synlett*. **2006**, 1531–1534.

En conclusion sur ces couplages, on peut déduire que si les acides cyclopropylboroniques ou les cyclopropyltrifluoroborates de potassium semblent donner de meilleurs rendements que les esters cyclopropylboroniques, on ne peut pas en faire une règle générale car il existe des cas dans lesquels seuls les esters cyclopropylboroniques permettent le couplage.

Chapitre II : Synthèse de cyclopropylamines substituées.

Introduction

Comme nous l'avons décrit dans le premier chapitre, la synthèse des cyclopropanes métallés a donné lieu à de nombreuses études. En revanche, la synthèse et l'exploitation de cyclopropylamines métallées est moins connue.

Dans ce chapitre sera présentée la réaction de cyclopropanation des amides de de Meijere, qui dérive, tout comme la réaction de cyclopropanation des nitriles développée par le groupe de Szymoniak, de la réaction de cyclopropanation des esters effectuée dans l'équipe de Kulinkovich.

Ces trois réactions mettent en jeu un réactif de titane, communément appelé titanacyclopropane. La synthèse et la réactivité de ce complexe du titane dans les réactions citées ci-dessus seront, elles aussi décrites.

La réaction, qui a été mise au point dans le groupe du professeur de Meijere est une synthèse de cyclopropylamines tertiaires à partir d'un amide et d'un alcène. Le travail présenté dans ce mémoire porte sur l'exploitation de cette synthèse pour la préparation de cyclopropylamines métallés, puis sur leur application en synthèse organique.

II-I) Rappels bibliographiques : Synthèse de cyclopropanes via un complexe oléfinique du titane.

II-1-1) Les complexes oléfiniques du titane.

Il est possible de décrire les complexes oléfiniques du titane (II) de deux façons différentes : une forme cyclique **A** type métallacyclopropane et une forme acyclique **B** type π -alcène (Schéma II-1).

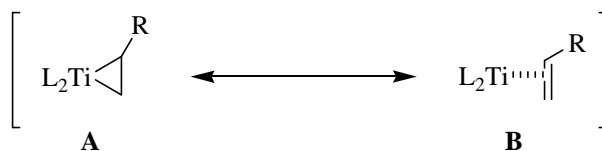


Schéma II-1

Les groupes liés au titane sont habituellement des cyclopentadiényles (Cp) ou des alcoolates.

Les complexes utilisés dans cette thèse sont des diisopropoxytitanacyclopropanes. De tels complexes n'ont pas été isolés mais des études théoriques permettent de légitimer la représentation de ce complexe sous la forme de titanacycle **A**.¹

Un alcène se lie à un atome de titane par ses orbitales π en apportant des électrons dans une orbitale d vide du métal. Un phénomène de rétro-donation permet de stabiliser la liaison π ainsi formée ; le titane apporte des électrons de ses orbitales d dans les orbitales antiliantes π^* de l'alcène. Ce concept de liaison en retour, qui a été décrit par Dewar, Chatt et Duncanson permet de mieux comprendre le caractère dichotomique des complexes de titane (II) (Schéma II-2).



Schéma II-2

II-1-2) Formation de titanacyclopropane.

II-1-2-1) Réaction de β -fragmentation.

La réaction de β -fragmentation est une réaction classique des métaux de transition. Elle a lieu spontanément lorsqu'un métal possède au moins deux ligands type alkyle.² Quand on additionne deux équivalents d'un réactif de Grignard sur un complexe de titane de type $\text{XTi}(\text{OiPr})_3$ ($\text{X} = \text{iPrO}$ ou Cl), on obtient un dialkyltitane. Si celui-ci possède un atome d'hydrogène en position β par rapport à l'atome de titane, il va subir une réaction de β -fragmentation (Schéma II-3).

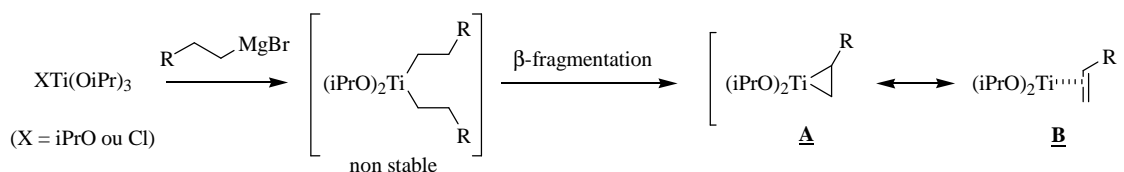


Schéma II-3

¹ Steigerwald, M. L.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5027–5035

² (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.

La réaction de β -fragmentation a lieu spontanément à des températures différentes en fonction du dialkyltitane généré et donc de l'organomagnésien utilisé.

II-1-2-2) Echange de ligand.

Cette méthodologie permet de générer des titanacyclopropanes par réaction de substitution de ligands à partir d'un titanacyclopropane parent et d'un alcène (Schéma II-4).

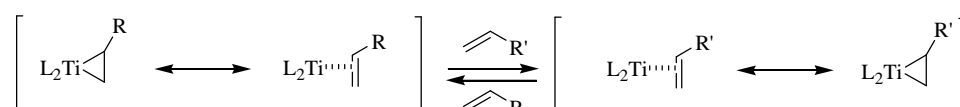


Schéma II-4

Comme nous l'avons déjà évoqué, les complexes oléfiniques du titane (II) s'écrivent selon deux formes limites : une forme titanacyclopropane et une forme π -alcène. Cette dernière suggère la possibilité d'obtenir un nouveau complexe oléfinique en opérant un échange d'alcènes. Malheureusement, les échanges de ligands sont des réactions équilibrées et les complexes du titane (II) sont des intermédiaires fugaces.

En utilisant des méthodes appropriées, il est cependant possible de déplacer l'équilibre de la réaction d'échange de ligand, et d'utiliser ce nouveau complexe dans des réactions de cyclopropanation par exemple.

II-1-3) Formation de cyclopropanols, réaction de Kulinkovich.

L'utilisation de ces complexes de titanes a permis la synthèse de cyclopropanes fonctionnalisés par un alcool ou une amine. Comme nous le présenterons dans le paragraphe suivant, Kulinkovich fut le premier à exploiter la réactivité de ces dialkoxytitanacyclopropanes pour la synthèse de cyclopropanols. Ensuite, les groupes de Meijere et de Szymoniak présentèrent des synthèses de cyclopropylamines respectivement tertiaires et primaires, basées elles aussi sur la réactivité de ces complexes de titane.

II-1-3-1) Réaction de Kulinkovich sans échange de ligand.

En 1989, L'équipe du professeur Kulinkovich a découvert que l'addition d'un excès de réactif de Grignard sur un mélange d'ester et de tétraisopropoxytitanane, conduit à la formation de cyclopropanols (Schéma II-5).²

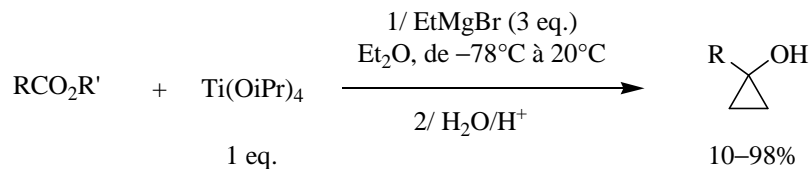
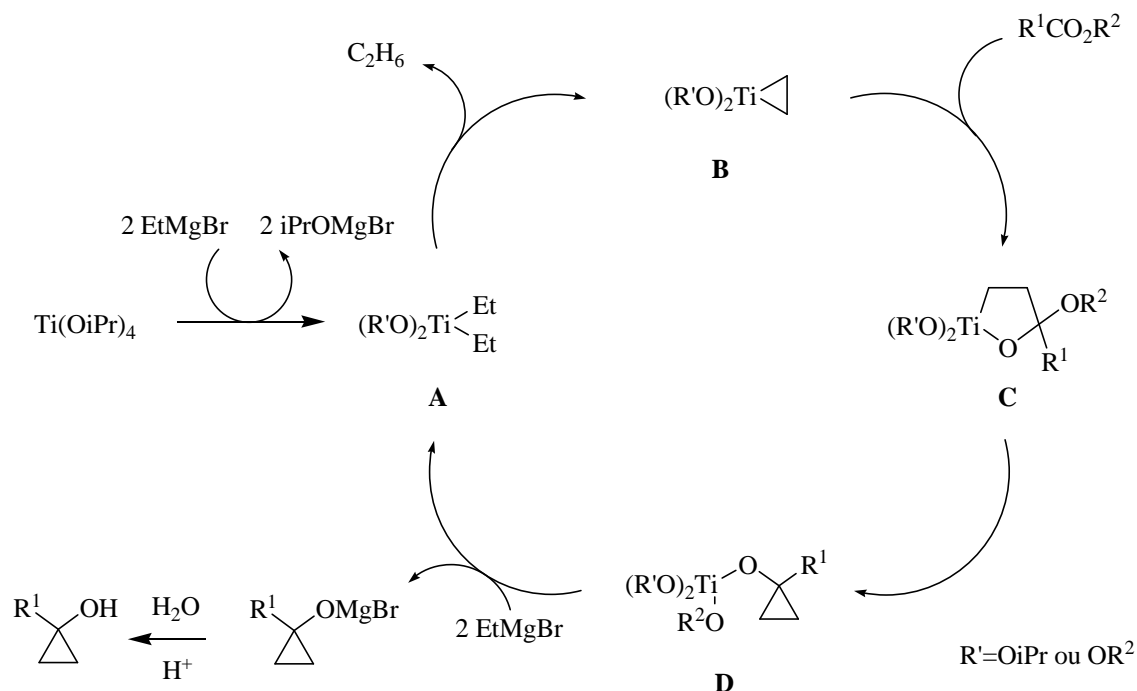


Schéma II-5

L'équipe du professeur Kulinkovich a ensuite montré que cette réaction peut aussi être réalisée avec une quantité substoechiométrique en titane.^{3,4} Le cycle catalytique, proposé par les auteurs, est présenté ci-dessous (Schéma II-6).



² (a) Kulinkovich, O.G.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A.; Pritytskaya, T.S. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 2244–2245. (b) *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, 25, 2027–2028.

³ (a) Kulinkovich, O.G.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A.; Savchenko, A.I.; Pritytskaya, T.S. *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 294–298. (b) *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 27, 250–253.

⁴ (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.

Schéma II-6

Dans un premier temps, le réactif de Grignard réagit avec le tétraisopropoxytitanane pour donner par transmétallation le diéthyltitanane **A**. Ce complexe instable va alors subir une β -fragmentation pour conduire au titanacyclopropane **B**. Celui-ci réagit ensuite avec l'ester, présent dans le milieu réactionnel, par une réaction d'insertion de la liaison carbonyle pour aboutir à l'extension du titanacycle de trois à cinq chaînons : on obtient l'oxatitanacyclopentane **C**.

Le passage de **C** à **D** est probablement initié par l'addition sur le titane d'un alcoolate ou d'une nouvelle molécule de réactif de Grignard (Schéma II-7).⁵

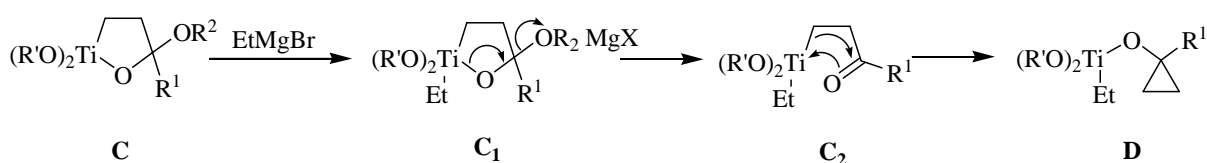


Schéma II-7

Une nouvelle molécule de Grignard s'additionne sur le complexe de titane **C** pour former **C₁**. Ceci va entraîner l'ouverture du métallacycle ainsi que la reformation de la liaison carbonyle et l'élimination conjointe d'un alcoolate : on obtient **C₂**. 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 **D**.

Enfin (schéma II-6), l'addition de bromure d'éthylmagnésium permet de fermer le cycle catalytique en régénérant l'espèce catalytique **A** 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.⁶

II-1-3-2) Réaction de Kulinkovich avec échange de ligand.

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 π -alcène.

⁵ Kulinkovich, O.G. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1715.

⁶ Wu, Y.-D.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5777–5786.

Ceci a permis d'envisager la synthèse de titanacyclopropanes par une méthodologie d'échange de ligands à partir de tétraisopropoxytitanane et d'alcène.

Cet échange de ligands a été réalisé pour la première fois par Kulinkovich et ses collaborateurs.⁷ 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 II-8).

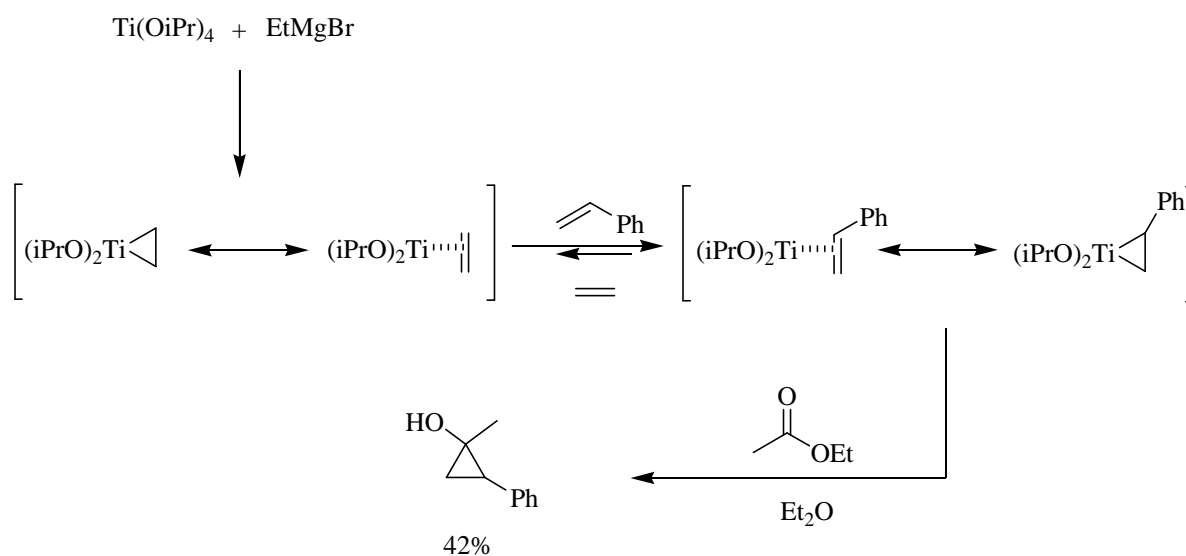


Schéma II-8

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

Cette première tentative a été améliorée par les groupes de Cha⁸ et Sato⁹ par l'utilisation d'autres réactifs de Grignard que le bromure d'éthylmagnésium.

II-1-4) Formation de cyclopropylamines tertiaires : la réaction de de Meijere.

II-1-4-1) Sans échange de ligand.

⁷ Kulinkovich, O.G.; Savchenko, A.I.; Sviridov, S.V.; Vasilevski, D.A. *Mendeleev Commun.* **1993**, 230–231.

⁸ (a) Kasatskin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 6079–6082. (b) Kasatskin, A.; Kobayashi, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *11*, 1849–1852.

⁹ Lee, J.; Kang, C. H.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 291–292.

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 II-9).¹⁰

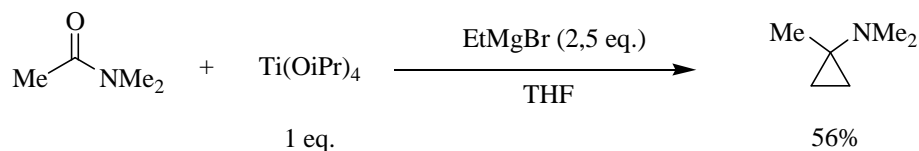


Schéma II-9

Cette réaction, contrairement à la réaction de Kulinkovich, n'est pas catalytique en titane. L'hypothèse mécanistique, présentée ci-dessous, permet d'expliquer cette caractéristique (Schéma II-10).

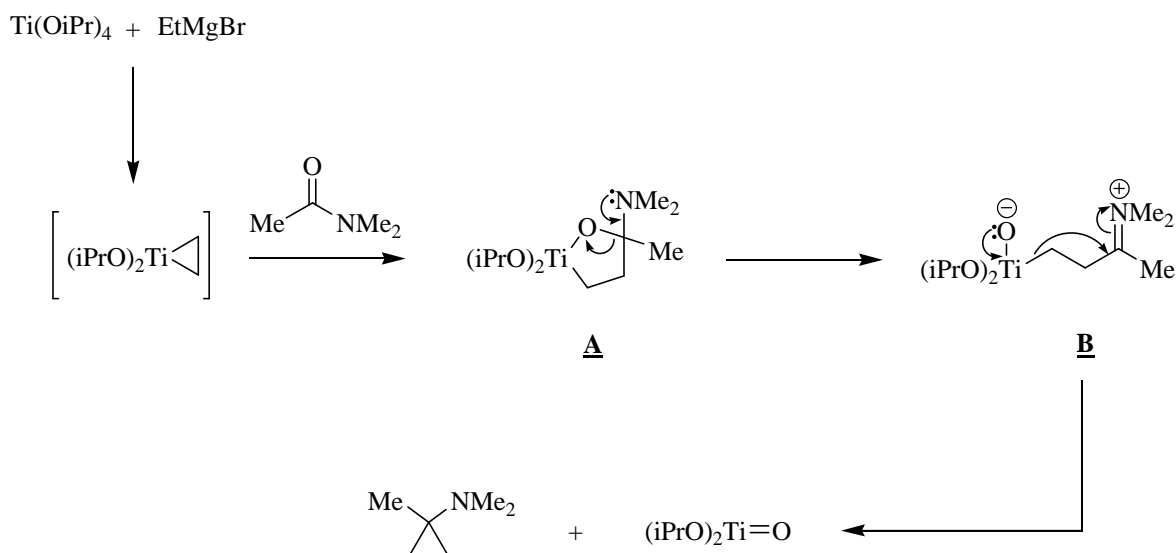


Schéma II-10

¹⁰ (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.

Le titanacyclopropane est formé de manière identique dans les deux réactions (Kulinkovich et de Meijere) par l'addition de bromure d'éthylmagnésium sur l'isopropoxytitan, qui est suivie de β -fragmentation. Ensuite l'amide, tout comme l'ester, s'insère au sein du titanacyclopropane pour donner un titanacycle à cinq chaînons **A**. 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 **B**, alors que pour la cyclopropanation des esters c'est le départ du groupe alcoolate qui ouvre le métallacycle lors de la réaction. 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.

En dehors du bromure d'éthylmagnésium, d'autres réactifs de Grignard furent utilisés dans cette réaction de cyclopropanation (Schéma II-11).

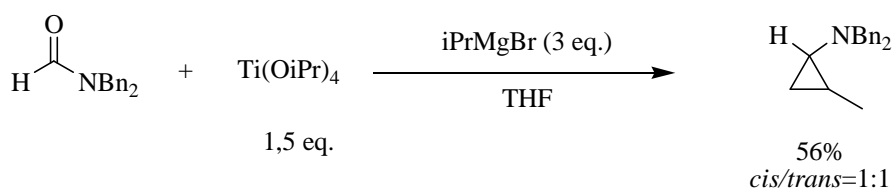


Schéma II-11

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. La différence de mécanisme est probablement 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 II-12).

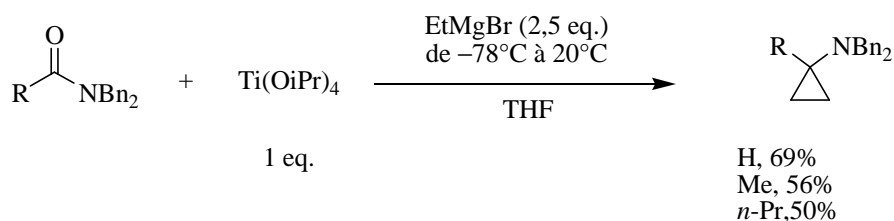


Schéma II-12

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 II-13).¹¹

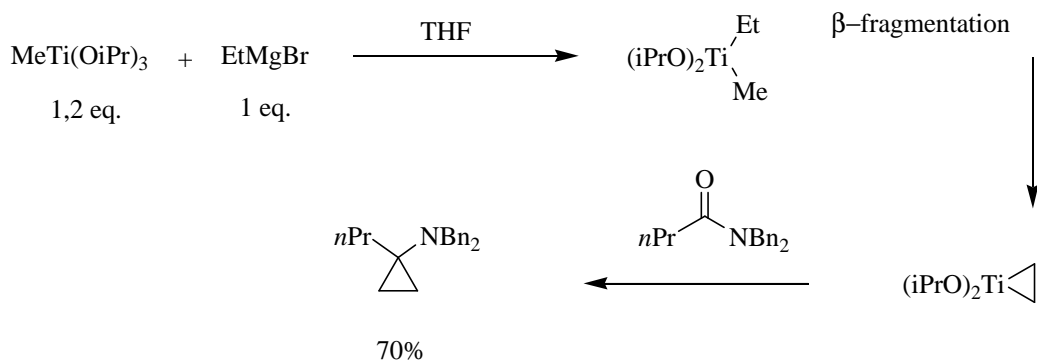


Schéma II-13

L'utilisation du méthyltriisopropoxytitanane offre plusieurs avantages : l'addition d'un seul équivalent de réactif de Grignard est nécessaire pour former un dialkyltitanane. Les dialkyltitananes ainsi formés sont donc constitués de deux ligands alkyles : un groupe alkyle possédant un en position β et d'un groupe méthyle.

Ces complexes sont moins réactifs que les complexes porteurs de deux groupes alkyles porteurs d'hydrogène en position β , ce qui permet d'effectuer des réactions de cyclopropanation à température ambiante plutôt qu'à basse température. Ceci est important, car la réaction de transformation des amides en cyclopropylamines nécessite, par rapport à la réaction de Kulinkovich, des températures plus élevées et des temps réactionnels généralement plus longs.

¹¹ (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.

II-1-4-2) Avec échange de ligand.

La compatibilité de la réaction de transformation des amides en cyclopropylamines avec la réaction d'échange de ligands a ensuite été exploitée. Le groupe du professeur Cha¹² fut le premier à transposer la méthode de formation de cyclopropanols bicycliques à partir d'esters insaturés aux amides insaturés. Lors de cette étude, il a utilisé le chlorure de cyclopentylmagnésium afin de favoriser l'échange de ligands (Schéma II-14).

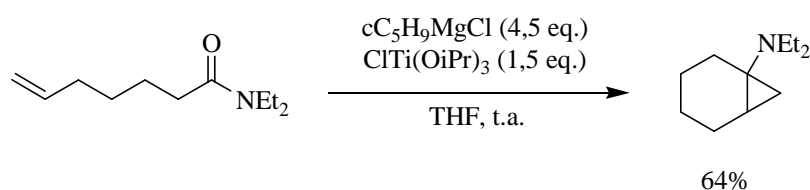


Schéma II-14

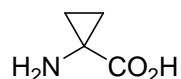
La méthodologie de l'échange de ligand est compatible avec la réaction de cyclopropanation des amides.

Quelques cyclopropylamines biologiquement actives :

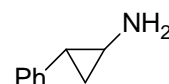
Comme le montre le schéma ci-dessous, les molécules biologiquement actives comportant un fragment cyclopropylamine sont nombreuses, ce qui démontre l'intérêt de leur synthèse. La méthodologie de l'échange de ligand étant compatible avec la réaction de cyclopropanation des amides, elle fut utilisée par le groupe de de Meijere en particulier pour la synthèse de nombreuses cyclopropylamines substituées.¹³

¹² (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.

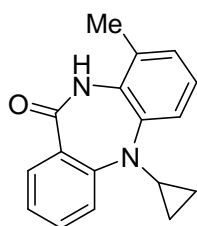
¹³ (a) Gensini, M.; Kozhuchkov, S.I.; Yufit, D.S.; Howard, J.A.K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499–2507. (b) Gensini, M.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 785–790. (c) Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593–6600.



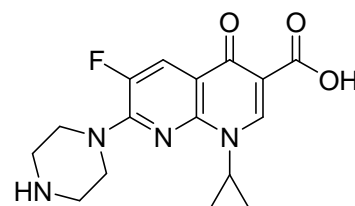
acide 1-aminocyclopropane carboxylique (ACC)
précurseur de l'éthylène dans les plantes



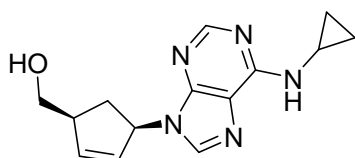
Tranylcypromine®
PARNATE SmithKline Beecham
antidépresseur



nevirapine
VIRAMUNE® (Boehringer Ingelheim)
Anti HIV



Ciprofloxacin
CIPROBAY® (Bayer)
antibiotique



abacavir
ZIAGEN® (Glaxo Wellcome)
Anti HIV

Le fragment aminocyclopropane est donc un motif souvent rencontré dans des molécules d'intérêt biologique. C'est, par exemple le cas de la cyclopropylamine **A**, présentée ci-dessous, qui est un précurseur important de la synthèse de l'antibiotique trovafloxacin (Schéma II-15).¹⁴

¹⁴ (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.

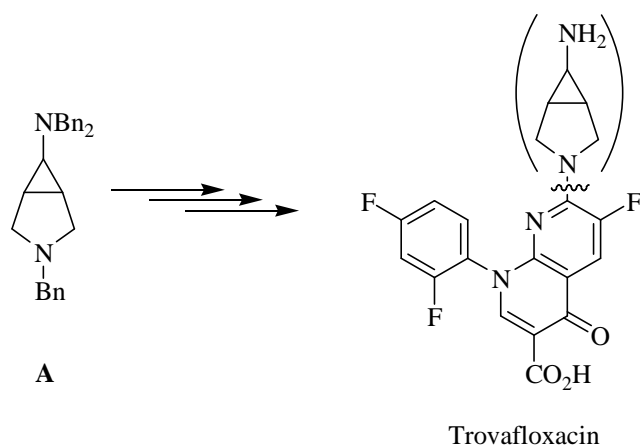


Schéma II-15

Le produit **A** 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 II-16).¹⁵

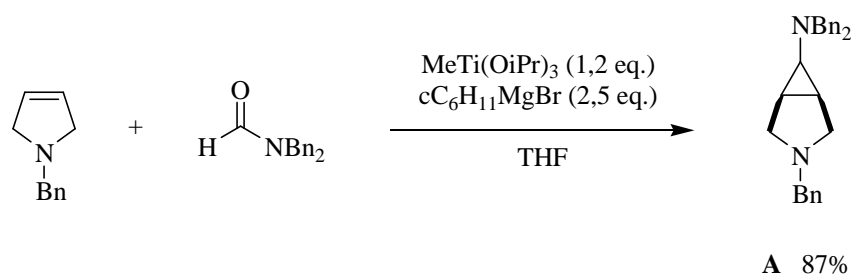


Schéma II-16

Le composé **A** est obtenu dans ces conditions avec un rendement de 87%. Ce résultat montre l'efficacité de la réaction de cyclopropanation de l'amide à travers la réaction d'échange de ligand.

Cette réaction fut ensuite largement utilisée dans la synthèse de nombreuses cyclopropylamines issues du couplage entre un alcène et un amide tertiaire.¹⁶

¹⁵ 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.

¹⁶ (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.

II-1-5) Cyclopropanation des nitriles.

Pour réaliser la synthèse de cyclopropylamines, le professeur de Meijere utilise comme substrat des amides tertiaires. Une autre voie d'accès aux cyclopropylamines utilisant des titanacyclopropanes et des nitriles a été découverte dans le groupe du professeur Szymoniak (Schéma II-17).¹⁷

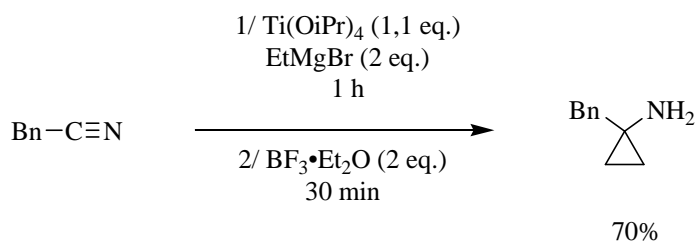


Schéma II-17

Lorsque l'on place un nitrile dans les conditions de la réaction de Kulinkovich, on obtient la cétone **A** (voie 1, Schéma II-18). 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 **C** est formée (voie 2).

¹⁷ (a) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792–1793. (b) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2003**, 2, 265–267. (c) Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 12, 2485–2487. (d) Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 18, 7133–7138. (e) Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Org. Biomolecul. Chem.* **2005**, 19, 3482–3487.

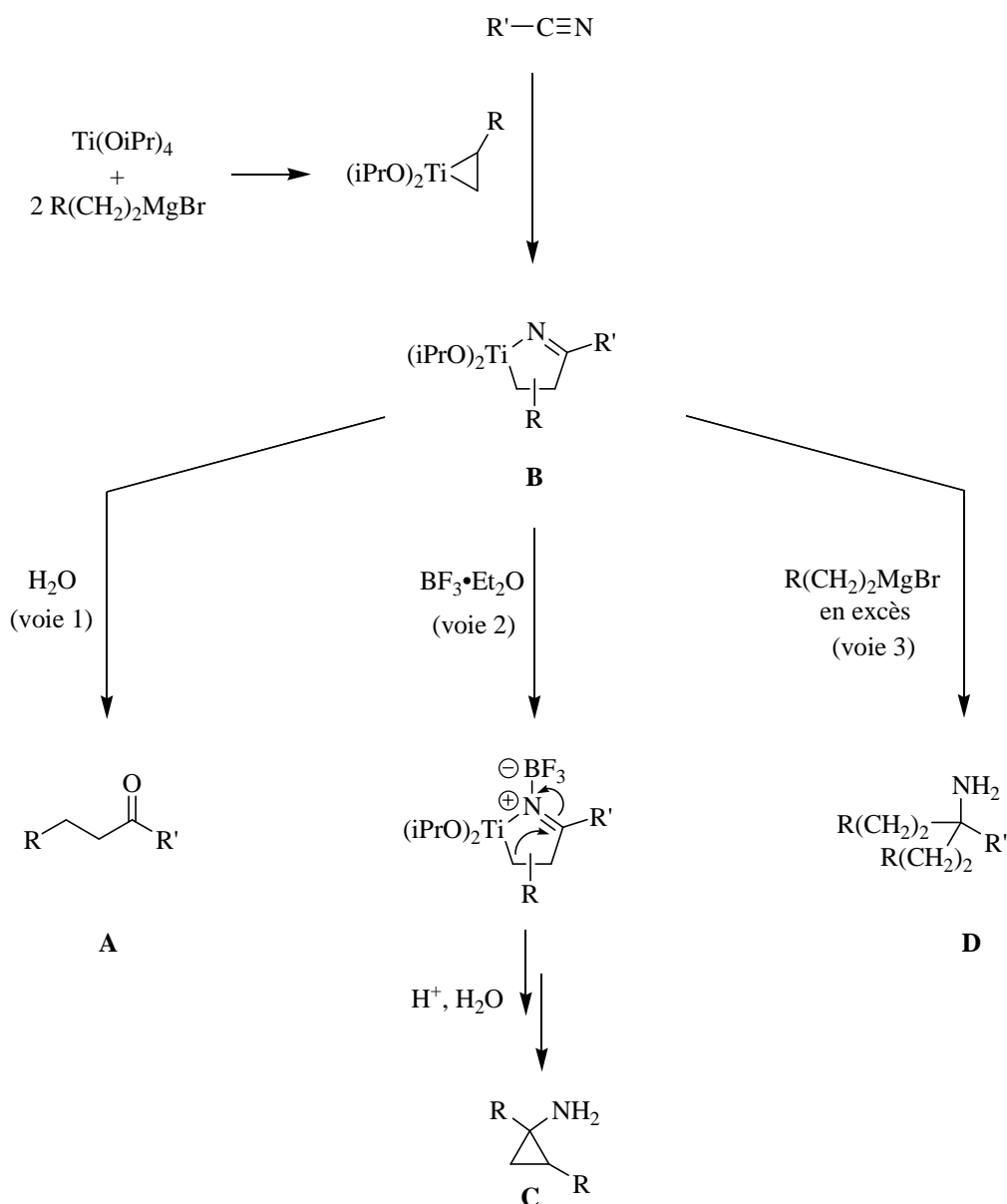


Schéma II-18

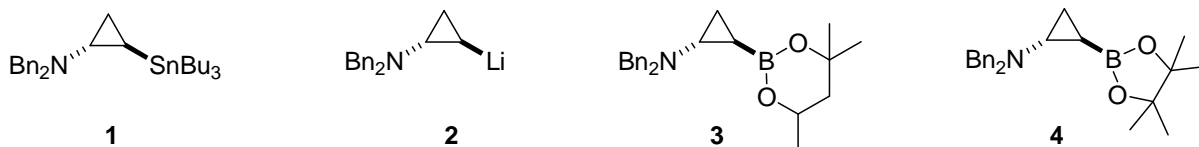
Dans un premier temps, le titanacyclopropane est formé *in situ* par addition de deux équivalents d'un dérivé de Grignard type $R(CH_2)_2MgX$ sur l'isopropoxytitan. Ensuite, il y a insertion de la triple liaison carbone/azote du nitrile au sein du complexe de titane pour former **B**. Cet azatitanacyclopentène, ainsi obtenu, ne peut ensuite évoluer efficacement que sous l'action d'un acide de Lewis (voie **C**) pour donner la cyclopropylamine primaire attendue. La cétone **A**, correspondant à l'hydrolyse du métallacycle **B**, est obtenue majoritairement si on n'ajoute pas d'acide de Lewis. L'utilisation d'un excès de réactif de Grignard conduit au produit **D** de double addition de l'organomagnésien sur la fonction nitrile.

II-2) Synthèse et réactivité de cyclopropylamines métallées.

Mon travail porte sur la synthèse de cyclopropylamines métallées et s'inscrit dans la continuité du travail effectué par Stefan Wiedemann¹⁸ dans le laboratoire du Pr. de Meijere. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre II-1, les cyclopropylamines sont des fragments intéressants car ils sont présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Pourtant, la réaction de synthèse de cyclopropylamines tertiaires à partir d'amides n'est pas fortement stéréosélective. Elle donne lieu à un mélange de diastéréoisomères dont les proportions varient en fonction des alcènes et des amides utilisés.

La synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées présente donc un intérêt synthétique considérable, car elle offre la possibilité de synthétiser des analogues de composés biologiquement actifs. Le travail qui est présenté dans ce chapitre s'inscrit dans ce cadre et vise à développer une méthode hautement *trans*-diastéréosélective de cyclopropanes 2-substitués.

Grace à la méthode de cyclopropanation des amides de de Meijere, il est possible de synthétiser la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine **1**. Cette synthèse sera présentée dans ce chapitre, ainsi que la synthèse de la *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine **2** obtenue à partir de cette cyclopropylamine **1** et que la synthèse des aminocyclopropane boronates **3** et **4**, obtenues par cyclopropanation de de Meijere.



II-2-1) *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine

II-2-1-1) Synthèse

¹⁸ Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631–635.

Les premières cyclopropylamines stannylées ont été synthétisées par l'équipe de Cha (Schéma II-19) le tributylvinyl étain et un amide réagissent en présence de chlorotriisopropoxytane et de chlorure de cyclopentylmagnésium pour donner la cyclopropylamine stannylée avec des rendements compris entre 48 et 71% en fonction du groupement R².¹⁹

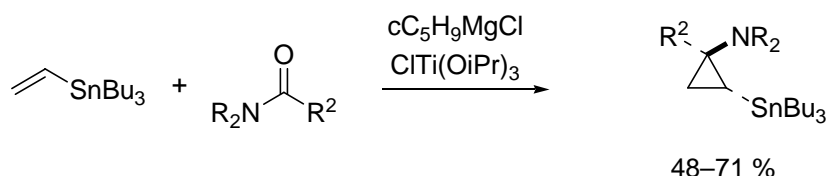


Schéma II-19

Cette synthèse a ensuite été optimisée par l'équipe de de Meijere (Schéma II-20).¹⁵ Dans cette réaction, le réactif de titane utilisé est le méthyl-triisopropoxytane et le réactif de Grignard utilisé est le bromure de cyclohexylmagnésium. Dans ces conditions réactionnelles, on obtient, à partir d'un formamide et du tributylvinyl étain une *N,N*-dialkyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité non commune pour ce genre de réactions.

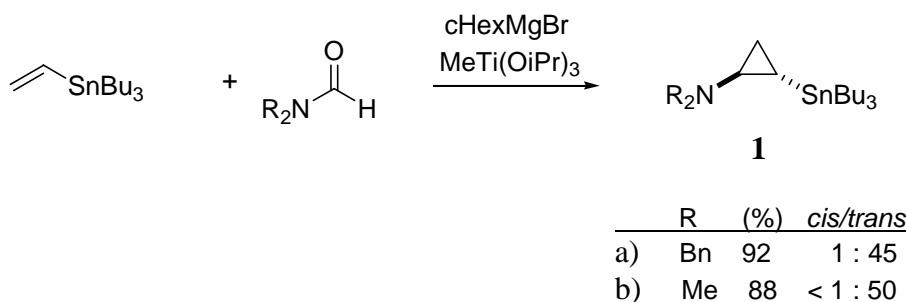


Schéma II-20

II-2-1-2) Réactivité

La réactivité des organostannanes permet d'anticiper la possibilité d'étendre cette chimie aux cyclopropanes.

¹⁹ Cho, S.Y.; Lee, J.; Lammi, R.K.; Cha, J.K. *J. Org. Chem.* **1998**, 62, 8235–8236.

De manière générale, le schéma II-21 donne une idée des possibilités d'application des cyclopropanes stannylés en synthèse organique : des réactions d'échange étain/métal (A), des réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition (B), et des réactions d'homocouplage oxydant (C).

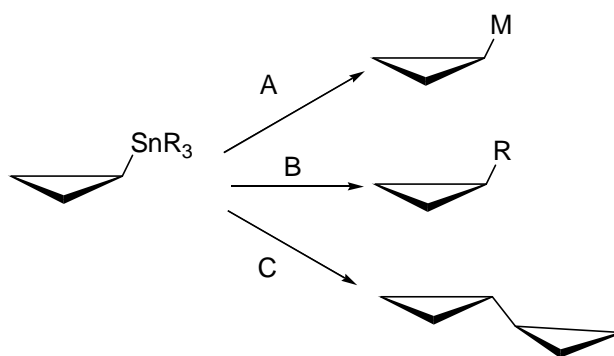


Schéma II-21

Il est connu que les cyclopropylstannanes peuvent être utilisés dans des couplages croisés catalysés par le palladium (couplages de Stille) : cette réaction représente une méthode intéressante pour greffer des fragments cyclopropanes sur des molécules complexes. Malheureusement, la plupart des exemples rapportés de couplages de Stille avec des cyclopropylstannanes présentent des rendements faibles. Les cyclopropanes stannylés possèdent une faible réactivité par rapport aux cyclopropanes borés qui sont connus pour réagir facilement dans des couplages croisés de Suzuki.²⁰

Dans des conditions de couplage particulières (Schéma II-22) : en présence d'acétate de palladium, d'iodure de cuivre (I), de triphénylarsine, et de chlorure de lithium, la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine réagit avec un aromatique iodé pour donner la cyclopropylamine substituée en *trans* par un groupement aromatique. Les rendements obtenus dans ces conditions opératoires s'échelonnent entre 49 et 67% en fonction de la substitution de l'aromatique iodé utilisé.¹⁸

²⁰ (a) Zhou, S.-M. ; Xia, L.-J. ; Tang, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845–2847. (b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194–9200. (c) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198–7199.

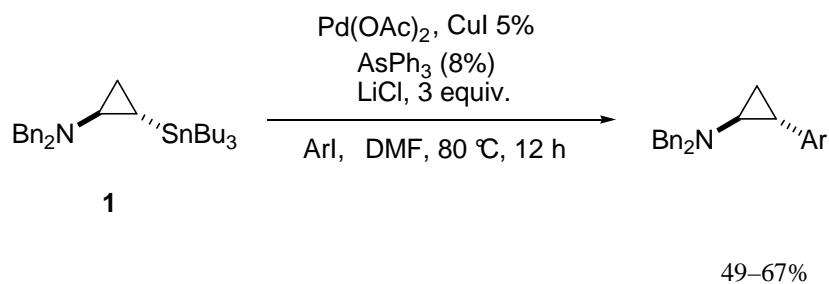


Schéma II-22

On peut noter que la stéréochimie est conservée lors de ce couplage, ce qui permet l'obtention de cyclopropylamines, substituées par un groupement aromatique en position 2, diastéréoisomériquement pures et de configuration *trans*.

Le travail qui m'a été confié lors de mon arrivée dans le laboratoire était d'exploiter les capacités réactionnelles de la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine, en particulier en l'utilisant dans des couplages de Stille avec des composés hétéroaromatiques halogénés.

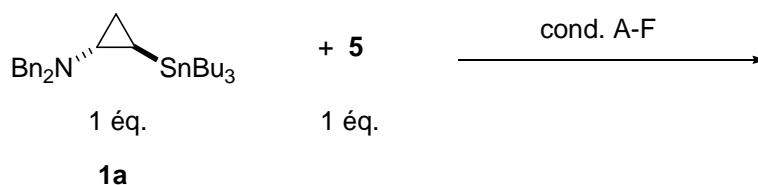


Schéma II-23

Les hétéroaromatiques **5** suivants furent testés pour ces couplages : le 2-iodothiophène, la 2-iodopyridine, la chloropyrimidine, et surtout la 3-iodopyridine en raison de son faible coût. Les conditions de couplages testés sont récapitulées ci-dessous (tableau 2). On peut constater que quelles que soient les conditions opératoires utilisées, le produit de couplage ne fut pas détecté.

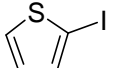
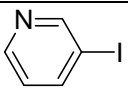
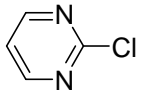
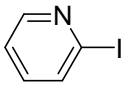
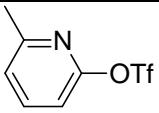
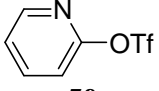
La réactivité de triflates fut elle aussi testée, c'est le cas de la 5-méthyl-2-triflatepyridine. Devant l'absence de réactivité de celle-ci, le 2-triflate pyridine qui devrait être légèrement plus réactif fut à son tour testé, malheureusement sans plus de succès.

Les spectres et les CCM des mélanges réactionnels avaient un aspect assez complexe, c'est pourquoi une chromatographie fut souvent nécessaire, afin de rechercher des traces de produit.

Deux situations furent fréquemment rencontrées lors de ces tentatives de couplage : soit une absence de réactivité, la RMN du mélange réactionnel après traitement présentant les signaux des réactifs, soit l'isolement après colonne chromatographique de dibenzylamine. Nous expliquerons la présence de cette dernière dans le chapitre 3.

Tableau 1

Couplages de Stille entre le (dialkylaminocyclopropyl)stannane **1a** et des composés hétéroaromatiques.

Hétéroaromatique 5	conditions	Résultat, produit isolé
 5a	A	HNBn ₂
 5b	A B C D E	HNBn ₂ pas de réaction pas de réaction pas de réaction HNBn ₂
 5c	A B	pas de réaction
 5d	A B	
 5e	A F G	pas de réaction (après 2j.) pas de réaction pas de réaction
 5f	H	pas de réaction

A : 10 mol% Pd(OAc)₂, CuI 5%, AsPh₃ 8%, LiCl 3 équiv., DMF, 80 °C

B : 10 mol% Pd(OAc)₂, CuI 5 %, AsPh₃ 8 %, LiCl 3 équiv., DMA, 80 °C

C : 10 mol% Pd₂(dba)₃CHCl₃, 20 mol% TFP, 10 mol% CuI, DMF, 80 °C

D : Pd(OAc)₂, CuI 5%, 5mL NMP, 80 °C

E : (i) CuI 5%, 5mL NMP 80 °C, (ii) Pd₂(dba)₃CHCl₃ 80 °C

F : 10 mol% Pd₂(dba)₃CHCl₃, 10 mol% CuI, LiCl 3 équiv., NMP, 80 °C

G : 10 mol % Pd₂(dba)₃CHCl₃, AsPh₃ 8%, 10 mol% CuI, DMF, 80 °C

H : LiCl (6 mmol) séché à la flamme sous vide, 0.1 mmol Pd(PPh₃)₄, CuCl (5 mmol), DMSO.

Les couplages avec les hétéroaromatiques furent donc un échec dont l'explication sera donnée dans le chapitre 3.

Des réactions d'homocouplage qui auraient permis de coupler deux cyclopropanes entre eux furent aussi tentées. Ces couplages oxydants s'effectuent généralement en présence d'air, l'oxygène étant nécessaire à ces réactions et sont catalysés par le palladium. Différentes conditions opératoires furent envisagées (schéma II-24), pourtant aucune ne fournit le produit attendu.

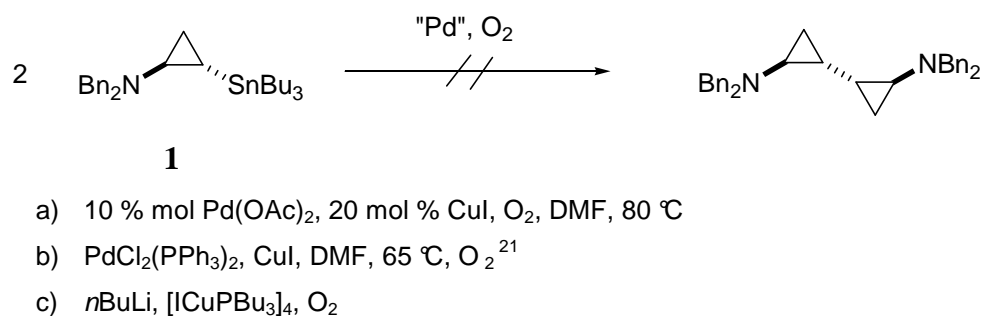


Schéma II-24

Devant l'absence de résultats positifs lors des couplages de Stille, nous avons tenté un couplage de Négishi.²²

Dans cette réaction, l'organostannane doit subir, en présence de *n*BuLi, un échange étain/lithium, puis un échange lithium/zinc. Cette organozincique réagit en présence de palladium catalytique avec les aromatiques ou des alcènes halogénés pour donner le produit de couplage identique au produit de couplage de la réaction de Stille (schéma II-25).

²¹ Itoh, J.; Emoto, S.; Kondo, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5225–5232.

²² Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5075–5078.

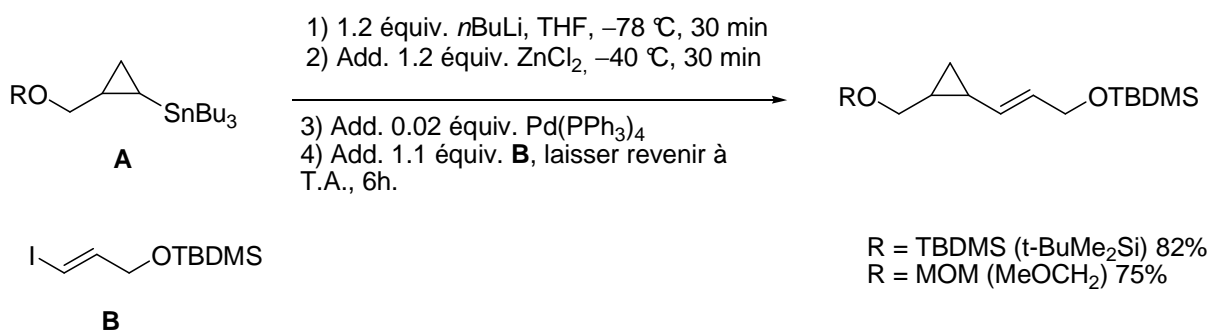


Schéma II-25

Cette fois encore, cette réaction fut un échec car le produit de couplage ne fut pas isolé. En revanche, le produit de déstannylation **6** fut isolée par chromatographie, puis identifié par RMN (schéma II-26). Ce produit **6** était la preuve que la première étape de la réaction, c'est-à-dire l'échange étain/lithium, avait eu lieu.

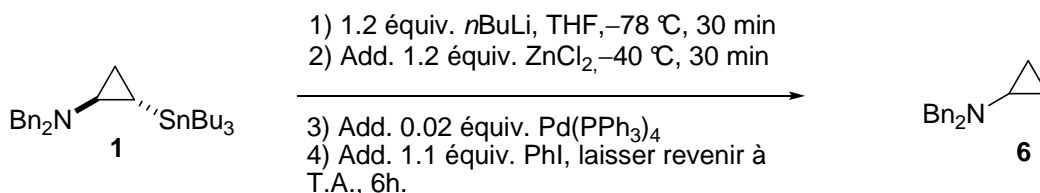


Schéma II-26

Cette découverte a permis d'envisager de nouvelles possibilités réactionnelles pour notre *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine. En effet, la réactivité d'un organolithien est très différente de celle d'un organostannane. Dans le paragraphe suivant, nous exploiterons donc la réactivité de la *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine.

II-2-2) *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine.

La réaction d'échange étain-lithium est l'utilisation la plus fréquente des cyclopropanes stannylés (cf. chapitre I). Les cyclopropanes stannylés réagissent avec un alkyle lithium pour donner après un échange étain/lithium le cyclopropane lithié correspondant (Schéma II-27).²³

²³ Rubina, M.; Gevorgyan, V. ; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3129–3159.

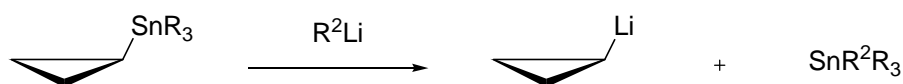


Schéma II-27

La transmétallation en présence d'organolithiens s'effectue à très basse température (jusqu'à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$) avec une rétention de configuration. Le cyclopropane lithié résultant est de configuration stable jusqu'à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. En revanche, il peut y avoir épimérisation à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ si le cyclopropane possède un groupe directeur en position *trans* (Schéma II-28).²⁴

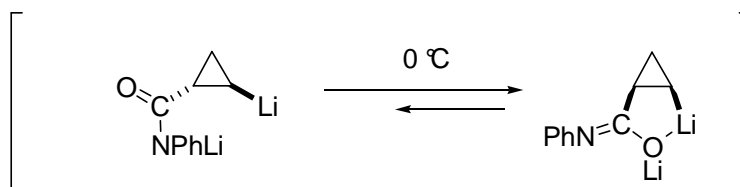


Schéma II-28

Nous avons constaté qu'il est possible de transmétaller (Sn / Li) la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine **1**. Ce chapitre a pour objectif de trouver les conditions optimales pour cette transmétallation, d'étudier la stabilité configurationnelle de la cyclopropylamine lithiée **2**, puis d'exploiter la réactivité de cette dernière.

II-2-2-1) Synthèse

Nous avons donc une cyclopropylamine lithiée dont nous souhaitons connaître la stabilité configurationnelle en fonction de la température. Nous avons procédé à la transmétallation étain/lithium pour générer la cyclopropylamine lithiée. Dans le cas de la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine **1**, la réaction d'échange étain/lithium se fait à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 1 h. Il est cependant possible de diminuer le temps de réaction en effectuant la réaction à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$: dans ces conditions, on obtient la *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine en 30 min. Cette dernière était par la suite soumise à différentes températures, puis l'ajout d'iodométhane conduisit par substitution nucléophile à l'obtention du composé **7** (schéma II-29).

²⁴ Tanaka, K.; Minami, K.; Funaki, I.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2727–2730.

L'intérêt de cette étude était de déterminer si la *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine pouvait subir une épimérisation lorsque la température augmentait. Si l'on augmente la température, nous n'observons pas l'isomère *cis* : il n'y a donc pas d'épimérisation, mais une baisse significative du rendement de l'isomère *trans*.

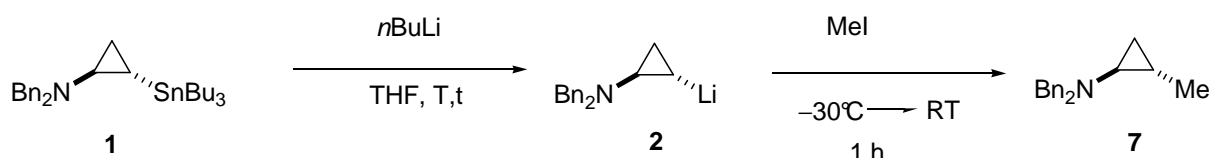


Schéma II-29

Les résultats de ces expériences sont répertoriés dans le tableau 2. Quelle que soit la température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à $25\text{ }^\circ\text{C}$, on constate que l'organolithien ne subit pas d'épimérisation. En effet, après addition de l'électrophile, seul l'isomère *trans* fut isolé. En revanche, on assiste à une diminution du rendement lorsque l'on laisse l'organolithien à une température supérieure à $-30\text{ }^\circ\text{C}$.

Tableau 2

Dans un premier temps, la réaction de transmétalement est effectuée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (1), puis à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (2), pour les deux dernières réactions (3 et 4), la réaction d'échange étain/lithium est réalisée à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, puis la solution est remontée respectivement à $0\text{ }^\circ\text{C}$ (3) et à $25\text{ }^\circ\text{C}$ (4) pendant 30 min. L'iodométhane est ensuite ajouté à chaque mélange réactionnel

Temperature $^\circ\text{C}$	Temps de réaction t (min)	Rendements 7 (%)
1) -78	60	89
2) -30	30	89
3) 0	30	57
4) 25	30	45

On peut donc conclure que les conditions optimales de synthèse de cyclopropylamine lithiée sont une température de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ et un temps de réaction pour l'échange étain/lithium de 30 minutes.

II-2-2-2) Réactivité

La cyclopropylamine lithiée réagit avec différents électrophiles pour donner les *trans*-aminocyclopropanes correspondants. On peut ainsi effectuer des additions nucléophiles sur des composés insaturés (carbonyles, imines), ou des substitutions nucléophiles sur des sulfures ou sur l'iodométhane. Les additions s'effectuent de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ alors que pour les substitutions (ainsi que dans le cas de la réaction avec le paraformaldéhyde), la température peut atteindre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

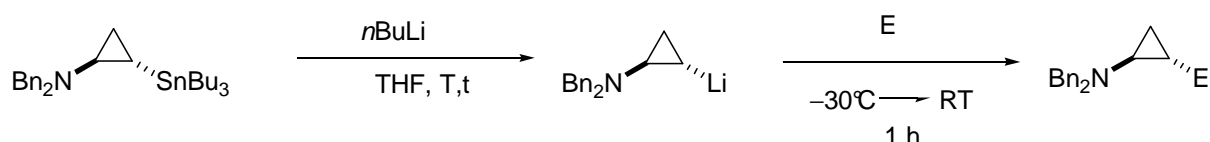


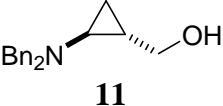
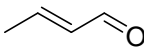
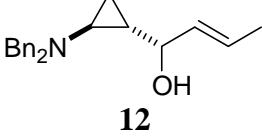
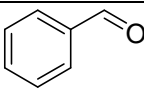
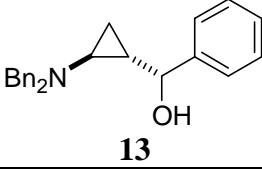
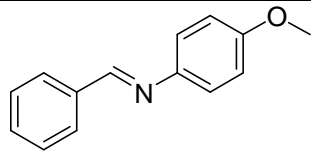
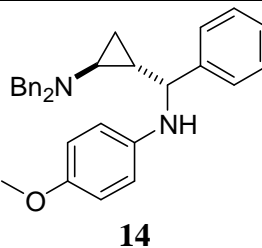
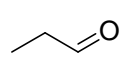
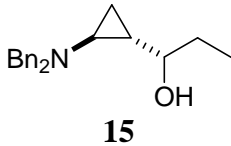

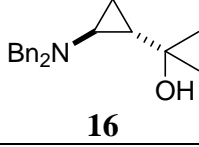
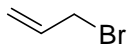
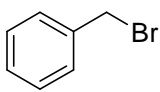
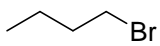
Schéma II-30

Les cyclopropylamines suivantes furent obtenues de par cette méthode :

Tableau 2

Synthèse de cyclopropylamines substituées par addition de la *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine sur différents électrophiles.

électrophile	Produit	rendement (d.r.)
H ₂ O	 6	92
MeI	 7	89
PhSSPh	 8	70
MeSSMe	 9	71
(Me) ₃ SiCl	 10	65

(HCO) _n	 11	69
	 12	84 (50 : 50)
	 13	76 (50 : 50)
	 14	88 (65 : 35)
	 15	69 (50 : 50)
	 16	63
	Dégradation de la cyclopropylamine	
	Dégradation de la Cyclopropylamine	
	Dégradation de la cyclopropylamine	

Cette approche permet donc d'obtenir une grande variété de cyclopropylamines substituées en *trans* et diastéréoisomériquement pures, qui sont difficilement accessibles par d'autres voies, et nécessitent la séparation de diastéréoisomères.

En revanche, la cyclopropylamine lithiée ne réagit pas directement avec un halogénure d'alkyle, le bromure d'allyle ou encore le bromure de benzyle.

Pour remédier à ce problème dans le cas du bromure d'allyle, nous avons envisagé une seconde transmétallation avec du cuivre. En effet, les organocuprates sont connus pour réagir efficacement avec le bromure d'allyle. Avant l'ajout du bromure d'allyle, l'introduction d'un équivalent d'iodure de cuivre (I) a permis l'obtention de la cyclopropylamine allylée sous la forme exclusivement *trans* (schéma II-31).

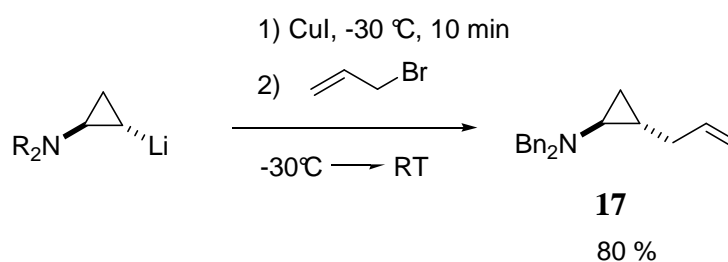


Schéma II-31

Dans le cas des substitutions, il est fréquent dans la littérature d'ajouter du HMPA au mélange réactionnel pour faciliter la substitution en augmentant la nucléophilie du cyclopropane lithié (cf. chapitre I).

Dans le cas du bromure d'alkyle, c'est donc l'introduction d'un équivalent de HMPA avant l'ajout de l'électrophile qui a conduit au *trans*-aminocyclopropane alkylé (Schéma II-32).

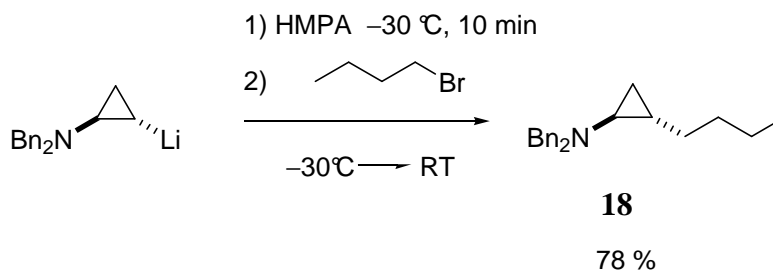


Schéma II-32

L'ensemble de ces résultats fit l'objet d'une publication en 2006.²⁵

Comparons l'intérêt de cette méthode par rapport aux méthodes existantes pour la synthèse de composés analogues. Nous prendrons deux exemples, la cyclopropylamine soufrée et la cyclopropylamine méthylée.

²⁵ Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synlett*. **2006**, 18, 3164–3166.

Dans le cas de la cyclopropylamine soufrée, nous avons tenté la cyclopropanation de de Meijere par échange de ligand à partir de vinylphénylsulfide et de la dibenzylformamide (Schéma II-33). Cette réaction ne donna pas le produit attendu mais un polymère.

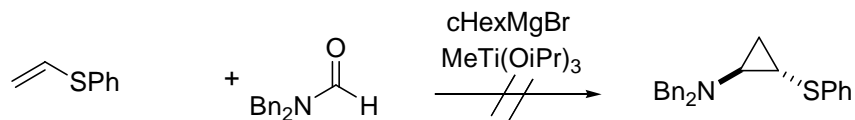


Schéma II-33

Le caractère stabilisateur du soufre pour les carbanions en position α probablement facilité l'addition du réactif de Grignard sur la double liaison.

Notre synthèse de la cyclopropylamine soufrée est donc une synthèse efficace et qui donne produit uniquement l'isomère *trans*.

Prenons maintenant le cas de la cyclopropylamine méthylée. La réaction de cyclopropanation de de Meijere permet cette fois-ci d'obtenir le produit désiré (schéma II-34). Pourtant, on remarque que cette réaction fournit un mélange d'isomères *cis* et *trans* en proportions 1 : 1 qu'il faut par la suite séparer. Encore une fois la méthode présentée dans ce chapitre est plus efficace car elle permet d'obtenir exclusivement l'isomère *trans*.

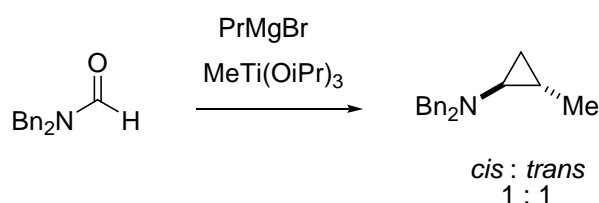


Schéma II-34

Exemple d'exploitation de cette méthode pour l'obtention de méthylène cyclopropane substitué par un atome d'azote.

La synthèse des composés présentés tableau 2 est par ailleurs intéressante car certains composés formés permettent de nouvelles fonctionnalisations de la cyclopropylamine. C'est le cas de la cyclopropylamine soufrée.

En effet, en 2004, A. M. Martin Castro et al ont publié la synthèse de méthylèncyclopropanes substitués à partir de cyclopropanes porteurs de la fonction sulfone (Schéma II-35).²⁶

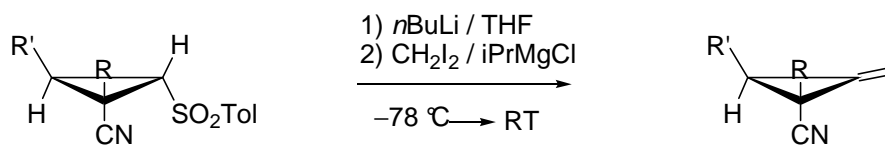


Schéma II-35

L'idée était donc d'oxyder la fonction sulfure en sulfone, puis d'effectuer la réaction ci-dessus afin d'obtenir le méthylèncyclopropane porteur d'une fonction amine sur le cycle (Schéma II-36).

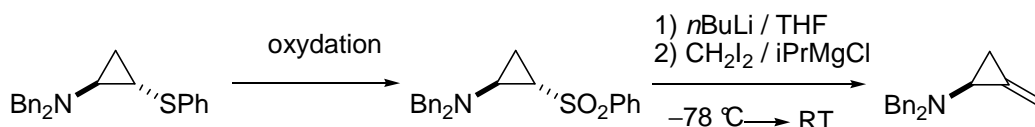


Schéma II-36

L'aminocyclopropane soufré a donc été oxydé en présence d'eau oxygénée dans de l'acide acétique. Malheureusement, le produit d'oxydation ne fut pas isolé et l'on pu détecter de la dibenzylamine dans le brut réactionnel. Ce phénomène avait déjà été observé et décrit en 1972 par R. H. Rynbrandt.²⁷ Le caractère donneur de l'amine et le caractère accepteur de la sulfone confèrent au cyclopropane une certaine instabilité. De tels cyclopropanes sont appelés « cyclopropanes push-pull » ou « cyclopropanes donneur-accepteur ». (cf. Chap. III)

Mécanisme proposé :

²⁶ Ruano, J. L. G.; Alonso de Diego, S. A.; Martín, M. R.; Torrente, E.; Castro A. M. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4945–4948.

²⁷ Rynbrandt, R. H.; Dutton, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1937–1940.

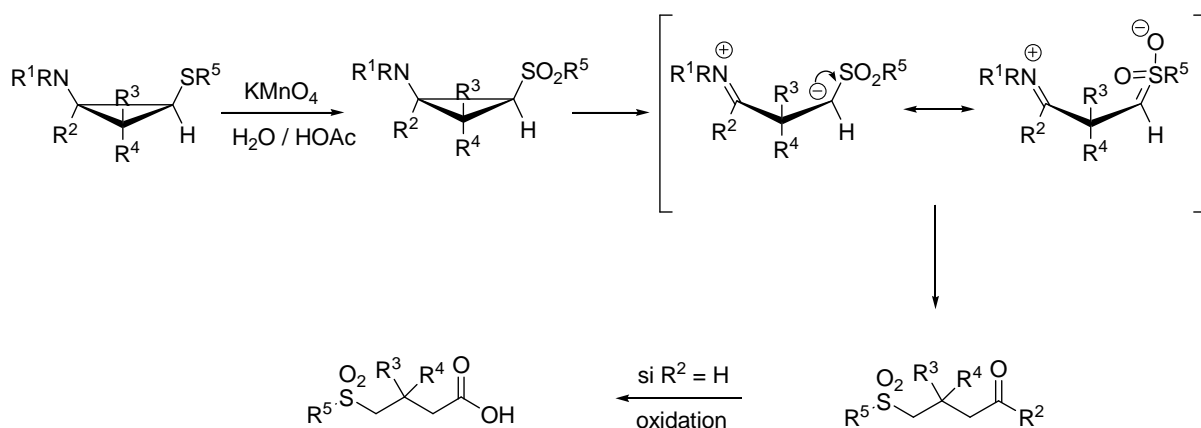


Schéma II-37

Pour résoudre ce problème, il faut supprimer le caractère donneur de l'azote par exemple en transformant l'amine en amide ou en carbamate.

En 1968, Shafi'ee and Hite décrivent une réaction utilisant du chlorure de carbamoyle et permettant de substituer directement un groupe protecteur benzyle par un groupe carbamate (Schéma II-38).²⁸

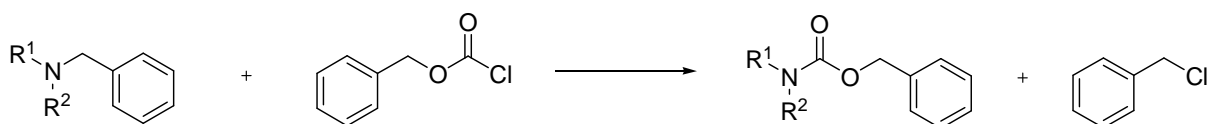


Schéma II-38

Le mécanisme proposé est le suivant :

²⁸ Shafi'ee, A.; Hite, G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3435-3440.

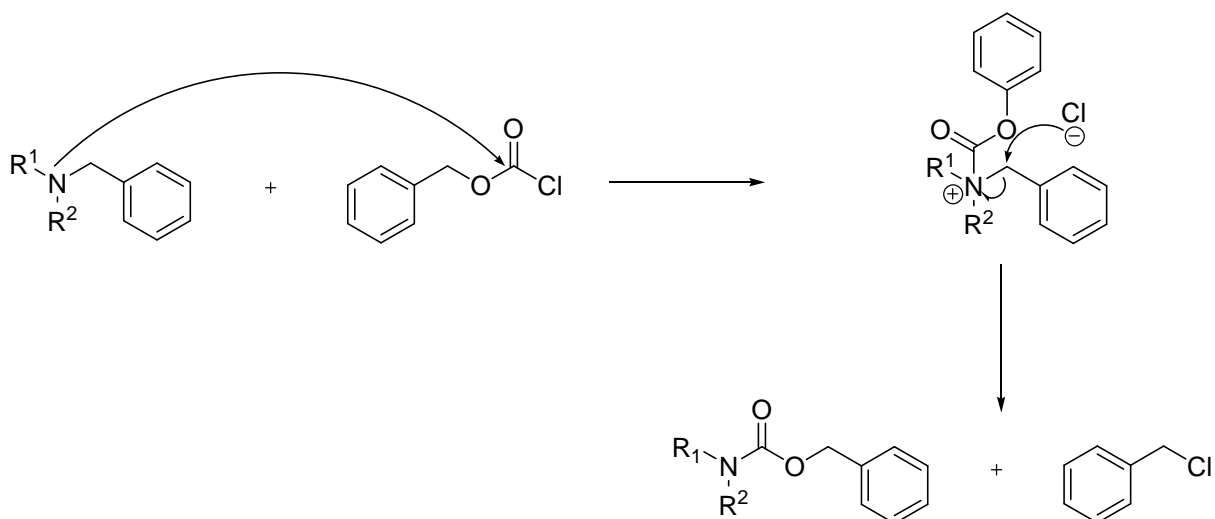


Schéma II–39

Cette réaction serait une bonne solution pour transformer notre fonction amine au caractère donneur en fonction carbamate. N'ayant pas été décrite dans le cas de dibenzylamines, une mise au point des conditions opératoires s'est imposée. Finalement, il s'est avéré que la réaction est totale en une nuit à 60 °C, que la cyclopropylamine soit stannylée ou soufrée et les rendements obtenus sont très bons (Schéma II–40).

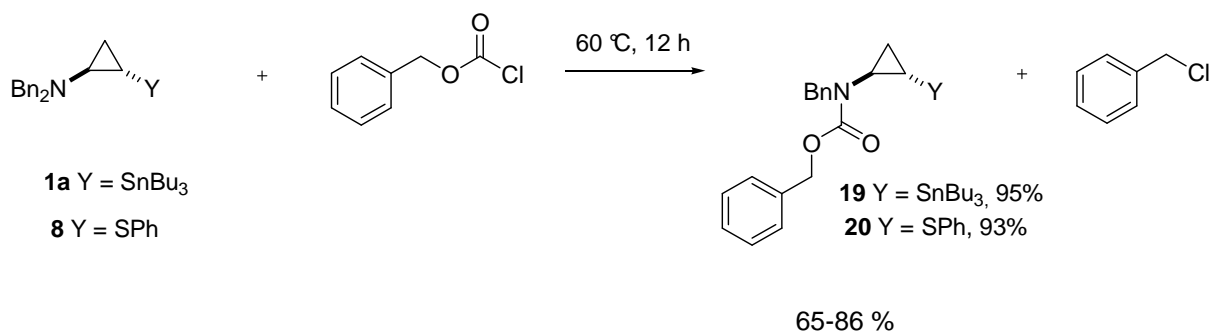


Schéma II–40

Dans ces conditions, il fut donc possible de procéder à l'oxydation du soufre tout en évitant la dégradation du cyclopropane (Schéma II–41) et cette réaction s'est avérée quantitative.

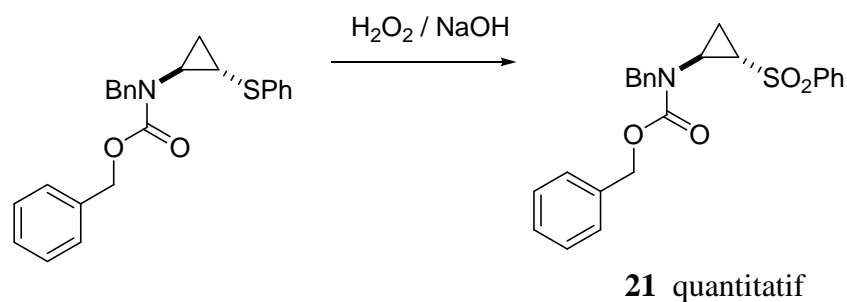


Schéma II-41

La sulfone obtenue conduit ensuite facilement au méthylèncyclopropane porteur de l'atome d'azote (Schéma II-42).

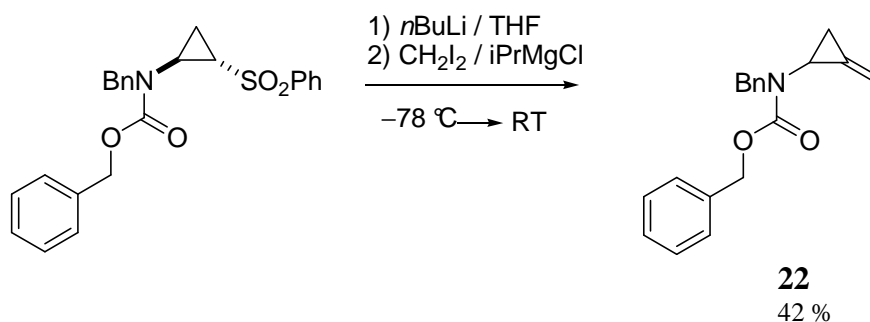


Schéma II-42

Cette méthode représente un moyen d'accès efficace au composé présenté.

II-2-3) 2-Aminocyclopropaneboronates.

II-2-3-1) Synthèse

Lorsque nous avons effectué les premiers essais de synthèse de cyclopropylamine borée, aucune publication ne relatait la synthèse d'une telle molécule. Récemment pourtant, une synthèse de cyclopropylamide borée fut récemment présentée par le groupe de Pietruszka.²⁹ Cette synthèse présente l'avantage d'être énantiosélective, mais elle est en revanche indirecte et laborieuse.

²⁹ Hohn, E. ; Pietruszka, J. ; Solduga, G. *Synlett* **2006**, 1531-1534.

Nous avons donc tenté des essais de synthèse directe de cyclopropylamine borée par la réaction de de Meijere à partir d'un amide et un d'ester vinylboronique, par voie d'échange de ligand.

Les premières tentatives, à température ambiante et dans les mêmes conditions opératoires que pour la synthèse de la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine **1a** furent assez déconcertantes. Le spectre du brut réactionnel était assez confus, même si la réaction semblait avoir eu lieu.

Malheureusement, les tentatives de purification s'avèrent vaines, la *Trans-N,N*-dibenzyl-2-(4,4,6-triméthyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)cyclopropylamine, comme la *Trans-N,N*-dibenzyl-2-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)cyclopropylamine se dégradent lors de la chromatographie sur silice. Les tentatives de purification par colonne de florisile furent aussi infructueuses.

Lorsque la réaction est effectuée, non plus à TA, mais à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF, avec le tétraisopropoxytitané et le bromure d'isopropyle magnésium comme précurseurs du titanacycle, le spectre RMN ^1H du mélange réactionnel est beaucoup plus propre, et les produits **3** et **4** sont facilement discernables.

Enfin, une colonne rapide sur alumine neutre a permis d'isoler les composés **3** et **4** avec des rendements respectifs de 65 et 69% (Schéma II-43).

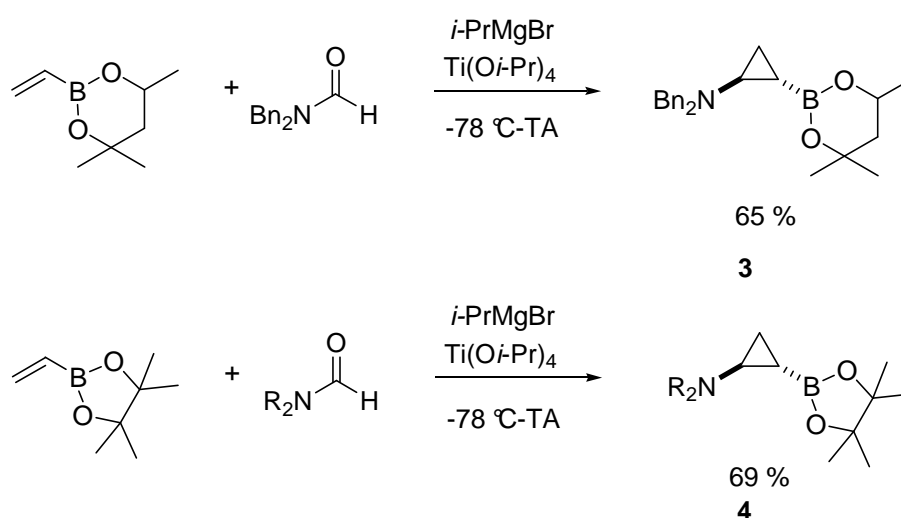


Schéma II-43

II-2-3-2) Réactivité

La cyclopropylamine borée offre elle aussi de nombreuses possibilités en sythèse organique.

La réaction la plus classique avec les boronates est l'oxydation. Nous avons donc expérimenté cette réaction avec les composés **3** et **4**, et les meilleurs résultats furent obtenus en utilisant un mélange de soude et d'eau oxygénée comme conditions opératoires (schéma II-44).

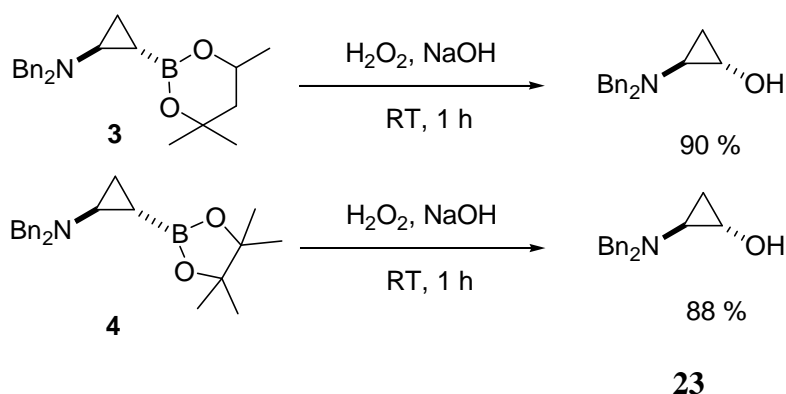
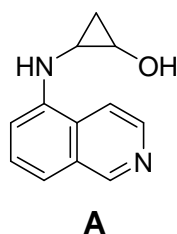


Schéma II-44

Le composé **23** ainsi généré est une molécule intéressante car le cyclopropane est doublement fonctionnalisé par une fonction amine et par une fonction alcool. De telles molécules peuvent présenter une activité biologique. Par exemple, la molécule **A** présentée ci-dessous présente une activité antifilariale contre l'*acanthocheilonema vitae*.³⁰ Une maladie filariale est une maladie provoquée par des vers, comme le paludisme. De telles maladies sont très répandues en Afrique. La molécule **A** présente est donc un antidote contre l'infection de ces vers.



³⁰ Srivastava, S. K.; Chauhan, P. M. S.; Agarwal, S. K.; Bhaduri, A. P.; Singh, S. N.; et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 22, 2623–2628.

Nous aussi avons tenté des couplages de Suzuki entre le *Trans-N,N*-dibenzyl-2-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)cyclopropylamine et l'iodobenzène. Malheureusement, jusqu'à présent il n'a pas été possible d'isoler le produit de couplage (Schéma II-45).

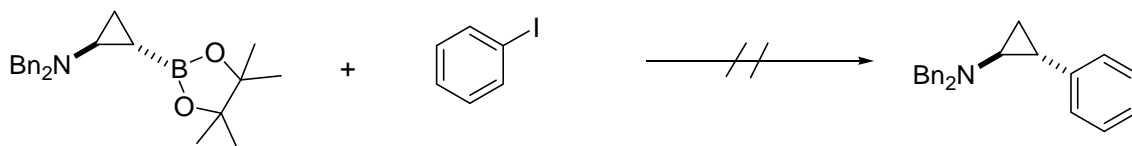


Schéma II-45

Conclusion

Nous avons synthétisé une nouvelle cyclopropylamine métallée, la *N,N*-dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine, en effectuant une transmétallation étain/lithium sur la cyclopropylamine stannylée en deuxième position.

De nombreux aminocyclopropanes substitués en deuxième position et de configuration *trans* ont ainsi pu être préparés par réaction de la cyclopropylamine lithiée sur différents électrophiles.

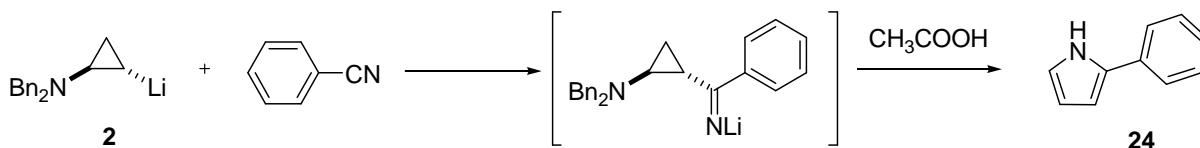
De plus, une nouvelle cyclopropylamine substituée par un atome de bore en deuxième position, et de configuration *trans* a été synthétisée en une étape par réaction de Meijere entre un vinylboronate, la *N,N*-Dibenzylformamide et le bromure d'isopropylmagnésium, en présence de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. L'oxydation de ce nouveau composé conduit à l'obtention d'un cyclopropane doublement fonctionnalisé et de configuration *trans*. D'autres possibilités réactionnelles sont envisageables pour ce composé, mais elles n'ont pas encore été exploitées.

Chapitre III : Synthèse de pyrroles-2-substituées

Introduction

Dans ce chapitre, nous allons transformer la cyclopropylamine lithiée **2** présentée dans le chapitre précédent en cyclopropylamine possédant des propriétés "donneur-accepteur" ("push-pull" en anglais). Ce cyclopropane donneur-accepteur sera l'intermédiaire clé dans une nouvelle synthèse de pyrroles-2-substitués, et en particulier de 2-arylpyrroles.

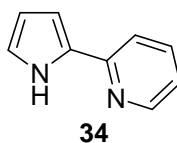
Dans un premier temps, nous présenterons l'intérêt des 2-arylpyrroles, ainsi que les principales méthodes de synthèse déjà répertoriées. Dans un second temps, nous évoquerons la chimie des cyclopropanes donneur-accepteur, leurs préparations et leurs applications à la synthèse de cycles à cinq chaînons. Enfin, le cœur de ce chapitre sera consacré à la synthèse d'un nouvel aminocyclopropane donneur-accepteur, formé par une addition de la cyclopropylamine lithiée **2** sur une molécule porteuse d'une fonction nitrile suivie d'une protonation. L'aminocyclopropane donneur-accepteur ainsi généré est instable et conduira à la formation in situ d'un pyrrole-2-substitué.



III-1) Généralités sur les 2-arylpyrroles.

III-1-1) Intérêt thérapeutique des 2-arylpyrroles.

Les 2-arylpyrroles, qui présentent de nombreuses propriétés thérapeutiques, ne sont malheureusement pas toujours simples d'accès. Par exemple, le 2-pyrrolo-2-yle pyridine **35**, synthétisée dans ce chapitre, est un inhibiteur de la prolyl-4-hydroxylase.¹



¹ Dowell, R. I.; Hales, N. H.; Tucker, H. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1993**, *6*, 513–516.

Cette enzyme est une enzyme intracellulaire qui intervient dans une des étapes de la biosynthèse de collagène chez les humains, de la transcription des gènes à la maturation extracellulaire des fibrilles. L'inhibiteur de cette enzyme possède donc une activité antifibrosante, qui pourrait servir à combattre la fibrose hépatique. Certains de ces inhibiteurs sont en phase de test chez l'animal.

De même, certaines 2-arylpyrroles ont démontré leurs activités d'inhibiteurs de lipoxgénases humaines, groupes d'enzymes dont certaines sont responsables de maladies comme l'asthme ou le cancer.²

III-1-2) Méthodes de synthèse des 2-arylpyrroles.

Il existe différentes synthèses de pyrroles 2-substitués. En revanche, la synthèse de 2-arylpyrrole, dont l'intérêt thérapeutique a été démontré ci-dessus, n'est pas triviale. Nous présenterons dans ce paragraphe les principales méthodes répertoriées.

En 1981, un intermédiaire instable est présenté dans la synthèse de 2-arylpyrrole (schéma III-1).³ Il s'agit de 2-hydroxy-5-aryl-pyrroline **B**, qui est synthétisée à partir de l'oxazoline **A**. En présence de source de proton, la molécule **B** subit une déshydratation qui conduit à l'aromatisation de la molécule, et donc à la formation de 2-arylpyrrole **C**.

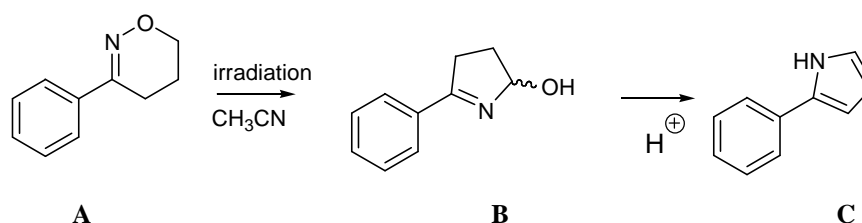


Schéma III-1

En 1989, une synthèse de 2-arylpyrrole mettant en jeu un intermédiaire oxazine est présentée (schéma III-2).⁴ Différentes fragmentations de l'oxazine conduisent à des réarrangements entraînant la formation de 2-arylpyrroles. Les auteurs n'ont pas isolé d'intermédiaire réactionnel, le mécanisme de cette réaction n'est donc pas clairement établi. Les

² Ohri, R. V.; Radosevich A. T.; Hrovat, J.; Musich, C.; Huang, D.; Holman, T. R.; Toste, F. D. *Org. Lett* **2005**, 7, 2501–2504.

³ Hiroshi, S.; Toshio, M. *Chem.Lett.* **1981**, 1561–1564.

⁴ Ellames, G. J.; Hewkin, C. T.; Jackson, F. W.; Smith, D. I.; Standen, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3471–3472.

fragmentations présentées dans le schéma ci-dessous sont des propositions mécanistiques probables. On peut constater que le rendement de cette réaction est plutôt faible (44%).

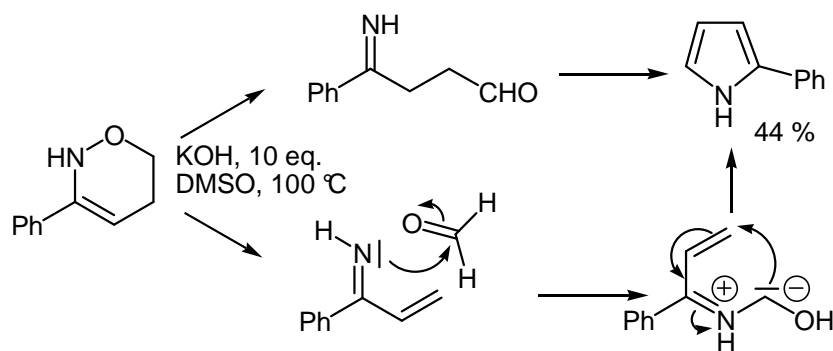


Schéma III-2

La même année, le groupe de Fukuyama propose une synthèse de 2-phénylpyrrole à partir d'un réarrangement de cyclopropylamine-1-cétimine (schéma III-3).⁵ Le rendement de cette synthèse est seulement de 51%.

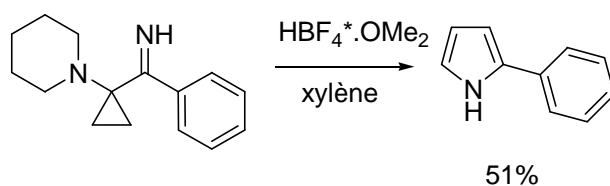


Schéma III-3

Les 3,5-dihydro-1,2-dioxines **A** peuvent être transformés en composés, 1,4-dicarbonylés **B** par l'action d'une amine basique, via un réarrangement de Kornblum de la Mare (schéma III-4).⁶ De plus, les 3,5-dihydro-1,2-dioxines **A** sont synthétisés à partir de diènes facilement accessibles par oxydation en présence d'oxygène et de photosensibilisants. Les composés dicarbonylés **B** conduisent, par couplage avec des sulfures, de l'ammoniac ou des amines primaires, aux thiophènes **C** et aux pyrroles **D**.

⁵ Wasserman, H. H.; Dion, R. P.; Fukuyama, J. M. *Heterocycles* **1989**, 28, 629-631.

⁶ Hewton, C. E.; Kimber, M. C.; Taylor, D. K.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3199-3202.

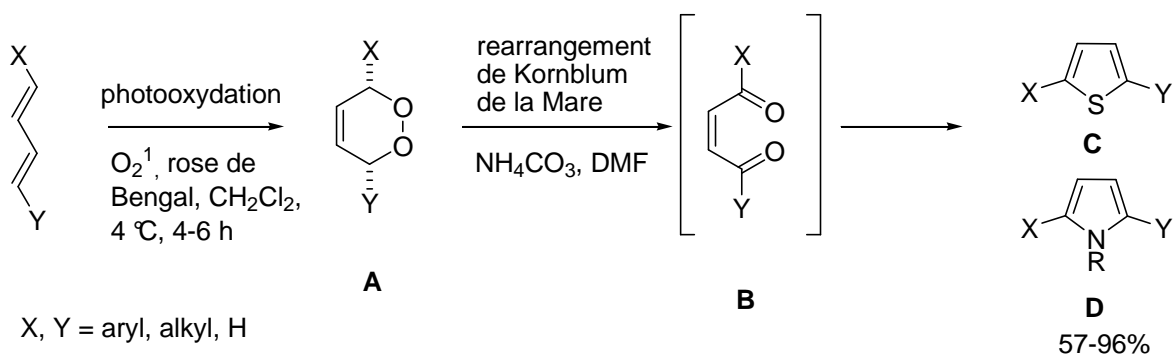


Schéma III-4

La cyclopropyldiamine **A** réagit avec le benzaldéhyde pour donner l'immine **B**.⁷ Celle-ci, relativement instable en raison du caractère donneur-accepteur du cyclopropane, va subir une ouverture de cycle pour donner la molécule **C**, dont la charge négative est stabilisée par mésomérie. Cette dernière va alors subir successivement une cyclisation et une aromatisation pour conduire au 2-phénylpyrrole **D**, obtenue avec un rendement de 64%.

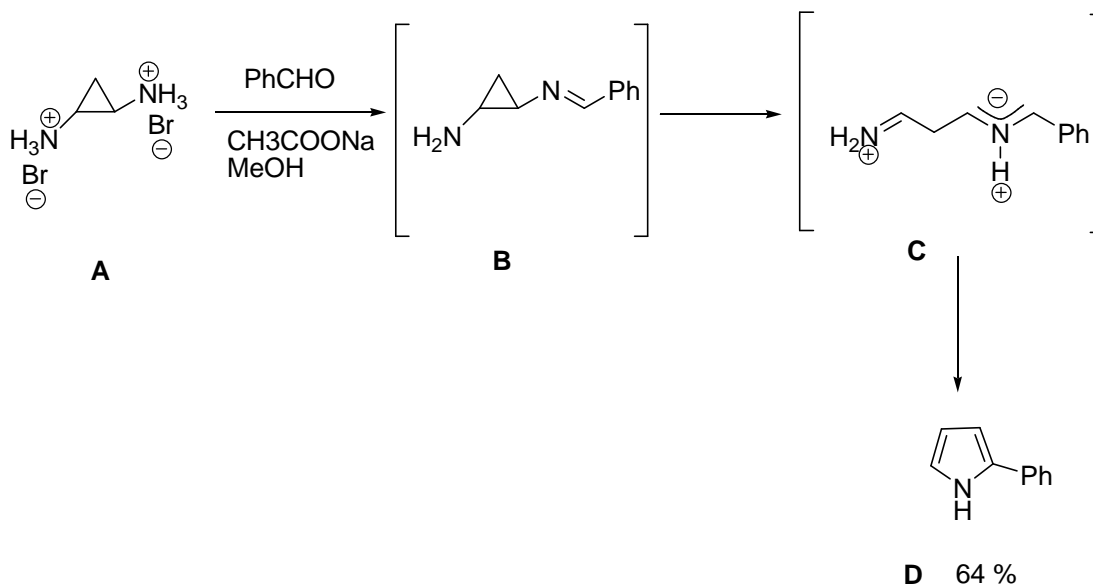


Schéma III-5

⁷ Von der Saal, W.; Reinhardt, R.; Stawitz, J.; Quast, H. *Eur. J. Org. Chem* **1998**, 8, 1645-1652.

III-2) Bibliographie sur les cyclopropanes donneurs-accepteurs : Synthèse et applications pour la préparation de cycles à cinq chaînons.

III-2-1) Synthèse de cyclopropanes donneurs-accepteurs.

Les méthodes de préparation et la réactivité des cyclopropanes donneurs accepteurs ont été largement décrites.^{8,9}

Les cyclopropanes donneurs accepteurs réagissent principalement en tant que dipôle-1,3, généralement généré par addition d'un acide de Lewis. En effet, dans ces conditions, le cyclopropane doublement activé subit formellement un réarrangement pour donner un intermédiaire 1,3 zwitterionique qui peut être considéré comme l'équivalent d'un dipôle-1,3 (schéma III-6).

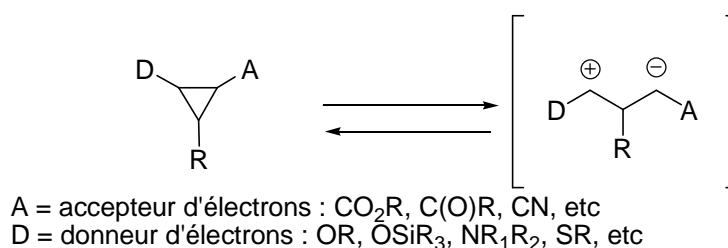


Schéma III-6

Les cyclopropanes donneurs-accepteurs exploités jusqu'à présent sont surtout les cyclopropanes porteurs d'un atome d'oxygène dans le groupe donneur (alcool ou éther). Le groupe accepteur est quant à lui généralement un groupement carbonyle.

Les cyclopropanes donneurs accepteurs dont le groupe donneur est une amine furent moins exploités mais ils offrent eux aussi d'intéressantes propriétés chimiques. Nous évoquerons donc leur synthèse dans ce chapitre. Dans la revue de Reiser,¹⁰ la réactivité et la synthèse des acides 2-aminocyclopropane carboxyliques fut présentée.

⁸ (a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196. (b) von Angerer, S. In de Meijere, A. Ed.; *Carbocyclic Three- and Four-membered Ring compounds. Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; Verlag: New York, 1997; Vol. E17c, pp 2121-2153. (c) Reissig, H.-U. *Top. Curr. Chem.* **1998**, *144*, 73-135. (d) Wenkert, E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27-31.

⁹ Yu, L.; Pagenkopf, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347.

¹⁰ Gnad, F.; Reiser, O. *Chem.Rev.* **2003**, *103*, 1603-1623.

La méthode de synthèse courante d'aminocyclopropanes donneurs-accepteurs est la cyclopropanation directe par addition d'un carbène sur un alcène fonctionnalisé. En général, le carbène est généré in situ à partir d'un composé diazoté. Il s'agit d'une addition nucléophile sur un alcène porteur de groupements électroattracteurs.

Trois méthodes principales de synthèse sont recensées : l'addition d'un carbène sur un β -déhydroaminoacide, l'addition d'un carbène aminé sur un acrylate, ou encore l'addition d'un carbène porteur d'un groupe carbonyle sur une énamine (Schéma III-7).

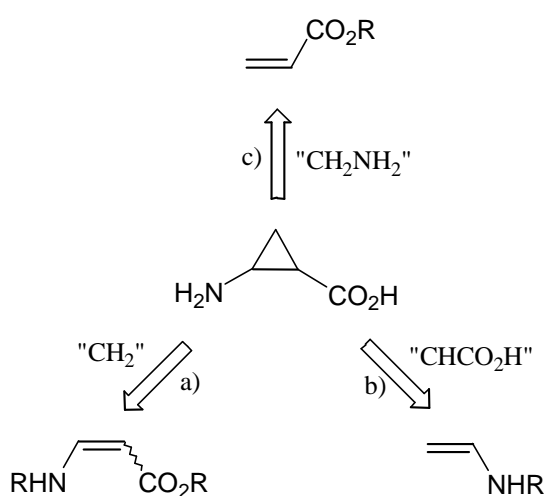
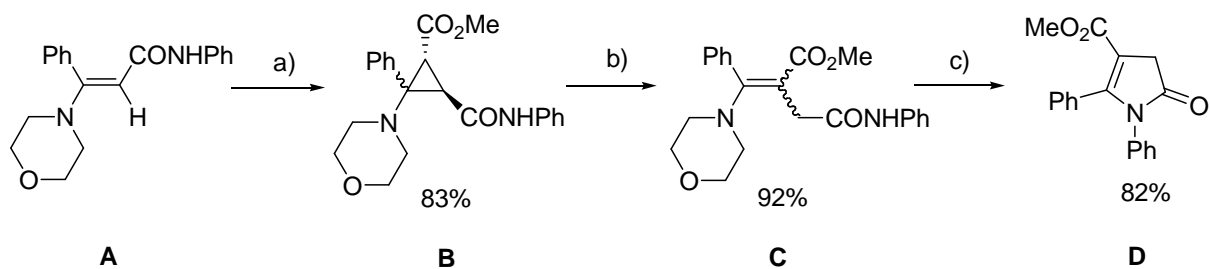


Schéma III-7

III-2-1-1) Addition d'un carbène sur un déhydroamino acide.

La cyclopropanation par addition de diazoacétates sur un énamino-carboxanilide se fait avec de bons rendements, mais au contact de la silice sèche, on assiste à une ouverture de cycle et le composé **B** se transforme en **C**.¹¹ En milieu acide, on obtient par cyclisation le produit **D** (Schéma III-8).

¹¹ Maas, G.; Mueller A. *J. Prakt. Chem* **1998**, 340, 315.

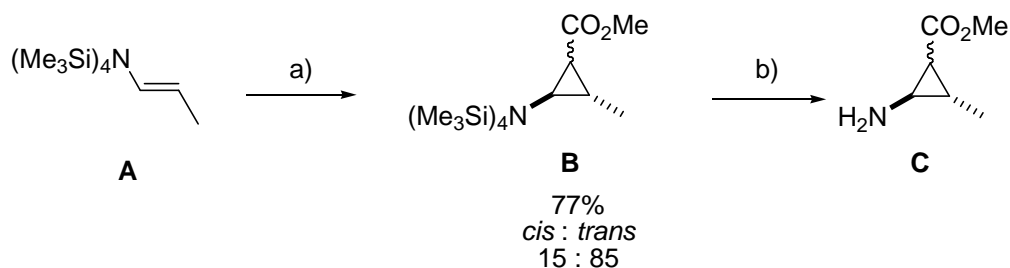


conditions : (a) $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (3 mol%), acétate d'éthyle, 80 °C, $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$; (b) silice, acétate d'éthyle ; (c) HCl aq., CH_2Cl_2 .

Schéma III-8

III-2-1-2) Addition d'un carbène porteur d'un groupe carbonyle sur une énamine.

Les premiers essais de cyclopropanation des enamines par addition de diazoacétates fournirent les cyclopropanes avec des rendements assez faibles.¹² Pourtant, en utilisant d'autres catalyseurs de cuivre, les rendements purent être améliorés. En effet, comme le présente le schéma III-4, l'utilisation de l'acétylacétonate de cuivre comme catalyseur a permis l'obtention de la cyclopropylamine **B** avec un bon rendement, une bonne diastéréosélectivité.¹³



a) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, 80 °C

b) (i) LiAlH_4 , THF, TA, 90% ; (ii) MeOH, reflux, 86%

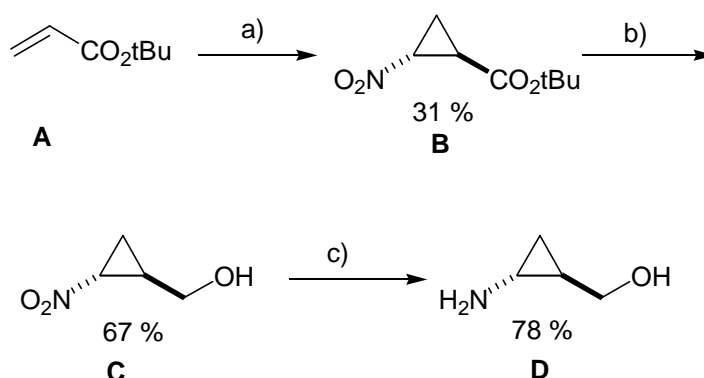
Schéma III-9

III-2-1-3) Addition d'un carbène aminé sur un acrylate.

¹² Wenkert, E.; McPherson C. A.; Sanchez, E. L.; Webb, R. L. *Synth Commun.* **1973**, 3, 255.

¹³ Paulini, K.; Reissig, H. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 5, 455.

L'acide nitrocyclopropane carboxylique **B** fut envisagé comme précurseur dans la synthèse des acides β -aminocyclopropane carboxyliques (schéma III-10).¹⁴ Il fut obtenu par addition d'un nitrocarbène sur l'acrylate **A** avec un rendement très modeste. La réduction de la fonction ester, puis celle de la fonction nitro en amine se font respectivement avec des rendements de 67 % et de 78 % pour conduire à la formation du composé **D**.



- a) (i) Br₂, CHCl₃, (ii) CH₃NO₂, Na₂CO₃, DMF
 b) AlCl₃, NaBH₄, DME
 c) H₂, Pd-C, MeOH

Schéma III-10

Malheureusement, la protection de la fonction amine suivie de l'oxydation de l'alcool n'a pas conduit à l'acide β -aminocyclopropane carboxylique mais à des produits résultant de l'ouverture du cyclopropane.

Nous pouvons constater anecdotiquement que la molécule **D** *N,N*-dibenzylée a été synthétisée avec un bon rendement à partir de la *N,N*-dibenzyl-2-(lithio)cyclopropylamine et du paraformaldéhyde (chapitre 2).

III-2-2) Utilisation des cyclopropanes donneurs-accepteurs pour la formation de cycles à cinq chaînons.

Les cyclopropanes donneurs-accepteurs, utilisés comme intermédiaires en synthèse organique, sont en général des cyclopropanes dont le groupe donneur est une fonction alcool ou éther, et plus rarement une fonction amine ou sulfure.

¹⁴ Bremer, C. ; Ph.D. Thesis, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1994.

Nous donnerons ici quelques exemples des applications possibles de ces cyclopropanes donneurs-accepteurs, en relation avec le travail effectué dans cette thèse. Il s'agit de la transformation d'un cyclopropane en cycle à cinq atomes. Ces applications sont répertoriées de façon plus complète dans la revue de H.U. Reissig.¹⁵

Le réarrangement du vinylcyclopropane en cyclopentène est une réaction fréquemment utilisée pour la synthèse de cycles à cinq chaînons.

En effet, la thermolyse d'une allylcyclopropylamine conduit à la formation du 3-cyclopentènamine.¹⁶

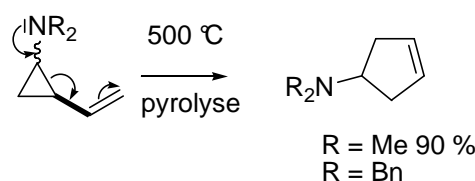


Schéma III-11

En 2003, le groupe de de Meijere présente le couplage entre une cyclopropylamine stannylée **1** et la molécule **A**. Ce couplage entraîne la formation d'un cyclopropane donneur-accepteur qui, après cyclisation donne le β -aminoester **C**.¹⁷

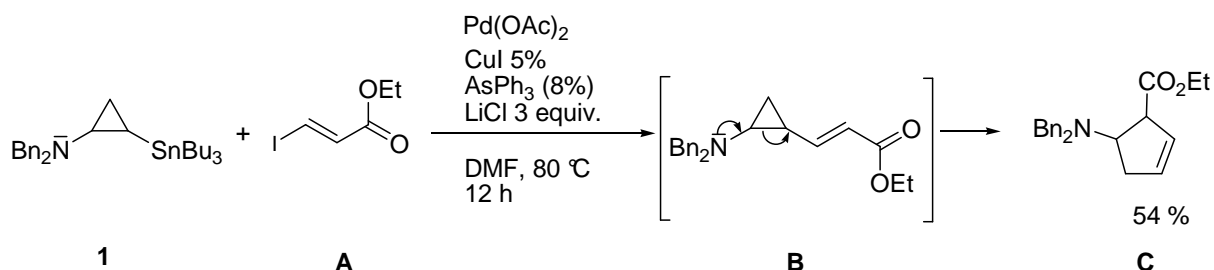


Schéma III-12

Si ces cyclopropanes donneurs-accepteurs ont permis l'obtention de cycles à cinq carbonés, ils ont aussi servi à la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons. Par exemple, les silyloxycyclopropane carboxylates **A**, traités dans un premier temps par du LDA, puis dans un

¹⁵ Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196

¹⁶ Williams, C. M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *22*, 3699-3702

¹⁷ Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631-635

second temps par du disulfure de carbone puis de l'iodométhane, ont donné les dérivés dihydrothiophène **B** (schéma III-13). On suppose que l'extension de cycle procède comme un réarrangement 1,3-sigmatropique, accéléré par l'anion.¹⁸ L'addition d'un acide entraîne l'aromatisation du cycle et conduit au thiophène **C**.

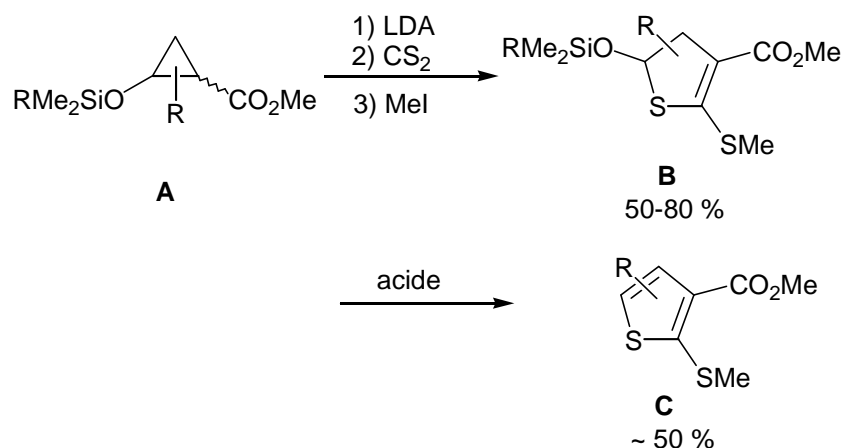


Schéma III-13

De façon analogue, le cyclopropane donneur-accepteur **A** conduit au dihydropyrroles **D** lorsque l'énolate du cyclopropane est piégé par de l'isothiocyanate de phényle, puis par de l'iodométhane (schéma III-14).¹⁹ Encore une fois, l'action de l'acide va conduire à l'aromatisation du cycle, c'est-à-dire au pyrrole **E**.

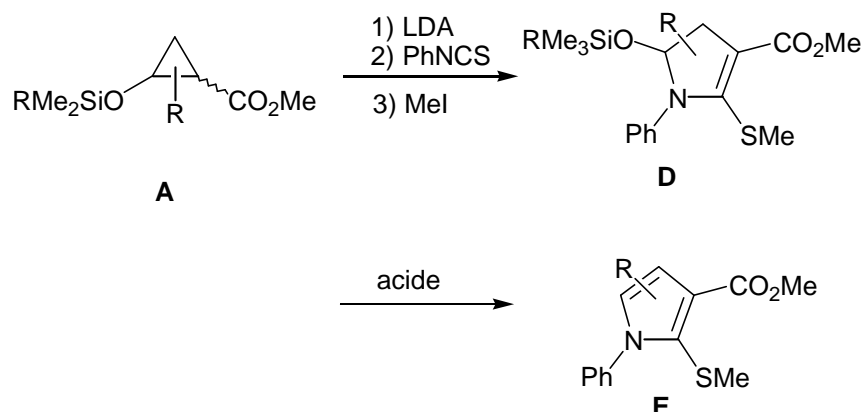


Schéma III-14

¹⁸ Brückner, C.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 465-470.

¹⁹ Brückner, C.; Suchland, B.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 471-473.

III-3) Utilisation de la cyclopropylamine lithiée pour la synthèse de pyrroles.

III-3-1) Approche et découverte de la capacité de la *N,N*-dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine **1** à engendrer un cyclopropane donneur-accepteur.

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre II, les couplages de Stille entre la cyclopropylamine stannylée **1** et des hétéroaromatiques halogénés ont été tentés, mais seule la dibenzylamine fut isolée et caractérisée, alors que les couplages avec les halogénures aryliques conduisaient à de bons rendements en produits de couplage. Cette présence de dibenzylamine peut s'expliquer par une instabilité de la molécule formée dans les conditions opératoires utilisées.

Comme le démontre le schéma ci-dessous, la pyridine possède un caractère accepteur plus important qu'un aryle et va ainsi conduire plus facilement à l'ouverture du cyclopropane.

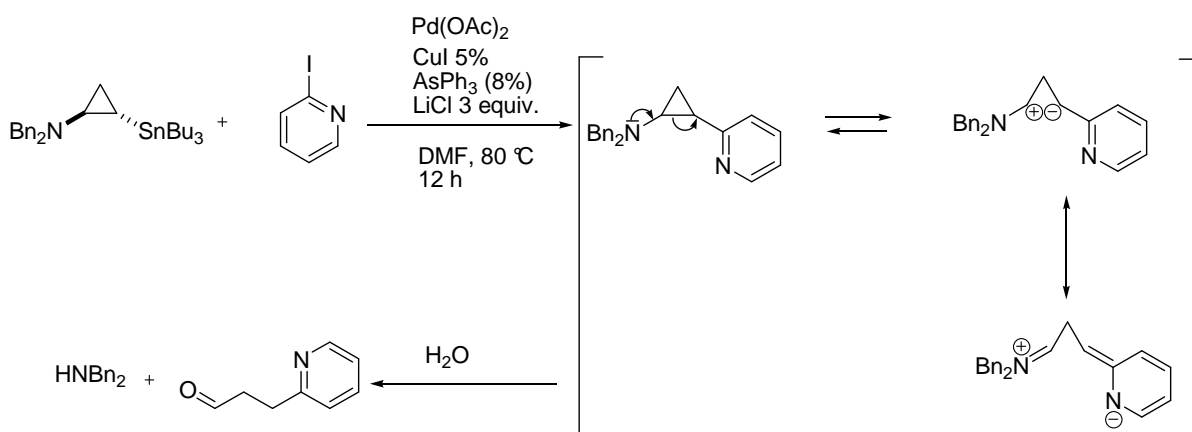


Schéma III-15

Le carbanion engendré par l'ouverture de cycle est alors stabilisé par mésomérie, alors que l'ion iminium subit une hydrolyse qui entraîne la libération de dibenzylamine.

L'aldéhyde théoriquement formé n'a pas été isolé. En effet, seuls les produits correspondants aux taches de la CCM révélées par la ninhydrine furent isolés, puisque l'on attendait un composé aminé.

Dans le chapitre II, nous avons déjà rencontré un problème similaire pour la synthèse de la cyclopropylamine-2-sulfone (2-3-1). La transformation de la fonction amine en fonction carbamate avait alors permis de supprimer le caractère donneur de l'azote, rendant possible l'oxydation de l'atome de soufre (schéma III-16).

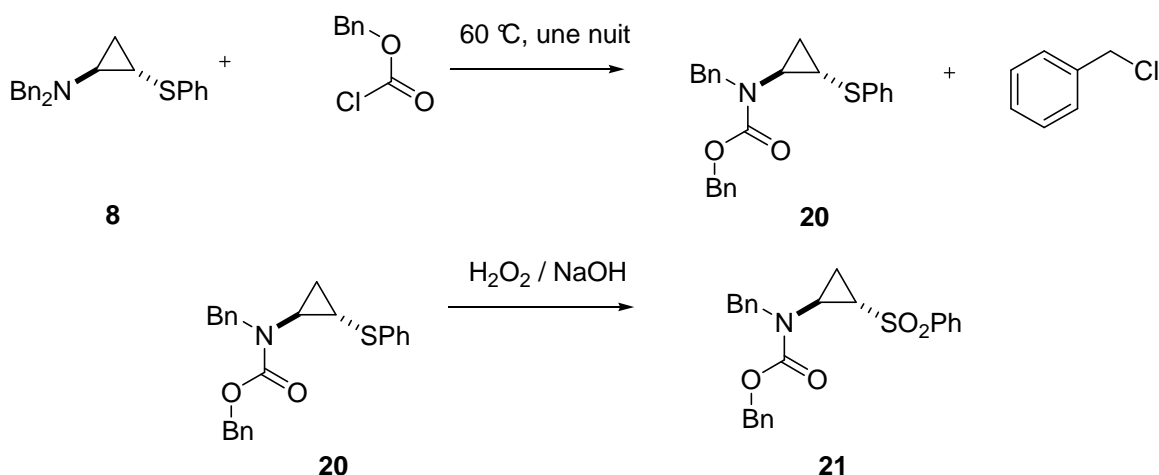


Schéma III-16

Nous avons donc démontré qu'il était possible d'éviter les inconvénients liés à l'instabilité des cyclopropanes donneurs-accepteurs en supprimant le caractère donneur de l'azote.

Souhaitant exploiter aussi cette instabilité due au caractère donneur de l'azote, nous décidons de reprendre la *N,N*-dibenzyl-2-(lithio)cyclopropylamine et de la substituer par un groupement accepteur.

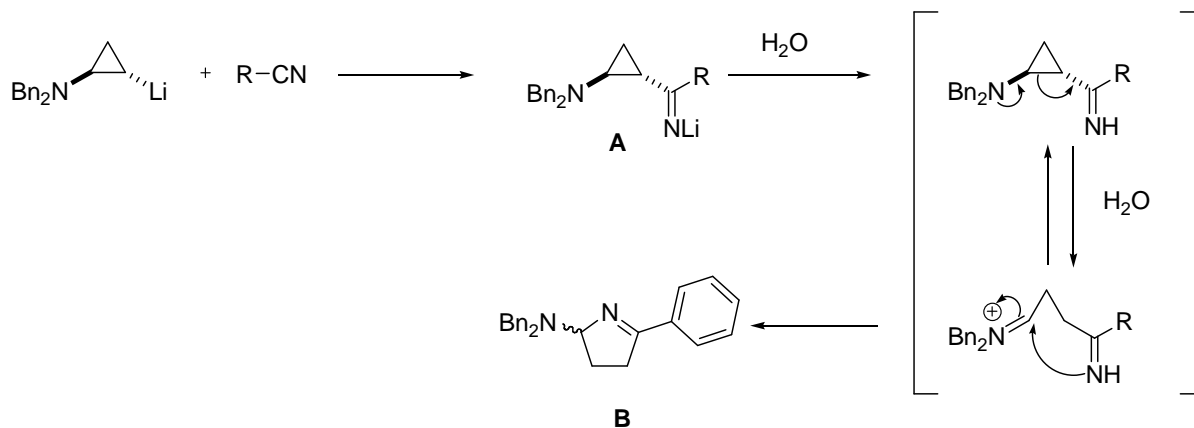
Les nitriles, paraissant de bons candidats comme réactifs précurseurs du groupe accepteur, furent choisis comme électrophiles.

III-3-2) Exploitation de cette propriété de cyclopropane donneur-accepteur pour la synthèse de 2-arylpyrroles.

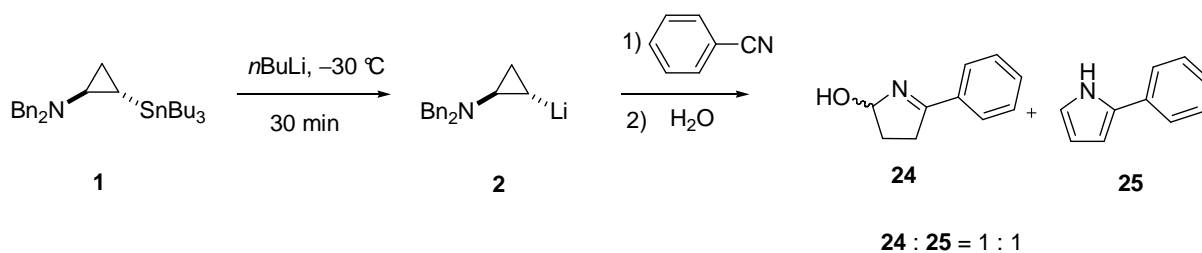
La réaction de la cyclopropylamine lithiée sur des nitriles aromatiques devrait conduire à la synthèse d'un cyclopropane donneur-accepteur. Ce cyclopropane pourrait subir un réarrangement pour donner un cycle à cinq chaînons. L'idée était de transformer un dipôle-1,3 en dipôle-1,5.

L'addition du cyclopropane lithié sur un nitrile devrait conduire au cyclopropane **A**, qui après hydrolyse pourrait subir un réarrangement pour conduire au composé **B**.

Nous attendions donc une ouverture du cycle cyclopropane via un mécanisme push-pull, qui serait suivi de la formation du cycle à cinq chaînons **B** (schéma III-17). Il restait à déterminer la stabilité relative des molécules **A** et **B**.



Dans un premier temps, la synthèse de la cyclopropylamine lithiée fut réalisée à partir de la cyclopropylamine stannylée **1** en présence de *n*BuLi à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le benzonitrile est ensuite ajouté puis la réaction est remontée à la température ambiante. Après hydrolyse de la réaction avec un équivalent d'acide acétique en solution dans le THF, deux produits ont pu être isolés et caractérisés : le 2-hydroxy-5-phénylpyrroline **24** et le 2-arylpyrrole **25** (Schéma III-18).



Si la formation du pyrrole **25** peut aisément être attribuée à l'aromatization de la molécule attendue, la formation de 2-hydroxy-5-aryl-pyrroline **24** semble moins évidente à justifier. Nous pouvons supposer qu'après ouverture du cyclopropane, il existe une compétition entre la réaction intramoléculaire qui conduit au pyrrole **25** via l'intermédiaire **C** et l'hydrolyse de la fonction imminium qui conduit au 2-hydroxy-5-phénylpyrrole **24** en passant par

l'intermédiaire **D** (Schéma III-19). Le composé **24** est suffisamment stable pour être détecté, avec le pyrrole **25**, dans le spectre RMN ^1H du mélange réactionnel. Dans l'éther, la molécule **24** cristallise plus rapidement que le pyrrole **25**, il est donc possible de séparer ces deux composés par recristallisation. Le composé **24** se transforme facilement en pyrrole en présence de proton, il est donc très difficile d'obtenir un spectre RMN de ce composé sans traces de pyrroles.

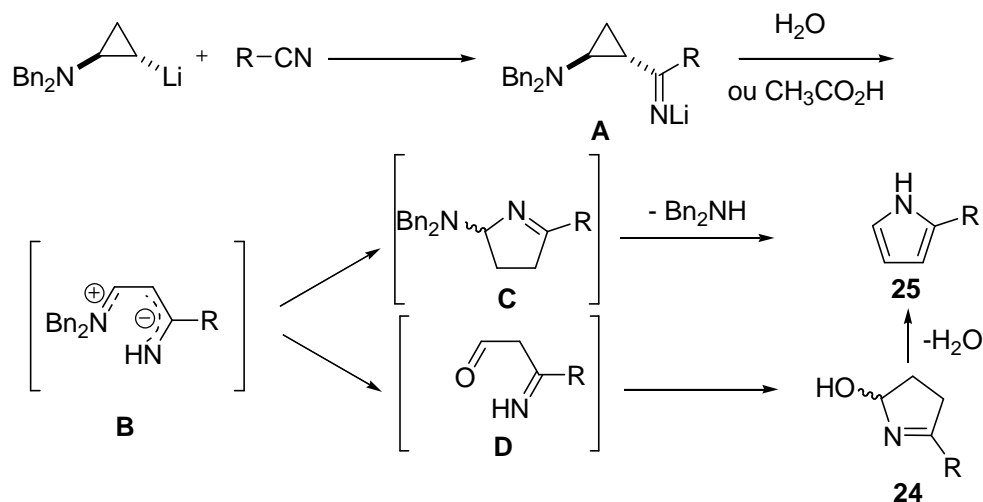


Schéma III-19

Dans le schéma proposé, on constate que la présence d'eau est nécessaire à la formation du 2-hydroxy-5-phénylpyrroline **24**. Quand à la formation du pyrrole **25**, deux hypothèses mécanistiques sont finalement envisageables : la première serait la formation directe, à partir de l'ion iminium (schéma III-20).

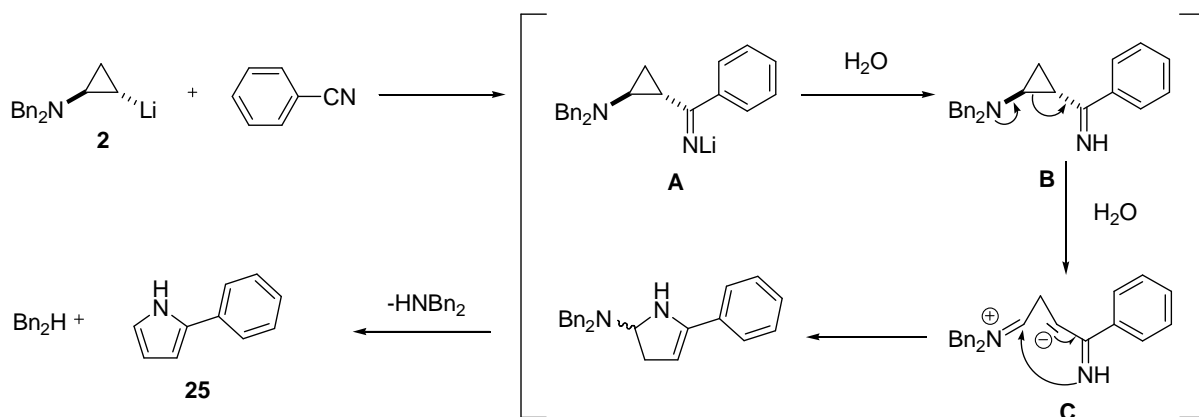


Schéma III-20

La seconde hypothèse serait la formation du 2-arylpyrrole à partir du 2-hydroxy-5-phénylpyrroline **24**. Ce dernier est en effet relativement instable (quelques jours à l'air libre, avec ou sans solvant) et donne après déshydratation le pyrrole **25** (schéma III-21).

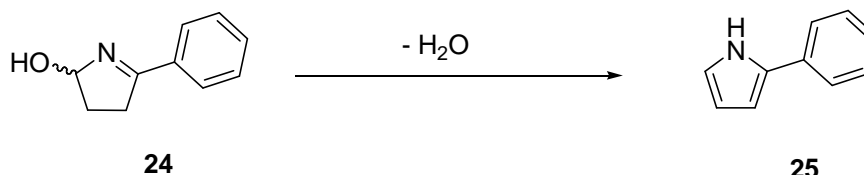


Schéma III-21

Nous avons ensuite cherché à orienter la réaction vers la formation du pyrrole. Pour ce, il fallait éviter la présence d'eau : la réaction fut donc traitée par un équivalent d'acide acétique, et comme nous l'attendions, seul le pyrrole **25** fut obtenu (schéma III-22).

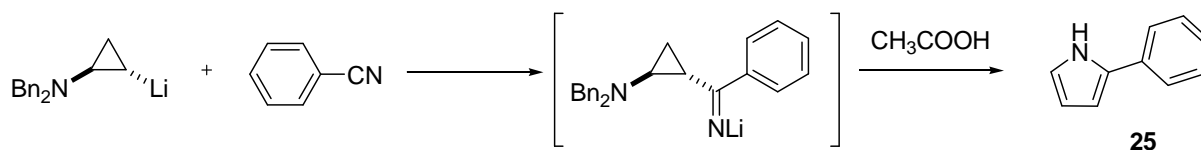


Schéma III-22

La cyclopropylamine lithiée réagit avec les nitriles aromatiques, certains nitriles hétéroaromatiques, et les nitriles aliphatiques tertiaires. En effet, la basicité de l'organolithien limite la réaction car le nitrile ne doit pas posséder de proton acide : par exemple, les protons en α de la fonction carbonitrile sont trop acides (schéma III-23). Nous avons tout d'abord tenté cette expérience avec le cyclopropanecarbonitrile, puis avec le propanecarbonitrile. Dans les deux cas, la cyclopropylamine **6** fut obtenue.

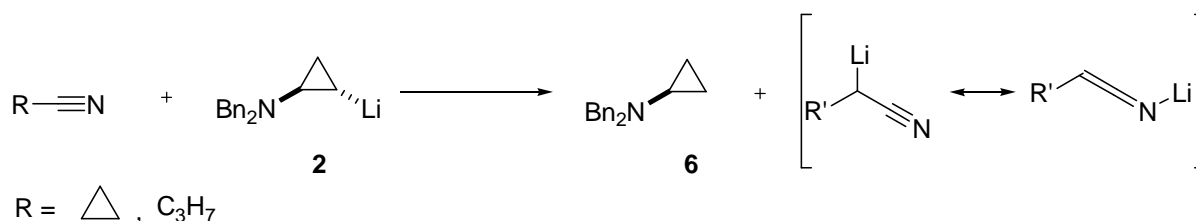
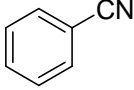
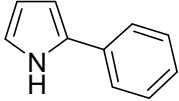
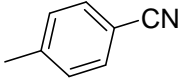
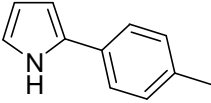
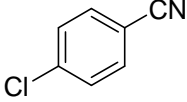
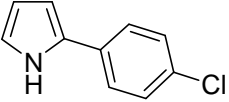
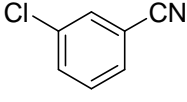
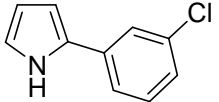
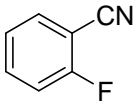
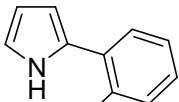
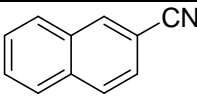
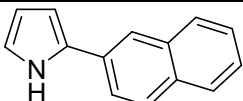
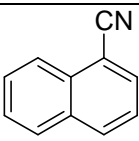
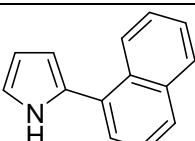
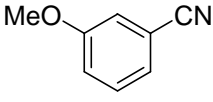
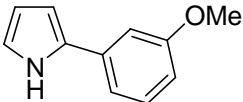


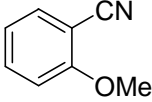
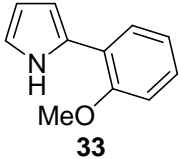
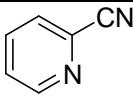
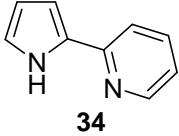
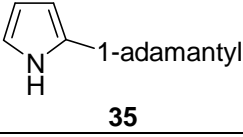
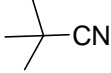
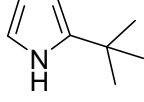
Schéma III-23

Différents nitriles furent testés dans cette réaction et les pyrroles correspondants furent obtenus avec des rendements compris entre 55 et 80%. Les composés obtenus sont répertoriés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1

Synthèse de pyrroles 2-substitués

Nitrile	Pyrrole 2-substitué	Rendements %
	 25	80
	 26	73
	 27	60
	 28	58
	 29	76
	 30	78
	 31	68
	 32	69

	 33	68
	 34	55
1-adamantylCN	 35	66
	 36	74

Après avoir orienté la réaction vers la formation de pyrrole **25** en évitant la présence d'eau lors du traitement de la réaction, nous avons cherché à orienter la réaction vers la formation du composé **24**.

La première idée fut de faire varier le volume d'eau ajouté pour l'hydrolyse (schéma III-24). Cette expérience ne fut pas concluante car les proportions **24** : **25** restèrent sensiblement identiques, quel que soit le volume d'eau ajouté.

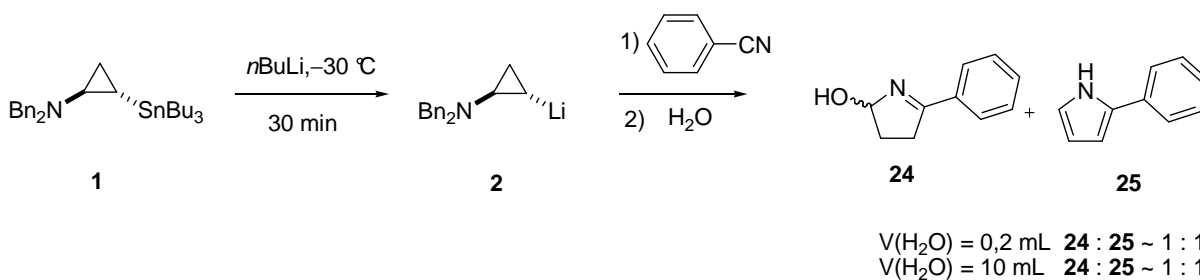
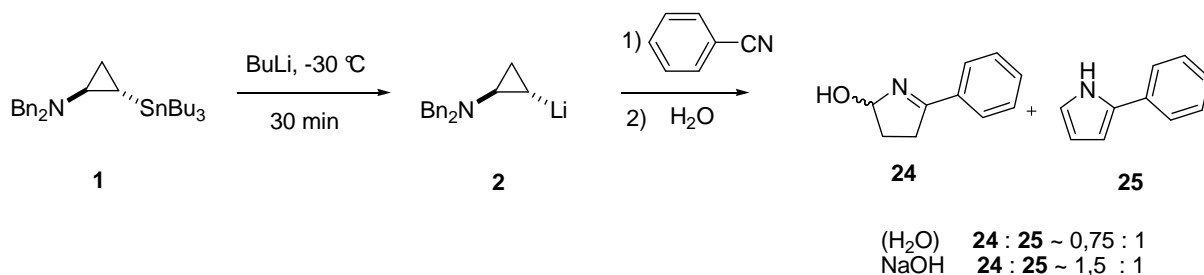


Schéma III-24

Le composé **24** évolue vers la formation du composé **25** en milieu légèrement acide. Nous avons donc choisi de faire varier le pH lors de l'hydrolyse, en espérant favoriser la formation du composé **24** par un pH plus basique. On effet, en milieu basique, non seulement le produit **24** est plus stable, mais l'hydrolyse de l'iminium peut aussi être plus rapide, favorisant ainsi la formation de **24**.

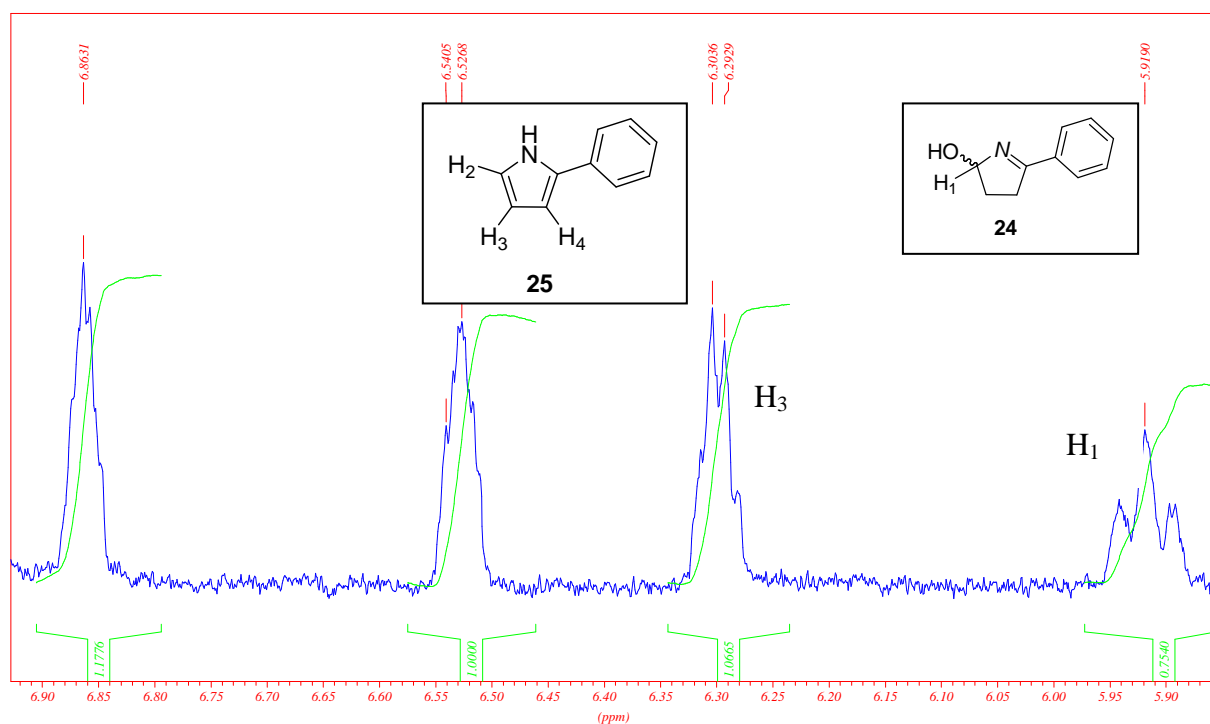
Deux réactions sont effectuées en parallèles dans des conditions opératoires strictement identiques. La première est hydrolysée par 10 mL d'eau à 0 °C, la seconde par 10 mL d'une solution de NaOH 3 M à 0°C.



Nous constatons donc que, comme nous l'attendions, un milieu basique favorise la formation du produit **24**. Les proportions **24** : **25** ont été évaluées par intégration sur le spectre RMN ¹H du mélange réactionnel après extraction, séchage et évaporation.

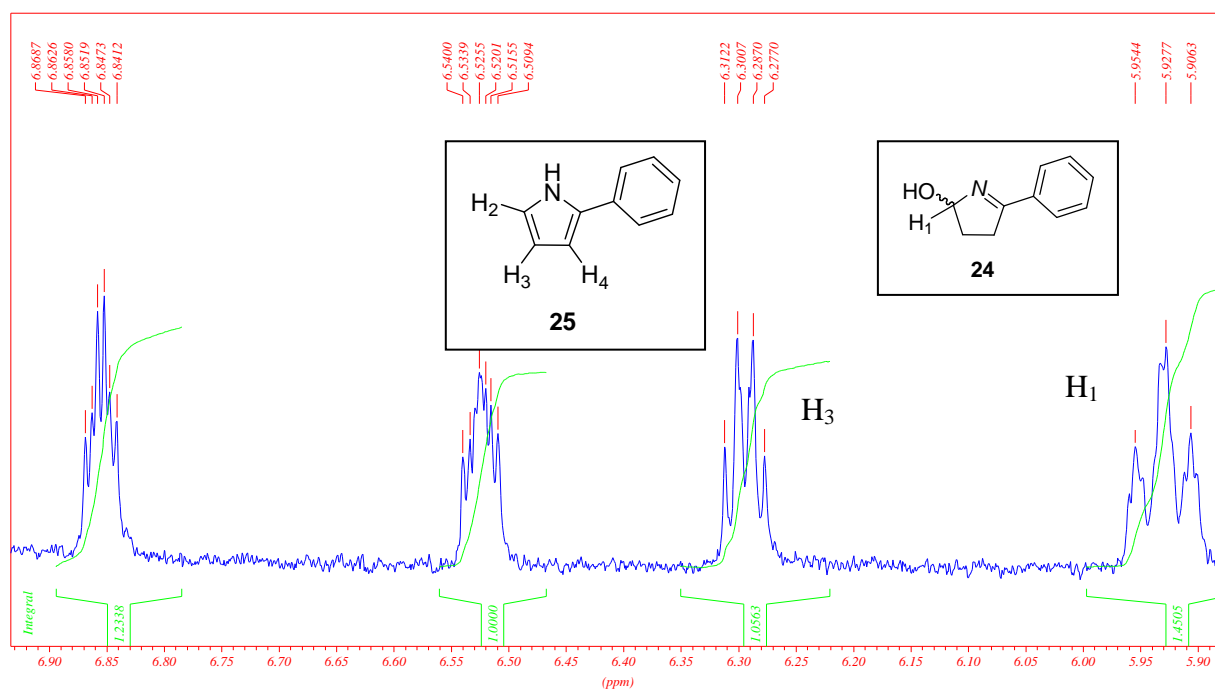
Le spectre ci-dessous correspond au spectre RMN ¹H du mélange réactionnel de la réaction traitée par H₂O.

On constate que le proton H₁ de la molécule **24** intègre pour 0,75, alors que le proton H₃ de la molécule **25** intègre pour 1.



Le spectre ci-dessous correspond au spectre RMN ¹H du mélange réactionnel de la réaction traitée par la solution de NaOH 3 M.

On constate que le proton H₁ de la molécule **24** intègre pour 1,5, alors que le proton H₃ de la molécule **25** intègre pour 1



Les tentatives pour isoler l'intermédiaire cyclopropane avant l'ouverture de cycle furent vaines. L'ajout d'iodométhane avant hydrolyse a conduit au pyrrole méthylié **37** avec un rendement de 48 % (Schéma III-25).

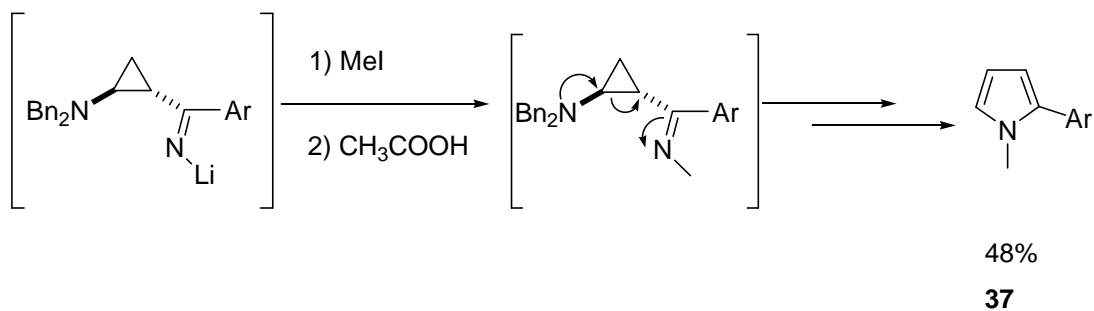


Schéma III-25

Après l'ajout de chlorure d'acyle ne furent isolés ni cyclopropane ni pyrrole, mais un mélange complexe fut obtenu (schéma III-26).

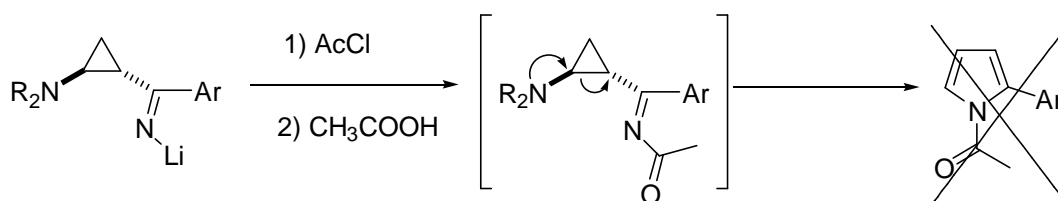


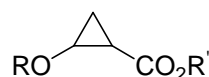
Schéma III-26

La cyclopropylamine lithiée fut aussi testée sur les chlorures d'acide, les isocyanates, les isothiocyanates mais aucun hétérocycle ne fut obtenu dans ces conditions opératoires (les mêmes que celles utilisées pour la synthèse de pyrrole).

Conclusion

La synthèse des 2-arylpyrroles est un enjeu thérapeutique important. Ces pyrroles, substituées uniquement en position 2 ne sont pas simples d'accès. Nous avons pu, grâce aux qualités donneur-accepteur de la cyclopropylamine, présenter une nouvelle méthode de synthèse intéressante pour les 2-arylpyrroles.

Les méthodes de synthèse de 2-arylpyrroles à partir de push-pull cyclopropane déjà répertoriées nécessitent la synthèse préalable d'un cyclopropane donneur-accepteur dont le groupe donneur est une fonction éther et le groupe accepteur une fonction ester^{20,21,22, 23} :



L'ouverture de ce cyclopropane nécessite un acide de Lewis.

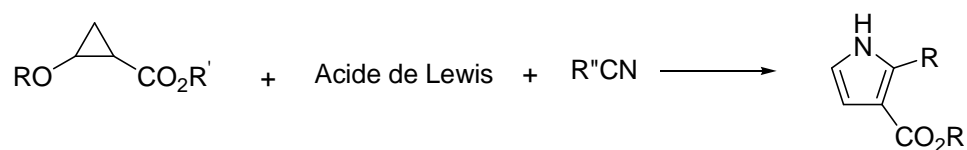
Un dipôle-1,3 est ainsi formé et il peu réagir sur une fonction nitrile pour former le pyrrole.

²⁰ Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8122-8123.

²¹ Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099-5101.

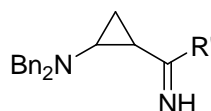
²² Yu, M.; Pagenkopf, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347.

²³ Brückner, C.; Suchland, B.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 471-473.



Les pyrroles obtenues par les méthodes présentées possèdent toutes une fonction ester en position 3.

Remarquons l'originalité du cyclopropane donneur-accepteur présenté dans ce travail, directement formé par addition de la cyclopropylamine lithiée sur un nitrile, dont le groupe donneur est une amine et le groupe accepteur une imine



De plus, ce cyclopropane donneur accepteur présente deux avantages :

- la réaction de cyclisation se fait directement car l'instabilité du cyclopropane entraîne la formation de 2-arylpyrrole.
- cette réaction permet en outre l'obtention de pyrroles substituées uniquement en deuxième position.

Le travail de recherche présenté dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication.²⁴

²⁴ Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synlett* **2006**, 14, 2339-2341.

Conclusion générale

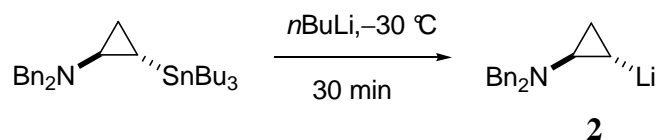
Les recherches effectuées pendant cette thèse ont permis de développer le potentiel réactionnel de la cyclopropylamine stannylée **1**



1

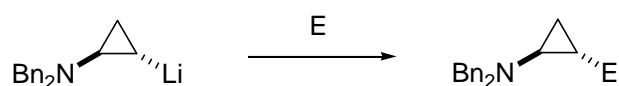
Ce composé avait déjà été impliquée dans des couplages de Stille avec des composés aromatiques halogénés.¹

L'échange étain/lithium confère une nouvelle réactivité à ce cyclopropane métallé.

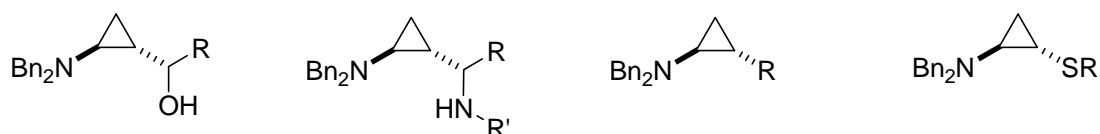


2

Le composé **2** réagit avec différents électrophiles et peut donner lieu à des additions sur des groupes carbonyles ou imines, à des substitutions avec des halogénures d'alkyle ou d'allyle, ou encore à des réactions avec des disulfures.

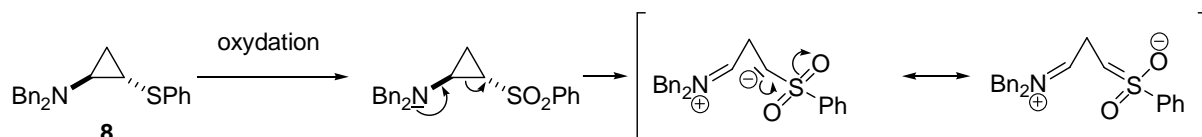


Les produits ainsi obtenus sont des cyclopropanes diversement fonctionnalisés de configuration exclusivement *trans*.

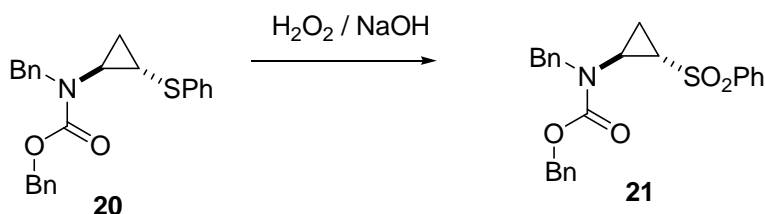


¹ Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631-635.

La fonction amine, présente sur ce cyclopropane, peut entraîner une instabilité lorsque le substituant greffé en position 2 du cyclopropane est un groupement accepteur. En effet, il en résulte alors un cyclopropane donneur-accepteur qui peut subir une ouverture du cycle. C'est ce qui arrive spontanément lorsque l'on oxyde le cyclopropane soufré **8**. Le produit d'oxydation n'est pas stable car le caractère accepteur du groupe sulfone entraîne le phénomène push-pull en stabilisant le carbanion obtenu.

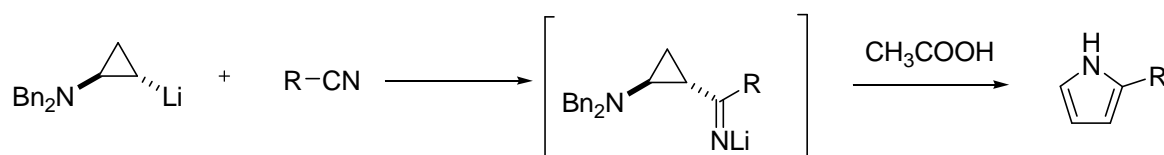


Pour éviter cette ouverture de cycle, nous avons diminué le caractère donneur de l'azote en transformant la fonction amine en fonction carbamate. Le cyclopropane **20** a ainsi pu subir une oxydation sans ouverture de cycle.



Dans un second temps, nous avons décidé d'exploiter la propension de notre aminocyclopropane à l'ouverture de cycle pour la synthèse de 2-arylpyrroles.

En effet, la réaction de la cyclopropylamine lithiée **2** sur des nitriles conduit, après protonation, à des pyrroles substitués en deuxième position. La basicité de l'organolithien **2** limite cependant cette réaction à des nitriles qui ne sont pas porteurs de protons en position α .

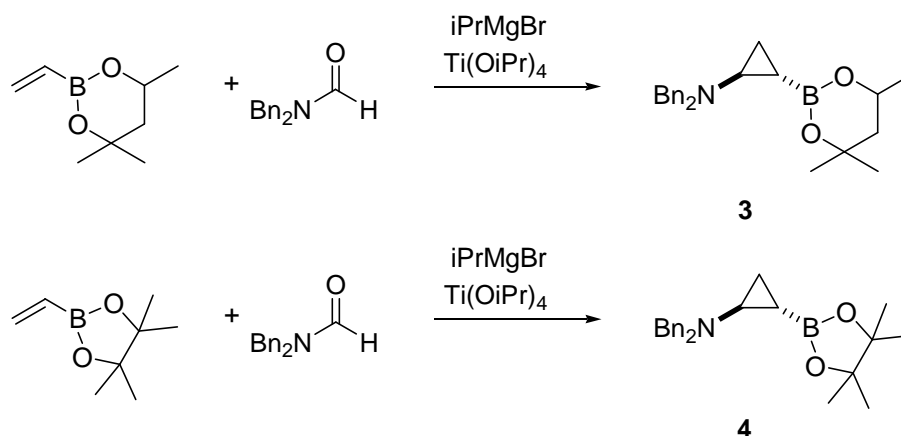


Nous avons ainsi exploité les différents aspects réactionnels de la cyclopropylamine stannylée **1**. Cette molécule présente de nombreuses capacités synthétiques, mais les organostannanes sont connus pour être des molécules toxiques. Nous avons alors eu l'idée de

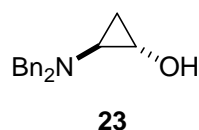
synthétiser une nouvelle molécule, qui pourrait elle aussi donner lieu à des réactions de couplage avec des halogénures aryliques : il s'agit d'une cyclopropylamine borée.

Les organoboronates peuvent en effet donner lieu à des couplages de Suzuki avec des halogénures aryliques, et les produits de couplages seraient identiques à ceux obtenus par réaction de Stille entre l'aminocyclopropane stannylé **1** et les halogénures aryliques.

Cette nouvelle molécule, qui est le premier aminocyclopropaneboroeester, a été synthétisée par réaction de de Meijere. Il s'agit d'une cyclopropanation avec échange de ligand, entre un estervinylboronique et la dibenzylformamide. Cette réaction est effectuée en présence de tétraisopropoxytitanium et de bromure d'isopropylmagnésium. Les cyclopropanes **3** et **4** furent ainsi obtenus sous une seule configuration.



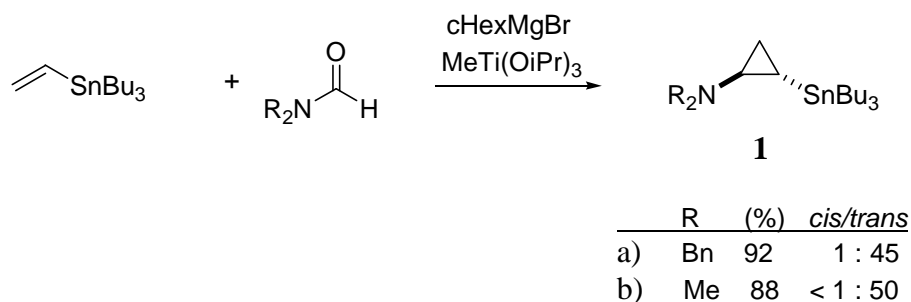
L'oxydation des molécules **3** et **4** conduit à un 2-aminocyclopropan-1-ol de configuration *trans*. Des analogues de cette molécule présentent des activités thérapeutiques intéressantes.



Des réactions de couplage de Suzuki sont actuellement expérimentées au laboratoire, mais n'ont pour le moment pas encore donné de résultats concluants.

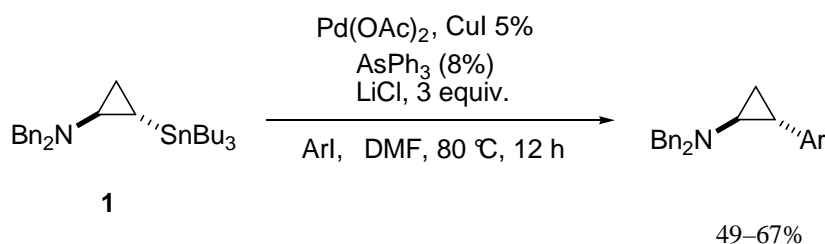
Zusammenfassung der Dissertation.

In unserer Arbeitsgruppe wurden die *trans*-stanniierten Aminocyclopropane **1** synthetisiert (Schema 1).¹



Schema 1

Stille Kupplungen zwischen diesen aminocyclopropylstannanen **1** und Jodoaromaten gelangen mit Ausbeuten zwischen 49 und 67%. Diese Ergebnisse wurden 2003 publiziert.¹



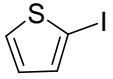
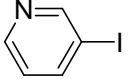
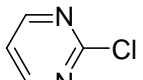
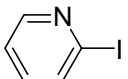
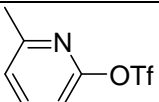
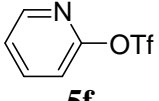
Schema 2

Das Ziel dieser Arbeit war es die Chemie der (dialkylaminocyclopropyl)stannane **1** zu untersuchen. Zunächst wurden Stille Kupplungen mit heteroaromatischen Halogeniden und Triflaten unter verschiedenen Bedingungen getestet (Tabelle 1). Leider konnte in keinem Falle das erwartete Produkt gefunden werden. Entweder wurde keine Reaktion beobachtet und die Edukte im Reaktionsgemisch identifiziert, oder es wurde nach Säulenchromatographie das Dibenzylamin aus der Zersetzungsreaktion isoliert.

¹ Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631–635.

Tabelle 1

Stille Kuplungen Versuche zwischen der (dialkylaminocyclopropyl)stannane **1** und heteroaromatischen Halogeniden und Triflaten

Heteroaromatische Verbindung	Bedingungen	Produkt
 5a	A	HNBn ₂
 5b	A B C D E	HNBn ₂ Keine Reaktion Keine Reaktion Keine Reaktion HNBn ₂
 5c	A B	Keine Reaktion
 5d	A B	
 5e	A F G	Keine Reaktion (nach 2 Tagen) Keine Reaktion Keine Reaktion
 5f	H	Keine Reaktion

A : 10 mol% Pd(OAc)₂, CuI 5 mol%, AsPh₃ 8 mol%, LiCl 3 eq., DMF, 80 °C

B : 10 mol% Pd(OAc)₂, CuI 5 mol%, AsPh₃ 8 mol%, LiCl 3 eq., DMA, 80 °C

C : 10 mol% Pd₂(dba)₃CHCl₃, 20 mol% TFP, 10 mol % CuI, DMF, 80 °C

D : Pd(OAc)₂, CuI 5%, 5 mL NMP, 80 °C

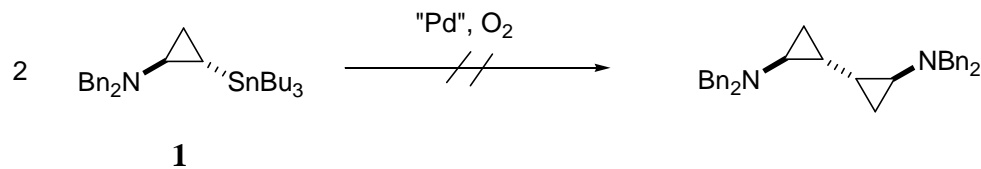
E : (i) CuI 5 mol%, 5 mL NMP 80 °C, (ii) Pd₂(dba)₃CHCl₃, 80 °C

F : 10 mol% Pd₂(dba)₃CHCl₃, 10 mol% CuI, LiCl 3 équiv., NMP, 80 °C

G : 10 mol% Pd₂(dba)₃CHCl₃, AsPh₃ 8 mol%, 10 mol% CuI, DMF, 80 °C

H : LiCl (6 mmol) mit Flamme unter Vakuum ausgeheizt, 0.1 mmol Pd(PPh₃)₄, CuCl (5 mmol), DMSO.

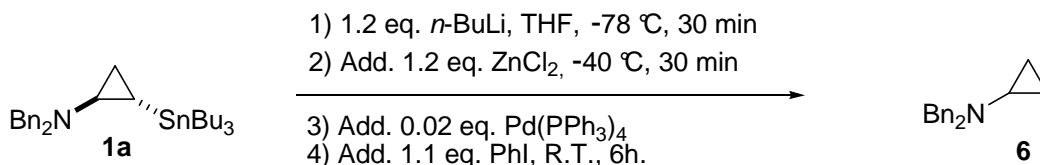
Die Möglichkeit der Homokupplung von **1** wurde ebenfalls geprüft. Diese Reaktion läuft normalerweise in Anwesenheit von Sauerstoff und mit Palladium als Katalysator ab. Einige Bedingungen wurden getestet, aber das Kupplungsprodukt wurde nie beobachtet (Schema 3).



- d) 10 mol% Pd(OAc)₂, 20 mol %CuI, O₂, DMF, 80 °C
- e) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, DMF, 65 °C, O₂
- f) *n*BuLi, [ICuPBu₃]₄, O₂

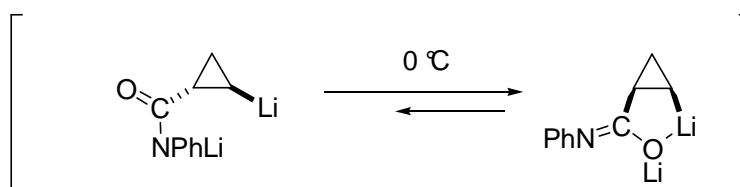
Schema 3

Nach den ersten enttäuschenden Ergebnissen mit den Stille Kupplungen wurde die Negishi Kupplung getestet. Unter diesen Reaktionsbedingungen entstand kein Kupplungsprodukt, sondern nur das destannylierte Aminocyclopropan **6** (Schema 4).



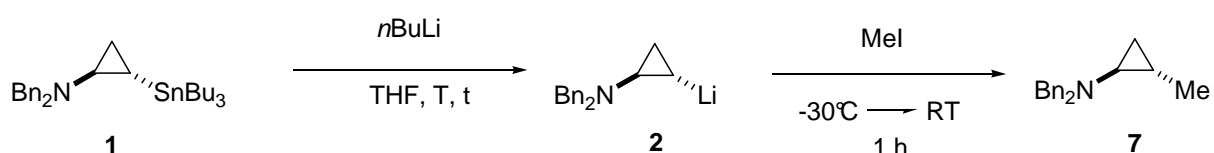
Schema 4

Anhand dieses Ergebnisses konnte man feststellen, dass mindestens der Schritt dieser Reaktion, der Sn/Li Austausch an **1a** abläuft. Ein lithiiertes Aminocyclopropan hat andere Eigenschaften, und es eröffnet zahlreiche Perspektiven, Substituenten am Aminocyclopropan einzuführen. Zuerst wurde die Stabilität dieses Aminocyclopropans untersucht. Manche lithiierte Cyclopropane können nämlich unter bestimmten Bedingungen epimerisieren. Zum Beispiel kann das folgende Cyclopropan dank einer Stabilisierung durch Chelatbildung isomerisieren (Schema 4).



Schema 4

Das lithiierte Aminocyclopropan **2** reagiert mit Jodmethan und es entsteht *trans*-2-Methyl-*N,N*-dibenzyl-aminocyclopropan **7**. Der Sn/Li Austausch läuft in THF bei niedriger Temperatur ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) in einer Stunde ab. Die folgende Reaktion mit Jodmethan ergibt ausschließlich das *trans*-2-Methyl-*N,N*-dibenzyl-aminocyclopropan **7** (Schema 5).



Schema 5

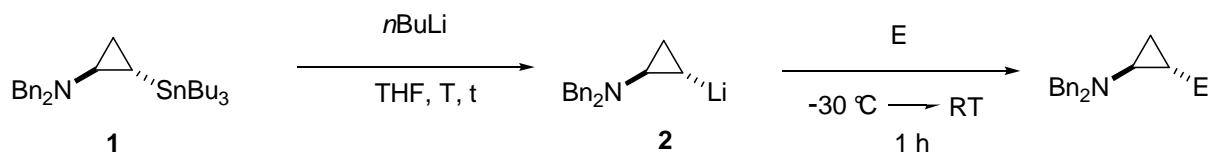
Wenn das lithiierte Aminocyclopropan bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb 30 min erzeugt und dann Jodmethan Zugegeben wurde, entstand das Produkt **7** mit der gleichen Ausbeute und auch ohne Stereoselektivitätsverlust. Wurde Jodmethan bei höherer Temperatur zugegeben, trat zwar keine Isomerisierung, wohl aber einen Ausbeuteverlust ein (Tabelle 2).

Tabelle 2

Synthese von *trans*-2-Methyl-*N,N*-dibenzyl-aminocyclopropan **7**.

Temperatur $^{\circ}\text{C}$	Reaktionszeit t (min)	Ausbeute %
-78	60	89
-30	30	89
0	30	57
25	30	45

Das lithiierte Aminocyclopropan reagiert mit verschiedenen electrophilen Verbindungen unter ausschließlicher Bildung des entsprechenden *trans*-2-substituierten Aminocyclopropan (Schema 6).



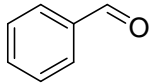
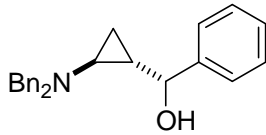
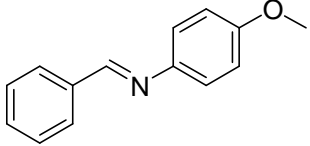
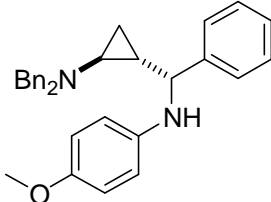
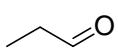
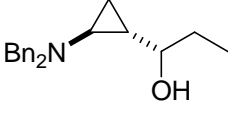

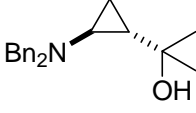
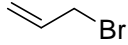
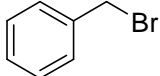
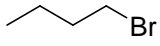
Schema 6

Diese Produkte wurden durch Säulenchromatographie in Ausbeuten zwischen 69 und 92% isoliert (Tabelle 3).

Tabelle 3

Substitution des lithiiertes Aminocyclopropan **2** mit verschiedenen Elektrophilen.

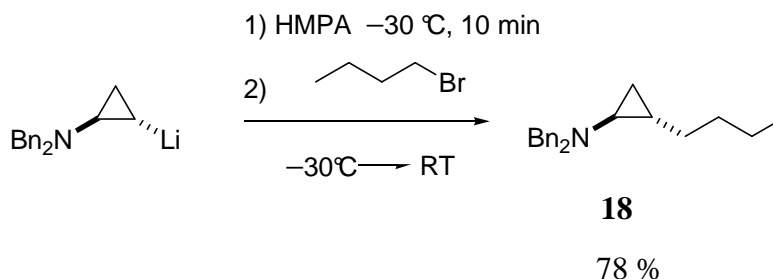
Elektrophil	Produkt	Ausbeute (d.r.)
H ₂ O		92
MeI		89
PhSSPh		70
MeSSMe		71
(Me) ₃ SiCl		65
(HCO) _n		69
		84 (50 : 50)

	12	
	 13	76 (50 : 50)
	 14	88 (65 : 35)
	 15	69 (50 : 50)
	 16	63
	Zersetzung des Cyclopropylamins	
	Zersetzung des Cyclopropylamins	
	Zersetzung des Cyclopropylamins	

Die Behandlungen mit den drei Elektrophilen Allylbromid, Benzylbromid und 1-Butylbromid ergaben nicht das gewünschte Produkt.

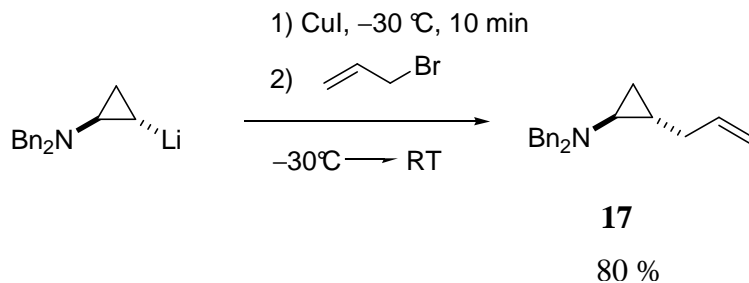
In der Literatur war noch zu lesen, dass für die Substitution mit Alkylbromid, die lithiierte Verbindungen oft mit HMPA stabilisiert wird.

Tatsächlich entsteht unter diesen Bedingungen das *trans*-2-Butyl-*N,N*-dibenzylaminocyclopropan **18** in einer Ausbeute von 78% (Schema 7).



Schema 7

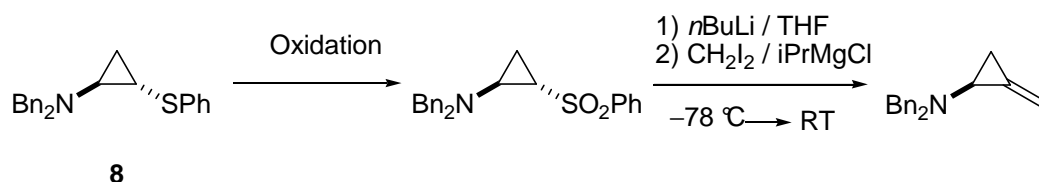
Für die elektrophile Alkylierung mit Allylbromid wird in der Literatur gewöhnlich ein Li/Cu Austausch benutzt. Das lithiierte Aminocyclopropan **2** reagiert tatsächlich mit Allylbromid in Anwesenheit von CuI zum das *trans*-2-Allyl-*N,N*-dibenzylaminocyclopropan in einer Ausbeute von 80% (Schema 8).



Schema 8

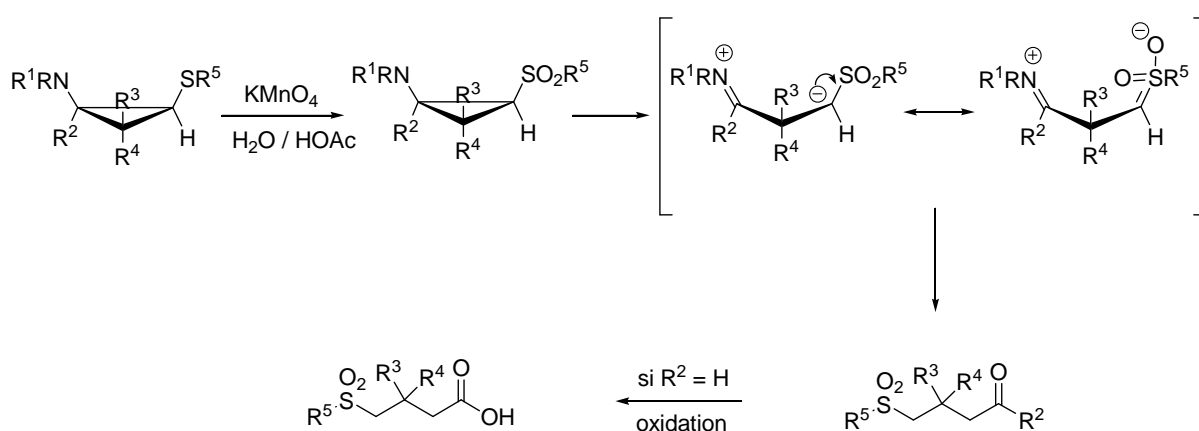
Cyclopropylsulfone sind interessante Zwischenprodukte für die Synthese von Methylencyclopropanen.³ Deshalb wurde daran gedacht, das *trans*-2-phenylthio-*N,N*-dibenzylaminocyclopropan **8** zum entsprechenden Sulfone zu oxidieren, daraus dann das 2-(Dibenzylamino)methylencyclopropan zu synthetisieren (Schema 9).

³ Ruano, J. L. G.; Alonso de Diego, S. A.; Martín, M. R.; Torrente, E.; Castro A. M. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4945–4948.



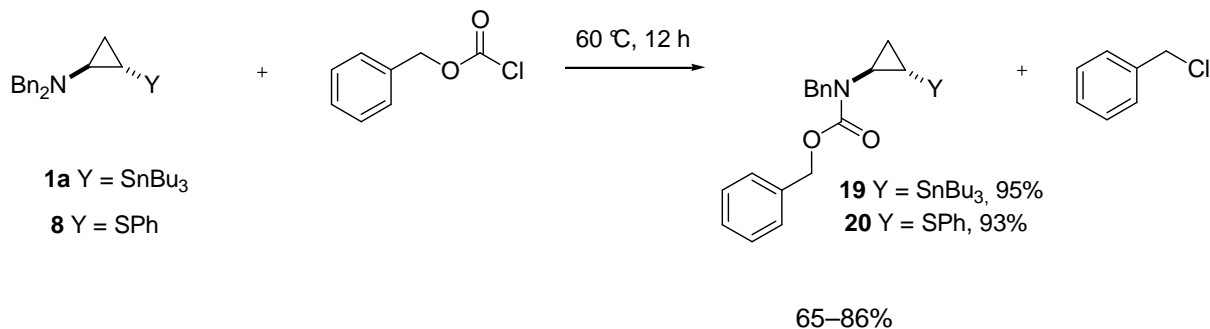
Schema 9

Allerdings erleidet ein 2-aminocyclopropylsulfone als captodativ substituiertes Cyclopropanderivat außerordentlich leicht eine Ringöffnung. Diese Reaktion wurde 1972 von R. H. Rynbrandt beobachtet.⁴ Er hat folgenden Mechanismus vorgeschlagen (Schema 10).



Schema 10

Um die Ringöffnung bei der Oxidation des Aminocyclopropylsulfids zu vermeiden, sollte man die Donor-Eigenschaft der Aminogruppe verringern. Hierzu wurde die Dibenzylaminogruppe in **1a** und **8** durch Behandlung mit Benzylchlorformid in eine *N*-Benzyl-*O*-benzylcarbamoylgruppe umgewandelt (Schema 11). Diese Transformationen verliefen bei 60 °C in einer Nacht vollständig.

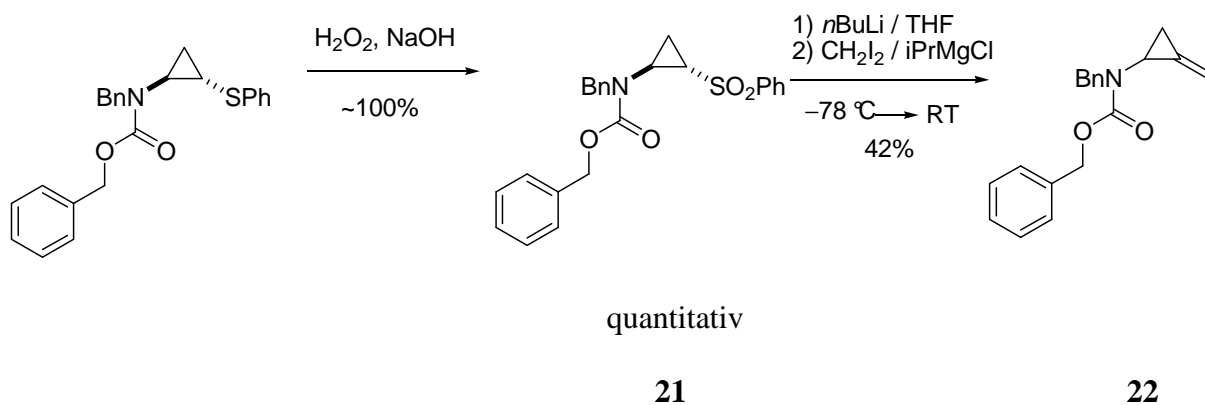


Schema 11

⁴ Rynbrandt, R. H.; Dutton, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1937–1940.

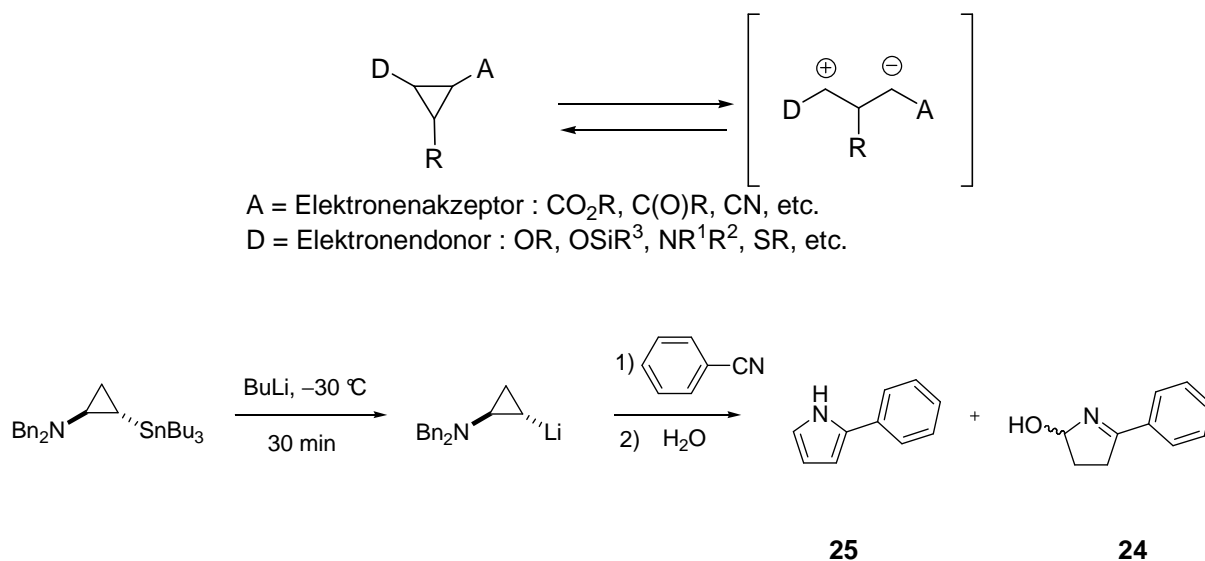
Die Oxydation des Phenylthio-derivat **20** mit alkanischen Wasserstoffperoxyd verlief quantitativ zum Sulfon **21** (Schema 12).

Die Behandlung von **21** mit *n*BuLi, und anschließend mit einem Gemisch von CH₂I₂ / *i*PrMgCl ergab das Methylencyclopropan **22** (Schema 12).



Schema 12

Statt die push-pull Fähigkeiten vom unserem Cyclopropan zu vermeiden könnte man ihn auch ausnutzen für 1,3-dipolare Cycloadditionen, denn ein aus **8** in situ erzeugtes Sulfon sollte sich wie ein 1,3-Zwitterion verhalten und Addition an geeignete Elektrophil eingehen (Schema 13).



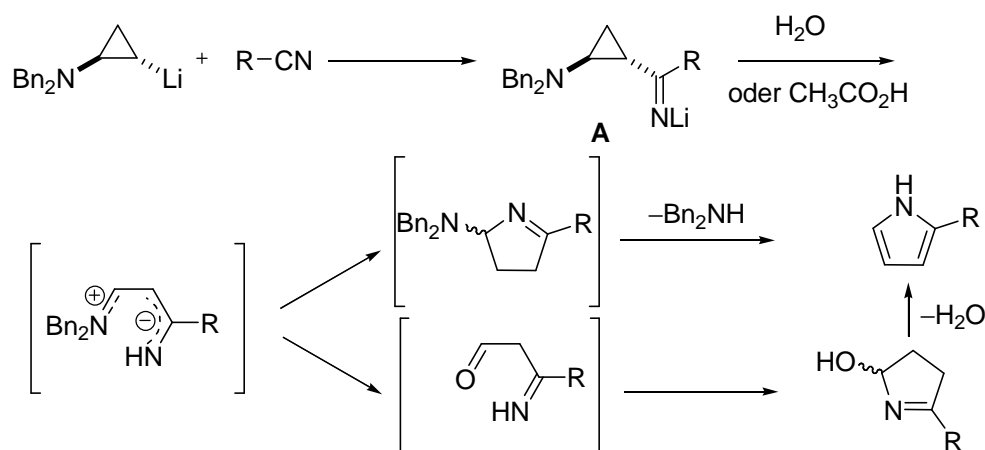
Schema 13

Daraus leitete sich die Idee ab, aus dem lithiierten Aminocyclopropan **2**, ein Donor-Akzeptor substituiertes Cyclopropanderivat zu erzeugen, welches anschließend zu einem fünfring transformiert werden könnte, wie es für Donor-Akzeptor substituierte Cyclopropane typisch ist.⁵

Beispielsweise könnte das lithiierte Aminocyclopropan **2** mit Nitrilen zu Donor-Akzeptor substituierten Cyclopropanen reagieren.

Tatsächlich lieferte die Reaktion des Lithiierten Aminocyclopropan **2** mit Benzonitril nach Hydrolyse ein Gemisch von 2-Phenylpyrrol und 2-Hydroxy-5-phenylpyrrol.

Die Bildung dieser beiden Verbindungen läßt sich mit verschiedenen Mechanismen erklären (Schema 14).



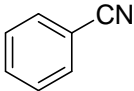
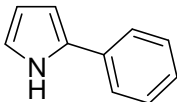
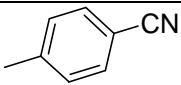
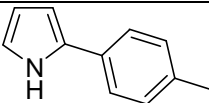
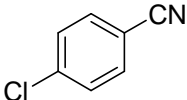
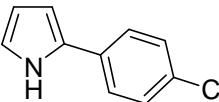
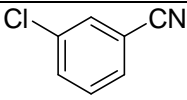
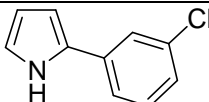
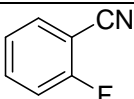
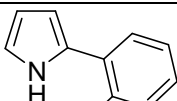
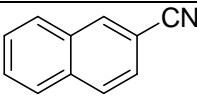
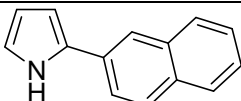
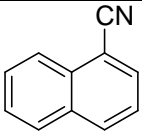
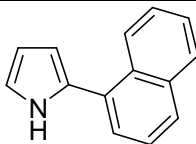
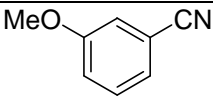
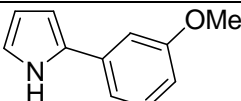
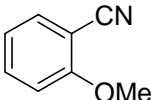
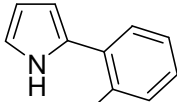
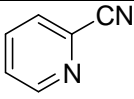
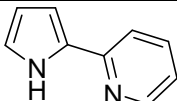
Schema 14

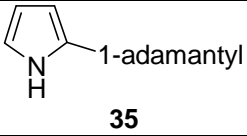
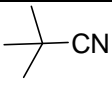
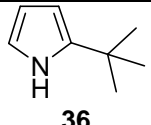
Mit dieser Reaktion konnte eine ganze Reihe 2-substituierter Pyrrole in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Tabelle 4).

⁵ (a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196. (b) von Angerer, S. In de Meijere, A. Ed.; Carbocyclic Three- and Four-membered Ring compounds. Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl); Verlag: New York, 1997; Vol. E17c, pp 2121-2153. (c) Ming, Y.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347.

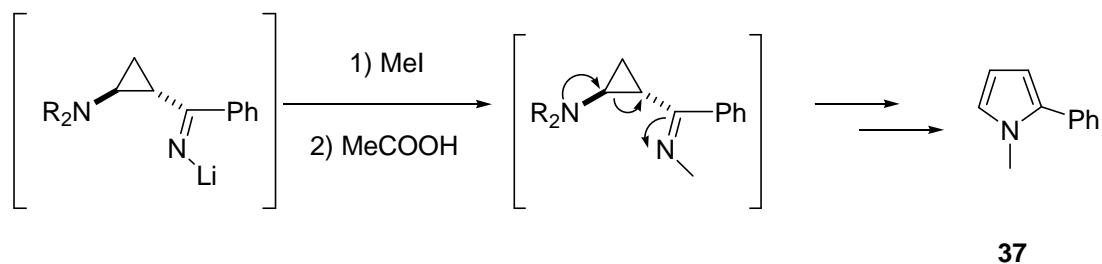
Tabelle 4

Synthese von 2-substituierten Pyrrole.

Edukt (Nitril)	Produkt	Ausbeute (%)
	 <p>25</p>	80
	 <p>26</p>	73
	 <p>27</p>	60
	 <p>28</p>	58
	 <p>29</p>	76
	 <p>30</p>	78
	 <p>31</p>	68
	 <p>32</p>	69
	 <p>33</p>	68
	 <p>34</p>	55

1-adamantylCN	 35	66
	 36	74

Ein Zwischenprodukt konnte in keinem Falle isoliert werden. Wenn man nach der Reaktion mit Benzonitril zunächst Jodmethan und dann Essigsäure hinzugab, entstand *N*-Methyl-2-phenylpyrrole **37** (Schema 15).

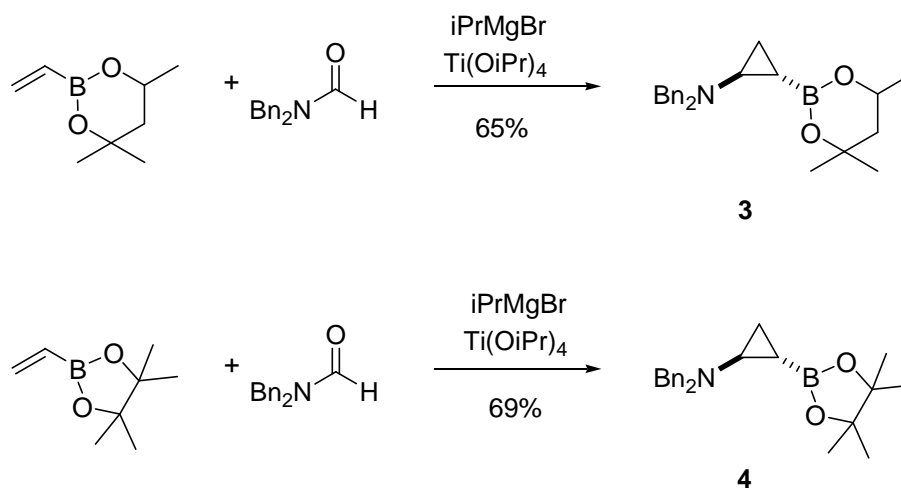


Schema 15

Offensichtlich hat also das stannylierte Aminocyclopropan **1**, mehrere interessante Reaktionsmöglichkeiten. Allerdings hat es auch den Nachteil, wie alle Organostannane giftig zu sein. Deshalb wurde daran gedacht statt der Aminocyclopropyltannane, entsprechende Boronate zu synthetisieren.

Tatsächlich ergab die de Meijere Reaktion zwischen Vinylboronester und Dibenzylformamid 2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropylboronate **3** und **4** (Schema 16).

Beide Verbindungen zersetzen sich während der Säulenchromatographie, und sind deswegen schwierig zu reinigen. Trotzdem gelang es, durch Filtration über neutrales Aluminiumoxyd, **3** und **4** in Ausbeuten von 65 und 69% zu isolieren.



Schema 16

Die 2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropylboronate **3** und **4** wurden mit Wasserstoffperoxid oxydiert und das erhaltene *trans*-2-Aminocyclopropanol **23** wurde in 88 und 90% Ausbeute isoliert (Schema 17).

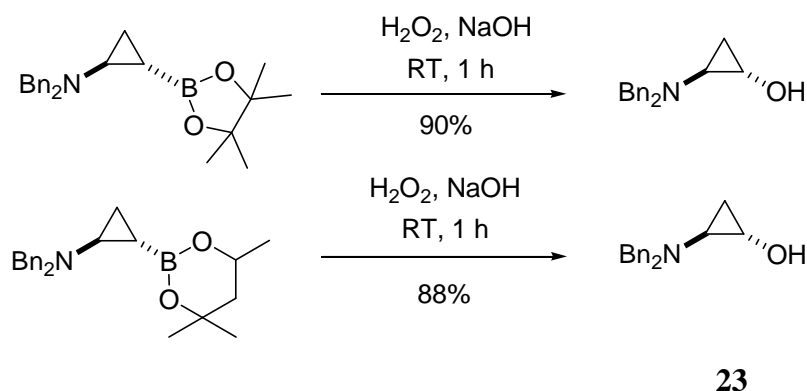
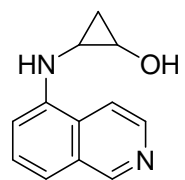


Schéma 17

2-aminocyclopropanole wie **23** können pharmakologische Wirkungen haben. Wie das Beispiel **A** zeigt, welches gegen *Acanthocheilonema vitae* wirkt.⁶

Diese Krankheit wird, wie die Malaria, durch Würmer verursacht. Solche Krankheiten sind in Afrika sehr verbreitet. Das (Isochinolinylamino)cyclopropanol **A** wirkt als Gift gegen diese Würmer und verhindert damit die Ansteckung.

⁶ Srivastava, S. K.; Chauhan, P. M. S.; Agarwal, S. K.; Bhaduri, A. P.; Singh, S. N.; et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 22, 2623-2628.



A

Schema 20

Partie expérimentale

Généralités

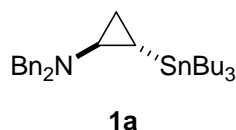
Toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère d'argon en utilisant une rampe vide/argon. Les solvants utilisés sont anhydres et dégazés à l'argon. L'éther et le THF ont été distillés sur sodium/benzophénone. Les organomagnésiens ont été préparés de manière classique (RX (1 eq.) + Mg (1,2 eq.)), dans le THF ou dans l'éther, de sorte à obtenir une solution 1 mol.L⁻¹. En France, des organomagnésiens commerciaux de concentration approximative 2 mol.L⁻¹ (c-HexMgCl) ont été utilisés. Ils ont été dosés selon : Lin, S.H.; Paquette, L.A. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503 en France, et par dosage en retour (ajout d'un excès de HCl à un échantillon du réactif de Grignard, puis, dosage de cet excès par NaOH en présence de phénolphtaléine) en Allemagne.

Les organolithiens utilisés sont des organolithiens commerciaux 2 molaires. Ils ont été dosés par l'acide diphenylacétique.

Le MeTi(Oi-Pr)₃ a été préparé selon le protocole c décrit dans la publication : Reetz, M.T. ; Wassermann, J *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421-1440. Le tetraisopropoxytitan et le tetrachlorotitan utilisés sont commerciaux.

Sauf indication contraire, les spectres RMN ¹H et ¹³C 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 ¹H, 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 ¹³C, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à CDCl₃ ($\delta = 77,0$ 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), m (multiplet) et sl (singulet large). Les spectres infra rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Spectafire IRTM 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 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).

***N,N*-Dibenzyl-2-(tributylstannyl)cyclopropylamine (1a)**



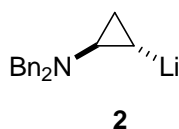
On dissout 4,5 g (20 mmol) de dibenzylformamide dans 20 mL de THF. On y ajoute 3,2 g (10 mmol) de tributylvinylstannane, puis 4,8 g (20 mmol) de méthyltriisopropoxytitanium. A cette solution, on ajoute goutte à goutte 12,5 mL (25 mmol) de bromure de cyclohexylmagnésium (2 mol.L⁻¹ dans l'éther). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 8h à la température ambiante, puis hydrolysé avec 2 mL d'eau. Lorsque le précipité est devenu blanc, on filtre, on lave le solide 3 fois avec 20 mL d'éther, puis on évapore le solvant. Le produit est purifié sur colonne chromatographique avec comme éluant un mélange pentane : diéthyléther (1 : 100). L'isomère *trans* est isolé avec un rendement de 92%.

IR (film) : 3062, 3027, 2957, 2925, 2871, 2852, 1494, 1029, 747, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = -0.03 (ddd, *J* = 4.9, *J* = 7.6, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 0.40 (ddd, *J* = 4.0, *J* = 5.8, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 0.63 (ddd, *J* = 3.4, *J* = 4.0, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 0.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 9 H), 1.30 (tt, *J* = 6.7, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 1.44 (tq, *J* = 6.7, 7.0 Hz, 6 H), 1.87 (ddd, *J* = 3.4, *J* = 4.9, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J* = 13.7 Hz, 2 H), 3.72 (d, *J* = 13.7 Hz, 2 H), 7.22-7.34 (m, 10 H)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 3.6, 8.7, 12.2, 13.7, 27.4, 29.3, 41.1, 58.7, 126.7, 127.9, 129.3, 139.1

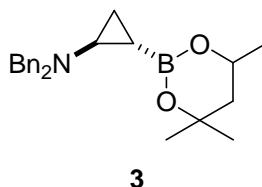
***N,N*-Dibenzyl-2-lithio-cyclopropylamine (2)**



263 mg de cyclopropylamine stannylée **1** (0.5 mmol) sont mis en solution dans du THF (5 mL) à -30 °C. A cette température, on ajoute au goutte à goutte 3 mL de *n*BuLi (0.6 mmol, 2 mol.L⁻¹). Le mélange est agité 30 min à -30 °C. La molécule **2** n'a pas été isolée en raison de

sa trop grande réactivité, mais on peut déduire qu'elle est générée car l'hydrolyse de cette réaction conduit à l'obtention de la cyclopropylamine **6**.

***trans*-N,N-Dibenzyl-2-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)cyclopropylamine (**3**)**



On dissout 3.1 g de vinylboronate (20 mmol) dans 10 mL de THF. On ajoute 2.25 g de dibenzylformamide (10 mmol), puis le mélange réactionnel est porté à -78 °C. A cette température, on ajoute 3.1 g de Ti(OiPr)₄ (11 mmol), puis 12.5 mL de bromure d'isopropylmagnésium (25 mmol, 2 mol.L⁻¹). La solution est autorisée à atteindre la température ambiante pendant la nuit. On hydrolyse par 2 mL d'eau, puis on effectue une filtration sous vide. On extrait la solution par 3 fois 20 mL d'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore les solvants. Le produit **3** obtenu avec un rendement de 65% est purifié par chromatographie-éclair sur alumine neutre avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10.

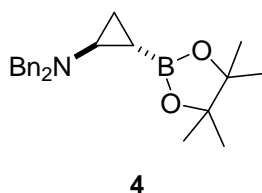
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = -0.22- -0.11 (m, 1 H), 0.48-0.58 (m, 2 H), 1.15-1.23 (m, 9 H), 1.39-1.48 (m, 1 H), 1.69-1.76 (m, 1 H), 1.86-1.92 (m, 1 H), 3.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 3.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 4.02-4.18 (m, 1 H), 7.15-7.38 (m, 10 H)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 23.6, 28.1, 31.3, 41.9, 46.0, 58.1, 64.4, 70.4, 126.7, 127.9, 129.5, 138.7

MS (EI) : 363.3 (M⁺, 5), 272.2 (10), 91.1 (100).

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₃H₃₁NO₂B [MH⁺], m/z = 364.2448, trouvé 364.2456.

***trans*-N,N-Dibenzyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)cyclopropylamine (**4**)**



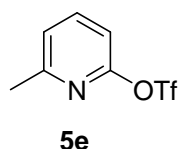
Le composé 4 est préparé de la même façon que le composé 3 mais en utilisant le 4,4,5,5-tetraméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane. Le produit 4 obtenu avec un rendement de 69% est purifié par chromatographie-éclair sur alumine neutre avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = -0.04-0.05 (m, 1 H), 0.66-0.72 (m, 2 H), 1.27 (s, 12 H), 2.04-2.08 (m, 1 H), 3.73 (s, 4 H), 7.21-7.45 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 14.3, 24.7, 42.0, 58.4, 82.9, 126.9, 128.0, 129.5, 138.4

MS (EI) : 363.3 (M^+ , 5), 272.3 (35), 172.2 (35), 91.2 (100).

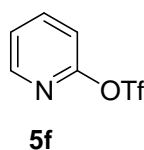
2-Trifluorométhanesulfonyloxy-6-méthylpyridine (5e)



On dissout 572 mg (5.25 mmol) de 2-hydroxy-6-méthylpyridine dans 10 mL de pyridine distillée. On dégaze la solution en faisant buller de l'argon. Le mélange réactionnel est refroidit dans un bain de glace, puis on ajoute 1 mL d'anhydride trifluorométhanesulfonique au goutte à goutte. La solution est agitée sous argon pendant la nuit à température ambiante. Les solvants sont évacués à l'évaporateur rotatif. On ajoute 50 mL d'eau et 50 mL d'éther au résidu. On extrait la phase aqueuse, puis la phase organique est lavée successivement à l'eau, puis à l'eau saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , puis filtrée et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie éclair, élué par un mélange pentane/éther (1:1)

Les spectres sont identiques à ceux décrits par Zhu.²

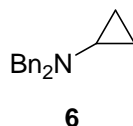
2-Trifluorométhanesulfonyloxy-pyridine (5f)



² Neuville, L.; Bigot, A.; Tran Huu Dau, M.-E.; Zhu, J. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 7638-7642.

Le composé **5f** est préparé de la même façon que le composé **5e** et les spectres obtenus pour cette molécule sont comparables à ceux obtenus par l'équipe de Umemoto.³

***N,N* Dibenzylaminocyclopropane (6)**



La cyclopropylamine lithiée **2** est générée comme décrit ci-dessus. A $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, H_2O est ajoutée en excès (1 mL).

La solution est ensuite autorisée à atteindre la $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 30 min. La solution est extraite par $3 \times 20\text{ mL}$ d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif.

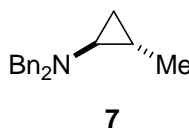
La cyclopropylamine **6** purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 98 : 2. Le rendement de la réaction est de 92%.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.31\text{-}0.38$ (m, 2 H), $0.41\text{-}0.47$ (m, 2 H), $1.82\text{-}1.88$ (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H) $7.25\text{-}7.37$ (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.6, 36.3, 58.3, 126.8, 128.0, 129.4, 137.7$.

MS (EI) : 237.2 ($\text{M}^{+\bullet}$, 10), 146.2 (94), 91.2 (100).

***trans N,N* Dibenzyl-2-methylcyclopropylamine (7)**



La cyclopropylamine lithiée **2** (0.5 mmol) est générée à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ à partir de 263 mg de cyclopropylamine stannylée **1** (0.5 mmol) et de 0.3 mL de *n*BuLi 2 M (0.6 mmol), comme décrit précédemment.

Ensuite, on ajoute 86 mg (0.6 mmol) d'iodométhane à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solution est alors autorisée à atteindre $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 30 min, puis laissée à cette température pendant 1 h 30. La solution est

³ Umemoto, T.; Tomizawa, G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1726-1731.

extraite par 3 × 20 mL d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le composé **7** est alors purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 98 : 2. Le rendement de cette réaction est de 89%.

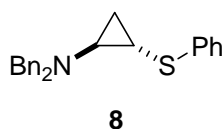
IR (KBr): 3028, 2922, 1494, 1452, 747, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.18-0.23 (m, 1 H), 0.45-0.59 (m, 2 H), 0.81-0.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 3 H), 1.46-1.49 (m, 1 H), 3.54-3.60 (d, *J* = 13.4 Hz, 2 H), 3.71-3.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 2 H), 7.19-7.48 (sl, 10 H)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 15.2, 16.1, 17.3, 44.7, 58.6, 126.7, 127.0, 127.6, 129.6, 138.9.

HRMS (ESI) : calculé pour C₁₈H₂₂N [MH⁺], *m/z* = 252.1752, trouvé 252.1732.

***trans* N,N-Dibenzyl-2-(phénylthio)cyclopropylamine (8)**



La cyclopropylamine lithiée **2** (0.5 mmol) est générée à -30 °C à partir de 263 mg de cyclopropylamine stannylée **1** (0.5 mmol) et de 0.3 mL de *n*BuLi 2 M (0.6 mmol), comme décrit précédemment.

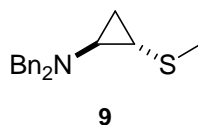
Ensuite, on ajoute 130 mg (0.6 mmol) de diphenyldisulfure à -30 °C. La solution est alors autorisée à atteindre 25 °C en 30 min, puis laissée à cette température pendant 1 h 30. La solution est extraite par 3 × 20 mL d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. La molécule **8** est obtenue avec un rendement de 70% après purification par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.07-1.14 (m, 1 H), 1.42-1.48 (m, 1 H), 2.16-1.22 (m, 2 H), 3.67 (s, 4 H), 7.10-7.36 (m, 15 H)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 19.0, 46.2, 57.8, 125.3, 127.0, 127.6, 128.1, 128.6, 129.3, 138.0.

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₃H₂₃NS [MH⁺], *m/z* = 346.1629, trouvé 346.1631.

***trans* N,N-Dibenzyl-2-(methylthio)cyclopropylamine (9)**



Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **8**, mais l'électrophile utilisé est le diméthyldisulfide (56 mg, 0.6 mmol). La molécule **9**, obtenue avec un rendement de 71% est alors purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10.

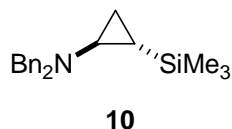
IR (film): 1494, 1453, 750, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.59-0.65 (m, 1 H), 0.75-0.81 (m, 1 H), 1.77-1.81 (ddd, J = 8.4 Hz, 4.9 Hz, 2.5 Hz, 1 H), 1.86 (s, 3 H), 1.88-1.95 (ddd, J = 6.9 Hz, 4.1 Hz, 2.5 Hz, 1 H), 3.58 (s, 4 H), 7.08-7.28 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 6.0, 17.4, 24.0, 47.1, 58.0, 126.9, 128.1, 129.2, 138.3.

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NS}$ 284.1473 [MH^+] trouvée : 284.1467.

***trans* N,N-Dibenzyl-2-(trimethylsilyl)cyclopropylamine (10)**



Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **8**, mais l'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle (65 mg, 0.6 mmol). La molécule **10**, obtenue avec un rendement de 65% a été purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 98 : 2.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = -0.17- -0.07 (m, 1 H), 0.00 (s, 9 H), 0.40-0.47 (m, 1 H), 0.63-0.68 (m, 1 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 3.71 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 3.83 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 7.32-7.43 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = -2.1, 7.6, 41.1, 58.7, 126.8, 128.0, 129.3, 139.1.

MS (EI) : 309.2 (M^+ , 10), 236.2 (50), 91.1 (100).

***trans* (2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropyl)methanol (**11**)**



11

Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **8**, mais l'électrophile utilisé est le paraformaldéhyde (18 mg, 1.6 mmol). La molécule **11**, obtenue avec un rendement de 69% a été purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10.

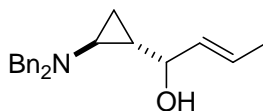
IR (KBr): 3354, 1494, 1453, 1028, 749, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.34-0.42 (m, 1 H), 0.56-0.62 (m, 1 H), 0.90-1.05 (m, 1 H), 1.16-1.19 (m, 1 H), 1.65-1.72 (m, 1 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 3.55 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.75 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 11.9, 24.96, 42.8, 59.3, 65.4, 125.4, 128.5, 129.7, 139.1.

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$ 268.1701 [MH^+] trouvée : 268.1695.

***trans* (*E*)-1-(2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropyl)but-2-en-1-ol (**12**)**



12

La cyclopropylamine lithiée **2** (0.5 mmol) est générée à -30 °C à partir de 263 mg de cyclopropylamine stannylée **1** (0.5 mmol) et de 0.3 mL de $n\text{BuLi}$ 2 M (0.6 mmol), comme décrit précédemment.

Ensuite, on ajoute 42 mg (0.6 mmol) de crotonaldéhyde à -30 °C. La solution est alors réchauffée jusqu'à 0 °C en pendant 1 h. A cette température, on ajoute 2 mL d'eau pour hydrolyser la réaction. La solution est extraite par 3×20 mL d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. La molécule **12** est alors purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10. Le produit est obtenu avec un rendement de 84 % sous forme de deux diastéréoisomères 1 : 1.

dia 1 : IR (film): 3371, 1494, 1452, 966, 747, 699 cm^{-1}

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.54-0.65 (m, 2 H), 1.01-1.07 (m, 1 H), 1.21-1.35 (m, 1 H), 1.64-1.67 (d, 3 H, J = 6.4 Hz), 1.78-1.82 (m, 1 H), 3.42-3.48 (m, 1 H), 3.57-3.62 (d, 2 H, J =13.7 Hz), 3.64-3.70 (d, 2 H, J = 13.8 Hz), 5.25-5.32 (m, 1 H), 5.53-5.62 (m, 1 H), 7.24-7.34 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 12.5, 17.8, 28.4, 41.3, 58.4, 75.0, 127.0, 127.3, 128.2, 129.4, 132.6, 138.9 ppm.

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], m/z = 308.2014, trouvé 308.2021.

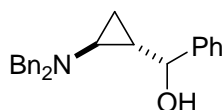
dia 2 : IR (film):3384, 3027, 2919, 1494, 1453, 966, 784, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.36-0.43 (m, 1 H), 0.55-0.63 (m, 1 H), 0.89-0.98 (m, 1 H), 1.65-1.68 (d, 3 H, J = 6.1 Hz), 1.82-1.87 (m, 1 H), 3.28-3.34 (m, 1 H), 3.60-3.66 (d, 2 H, J = 13.5 Hz), 3.74-3.79(d, 2 H, J = 13.5 Hz), 5.34-5.43 (m, 1 H), 5.52-5.64 (m, 1 H), 7.23-7.34 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 11.5, 17.7, 28.4, 42.5, 58.7, 74.9, 126.4, 127.0, 128.1, 129.3, 132.3, 138.8.

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], m/z = 308.2014, trouvé 308.2013.

***trans* (2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropyl)phénylméthanol (**13**)**



13

Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **12**, mais l'électrophile utilisé est le benzaldéhyde (64 mg, 0.6 mmol). Le composé **13** est alors purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10.

Le produit est obtenu avec un rendement de 76% sous forme de deux diastéréoisomères 1 : 1.

dia 1 : IR (KBr): 3361, 3029, 2806, 1494, 1452, 747, 696 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.48-0.53 (m, 1 H), 0.59-0.65 (m, 1 H), 1.16-1.21 (m, 1 H), 1.56-1.63 (m, 1 H), 1.92-1.98 (m, 1 H), 3.61-3.66 (d, 2 H, J = 13.5 Hz), 3.77-3.83 (d, 2 H, J = 13.5 Hz), 3.81-3.89 (m, 1 H), 7.23-7.34 (m, 15 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 12.2, 30.1, 43.1, 58.8, 76.6, 125.8, 127.0, 127.4, 128.2, 129.1, 138.8, 143.5.

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], m/z = 344.2014, trouvé 308.2018.

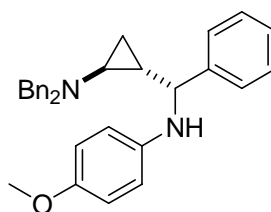
dia 2 : IR (KBr): 3377, 3027, 2921, 1493, 1453, 1028, 748, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.66-0.72 (m, 2 H), 0.21-1.33 (m, 1 H), 1.58-1.72 (sl, 1 H), 1.88-1.95 (m, 1 H) 3.44-3.50 (d, 2 H, J = 13.6 Hz), 3.52-3.58 (d, 2 H, J = 13.6 Hz), 4.11-4.44 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 7.16-7.37 (m, 15 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 13.7, 19.5, 41.0, 57.9, 75.6, 126.0, 126.8, 127.6, 128.0, 128.4, 129.2, 138.6, 143.6

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], m/z = 344.2014, trouvé 308.2001.

***trans*-N-(1,(2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropyl)benzyl)-4-methoxyaniline (**14**)**



14

Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **12**, mais l'électrophile utilisé est le (E)-N-benzylidene-4-methoxyaniline (117 mg, 0.6 mmol). Le composé **14** est alors purifiée par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10. Le produit **14** est obtenu avec un rendement de 88% sous forme de deux diastéréoisomères 65 : 35.

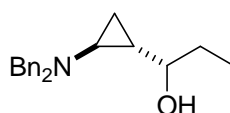
dia 1 : ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 0.47-0.54 (m, 2 H), 1.01-1.19 (m, 1 H), 1.78-1.84 (m, 1 H), 3.22-3.26 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 3.46-3.51 (d, 2 H, J = 13.7 Hz), 3.54 (s, 3 H), 3.74-3.80 (d, 2 H, J = 13.7 Hz), 6.13-6.17 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 6.50-6.54 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.05-7.27 (m, 15 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 13.3, 30.8, 44.3, 55.7, 59.4, 61.8, 114.0, 114.6, 126.2, 126.8, 127.1, 128.2, 128.4, 129.0, 139.1, 141.5, 143.5, 151.5.

dia 2 : ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 0.45-0.59 (m, 2 H), 1.06-1.20 (m, 1 H), 1.83-1.88 (m, 1 H), 3.33-3.41 (m, 4 H), 3.51-3.62 (m, 4 H), 6.24-6.28 (d, 2 H, $J=8.8$ Hz), 6.53-6.57 (d, 2 H, $J=8.8$ Hz), 7.11-7.29 (m, 15 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 13.5, 29.6, 42.1, 55.7, 58.0, 61.6, 114.0, 126.5, 128.0, 128.5, 129.1, 138.9, 141.8, 143.1, 151.8.

***trans*-1-(2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropyl)propan-1-ol (**15**)**



Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **12**, mais l'électrophile utilisé est le propanal (35 mg, 0.6 mmol). Le composé **16** obtenu est purifiée de la même façon. Le produit **16** est isolé avec un rendement de 69% sous forme de deux diastéréoisomères 1 : 1.

dia 1 : IR (KBr): 3384, 3027, 22923, 1494, 1453, 968, 748, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.24-0.36 (m, 1 H), 0.51-0.55 (m, 1 H), 0.73-0.79 (t, 5 H $J=7.4\text{Hz}$), 1.25-1.37 (q, 2 H $J=7.4$ Hz), 1.68-1.72 (m, 1 H), 2.58-2.64 (m, 1 H), 3.51-3.56 (d, 2 H, $J=13.6$ Hz), 3.67-3.72 (d, 2 H, $J=13.5$ Hz), 7.19-7.25 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 9.8, 11.8, 28.5, 29.6, 42.1, 58.9, 75.8, 127.0, 128.1, 129.2, 138.9.

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], $m/z = 296.2014$, trouvé 308.2021.

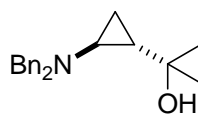
dia 2 : IR (KBr): 3384, 3027, 2923, 1494, 1453, 1029, 968, 748, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.44-0.51 (m, 2 H), 0.74-0.81 (t, 3 H, $J =$) 0.86-0.92 (m, 1 H), 1.17-1.42 (m, 3 H), 1.69-1.75 (m, 1 H), 2.81-2.85 (m, 1 H), 3.58 (sl, 4 H), 7.17-7.28 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 10.0, 11.8, 28.2, 29.5, 40.1, 58.2, 74.7, 126.8, 128.0, 129.2, 138.7.

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], $m/z = 296.2014$, trouvé 296.2005.

***trans*-2-(2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropyl)propan-2-ol (**16**)**



16

Le protocole est le même que celui utilisé pour la molécule **12**, mais l'électrophile utilisé est l'acétone (35 mg, 0.6 mmol). La molécule **16** obtenue est purifiée de la même façon. Le produit **16** est obtenu avec un rendement de 63%

IR (KBr): 3415, 2969, 1494, 1453, 1135, 750, 733, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.48-0.54 (m, 2 H), 0.86 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 1.23-1.29 (m, 1 H), 1.86-1.92 (m, 1 H), 3.67 (sl, 4 H), 7.23-7.31 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 10.9, 28.4, 29.0, 33.0, 40.4, 58.5, 69.1, 126.8, 128.1, 129.2, 139.0.

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$ [MH^+], m/z = 296.2014, trouvé 296.2011.

***trans N,N*-Dibenzyl-2-allylcyclopropylamine (**17**)**



17

La cyclopropylamine lithiée **2** (0.5 mmol) est générée à -30 °C à partir de 263 mg de cyclopropylamine stannylée **1** (0.5 mmol) et de 0.3 mL de *n*BuLi 2 M (0.6 mmol), comme décrit précédemment.

Ensuite, on ajoute 115 mg de CuI anhydre (0.6 mmol), puis 73 mg de bromure d'allyle (0,6 mmol). La solution est remontée à la température ambiante en 2 h. On ajoute ensuite 5 mL d'eau, puis on extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis les solvants sont évaporés.

Le produit **17**, purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 98 : 2, est obtenu avec un rendement de 80%.

IR (KBr): 1640, 1493, 1453, 748, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.15-0.22 (m, 1 H), 0.42-0.48 (m, 1 H), 0.61-0.68 (m, 1 H), 1.49-1.52 (m, 1 H), 1.62-1.70 (m, 1 H), 1.76-1.86 (m, 1 H), 3.48-3.53 (d, J = 13.4 Hz, 2 H) 3.55-3.61 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 4.77-4.90 (m, 2 H), 5.53-5.66 (m, 1 H), 7.09-7.30 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 21.1, 36.4, 43.3, 58.3, 114.7, 126.8, 128.0, 129.4, 137.4, 138.8.

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}$ 278.1909 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ trouvée : 278.1909.

***trans* N,N-Dibenzyl-2-butylcyclopropylamine (18)**



18

La cyclopropylamine lithiée **2** (0.5 mmol) est générée à -30 °C à partir de 263 mg de cyclopropylamine stannylée **1** (0.5 mmol) et de 0.3 mL de *n*BuLi 2 M (0.6 mmol), comme décrit précédemment.

Ensuite, on ajoute 0.6 mmol de HMPA distillé, puis 83 mg de bromobutane (0,6 mmol). La solution est remontée à la température ambiante en 2 h. On ajoute ensuite 5 mL d'eau, puis on extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis les solvants sont évaporés.

Le produit **18**, purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 98 : 2, est obtenu avec un rendement de 78%.

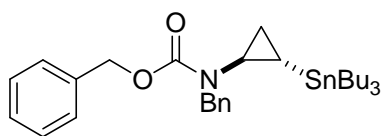
IR : 3063, 3027, 2922, 2852, 1493, 1453, 1364, 1028, 747, 697

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.29-0.56 (m, 2 H), 0.58-0.92 (m, 4 H), 0.86-0.93 (m, 6 H), 1.25-1.41 (m, 1 H), 3.66-3.75 (m, 4 H), 7.31-7.42 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 7,6, 14,0, 14,4, 21,9, 22,5, 31,3, 32,2, 43,8, 58,2, 126,7, 127,9, 128,0, 128,7, 129,3, 129,4, 138,7

HRMS (ESI) : calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}$ [MH^+], m/z =294.2222, trouvé 294.2231.

***trans*-N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)-2-tributylstannylcyclopropylamine (19)**



19

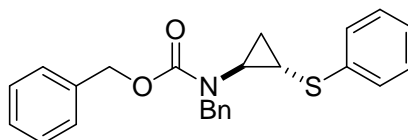
On dissout 2.63 g de cyclopropylamine stannylée **1** (5 mmol) dans 2 mL de chlorure de carbamoyle et 2 mL de THF anhydre. On chauffe à 60 °C pendant la nuit. Après évaporation du solvant, une purification par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10 donne le produit **19** avec un rendement de 95%.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = -0.05-0.06 (m, 1 H), 0.21-0.75 (m, 17 H) 0.91-1.35 (m, 12 H) 2.34-2.43 (m, 1 H), 4.21-4.51 (m, 2 H), 4.96-4.99 (m, 2 H), 5.00-5.03 (m, 2 H), 7.02-7.29 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 5.9, 8.96, 12.6, 13.8, 27.3, 29.0, 51.6, 67.1, 127.0, 127.2, 127.8, 128.3, 128.5, 136.9, 138.5.

Spectre de masse (CI- NH_3) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 572.5$

***trans*-N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)-2-(phénylthio)cyclopropylamine (20)**



20

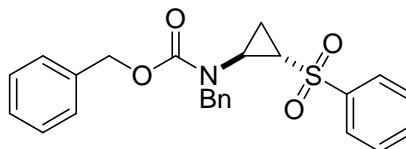
On dissout 1.73 g (5 mmol) de cyclopropylamine **8** dans 2 mL de chlorure de carbamoyle et 2 mL de THF anhydre. On chauffe à 60 °C pendant la nuit. Après évaporation du solvant, on effectue une purification par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 90 : 10, ce qui donne le produit **20** avec un rendement de 93%.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.9-1.2 (m, 1 H), 1.38-1.42 (m, 1 H), 2.39-2.43 (m, 1 H), 2.74-2.79 (m, 1 H), 4.31-4.44 (m, 2 H), 5.06-5.18 (m, 2 H), 7.03-7.16 (m, 2 H), 7.18-7.39 (m, 13 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 18.5, 22.7, 38.6, 51.4, 67.4, 125.9, 127.3, 127.9, 128.0, 128.6, 131.1, 136.4, 136.6, 137.6

Spectre de masse (CI-NH₃) : (M+H)⁺ = 346.3, (M+NH₄)⁺ = 407.4

***trans*-N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)-aminocyclopropylphénylsulfone (21)**



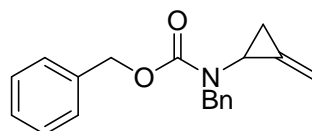
21

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.75-0.86 (m, 1 H), 1.68-1.75 (m, 1 H), 2.56-2.62 (m, 1 H), 3.22-3.29 (m, 1 H), 4.39-4.44 (m, 2 H), 5.11-5.17 (m, 2 H), 7.16-7.48 (m, 12 H), 7.90-7.91 (m, 1 H), 7.93-7.94 (m, 2 H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 15.3, 30.3, 41.3, 52.3, 68.2, 128.5, 128.9, 129.3, 130.4, 134.4.

Spectre de masse EI : 421.2

***trans*-N-Benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)-2-méthylencyclopropane (22)**



22

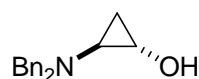
On dissout 1 mmol de **21** dans 3 mL de THF anhydre sous argon. On y ajoute 0.56 mL de *n*BuLi (1.1 mmol, 2 mol.L⁻¹) à -78 °C, puis la température est remontée jusqu'à 0 °C. A une solution de 1 mL d'*i*PrMgCl (2 mmol, 2 mol.L⁻¹) dans 2 mL de THF anhydre, on ajoute 482 mg (1.8 mmol) de diiodométhane sous argon. Ce mélange est agité à -78 °C pendant 30 min et ensuite transféré par canule sous argon dans la solution précédente, elle aussi à -78 °C. Le mélange réactionnel est alors remonté à TA, puis hydrolysé par 6 mL d'eau. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaHCO₃ et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane., séchée sur sulfate de magnésium, et les solvants sont évaporés. Le produit, obtenu avec un rendement de 42%, a été purifié par chromatographie éclair toluène-hexane 1-3.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.22-1.36 (m, 1 H), 1.51-1.62 (m, 1 H), 3.18-3.22 (m, 1 H), 4.39-4.58 (m, 2 H), 5.13-5.22 (m, 2 H), 5.42-5.65 (m, 2 H), 7.12-7.43 (m, 10 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 12.6, 50.6, 67.4, 107.6, 127.1, 127.9, 128.0, 128.4, 126.5, 128.6, 131.8, 136.6, 137.3, 138.1

Spectre de masse (CI- NH_3) : 604,7 ($2\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, 311,3 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, 294,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

2-(*N,N*-Dibenzylamino)cyclopropanol (**23**)



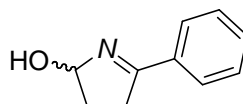
23

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.58–0.65 (m, 1 H), 0.71–0.76 (m, 1 H), 1.86–1.91 (ddd, 1 H, J = 9.1, 4.8, 1.4 Hz), 2.91–2.97 (ddd, 1 H, J = 7.1, 3.6, 1.4 Hz), 3.48–3.54 (d, 2 H, J = 13.2 Hz), 3.74-3.80 (d, 2 H, J = 13.2 Hz), 7.25-7.32 (m, 10 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 16.1, 44.7, 55.4, 58.1, 127.0, 128.0, 129.3, 138.5.

II) Synthèse de 2-arylpyrroles

2-Hydroxy-5-phénylpyrroline (**24**)



24

La cyclopropylamine stannylée (263 mg, 0.5 mmol) est mise en solution dans du THF (5 mL) à -30 °C. A cette température, on ajoute au goutte à goutte 0.3 mL de *n*BuLi (0.6 mmol). Le mélange est agité 30 min à -30 °C, puis le benzonitrile (62 mg, 0.6 mmol) est additionné au milieu réactionnel (0.6 mmol). La solution est ensuite autorisée à atteindre 0 °C en 2 h, puis versé dans une solution de 10 mL de NaOH 3M, refroidie à 0 °C dans un bain de glace.

La solution est extraite par 3 \times 20 mL d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sans chauffage. La 3-hydroxy-5-phénylpyrroline **24** est recristallisée dans de l'éther et les cristaux sont lavés à l'éther de pétrole. Le rendement n'a pas été établi, en effet tout le produit ne peut être isolé car le

pyrrole précipite lui aussi dans l'éther. Il est cependant possible d'en isoler suffisamment pour le caractériser par RMN.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78\text{-}0.92$ (m, 1 H), $1.86\text{-}2.02$ (m, 1 H), $2.38\text{-}2.41$ (m, 1 H), $2.82\text{-}2.94$ (m, 1 H), $3.14\text{-}3.29$ (m, 1 H), $5.92\text{-}6.01$ (m, 1 H), $7.41\text{-}7.55$ (m, 3 H), $7.81\text{-}7.92$ (m, 3 H).

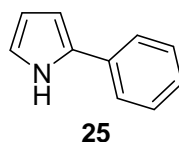
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.5, 34.4, 95.8, 128.0, 128.5, 133.5, 134.6, 174.3$.

Mode opératoire général utilisé pour la synthèse des pyrroles

La cyclopropylamine stannylée (263 mg, 0.5 mmol) est mise en solution dans du THF (5 mL) à -30 °C. A cette température, on ajoute au goutte à goutte 0.3 mL de BuLi (0.6 mmol). Le mélange est agité 30 min à -30 °C, puis le nitrile est additionné au milieu réactionnel (0.6 mmol). La solution est ensuite autorisée à atteindre 0 °C en 2 h avant protonation par de l'acide acétique anhydre (2 M en solution dans le THF) et laissée 10 min à température ambiante (0.6 mmol, 0.3 mL). Après ajout de 5 mL d'eau, la solution est extraite par 3×20 mL d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif.

Les pyrroles obtenus sont purifiés par chromatographie-éclair sur gel de silice avec l'éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 90/10.

2-Phényl-1H-pyrrole (25)



Nitrile utilisé : benzonitrile (62 mg, 0.6 mmol)

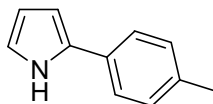
Rendement obtenu après purification : 80%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.24$ (sl, 1 H), 6.46 (sl, 1 H), 6.79 (sl, 1 H), 7.13 (sl, 1 H), $7.21\text{-}7.32$ (m, 2 H), $7.35\text{-}7.41$ (m, 2 H), $8.22\text{-}8.53$ (sl, 1 H, NH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 105.9, 110.1, 118.8, 123.8, 126.2, 128.9, 132.6, 132.8$.

HRMS (ESI) m/z calculée pour $C_{10}H_{10}N$ 144.0813 ($M+H$)⁺ ; trouvée 144.0811.

2-*p*-Tolyl-1*H*-pyrrole (26)



26

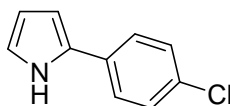
Nitrile utilisé : 4-toluonitrile (70 mg, 0.6 mmol)

Rendement obtenu après purification : 73%

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 2.38 (s, 3 H), 6.28-6.32 (m, 1 H), 6.49-6.53 (m, 1 H), 6.81-6.85 (m, 1 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 7.22-7.36 (m, 3 H), 8.4 (sl, 1 H, NH).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) : δ = 21.5, 105.8, 110.0, 118.6, 120.9, 124.6, 127.0, 128.7, 132.2, 132.6, 138.4.

2-(4-Chlorophényl)-1*H*-pyrrole (27)



27

Nitrile utilisé : *p*chlorobenzonitrile (83 mg, 0.6 mmol)

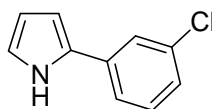
Rendement obtenu après purification : 60%

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 6.26-6.31 (m, 1 H), 6.47-6.52 (m, 1 H), 6.82-6.85 (m, 1 H), 7.23-7.39 (m, 4 H), 8.38 (sl, 1 H, NH)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) : δ = 106.3, 110.3, 119.2, 125.0, 129.0, 131.0, 131.2, 131.7

MS (EI) : 179.1, (32), 177.1 (M^{+} , 100), 115.1 (80).

2-(3-Chlorophényl)-1*H*-pyrrole (28)



28

Nitrile utilisé : *m*chlorobenzonitrile (83 mg, 0.6 mmol)

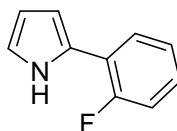
Rendement obtenu après purification : 58%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 6.29 (sl, 1 H), 6.53 (sl, 1 H), 6.84 (sl, 1 H), 7.08-7.17 (m, 1 H), 7.22-7.33 (m, 3 H), 7.42 (sl, 1 H), 8.31-8.59 (sl, 1H, NH)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) : δ = 106.8, 110.3, 119.5, 121.8, 123.7, 126.0, 130.1, 134.6, 134.7.

MS (EI) : 177.2 (M^+ , 50), 115.1 (100).

2-(2-Fluorophényl)-1*H*-pyrrole (29)



29

Nitrile utilisé : 2-fluorobenzonitrile (73 mg, 0.6 mmol)

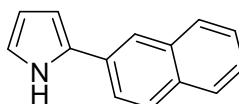
Rendement obtenu après purification : 76%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.31 (sl, 1 H), 6.65 (sl, 1 H), 6.89 (sl, 1 H), 7.03-7.19 (m, 3 H), 7.58-7.64 (m, 1 H), 0.86 (sl, 1 H, NH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 107.5, 109.4, 116.0, 116.3, 119.2, 124.6, 126.5, 126.9, 156.5, 160.4.

MS (EI) : 161.3 (M^+ , 100), 133.2 (70).

2-Napht-2-yl-1*H*-pyrrole (30)



30

Nitrile utilisé : 2-naphthonitrile (107 mg, 0.6 mmol)

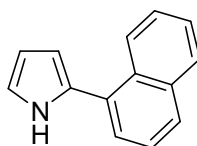
Rendement obtenu après purification : 78%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.35-6.38 (m, 1 H), 6.66 (sl, 1 H), 6.92-6.94 (m, 1 H), 7.37-7.49 (m, 2 H), 7.62-7.72 (m, 1 H) 7.78-7.86 (m, 4 H), 8.48-8.62 (sl, 1 H, NH)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 106.6, 110.3, 119.3, 121.0, 123.2, 125.4, 126.5, 127.7, 128.6, 130.2, 132.1, 133.8

MS (EI) : 193,4 (M^{+} , 100), 165.3 (30), 96.7 (45).

2-Napht-1-yl-1H-pyrrole (31)



31

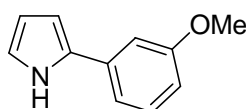
Nitrile utilisé : 1-naphthonitrile (107 mg, 0.6 mmol)

Rendement obtenu après purification : 68%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 6.40 (sl, 1 H), 6.50 (sl, 1 H), 6.92 (sl, 1 H), 7.39-7.52 (m, 4 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 7.83-7.89 (m, 1 H), 8.21-8.29 (m, 1 H), 8.37 (sl, 1 H, NH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 109.5, 118.3, 125.4, 125.7, 125.9, 126.1, 126.3, 127.5, 128.4, 130.5, 131.4, 131.5, 132.6, 133.2, 134.0.

2-(3-Methoxyphényl)-1H-pyrrole (32)



32

Nitrile utilisé : 3-méthoxybenzonitrile (80 mg, 0.6 mmol)

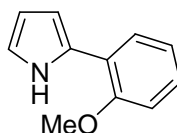
Rendement obtenu après purification : 69%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.82 (s, 3 H), 6.28 (sl, 1 H), 6.51 (sl, 1 H), 6.73-6.77 (m, 2 H), 6.83 (sl, 1 H), 6.99-7.06 (m, 2 H), 7.22-7.29 (m, 2 H), 8.42 (sl, 1 H, NH).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 55.2, 106.1, 109.7, 110.0, 111.5, 116.4, 118.8, 129.9, 131.9, 134.1, 160.0.

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$ 174.0919 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ; trouvée 174.0918.

2-(2-Méthoxyphényl)-1H-pyrrole (33)



33

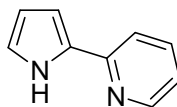
Nitrile utilisé : 2-méthoxybenzonnitrile (80 mg, 0.6 mmol)

Rendement obtenu après purification : 68%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3 H), 6.27-6.29 (m, 1 H), 6.61-6.63 (m, 1 H), 6.85-6.87 (m, 1 H), 6.97-7.01 (m, 2 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.65-7.68 (m, 1 H), 1.82 (sl, 1 H)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 56.6, 106.1, 108.8, 111.6, 117.7, 121.4, 126.7

2-(1H-Pyrrol-2-yl)pyridine (34)



34

Nitrile utilisé : 2-cyanopyridine (62 mg, 0.6 mmol)

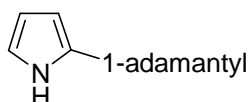
Rendement obtenu après purification : 55%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 6.25-6.31 (m, 1 H), 6.69-6.76 (m, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 6.98-7.07 (m, 1 H), 7.51-7.63 (m, 2 H), 8.40-8.59 (m, 1H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 107.4, 110.1, 118.3, 120.2, 120.4, 131.4, 136.6, 148.6, 150.6.

MS (EI) : 144.2, (M^+ , 100), 104.2 (25).

2-(1-Adamantyl)-1H-pyrrole (35)



35

Nitrile utilisé : 1-adamantonitrile (97 mg, 0.6 mmol)

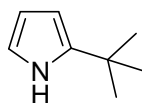
Rendement obtenu après purification : 66%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 1.75 (s, 6 H), 1.90 (s, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 5.91-5.93 (m, 1 H), 6.13-6.15 (m, 1 H), 6.66-6.68 (m, 1 H), 8.04 (sl, 1 H, NH)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 27.5, 37.2, 43.4, 59.0, 102.2, 108.3, 116.1, 128.6.

MS (EI) : 201.3 (M^+ , 55), 144.2 (100)

2-(1-tert-Butyl)-1H-pyrrole (36)



36

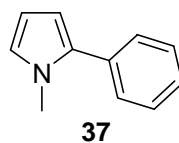
Nitrile utilisé : pivalonitrile (50 mg, 0.6 mmol)

Rendement obtenu après purification : 74%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ = 1.21 (s, 9 H), 5.82-5.88 (m, 1 H), 5.99-6.06 (m, 1 H), 6.52-6.59 (m, 1 H), 8.13 (sl, 1 H, NH)

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 30.6, 31.2, 102.4, 107.7, 116.0, 141.9.

N-Methyl-2-phénylpyrrole (37)



Nitrile utilisé : benzonitrile (62 mg, 0.6 mmol)

Rendement obtenu après purification : 48%

Le protocole habituel est utilisé, mais au lieu d'ajouter l'acide acétique, on ajoute 0.6 équivalent d'iodométhane à -30 °C, puis on laisse la solution atteindre 0 °C avant extraction.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.60 (s, 3 H), 6.14-6.16 (m, 2 H), 6.64-6.66 (m, 1 H), 7.18-7.34 (m, 5 H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): 35.0, 107.7, 108.6, 123.6, 126.7, 128.3, 128.6, 133.3, 134.6

MS (EI) : 157;1, (M^+ , 100), 115.0 (40).

Résumé : cette thèse rapporte la synthèse et la réactivité de nouveaux aminocyclopropanes métallés (étain, lithium, bore) en deuxième position.

Des aminocyclopropanes stannylés et borés ont été préparés par réaction de de Meijere. Cette réaction permet la synthèse *N,N*-dialkylaminocyclopropanes à partir d'amides tertiaires, d'alcènes, de réactifs de Grignard et de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ou de $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$.

Lorsque l'alcène impliqué dans cette réaction est un vinylstannane ou un vinylboronate, un aminocyclopropane stannylé ou boré de configuration *trans* est isolé.

Les applications synthétiques de ces nouvelles cyclopropylamines métallées furent étudiées.

Des couplages de Stille entre l'aminocyclopropane stannylé et des aromatiques iodés ont permis l'accès à des aminocyclopropanes substitués par un groupement aromatique de configuration *trans*.

D'autre part, une transmétallation étain/lithium de l'aminocyclopropane stannylé a permis la synthèse d'un aminocyclopropane lithié. Ce dernier réagit avec une grande variété d'électrophiles pour donner les aminocyclopropanes substitués correspondants de configuration *trans*.

Lorsque l'électrophile impliqué est un nitrile, un cyclopropane « donneur accepteur » est généré. Après protonation, celui-ci subit un réarrangement spontané pour donner un pyrrole substitué en deuxième position.

Abstract : This thesis deals with the synthesis and the reactivity of new *trans*-2-metallated aminocyclopropanes (tin, lithium, boron).

Stannylated and boronated aminocyclopropanes were prepared by the de Meijere reaction, i.e. the titanium-mediated synthesis of *N,N*-dialkylaminocyclopropanes from tertiary amides, alkenes and Grignard reagents.

Trans-stannylated or *trans*-boronated aminocyclopropane were obtained by using vinylstannanes or vinylboronates.

Some synthetic applications of these 2-metallated cyclopropylamines were investigated.

The Stille coupling between the *trans*-2-stannylated aminocyclopropane and iodoaromatics gave *trans*-2-aryl aminocyclopropanes.

A tin/lithium exchange on *trans*-2-stannylated aminocyclopropane gave the corresponding lithiated compounds, which exhibit new reactivity. It reacted with various electrophiles to afford *trans*-2-substituted aminocyclopropanes.

In the presence of nitriles, the *trans*-2-lithiated aminocyclopropane afforded "push-pull" cyclopropanes. After protonation, this cyclopropanes gave 2-substituted pyrroles.