

ECOLE DOCTORALE SCIENCES TECHNOLOGIES ET SANTE

THESE DE DOCTORAT

En vue d'obtenir le grade de

Docteur en Sciences de l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par

Antoine JOOSTEN

Titre :

<u>Apport des métaux de la colonne (IV) en catalyse bimétallique et en</u> <u>synthèse stéréosélective</u>

Directeur de thèse : Jan Szymoniak

Soutenue le 03 décembre 2009 devant le jury composé de :

Mme AUBERT Corinne, Directrice de recherche à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

- M. COUTY François, Professeur à l'Université de Versailles
- M. BERTUS Philippe, Professeur à l'Université du Maine
- M. SZYMONIAK Jan, Professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne
- M. VASSE Jean-Luc, Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne



ECOLE DOCTORALE SCIENCES TECHNOLOGIES ET SANTE

THESE DE DOCTORAT

En vue d'obtenir le grade de

Docteur en Sciences de l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par

Antoine JOOSTEN

Titre :

<u>Apport des métaux de la colonne (IV) en catalyse bimétallique et en</u> <u>synthèse stéréosélective</u>

Directeur de thèse : Jan Szymoniak

Soutenue le 03 décembre 2009 devant le jury composé de :

Mme AUBERT Corinne, Directrice de recherche à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

- M. COUTY François, Professeur à l'Université de Versailles
- M. BERTUS Philippe, Professeur à l'Université du Maine
- M. SZYMONIAK Jan, Professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne
- M. VASSE Jean-Luc, Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Remerciements

Je dédie ce document à toute ma famille et notamment à mes parents, à mes sœurs pour leur soutien inconditionnel, ainsi qu'à mes grands parents.

Une thèse est une aventure extraordinaire qui sort des carcans habituels du « tout, tout de suite », cette aventure demande de la patience, de l'abnégation et de l'opiniâtreté. C'est une période d'intense activité intellectuelle qui permet de s'aguerrir sur de nombreux points. J'invite tous les étudiants à se lancer dans cette aventure s'ils sont passionnés et s'ils recherchent une voie enrichissante. La thèse est avant tout un travail d'équipe et c'est pourquoi je voudrais faire ces remerciements.

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés à l'Université de Reims, dans le laboratoire de synthèse par voie organométallique dirigé par le Professeur Szymoniak. Ce laboratoire fait partie de l'ICMR associé au CNRS (U.M.R. 6229). Je remercie vivement l'ENS Cachan de m'avoir fait confiance et donné une bourse de thèse nominative qui m'a permis de revenir dans le laboratoire du professeur Szymoniak pour y faire ma thèse, merci à Keitaro Nakatani, Fabien Miomandre, Cécile Dumas-Verdes, Pierre Audebert, Jacques Delaire, Eléna Ishow, Valérie Alain et tous les membres du département de chimie de l'ENS Cachan.

Je remercie le Professeur Szymoniak de m'avoir accueilli dans son laboratoire, de m'avoir confié les différents sujets de recherche présentés dans ce document et de m'avoir donné tous les moyens nécessaires à leurs réalisations, merci également pour toutes les discussions fructueuses que nous avons eu au cours de cette thèse. Merci également d'avoir suivi minutieusement mon travail et d'avoir corrigé mon manuscrit si rapidement.

Je remercie également tout particulièrement le Docteur Jean-Luc Vasse, co-directeur de ma thèse, pour son attention et son aide inconditionnelle et indispensable, merci de m'avoir fait progresser sur de nombreux plans aussi bien humains que scientifiques. Merci beaucoup pour la correction minutieuse de mon manuscrit qui a permis de beaucoup l'améliorer. De manière générale, je remercie mes encadrants pour la qualité scientifique du laboratoire ainsi que pour l'ambiance excellente dans laquelle j'ai évolué au cours de ces trois ans.

Je remercie également le Professeur Philippe Bertus pour son encadrement, sa gentillesse et tout le travail réalisé en amont pour la synthèse des cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle, et merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie le Docteur Corinne Aubert et le Professeur François Couty qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir juger mon travail en tant que rapporteurs.

Je remercie également le Professeur Namy et son équipe, notamment les Docteurs Florence Hellion et Mohamad Soueidan avec qui nous avons développé une réaction catalytique en zirconium. Merci également à Dominique Harakat pour toutes les discussions mécanistiques en spectrométrie de masse.

Je tiens à remercier Tarun Pradhan, avec qui j'ai partagé le laboratoire PI 09 pendant une longue période et qui a participé activement à la synthèse des dérivés d'acides aminés contraints. Merci de m'avoir fait découvrir la prévenance indienne ainsi que les merveilleux plats épicés indiens.

Je tiens bien évidemment à remercier les membres de notre équipe, M'hamed Ahari avec qui j'ai partagé de très bons moments autour d'un café, notamment en parlant de sport, merci pour ta gentillesse. Je veux également remercier Pierre-Olivier Delaye pour nos discussions, qui m'a fait rire comme rarement, qui m'a fait redécouvir le catch sous un autre angle et pour un congrès à Namur mémorable. Je remercie Clément Denhez pour m'avoir beaucoup aidé en DEA. Je remercie également Chloé Tanguy pour son humeur joviale, Morwenna Pearson et Christine Menant, notamment pour un congrès génial à Namur. Je remercie également tous les stagiaires qui sont passés au sein de notre laboratoire et plus particulièrement Emilie Lambert qui a été une stagiaire particulièrement motivée et qui a initié les travaux sur les cyclopentylamines.

Je voudrais également remercier tous les doctorants de ma promotion, Nicolas Probst pour sa gentillesse et le plaisir de jouer avec lui au squash, merci beaucoup. Je remercie Anas Allam pour nos discussions et pour les derniers moments de la rédaction partagés. Je remercie également Rabih Jahjah et Loïc Pichavant pour nos discussions concernant la rédaction.

Je tiens également à remercier les docteurs qui ont soutenu l'année dernière, Caroline Hadad pour tous les conseils et les bons moments passés ensembles, Emilie Thiery, pour les parties de badminton endiablées et le bon vin, Marie Buchotte, voisine de laboratoire et confidente professionnelle, Jean Nonnenmacher, pour être le maître de l'organisation de soirées si agréables et pour le plaisir de le battre au badminton, Benjamin Renault pour le festival que nous avons fait ensemble et les bonnes soirées, Marion Mille pour son humour et sa gentillesse. Je voudrais également remercier les doctorants des autres promotions et notamment Fabien Accadbled, ami de toujours, avec qui c'est un bonheur d'avoir pu passer deux ans de thèse. Je tiens à remercier également tout particulièrement Anne Humbert pour sa bienveillance, son aide incommensurable et pour nos moments de complicité. Je remercie également Saskia Mamzed pour son énergie communicative et sa gentillesse, Leslie Boudesocque pour son efficacité et pour les soirées si agréables passées avec elle et Pierrot, Hanaa Taghzouti pour son caractère trempé, son écoute et sa gentillesse, Claire Coiffier pour sa présence, Thomas Courant pour nos discussions enflammées sur le tennis. Je remercie également vivement Ali Youssef et les doctorants de l'équipe des polymères.

Je souhaite également remercier les post-docs ou anciens post-docs que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant ces trois années de thèse, Nicolas Coia pour ses petits mots si percutants et sa finesse d'esprit, Vincent Kikelj, adversaire acharné au poker et au badminton, Philippe Reutenauer notre spécialiste en gastronomie moléculaire, Sébastien Balieu pour les parties de badminton (encore !) et les soirées loups-garous de Thiercelieu, Sophie Goumain et Sonia Gouault Bironneau co-gérantes d'Innov'Orga pour leur gentillesse.

Je remercie également tous les membres de l'équipe de course à de l'université de Reims et notamment Jacqueline Keller avec qui j'ai passé de superbes moments au bureau (même si j'ai souvent fait le secrétaire) et qui m'a encouragé à faire de la course à pied ; Agathe Martinez la plus motivée, avec qui j'ai fait mon premier marathon et Arnaud Haudrechy qui nous a soutenus pour ce premier marathon. Merci également à Karen Plé pour ses conseils et les entrainements faits ensemble. Je remercie tous les membres du service communs de l'ICMR et notamment Aurélien Lebrun pour les très nombreuses RMN et attributions réalisées, pour ses blagues et les bonnes soirées passées ensembles, merci beaucoup ; Sylvie Lanthony pour son efficacité, Christian Delafontaine pour les discussions métaphysiques et enfin Henri Bailla qui est parti en retraite. Enfin je tiens à remercier tous les membres permanents de l'ICMR pour leurs conseils précieux et leur prévenance. Enfin je remercie toutes les personnes que j'ai oublié (j'espère peu nombreuses). Merci à tous !

Enfin, je tiens à remercier Caro, pour son soutient inconditionnel et sa gentillesse, sans qui cette thèse n'eût pas été possible.

Sommaire

Chapitre 1 : Introduction	. 29
I. Avant–propos	. 31
II. Propriétés générales	. 32
II.1. Groupe IV des éléments de transition, présentation générale	. 32
II.2. Monographie du titane	. 33
II.3. Monographie du zirconium	. 34
III. Mécanismes élémentaires des réactions impliquant des complexes de zirconium et de titane	. 35
III.1. Interaction avec des donneurs de paires électroniques non liantes	. 35
111.2. Interactions avec des liaisons π	. 35
III.2.1. π -Complexation et π -dissociation	. 35
III.2.2. Hydrometallation et deshydrometallation	. 36
III.2.3. Carbometallation et decarbometallation	. 36
111.3. Interactions avec des liaisons σ	. 37
III.3.1. Addition oxydante et élimination réductrice	. 37
III.3.2. Metathese de liaisons σ	. 3/
IV. Degre d'oxydation (II), generation et reactivite	. 38
IV.1. Representation des complexes olefiniques du zirconium et du titane au degre d'oxydation	(11)
IV.2. Génération des complexes au degré d'oxydation (II)	. 39
IV.2.1. La réaction de β-fragmentation	. 39
IV.2.2. Génération du métal au degré (II) par réduction par un métal	. 41
IV.2.3. Réactivité des espèces du zirconium et du titane au degré d'oxydation (II)	. 44
IV.2.3.1. Réactions des espèces de type métal-alcyne, (i)	. 45
IV.2.3.2. Génération d'allylmétaux et espèces apparentées, (ii)	. 47
IV.2.3.3. Substitution intramoléculaire nucléophile de groupement acyle (INAS), (iii)	. 49
IV.2.3.4. Couplage intramoléculaire d'alcynes et d'alcènes, (iv)	. 51
IV.2.3.5. Réactivité vis-à-vis des dérivés d'acides : réaction de cyclopropanation, (v)	. 54
V. Le réactif de Schwartz : synthèse et réactivité	. 55
V.1. Synthèse de l'hydrure de chlorozirconocène Cp ₂ Zr(H)Cl	. 55
V.2. Hydrozirconation des alcènes et des alcynes	. 56
V.3. Hydrozirconation d'autres systèmes insaturés	. 59
V.3.1. Hydrozirconation des aldéhydes et des cétones	. 59
V.3.2. Hydrozirconation d'imines	. 60
V.3.3. Hydrozirconation de nitriles	. 60
V.3.4. Hydrozirconation des amides	. 60
V.4. Réactivité des alkyl- et des alcènylzirconocènes	. 61
V.4.1. Hydrolyse	. 61
V.4.2. Halogénolyse	. 62
V.4.3. Oxydation	. 64
V.4.4. Carbonylation	. 64
V.4.5. Séquence hydrozirconation-transmétallation	. 65
V.4.5.1. Transmétallation Zirconium \rightarrow Zinc	. 65
V.4.5.2. Transmétallation Zirconium \rightarrow Aluminium	. 66
V.4.5.3. Transmétallation Zirconium \rightarrow Cuivre	. 66
V.4.5.4. Couplage croisé	. 67
V.4.5.4.1. Zirconium \rightarrow Nickel	. 67
V.4.5.4.2. Zirconium \rightarrow Palladium	. 68
VI. Présentation du sujet	. 69
Chapitre 2 : Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insatur	·ées
induite par des acides de Lewis	. 75
I. Introduction	. 77
I.1. Concept	. 77
1.2. Principe de contraction désoxygénante	. 77
II. Synthèse de pyrrolidines	. 80
II.1. Etude bibliographique	. 80

a	•
Somi	naire

II.1.1. Introduction	80
II.1.2. Méthodes de synthèse des pyrrolidines substituées	83
II.1.2.1. Accès aux pyrrolidines par cycloaddition	83
II.1.2.1.1. Cycloaddition de type [4+2]	84
II.1.2.1.2. Cycloaddition de type [3+2]	84
II.1.2.2. Accès aux pyrrolidines à partir d'imines ou de nitrones cycliques	85
II.1.2.2.1. Par hydrogénation catalytique	85
II.1.2.2.2. Par addition d'organométallique	86
II.1.2.3. Accès aux pyrrolidines par déprotonation énantiosélective	87
II.1.2.4. Accès aux pyrrolidines par cyclisation : formation de liaison C-C	88
II.1.2.4.1. Formation de liaison C-C par voie radicalaire	88
II.1.2.4.2. Formation de liaison C-C par carbométallation intramoléculaire de de	ouble
liaison	89
II.1.2.4.3. Formation de liaison C-C par addition nucléophile intramoléculaire	90
II.1.2.4.4. Formation de liaison C-C par métathèse	91
II.1.2.5. Accès aux pyrrolidines par cyclisation impliquant la formation d'une liaison C-I	N 91
II.1.2.5.1. Cyclisation radicalaire.	91
II.1.2.5.2. Cyclisation par activation de double liaison C=C	92
II.1.2.5.3. Réduction de composés bicycliques comportant le motif oxazolidinique	94
II.1.2.5.4. Cyclisation intramoléculaire par hydroamination catalysée par un métal	95
II.1.2.5.5. Cyclisation par substitution nucléophile	96
II.2. Synthèse de pyrrolidines énantiopures via hydrozirconation-cyclisation d'oxazolidines	99
II.2.1. Présentation de la stratégie	99
II.2.2. Etude préliminaire	. 101
II.2.2.1. Synthèse du substrat modèle	. 101
II.2.2.2. Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation	. 102
II.2.2.3. Mise au point des conditions de cyclisation	. 103
II.2.3. Généralisation de la méthode	. 106
II.2.4. Extension à la synthèse des pyrrolidines 2,5-disubstituées	. 109
II.2.5. Considérations mécanistiques et conclusion	. 111
III. Synthèse de cyclopentylamines	. 113
III.1. Etude bibliographique	. 113
III.1.1. Introduction	. 113
III.1.2. Méthodes de synthèse des cyclopentylamines	. 115
III.1.2.1. Par métathèse cyclisante	. 116
III.1.2.2. Par amination réductrice	. 117
III.1.2.3. Réduction de cyclopentylénamines	. 117
III.1.2.4. Par réaction domino nitro-Michael/Michael	. 118
III.1.2.5. Ouverture d'époxyde par une amine	. 118
III.1.2.6. Addition 1,4 d'une amine sur un cyclopentylester α,β -insaturé	. 119
III.1.2.7. Ouverture de cyclopentylaziridines	. 119
III.2. Synthèse diastéréosélective de trans-cyclopentylamines par ouverture intramolécu	ılaire
d'oxazolidines	. 120
III.2.1. Présentation de la stratégie	. 120
III.2.2. Etude préliminaire	. 121
III.2.2.1. Synthèse du substrat modèle	. 121
III.2.2.2. Mise au point des conditions de cyclisation	. 122
III.2.3. Généralisation de la méthode	. 124
III.2.4. Conditions de déprotection	. 128
III.2.5. Mécanisme et perspectives	. 129
IV. Conclusion	. 133
V. Partie expérimentale	. 135
Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application	à la
synthèse d'analogues contraints d'acides aminés	. 179
I. Rappel bibliographique	. 181

Sommaire

I.1. Introduction : les cyclopropylamines	181
I.2. Méthodes usuelles de synthèse des cyclopropylamines	182
I.2.1. Formation de la cyclopropylamine par introduction de l'amine sur le motif cyclopro	opane
	183
I.2.2. Accès aux cyclopropylamines par addition d'un carbène sur une double liaison C=C.	184
I.2.2.1. Réactions de type Simmons-Smith	184
I.2.2.2. Synthèse de cyclopropylamines catalysée par des métaux de transition à par	tir de
carbènes	185
I.2.3. Accès au motif cyclopropylamine par cyclisation 1,3	187
I.2.3.1. Cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire	187
I.2.3.2. Cyclopropanation de dérivés d'acide utilisant des titanacyclopropanes	188
I.2.3.2.1. Formation de cyclopropanols : la réaction de Kulinkovich	188
I.2.3.2.2. Formation de cyclopropylamines tertiaires : utilisation d'amides N,N-dial	kylés
	. 191
I.2.3.2.3. Cyclopropanation des nitriles : activation par un acide de Lewis	193
II. Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthy	le200
II.1. Présentation de la stratégie	200
II.1.1. Utilisation d'un réactif de Grignard fonctionnalisé	200
II.1.1.1. Réactions avec des substrats de type ester	200
II.1.1.2. Réaction avec les amides et les nitriles	201
II.1.2. Cvclopropanation par voie indirecte : échange de ligand préalable	202
II.1.2.1. Cas des fonctions trivalentes insaturées : réactions intermoléculaires	
II.1.2.2. Cas des fonctions trivalentes insaturées : réaction intramoléculaire	207
II 1 3 Echange de ligand intramoléculaire : utilisation d'alcools homoallyliques	209
II 2. Résultats expérimentaux	211
II 2.1 Etude préliminaire	211
II 2.2. Généralisation de la méthode aux nitriles simples	214
II 2 3 Extension aux cyanoesters	216
II 2.4 Discussion et conclusion	219
III Synthèse diastéréosélective d'analogues contraints d'acides aminés	212
III 1 Cadre de l'étude	222
III 2 Rappel bibliographique sur la synthèse d'ACCs	224
III 2 1 Schéma général de synthèse des ACCs	224
III.2.7. Beheina general de synalese des rices	225
III 2 2 1 Via la réaction de Kulinkovich-De Meijere	225
III 2 2 2 Via cycloaddition de diazométhane	220
III 2 2 3 Via alkylation de dérivés de malonates	220
III 2 2 4 Bilan de l'étude bibliographique	231
III 3 2-Hydroxyéthylcyclonronylamines : nlateforme nour la synthèse des ACCs	232
III 3.1 Ontimisation de la synthèse du synthon « nlateforme »	232
III 3.2 Synthèse des dérivés de type lysine et arginine	233
III 3 3 Synthèse de l'acide 2 3-méthanoglutamique sous forme orthogonalement protégée	236
III 3 4 Synthèse d'un analogue contraint du GABA	238
IV Conclusion et perspectives	240
V Partie expérimentale	240
Chanitre 4 · Dévelonnement de réactions catalytiques à base de systèmes himétalliques	272
lanthanides)	275
I Introduction	277
I 1 La chimie du zirconium (II) en catalyse	277
I 1 1 Carboalumination de dérivés insaturés	277
I 1 1 1 Carboalumination des alcones catalosée par le zirconium	277
I 1 1 2 Carboalumination des alcènes	280
I 1 1 3 Carboalumination des imines	280
I 1 2 L'éthylmagnésiation de composés insaturés	285
I 1 2 1 Ethylmagnésiation des alcènes	285
1.1.2.1. Dury inagresiation des alconos	205

I.1.2.2. Ethylmagnésiation des imines	286
II. Développement d'une réaction catalytique de dimérisation d'alcynes	289
II.1. Rappel sur la chimie des lanthanides	289
II.1.1. Généralités sur les lanthanides	289
II.1.2. Réactions de réduction de groupes fonctionnels par des lanthanides à bas	degré
d'oxydation	290
II.1.3. Formation de liaisons carbone-carbone induite par des lanthanides à bas	degré
d'oxydation	292
II.1.3.1. Les réactions de type Barbier-Grignard	292
II.1.3.2. Les réactions de couplage pinacolique	294
II.1.3.3. Réaction de type Reformatsky	295
II.1.4. Réactions utilisant des dérivés trivalents des lanthanides en quantité stechiométrique	e 296
II.1.5. Réactions catalysées par des dérivés trivalents de lanthanides	297
II.2. Mise en place d'un système catalytique	299
II.2.1. Modes de régénération du Cp ₂ ZrCl ₂ après couplage d'alcyne : transmétallations	299
II.2.2. Cycle catalytique envisagé	302
II.2.3. Résultats obtenus	302
III. Cyclotrimérisation d'alcynes sous catalyse bimétallique	307
III.1. Rappels bibliographiques	308
III.1.1. Trimérisation par des complexes du zirconium	308
III.1.2. Trimérisation par des complexes de lanthanides	309
III.2. Optimisation de la réaction	311
III.3. Discussion mécanistique	316
IV. Conclusion	323
V. Partie expérimentale	324

Abréviations

Α	
AcOEt	Acétate d'éthyle
ACC	Acide 1-aminocyclopropane 1-carboxylique
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
A.L.	Acide de Lewis
Aq.	Aqueux

B

BMS	Borane diméthylsulfide
Bn	Benzyle
BSA	N,O-Bistriméthylsilylacétamide
Boc	tert-butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle

С

ССМ	Chromatographie sur Couche Mince
Ср	Groupement cyclopentadiényle
Cp*	η^5 -Pentaméthylcyclopentadiényle

D

δ	Déplacement chimique
DCE	1,2-Dichloroéthane
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde

E

e.e.	Excès énantiomérique
e.d.	Excès diastéréoisomérique
Et	Ethyle
E.P.	Ether de pétrole
eq.	Equivalent

F	
Fc	Groupement ferrocényle
FT	Fonction Trivalente
Н	
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
H-DIBAL	Hydrure de di-iso-butylaluminium
I	
IC	Ionisation Chimique
IE	Impact Electronique
т	
l Lah	Hydrure de lithium et d'aluminium
	Diisopropylamidure de lithium
Lidre	Di- <i>tert</i> -butylbinbényllithium
LIDDD	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LIIIVIDS	Dis(unitetity)sity)/annuale de nutrain
Μ	
M M	Masse moléculaire
M M MAO	Masse moléculaire Méthylaluminoxane
M M MAO Me	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle
M M MAO Me Ms	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate)
M M MAO Me Ms	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate)
M M MAO Me Ms	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate)
M MAO Me Ms NBS	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide
M MAO Me Ms N NBS NCS	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide
M MAO Me Ms N NBS NCS	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide
M MAO Me Ms NBS NCS	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide
M MAO Me Ms NBS NCS	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide
M MAO Me Ms NS NBS NCS P PCC Pd/C	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide
M MAO Me Ms Ms NBS NCS P PCC Pd/C PMB:	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide Chlorochromate de pyridinium Palladium sur charbon <i>para</i> -Méthoxybenzyle
M MAO Me Ms Ms NBS NCS P PCC Pd/C PMB: Pd(OH)2	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide Chlorochromate de pyridinium Palladium sur charbon <i>para</i> -Méthoxybenzyle Hydroxyde de palladium
 М МАО Ме Мя Мя Му Му	Masse moléculaire Méthylaluminoxane Méthyle Mésyle (méthanesulfonate) N-Bromosuccinimide N-Chlorosuccinimide Chlorochromate de pyridinium Palladium sur charbon <i>para</i> -Méthoxybenzyle Hydroxyde de palladium Pyridine

R

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
r.d.	Rapport diastéréomérique
Rdt	Rendement
S	
SM	Spectrométrie de Masse
$S_N 2$	Substitution nucléophile du second ordre

Т

t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium trihydraté
TBDMSC1	Chlorure de tert-butyldiméthylsilylane
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TBDPS	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilylane
TMSOTf	Trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle

Z

[Zr] Cp₂Zr

Introduction générale

Le laboratoire de synthèse par voie organométallique met à profit principalement les métaux de la colonne (IV) et plus particulièrement le titane et le zirconium. Grâce à ces deux métaux, des méthodologies innovantes de cyclisation ont pu être mises en œuvre ces dernières années.

Ce travail de thèse s'inscrit dans cette démarche et consiste à développer de nouvelles méthodologies de formation de cycle impliquant ces deux métaux, notamment par formation de liaison C-C.

En introduction, nous aborderons la réactivité comparée de ces deux métaux qui ont des comportements proches mais dont la chimie est malgré tout différente et complémentaire.

Par la suite, nous présenterons les différentes méthodologies que nous avons développées au cours de cette étude :

- ✓ Le développement d'une nouvelle réaction de cyclisation impliquant une formation de liaison C-C par l'utilisation de réactif de Schwartz en présence d'une oxazolidine insaturée. Le processus *endo* permet la synthèse de pyrrolidines et le processus exo permet la synthèse de cyclopentylamines, les deux aspects seront abordés dans ce chapitre.
- ✓ Une extension de la réaction de cyclopropanation des nitriles développée au laboratoire basée sur l'introduction stéréocontrôlée d'un bras hydroxyéthyle sur le motif de la cyclopropylamine et l'utilisation des produits issus de cette méthodologie pour la synthèse d'acides aminés contraints.
- ✓ Les méthodes précédentes font intervenir des quantités stœchiométriques de titane et de zirconium, dans une dernière partie nous présentons une étude sur le développement d'une nouvelle réaction catalytique en zirconium (II), qui utilise un système réducteur précédemment développé au laboratoire mettant en jeu les lanthanides.

Chapitre 1 : Introduction

- I. Avant-propos
- II. Propriétés générales
- III. Mécanismes élémentaires des réactions impliquant des complexes de zirconium et de titane
- IV. Degré d'oxydation (II), génération et réactivité
- V. Le réactif de Schwartz : synthèse et réactivité
- VI. Présentation du sujet

I. Avant-propos

Depuis plusieurs années maintenant, la synthèse organique utilisant les métaux de transition a connu un essor sans précédent. Parmi ces métaux, le titane et le zirconium occupent une place particulière du point de vue de la réactivité. En effet ces deux métaux possèdent des propriétés de coordination avec les composés insaturés, peuvent réaliser des additions oxydantes, des éliminations réductrices, des abstractions d'hydrogène α et β , des réactions d'insertion et ils ont de plus le comportement classique de carbanions vis-à-vis des électrophiles.

Appartenant à la colonne (IV), leurs propriétés chimiques apparaissent comme très proches mais sont en fait complémentaires. En effet, ces deux métaux ont permis la mise en place de très nombreuses réactions qui sont devenues des réactions classiques en chimie organique.

Concernant le titane, nous pouvons citer entre autres :

- ✓ Les réactifs de Tebbe et de Petasis qui permettent de préparer des oléfines à partir de composés carbonylés.
- ✓ La réaction de Mac Murry qui met en jeu le couplage de dérivés carbonylés et d'imines.

Dans la chimie du zirconium :

- ✓ Le réactif de Negishi permet de nombreux couplages et réarrangements.
- ✓ L'hydrure de chlorozirconocène ou réactif de Schwartz, permet de réaliser des hydrométallations dans des conditions très douces.
- Les réactions de carbométallations d'alcènes, catalysées par des complexes chiraux de zirconium.

La chimie propre à ces deux métaux a conduit à de très nombreuses publications et à la rédaction d'un ouvrage couvrant la réactivité des complexes de ces deux éléments de transition.¹ Dans cette introduction, nous nous focaliserons sur deux aspects de la chimie de ces deux métaux, qui permettent l'installation d'un métal sur un substrat insaturé :

 L'utilisation de complexes, notamment oléfiniques, de zirconium et de titane au degré d'oxydation (II).

¹ Titanium and Zirconium in Organic Synthesis; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002, 390.

✓ L'utilisation du réactif de Schwartz, qui permet de générer des zirconocènes de réactivités variées.

II. Propriétés générales

II.1. Groupe IV des éléments de transition, présentation générale

Le titane et le zirconium appartiennent au groupe (IVb) des métaux de transition. Il comprend les métaux titane (Ti), zirconium (Zr), hafnium (Hf) et le transactinide rutherfordium (Rf).





Le rapport de ces éléments dans la nature est approximativement de 1500/50/1/0. La présence d'une sous-couche 4f intercalée entre les sous-couches 5s et 4d s'accompagne d'un effet de contraction dit lanthanidique. Du fait de cette contraction, les rayons atomiques et ioniques de Ti et Zr ont des valeurs très voisines et ces deux éléments ont des propriétés chimiques très proches. Le nombre d'oxydation le plus fréquent est (IV), la fréquence des nombres (III) et (II) diminue quand Z croit. Les métaux des groupes III, IV et V sont souvent qualifiés de pauvres en électrons. Leur faible densité électronique peut être compensée par la présence de ligands fortement donneurs tels que le ligand η^5 -cyclopentadiényle (Cp).

II.2. Monographie du titane



Tableau 1-2

Le titane est le premier élément du groupe (IV) des éléments de transition. Découvert en 1791, sous forme de TiO₂, par William Gregor qui lui donna en 1795 le nom de Titan issu de la mythologie. Le titane resta longtemps une curiosité jusqu'à ce que Kroll développe en 1938 un procédé pour la fabrication industrielle des métaux du groupe. Le titane est un métal léger, blanc argenté, ductile. Il se classe à la dixième place des éléments en termes d'abondance. La masse de l'écorce terrestre en contient 0,43 % (principalement sous forme d'ilménite FeTiO₃ et de TiO₂). La production de titane métallique s'élève environ à 200 000 tonnes par an. Les composés de titane ne sont pas toxiques.

La configuration électronique du titane est [Ar] $3d^2 4s^2$, il possède trois degrés d'oxydation stables : les degrés (II), (III) et (IV). Ces complexes du groupe (IV) adoptent le plus souvent une configuration électronique d^0 : par exemple Cp₂TiCl₂ (16 électrons). Par rapport aux autres éléments de son groupe, la chimie du titane présente des différences importantes : le titane donne très facilement des espèces au degré d'oxydation (III) alors que la chimie du zirconium et de l'hafnium est constituée essentiellement d'espèces aux degrés d'oxydation (II) et (IV).

II.3. Monographie du zirconium



Tableau 1-3

Le zirconium est le deuxième élément du groupe IV des éléments de transition. Son nom vient de l'arabe zargun (=couleur or), désignation de la pierre précieuse zircon à partir de laquelle Klaproth découvrit l'élément en 1789. Le zirconium est un métal dense, clair, tendre, brillant et ductile, à l'aspect de l'acier inoxydable. L'écorce terrestre en contient environ 0.016 % (principalement sous forme de zircon ZrSiO₄ et de baddeleyite ZrO₂). La production mondiale de zirconium est d'environ 7000 tonnes par an. Le zirconium et ses composés ne sont pas toxiques.

Le zirconium est un élément de la colonne IV et de la cinquième période de la classification périodique des éléments. La configuration électronique du zirconium est [Kr] $4d^2 5s^2$, l'état d'oxydation le plus fréquent : (IV) et l'électronégativité de 1.33 (échelle de Pauling).

III. Mécanismes élémentaires des réactions impliquant des complexes de zirconium et de titane

Comme nous l'avons évoqué précédemment, ces métaux présentent des réactivités proches. Comme les autres métaux possédant une orbitale vacante, le zirconium et le titane peuvent interagir avec les électrons de différents systèmes :

- ✓ Les paires électroniques non liantes
- ✓ Les électrons des liaisons π
- ✓ Les électrons des liaisons σ

Toutes ces interactions peuvent être de nature intramoléculaire ou intermoléculaire. Dans cette partie nous allons présenter les mécanismes élémentaires rencontrés pour les complexes de zirconium et de titane.

III.1. Interaction avec des donneurs de paires électroniques non liantes



Schéma 1-1

Ce processus n'est pas un processus d'oxydo-réduction, il conduit à la formation d'un complexe stable pour lequel la dissociation n'est généralement pas favorable.

III.2. Interactions avec des liaisons π

III.2.1. π -Complexation et π -dissociation



Schéma 1-2

Ce processus n'est observé que pour les complexes de zirconium ou de titane au degré (II).





Schéma 1-3

L'hydrométallation et la déshydrométallation sont toutes les deux cinétiquement favorables, le processus intramoléculaire étant possible. La réaction sur des alcynes ainsi que sur des insaturations comportant des hétéroéléments est également observée.

III.2.3. Carbométallation et décarbométallation



Schéma 1-4

La carbométallation est généralement plus favorable que la décarbométallation notamment dans le cas de métallacycles contraints. Par ailleurs la carbométallation peut être promue *via* une activation bimétallique. Des réactions similaires peuvent avoir lieu avec des systèmes insaturés comportant des hétéroéléments.

Ce type de mécanisme est fréquemment impliqué en présence de métallacyclopropanes ou de métallacyclopropènes (Schéma 1-5).




III.3. Interactions avec des liaisons σ

III.3.1. Addition oxydante et élimination réductrice

 $L_nM \bigcirc + X-Y \xrightarrow{addition oxydante} L_nM \bigcirc Y$

Schéma 1-6

Ce processus, favorable pour les métaux riches en électrons comme le palladium, n'est pas possible pour le zirconium et le titane au degré d'oxydation (IV) de configuration d^0 . De manière générale les additions oxydantes observées avec ces métaux et notamment le zirconium procèdent au travers de processus indirects impliquant des espèces à 16 électrons et non par addition oxydante directe d'une espèce à 14 électrons.

III.3.2. Métathèse de liaisons σ

Intermoléculaire :





Intramoléculaire :



Schéma 1-8

Lorsqu'Y est un métal la première réaction correspond à une réaction de transmétallation (Schéma 1-7). La première réaction est équilibrée contrairement à la version intramoléculaire qui est totalement déplacée vers la formation du métallacyclopropane.

Ces mécanismes élémentaires régissent les réactions des métaux de transition et donc du titane et du zirconium. Les réactions connues correspondent la plupart du temps à la combinaison de ces différentes étapes élémentaires.

IV. Degré d'oxydation (II), génération et réactivité

Comme nous l'avons vu, ces deux métaux sont à l'origine d'une chimie très vaste. Dans ce paragraphe, nous allons nous focaliser sur l'étude de ces métaux au degré d'oxydation (II).

IV.1. Représentation des complexes oléfiniques du zirconium et du titane au degré d'oxydation (II)

Les complexes oléfiniques de zirconium et de titane (II) peuvent s'écrire selon deux formes limites : une forme de type métallacyclopropane et une forme de type complexe π avec un alcène. Ces deux représentations ne sont pas à proprement parler des formes mésomères, mais par souci de clarté nous utiliserons au cours de cet exposé cette représentation (Schéma 1-9).



Schéma 1-9

Un alcène se lie à un atome de titane *via* son orbitale π en créant une liaison avec une orbitale *d* vide du métal. Cette liaison est également renforcée par rétrodonation des électrons du métal vers l'orbitale antiliante π^* de l'alcène. Ce concept de liaison en retour a été décrit par Dewar, Chatt et Duncanson et permet de mieux comprendre la dualité des complexes oléfiniques du zirconium et du titane (Schéma 1-10).



Schéma 1-10

Le métal doit posséder des électrons dans ses orbitales *d*, ce qui est le cas du zirconium et du titane au degré d'oxydation (II). L'intensité de la rétrodonation dépend du métal, de l'alcène concerné ainsi que des autres ligands. Généralement les métaux de transition à bas degrés d'oxydation donnent des liaisons en retour fortes.

Dans ce cas la liaison antiliante π^* de l'alcène est peuplée par les électrons *d* du métal ce qui diminue le caractère de double liaison. La longueur de la double liaison C=C augmente pour se rapprocher de la longueur d'une liaison simple σ . Des liaisons σ apparaissent entre le métal et les carbones de l'alcène de telle sorte qu'une représentation sous forme de métallacyclopropane devient représentative.

IV.2. Génération des complexes au degré d'oxydation (II)

Les complexes de titane et de zirconium (II) peuvent être générés de deux manières, soit par réduction par des bases organométalliques de type lithiens ou magnésiens, soit par utilisation de métaux réducteurs.

IV.2.1. La réaction de β -fragmentation

La réaction de β -fragmentation est une réaction classique de chimie organométallique. Celleci se produit lorsqu'un métal possède deux ligands de type alkyle (également amine/alkyle).² Ainsi lorsque l'on additionne deux équivalents de réactif de Grignard ou d'organolithien sur un complexe de zirconium ou de titane, nous obtenons un dialkylmétal. Quand un hydrogène se trouve en position β vis-à-vis du métal, celui-ci va alors subir par la suite une β fragmentation (Schéma 1-11).



Schéma 1-11

Le mécanisme de la β -fragmentation procéde par étapes ou peut être concerté. Le premier mécanisme passe par l'intermédiaire d'un hydrure du métal (Schéma 1-12).





Dans ce mécanisme, la première étape correspond à une réaction de déhydrométallation formant un hydrure d'alkylmétal. Une réaction d'élimination réductrice permet ensuite la formation du métallacyclopropane.

² (a) McDermott, J. X.; Wilson, M.E.; Whitesides, G. M. J. Am. Chem. Soc. **1976**, 98, 6529; (b) Carter, C. A. G.; Greidanus, G.; Chen, J.-X.; Stryker, J. M. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 8872.

Le second mécanisme fait intervenir un mécanisme concerté où le dialkylmétal conduit directement au métallacyclopropane par déprotonation en β du métal (Schéma 1-13).



Schéma 1-13

Dans le cas du zirconium et du titane, la réaction de β -fragmentation se fait spontanément en remontant lentement la température. Elle s'effectue à température différente selon le métal utilisé ainsi que la nature du groupement alkyle.

Dans le cas du titane, la structure du monoalkyltitane suivant permet de comprendre la spontanéité de la réaction (Schéma 1-14).



Schéma 1-14

Ce composé a été synthétisé par l'équipe de Green et a pu être caractérisé par cristallographie.³ Dans cette structure tridimensionnelle, l'angle formé par la liaison Ti-C-C est de $85^{\circ}9$ ce qui est faible par rapport à l'angle classique d'un carbone sp^3 de 109°28. Les angles M-C-C rapportés dans la littérature sont généralement compris entre 108° et 123° pour les complexes de métaux possédant 16 ou 18 électrons. Ainsi la distance entre l'atome de titane et l'atome d'hydrogène le plus proche du groupement méthyle est de 2.29 Å. Par comparaison la distance moyenne pour une liaison hydrogène est environ de 2.50 Å.

Ces observations indiquent une interaction agostique⁴ entre une orbitale vide du titane et un atome d'hydrogène en position β . Cette observation est également confirmée par une expérience RMN réalisée à -90°C qui indique une non-équivalence des trois protons du groupement méthyle de ce complexe.

³ Dawoodi, Z.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 802.

⁴ Brookhart, M.; Green, M. L. H. J. Organomet. Chem. 1983, 250, 395.

Dans le cas du titane, ces titanacyclopropanes sont très majoritairement générés à partir d'organomagnésiens. Seuls les complexes où le groupement R reste compatible avec la chimie des organomagnésiens peuvent donc être obtenus.

Concernant le zirconium, le premier complexe oléfinique formé par β -abstraction a été décrit en 1986 par Negishi et a été obtenu par double transmétallation du dichlorure de zirconocène par du *n*-BuLi (Schéma 1-15).⁵



Schéma 1-15

IV.2.2. Génération du métal au degré (II) par réduction par un métal

Historiquement, c'est cette stratégie qui a permis les premières synthèses du zirconium et du titane au degré d'oxydation (II). Les deux métaux les plus utilisés pour ce type de réduction sont le magnésium et le sodium.

En 1966, les premiers essais ont été réalisés en utilisant le réactif Na-naphtalène comme agent réducteur par l'équipe de Watt et Drummonds et ont permis pour la première fois de générer le « $Cp_2Zr \gg^6$ et le « $Cp_2Ti \gg$ (Schéma 1-16).⁷

$$Cp_{2}TiCl_{2} + 2 NaC_{8}H_{10} \xrightarrow{THF} Cp_{2}Ti + 2 C_{8}H_{10} + 2 NaCl$$

$$Cp_{2}ZrCl_{2} + 2 NaC_{8}H_{10} \xrightarrow{THF} Cp_{2}Zr + 2 C_{8}H_{10} + 2 NaCl$$

Schéma 1-16

Un amalgame de sodium et de mercure a également été utilisé pour la génération de ces métaux au degré d'oxydation (II). Dans un premier temps pour le titane, l'équipe de Bercaw a réussi à synthétiser un titanacyclopropane par réduction de $Cp*_2TiCl_2$ (Cp*: pentaméthylcyclopentadiènyle) par un amalgame de mercure en présence d'éthylène (Schéma 1-17).⁸

⁵ Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2829.

⁶ (a) Watt, G. W.; Drummond, F. O.; J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5926; (b) 1970, 92, 826.

⁷ Watt, G. W.; Baye, L. J.; Drummond, F. O. Jr. J. Am. Chem. Soc. **1966**, 88, 1138.

⁸ Cohen, S. A.; Auburn, P. R.; Bercaw, J. E. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 1136.



De manière similaire, l'équipe de Berg a pu transposer ces conditions à la réduction de complexes de zirconium (Schéma 1-18).

$$Cp_2ZrCl_2$$
 + Na/Hg \xrightarrow{THF} Cp_2Zr + HgCl + NaCl

Schéma 1-18

Le magnésium, qui possède un potentiel d'oxydoréduction très bas, a également été utilisé comme agent réducteur, dans un premier temps avec le titane, pour la synthèse de complexes de type titanocène-alcynes (Schéma 1-19).⁹



Schéma 1-19

Le réactif de Rosenthal, équivalent du réactif précédent en version zirconium en présence de bis(triméthylsilyl)acétylène, est également une source efficace de zirconium (II) et a pu être synthétisé en utilisant le magnésium comme agent réducteur (Schéma 1-20).¹⁰



Schéma 1-20

⁹(a) Shur, V. B.; Burlakov, V. V.; Vol¢pin, M. E. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *347*, 77; (b) Lefeber, C.; Ohff, A.; Tillack, A.; Baumann, W.; Kempe, R.; Burlakov, V. V.; Rosenthal, U.; Görls, H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 501.

¹⁰ Rosenthal, U.; Ohff, A.; Michalik, M.; Görls, H.; Burlakov, V. V.; Shur, V. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1193.

Dans certaines conditions, notamment pour le couplage d'autres systèmes insaturés que les alcynes, l'utilisation du magnésium en tant qu'agent réducteur nécessite la présence de chlorure de mercure $HgCl_2$ pour réaliser une réduction efficace (Schéma 1-21).¹¹

$$Cp_2ZrCl_2 + Mg/HgCl_2 \xrightarrow{THF} Cp_2Zr + MgCl_2 + HgCl_2$$

Schéma 1-21

Notre équipe, en collaboration avec l'équipe du professeur Namy à Orsay a développé une nouvelle méthode de génération d'un équivalent de « Cp_2Zr » par réduction par des lanthanides (Schéma 1-22).¹² En effet, les lanthanides sont des réducteurs puissants et ont pu être utilisés en quantité stœchiométrique pour réduire le Cp_2ZrCl_2 .

$$3 \text{ Cp}_2 \text{ZrCl}_2 + 2 \text{ Ln} \xrightarrow{\text{THF}} 3 \text{ Cp}_2 \text{Zr} + 2 \text{ LnCl}_3$$

Schéma 1-22

Cet équivalent de « Cp_2Zr » est généré dans des conditions douces (THF, température ambiante) en présence de lanthanides facilement accessibles et peu coûteux. Les réactions spécifiques de ce système seront développées dans le chapitre sur le développement d'une nouvelle réaction catalytique en zirconium.

En conclusion, deux modes de génération de ces espèces au degré d'oxydation (II) apparaissent :

- ✓ L'espèce est générée sans ligand de type π et doit être mise très rapidement en présence des réactifs car elle possède une faible durée de vie.
- Le métal est généré sous la forme d'un complexe de type π, dans ce cas le ligand peut soit s'échanger, soit lui-même réagir.

Ces modes de génération ont une influence directe sur la réactivité de ces complexes.

¹¹ Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. Inorg. Synth. 1990, 28, 248.

¹² Denhez, C.; Médégan, S.; Hélion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Org. Lett. 2006, 14, 2945.

IV.2.3. Réactivité des espèces du zirconium et du titane au degré d'oxydation (II)

Les réactions réalisées à partir des espèces de titane et de zirconium au degré d'oxydation (II) peuvent être classées en cinq catégories principales :

✓ Les réactions des espèces de type métallacyclopropane, (i).



Schéma 1-23

 La génération d'allyl-, propargyl- ou allénylmétaux par réaction avec des substrats de type éthers allyliques ou propargyliques, (ii).



Schéma 1-24

✓ La substitution nucléophile intramoléculaire d'esters ou de carbamates insaturés, (iii).



Schéma 1-25

✓ Le couplage intramoléculaire de diènes, d'ènynes, de diynes ou de substrats dérivés pour former des métallabicycles, (iv).



Schéma 1-26

✓ La réactivité de ces métaux vis-à-vis des dérivés d'acides, (v).



Schéma 1-27

IV.2.3.1. Réactions des espèces de type métal-alcyne, (i)

Dans cette classe de réaction, on retrouve notamment la fonctionnalisation de triples liaisons. Cette chimie a été majoritairement réalisée avec les complexes de titane. Dans l'exemple cidessous, la fonctionnalisation séquentielle, stéréosélective et régiosélective sur un alcyne substitué par un groupement triméthylsilyle est effectuée (Schéma 1-28).¹³



Schéma 1-28

Ces espèces de type métallacyclopropène peuvent également être impliquées dans des réactions d'expansion de cycle pour former des métallacyclopentènes ou des métallacyclopentadiènes (Schéma 1-29).



Schéma 1-29

Cette chimie a été très étudiée aussi bien pour le titane que pour le zirconium. De manière générale la régiosélectivité de ces réactions dépend de la nature des substituants sur l'alcyne. Avec un alcyne substitué par un groupement triméthylsilyle, ces groupements triméthylsilyles

¹³ Urabe, H.; Hamada, T.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2931.

se placent en position α du zirconacyclopentadiène avec une très bonne sélectivité (Schéma 1-30).¹⁴



Schéma 1-30

La synthèse de diènes potentiellement intéressants par addition séquentielle d'alcynes internes et d'alcynes vrais a ainsi pu être réalisée (Schéma 1-31).¹⁵



Schéma 1-31

Ces réactions d'expansion de cycle fonctionnent également avec le zirconium au degré d'oxydation (II). La chimie des espèces de type zirconacyclopentadiène a été intensément étudiée, particulièrement par l'équipe de Takahashi, et de nombreuses fonctionnalisations de ces espèces ont pu être réalisées (Schéma 1-32).¹⁶

¹⁴ Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2870.

¹⁵ Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7342.

¹⁶ (a) Xi, Z.; Li, P.; Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2950; (b) Fagan, P. J.; Nugent, W. A. J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 2310; (c) Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. Organometallics 1994, 13, 4183; (d) Takahashi, T.; Sun, W.-H. Nakajima, K. J. Org. Chem. 2000, 65, 945; (e) Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1672; (f) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y., Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11093; (g) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Nakajima, K. Organometallics 2001, 20, 4122.

Introduction



Schéma 1-32

IV.2.3.2. Génération d'allylmétaux et espèces apparentées, (ii)

Le titane et le zirconium au degré (II) réagissent avec les dérivés d'alcools allyliques pour former les allylmétaux correspondants (Schéma 1-33).



Schéma 1-33

Cette réaction apparaît comme étant formellement une addition oxydante du métal au degré (II). Cependant le mécanisme suggère plutôt une succession de processus élémentaires faisant intervenir des complexes π .

Quand un complexe de titane (II) est utilisé pour cette réaction, le groupement partant X peut être un éther, un acétate, un carbonate, un phosphate ou un sulfonate.¹⁷ Ces allylmétaux peuvent réagir ensuite avec de nombreux électrophiles tels les aldéhydes, les cétones ou

¹⁷ Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3881.

encore des imines comme sur cet exemple ou l'utilisation d'une imine chirale permet la synthèse d'amines homoallyliques optiquement actives (Schéma 1-34).



Schéma 1-34

Dans le cas des éthers propargyliques, l'utilisation du réactif de Negishi permet d'accéder aux allènylmétaux¹⁸. Selon un réarrangement voisin, les vinylmétaux¹⁹ et les alcynylmétaux²⁰ sont également accessibles, ces réarrangements procédant dans ce cas par un processus d'élimination α .



Schéma 1-35

¹⁸ (a) Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hansawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3769; (b) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3207.
¹⁹ (a) Takahashi, T.; Kotora, M.; Fischer, R.; Nishihara, Y.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11039;

¹⁹ (a) Takahashi, T.; Kotora, M.; Fischer, R.; Nishihara, Y.; Nakajima, K. J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 11039;
(b) Liard, A.; Marek, I. J. Org. Chem. **2000**, *65*, 7218; (c) Ganchegui, B.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Synlett **2001**, *1*, 123.

²⁰ Liard, A.; Kaftanov, J.; Chechik, H.; Farhat, S.; Morlender-Vais, N.; Averbuj, C.; Marek, I. J. Organomet. Chem. **2001**, 624, 26.

Ce mode de génération de dérivés allyliques est également adaptable à la préparation régiosélective de diénylzirconocènes, lesquels réagissent régio- et stéréosélectivement avec les aldéhydes avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 1-36).²¹



Schéma 1-36

Ce type de réarrangement est également connu avec les éthers homoallyliques (réarrangement γ) donnant l'accès à des espèces de type cyclopropylcarbinyle (Schéma 1-37).²²



Schéma 1-37

IV.2.3.3. <u>Substitution intramoléculaire nucléophile de groupement acyle</u> (INAS), (iii)

La substitution intermoléculaire nucléophile de groupements carbonylés est une réaction importante de formation de liaison carbone-carbone. La version intramoléculaire est plus rare, en effet, elle requiert la génération d'un site nucléophile en présence d'une fonction carbonyle, et celui-ci doit réagir en intramoléculaire avec cette fonction (Schéma 1-38).

²¹ (a) Bertus, P.; Cherouvrier, F.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1677; (b) Bertus, P.; Drouin, L.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1375.

²² (a) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1295; (b) Ito, H.; Nakamura, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3769; (c) Szymoniak, J.; Bertus, P. « Zirconocene complexes as new reagents for the synthesis of cyclopropanes » *Topics in organometallic chemistry*, Ed. Marek, I., Springer Berlin, **2005**, *10*, 107; (d) Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827; (e) Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6449.



A cause de leur faible nucléophilie, les organotitanes ne réagissent pas avec les esters ou les carbonates.²³ Ainsi l'utilisation du système $Ti(Oi-Pr)_4/2$ *i*-PrMgX permet de réaliser des réactions de type INAS dans des conditions douces. La réaction est générale et compatible avec de nombreux types de substrats. Par exemple, cette réaction a permis la synthèse de pyrrolidines fonctionnalisées optiquement pures à partir d'acides aminés (Schéma 1-39).²⁴



Schéma 1-39

Les complexes de zirconium (II) sont plus oxophiles que les complexes de titane (II) $(E_{Zr-O}=120 \text{ kcal/mol}, E_{Ti-O}=100 \text{ kcal/mol})$ et ont donc une propension à réagir directement avec la fonction carbonyle.

Grâce à l'utilisation de carbamates encombrés,²⁵ notre équipe a récemment décrit une méthode de synthèse de pyrrolidinones optiquement actives par réaction de type INAS à partir de *N*-3-alcénylcarbamates (Schéma 1-40).²⁶

²³ Reetz, M. T. Organotitanium Reagents in Organic Synthesis; Springer-Verlag : Berlin, **1986**.

²⁴ Okamoto, S.; Iwakubo, M.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6984.

²⁵ (a) Ito, H.; Omodera, K.; Takigawa, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1499; (b) Takigawa, Y.; Ito, H.; Omodera, K.; Ito, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1385.

²⁶ Denhez, C.; Vasse, J.-L.; Harakat, D.; Szymoniak, J. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 424.



Dans cette étude, il est intéressant de constater que les carbamates acycliques conduisent à de meilleures diastéréosélectivités pour la construction de pyrrolidinones disubstituées que les carbamates cycliques.

IV.2.3.4. Couplage intramoléculaire d'alcynes et d'alcènes, (iv)

Précédemment, nous avons décrit la réactivité des espèces de type titane et zirconium (II) avec les alcynes, les alcènes, les allènes et les composés allyliques. Le couplage intramoléculaire de ces systèmes permet d'obtenir les composés bicycliques correspondants en une étape (Schéma 1-41) et l'utilisation des métaux de la colonne (IV) permet des réactions non réalisables avec d'autres métallocènes.



Schéma 1-41

Ces métallacycles peuvent réagir avec de nombreux électrophiles (proton, dihalogènes, aldéhydes, bromures d'alkyles). Dans cet exemple, la synthèse de l'acide α -kaïnique a pu être réalisée après iodolyse régiosélective de la liaison C-Ti (Schéma 1-42).



Ces métallacycles peuvent réagir avec le monoxyde de carbone pour conduire aux cyclopentanones correspondantes avec de bons rendements. Grâce à ce type de méthodologie, des composés réputés difficiles d'accès notamment les cyclopentanones bicycliques peuvent être aisément obtenues. Cette réaction procède de plus avec une excellente conservation de la chiralité (Schéma 1-43).



Schéma 1-43

Concernant les zirconacycles, les méthodes employées pour la carbonylation diffèrent en fonction de la nature du zirconacycle impliqué. Les zirconacyclopentanes et zirconacyclopent-2-ènes donnent un acylzirconium intermédiaire qui se réarrange en oxazirconacyclopropane. Dans le cas des zirconacyclopent-2-ènes, l'oxazirconacyclopropane se réarrange en diènolate de zirconium après une étape de β -élimination (Schéma 1-44).²⁷



Schéma 1-44

²⁷ Negishi, E. Chemica Scripta **1989**, 29, 457.

Par contre dans le cas des zirconacyclopentanes, la formation de la cyclopentanone nécessite l'utilisation d'un équivalent d'iode, l'alcoolate de zirconium se réarrangeant ensuite après hydrolyse en dérivé carbonylé (Schéma 1-45).





Les zirconacyclopentadiènes sont, pour leur part, inertes vis-à-vis du monoxyde de carbone et nécessitent une activation préalable par formation d'un complexe -ate le plus souvent avec du n-butyllithium (Schéma 1-46).²⁸



Schéma 1-46

L'utilisation d'isonitriles constitue une alternative à l'utilisation de monoxyde de carbone. Ils s'insérent dans les zirconacyclopent-2-ènes et zirconacyclopentanes selon un mécanisme similaire à celui proposé pour le monoxyde de carbone (Schéma 1-47).





Ces intermédiaires peuvent ensuite réagir avec des alcènes ou des alcynes pour former des azazirconacyclopentanes en s'insérant dans la liaison C-Zr (Schéma 1-48).

²⁸ Takahashi, T.; Huo, S.; Hara, R.; Noguchi, Y.; Nakajima, K.; Sun, W.-H. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1094.



Cette réactivité vis-à-vis du monoxyde de carbone et des isonitriles a été illustrée par la synthèse de la (-)-dendrobine qui n'a pu être réalisée par une méthodologie de type Pauson-Khand (Schéma 1-49).²⁹



Schéma 1-49

IV.2.3.5. <u>Réactivité vis-à-vis des dérivés d'acides : réaction de</u> cyclopropanation, (v)

En 1989, Kulinkovitch a découvert que l'addition d'un excès de réactif de Grignard sur un mélange d'ester et de tétraisopropoxytitane $Ti(Oi-Pr)_4$ conduit à la formation de cyclopropanols avec de bons rendements (Schéma 1-50).³⁰

$$RCO_{2}R' + Ti(Oi-Pr)_{4} \qquad \frac{1) EtMgBr (3 eq.)}{Et_{2}O, de -78^{\circ}C a T.A.}$$

Schéma 1-50

Cette réaction constitue la toute première réaction impliquant l'utilisation de $Ti(Oi-Pr)_4$ en présence de réactifs de Grignard. Cette réaction a ensuite été étendue aux amides par l'équipe de de Meijere³¹ et aux nitriles dans notre laboratoire,³² cette partie sera développée dans le chapitre sur les cyclopropylamines.

²⁹ Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. J. Org. Chem. 1992, 57, 3519.

 ³⁰ (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Pritytskaya, T. S. Zh. Org. Khim. 1989, 25, 2244;
 (b) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1989, 25, 2027.

³¹ (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. Angew. Chem. **1996**, 108, 491; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 413; (b) Williams, C. M.; de Meijere, A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1998**, 3699; (c) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kuznetsov, M. A.; Rademacher, P.; Boese, R.; Haumann, T.; Traetteberg, M.; Schleyer, P. V. R.; Zywietz, T.; Jiao, H.; Merstetter, P.; Gerson, F. Angew. Chem. Int. Ed. **1999**,

V. Le réactif de Schwartz : synthèse et réactivité

La réaction d'hydrozirconation, décrite pour la première fois par Wailes et Weigold en 1970,³³ a subi un essor considérable avec le développement de l'hydrure de chlorozirconocène communément appelé réactif de Schwartz.³⁴

V.1. Synthèse de l'hydrure de chlorozirconocène Cp₂Zr(H)Cl

La préparation de l'hydrure de chlorozirconocène $Cp_2Zr(H)Cl$ se réalise par réduction du dichlorozirconocène avec divers agents réducteurs. La première synthèse du $Cp_2Zr(H)Cl$ a été décrite par Wailes par réduction du Cp_2ZrCl_2 avec 0.25 équivalent de LiAlH₄ dans le THF. Cependant, l'utilisation de LiAlH₄, s'accompagne de la formation de Cp_2ZrH_2 , produit de surréduction. Par un aménagement de la méthode, le produit secondaire non réactif, le Cp_2ZrH_2 présent lors de l'utilisation du LiAlH₄, peut être aisément converti en $Cp_2Zr(H)Cl$ par un lavage au dichlorométhane.³⁵

En revanche, l'emploi d'autres hydrures d'aluminium s'avère plus sélectif, notamment le $LiAl(Ot-Bu)_3H$, décrit par Wailes ou encore le $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ utilisé par Schwartz pour la préparation de Cp₂Zr(H)Cl (Schéma 1-50).^{36, 37}



Schéma 1-51

L'hydrure de chlorozirconocène est un composé peu soluble dans de nombreux solvants organiques, ce qui permet de l'isoler par simple filtration.

^{111, 2582; (}d) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 2430; (e) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Gerson, F.; Merstetter, P.; Haselbach, E. J. Org. Chem. 1999, 64, 6951.

³² Bertus, P.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2001, 1792.

³³ Wailes, P. C.; Weigold, A. P. J. Organomet. Chem. 1970, 24, 405.

³⁴ (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 8115; (b) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J.

J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 679; (c) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 8115; (d) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 262; (e) Schwartz, J.; Labinger, J. A. Angew. Chem. Int. Ed.. 1976, 15, 333.

³⁵ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Waston, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895.

³⁶ Wailes, P. C.; Weigold, H. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 223.

³⁷ Carr, D. B.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 3521.

En parallèle, de nombreuses méthodes de génération *in situ* du réactif de Schwartz ont été mises en place, par l'utilisation d'autres agents réducteurs. Lipshutz et *al*. ont développé un protocole de génération *in situ* de Cp₂Zr(H)Cl à partir de Cp₂ZrCl₂ par traitement au LiEt₃BH dans le THF.³⁸ De même, Negishi a appliqué cette méthode à l'hydrozirconation d'alcynes en générant l'hydrure de chlorozirconocène par traitement au *t*-BuMgCl^{39,40} ou plus récemment, par utilisation de H-DIBAL dans le THF (Schéma 1-52).⁴¹

$$Cp_2ZrCl_2 + i-Bu_2AIH \xrightarrow{THF, 0^{\circ}C} Cp_2Zr(H)CI + i-Bu_2AICI$$

Schéma 1-52

V.2. Hydrozirconation des alcènes et des alcynes

Les hydrures des métaux de transition constituent une famille importante de complexes organométalliques. Leurs propriétés ont notamment été étudiées dans le cadre de l'hydrométallation des alcènes et des alcynes non-activés. L'hydrométallation d'un hydrocarbure insaturé suppose deux étapes équilibrées:

- ✓ Coordination de l'hydrocarbure au métal (K₁).
- ✓ β -addition sur l'hydrocarbure (K₂).





Pour la plupart des hydrures des métaux de transition (Rh, Ir, Co, Pt...), seule une rupture efficace de la liaison M-C formée peut déplacer ces équilibres vers la formation de B. Par exemple, dans le cas de l'hydrogénation catalytique, la liaison M-C est rompue par H₂. Dans le cas contraire, l'espèce B instable régénère la forme A par déshydrométallation. La liaison M-H est généralement plus stable que la liaison M-C ce qui explique pourquoi ce processus

³⁸ Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257.

³⁹ Swanson, D. R.; Nguyen, T.; Noda, Y.; Negishi, E. J. Org. Chem. 1991, 56, 2590.

⁴⁰ Negishi, E.; Miller, J. A.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3407.

⁴¹ Huang, Z.; Negishi, E. Org. Lett. 2006, 8, 3675.

de β -élimination est favorable. Pour le réactif de Schwartz, ces équilibres sont naturellement déplacés vers la droite. Les organozirconocènes obtenus sont thermiquement stables.

Les hydrures des éléments des colonnes (IIIa) et (IVa), principalement de bore, d'aluminium, de silicium et d'étain, sont bien connus pour réaliser de telles transformations. En termes de réactivité, l'hydrozirconation se situe entre l'hydroboration et l'hydroalumination. Alors que l'hydroboration est efficace pour tous les types d'oléfines, l'hydrozirconation des oléfines tétrasubstituées demeure inefficace. Par contre, contrairement aux réactifs d'hydroalumination, le Cp₂Zr(H)Cl réagit assez facilement avec les oléfines disubstituées et même trisubstituées.

La réaction d'hydrozirconation est régio- et stéréosélective : la métallation s'effectue sur le carbone le moins encombré avec une *syn* addition et permet de créer des chlorures de vinylzirconocène et d'alkylzirconocène de façon hautement régiosélective (Schéma 1-54).





En outre, le facteur stérique joue un rôle primordial sur la régiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation. En effet, l'addition de Cp₂Zr(H)Cl sur les oléfines internes est un processus réversible qui s'accompagne de la « migration » de la double liaison C=C le long de la chaîne avec incorporation finale du zirconium sur le carbone le moins encombré, plus précisément en position terminale.⁴² La migration du zirconium résulte d'un équilibre entre les composés σ -alkylzirconiums et les complexes π correspondants qui conduit, « *in fine* », à l'alkylzirconium primaire le plus stable (Schéma 1-55).

⁴² Schwartz J., Hart D. W., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 8115.



L'hydrozirconation d'alcènes disubstitués est possible et conduit très majoritairement au produit d'hydrozirconation le moins encombré. De la même façon, l'hydrozirconation des diènes-1,3 se produit sur la double liaison la moins substituée (Schéma 1-56).



Schéma 1-56

Empiriquement, l'efficacité de l'hydrozirconation diminue dans l'ordre suivant : alcyne terminal, alcène terminal monosubstitué, alcyne interne, alcène interne disubsitué, alcène terminal 2,2-disubstitué, polyène conjugué, alcène trisubstitué. Pour les alcènes cycliques, l'efficacité de l'hydrozirconation est fortement dépendante de la taille et de la tension du cycle. L'hydrozirconation des oléfines tétrasubstituées et trisubstituées cycliques est très souvent impossible (Schéma 1-57).

Schéma 1-57

L'hydrozirconation d'un alcyne terminal conduit à un alcène de configuration (E) et place le métal sur l'atome de carbone terminal. Dans le cas d'alcynes dissymétriques disubstitués, un mélange d'isomères est obtenu.



Schéma 1-58

La proportion des différents produits de ce mélange est fonction à la fois de l'encombrement et de la quantité de réactif de Schwartz introduit dans le milieu réactionnel. La composition de ce mélange ne varie pas si $Cp_2Zr(H)Cl$ n'est pas introduit en excès. Dans le cas contraire, un équilibre se met en place à température ambiante.

L'hydrozirconation des allènes requiert des précautions expérimentales mais permet, par réaction avec un aldéhyde, d'aboutir à des alcools homoallyliques α -substitués de façon stéréosélective (Schéma 1-59).



Schéma 1-59

Cependant, l'isomérisation facile des zirconocènes complique le stéréocontrôle dans les transformations d'alcènes et d'allènes acycliques internes.

V.3. Hydrozirconation d'autres systèmes insaturés

D'autres systèmes insaturés peuvent réagir avec le réactif de Schwartz, notamment les composés insaturés comportant des hétéroatomes.

V.3.1. Hydrozirconation des aldéhydes et des cétones

Les fonctions carbonylées comptent parmi les fonctions les plus réactives vis-à-vis de la réaction d'hydrozirconation. Dans le cas des cétones et aldéhydes, le métal est incorporé sur l'atome d'oxygène, le zirconium ayant une affinité importante pour l'oxygène.

En 1982, Schwartz et *coll*. ont isolé l'intermédiaire zirconé **A**, résultant de l'hydrozirconation de l'acyle zirconocène correspondant (Schéma 1-60).⁴³





⁴³ Gell, K. I.; Posin, B.; Schwartz, J.; Williams, G. M. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 1846.

V.3.2. Hydrozirconation d'imines

L'hydrozirconation des fonctions imines est une réaction assez rare, en effet seuls quelques cas sont rapportés dans la littérature.⁴⁴ Ainsi l'équipe de Gambarotta a pu accèder à des amines métallées, converties ensuite en amides correspondants avec des chlorures d'acide (Schéma 1-61).



Schéma 1-61

V.3.3. Hydrozirconation de nitriles

La fonction nitrile peut également être réduite par le réactif de Schwartz et réagir avec un chlorure d'acide pour accéder aux acylimines.^{45a} Très récemment, une réaction « one-pot » a permis la synthèse d'amides bicycliques à partir des nitriles, par une séquence hydrozirconation de nitrile, acylation et cyclisation de Friedel-Crafts (Schéma 1-62).^{45b}



Schéma 1-62

V.3.4. Hydrozirconation des amides

Alors que les cétones et les aldéhydes sont quantitativement réduits en alcools par le réactif de Schwartz, les esters encombrés sont généralement inertes. Par contre le réactif de Schwartz réduit spécifiquement les amides tertiaires en aldéhydes.⁴⁶ Aucune surréduction en alcool n'est observée, le mécanisme proposé correspond donc à une réduction en iminium suivie d'une hydrolyse en aldéhyde correspondant (Schéma 1-63). Ce mécanisme a d'ailleurs été

⁴⁴ Wang, J.; Zhang, Y.; Qi, W.; Xu, Y.; Wang, L.; *Youji Huaxue* **1986**, *4*, 295 (Référence du Chimical Abstracts 107 : 115358h).

⁴⁵ (a) Wan, S.; Green, M. E.; Park, J-H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385. (b) Xiao, Q.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1139.

⁴⁶ White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 11995.

appuyé par une incorporation significative d'oxygène 18 dans le produit final lorsque de l'eau marquée par de l'oxygène 18 est utilisée.



Schéma 1-63

V.4. Réactivité des alkyl- et des alcènylzirconocènes

Le zirconium est le moins électronégatif des éléments de transition (1.33 selon Pauling). La polarité de la liaison Zr-C est comparable à celle d'une liaison Mg-C, cependant les alkyl- et les alcénylzirconocènes sont beaucoup moins nucléophiles que les organomagnésiens.

De nombreuses méthodes utilisant le caractère nucléophile de la liaison Zr-C ont été développées toutefois, il faut utiliser dans la plupart des cas des électrophiles puissants ou des activations.

V.4.1. Hydrolyse

La liaison C-Zr est clivée particulièrement facilement en milieu acide protique, alors que la liaison Cp-Zr est généralement stable dans des conditions d'hydrolyse douces. L'utilisation de D_2O ou DCl/ D_2O permet le remplacement du zirconium par un deutérium (Schéma 1-64). La protonolyse et la deutérolyse de la liaison C-Zr procèdent généralement avec rétention de configuration.⁴⁷



Schéma 1-64

⁴⁷ Labinger, A. J.; Hart, D. W.; Seibert, W. E. III; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 3851.

V.4.2. Halogénolyse

L'halogénolyse de la liaison C-Zr peut être effectuée par I₂, Br₂, PhICl₂ pour conduire à la formation du dérivé iodé, bromé et chloré respectivement.⁴⁸ En présence de groupements alcènes, le NBS et le NCS peuvent être utilisés comme agent de bromolyse et de chlorolyse. Comme pour l'hydrolyse, l'halogénolyse procède avec rétention de configuration (Schéma 1-64).⁴⁸



Schéma 1-65

Cette réactivité est particulièrement utile pour installer un halogène en bout de chaîne dans des conditions douces, notamment pour la formation d'halogénures de vinyle à partir d'alcynes vrais.⁴⁹

La séquence hydrozirconation / iodation a notamment été mise en œuvre pour la synthèse totale de composés naturels ou synthétiques. A titre d'exemple, Nicolaou prépare régiosélectivement un des fragments du Rapamycine selon cette stratégie (Schéma 1-66).⁵⁰



Schéma 1-66

Enfin récemment au laboratoire a été décrit une stratégie impliquant la génération d'un site électrophile *via* une séquence d'hydrozirconation chimiosélective / iodation d'alcènes fonctionnalisés, présentant un site nucléophile réactif non protégé ou un site nucléophile latent. Cette séquence se poursuit par une étape de cyclisation directe si le site est réactif

⁴⁸ (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 8115; (b) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. **1976**, 98, 262; (c) Schwartz, J. A.; Labinger, J. A.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1976**, 15, 333.

⁴⁹ (a) Romo, D.; Johnson, D. D.; Plamondon, L.; Miwa, T.; Schreiber, S. L. J. Org. Chem. **1992**, *57*, 5060; (b) Ireland, R. E.; Highsmith, T. K.; Gegnas, L. D.; Gleason, J. L. J. Org. Chem. **1992**, *57*, 5071; (c) Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 12013.

⁵⁰ Nicolaou, K. C.; Bertinato, P.; Piscopio, A. D.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1993**, 619.

(fonction amine secondaire)⁵¹ ou nécessite une étape d'activation dans le cas d'un nucléophile latent (génération d'un énolate, Schéma 1-67).



Schéma 1-67

Cette stratégie a ainsi pu être appliquée à la synthèse d'azétidines, de pyrrolidines et de pipéridines par création de liaison C-N.



Schéma 1-68

La stratégie s'applique également aux *N*-allyl- β -aminoesters et consiste en la génération d'un site électrophile suivie de la génération d'un énolate pour promouvoir la cyclisation. Cette méthode constitue une nouvelle voie d'accès rapide et stéréosélective aux pipéridines 2,3-disubstituées.⁵²



⁵¹ Ahari, M.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Synthesis 2008, 61.

⁵² Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Org. Lett. 2008, 10, 2473.

V.4.3. Oxydation

Les alkylzirconocènes peuvent être oxydés en alcools à la manière des boranes ou des silanes. Cette oxydation peut être effectuée par $H_2O_2/NaOH$, *t*-BuOOH ou l'acide *m*-chloroperbenzoïque (Schéma 1-70).⁵³ Cette réaction peut également être réalisée par du dioxygène mais dans ce cas le mécanisme semble être de type radicalaire comme l'indique la racémisation partielle observée dans ce cas.⁴⁸





V.4.4. Carbonylation

Le premier exemple de la réaction de carbonylation en chimie du zirconium, remonte aux travaux de Wailes, effectués en 1974, qui a mis en évidence la formation de Cp₂ZrMe(COMe) à partir de Cp₂ZrMe₂ en présence de CO. Contrairement aux acylmétaux des métaux de transition tardifs comme le palladium qui donnent un acide après hydrolyse, l'insertion du monoxyde de carbone dans la liaison C-Zr, conduit aux acylzirconocènes, composés qui se comportent comme des équivalents synthétiques non masqués d'anions acyle.⁵⁴ Par la suite, Schwartz a largement développé l'utilisation des acylzirconocènes en synthèse. Il accède ainsi, selon le traitement, à des aldéhydes ou des acides et dérivés (Schéma 1-71). Plus récemment, Whitby a étendu les réactions d'insertion dans la liaison C-Zr aux carbénoïdes.⁵⁵

⁵³ Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3041.

⁵⁴ Lauher, J. W.; Hoffmann, R. J. Am. Chem. Soc. **1976**, *98*, 1729.

⁵⁵ Whitby, R. J. Elaboration of organozirconium species by insertion of carbenoïds. Editeur: Marek, I. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* **2002**, 86-109. Publisher: Wiley-VCH, Weinheim, Germany.



V.4.5. Séquence hydrozirconation-transmétallation

De manière générale, la plupart des organozirconocènes se caractérisent par une faible réactivité vis-à-vis de nombreux électrophiles. Afin de palier cette faible réactivité, un large panel de transmétallations a été développé au cours des 30 dernières années.

V.4.5.1. <u>Transmétallation Zirconium → Zinc</u>

Cette transmétallation a été mise en évidence par Negishi qui a pu montrer que les sels de zinc accéléraient la réaction de couplage croisée catalysée par le palladium entre les vinylzirconocènes et différents halogénures.⁵⁶ Une variante synthétiquement utile de cette réaction de transmétallation au zinc a été décrite par Wipf et Xu en 1994, qui ont développé une procédure permettant de préparer des alcools allyliques à partir d'alcynes et d'aldéhydes (Schéma 1-72).⁵⁷ Le même type de séquence réactionnelle, appliqué aux imines, permet d'obtenir des amines allyliques.⁵⁸



Schéma 1-72

⁵⁶ Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2254.

⁵⁷ Wipf, P.; Xu, W. Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 5197.

⁵⁸ Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 761.

La réaction d'hydrozirconation / transmétallation au zinc est maintenant bien établie et est désormais fréquemment utilisée pour le couplage de fragments hautement fonctionnalisés en synthèse totale.^{59, 60}

V.4.5.2. <u>Transmétallation Zirconium → Aluminium</u>

Les réactions de transmétallation du zirconium à l'aluminium ont été décrites par Schwartz et Carr.⁶¹ Les auteurs ont montré que le mélange simple de Cp₂ZrRCl avec différents chlorures d'aluminium permet de générer l'organoaluminium correspondant, lequel réagit avec des chlorures d'acides (Schéma 1-73). Les meilleurs rendements sont obtenus en présence d'AlCl₃; et les temps de réaction sont fortement réduits.



Schéma 1-73

V.4.5.3. <u>Transmétallation Zirconium → Cuivre</u>

Le premier exemple de ce type de transmétallation a été présenté dès 1977 par Schwartz qui a réalisé l'addition 1,4 d'un vinylzirconocène sur une ènone en présence de Cu(I).⁶² Depuis de nombreuses modifications ont été reportées, notamment l'utilisation d'une quantité catalytique de cuivre (Schéma 1-74).⁶³



Schéma 1-74

⁵⁹ Drouet, K. E.; Theodorakis, E. A. Chem. Eur. J. 2000, 6, 1987.

⁶⁰ Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Sugita, K. Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40, 3854.

⁶¹ Carr, D. B.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 638.

⁶² Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. Tetrahedron Lett. 1977, 1303.

⁶³ Wipf, P.; Takahashi, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1996, 2675.

Les dérivés organocuivrés possédant de nombreuses applications en synthèse, le transfert de ligands organiques du zirconium au cuivre est actuellement un processus très développé et a fait l'objet d'une revue détaillée par Wipf.⁶⁴

V.4.5.4. Couplage croisé

De manière générale, les organozirconocènes RZrCp₂Cl sont peu réactifs vis-à-vis des électrophiles classiques. Ils ne réagissent notamment pas directement avec les dérivés halogénés à la manière des organolithiens et des réactifs de Grignard. Seules les réactions impliquant les organozirconocènes avec les halogénures d'acyles font exception.

L'utilisation des organozirconocènes dans les réactions de couplage croisé a débuté en 1977 avec le couplage croisé catalysé par le nickel puis par le palladium (Schéma 1-75).



Schéma 1-75

V.4.5.4.1. <u>Zirconium \rightarrow Nickel</u>

En 1977, Negishi a décrit le couplage croisé entre un halogénure d'aryle et un vinylzirconocène en présence d'une quantité catalytique de Ni(PPh₃)₄ (Schéma 1-76).⁶⁵ Cette réaction met en jeu une séquence hydrozirconation-transmétallation au nickel.



Schéma 1-76

Schwartz a montré que les cétones α , β -insaturées peuvent également réagir avec un complexe de nickel résultant d'une transmétallation depuis un alcénylzirconium (Schéma 1-77).^{66,67}

⁶⁴ Wipf, P. Synthesis **1993**, 573.

⁶⁵ Negishi, E.; Van Hom, D. E. J. Am. Chem. Soc. **1977**, *99*, 3168.

⁶⁶ Loots, M. J.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 8045.

⁶⁷ Schwartz, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 1333.





Cette procédure a notamment été mise en œuvre dans la synthèse de prostaglandines.⁶⁸

V.4.5.4.2. <u>Zirconium \rightarrow Palladium</u>

Historiquement, le couplage croisé catalysé par le nickel est suivi par le couplage au palladium de Negishi, la séquence étant pratiquement identique (Schéma 1-78).⁶⁹





Par la suite, des réactions entre des complexes π -allylpalladium et des alcènylzirconocènes ont été appliquées à la synthèse de stéroïdes.⁷⁰ Par exemple, la réaction d'hydrozirconation suivie de la transmétallation au palladium a été utilisée pour la synthèse de la Lissoclinolide.⁷¹



Schéma 1-79

⁶⁸ Coffen, D. L.; Manchand, P. S.; Truesdale, L. K. Chem. Abstr. **1986**, 104, 186.

⁶⁹ Okukado, N.; Van Hom, D. E.; Klima. W. E.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1027.

⁷⁰ Temple, J. S.; Riediker, M.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 1310.

⁷¹ Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431.

VI. Présentation du sujet

Les chimies du zirconium et du titane ont connu un développement majeur ces 20 dernières années et ont permis le développement de méthodologies particulièrement utiles en synthèse organique. Dans ce travail, nous allons présenter la possibilité d'installer ces métaux sur des substrats organiques insaturés en présence d'autres fonctions dans le but de former des liaisons C-C en utilisant le caractère nucléophile de ces espèces pour accéder à des structures cycliques.

Au sein de notre laboratoire, deux thématiques mettant en jeu les chimies du titane et du zirconium émergent :

✓ La réaction d'hydrozirconation des alcènes

Le réactif de Schwartz permet d'installer un métal sur un alcène dans des conditions douces. Dans une première partie, nous mettrons à profit la compatibilité de la réaction d'hydrozirconation des alcènes en présence de fonctions à caractère électrophile. Cette démarche permettrait d'installer séquentiellement un site nucléophile, puis de réaliser le couplage intramoléculaire après activation du site électrophile par un acide de Lewis.



✓ La réaction de cyclopropanation des nitriles *via* la chimie du titane

Cette réaction découverte au laboratoire, est à présent bien établie et consiste en la génération d'un titanacyclopropane, dérivant dans sa version intermoléculaire d'un organomagnésien, dont le fragment organique est inclus dans la structure finale de la cyclopropylamine (Schéma 1-81).



Schéma 1-81

Des avancées récentes de cette réaction ont permis d'en étendre les possibilités synthétiques. Ainsi, dans le cas des nitriles insaturés, une procédure par échange de ligands permet d'installer un métal sur le substrat et d'obtenir des composés bicycliques.



Schéma 1-82

La fonctionnalisation a également pu être réalisée par l'utilisation d'organomagnésiens fonctionnalisés ou selon un processus d'échange de ligand.





Cependant la version intermoléculaire d'échange de ligand est limitée et l'utilisation de réactifs de Grignard fonctionnalisés conduit généralement à un mélange de diastéréoisomères.

Dans une seconde partie, nous proposons d'accéder à des cyclopropylamines fonctionnalisées de manière diastéréosélective. Notre démarche consiste à lier le titane à cette fonction pour dans un premier temps favoriser l'échange, puis dans un second temps pour rigidifier l'organotitane afin de réaliser une contraction de cycle diastéréosélective.



Schéma 1-84

Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à des réactions utilisant la chimie du zirconium (II) en version catalytique. Ces travaux s'inscrivent dans la continuité d'une étude, réalisée en collaboration avec l'équipe du professeur Namy de l'université d'Orsay, qui a mis en évidence la formation d'un équivalent synthétique du zirconocène par réduction du Cp_2ZrCl_2 par un lanthanide. Lors de cette étude l'accent a été mis sur les conditions de régénération de cette espèce afin de rendre le processus catalytique dans des réactions de dimérisation et de cyclotrimérisation.



Schéma 1-85

Références

- [1] *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**, 390.
- (a) McDermott, J. X.; Wilson, M.E.; Whitesides, G. M. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 6529; (b)
 Carter, C. A. G.; Greidanus, G.; Chen, J.-X.; Stryker, J. M. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8872.
- [3] Dawoodi, Z.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 802.
- [4] Brookhart, M.; Green, M. L. H. J. Organomet. Chem. 1983, 250, 395.
- [5] Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2829.
- [6] (a) Watt, G. W.; Drummond, F. O.; J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5926; (b) 1970, 92, 826.
- [7] Watt, G. W.; Baye, L. J.; Drummond, F. O. Jr. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 1138.
- [8] Cohen, S. A.; Auburn, P. R.; Bercaw, J. E. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 1136.
- (a) Shur, V. B.; Burlakov, V. V.; Vol¢pin, M. E. J. Organomet. Chem. 1988, 347, 77; (b) Lefeber, C.; Ohff, A.; Tillack, A.; Baumann, W.; Kempe, R.; Burlakov, V. V.; Rosenthal, U.; Görls, H. J. Organomet. Chem. 1995, 501.
- [10] Rosenthal, U.; Ohff, A.; Michalik, M.; Görls, H.; Burlakov, V. V.; Shur, V. B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1193.
- [11] Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. Inorg. Synth. 1990, 28, 248.
- [12] Denhez, C.; Médégan, S.; Hélion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Org. Lett. 2006, 14, 2945.
- [13] Urabe, H.; Hamada, T.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2931.
- [14] Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2870.
- [15] Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7342.
- [16] (a) Xi, Z.; Li, P. Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39, 2950; (b) Fagan, P. J.; Nugent, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 2310; (c) Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. Organometallics 1994, 13, 4183; (d) Takahashi, T.; Sun, W.-H.; Nakajima, K. J. Org. Chem. 2000, 65, 945; (e) Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1672; (f) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y., Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11093; (g) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Nakajima, K. Organometallics 2001, 20, 4122.
- [17] Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3881.
- [18] (a) Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hansawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3769; (b) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3207.
- [19] (a) Takahashi, T.; Kotora, M.; Fischer, R.; Nishihara, Y.; Nakajima, K. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 11039; (b) Liard, A.; Marek, I. J. Org. Chem. 2000, 65, 7218; (c) Ganchegui, B.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Synlett 2001, 1, 123.
- [20] Liard, A.; Kaftanov, J.; Chechik, H.; Farhat, S.; Morlender-Vais, N.; Averbuj, C.; Marek, I. J. Organomet. Chem. 2001, 624, 26.
- [21] (a) Bertus, P.; Cherouvrier, F.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1677; (b) Bertus, P.;
 Drouin, L.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron* 2004, 60, 1364.
- [22] (a) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1295; (b) Ito, H.; Nakamura, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3769; (c) Szymoniak, J.; Bertus, P. « Zirconocene complexes as new reagents for the synthesis of cyclopropanes » *Topics in organometallic chemistry*, Ed. Marek, I., Springer Berlin, 2005, 10, 107; (d) Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4827; (e) Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6449.
- [23] Reetz, M. T. Organotitanium Reagents in Organic Synthesis; Springer-Verlag : Berlin, 1986.
- [24] Okamoto, S.; Iwakubo, M.; Kobayashi, K.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6984.
- [25] (a) Ito, H.; Omodera, K.; Takigawa, Y.; Taguchi, T. Org. Lett. 2002, 4, 1499; (b) Takigawa, Y.;
 Ito, H.; Omodera, K.; Ito, M.; Taguchi, T. Tetrahedron 2004, 60, 1385.
- [26] Denhez, C.; Vasse, J.-L.; Harakat, D.; Szymoniak, J. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 424.
- [27] Negishi, E. Chemica Scripta 1989, 29, 457.
- [28] Takahashi, T.; Huo, S.; Hara, R.; Noguchi, Y.; Nakajima, K.; Sun, W.-H. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 1094.
- [29] Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki M. J. Org. Chem. 1992, 57, 3519.
- [30] (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Pritytskaya, T.S. Zh. Org. Khim. 1989, 25, 2244; (b) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1989, 25, 2027.
- [31] (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. Angew. Chem. 1996, 108, 491; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 413; (b) Williams, C. M.; de Meijere, A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 3699; (c) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kuznetsov, M. A.; Rademacher, P.; Boese, R.; Haumann, T.; Traetteberg, M.; Schleyer, P. V. R.; Zywietz, T.; Jiao, H.; Merstetter, P.; Gerson, F. Angew. Chem. 1999, 111, 2582; (d) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 2430; (e) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Gerson, F.; Merstetter, P.; Haselbach, E. J. Org. Chem. 1999, 64, 6951
- [32] Bertus, P.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2001, 1792.
- [33] Wailes, P. C.; Weigold, A. P. J. Organomet. Chem. 1970, 24, 405.
- [34] (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 8115; (b) Hart, D.W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 679; (c) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 8115; (d) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 262; (e) Schwartz, J.; Labinger, J. A. Angew. Chem. Int. Ed.. 1976, 15, 333.
- [35] Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Waston, B. T.; King, S. M. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3895.
- [36] Wailes, P. C.; Weigold, H. Inorg. Synth. 1979, 19, 223.
- [37] Carr, D. B.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3521.
- [38] Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 7257.
- [39] Swanson, D. R.; Nguyen, T.; Noda, Y.; Negishi, E. J. Org. Chem. 1991, 56, 2590.
- [40] Negishi, E.; Miller, J. A.; Yoshida, T. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 3407.
- [41] Huang, Z.; Negishi, E. Org. Lett. 2006, 8, 3675.
- [42] Schwartz J., Hart D. W., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 8115.
- [43] Gell, K. I.; Posin, B.; Schwartz, J.; Williams, G. M. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 1846.
- [44] Wang, J.; Zhang, Y.; Qi, W.; Xu, Y.; Wang, L.; Youji Huaxue 1986, 4, 295 (Référence du Chimical Abstracts 107 : 115358h).
- [45] (a) Wan, S.; Green, M. E.; Park, J-H.; Floreancig, P. E. Org. Lett. 2007, 9, 5385; (b) Xiao, Q.; Floreancig, P. E. Org. Lett. 2008, 10, 1139.
- [46] White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 11995.
- [47] Labinger, A. J.; Hart, D. W.; Seibert, W. E. III; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 3851.
- [48] (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 8115; (b) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 262; (c) Schwartz, J. A.; Labinger, J. A.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1976, 15, 333.
- [49] (a) Romo, D.; Johnson, D. D.; Plamondon, L.; Miwa, T.; Schreiber, S. L. J. Org. Chem. 1992, 57, 5060; (b) Ireland, R. E.; Highsmith, T. K.; Gegnas, L. D.; Gleason, J. L. J. Org. Chem. 1992, 57, 5071; (c) Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 12013.
- [50] Nicolaou, K. C.; Bertinato, P.; Piscopio, A. D.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993, 619.
- [51] Ahari, M.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Synthesis 2008, 61.
- [52] Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Org. Lett. 2008, 10, 2473.
- [53] Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. Tetrahedron Lett. 1975, 16, 3041.
- [54] Lauher, J. W.; Hoffmann, R. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1729.
- [55] Whitby, R. J. Elaboration of organozirconium species by insertion of carbenoïds. Editeur: Marek, I. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* **2002**, 86-109. Publisher: Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [56] Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2254.
- [57] Wipf, P.; Xu, W. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5197.
- [58] Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 761.
- [59] Drouet, K. E.; Theodorakis, E. A. Chem. Eur. J. 2000, 6, 1987.
- [60] Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Sugita, K. Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40, 3854.

- [61] Carr, D. B.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 638.
- [62] Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. Tetrahedron Lett. 1977, 1303.
- [63] Wipf, P.; Takahashi, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1996, 2675.
- [64] Wipf, P. Synthesis **1993**, 573.
- [65] Negishi, E.; Van Hom, D. E. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3168.
- [66] Loots, M. J.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 8045.
- [67] Schwartz, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 1333.
- [68] Coffen, D. L.; Manchand, P. S.; Truesdale, L. K. Chem. Abstr. 1986, 104, 186.
- [69] Okukado, N.; Van Hom, D. E.; Klima. W. E.; Negishi, E. Tetrahedron Lett. 1978, 19, 1027.
- [70] Temple, J. S.; Riediker, M.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 1310.
- [71] Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431.

- I. Introduction
- II. Synthèse de pyrrolidines
- III. Synthèse de cyclopentylamines
- IV. Conclusion générale
- V. Partie expérimentale

I. Introduction

Les hétérocycles et les carbocycles azotés sont des motifs importants en chimie organique et bioorganique. L'expérience de notre laboratoire en matière de cyclisation nous a permis d'envisager la synthèse de ce type de composés.

I.1. Concept

Notre laboratoire, depuis plusieurs années, a développé une stratégie de formation de cycle de différentes tailles par installation d'un métal de la colonne (IV) sur des substrats comportant un groupement électrophile. Ce groupement électrophile est ensuite activé par ajout d'un acide de Lewis pour réaliser la cyclisation (Schéma 2-1).



Schéma 2-1

L'installation du métal sur le substrat a pu être réalisée de différentes manières. Comme nous l'avons vu précédemment, le réactif de Schwartz permet de réaliser une hydrométallation régiosélective dans des conditions douces et est un réactif de choix pour l'installation d'un métal sur un substrat insaturé. D'autres dérivés du zirconium ont également pu être utilisés. Dans cette partie nous allons présenter les différentes méthodologies développées à partir de ce concept au sein de notre laboratoire.

I.2. Principe de contraction désoxygénante

En 2000, notre laboratoire a décrit une synthèse de cyclopropanes à partir de cétones (Schéma 2-2).¹

¹ Bertus, P.; Gandon, V.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2000, 171.



A.L.= H₂SO₄ 3N, TiCl₄, BF₃.OEt₂

Schéma 2-2

Pour cette réaction la contraction de cycle ne se fait pas spontanément et il est nécessaire d'activer le carbone par l'ajout d'un acide de Lewis (schéma 3).



Schéma 2-3

En se basant sur le même concept de contraction désoxygénante, notre équipe a décrit une méthode de synthèse diastéréosélective de cyclopropanes di-et trisubstitués à partir d'éthers allyliques (Schéma 2-4). Cette méthodologie implique une étape d'hydrozirconation d'alcène suivie d'une cyclisation désoxygénante catalysée par un acide de Lewis.²



Schéma 2-4

L'utilisation de BF₃.OEt₂ en quantité catalytique permet d'effectuer la désoxygénation selon un processus de type S_N2 . Ainsi des cyclopropanes optiquement actifs ont pu être obtenus à partir d'éthers allyliques énantiomériquement enrichis. L'hydrozirconation de l'alcène 1,1disubstitué est totalement stéréodirigée par une assistance de la fonction éther.

² Gandon, V.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2002, 1308.

Le mécanisme de l'étape de cyclisation de cette réaction a été étudié par Casey.³ Il postule un mécanisme spécifique dans lequel la molécule adopte une conformation de type W, et l'inversion de configuration sur les deux atomes de carbone (Schéma 2-5).





Dans cette étude, nous avons voulu étendre cette méthodologie aux aminals, ce qui conduirait à la synthèse de carbocycles ou d'hétérocycles azotés. Cette stratégie impliquerait donc une cyclisation par formation d'une liaison C-C. Deux possibilités sont alors envisageables :

 La première implique un substrat dont l'insaturation serait portée par le carbone issu de l'aldéhyde de l'aminal (Schéma 2-6).



Schéma 2-6

Dans ce processus, la configuration du centre créé pourrait à la fois être induite par le substituant de la chaîne portant l'insaturation et/ou par la configuration de l'aminal et pourrait en particulier permettre la synthèse de cyclopentylamines.

 ✓ La deuxième possibilité serait d'installer la chaîne comportant l'insaturation sur l'azote de l'aminal





Cette seconde option ouvrirait un accès vers les hétérocycles azotés, en particulier la synthèse de pyrrolidines.

³ Casey, C. P.; Strotman, N. A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1699.

II. Synthèse de pyrrolidines

II.1. Etude bibliographique

II.1.1. Introduction

Les pyrrolidines constituent une famille très importante d'hétérocyles à 5 chaînons que l'on retrouve dans de nombreux composés naturels.⁴ La pyrrolidine simple est présente naturellement dans les feuilles de tabac et de carotte et constitue le squelette de deux acides aminés naturels : la proline et l'hydroxyproline. De manière générale, on retrouve ce motif dans de nombreux alcaloïdes comme la platynécine par exemple. Ces composés ont montré des activités biologiques intéressantes en tant qu'inhibiteurs enzymatiques,⁵ hémolytiques⁶ et anticholinergiques.⁷

- ✓ La nicotine est un agoniste de l'acétylcholine, ces récepteurs sont appelés nicotiniques et se distinguent des récepteurs de l'acétylcholine muscariniques.
- ✓ La L-proline est l'un des vingt acides aminés naturels, et se classe parmi les acides aminés protéinogéniques
- ✓ La platynécine est un alcaloïde produit par certains insectes qui possède des propriétés antiparasitaires.



La nicotine

Platynecine

Schéma 2-8

L-proline

Les pyrrolidines constituent actuellement un axe de recherche majeur en synthèse asymétrique, notamment pour l'organocatalyse. En effet ces structures ont montré des activités particulièrement spectaculaires dans de très nombreuses réactions. Parmi les pyrrolidines utilisées très récemment, on peut citer :

⁴ (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435; (b) Daly, J. W.; Spende, T. F. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, Chapter 1.

⁵ Massiot, G.; Delaude, C. "The Alkaloïds", Brossi, A. Ed., Academic Press, New-York, **1986**, *27*, 269.

⁶ (a) Lemaire, M.; Clément, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3061; (b) Clément, J.-L.; Lemaire, M.; Lange, C.;

Lhommet, G.; Celerier, J.-P.; Basselier, J.-J.; Cassier, P.; Fr. Appl. 84/,6980.

⁷ Ronzani, N.; Lajat, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 1131.

✓ Les pyrrolidines monosubstituées en position 2 portant un fragment thiourée, par exemple pour des réactions d'addition sur des oxocarbéniums (Schéma 2-9).⁸



Schéma 2-9

✓ Les pyrrolidines 2,5-disubstituées, notamment celles comportant un axe de symétrie C_2 , ont été intensément étudiées soit en tant qu'inducteur chiral dans des réactions de type addition de Michael⁹ ou encore dans des réactions de type Diels-Alder,¹⁰ comme dans cet exemple où la réaction de Diels-Alder constitue la première étape pour la synthèse totale de la (-)-okilactomicine (Schéma 2-10):¹¹



Schéma 2-10

Mais les pyrrolidines 2,5-disubstituées, sous forme de phosphoramide notamment,¹² ont également été utilisées en tant que ligands chiraux dans des réactions de catalyse asymétrique avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 2-11).¹³

⁸ Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 7198.

⁹ Hajra, S.; Bhowmick, M.; Sinha, D. J. Org. Chem. 2006, 71, 9237.

¹⁰ Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 9562.

¹¹ Smith, A. B. III; Basu, K.; Bosanc, T. J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 14872.

¹² Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U. Chem. Eur. J. 2007, 13, 1547.



Schéma 2-11

✓ Les dérivés de la proline ou de l'hydroxyproline ont été utilisés dans de très nombreuses réactions d'aldolisation,¹⁴ de cycloaddition,¹⁵ d'addition 1,4¹⁶ ou encore des réactions domino comme dans cette réaction qui implique une addition-1,4 de type Michael suivie d'une cycloaddition de type [3+2], permettant la création de 5 centres stéréogènes (Schéma 2-12).



Schéma 2-12

¹³ Hoen, R.; van den Berg, M.; Bernsmann, H.; Minnard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *9*, 1433.

¹⁴ (a) Mei, K.; Zhang, S.; He, S.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G.; Zhang, H.; Song, L.; Duan, W.; Wang, W.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2681; (b) Chandrasekhar, S.; Tiwari, B.; Parida, B.; Reddy, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 495; (c) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197; (d) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Brogan, A. P.; Janda, K. D. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 3705; (e) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 16.

¹⁵ Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badia, D.; Carillo, L. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 5168.

¹⁶ Trost, B., M.; Hisaindee, S. Org. Lett. **2006**, *26*, 6003.

II.1.2. Méthodes de synthèse des pyrrolidines substituées

De très nombreuses méthodes décrivent la synthèse de pyrrolidines pour lesquelles 5 approches se dégagent (Schéma 2-13) :

Par construction du cycle de la pyrrolidine :

- ✓ Cyclisation par création d'une liaison C-N
- ✓ Cyclisation par création d'une liaison C-C
- ✓ Cycloaddition

Par fonctionnalisation d'un dérivé cyclique :

- ✓ Réduction ou addition d'organométallique sur des imines ou des nitrones cycliques
- ✓ Déprotonation énantiosélective de pyrrolidine puis condensation sur un électrophile





II.1.2.1. Accès aux pyrrolidines par cycloaddition

Ces méthodes apparaissent comme étant parmi les plus efficaces pour la construction du cycle pyrrolidinique. Les cycloadditions de type [3+2], mais aussi de type [4+2] ont été utilisées pour réaliser la synthèse de pyrrolidines.

II.1.2.1.1. Cycloaddition de type [4+2]

Les cycloadditions de type [4+2] conduisent à d'excellentes diastéréosélectivités que l'auxiliaire chiral soit placé sur le diènophile ou sur le diène. Dans l'exemple ci-dessous, la formation de la pyrrolidine passe par une cycloaddition [4+2] entre un dérivé nitro α - β -insaturé et un éther vinylique chiral (Schéma 2-14).¹⁷



Schéma 2-14

Un hétérocycle à 6 est obtenu intermédiairement. Celui-ci subit une contraction par réduction en présence de dihydrogène et d'une quantité catalytique d'oxyde de platine. Des pyrrolidines 3-substituées sont obtenues avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques. Un des intérêts de cette méthode est que tout ou partie de l'inducteur chiral est récupérable en fin de réaction.

II.1.2.1.2. Cycloaddition de type [3+2]

Ce type de cycloaddition a été intensément étudié dans le cadre de la synthèse de pyrrolidines polysubstituées. Cette voie d'accès permet d'obtenir de manière rapide, et souvent quantitative une grande variété d'hétérocycles à 5 chaînons (Schéma 2-15).



Schéma 2-15

De nombreux métaux ont été utilisés pour catalyser cette réaction, on peut citer l'argent,¹⁸ le cuivre,¹⁹ le zinc,²⁰ le nickel²¹ ou encore très récemment des complexes de calcium.²²

¹⁷ Denmark, S. E.; Marcin, L. E. J. Org. Chem. 1995, 60, 3221.

¹⁸ (a) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 4619; (b) Nájera, C.; Retamosa, M. D. G.; Sansano, J. M. *Org. Lett.* 2007, *9*, 4025; (c) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron* 2005, *61*, 3745; (d) Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis* 2005, 1431; (e) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* 2005, *7*, 5055.

Cette réaction met en jeu des alcènes activés qui peuvent être très variés comme des vinylsulfones, des acrylates ou encore des composés nitro α - β -insaturés. La procédure conduit généralement à des rendements élevés et à de bonnes régio- et stéréosélectivités.

II.1.2.2. Accès aux pyrrolidines à partir d'imines ou de nitrones cycliques

Cette stratégie utilise des substrats dont le cycle à 5 chaînons est déjà formé et qui sont des précurseurs de pyrrolidines.

II.1.2.2.1. Par hydrogénation catalytique

Les imines cycliques sont facilement réduites en pyrrolidine par hydrogénation. L'équipe de Zhou a pu réaliser la synthèse de pyrrolidines à partir d'imines cycliques avec des rendements quantitatifs et d'excellentes énantiosélectivités en utilisant des complexes d'iridium (Schéma 2-16).²³



Schéma 2-16

Ces imines cycliques sont aisément obtenues à partir des N-alkylpyrrolidinones correspondantes par addition d'un équivalent de réactif de Grignard suivi de la déshydratation de l'aminal correspondant en milieu acide. Il faut toutefois noter que seules les imines cycliques aromatiques permettent d'obtenir de bons excès énantiomériques.

¹⁹ (a) Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587; (b) Shi, M.; Shi, J.-W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 645; (c) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 1979.

²⁰ (a) Dogan, O.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687; (b) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236.

²¹ Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. J. Org. Chem. 2008, 73, 305.

²² (a) Tsubogo, T.; Saito, S.; Seki, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 13321; (b) Saito, S.; Tsubogo, S.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 5364.

²³ Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1366.

Cette stratégie fonctionne également très bien en utilisant des nitrones cycliques comme substrat. Ceci a été réalisé récemment par réduction diastéréosélective de nitrones optiquement pures par du dihydrogène en présence de Pd/C (Schéma 2-17).²⁴



Schéma 2-17



II.1.2.2.2. Par addition d'organométallique

Suivant une stratégie proche de la précédente, la substitution sur la pyrrolidine peut être introduite par addition d'un organolithien ou d'un organomagnésien sur les systèmes précédents (imines ou nitrones). Cette approche appliquée à des imines cycliques conduit aux pyrrolidines correspondantes avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 2-18).²⁵



Schéma 2-18

Cette stratégie fonctionne également très bien sur les nitrones,¹⁷ et a permis notamment la synthèse totale de la radicamine A (Schéma 2-19).²⁶

²⁴ Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *17*, 2929.

²⁵ Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, G. D. Chem. Eur. J. **2003**, *9*, 3397.

²⁶ Yu, C.-Y.; Huang, M.-H. Org. Lett. 2006, 14, 3021.



Schéma 2-19

II.1.2.3. Accès aux pyrrolidines par déprotonation énantiosélective

Une méthode élégante de fonctionnalisation des pyrrolidines met en jeu la déprotonation énantiosélective de la N-Boc-pyrrolidine. L'équipe de Beak a montré la faisabilité de la réaction en utilisant le système *s*-BuLi/(-)-spartéine comme base chirale et a pu réaliser le couplage avec différents électrophiles, ceci avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités.²⁷ Très récemment, cette réaction a été étendue à la synthèse d'arylpyrrolidines par une séquence de déprotonation énantiosélective, transmétallation avec un complexe de zinc, suivie d'un couplage de Negishi (Schéma 2-20).²⁸





Cette réaction est remarquable du point de vue de la conservation de la stéréochimie au cours des différentes étapes de transmétallation.

Une diamine de type *trans*-cyclohexyldiamine a pu être utilisée à la place de la (-)-spartéine dans ce type de réaction et a permis la synthèse de l'indolizidine 167B (.Schéma 2-21).

²⁷ Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 3231.

²⁸ Campos, K. R.; Klapars, A.; Waldman, J. H.; Dormer, P. G.; Chen, C. Y. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 3538.



Schéma 2-21

II.1.2.4. Accès aux pyrrolidines par cyclisation : formation de liaison C-C

Les méthodologies précédentes impliquent la modification d'une pyrrolidine ou d'un précurseur de pyrrolidine. Parallèlement à ces méthodes, quelques stratégies impliquent la cyclisation par formation de liaison C-C.

II.1.2.4.1. Formation de liaison C-C par voie radicalaire

Les processus de type radicalaire sont connus pour réaliser des cyclisations efficaces. Dans l'exemple ci-dessous, le radical est généré à partir d'un sélénoéther insaturé. Ce radical s'additionne ensuite de manière intramoléculaire sur la double liaison, conduisant à un nouveau radical qui est piégé par un équivalent de Bu₃SnH, les pyrrolidines obtenues dans ce cas étant majoritairement *trans* (Schéma 2-22).²⁹



Schéma 2-22

Très récemment, une stratégie similaire a été utilisée pour la synthèse de 3,3difluoropyrrolidines 2,4-disubstituées (Schéma 2-23).³⁰

²⁹ Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchia, P. Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3727.

³⁰ Li, Y.; Hu, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2489.



Schéma 2-23

L'amine allylique est générée par une séquence de difluorométhylation hautement diastéréosélective, hydrolyse de la sulfonamide correspondante suivie de l'allylation en présence de bromure d'allyle. Le radical est formé suite à la rupture homolytique de la liaison CF₂-S, radical qui s'additionne selon un processus 5-*exo-trig* pour former les difluoropyrrolidines avec de bons rendements.

II.1.2.4.2. <u>Formation de liaison C-C par carbométallation intramoléculaire</u> <u>de double liaison</u>

Cette stratégie a été principalement développée en créant un anion en α de l'atome d'azote, lequel s'additionne ensuite en intramoléculaire sur la double liaison. Dans l'exemple suivant, le carbanion est généré par transmétallation d'un organostannane par du MeLi (Schéma 2-24).³¹



Schéma 2-24

Le carbanion issu de la cyclisation est ensuite piégé par un équivalent de $SnMe_4$. Il est intéressant de noter que cette réaction fonctionne également avec une quantité catalytique de MeLi. Cette stratégie permet la synthèse de pyrrolidines avec de bons rendements.

Plus récemment, le carbanion a pu être formé par déprotonation d'un équivalent de glycine portant un groupement homoallylique sur l'atome d'azote. L'utilisation d'un inducteur chiral

³¹ Coldham, I.; Hufton, R. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2157.

permet dans ce cas d'obtenir des prolines substituées en position 3 optiquement pures Schéma 2-25).³²



Schéma 2-25

Cette méthode repose sur la génération d'un α -aminoénolate de lithium qui est ensuite transmétallé par un équivalent de bromure de zinc. La stéréosélectivité de la réaction repose sur la formation organisée d'un énolate de zinc, par complexation avec l'amine et l'alcène. Cet énolate de zinc évolue ensuite vers un organozincique stabilisé par chélation intramoléculaire avec la fonction ester adjacente. L'organozincique ainsi généré peut ensuite réagir avec divers électrophiles³³ ou dans des réactions de couplage.³⁴

II.1.2.4.3. Formation de liaison C-C par addition nucléophile intramoléculaire

Dans cette stratégie des chloroimines sont utilisées, celles-ci étant facilement formées à partir de 3-chloropropylamine et du composé carbonylé correspondant. Un échange chlore-lithium est ensuite réalisé par lithiation catalysée par du 4,4-di*-tert*-butylbiphényle (DTBB), le lithien s'additionnant ensuite en intramoléculaire sur l'imine (Schéma 2-26).³⁵

³² Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. J. Org. Chem. 2004, 69, 7940.

³³ Karoyan, P.; Chassaing, G. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 253.

³⁴ Mothes, C.; Lavielle, S.; Karoyan, P. J. Org. Chem. 2008, 73, 6707.

³⁵ Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. J. Org. Chem. 2001, 66, 6207.



Schéma 2-26

II.1.2.4.4. Formation de liaison C-C par métathèse

Depuis les premiers développements de la réaction de métathèse, la fermeture de cycle par métathèse est une des méthodes les plus utilisées pour réaliser les réactions de cyclisation.³⁶ C'est donc naturellement que cette stratégie a été utilisée pour la synthèse de pyrrolidines (Schéma 2-27).³⁷



Schéma 2-27

Le corps de la pyrrolidine est formé par métathèse cyclisante du diène avec un excellent rendement. La déhydropyrrolidine correspondante est ensuite dihydroxylée en présence d'une quantité catalytique d'oxyde d'osmium.

II.1.2.5. <u>Accès aux pyrrolidines par cyclisation impliquant la formation d'une</u> <u>liaison C-N</u>

Cette stratégie est la plus commune et a été très utilisée pour la synthèse des pyrrolidines.

II.1.2.5.1. Cyclisation radicalaire

Tokuda et al. ont proposé une méthode de synthèse de pyrrolidines disubstituées à partir d'amines homoallyliques secondaires par cyclisation radicalaire impliquant une liaison C-N.

³⁶ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 7324; (b) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9856; (c) Schuster, M.; Blechert, S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2036; (d) Grubbs, R. H.; Chang, S. Tetrahedron 1998, 54, 4413; (e) Armstrong, S. K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1998, 371; (f) Maier, M. E. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2000, 39, 2073; (g) Probst, N.; Haudrechy, A.; Plé, K. J. Org. Chem. 2008, 11, 4338.

³⁷ Martin, R.; Alcon, M.; Pericas, M. A.; Riera, A. J. Org. Chem. 2002, 67, 6896.



Schéma 2-28

Les auteurs ont montré que le contrôle de la stéréochimie *cis-trans* dépendait des conditions réactionnelles. L'accès aux pyrrolidines *cis*,³⁸ s'effectue *via* oxydation anodique de l'amidure de lithium. Les pyrrolidines *trans* sont quant à elles obtenues en utilisant le couple NCS/AIBN.³⁹

Plus récemment, l'accès aux squelettes pyrrolidiniques et pipéridiniques a été réalisé par cyclisation photo-induite de sulfonamides en présence de (diacétoxyiodo)benzène et d'iode (Schéma 2-29).⁴⁰



Schéma 2-29

Le radical ainsi généré s'additionne selon un processus soit 5-*exo* soit 6-*endo* selon la position de l'atome d'halogène sur la double liaison.

II.1.2.5.2. Cyclisation par activation de double liaison C=C

Cette méthodologie constitue une méthode d'accès très générale aux pyrrolidines mono- ou polysubstituées. L'activation de la double liaison peut se faire de différentes manières. Le premier exemple utilise le mercure au degré d'oxydation (II) qui est connu pour former des ponts mercuronium sur les doubles liaisons.⁴¹

³⁸ Tokuda, M.; Miyamoto, T.; Fujita, H.; Suginome, H. Tetrahedron 1991, 47, 747.

³⁹ Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I **1994**, 777.

⁴⁰ Lu, H.; Chen, Q.; Li, C. J. Org. Chem. 2007, 72, 2564.

⁴¹ (a) Harding, K. E.; Burks, S. R. J. Org. Chem. **1981**, 46, 3920; (b) Yadav, V. K.; Gupta, A. Tetrahedron Lett. **2008**, 49, 3912.

De manière similaire, une méthode mettant en jeu la formation d'un pont iodonium a été décrite. Celui-ci est obtenu de manière très simple par addition d'iode sur une amine homoallylique secondaire (Schéma 2-30).⁴²



Des pyrrolidines 2,3,5-trisubstituées sont obtenues avec des possibilités de fonctionnalisation en position 3, l'homoallylamine de configuration (*E*) ne réagit pas.

Un des modes d'activation les plus simples de la double liaison a été décrit par l'équipe de Hartwig. Celui-ci consiste en l'activation de la double liaison par une quantité catalytique d'acide (Schéma 2-31).43



Schéma 2-31

Cette réaction fonctionne très bien pour la synthèse de pyrrolidines monosubstituées mais conduit à un mélange de diastéréoisomères lors de la synthèse de pyrrolidines 2,5disubstituées.

L'addition de type Michael de l'azote d'un aminal sur une cétone α,β -insaturée a été très récemment décrite par l'équipe de Fustero, elle met en jeu une réaction tandem de création de la cétone α,β -insaturée comportant une fonction amine secondaire par métathèse croisée, suivie de l'addition 1,4 intramoléculaire de cette amine secondaire pour former la pyrrolidine (Schéma 2-32).44

 ⁴² Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. J. Org. Chem. 2005, 71, 2779.
⁴³ Schlummer, B.; Hartwig, J. F. Org. Lett. 2002, 9, 1471.

⁴⁴ Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6700.



Schéma 2-32

La réaction nécessite une quantité catalytique de $BF_3.OEt_2$ pour que l'addition 1,4 soit complète. Les pyrrolidines sont obtenues avec de très bons rendements pour une réaction *tandem*. La diastéréosélectivité peut être contrôlée par les conditions réactionnelles (micro-ondes ou thermique).

II.1.2.5.3. <u>Réduction de composés bicycliques comportant le motif</u> oxazolidinique

Cette méthodologie simple permet l'accès en peu d'étapes au motif pyrrolidinique. Les premiers travaux ont consisté en la condensation d'un γ -cétoester avec le phénylglycinol conduisant à l'obtention d'un bicycle rigidifié de manière diastéréosélective. La réduction de ce bicycle lactame/oxazolidine par le système LiAlH₄/AlCl₃, suivie du clivage de la copule chirale permet l'obtention de pyrrolidines optiquement pures avec de très bons rendements.⁴⁵



Schéma 2-33

Ce type de systèmes bicycliques peut également réagir avec d'autres réactifs, par exemple des dérivés de cyanure ou des organomagnésiens (Schéma 2-34).⁴⁶

 ⁴⁵ (a) Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellasoued, M.-C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* 2005, *61*, 7774; (b) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* 1992, *57*, 1656; (c) Andrés, J. M.; Herraiz, I.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Synlett*, 2004, 2016.

⁴⁶ Alladoum, J.; Roland, S.; Vranken, E.; Mangeney, P.; Kadouri-Puchot, C. J. Org. Chem. 2008, 73, 9771.



Schéma 2-34

II.1.2.5.4. Cyclisation intramoléculaire par hydroamination catalysée par un

métal

L'addition de N-H sur une double liaison catalysée par les métaux de transition est une méthode de choix pour la synthèse de composés cycliques.⁴⁷ Typiquement, cette réaction a pu être réalisée en présence de différents métaux de transition : l'Y,⁴⁸ le Ti⁴⁹ ou encore des métaux de transition tardifs comme le Pd⁵⁰, l'Au⁵¹ ou l'Ag.⁵² Un des mécanismes proposé dans le cas du Ti est le suivant :



Schéma 2-35

⁴⁷ (a) Muller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; (b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368; (c) Brunet, J. J.; Neibecker, D. in Catalytic Heterofunctionalization, ed. A.Togni and H. Grützmacher, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 91–142; (d) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673.

⁴⁸ Kim, J. Y.; Livinghouse, T. Org. Lett. 2005, 1737.

⁴⁹ Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959.

⁵⁰ Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. J. Org. Chem. **2005**, 70, 4883.

⁵¹ Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. Chem. Commun. 2006, 4143.

⁵² Van Esseveldt, B. C. J.; Vervoort, P. W. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. J. Org. Chem. 2005, 70, 1791.

La réaction fonctionne avec les alcènes mais également avec d'autres systèmes insaturés tels que les allènes.⁵³ La réaction a également été étendue à des réactions *tandem*, notamment pour les hydroaminations catalysées par du palladium, permettant ainsi de réaliser des réactions de couplage.⁵⁴ Dans cet exemple, une réaction *tandem* d'hydroamination suivie d'une réaction de couplage avec des halogénures d'aryle est réalisée dans des conditions douces :⁵⁵



Schéma 2-36

II.1.2.5.5. Cyclisation par substitution nucléophile

Cette stratégie est la plus simple et la plus générale pour la construction des pyrrolidines. La plupart des méthodes mettant en jeu la formation d'une liaison C-N repose sur la génération d'un groupe partant en présence d'une amine fonctionnalisée. En effet, le processus de type $S_N 2$ permet un transfert total de l'information stéréochimique du carbone portant le nucléofuge.

Dans cet exemple, la pyrrolidine est obtenue par condensation d'une amine sur un dimésylate permettant de former des pyrrolidines disubstituées avec des rendements et de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 2-37).⁵⁶

⁵³ Morita, N.; Krause, N. Org. Lett. 2004, 6, 4121.

⁵⁴ Nakhla, J. S.; Kampf, J. W.; Wolfe, J. P. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 2893.

⁵⁵ Bertrand, M. B.; Leathen, M. L.; Wolfe, J. P. Org. Lett. 2007, 3, 457.

⁵⁶ (a) Periasamy, M.; Seenivasaperumal, M.; Rao, V. D. Synthesis **2003**, 2507.; (b) Sato, M.; Gunji, Y.; Ikeno, T.; Yamada, T. Synthesis **2004**, 1434.

Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insaturées induite par des acides de Lewis





Par une stratégie similaire, notre laboratoire en collaboration avec l'équipe de R. Plantier-Royon et l'équipe de Vogel de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne a développé une synthèse d'inhibiteurs potentiels de l' α -L-fucosidase de type azasucre comportant un motif cyclopropane. Ces spirocyclopropyl-pyrrolidines sont obtenues par substitution nucléophile intramoléculaire d'une cyclopropylamine générée à partir d'un nitrile en présence d'un mésylate (Schéma 2-38).⁵⁷



Schéma 2-38

Enfin, une stratégie originale met en jeu des expansions de cycle de dérivés de type azétidines à travers la formation d'un aziridinium intermédiaire (Schéma 2-39).⁵⁸



⁵⁷Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P. V.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3646.

⁵⁸ (a) Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5209; (b) Durrat, F.; Sanchez, M. V.; Couty, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *19*, 3286.

Dans ce cas l'aziridinium intermédiaire se fait attaquer par l'ion chlorure libéré pour former le cycle à cinq de la pyrrolidine. Cette stratégie a pu ensuite être étendue à d'autres électrophiles que des dérivés chlorés.

Récemment, notre équipe a décrit une synthèse de pyrrolidines à partir d'amines secondaires insaturées par une séquence d'hydrozirconation/iodation.⁵⁹ Dans cette étude l'amine homoallylique est obtenue en deux étapes à partir d'un aldéhyde, de phénylglycinol sous forme énantiopure et de bromure d'allyle (Schéma 2-40).



Schéma 2-40

Les imines, ou l'oxazolidine quand R est un alkyle, ont été allylées soit par du bromure d'allylmagnésium, soit avec du bromure d'allyle dans des conditions de Barbier en présence de zinc et de CeCl₃.7H₂O ou en présence d'indium (Schéma 2-41).



Schéma 2-41

Cette méthodologie peut être étendue à la synthèse de pyrrolidines 2,3-disubstituées avec une sélectivité *cis (*Schéma 2-42).

⁵⁹ Ahari, M.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Synthesis 2008, 61.



Schéma 2-42

Cette méthode peut également être étendue à la synthèse d'azétidines et de pipéridines en raccourcissant ou en homologuant la chaîne organométallique lors de l'étape stéréosélective d'addition nucléophile sur l'imine. La séquence d'hydrozirconation/iodation conduit aux pipéridines et aux azétidines correspondantes sous forme optiquement pure avec de bons rendements (Schéma 2-43).



Schéma 2-43

II.2. Synthèse de pyrrolidines énantiopures via hydrozirconation-cyclisation d'oxazolidines

II.2.1. Présentation de la stratégie

La chimiosélectivité de la réaction d'hydrozirconation rend possible l'installation d'un métal sur des substrats comportant un centre électrophile latent lequel pourrait être activé par un acide de Lewis. Selon cette stratégie d'accès aux structures cycliques, nous avons envisagé de construire le motif pyrrolidinique (Schéma 2-44).



Schéma 2-44

Le groupement partant (OR) en position α par rapport à l'atome d'azote correspond à des substrats de type aminal, l'analyse rétrosynthétique pourrait ainsi être la suivante :





Le cycle pyrrolidinique pourrait être construit par fermeture du zirconocène intermédiaire I, formé par hydrozirconation de II. La configuration du carbone portant le groupement partant pourrait être efficacement contrôlée par rigidification du motif N-C-O de l'intermédiaire II sous forme d'une oxazolidine chirale. Enfin la chaîne allylique serait installée par simple allylation du phénylglycinol.

II.2.2. Etude préliminaire

Pour étudier la faisabilité de la réaction nous avons défini un substrat modèle. Celui-ci a été ensuite mis dans les conditions d'hydrozirconation pour étudier la chimiosélectivité de cette réaction (double liaison C=C vs oxazolidine). Enfin, nous avons défini les conditions optimales de cyclisation.

II.2.2.1. Synthèse du substrat modèle

Comme nous l'avons vu précédemment, la rétrosynthèse nous a conduit à envisager la condensation d'un N-allylaminoalcool avec un aldéhyde pour synthétiser les N-allyloxazolidines correspondantes. Le (*R*)-phénylglycinol nous est apparu comme l'aminoalcool le plus adapté à cette étude. En effet, après cyclisation, le clivage du résidu de l'auxiliaire chiral pour obtenir la pyrrolidine libre pourrait être réalisé par hydrogénolyse (Schéma 2-46).



Schéma 2-46

Le (*R*)-N-allylphénylglycinol est obtenu par allylation du (*R*)-phénylglycinol par un équivalent de bromure d'allyle dans le THF en présence de triéthylamine (Schéma 2-47).





Le (*R*)-N-allylphénylglycinol a ensuite été condensé avec le benzaldéhyde pour former notre substrat d'étude (Schéma 2-48).



Schéma 2-48

La N-allyloxazolidine est obtenue sous forme d'un diastéréoisomère très majoritaire. Cette excellente diastéréosélectivité a été rationnalisée par l'équipe de Kimio pour des oxazolidines issues du phénylglycinol et du phénylalaninol.⁶⁰ Elle s'explique en partie par un relai de l'information stéréochimique assuré par le bras porté par l'azote de l'oxazolidine (Schéma 2-49).



Schéma 2-49

II.2.2.2. Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation

Comme tout agent réducteur le réactif de Schwartz est susceptible de réduire certaines fonctions di- ou trivalentes.⁶¹ Nous avons donc voulu étudier la chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation sur un substrat comportant une oxazolidine. Le substrat de référence a

⁶⁰ Takayasu, Y.; Jumpei, S.; Kimio, H. *Heterocycles*, **2000**, *58*, 431.

⁶¹ Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. J. Org. Chem. 1996, 12, 4115.

donc été mis présence d'une quantité stœchiométrique de réactif de Schwartz dans le dichlorométhane à température ambiante. La solution devient jaune et limpide au bout de 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé en présence de D_2O (Schéma 2-50).



Schéma 2-50

L'étude du brut réactionnel indique que l'incorporation de deutérium en bout de la chaîne latérale est totale et que le rapport diastéréoisomérique de l'oxazolidine reste inchangé.

II.2.2.3. Mise au point des conditions de cyclisation

Dans un premier essai, nous avons placé le substrat dans les conditions réactionnelles qui avaient été définies pour la synthèse des cyclopropanes. Le substrat est donc mis en réaction avec un équivalent de réactif de Schwartz dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 30 minutes, un équivalent de BF₃.OEt₂ est ajouté goutte-à-goutte au milieu réactionnel (Schéma 2-51).



Schéma 2-51

Le produit de cyclisation est obtenu avec un rendement encourageant de 65% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport de 2/1. Cette diastéréosélectivité est moyenne mais les deux diastéréoisomères sont séparables sur colonne de silice. La diastéréosélectivité est facilement accessible par analyse du brut réactionnel par ¹H RMN, le déplacement du proton en α de l'atome d'azote étant suffisamment différent pour les deux

diastéréoisomères. La configuration du diastéréoisomère majoritaire a été déterminée par comparaison avec les données de la littérature (Schéma 2-52).^{45b}



Schéma 2-52

Pour déterminer les conditions optimales de cyclisation, nous avons donc effectué un screening de différents acides de Lewis à différentes températures avec ce substrat modèle (Tableau 2-1).



Schéma 2	-53
----------	-----

Entrée	Acide de Lewis	T (°C)	r.d.	Produit (%)
	(mol%)			
1	BF ₃ .OEt ₂ (100)	t.a.	2/1	3a (65)
2	BF ₃ .OEt ₂ (100)	0	3.2/1	3a (60)
3	BF ₃ .OEt ₂ (100)	-78	6.3/1	3a (43)
4	TMSOTf (100)	t.a.	2/1	3a (58)
5	AlCl ₃ (100)	t.a.	2.7/1	3a (60)
6	AlMe ₃ (100)	t.a.	3/1	3a (55)
7	ZnCl ₂ (100)	t.a.	6/1	3a (51)
8	TiCl ₄ (100)	t.a.	10/1	3b (69)
9	TiCl ₄ (15)	t.a.	10/1	3a (62)
10	BF ₃ .OEt ₂ (15)	0	3/1	3a (64)

Tableau 2-1

Comme mentionné précédemment, BF₃.OEt₂ est l'acide de Lewis qui permet d'obtenir les meilleurs rendements, mais avec une faible diastéréosélectivité (entrée 1). Cette diastéréosélectivité peut être améliorée en abaissant la température du milieu réactionnel lors de l'ajout de l'acide de Lewis mais ceci au détriment du rendement (entrées 2, 3). L'utilisation de TMSOTf, AlCl₃ ou d'AlMe₃ permet d'obtenir de bons rendements mais avec de faibles diastéréosélectivités (entrées 4-6). La diastéréosélectivité est augmentée de manière significative avec l'utilisation de ZnCl₂ avec un rendement moyen (entrée 7).

L'utilisation de TiCl₄ en quantité stœchiométrique conduit à la formation d'un composé inattendu **3b**, ceci avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité de 10/1 (entrée 8). La formation de ce composé s'explique par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de l'azote de la pyrrolidine sur l'alcool activé par le TiCl₄. Vraisemblablement, un aziridinium est intermédiairement formé. Celui-ci est ensuite ouvert par substitution nucléophile régiosélective par un ion chlorure pour donner **3b** (Schéma 2-54).



Schéma 2-54

De manière intéressante, la formation de ce produit peut être limitée par l'utilisation d'une quantité catalytique de $TiCl_4$, ceci avec un bon rendement et une diastéréosélectivité similaire (entrée 9). L'utilisation d'une quantité catalytique de BF₃.OEt₂ donne également le composé désiré avec un bon rendement mais sans amélioration de la diastéréosélectivité.

Les conditions réactionnelles retenues ont donc été les suivantes :

- ✓ 1.1 équivalents de réactif de Schwartz dans le CH₂Cl₂ pendant 30 minutes.
- ✓ 15 mol% de TiCl₄ en solution dans le CH₂Cl₂ ajouté goutte-à-goutte à température ambiante.

II.2.3. Généralisation de la méthode

Ces conditions définies, nous avons voulu étendre la méthode en utilisant d'autres oxazolidines. Ces oxazolidines ont donc été obtenues dans les conditions décrites précédemment, c'est-à-dire par condensation avec un léger excès d'aldéhyde (1.1 éq.) dans le toluène, l'excès de l'aldéhyde étant éliminé par distillation à l'aide d'un four à boules (Tableau 2-2).



Schéma 2-55

Entrée	R	r.d.	Produit (rdt %)
1	Ph	95/5	2a (91)
2	$2-BrC_6H_4$	95/5	2b (95)
3	$2-MeOC_6H_4$	95/5	2c (94)
4	4-F-C ₆ H ₄	97/3	2d (97)
5	2-furyl	75/25	2e (80)
6	3-furyl	93/7	2f (78)
7	$n-C_5H_{11}$	97/3	2g (91)
8	<i>i</i> -Pr	92/8	2h (90)

Tableau 2-2

Les oxazolidines sont obtenues avec de très bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Les oxazolidines ne sont pas séparables par les techniques classiques de séparation et ont donc été utilisées dans les conditions décrites ci-dessus après élimination des espèces volatiles au four à boules.



Entrée	R	Acide de Lewis	d.r.	Produit (%)
1	Ph	TiCl ₄	10/1	3a (62)
2	$2-BrC_6H_4$	TiCl ₄	7.4/1	3b (53)
3	$2-MeOC_6H_4$	TiCl ₄	4/1	3c (55)
4	4-F-C ₆ H ₄	TiCl ₄	15/1	3d (60)
5	2-furyl	TiCl ₄	>12/1	3e (31)
6	3-furyl	TiCl ₄	>12/1	3f (43)
7	$n-C_5H_{11}$	TiCl ₄	5.5/1	3g (52)
8	<i>i</i> -Pr	TiCl ₄	7/1	3h (49)
9	<i>i</i> -Pr	BF ₃ .OEt ₂	1/4	3i (48)

Tableau 2-3

Les rendements sont exprimés par rapport au N-allylphénylglycinol engagé. La méthode apparaît comme étant très générale contrairement à certaines méthodes décrites

précédemment. En effet des pyrrolidines portant un substituant de type aromatique (entrée 1-4), hétéroaromatique (entrées 5, 6), alkyle linéaire (entrée 7) ou encore alkyle ramifié (entrées 8, 9) ont pu être synthétisées avec des rendements modérés à bons et avec de bonnes diastéréosélectivités. Les pyrrolidines comportant un groupement de type furyle sont obtenues avec des rendements modérés et sont accompagnées du produit de réduction directe de l'oxazolidine par le réactif de Schwartz (Schéma 2-57).



Schéma 2-57

On peut noter le bon rendement et l'excellente diastéréosélectivité obtenus pour le composé fluoré, qui est un précurseur du ligand chiral décrit précédemment (§ II.1.1). Enfin, on peut noter que ces pyrrolidines sont facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice. Les rendements s'avèrent proches lorsque BF₃.OEt₂ est utilisé à la place de TiCl₄. Il est à noter que dans le cas du substituant isopropyle une inversion de configuration est observée.

Les pyrrolidines sous forme N-H peuvent être obtenues par hydrogénolyse en présence de Pd/C.⁶² Par exemple la (R)-2-pentylpyrrolidine est obtenue quantitativement sous forme de chlorhydrate dans ces conditions (Schéma 2-58).



Schéma 2-58

⁶² (a) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Joan Bosch, J. J. Org. Chem. **2003**, 68, 1919; (b) Guncheol Kim, G.; Lee, E.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2073; (c) Doller, D.; Davies, R.; Chackalamannil, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1275.
II.2.4. Extension à la synthèse des pyrrolidines 2,5-disubstituées

Au vu des très bons résultats obtenus pour la synthèse des pyrrolidines 2-substituées, nous avons imaginé étendre la méthodologie à la synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées, l'analyse rétrosynthétique étant la suivante (Schéma 2-59).



Schéma 2-59

Ces pyrrolidines pourraient être obtenues à partir d'oxazolidines comportant un substituant de configuration contrôlée sur la chaîne allylique. Cette oxazolidine serait obtenue par condensation d'un aldéhyde avec l'aminoalcool **A**. Cet aminoalcool pourrait être obtenu par vinylation diastéréosélective d'une imine **B** formée à partir d'un aldéhyde et du phénylglycinol. L'auxiliaire chiral contrôlerait donc deux centres lors de cette synthèse.

Les allylations d'imines issues d'aminoalcools énantiopurs sont bien décrites dans la littérature,⁶³ par contre une seule référence décrit l'utilisation d'halogénure de vinyl magnésium.⁶⁴ En utilisant les conditions décrites dans cette étude nous avons pu synthétiser les aminoalcools désirés (Schéma 2-60).



Schéma 2-60

Ces aminoalcools ont ensuite été condensés avec des aldéhydes dans les conditons de Dean-Stark en présence d'une quantité catalytique d'APTS pour former les oxazolidines désirées. Celles-ci ont ensuite été engagées dans la séquence hydrozirconation/cyclisation.

⁶³ (a) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfune, Y. J. Org. Chem. **2005**, 70, 3464; (b) Yanada, R.; Okaniwa, M.; Kaieda, A.; Ibuka, T.; Takemoto, Y. J. Org. Chem. **2001**, 66, 1283; (c) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4639.

⁶⁴ Hanagan, A. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J.; Meyers, A. I. Tetrahedron Lett. 1983, 39, 1991.

Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insaturées induite par des acides de Lewis



Schéma 2-61

Dans ce cas l'utilisation d'une quantité catalytique de $TiCl_4$ donne un faible rendement accompagné d'une diastéréosélectivité nulle. Par contre l'utilisation de BF₃.OEt₂ permet d'obtenir le composé désiré avec un rendement moyen et une diastéréosélectivité totale. Les oxazolidines 4 ont donc été placées dans les conditions de cyclisation décrites précédemment.



Schéma 1	2-62
----------	------

Entrée	R ₁	R ₂	R.d.	Produit (%)
1	Ph	Ph	>95/5	5a (48)
2	Cl-C ₆ H ₄	Ph	>95/5	5b (52)
3	Ph	Cl-C ₆ H ₄	>95/5	5c (52)

Tableau 2-4

Les pyrrolidines 2,5-disubstituées sont obtenues avec des rendements moyens mais des diastéréosélectivités totales en faveur du composé *trans*. Cette stéréochimie a pu être confirmée par comparaison avec les données de la littérature.⁶⁵ De plus, l'utilisation croisée du benzaldéhyde et du 4-chlorobenzaldéhyde dans cette synthèse conduit à l'obtention de la même pyrrolidine ce qui indique la formation d'une pyrrolidine *trans*.

⁶⁵ Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. Tetrahedron 1994, 50, 1083.

II.2.5. Considérations mécanistiques et conclusion

Les pyrrolidines sont obtenues sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Dans tous les cas le rapport diastéréoisomérique des pyrrolidines ne correspond pas au rapport diastéréoisomérique des oxazolidines ce qui exclut un mécanisme totalement de type $S_N 2$.

Les oxazolidines s'ouvrent en présence d'acide de Lewis pour former un iminium. La différence de diastéréosélectivité observée entre le $TiCl_4$ et BF_3 OEt_2 proviendrait donc d'une meilleure discrimination faciale dans le cas de $TiCl_4$ (Schéma 2-63).





Cette meilleure discrimination faciale observée pour le $TiCl_4$ pourrait s'expliquer par une rigidification de l'intermédiaire réactionnel, possible par la présence d'orbitale vacantes sur le titane.

Concernant les oxazolidines comportant un substituant sur la chaîne allyle, l'excellente diastéréosélectivité observée s'expliquerait par une addition nucléophile hautement sélective sur l'iminium, les deux substituants ayant une influence complémentaire dans ce cas (Schéma 2-64).



Schéma 2-64

Comme nous l'avons vu précédemment, des pyrrolidines substituées en position 2 ont pu être forme obtenues sous optiquement pure par une séquence d'hydrozirconation/iodation/cyclisation sur des amines homoallyliques. La méthode que nous permet d'accéder à l'autre diastéréoisomère venons de présenter par N-allyloxazolidines. hydrozirconation/cyclisation de Ces deux méthodes stéréocomplémentaires permettent ainsi d'accéder en fonction de la stratégie mise en œuvre à l'un ou l'autre énantiomère des pyrrolidines 2-substituées, à partir d'un unique inducteur chiral et des mêmes réactifs (Schéma 2-65).



Schéma 2-65

III. Synthèse de cyclopentylamines

Au vu des résultats obtenus à partir des N-allyloxazolidines pour la synthèse de pyrrolidines, nous avons voulu poursuivre cette étude en l'étendant à la synthèse de cyclopentylamines *via* la stratégie *exo* décrite précédemment.

III.1. Etude bibliographique

III.1.1. Introduction

A l'instar des pyrrolidines, les cyclopentylamines sont des composés importants en chimie organique. On retrouve ce motif dans certains composés naturels, parmi ceux-ci on peut notamment citer le plus connu : la cispentacine (Schéma 2-66).

CO₂H NH_2

Cispentacine

Schéma 2-66

La cispentacine, ou acide (1*R*,2*S*)-2-aminocyclopentane-1-carboxylique, a été isolé à partir de *Bacilus cereus*⁶⁶ et *Streptomyces Setonii*.⁶⁷ Cette cyclopentylamine possède une activité *in vivo* importante contre plusieurs espèces de *Candida*.^{58, 59}

L'énantiomère de la cispentacine, l'acide (1S,2R)-2-aminocyclopentane-1-carboxylique ne possède pas d'activité biologique connue. Par contre ses diastéréoisomères, les *trans*-pentacines (Schéma 2-67) incorporés dans un peptide, engendrent des foldamères par établissement de repliements discrets.

CO₂H

Trans-pentacine

Schéma 2-67

⁶⁶ (a) Konishi, M.; Nishio, M.; Saitoh, T.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H. J. Antibiot. **1989**, 42, 1749. (b) Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.; Kamei, H. J. Antibiot. **1989**, 42, 1756.

⁶⁷ (a) Iwamoto, T.; Tsujii, E.; Ezaki, M.; Fujie, A.; Hashimoto, S.; Okuhara. M.; Kohsaka, M.; Imanaka, H. J. *Antibiot.* **1990**, *43*, 1. (b) Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K. J. *Antibiot.* **1990**, *43*, 513.

Ainsi très récemment, un peptide α,β antimicrobien construit à partir de la *trans*-pentacine, de leucine et de lysine a pu être synthétisé et possède des activités antimicrobiennes et hémolytiques très importantes.⁶⁸

On peut également citer des β -peptides composés de 12 unités de *trans*-pentacine formant un foldamère qui se caractérisent par une inhibition importante et spécifique de la γ -secrétase, qui est au cœur du mécanisme d'action de la maladie d'Alzheimer (Schéma 2-68).



Schéma 2-68

Parmi les cyclopentylamines les plus intéressantes, on peut également citer les dérivés de la *trans*-cyclopentane-1,2-diamine (Schéma 2-69).



Trans-cyclopentyldiamine

Schéma 2-69

Les diamines sont en effet des molécules que l'on retrouve dans de nombreux composés d'intérêt biologique.⁶⁹ Par exemple, l'incorporation de la *trans*-cyclopentane-1,2-diamine dans des acides nucléiques peptidiques constitués d'aminoéthylglycine (aegPNAs) augmente significativement les propriétés d'association à l'ADN (Schéma 2-70).⁷⁰

⁶⁸ Schmitt, M. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 6848.

⁶⁹ (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 2580; (b) Kotti, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. Chem. Bio. Drug Des. **2006**, 67, 101.

⁷⁰ (a) Pokorski, J. K.; Witschi, M. A.; Purnell, B. L.; Appella, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15067; (b) Myers, M. C.; Witschi, M. A.; Larionova, N. V.; Frank, J. M.; Haynes, R. D.; Hara, T.; Grakowski, A.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2695.



Schéma 2-70

Les ligands bidentates à symétrie C_2 ont de très nombreuses applications en catalyse asymétrique.⁷¹ Par exemple, les ligands chiraux de type salen dérivés de la *trans*-1,2cyclohexanediamine permettent d'obtenir une énantiosélectivité importante dans de nombreuses transformations chimiques.⁷² Les *trans*-cyclopentylamines apparaissent donc également potentiellement intéressantes en synthèse asymétrique.

III.1.2. Méthodes de synthèse des cyclopentylamines

Il n'existe pas de méthode générale de synthèse des cyclopentylamines. Les méthodes de synthèse de ces composés dans la littérature sont les suivantes :

Une stratégie par formation directe du corps de la cyclopentylamine par cyclisation :

- ✓ Formation directe par métathèse cyclisante
- ✓ Réaction domino nitro-Michael/Michael

Des stratégies de fonctionnalisation d'un cyclopentane :

- ✓ Réduction de cyclopentylimines
- ✓ Ouverture d'époxydes par une amine
- ✓ Addition 1,4 d'amines sur un cyclopentylester α , β -insaturé
- ✓ Réduction de de cyclopentylénamines
- ✓ Ouverture de cyclopentylaziridines

 ⁷¹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* 2003, 299, 1691.
⁷² Larrow, J. F.; Jacobson, E. N. *Top. Organomet. Chem.* 2004, *6*, 123.

Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insaturées induite par des acides de Lewis



Schéma 2-71

III.1.2.1. Par métathèse cyclisante

Fréquemment impliqués dans la construction de cycles, la réaction de métathèse est une méthode simple pour accéder au squelette de la cyclopentylamine. Grâce à cette stratégie, l'équipe de Smith en collaboration avec l'équipe de Davies a pu réaliser une synthèse de la *trans*-pentacine sous forme énantiopure (Schéma 2-72).⁷³



Schéma 2-72

Dans cette étude, l'étape diastéréodéterminante est l'addition 1,4 de la (R)-N-allyl-N- α -méthylbenzylamine sur un ester insaturé.

⁷³ Chippindale, A. M.; Davies, S. G.; Iwamoto, K.; Parkin, R. M.; Smethurst, C. A. P.; Smith, A. D.; Humberto, R.-S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3253.

III.1.2.2. Par amination réductrice

Les substrats de départ de cette méthodologie correspondent à des cyclopentanones substituées. Après condensation avec une amine, l'imine résultante est ensuite réduite en amine correspondante (Schéma 2-73).



Schéma 2-73

Différents agents réducteurs tels que des hydrures de bore,⁷⁴ LiAlH₄,⁷⁵ ont pu être utilisés ou encore par hydrogénation catalytique.⁷⁶ Généralement, les diastéréosélectivité sont de moyennes à bonnes, l'utilisation d'une amine chirale comme l'α-méthylbenzylamine permet d'isoler les cyclopentylamines sous forme optiquement pure.⁷⁷

III.1.2.3. Réduction de cyclopentylénamines

Cette stratégie qui est à rapprocher de la stratégie précédente, permet un accès à des *cis*cyclopentylamines. Dans cet exemple, la difluoro cispentacine sous forme racémique a pu être synthétisée en 4 étapes, avec comme étape clef la réduction de l'ènamine intermédiaire en présence de formiate d'ammonium (Schéma 2-74).





⁷⁴ (a) Dragovich, P. S.; Murphy, D. E.; Dao, K.; Kim, S. H.; Li, L.-S.; Ruebsam, F.; Sun, Z.; Tran, C. V.; Xiang, A. X.; Zhou, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *24*, 2796; (b) Haito, J.; Stanton, B. Z.; Igarashi, J.; Li, H.; Martasek, P.; Roman, L.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3900; (c) Peelen, T. J.; Chi, Y.; English, E. P.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4411.

⁷⁵ Piergentili, A.; Angeli, P.; Gagliardi, R.; Gentili, F.; Giannela, M.; Marucci, G.; Pigini, M.; Quaglia, W. *Medicinal Chemistry Research* **2002**, *11*, 12.

⁷⁶ (a) Bunlaksananusorn, T.; Rampf, F. *Synlett* **2005**, 2682; (b) Nugent, T.; Ghosh, A. K.; Wakchaure, V. N.; Mohanty, R. R. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 1289.

⁷⁷ Moss, N.; Gauthier, J.; Ferland, J.-M. *Synlett* **1995**, 142.

Comme précédemment, l'utilisation d'une amine chirale permet ensuite de séparer les diastéréoisomères et d'obtenir les cyclopentylamines sous forme énantiopure.⁷⁸ L'utilisation de catalyseurs chiraux d'hydrogénation a également permis d'accéder à des cyclopentylamines optiquement enrichies.⁷⁹

III.1.2.4. Par réaction domino nitro-Michael/Michael

Cette stratégie met en jeu une double réaction de Michael hautement diastéréosélective qui permet la création de 4 stéréocentres en une seule étape (Schéma 2-75).⁸⁰



Schéma 2-75

Le catalyseur organique de cette réaction est un dérivé simple de la proline. Les rendements sont généralement bons, la diastéréosélectivité est moyenne mais les produits sont obtenus sous forme énantiomériquement pure. Les nitrocyclopentanes obtenus sont ensuite facilement transformés en cyclopentylamines correspondantes par hydrogénation.

III.1.2.5. <u>Ouverture d'époxyde par une amine</u>

A partir d'époxydes, cette méthodologie permet un accès rapide à l'aminoalcool correspondant,⁸¹ la fonction alcool peut ensuite être convertie en groupe partant pour l'introduction d'une nouvelle fonctionnalité. Dans cet exemple cette stratégie est utilisée pour la synthèse de la *trans*-cyclopentanediamine (Schéma 2-76).⁸²

⁷⁸ Suparpprom, C.; Srisuwannak, C.; Sangvanich, P.; Vilaivan, T. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 2833.

⁷⁹ (a) Wu, H.-P.; Hoge, G. Org. Lett. **2004**, *6*, 3645; (b) Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 9570.

⁸⁰ Zhao, G.-L.; Ibrahem, I.; Dziedzic, P.; Sun, J.; Bonneau, C.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10007.

⁸¹ Méthodes les plus récentes illustrant cette stratégie : (a) Quijada, F. J.; Gonzalez, J.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2589; (b) Bonollo, S.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Synlett* **2008**, 1574; (c) Tanaka, K.; Oda, S.; Shiro, M. *Chem. Commun.* **2008**, *7*, 820; (d) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1546.

⁸² Peña, C.; Gonzalez-Sabin, J.; Rebolledo, F.; Gotor, V. Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 751.



Schéma 2-76

Les deux énantiomères de cette diamine ont ensuite pu être séparés par acétylation enzymatique en présence de *Candida antarctica* (CAL-B).

III.1.2.6. <u>Addition 1,4 d'une amine sur un cyclopentylester α,β -insaturé</u>

Cette stratégie a été mise en œuvre pour la synthèse des dérivés de la pentacine. Parmi ces réactions, l'addition 1,4 de Davies utilisant comme inducteur chiral l' α -méthylbenzylamine est celle qui conduit aux meilleurs résultats, la diastéréosélectivité de la réaction restant excellente y compris sur les substrats cycliques. Dans cet exemple, le corps de la cispentacine est obtenu en une étape à partir du cyclopent-1-ènecarboxylate de *tertio*-butyle (Schéma 2-77).⁸³



Schéma 2-77

III.1.2.7. Ouverture de cyclopentylaziridines

Cette stratégie consiste en la désymmétrisation d'aziridines *méso* par un nucléophile. Cette réaction est catalysée par différents acides de Lewis tels que le Cr(III),⁸⁴ l'Y ou le Gd,⁸⁵ des acides de BrØnsted⁸⁶ ou encore des complexes de Nb(V).⁸⁷ Très récemment le couple Ti(O*t*-Bu)₄/(*R*)-Binol, a été utilisé pour réaliser cette désymmétrisation pour donner des dérivés de *trans*-cyclopentyldiamine avec une excellente énantiosélectivité (Schéma 2-78).

⁸³ Davis, S. G.; Diez, D.; El Hammouni M. M.; Garner, A. C.; Garrido, N. M.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Withey, J. M. *Chem. Commun.* **2003**, *19*, 2410.

⁸⁴ Li, Z.; Fernandez, M.; Jacobsen, E. N. Org. Lett. 1999, 1, 1611.

⁸⁵ Fujimori, I.; Mita, T.; Maki, K.; Shiro, M.; Sato, A.; Furusho, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16438.

⁸⁶ Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 12084.

⁸⁷ Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 8103.



Schéma 2-78

Malheureusement, la réaction n'est pas générale, la gamme de nucléophiles utilisables étant limitée aux amines, à TMSCN et TMSN₃.

III.2. Synthèse diastéréosélective de trans-cyclopentylamines par ouverture intramoléculaire d'oxazolidines

III.2.1. Présentation de la stratégie

Au vu des excellents résultats obtenus pour la synthèse de pyrrolidines, nous avons voulu appliquer l'hydrozirconation des oxazolidines à la synthèse de cyclopentylamines. Sur cette base, le schéma réactionnel serait le suivant :



Schéma 2-79

La cyclopentylamine serait construite par formation de liaison C-C par addition intramoléculaire du bras zirconocène introduit *via* hydrozirconation d'une oxazolidine insaturée. Cette oxazolidine proviendrait de la condensation d'un aldéhyde γ , δ -insaturé avec un aminoalcool N-protégé. Enfin cet aldéhyde γ , δ -insaturé pourrait être obtenu *via* une séquence allylation/réduction d'un ester ou d'un amide, réduction qui pourrait être effectuée par le réactif de Schwartz.

III.2.2. Etude préliminaire

III.2.2.1. Synthèse du substrat modèle

Dans une première approche, nous avons envisagé que l'aldéhyde γ , δ -insaturé pourrait provenir de la réduction de l'amide correspondant par un équivalent de réactif de Schwartz, ce qui nous aurait permis de réaliser deux étapes chimiosélectives. En effet, le réactif de Schwartz est connu pour transformer efficacement les amides en aldéhydes, y compris en présence d'une double liaison (Schéma 2-80).⁸⁸



Schéma 2-80

Nous avons donc choisi le *N*,*N*-diéthyl-2-phényl-pent-4-ènamide comme substrat modèle (Schéma 2-81).



Schéma 2-81

Malheureusement les essais de réduction de ce substrat conduisent à une chimiosélectivité inverse de celle escomptée, la double liaison étant réduite préférentiellement par rapport à l'amide (Schéma 2-82).





⁸⁸ Stepstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3408.

Pour tester la faisabilité de la réaction, nous avons donc synthétisé le substrat désiré par une voie classique :



Schéma 2-83

L'aldéhyde **7a** est obtenu par réduction de l'ester **6a** soit en une étape par du H-DIBAL, soit en deux étapes après réduction en alcool puis oxydation par du PCC. L'ester **6a** est obtenu par allylation du phénylacétate de méthyle **I**.

L'oxazolidine modèle **8a** a ensuite été obtenue par condensation avec la Nbenzyléthanolamine dans le benzène à reflux. Cette oxazolidine a été obtenue quantitativement dans ces conditions, et se présente sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en proportion proche de 1/1 (Schéma 2-84).





III.2.2.2. Mise au point des conditions de cyclisation

Nous avons voulu tester la tolérance de cette nouvelle oxazolidine vis-à-vis du réactif de Schwartz. L'oxazolidine **8a** a donc été mise en présence d'un équivalent de réactif de Schwartz dans le dichlorométhane à température ambiante puis hydrolysée en présence de HCl 1M.

Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insaturées induite par des acides de Lewis



Schéma 2-85

Etonnament le produit de simple réduction de la double liaison n'est obtenu qu'à hauteur de 5% mais il est accompagné de la cyclopentylamine **9a** avec un rendement de 84% (Schéma 2-85). Cette cyclopentylamine proviendrait d'une activation de l'oxazolidine par HCl. L'obtention de cette cyclopentylamine grâce à l'utilisation d'HCl aqueux 1M est particulièrement intéressante et indique que l'activation/cyclisation de l'oxazolidine est plus rapide que l'hydrolyse de la liaison C-Zr.

La quantité optimale de réactif de Schwartz a été définie à 1.3 équivalents par rapport à l'oxazolidine. Dans ces conditions, différents acides de Lewis ont été testés pour déterminer quelles étaient les conditions optimales pour cette cyclisation. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :



Sch	éma	2-86
Sen	cina	2-00

Entrée	Acide de Lewis	e.d.	Rendement
1	HCl 1N	>95%	84%
2	HCl 4N	>95%	64%
3	AlCl ₃	>95%	83%
4	TiCl ₄	>95%	49%
5	BF ₃ .OEt ₂	>95%	89%
6	TMSOTf	>95%	92%
7	TFA dilué	>95%	53%

Tableau 2-5

Tous les acides de Lewis conduisent à une bonne conversion et une diastéréosélectivité totale (entrée 1-7). Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de HCl 1M conduit à un très bon rendement (entrée 1). Le rendement chute lorsque cet acide est utilisé sous forme plus concentrée, la proportion de produit issu de l'hydrolyse de la liaison C-Zr augmentant (entrée 2), ce qui est également observé dans le cas de l'utilisation de l'acide trifluoroacétique (entrée 7). Les meilleurs rendements sont obtenus lorsque TMSOTf est utilisé comme acide de Lewis (entrée 6).

Les conditions réactionnelles retenues ont donc été les suivantes :

- ✓ 1.3 équivalents de réactif de Schwartz dans le CH₂Cl₂ pendant 30 minutes.
- ✓ 1.1 équivalents de TMSOTf pendant 10 min.

III.2.3. Généralisation de la méthode

Ces bons résultats nous ont amenés à généraliser cette méthodologie à d'autres substrats. Dans la majeure partie des cas, le schéma réactionnel de formation des différentes oxazolidines est le suivant :



Schéma 2-87

Toutes les oxazolidines sont obtenues avec de très bons rendements sous la forme de deux diastéréoisomères. L'utilisation de H-DIBAL en tant qu'agent réducteur permet d'obtenir l'aldéhyde escompté en une seule étape, cependant avec un rendement légèrement moindre.

Parmi les substrats envisagés, seul le groupement 2-pyridyle n'a pas permis d'obtenir l'oxazolidine voulue. En effet, il n'a pas été possible de trouver des conditions de réduction à partir de l'ester, de nombreux sous-produits de type dihydropyrridine étant obtenu dans tous les cas (Schéma 2-88).





Deux autres oxazolidines ont nécessité un schéma réactionnel différent de celui présenté précédemment. C'est notamment le cas du substituant de type indole qui requiert la protection de l'atome d'azote. Nous avons opté pour la protection par un Boc pour conduire la séquence (Schéma 2-89).





Nous avons également testé l'effet d'un groupement chélatant sur le cours de la réaction, et nous nous sommes dirigés vers la synthèse d'une oxazolidine portant un substituant de type benzyloxy. La synthèse de ce composé a posé des problèmes au niveau de l'étape d'allylation. En effet quelque soit le substrat utilisé aucune incorporation du substituant allyle n'est observée dans les conditions décrites précédemment (Schéma 2-90).

Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insaturées induite par des acides de Lewis



Schéma 2-90

Ce résultat peut s'expliquer par la forte stabilisation de l'énolate de lithium intermédiaire par l'atome d'oxygène en α (Schéma 2-91).



Schéma 2-91

Pour parvenir à obtenir ce substrat nous avons envisagé de procéder *via* un réarrangement de type Claisen à partir d'un ester dérivé de l'alcool allylique (Schéma 2-92).



Schéma 2-92

La séquence réactionnelle est plus longue mais elle nous a permis d'obtenir le substrat désiré avec un bon rendement en 6 étapes. La première consiste à former le benzyloxyacétate de prop-2-ènyle **12** en passant par le chlorure d'acyle. Le réarrangement de Claisen est ensuite réalisé par déprotonation par du LiHMDS à -78°C suivi du piégeage de l'énolate intermédiaire par du TMSCl, le réarrangement se faisant en remontant à température ambiante. L'acide correspondant est estérifié par le diazométhane. Enfin l'oxazolidine est

obtenue par réduction par un équivalent de H-DIBAL puis condensation avec la Nbenzyléthanolamine.

Ces différentes oxazolidines ont donc été ensuite engagées dans la séquence hydrozirconation/cyclisation par un acide de Lewis dans les conditions décrites précédemment (Tableau 2-6).



Schéma 2-93

Entrée	R	e.d.	Produit (Rdt %)
1	Ph	>95%	9a (89%)
2	<i>i</i> -Pr	>95%	9b (92%)
3	$C_{6}H_{11}$	>95%	9c (91%)
4	o-BrC ₆ H ₄	>95%	9d (88%)
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	>95%	9e (78%)
6	NBn ₂	>95%	9f (98%)
7	N-Boc-ind	>95%	9g (79%)
8	OBn	0%	9h (77%)

Tableau 2-6

L'excès diastéréoisomérique a été déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. La réaction est totalement diastéréoselective, excepté dans le cas particulier du groupement OBn (entrée 8). Les rendements vont de très bons (entrées 1, 5-8) à excellents (entrées 2-4) et la réaction est compatible avec de nombreux substituants tels que les groupements aryles (entrées 1, 4-5), hétéroaromatique (entrée 7), aliphatique linéaire (entrée 3), ramifié (entrée 2) ou encore des hétéroatomes (entrées 6, 8).

III.2.4. Conditions de déprotection

Cette méthodologie permet d'obtenir des cyclopentylamines comportant un bras hydroxyéthyle avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité. Comme nous l'avons vu précédemment, les cyclopentylamines sont des carbocycles particulièrement intéressants et il était donc important de développer une méthode de déprotection permettant de les obtenir sous forme libre.

Le substrat modèle utilisé est la cyclopentylamine **9a** comportant un groupement phényle. Le groupement benzyle est tout d'abord déprotégé quantitaticement par hydrogénolyse (Schéma 2-94).



Schéma 2-94

Le motif aminoéthanol subit ensuite une coupure oxydante au tétraacétate de plomb (Schéma 2-95).⁸⁹



Schéma 2-95

La coupure oxydante de l'aminoalcool conduit à la formation de l'imine **A**. Cette imine est ensuite déplacée par l'addition d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine pour former le sel d'amine **B**. L'ajout de triéthylamine et de Boc₂O donne accès à l'amine N-Boc-protégée **12a** avec un excellent rendement global de 87%.

⁸⁹ Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfune, Y. J. Org. Chem. 2005, 70, 3464.

La même séquence réactionnelle a ensuite été appliquée au composé **9e**, porteur d'un groupement *para*-méthoxyphényle avec un résultat identique et un rendement global de 71% (Schéma 2-96).



Schéma 2-96

III.2.5. Mécanisme et perspectives

L'étude RMN proton du composé **9a** indique la présence d'une constante de couplage de 10.2 Hz, entre les protons portés par les deux carbones tertiaires du cyclopentane, ce qui est en faveur d'une configuration *trans* de ce composé (Schéma 2-97).





De plus une étude RMN NOE sur le composé **9f** montre des corrélations qui correspondent à un composé *trans* (Schéma 2-98) :



Schéma 2-98

La stéréochimie de la réaction a également pu être prouvée par comparaison avec les données de la littérature sur la *trans*-2-phénylcyclopentanamine.⁹⁰ Celui-ci a été obtenu par simple déprotection du Boc du composé **13a** par de l'acide trifluoroacétique (Schéma 2-99).





Pour les cyclopentylamines, le mécanisme apparaît plus clairement que dans le cas des pyrrolidines. En effet, les oxazolidines sont systématiquement obtenues sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères alors que le produit final est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère :



Schéma 2-100

L'oxazolidine s'ouvre donc pour former un iminium intermédiaire ne possédant plus qu'un carbone asymétrique (Schéma 2-101).

⁹⁰(a) Menard, F.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2085; (b) Shepherd, T. A.; Aikins, J. A.; Bleakman, D.; Cantrell, B. E.; Rearick, J. P.; Simon, R. L.; Smith, E. C. R.; Stephenson, G. A.; Zimmerman, D. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2101.



Schéma 2-101

L'approche stéréodirigée de la chaîne métallée serait induite par la présence du substituant R qui serait quasi perpendiculaire au plan de l'iminium pour limiter les contraintes stériques, plaçant la chaîne métallée idéalement pour attaquer l'iminium. L'excellente discrimination faciale pourrait également provenir en parti de la taille importante du zirconocène intermédiaire (Schéma 2-102).





La diastéréosélectivité est nulle dans le cas du groupement benzyloxyle **9h**. Cette constatation pourrait en partie s'expliquer par une chélation du zirconium modifiant l'approche du zirconocène.

En conclusion de cette partie, nous avons décrit une nouvelle méthodologie de synthèse de cyclopentylamines. Cette méthode est générale, efficace et diastéréosélective et peut être réalisée en utilisant simplement HCl 1M comme activateur de l'oxazolidine (Schéma 2-103).



Schéma 2-103

Cette méthodologie ouvre également la porte à de nombreuses extensions potentiellement intéressantes. Cette étude a été réalisée sur des substrats racémiques et une extension intéressante serait de conduire cette étude sur des substrats énantiopurs. En effet il existe de nombreuses méthodes diastéréosélectives d'allylation et des cyclopentylamines optiquement actives pourraient alors être obtenues (Schéma 2-104).



Schéma 2-104

Enfin on peut également imaginer étendre cette méthodologie à la synthèse de cyclohexylamines qui sont également des composés très intéressants par l'utilisation de bromure d'homoallyle à la place de bromure d'allyle.

IV. Conclusion

Dans cette partie, nous avons pu décrire l'utilisation du réactif de Schwartz en présence d'une oxazolidine, association qui n'avait jamais été décrite. Après hydrozirconation de ces oxazolidines insaturées, les zirconocènes correspondants sont stables et la cyclisation ne peut avoir lieu qu'après activation par un acide de Lewis.

L'insaturation de l'oxazolidine a pu être placée en différents point du cycle et conduire à des carbocyles ou des hétérocycles azotés intéressants de manière stéréocontrôlée (Schéma 2-105).



Schéma 2-105

Les deux voies passent intermédiairement par un iminium. La diastéréosélectivité est meilleure dans le cas des cyclopentylamines que dans le cas des pyrrolidines, ceci peut s'expliquer par la position du centre contrôlant l'approche du zirconocène. Dans le cas des pyrrolidines celui-ci se trouve en β par rapport au centre nouvellement créé alors qu'il se trouve en α dans le cas des cyclopentylamines (Schéma 2-106).

Synthèse de cycles azotés par hydrozirconation/cyclisation d'oxazolidines insaturées induite par des acides de Lewis



Schéma 2-106

En conclusion l'association oxazolidine/hydrozirconation/activation par un acide de Lewis s'avère efficace pour la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles azotés. Enfin, une dernière position de l'insaturation de l'oxazolidine n'a pas été explorée et pourrait permettre l'obtention de dérivés du prolinol (Schéma 2-107).



Schéma 2-107

V. Partie expérimentale

Toutes les réactions ont été effectuées sous une atmosphère d'argon selon les techniques de Schlenk. Avant toute utilisation, le THF et l'Et₂O sont distillés sur sodium benzophénone sous argon, la Et₃N et le CH₂Cl₂ sont distillés sur CaH₂ sous argon. Les réactifs (Aldrich) sont utilisés tel quels. Les spectres RMN ¹H et ¹³C RMN sont effectués dans le CDCl₃ sur un spectromètre Brucker AC-250. Les spectres de masse sont obtenus par un spectromètre Micromass Q-TOF micro MS. Les analyses élémentaires sont obtenues avec un analyseur élémentaire Perkin-Elmer 2400 CHN. Le réactif de Schwartz, Cp₂Zr(H)Cl, a été préparé et dosé selon la littérature.⁹¹

(R) 2-(allylamino)-2-phényléthanol 1 :⁹²



Le bromure d'allyle (6.35 mL, 73 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de phénylglycinol (10 g, 72.9 mmol) et de triéthylamine (10.4 mL, 75 mmol) dans le THF (35 mL) Le mélange est agité à température ambiante. Le solide est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement: 79%

Purification chromatographie flash sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt : 30/70) [α]²⁵_D = -74.5 (*c* 1, CH₂Cl₂).

¹**H RMN δ (250 MHz, CDCl₃)** = 2.60 (sl, 2 H), 2.98 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.50 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 10.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1 H), 5.00 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1 H), 5.79 (dddd, J = 17.2, 10.2, 7.6, 5.6 Hz; 1 H), 7.16-7.30 (m, 5 H).

⁹¹ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Org. Synth., Coll. Vol.IX* **1998**, 162.

⁹² Couty, F.; Prim, D. Tetrahedron: Asymmetry 2002, 13, 2619.

¹³C RMN δ (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 49.7, 63.7, 66.6, 116.1, 127.2, 127.6, 128.6, 136.5, 140.5.

Procédure générale de préparation des oxazolidines 1

Une solution de (R) 2-(allylamino)-2-phényléthanol (354 mg, 2 mmol) et de l'aldéhyde (2 mmol) dans le toluène (10 mL) est porté à reflux pendant 4h dans un appareil de type Dean-Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'oxazolidine qui est utilisée sans purification pour l'étape suivante.

(2R,4R) 3-allyl-2,4-diphényloxazolidine 2a :



Huile jaune Rendement : 91% Rapport diastéréoisomérique : 95/5 $[\alpha]^{25}_{D} = -17.1 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.16 (dd, *J* = 6.7, 0.8 Hz, 2 H), 3.88 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1 H), 4.27 (dd, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 1 H), 4.91 (dm, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.95 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 7.20-7.40 (m, 6 H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H).

¹³C RMN δ (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 52.4, 66.7, 74.5, 96.7, 118.3, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 129.0, 129.4, 134.0, 134.4, 137.1.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₂₀NO : 266.1545 ; trouvée : 266.1553.

(2R,4R) 3-allyl-2-(2-bromophényl)-4-phényloxazolidine 2b :



Huile orange Rendement : 95% Rapport diastéréoisomérique : 95/5 $[\alpha]^{25}_{D} = -28.1 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** = 3.13 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1 H), 3.23 (dd, *J*, = 14.2, 6.0 Hz, 1 H), 3.84 (dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 1 H), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.28 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1 H), 4.89 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.98 (dm, *J* = 17.0 Hz, 1 H), 5.63 (m, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30-7.45 (m, 4 H), 7.53 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H).

¹³C RMN δ (250 MHz, CDCl₃) δ = 52.4, 66.6, 73.9, 94.6, 118.0, 127.6, 127.6, 128.0 (2C), 128.7, 130.3, 132.9, 133.7, 138.9, 139.7, manque 1C.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₁₉BrNO : 344.0662 ; trouvée : 344.0650.

(2R,4R) 3-allyl-4-(2-méthoxyphenyl)-4-phényloxazolidine 2c :



Huile jaune pâle Rendement : 94% Rapport diastéréoisomérique: 95/5 $[\alpha]^{25}_{D} = -22.2 (c \ 0.8, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.07 (dd, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 14.2, 6.2 Hz, 1 H), 3.76 (dd, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.01 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1 H), 4.18 (dd, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1 H

= 8.0,7.7 Hz, 1 H), 4.82 (dm, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 4.88 (dm, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 5.62 (m, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 6.83 (d, *J*= 8.2 Hz, 1 H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.12-7.32 (m, 3 H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.82 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H).

¹³C RMN δ (250 MHz, CDCl₃) δ = 52.5, 55.7, 66.5, 73.9, 89.7, 110.7, 117.6, 120.7, 120.7, 128.1, 128.6, 128.8, 12.9.9, 134.1, 140.1, 158.5, manque 1C.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₉H₂₂NO₂ : 296.1651 ; trouvée : 296.1651.

(2R,4R)-3-allyl-2-(4-fluorophényl)-4-phényloxazolidine 2d :



Huile incolore Rendement : 97% Rapport diastéréoisomérique : 97/3 $[\alpha]^{23}{}_{\rm D} = -38 (c \ 0.8, \ {\rm CH}_2{\rm Cl}_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.91 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.92 (dm, *J* = 17.8 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 5.61 (m, 1 H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 2 H).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ = -113.6.

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 52.0, 66.3, 73.9, 95.6, 115.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 117.8, 127.8, 128.6, 129.9 (d, *J* = 8.3 Hz), 135.9 (d, *J* = 2.8 Hz), 139.6, 163.2 (d, *J* = 246 Hz), manque 2C.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₁₉NOF : 284.1451 ; trouvée : 284.1452.

(2R,4R) 3-allyl-2-(2-furyl)-4-phényloxazolidine 2e :



Huile orange Rendement : 80% Rapport diastéréoisomérique : 75/25

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.21 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.33 (dd, *J* = 14.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 7.5, 6.7 Hz, 1 H), 4.97 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.03 (dm, *J* = 18.2 Hz, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.71 (m, 1 H), 6.37 (m, 1 H), 6.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.25-7.52 (m, 6 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 53.7, 66.9, 73.5, 89.8, 109.2, 110.2, 117.8, 127.9, 128.2, 128.6, 134.0, 139.2, 143.1, 153.8.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₆H₁₈NO₂ : 256.1338 ; trouvée : 256.1339.

(2R,4R) 3-allyl-2-(3-furyl)-4-phényloxazolidine 2f:



Huile jaune Rendement : 78% Rapport diastéréoisomérique : 93/7 $[\alpha]^{25}_{D} = -15.0 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.80 (dd, *J* = 8.0, 7.7 Hz, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1 H), 4.22 (dd, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.95 (dm, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.99 (dm, *J* = 17.0 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 5.69 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.24-7.38 (m, 6 H), 7.57 (s, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 53.0, 66.6, 73.6, 89.5, 109.4, 117.8, 126.1, 127.8, 127.9, 128.6, 134.0, 140.0, 141.9, 143.6.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₆H₁₈NO₂ : 256.1338 ; trouvée : 256.1333.

(2R,4R) 3-allyl-2-pentyl-4-phényloxazolidine 2g :



Huile jaune Rendement : 78% Rapport diastéréoisomérique : 97/3 $[\alpha]^{25}_{D} = -90.5 (c 0.4, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.91$ (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.20-1.80 (m, 8 H), 3.13 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1 H), 3.27 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 7.9, 7.8 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 7.8, 7.3 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 6.2, 2.7 Hz, 1 H), 5.00 (dm, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.07 (dm, J = 17.2 Hz, 1 H), 5.78 (m, 1 H), 7.2-7.42 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.2, 22.8, 24.3, 32.1, 35.0, 54.1, 67.3, 73.2, 96.4, 117.2, 127.8, 128.5, 129.2, 135.3, 140.7.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₆ON: 260.2014 ; trouvée : 260.2019.

(2R,4R) 3-allyl-2-isopropyl-4-phényloxazolidine 2h :



Huile jaune

Rendement : 91%

Rapport diastéréoisomérique : 92/8

 $[\alpha]^{25}_{D} = -112 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 1.02$ (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.89 (m, 1 H), 3.14 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.28 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 8.5, 7.3Hz, 1 H), 4.14 (dd, J = 7.5, 7.0 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.99 (dm, J = 17.0 Hz, 1 H), 5.04 (dm, J = 11.0 Hz, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 7.15-7.45 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 15.9, 19.3, 32.2, 54.9, 67.7, 74.1, 100.6, 117.5, 127.9, 128.1, 128.6, 135.6, 140.8.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₅H₂₂NO : 232.1701 ; trouvée : 232.1698.

Procédure générale de préparation des pyrrolidines 2

A une solution de l'oxazolidine (0.5 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 mL) est additionné en une portion $Cp_2Zr(H)Cl$ (141 mg, 0.55 mmol) à température ambiante. La réaction est laissée sous agitation à l'abri de la lumière jusqu'à ce qu'elle devienne limpide (1-2 h). La solution jaune foncée est ensuite refroidie à 0°C puis l'acide de Lewis est additionné au goutte à goutte. Le mélange ainsi obtenu est agité tout en laissant la température remonter à 20°C pendant deux heures. De l'eau (1 mL) est additionnée et la solution hétérogène est agitée pendant une heure supplémentaire. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x2 mL), les phases organiques combinées, lavées par de l'eau (2 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est ensuit purifié sur colonne de SiO₂ en utilisant un mélange d'éther de pétrole, d'AcOEt et d'Et₃N (80:20:1) pour donner la pyrrolidine sous la forme d'une huile.

(R) 2-phényl-2-((S)-2-phénylpyrrolidin-1-yl]éthanol 3a :⁹³



Huile jaune pâle

Rendement : 62%

Rapport diastéréoisomérique : 10/1

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20)

⁹³ Burgess, L. E.; Meyers, A. I. J. Org. Chem, 1992, 57, 1656.

 $[\alpha]^{25}_{D} = -207 (c \ 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.58-1.75 (m, 2 H), 1.80-2.10 (m, 2 H), 2.31 (q, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.13 (ddd, *J* = 8.7, 6.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.50 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1 H), 3.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.28-7.42 (m, 8 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.2, 34.5, 45.2, 61.3, 61.9, 64.5, 127.3, 127.7, 127.8, 128.2, 128.8, 129.4, 134.5, 143.4.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₂₂ON : 268.1701 ; trouvée : 268.1699.

(R)-2-phényl-2-[(S)-2-(2-bromo-phényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 3b



Huile blanche

Rendement : 53%

Rapport diastéréoisomérique : 7.4/1

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20) $[\alpha]^{25}_{D} = -116 (c \ 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.52 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.35 (q, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 2.67 (sl, 1 H), 3.12 (td, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1 H), 3.93-4.02 (m, 2 H), 7.12-7.16 (m, 3 H), 7.30-7.40 (m, 4 H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.4, 32.9, 46.4, 62.2, 62.9, 63.7, 123.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 129.5, 132.9, 133.8, 135.0, 142.9. HRMS-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₂₁BrNO : 346.0807 ; trouvée : 346.0801.

(R) 2-phényl-2-[(S)-2-(2-méthoxyphényl)pyrrolidin-1-yl)éthanol 3c



Huile jaune Rendement : 53% Rapport diastéréoisomérique : 4/1 Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30) $[\alpha]^{25}_{D} = -149 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.57 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.35 (q, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 2.52 (sl, 1 H), 3.12 (td, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1 H), 3.93-4.02 (m, 2 H), 7.12-7.16 (m, 3 H), 7.30-7.40 (m, 4 H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.6, 32.6, 45.8, 55.7, 61.6, 62.8, 110.7, 121.0, 127.6, 127.9, 128.3, 129.4, 131.6, 135.4, 157.3.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₉H₂₄BrNO₂ : 298.1807 ; trouvée : 298.1803.

(R) 2-phényl-2-[(S)-2-(4-fluorophényl)pyrrolidin-1-yl)éthanol 3d :



Huile jaune

Rendement: 60%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30)

Rapport diastéréoisomérique : 15/1

 $[\alpha]_{\rm D}^{23}$ -191.5 (*c* 1, CH₂Cl₂)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.50-1.64 (m, 2 H), 1.72-2.03 (m, 2 H), 2.24 (q, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 2.75 (sl, 1 H), 3.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.43 (dd, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1 H), 3.89 (t, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 6.95-7.05 (m, 4 H), 7.22-7.33 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.1, 34.5, 45.2, 61.4, 62.0, 63.7, 115.5 (d, *J*=21.3 Hz), 127.8, 128.1, 129.1 (d, *J* = 7.9 Hz), 129.3, 134.4, 139.0 (d, *J* = 2.7 Hz), 162.0 (d, *J* = 245 Hz); ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ-115.8 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz).

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₈H₂₁NOF : 286.1607 ; trouvée: 286.1608.

(R) 2-phényl-2[(S)-2-(2-furyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 3e :



Huile orange

Rendement : 31%

Rapport diastéréoisomérique : 12/1

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 60/40) $[\alpha]^{25}_{D} = -223 (c \ 0.15, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.67 (m, 1 H), 1.93 (m, 3 H), 2.27 (q, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 2.48 (sl, 1 H), 3.04 (td, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1 H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1 H), 3.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.94 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 6.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.36 (dd, *J* = 3.2, 3.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.30-7.40 (3 H), 7.43 (m, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.4, 30.4, 45.4, 57.8, 61.6, 62.8, 107.6, 110.2, 127.9, 128.3, 129.5, 142.2, 2C sont manquants.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₆H₂₀NO₂ : 258.1494; trouvée : 258.1502. (*R*) 2-phényl-2-[(*S*)-2-(3-furyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 3f :


Huile orange Rendement : 43% Rapport diastéréoisomérique : 12/1 Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 60/40) $[\alpha]^{25}_{D} = -175 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.68 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.25 (q, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.05 (ddt, *J* = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 3.10 (sl, 1 H), 3.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 1 H), 3.97 (t, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2 H), 7.30-7.37 (m, 3 H), 7.44 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.0, 32.7, 44.8, 55.2, 61.2, 61.6, 108.9, 127.1, 127.7, 128.1, 129.4, 134.7, 140.2, 143.8.

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]+ calculée pour C₁₆H₂₀NO₂ : 258.1494 ; trouvée : 256.1490.

(*R*) 2-phényl-2-[(*S*)-2-pentyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol 3g :



Huile jaune pâle

Rendement : 52%

Rapport diastéréoisomérique : 5.5/1

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30) $[\alpha]_{D}^{25} = -136 (c \ 0.35, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.91$ (t, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.20-1.88 (m, 12 H), 2.16 (q, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.89 (ddd, J = 9.0, 6.5, 2.5, 1 H), 3.20 (sl, 1 H), 3.63 (dd, J = 9.5,

4.5 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 10.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.06 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 2 H), 7.29-7.36 (m, 3 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 22.0, 22.7, 25.8, 29.7, 32.2, 34.0, 45.3, 59.0, 60.9, 62.0, 127.7, 128.0, 129.3, 135.2.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₈NO : 262.2171 ; trouvée : 262.2177.

(*R*) 2-phényl-2-[(*S*)-2-isopropylpyrrolidin-1-yl]éthanol 3h₁ :



Huile jaune pâle

Rendement: 52%

Rapport diastéréoisomérique : 7/1 (TiCl₄)

Rapport diastéréoisomérique : 1/4 (BF₃)

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30)

 $[\alpha]^{25}_{D} = -112 (c \ 0.13, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ: 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.50 (m, 4 H), 2.11 (m, 1 H), 2.22 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 2.59 (m, 1 H), 3.35 (sl, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.63 (dd, *J* = 16.5, 11.2 Hz, 1 H), 4.05 (dd, *J* = 16.5, 11.2, 1 H), 4.06 (t, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.28-7.38 (m, 3 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 15.1, 20.5, 22.8, 23.8, 45.7, 61.2, 62.3, 63.5, 127.9, 128.2, 129.5, 135.1.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₅H₂₄NO : 234.1858 ; trouvé : 234.1850.

(*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-1-phénylallylamino]éthanol 4a :⁹⁴

⁹⁴ Scialdone, M. A.; Meyers, A. I. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7533.



A une solution de (*R*)-2-benzylidèneamino-2-phényléthanol (2.25 g, 10 mmol) dans le THF (30 mL) est additionné au goutte à goutte une solution de bromure de vinylmagnésium dans le THF (1N, 30 mL) à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 6h. Le mélange est ensuite refroidit à 0°C puis hydrolysé par de l'eau (20 mL). Puis, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3*25 mL), les phases organiques sont combinées et ramenées à un volume de 50 mL et extraites par une solution aqueuse d'HCl (1N, 2*25 mL). Les phases aqueuses sont neutralisées avec une solution saturée de Na₂CO₃ et extraites par de l'Et₂O (3*25 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

Huile jaune

Rendement : 80%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20) $[\alpha]_{D}^{25} = -16.0 (c \ 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.23 (sl, 2 H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 8.7 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.11-5.19 (m, 2 H), 5.86 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 8.0 Hz, 1 H), 7.19-7.28 (m, 10 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 61.4, 62.6, 66.9, 116.5, 127.2, 127.4, 127.5, 127.7, 128.7, 128.8, 140.1, 140.7, 143.2.

MS-ESI : m/z [M+H]⁺ 254.

(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(4-chloro-phényl)allylamino]éthanol 4b :



Obtenu selon la procédure précédente en utilisant le (R)-2-(4-chlorobenzylidèneamino)-2-phényléthanol.

Huile jaune pâle Rendement: 39% Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 75/25) $[\alpha]_{D}^{25} = -12.0 (c 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.53 (sl, 2 H), 3.52 (dd, *J* = 10.7, 8.8 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.13 (m, 2 H), 5.77 (ddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.0 Hz, 1 H), 7.19-7.28 (m, 9 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 61.3, 61.6, 66.6, 116.7, 127.2, 127.5, 128.3, 128.45, 128.55, 132.7, 139.2, 140.2, 141.4.

MS-ESI: *m*/*z* [M+H]⁺ 288.

Procédure générale de préparation des oxazolidines 4

Une solution de l'aminoalcool (1 mmol), de l'aldéhyde (1 mmol) et d'une quantité catalytique d'APTS (10 mg, 0.05 mmol) dans du toluène (5 mL) est portée à reflux pendant 24h dans un appareil de type Dean-Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'oxazolidine attendue qui est utilisée sans purification pour l'étape suivante.

(2R,4R)-2,4-diphényl-3-[(R) 1-phénylallyl]oxazolidine 4a'



Huile jaune $[\alpha]_{D}^{25} = -22.6 (c \ 1, CH_2Cl_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.80 (dd, *J* = 7.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.13 (dd, *J* = 7.2, 7.0 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.13 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 6.00 (m, 1 H), 7.05-7.35 (m, 13 H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H).

¹³**C** NMR (62.5 MHz, CDCl₃) $\delta = 66.7, 70.8, 73.5, 95.1, 117.1, 127.0, 127.2, 127.8, 127.9, 128.0, 128.10, 128.15, 128.20, 128.7, 138.7, 140.7, 141.6, 142.0.$

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₄NO : 342.1858 ; trouvée : 342.1857.

(2R,4R) 2,4-diphényl-3-[(R) 1-(4-chlorophényl)allyl]oxazolidine 4b'



Huile brune $[\alpha]^{25}{}_{\rm D} = -30.0 \ (c \ 0.12, \ {\rm CH}_2{\rm Cl}_2)$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.82 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 1 H), 4.24 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.06 (dm, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 5.14 (dm, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 5.95 (m, 1 H), 6.98-7.37 (m, 12 H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 66.9, 69.9, 73.3, 94.8, 117.6, 127.0, 127.7, 127.9, 128.10, 128.15, 128.2, 129.8, 132.7, 137.8, 139.2, 141.3, 141.4, 1C manquant.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₃ClNO : 376.1468 ; trouvée: 376.1467.

(2R,4R) 2-(4-chlorophényl)-4-phényl-3-[(R) 1-phénylallyl]oxazolidine 4c'



Huile orange

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.71 (dd, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J* = 7.1, 7.3 Hz, 1 H), 4.16 (dd, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 5.00 (dm, *J* = 10.2 Hz 1 H), 5.09 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 7.00-7.12 (m, 10 H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) $\delta = 66.7$ (2C), 70.6, 73.4, 94.4, 117.6, 127.1, 127.4, 127.8, 128.2 (2C), 128.3, 128.7, 129.3, 133.9, 138.2, 140.4, 140.6, 141.6.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₃ClNO : 376.1468 ; trouvée: 376.1457.

Procédure générale de préparation des pyrrolidines 5

Les pyrrolidines 5 sont préparées selon la méthode générale de préparation des pyrrolidines 2 en utilisant deux équivalents de $Cp_2Zr(H)Cl$ et 1 équivalent de BF_3OEt_2 .

(R) 2-phényl-2[(2R,5R)-2,5-diphénylpyrrolidin-1-yl]éthanol 5a :



Huile jaune Rendement : 52% Rapport diastéréoisomérique : >95/5 Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10) $[\alpha]^{25}_{D} = +41 \ (c \ 0.25, \text{EtOH})$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.67 (m, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.90-7.50 (m, 13 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 33.8, 63.7, 63.8, 66.2, 128.6, 127.2, 127.7, 128.4, 129.6, 138.3, 146.7, manque un carbone.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₆NO : 344.2014 ; trouvée : 344.2014.

(R) 2-phényl-2[(2R,5R)-2-(4-chlorophényl)-5-phénylpyrrolidin-1-yl]éthanol 5b :



Huile jaune

Rendement : 52%

Rapport diastéréoisomérique : >95/5

 $Purification: chromatographie \ flash \ sur \ colonne \ de \ silice \ (\'eluant: EP/AcOEt: 90/10)$

 $[\alpha]^{25}_{D} = +62 \ (c \ 0.15, \text{EtOH})$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.68 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.05 (sl, 1 H), 2.57 (m, 2 H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 2.2 Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 6.2 Hz, 1 H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.42 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 4.52 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.02-7.35 (m, 12 H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 33.2, 33.4, 63.5, 63.6, 65.2, 65.9, 127.0, 127.3, 127.5, 127.9, 128.5 (2C), 128.6, 132.3, 138.3, 145.9, 146.3

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₂₅ClNO : 378.1628 ; trouvée : 378.1625.

Chlorure de (2*R*) -2-pentyl-pyrrolidinium 3f :



Une solution de la pyrrolidine **2f** (125 mg, 0.48 mmol) dans du méthanol (20 mL) avec 10% de Pd/C (25 mg) est mise sous une atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 24 h. Après filtration du catalyseur au travers d'un culot de Célite, HCl (1N, 0.55 mL), est ajouté au filtrat. Le solvant est évaporé sous pression réduite et chauffé à 60°C à 0.1 mm Hg pendant une heure pour donner le produit.

Huile orange $[\alpha]^{25}_{D} = -2.4 (c \ 1, \text{ MeOH})$

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.82$ (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.18-1.44 (m, 6 H), 1.52-1.76 (m, 2 H), 1.78-2.18 (m, 4 H), 3.16-3.50 (m, 3 H), 9.22 (sl, 1 H), 9.88 (sl, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) $\delta = 14.4, 22.9, 23.9, 27.0, 30.7, 31.8, 32.6, 44.8, 60.8.$

HRMS-ESI : m/z [M]⁺ calculée pour C₉H₂₀N : 142.1596 ; trouvée: 142.1593.

Procédure générale d'allylation des esters :

Une solution de *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane, 1,1 éq.) est ajouté à une solution de diisopropylamine (1.2 éq.) dans le THF à -78°C et laissée sous agitation à cette température pendant 20 minutes. Une solution de l'ester dans le THF est ajoutée goutte à goutte à cette solution de LDA et le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h. Du bromure d'allyle (1.5 éq.) est ajouté goutte à goutte à la solution et la solution est agitée 3 h à -78°C puis la température est ramenée à température ambiante. De l'eau est additionnée au milieu réactionnel, puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées par HCl 1M, lavées par une solution saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale de réduction des esters en alcool :

Une solution de l'ester dans l'éther est ajoutée à une solution de LiAlH₄ (1.1 éq.) et la solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 5 h. La réaction est hydrolysée précautionneusement goutte à goutte par un mélange THF/eau à 0°C. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3 fois). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale d'oxydation des alcools par le PCC :

Une solution de l'alcool dans le CH_2Cl_2 est additionnée à une suspension de PCC (1.3 éq.) et de Célite (0.75g/mmol) dans le CH_2Cl_2 . Après 4 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur une petite quantité de gel de silice. Le filtrat est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale de réduction des esters en aldéhydes par le H-DIBAL :

Une solution de H-DIBAL (1M dans l'hexane, 1.05 éq.) est ajoutée à une solution de l'ester dans du CH_2Cl_2 à -78°C et la solution est laissée sous agitation à cette température pendant 1 h. Une solution de sel de Rochelle (10%) est alors ajoutée au milieu réactionnel et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15 min. Les phases sont séparées et la phase organique est extraite par CH_2Cl_2 (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrée et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale de préparation des cyclopentylamines :

A une solution de l'oxazolidine dans du CH₂Cl₂ est additionné en une portion Cp₂Zr(H)Cl (1.3 éq.) à température ambiante. La réaction est laissée sous agitation à l'abri de la lumière jusqu'à dissolution du réactif de Schwartz (15-30 min). L'acide de Lewis (1.1 éq.) est alors ajouté goutte à goutte à température ambiante et la solution est laissée sous agitation pendant 2 h. Une solution aqueuse de HCl (1 M) est ajoutée au mélange réactionnel et la solution est laissée sous agitation vigoureuse pendant 5 min, suivie d'une solution saturée de Na₂CO₃. Les

phases sont séparées et la phase organique est extraite par CH_2Cl_2 (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrée et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

2-phénylpent-4-ènoate de méthyle 6a:



Huile blanche

Rendement : 92%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.45-2.57 (m, 1 H), 2.77-2.89 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 4.98-5.11 (m, 2 H), 5.70 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1 H), 7.22-7.43 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 37.5, 51.3, 51.9, 116.2, 127.3, 127.9, 128.6, 135.2, 138.5, 173.8.

2-phénylpent-4-ènal 7a:



Huile blanche

Rendement: 84%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.39-2.57 (m, 1 H), 2.75-2.92 (m, 1 H), 3.50-3.71 (m, 1 H), 4.85-5.15 (m, 2 H), 5.70 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1 H), 7.07-7.47 (m, 5 H), 9.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 33.9, 58.7, 117.2, 127.7, 128.9 (2C), 129.1 (2C), 134.9, 135.7, 200.0.

3-benzyl-2-(1-phénylbut-3-ènyl)oxazolidine 8a:



Huile Blanche Rendement : 81% Rapport diastéréoisomérique : 62/38

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.39-2.87 (m, 4.38 H, majo+mino), 2.93 (dt, 1 H, *J* = 11.2, 5.8 Hz, 0.62 H, majo), 3.32-3.92 (m, 4 H, majo+mino), 4.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.62 H), 4.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 0.38 H, mino), 4.77-5.06 (m, 2 H, majo+mino) 5.50-5.78 (m, 1 H, majo+mino), 7.06-7.40 (m, 10 H).

¹³**C NMR (62.5 MHz, CDCl₃)** δ = 34.2 (majo), 36.2 (mino), 49.5 (mino), 50.0 (majo), 51.7 (mino), 52.1 (majo), 58.46 (mino), 58.52 (majo), 64.5 (mino), 64.9 (majo), 99.1 (mino), 99.6 (majo), 115.7 (majo), 116.0 (mino), 126.3 (mino), 126.4 (majo), 127.0 (majo), 127.1 (mino), 127.8 (mino), 128.1 (majo), 128.29 (majo), 128.33 (majo), 128.6 (majo+mino), 129.0 (majo), 129.3 (mino), 136.9 (mino), 137.3 (majo), 139.1 (majo+mino), 140.9 (mino), 141.5 (majo).

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₂₀H₂₄NO : 294.1823 ; trouvée : 294.1821.

2-(N-benzyl-N-(2-phénylcyclopentyl)amino)éthanol 9a:



Huile jaune pâle

Rendement: 89%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.50-1.90 (m, 5 H), 2.03 (m, 1 H), 2.42, (sl, 1 H), 2.57 (dt, J = 13.1, 4.7 Hz, 1 H), 2.80 (ddd, J = 13.1, 8.3, 4.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, J = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 3.30 (dt, J = 10.2, 8.3 Hz, 1 H), 3.47 (dt, J = 11.1, 4.7 Hz, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.69 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 6.91-7.05 (m, 2 H), 7.10-7.29 (m, 8 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 24.0, 26.6, 34.5, 48.7, 53.0, 57.6, 62.5, 70.5, 126.3, 127.1, 128.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.1, 140.6.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₂₀H₂₅NNaO : 318.1841 ; trouvée : 318.1842.

2-isopropylpent-4-ènoate de méthyle 6b :



Huile blanche

Rendement : 96%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5).

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.92$ (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 2.19-2.35 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.97-5.08 (m, 2 H), 5.66-5.82 (m, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 20.6, 20.7, 30.7, 34.4, 51.5, 52.8, 116.7, 136.3, 176.3.

2-isopropylpent-4-ènal 7b :



Huile blanche

Rendement : 81%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.98$ (d, J = 2.7 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 2.7 Hz, 3 H), 1.98-2.11 (m, 1 H), 2.17-2.30 (m, 2 H), 3.36-2.49 (m, 1 H), 5.00-5.10 (m, 2 H), 5.66-5.83 (m, 1 H), 9.65 (d, J = 2.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 20.2, 20.4, 28.4, 30.8, 57.9, 117.1, 136.1, 205.3.

3-benzyl-2-(2-méthylhex-5-èn-3-yl)oxazolidine 8b :



Huile Blanche Rendement : 81% Rapport diastéréoisomérique : 65/35

¹**H RMN** (250 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.90-0.96$ (m, 6 H, majo+mino), 1.38-1.52 (m, 1 H, majo+mino), 1.88 (m, 0.65 H, majo), 2.06-2.25 (m, 1.65 H, majo+mino), 2.34-2.54 (m, 1.35 H, majo+mino), 2.57-2.69 (m, 0.35 H, mino) 2.97-3.10 (m, 1 H, majo+mino), 3.33 (d, J = 13.1 Hz, 0.65 H, majo), 3.47 (d, J = 13.2 Hz, 0.35 H, mino), 3.72-3.93 (m, 3 H, majo+mino), 4.19 (d, J = 2.8 Hz, 0.65 H, majo), 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 0.35 H, mino), 4.98 (dd, J = 19.7, 13.7 Hz, 2 H, majo+mino), 5.79-5.99 (m, 1 H, majo+mino), 7.19-7.38 (m, 5 H, majo+mino).

¹³**C NMR (62.5 MHz, CDCl₃)** δ = 18.7 (mino), 20.1 (majo), 20.4 (majo), 21.6 (mino), 26.7 (mino), 28.7 (majo), 30.6 (majo), 31.6 (mino), 46.2 (mino), 46.5 (majo), 51.6 (mino), 51.9 (majo), 57.5 (majo), 58.5 (mino), 63.7 (mino), 65.1 (majo), 97.1 (majo), 98.8 (mino), 114.5 (majo), 115.1 (mino), 127.1 (majo+mino), 128.4 (majo+mino), 128.7 (majo), 128.8 (mino), 139.2 (mino), 139.3 (majo), 128.4 (mino), 139.9 (majo).

HRMS-ESI : m/z [M + H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₆NO : 260.2014 ; trouvée : 260.2005.

Trans-2-(N-benzyl-N-(2-isopropylcyclopentyl)amino)ethanol 9b :



Huile jaune pâle

Rendement : 92%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.67$ (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.17-1.27 (m, 1 H), 1.48-1.73 (m, 7 H), 2.23 (dt, J = 13.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.53-2.78 (sl, 1 H), 2.82 (ddd, J = 13.1, 10.2, 5.0 Hz, 1 H), 2.95 (q, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.39 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.44 (ddd, J = 10.2, 5.0, 3.3 Hz, 1 H), 3.60 (td, J = 10.2, 3.3 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 7.24-7.29 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 18.1, 22.2, 24.0, 24.3, 26.5, 30.0, 48.2, 51.4, 56.1, 58.5, 64.0, 127.2, 128.5, 129.1, 139.9.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₇H₂₇NO : 261.2102; trouvée : 261.2103.

2-Allyloctanoate de méthyle 6c :



Huile jaune pâle

Rendement: 95%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.26 (sl, 8 H), 1.43-1.68 (m, 2 H), 2.16-2.52 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.98-5.08 (m, 2 H), 5.74 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.7 (2C), 29.3, 31.7, 32.0, 36.6, 45.5, 51.4, 116.7, 135.7, 176.3.

2-allyloctanal 7c :



Huile blanche

Rendement: 74%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.87$ (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.28 (sl, 8 H), 1.41-1.54 (m, 1 H), 1.58-1.69 (m, 1 H), 2.17-2.46 (m, 3 H), 5.03-5.11 (m, 2 H), 5.74 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.8 Hz, 1 H), 9.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.7, 27.0, 28.5, 29.4, 31.7, 33.2, 51.4, 117.2, 135.1, 205.0.

3-benzyl-2-(déc-1-èn-4-yl)oxazolidine 8c :



Huile blanche Rendement : 91% Rapport diastéréoisomérique : 55/45

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.83-0.04$ (m, 3 H, majo+mino), 1.20-1.70 (m, 11 H, majo+mino), 1.96-2.24 (m, 1.55 H, majo+mino), 2.40-2.64 (m, 1.45 H, majo+mino), 2.98-3.12 (m, 1 H, majo+mino), 2.97-3.10 (m, 1 H, majo+mino), 3.39 (d, J = 1.4 Hz, 0.45 H, mino), 3.44 (d, J = 1.4 Hz, 0.55 H, majo), 3.73-3.91 (m, 3 H, majo+mino), 4.92-5.09 (m, 2 H, majo+mino), 5.70-5.92 (m, 1 H, majo+mino), 7.20-7.40 (m, 5 H, majo+mino).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.2 (majo+mino), 22.8 (majo+mino), 27.2 (majo), 27.5, 28.1 (mino), 29.8 (majo), 29.9 (mino), 30.3 (majo), 32.0 (majo+mino), 33.1 (majo), 35.3 (mino), 98.4 (majo), 98.7 (mino), 115.4 (majo), 115.9 (mino), 127.2 (majo+mino), 128.4 (majo+mino), 128.7 (majo+mino), 137.6 (mino), 138.4 (majo), 139.3 (majo), 139.4 (mino).

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₂₀H₃₂NO : 302.2484 ; trouvée : 302.2480.

Trans-2-(N-benzyl-N-(2-hexylcyclopentyl)amino)ethanol 9c :



Huile blanche

Rendement : 91%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 85/15)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.27-1.36 (m, 8 H), 1.55-1.65 (m, 4 H), 1.73-1.88 (m, 3 H), 2.63 (dt, J = 13.1, 3.7 Hz, 1 H), 2.76 (sl, 1 H), 2.81-2.88 (m, 2 H), 3.50 (ddd, J = 10.7, 4.8, 3.7 Hz, 1 H), 3.51 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.62 (ddd, J = 10.7, 9.2, 3.7 Hz, 1 H), 3.86 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.29-7.39 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.8, 23.2, 24.4, 28.3, 29.7, 30.9, 32.0, 34.8, 42.0, 52.1, 56.1, 58.7, 67.3, 127.2, 128.5, 128.9, 140.2.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₂₀H₃₄NO : 304.2640 ; trouvée : 304.2645.

2-(2-bromophényl)pent-4-ènoate de méthyle 6d :



Huile blanche

Rendement : 91%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.51 (dt, *J* = 14.1, 6.8 Hz, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.26 (dd, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1 H), 4.97-5.09 (m, 2 H), 5.71 (ddt, *J* = 13.7, 10.1, 6.8 Hz, 1 H), 7.09 (td, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.26 (td, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 37.1, 49.7, 52.1, 117.3, 124.7, 127.8, 128.7, 128.8, 133.0, 134.8, 138.1, 173.2.

2-(2-bromophényl)pent-4-ènal 7d :



Huile blanche

Rendement: 70%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.50 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1 H), 2.86 (dt, *J* = 14.4, 6.6 Hz, 1 H), 4.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.97-5.07 (m, 2 H), 5.74 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1 H), 7.08-7.19 (m, 2 H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 33.5, 57.1, 117.5, 125.7, 128.0, 129.2, 130.0, 133.4, 134.5, 135.8, 199.3.

3-benzyl-2-(1-(2-bromophényl)but-3-ènyl)oxazolidine 8d :



Huile blanche Rendement : 96% Rapport diastéréoisomérique : 62/38

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.48-2.76 (m, 2.38 H, majo + mino), 2.86-2.95 (m, 1 H, majo + mino), 3.07-3.15 (m, 0.62 H, majo), 3.41 (dd, *J* = 13.1, 3.2 Hz, 1 H, majo + mino), 3.58-3.81 (m, 2 H, majo + mino), 3.86 (dd, *J* = 6.9, 5.8 Hz, 1 H, majo + mino), 3.93-3.98 (m, 1 H, majo + mino), 4.30 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.62 H, majo), 4.51 (d, *J* = 4.6, 0.38 H), 4.83-4.98 (m, 2 H, majo + mino), 5.59-5.75 (m, 1 H, majo+mino), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, majo+mino), 7.19-7.32 (m, 6.62 H, majo + mino), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.38 H, mino), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, majo + mino).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 33.1 (majo), 36.6 (mino), 46.7 (majo), 46.9 (mino), 51.5 (mino), 52.1 (majo), 57.8 (majo), 58.6 (mino), 64.6 (mino), 65.3 (majo), 98.3 (majo), 99.2 (mino), 115.9 (majo), 116.3 (mino), 127.0 (majo), 127.1 (mino), 127.2 (mino), 127.4 (majo), 127.7 (mino), 127.8 (majo), 128.3 (majo+mino), 128.6 (majo), 128.8 (mino), 129.6 (mino), 129.7 (majo), 132.5 (mino), 132.6 (majo), 136.1 (mino), 136.7 (majo), 139.0 (majo + mino), 140.57 (mino), 140.62 (majo), manque 1C (majo + mino).

MS-ESI : *m*/*z* [M+H]⁺ 372

2-(N-benzyl-N-(2-(2-bromophényl)cyclopentyl)amino)ethanol 9d :



Huile jaune

Rendement: 88%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/25)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.28-1.52 (m, 1 H), 1.60.1.84 (m, 3 H), 1.86-2.05 (m, 1 H), 2.05-2.25 (m, 1 H), 2.46 (sl, 1 H), 2.56-2.83 (m, 2 H), 3.32-3.67 (m, 6 H), 6.84-7.12 (m, 4 H), 7.12-7.31 (m, 4 H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 22.8, 25.9, 33.8, 46.0, 51.3, 55.5, 58.5, 67.3, 125.2, 127.1, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.8, 132.9, 139.5, 143.7.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₂₀H₂₅BrNO : 373.1234 ; trouvée : 373.1235.

MS-ESI : *m*/*z* [M+H]⁺ 374

2-(4-méthoxyphényl)pent-4-ènoate de méthyle 6e :



Huile jaune

Rendement : 99%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 85/15)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.43-2.54 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.73-2.85 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 4.97-5.09 (m, 2 H), 5.71 (ddt, *J* = 13.7, 10.1, 6.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 37.7, 50.6, 52.0, 55.2, 114.0, 117.0, 129.0, 130.6, 135.4, 158.9, 174.2.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{13}H_{17}O_3$: 221.1178 ; trouvée : 221.1179.

2-(4-méthoxyphényl)pent-4-ènal 7e:



Huile jaune

Rendement : 88%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.39-2.51 (m, 1 H), 2.74-2.86 (m, 1 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.97-5.07 (m, 2 H), 5.70 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1 H), 6.88-6.91 (m, 2 H), 7.08-7.12 (m, 2 H), 9.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 33.9, 55.2, 57.8, 114.5, 117.0, 127.5, 129.9, 135.1, 159.1, 200.1.

3-benzyl-2-(1-(4-méthoxyphényl)but-3-ènyl)oxazolidine 8e :



Huile jaune pâle Rendement : 89% Rapport diastéréoisomérique : 58/42

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.36-2.83 (m, 4 H, majo + mino), 2.87-2.99 (m, 0.58 H, majo), 3.36-3.59 (m, 1.58 H, majo + mino), 3.67-3.91 (m, 5.84 H, majo + mino), 4.3 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.58 H, majo), 4.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.42 H, majo + mino), 4.82-5.05 (m, 2 H, majo + mino), 5.54-5.76 (m, 1 H, majo + mino), 6.77-6.87 (m, 2 H, majo + mino), 7.10-7.35 (m, 7 H, majo+mino).

¹³**C NMR (62.5 MHz, CDCl₃)** $\delta = 34.2 \text{ (majo)}$, 36.3 (mino), 48.7 (mino), 49.1 (majo), 51.7 (mino), 52.2 (majo), 55.09 (mino), 55.13 (majo), 58.5 (majo + mino), 64.6 (mino), 65.0 (majo), 99.2 (mino), 99.8 (majo), 113.3 (mino), 113.5 (majo), 115.6 (majo), 115.9 (mino), 127.05 (majo), 127.10 (mino), 128.30 (majo), 128.34 (mino), 128.6 (majo + mino), 129.9 (majo), 130.1, (mino), 132.8 (mino), 133.5 (majo), 137.1 (mino), 137.5 (majo), 139.19 (majo), 139.22 (mino), 158.1 (mino), 158.2 (majo).

MS-ESI : m/z [M+H]⁺ 324

Trans-2-(N-benzyl-N-(2-(4-méthoxyphényl)cyclopentyl)amino)éthanol 9e :



Huile jaune

Rendement : 78%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 75/25)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.49-1.57 (m, 1 H), 1.85-1.91 (m, 1 H), 1.98-2.05 (m, 1 H), 2.46 (sl, 1 H), 2.58 (dt, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1 H), 2.82 (ddd, *J* = 13.0, 8.8, 4.4 Hz, 1 H), 2.93 (dt, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1 H), 3.27 (dt, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1 H), 3.40 (dt, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.46-3.50 (m, 2 H), 3.71 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.02-7.04 (m, 4 H), 7.21-7.22 (m, 3 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) : δ 22.8, 24.3, 33.6, 47.4, 51.1, 55.3, 55.7, 58.4, 68.1, 113.9, 127.0, 128.3, 128.6, 136.3, 139.6, 158.1, manque 1C.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{21}H_{28}NO_2$: 326.2120 ; trouvée : 326.2126.

2-(dibenzylamino)pent-4-ènal 7f :



Du DMSO (0.760 mL, 10.68 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (0.46 mL, 5.34 mmol) dans le CH₂Cl₂ (25 mL) à -78°C et la solution est laissée sous agitation pendant 20 min. Une solution de 2-(dibenzylamino)pent-4-èn-1-ol (1g, 3.56 mmol) dans le CH₂Cl₂ (13 mL) est alors additionnée goutte-à-goutte à -78°C et la solution est agitée 2 h. Et₃N (2.5 mL, 17.8 mmol) est alors ajouté au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation, la température du milieu réactionnel est lentement remontée jusqu'à température ambiante. De l'eau (10 mL) et une solution saturée de NaCl (10 mL) sont successivement ajoutées au milieu réactionnel et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 fois 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile blanche Rendement : 92% Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.34-2.67 (m, 2 H), 3.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.76 (dd, *J* = 22.6, 13.7 Hz, 4 H), 5.11 (dd, *J* = 22.6, 5.6 Hz, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 7.31 (m, 10 H), 9.71 (s, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 28.9, 55.0, 66.9, 117.2, 127.5, 128.5, 128.9, 135.6, 139.1.

N,N-dibenzyl-1-(3-benzyloxazolidin-2-yl)but-3-èn-1-amine 8f :



Huile blanche Rendement : quantitatif Rapport diastéréoisomérique : 73/27

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.20-2.52 (m, 3 H, majo + mino), 2.58-3.00 (m, 2 H, majo + mino), 3.27 (m, 0.73 H, majo), 3.52-3.94 (m, 7.27 H, majo + mino), 4.46 (sl, 0.73 H, majo), 4.55 (d, *J* = 13.1 Hz, 0.27 H, mino), 5.03 (dd, *J* = 19.7, 10.9 Hz, 2 H, majo + mino), 5.71-5.99 (m, 1 H, majo + mino), 7.12-7.43 (m, 15 H, majo + mino).

¹³**C NMR (62.5 MHz, CDCl₃)** δ = 30.2 (majo), 33.8 (mino), 51.2 (mino), 51.7 (majo), 54.4 (majo), 54.5 (mino), 57.2 (majo), 58.7 (majo), 58.9 mino, 59.4 (mino), 63.3 (mino), 65.8 (majo), 96.0 (majo), 99.9 (mino), 115.2 (majo), 115.4 (mino), 126.7 (mino), 126.8 (mino), 127.2 (majo), 127.3 (mino), 128.1 (mino), 128.2 (majo), 128.4 (majo + mino), 128.7 (majo + mino), 129.0 (majo + mino), 129.1 (majo + mino), 138.1 (mino), 138.8 (majo), 139.0 (majo), 139.2 (mino), 140.8 (majo), 140.9 (mino).

MS-ESI : m/z [M+H]⁺ 414

Trans-2-(N-benzyl-N-(2-(dibenzylamino)cyclopentyl)amino)ethanol 9f :



Huile jaune pâle

Rendement : 98%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.43-1.50 (m, 1 H), 1.55-1.59 (m, 2 H), 1.61-1.65 (m, 2 H), 1.70-1.77 (m, 2 H), 2.45 (dt, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 1 H), 2.59 (ddd, *J* = 13.2, 8.6, 4.2 Hz, 1 H), 3.16 (sl, 1 H), 3.21 (q, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 3.27-3.35 (m, 4 H), 3.48 (ddd, *J* = 10.6, 8.6, 3.7 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 7.11-7.14 (m, 2 H), 7.19-7.24 (m, 5 H), 7.28-7.34 (m, 8 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.2, 22.6, 24.7, 51.3, 54.8, 55.9, 58.8, 62.6, 63.2, 126.9, 127.1, 128.3, 129.0, 129.1, 139.8, 139.9

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{28}H_{35}N_2O$: 415.2749 ; trouvée : 415.2757.

2-(1H-indol-3-yl)acétate de méthyle 10 :



Du CH_2N_2 est mis à buller lentement dans une solution de l'acide 2-(1H-indol-3-yl)acétique dans Et_2O jusqu'à apparition d'une couleur jaune persistante. La solution est évaporée sous pression réduite et le produit est utilisé directement sans purification.

Huile blanche Rendement : quantitatif

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 3.72 (sl, 3 H), 3.82 (sl, 2 H), 6.88-6.92 (m, 1 H), 7.21 (m, 3 H), 7.60-7.72 (m, 1 H), 8.25 (sl, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 31.0, 51.9, 107.6, 111.4, 118.6, 119.4, 121.9, 123.5, 127.0, 136.1, 173.1.

3-((méthoxycarbonyl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle 11 :



 Boc_2O (6.9 g, 31.5 mmol) est ajouté en une portion à une solution de l'ester **10** (4.67 g, 25.2 mmol) et de DMAP (462 mg, 3.78 mmol) dans le CH_2Cl_2 (50 mL). Un vif dégagement gazeux est alors observé et la solution est laissée sous agitation pendant 3 h. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Huile blanche

Rendement : 95%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ = 1.59 (sl, 9 H), 3.62-3.64 (m, 5 H), 7.14-7.29 (m, 2 H), 7.40-7.54 (m, 2 H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 28.1, 30.8, 52.0, 83.5, 113.0, 115.2, 118.9, 122.5, 124.3, 124.4, 130.0, 135.3, 149.5, 171.3.

3-(1-(méthoxycarbonyl)but-3-ènyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle 6g :



Huile blanche

Rendement : 83%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.66 (sl, 9 H), 2.58-2.78 (m, 1 H), 2.90 (dt, *J* = 15.5, 7.9 Hz, 1 H), 3.67 (sl, 3 H), 3.91 (dd, *J* = 7.9, 7.1 Hz, 1 H), 4.98-5.21 (m, 2 H), 5.69-5.92 (m, 1 H), 7.19-7.37 (m, 2 H), 7.49-7.73 (m, 2 H), 8.14 (d, *J* = 7.8, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 28.3, 36.3, 42.7, 52.2, 83.8, 115.4, 117.3, 119.4, 122.7, 123.6, 124.6, 129.5, 135.2, 135.5, 149.7, 173.6, manque 1C.

Cyclopentylamine 6g :



Huile blanche

Rendement: 79%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 80/20)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.66-1.83 (m, 13 H), 1.98 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.67-2.69 (m, 1 H), 2.85 (ddd, *J* = 12.9, 7.6, 4.6 Hz, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 9.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.41-3.50 (m, 2 H), 3.56-3.65 (m, 2 H), 3.75 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 7.10-7.14 (m, 2 H), 7.17-7.21 (m, 4 H), 7.29-7.35 (m, 2 H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.17 (m, 1 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 23.3, 25.7, 28.3, 32.8, 38.8, 51.6, 56.2, 58.7, 66.5, 83.4, 115.4, 119.5, 122.0, 122.3, 123.8, 124.3, 127.1, 128.3, 128.7, 130.2, 135.9, 139.5, 149.8.

MS-ESI : *m*/*z* [M+H]⁺ 435

2-(benzyloxy)acétate d'allyle 12 :



Huile blanche

Rendement: 60%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

Une solution de chlorure d'oxalyle (1.37 mL, 15.64 mmol) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) est ajoutée à une solution d'acide benzyloxyacétique (2.36 g, 14.22 mmol) dans le CH₂Cl₂ (25 mL) et le DMF (1 goutte) et le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h. De l'alcool allylique (2.48 g, 42.66 mmol) est ajouté au milieu réactionnel et le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h supplémentaires. De l'eau (10 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3 fois 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ = 4.07 (s, 2 H), 4.52-4.68 (m, 4 H), 5.11-5.39 (m, 2 H), 5.77-5.99 (dtt, *J* = 16.1, 10.4, 5.8 Hz, 1 H) 2.58-2.78 (m, 1 H), 7.18-7.40 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 64.9, 66.7, 72.8, 118.2, 127.55, 127.62, 128.1, 131.5, 136.9, 169.5.

2-(benzyloxy)pent-4-ènoate de méthyle 6h :



Une solution de *n*-BuLi (1.53 M dans l'hexane, 16.55 mL, 25.32 mmol) est additionnée à une solution de HMDS (7.04 g, 33.76 mmol) dans le THF (25 mL) à 0°C et la solution est agitée pendant 15 min puis refroidie jusqu'à -78°C. Une solution de l'ester **12** précédent est additionnée goutte à goutte et la solution est laissée sous agitation à cette température pendant 45 min. Du TMSCl fraichement distillé (5.36 mL, 42.2 mmol) est ajouté au milieu réactionnel et la solution est laissée agitée à cette température 10 min supplémentaires, puis la température est progressivement remontée jusqu'à température ambiante. Après 2 h d'agitation à température ambiante, une solution de NH₄Cl saturée (10 mL) est ajoutée à la solution et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (3 fois 30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite pour donner l'acide correspondant.

Du CH_2N_2 est mis à buller lentement à une solution de l'acide précédent jusqu'à apparition d'une couleur jaune persistante. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile blanche

Rendement : 92%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 2.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.26 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.85-5.02 (m, 2 H), 5.66 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.6 Hz, 1 H), 7.03-7.29 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 37.2, 51.6, 72.1, 117.8, 127.7, 127.8, 128.2, 132.9, 137.3, 172.3.

2-(N-benzyl-N-(2-(benzyloxy)cyclopentyl)amino)ethanol 9h



Huile blanche

Rendement: 77%

Rapport des diastéréoisomères : 50/50

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

MS-ESI : $m/z [M+H]^+ 326$

Cis-2-(N-benzyl-N-(2-(benzyloxy)cyclopentyl)amino)ethanol:



¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.50-1.89 (m, 6 H), 2.91 (m, 2 H), 3.02 (ddd, *J* = 10.5, 7.4, 5.0 Hz, 1 H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 4.39-4.57 (d, *J* = 11.8 Hz , 2 H), 7.24-7.36 (m, 10 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 20.5, 26.6, 29.1, 53.9, 57.3, 59.4, 65.7, 70.4, 79.6, 127.3, 127.7, 127.9, 128.5, 128.9, 138.6 (1 C manquant).

Trans-2-(N-benzyl-N-(2-(benzyloxy)cyclopentyl)amino)ethanol:



¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.50-1.89 (m, 6 H), 2.91 (m, 2 H), 3.02 (ddd, *J* = 10.5, 7.4, 5.0 Hz, 1 H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (d, *J* = 14.2 Hz, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 4.39-4.57 (m, 2 H), 7.24-7.36 (m, 10 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 20.5, 26.6, 29.1, 53.9, 57.3, 59.4, 65.7, 70.4, 79.6, 127.3, 127.8, 128.0, 128.6, 129.0, 138.7 (1 C manquant).

2-(2-phénylcyclopentylamino)éthanol 12 :



Une solution de la cyclopentylamine **9a** (465 mg, 1.6 mmol) dans du méthanol (16 mL) avec 10% de Pd/C (170 mg, 0.16 mmol) est mise sous une atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 24 h. Après filtration du catalyseur au travers d'un culot de Célite, le solvant est concentré sous pression réduite pour donner le produit.

Huile blanche Rendement:quantitatif

¹**H RMN (250 MHz, CD₃OD)** δ = 1.22-1.41 (m, 2 H), 1.44-1.71 (m, 2 H), 1.80-2.01 (m, 2 H), 2.26-2.44 (m, 2 H), 2.57 (dd, *J* = 17.7, 8.7 Hz, 1 H), 2.91 (dd, *J* = 16.2, 8.1 Hz, 1 H), 3.24-3.42 (m, 2 H), 6.81-7.22 (m, 5 H)

¹³**H RMN (62.5 MHz, CD₃OD)** δ = 23.8, 33.1, 35.5, 51.2, 54.1, 61.4, 67.4, 127.4, 128.5, 129.6, 145.3.

2-phénylcyclopentylcarbamate de tert-butyle 13a :



Une solution d'aminoalcool **12** (97 mg, 0.47 mmol) dans le CH_2Cl_2 (2.5 mL) est ajoutée lentement à une solution de tetracétate de plomb (266 mg, 1.2 mmol) dans le MeOH absolu (2.5 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C. Du NH₂OH.HCl (329 mg, 4.73 éq.) est ajouté au milieu réactionnel et celui-ci est laissé sous agitation 30 min. Le résidu est extrait par CH_2Cl_2 (3* 10 mL). A cette solution de l'amine dans le CH_2Cl_2 est ajouté de la triéthylamine (132 µL, 0.95 mmol) et du Boc₂O (124 mg, 0.57 mmol) et la solution est laissée sous agitation 2 h supplémentaires. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Pâte blanche

Rendement: 87%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.35 (s, 9 H), 1.70-1.82 (m, 2 H), 1.76-2.25 (m, 4 H), 2.72-2.75 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 7.18-7.30 (m, 5 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.3, 28.4, 32.8, 33.0, 52.3, 58.4, 79.2, 126.5, 127.5, 128.5, 142.9, 155.7.

2-(4-méthoxyphényl)cyclopentylcarbamate de tert-butyle 13b :



Préparé selon la même séquence réactionnelle que 12 puis 13a à partir de 9e.

Pâte blanche

Rendement: 71%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ = 1.72-1.84 (m, 2 H) 1.37 (s, 9 H), 1.50.2.24 (m, 4 H), 2.72 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.1, 28.4, 32.8, 51.5, 55.3, 58.4, 79.2, 114.0, 128.4, 134.8, 155.7, 158.3.

Trans-2-phénylcyclopentanamine 14 :



A une solution de **13a** (262 mg, 1 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) est additionnée du TFA (223 μ L, 3 mmol) goutte-à-goutte et la solution est laissée sous agitation pendant 1 h. Une solution aqueuse concentrée de Na₂CO₃ (5 mL) est ajoutée lentement et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3*10 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner l'amine désirée **14**.

Huile jaune pâle Rendement : quantitatif

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.40-1.64 (m, 1 H), 1.64-1.91 (m, 3 H), 2.00-2.24 (m, 2 H), 2.69 (dd, *J* = 17.7, 9.0, 1 H), 3.19 (dd, *J* = 17.7, 8.5, 1 H), 3.97-4.12 (m, 2 H), 7.14-7.36 (m, 5H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.2, 33.4 (2C), 54.3, 60.2, 126.8, 127.6, 128.8, 142.7.

Références

- [1] Bertus, P.; Gandon, V.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2000, 171.
- [2] Gandon, V.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2002, 1308.
- [3] Casey, C. P.; Strotman, N. A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1699.
- [4] (a) O'Hagan, D. Nat. Prod. Rep. 2000, 17, 435; (b) Daly, J. W.; Spende, T. F. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, 1986; Vol. 4, Chapter 1.
- [5] Massiot, G.; Delaude, C. "The Alkaloïds", Brossi, A. Ed., Academic Press, New-York, **1986**, 27, 269-322.
- (a) Lemaire, M.; Clément, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3061; (b) Clément, J.-L.; Lemaire, M.; Lange, C.; Lhommet, G.; Celerier, J.-P.; Basselier, J.-J.; Cassier, P.; Fr. Appl. 84/,6980.
- [7] Ronzani, N.; Lajat, M.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 1131.
- [8] Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 7198.
- [9] Hajra, S.; Bhowmick, M.; Sinha, D. J. Org. Chem. 2006, 71, 9237.
- [10] Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9562.
- [11] Smith, A. B. III; Basu, K.; Bosanc, T. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14872.
- [12] Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U. Chem. Eur. J. 2007, 13, 1547.
- [13] Hoen, R.; van den Berg, M.; Bernsmann, H.; Minnard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *9*, 1433.
- [14] (a) Mei, K.; Zhang, S.; He, S.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G.; Zhang, H.; Song, L.; Duan, W.; Wang, W.; *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2681; (b) Chandrasekhar, S.; Tiwari, B.; Parida, B.; Reddy, R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 495; (c) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* 2008, 64, 1197; (d) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Brogan, A. P.; Janda, K. D. J. Org. Chem. 2005, 70, 3705; (e) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 16.
- [15] Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badia, D.; Carillo, L. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 5168.
- [16] Trost, B., M.; Hisaindee, S. Org. Lett. 2006, 26, 6003.
- [17] Denmark, S. E.; Marcin, L. E. J. Org. Chem. 1995, 60, 3221.
- [18] (a) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4619; (b) Nájera, C.; Retamosa, M. D. G.; Sansano, J. M. Org. Lett. 2007, 9, 4025; (c) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron* 2005, 61, 3745; (d) Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. Synthesis 2005, 1431; (e) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. Org. Lett. 2005, 7, 5055.
- [19] (a) Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* 2007, *63*, 6587; (b) Shi, M.; Shi, J.-W. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, *18*, 645; (c) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D Angew. Chem., *Int. Ed.* 2006, *45*, 1979.
- [20] (a) Dogan, O.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. Org. Lett. 2006, 8, 4687; (b) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 4236.
- [21] Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. J. Org. Chem. 2008, 73, 305.
- [22] (a) Tsubogo, T.; Saito, S.; Seki, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc.. 2008, 130, 13321; (b) Saito, S.; Tsubogo, S.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 5364.
- [23] Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1366.
- [24] Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929.
- [25] Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, G. D. Chem. Eur. J. 2003, 9, 3397.
- [26] Yu, C.-Y.; Huang, M.-H. Org. Lett. 2006, 14, 3021.
- [27] Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3231.
- [28] Campos, K. R.; Klapars, A.; Waldman, J. H.; Dormer, P. G.; Chen, C. Y. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 3538.
- [29] Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchia, P. Eur. J. Org. Chem. 2000, 3727.
- [30] Li, Y.; Hu, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2489.

- [31] Coldham, I.; Hufton, R. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2157.
- [32] Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. J. Org.Chem. 2004, 69, 7940.
- [33] Karoyan, P.; Chassaing, G. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 253.
- [34] Mothes, C.; Lavielle, S.; Karoyan, P. J. Org. Chem. 2008, 73, 6707.
- [35] Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. J. Org. Chem. 2001, 66, 6207.
- [36] (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 7324; (b) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9856; (c) Schuster, M.; Blechert, S. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2036; (d) Grubbs, R. H.; Chang, S. Tetrahedron 1998, 54, 4413; (e) Armstrong, S. K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 371; (f) Maier, M. E. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2000, 39, 2073; (g) Probst, N.; Haudrechy, A.; Plé, K. J. Org. Chem. 2008, 11, 4338.
- [37] Martin, R.; Alcon, M.; Pericas, M. A.; Riera, A. J. Org. Chem. 2002, 67, 6896.
- [38] Tokuda, M.; Miyamoto, T.; Fujita, H.; Suginome, H. Tetrahedron 1991, 47, 747.
- [39] Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I 1994, 777.
- [40] Lu, H.; Chen, Q.; Li, C. J. Org. Chem. 2007, 72, 2564.
- [41] (a) Harding, K. E.; Burks, S. R. J. Org. Chem. 1981, 46, 3920; (b) Yadav, V. K.; Gupta, A. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 3912.
- [42] Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. J. Org. Chem. 2005, 71, 2779.
- [43] Schlummer, B.; Hartwig, J. F. Org. Lett. 2002, 9, 1471.
- [44] Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6700.
- [45] (a) Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellasoued, M.-C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* 2005, *61*, 7774; (b) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. J. Org. Chem. 1992, *57*, 1656; (c) Andrés, J. M.; Herraiz, I.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. Synlett, 2004, 2016.
- [46] Alladoum, J.; Roland, S.; Vranken, E.; Mangeney, P.; Kadouri-Puchot, C. J. Org. Chem. 2008, 73, 9771.
- [47] (a) Muller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* 1998, 98, 675; (b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 3368; (c) Brunet, J. J.; Neibecker, D. in Catalytic Heterofunctionalization, ed. A.Togni and H.Grützmacher, Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pp. 91–142; (d) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 673.
- [48] Kim, J. Y.; Livinghouse, T. Org. Lett. 2005, 1737.
- [49] Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. Org. Lett. 2005, 7, 1959.
- [50] Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. J. Org. Chem. 2005, 70, 4883.
- [51] Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. Chem. Commun. 2006, 4143.
- [52] Van Esseveldt, B. C. J.; Vervoort, P. W. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. J. Org. Chem. 2005, 70, 1791.
- [53] Morita, N.; Krause, N. Org. Lett. 2004, 6, 4121.
- [54] Nakhla, J. S.; Kampf, J. W.; Wolfe, J. P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2893.
- [55] Bertrand, M. B.; Leathen, M. L.; Wolfe, J. P. Org. Lett. 2007, 3, 457.
- [56] (a) Periasamy, M.; Seenivasaperumal, M.; Rao, V. D. Synthesis 2003, 2507.; (b) Sato, M.; Gunji, Y.; Ikeno, T.; Yamada, T. Synthesis 2004, 1434.
- [57] Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P. V.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3646.
- [58] (a) Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5209; (b) Durrat, F.; Sanchez, M. V.; Couty, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 19, 3286.
- [59] Ahari, M.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Synthesis 2008, 61.
- [60] Takayasu, Y.; Jumpei, S.; Kimio, H. *Heterocycles*, **2000**, *58*, 431.
- [61] Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. J. Org. Chem. 1996, 12, 4115.
- [62] (a) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Joan Bosch, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 1919;
 (b) Guncheol Kim, G.; Lee, E.-J. Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2073; (c) Doller, D.; Davies, R.; Chackalamannil, S. Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8, 1275.
- [63] (a) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfune, Y. J. Org. Chem. 2005, 70, 3464; (b) Yanada, R.; Okaniwa, M.; Kaieda, A.; Ibuka, T.; Takemoto, Y. J. Org. Chem. 2001, 66, 1283. (c) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 4639.
- [64] Hanagan, A. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J.; Meyers, A. I. Tetrahedron Lett. 1983, 39, 1991.

- [65] Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. Tetrahedron 1994, 50, 1083.
- [66] (a) Konishi, M.; Nishio, M.; Saitoh, T.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H. J. Antibiot. 1989, 42, 1749. (b) Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.; Kamei, H. J. Antibiot. 1989, 42, 1756.
- [67] (a) Iwamoto, T.; Tsujii, E.; Ezaki, M.; Fujie, A.; Hashimoto, S.; Okuhara. M.; Kohsaka, M.; Imanaka, H. J. Antibiot. 1990, 43, 1. (b) Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K. J. Antibiot. 1990, 43, 513.
- [68] Schmitt, M. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 6848.
- [69] (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2580; (b) Kotti, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. Chem. Bio. Drug Des. 2006, 67, 101.
- [70] (a) Pokorski, J. K.; Witschi, M. A.; Purnell, B. L.; Appella, D. H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 15067; (b) Myers, M. C.; Witschi, M. A.; Larionova, N. V.; Frank, J. M.; Haynes, R. D.; Hara, T.; Grakowski, A.; Appella, D. H. Org. Lett. 2003, 5, 2695.
- [71] Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.
- [72] Larrow, J. F.; Jacobson, E. N. Top. Organomet. Chem. 2004, 6, 123.
- [73] Chippindale, A. M.; Davies, S. G.; Iwamoto, K.; Parkin, R. M.; Smethurst, C. A. P.; Smith, A. D.; Humberto, R.-S. *Tetrahedron* 2003, *59*, 3253.
- [74] (a) Dragovich, P. S.; Murphy, D. E.; Dao, K.; Kim, S. H.; Li, L.-S.; Ruebsam, F.; Sun, Z.; Tran, C. V.; Xiang, A. X.; Zhou, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 24, 2796; (b) Haito, J.; Stanton, B. Z.; Igarashi, J.; Li, H.; Martasek, P.; Roman, L.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3900; (c) Peelen, T. J.; Chi, Y.; English, E. P.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* 2004, 6, 4411.
- [75] Piergentili, A.; Angeli, P.; Gagliardi, R.; Gentili, F.; Giannela, M.; Marucci, G.; Pigini, M.; Quaglia, W. *Medicinal Chemistry Research* **2002**, *11*, 12.
- [76] (a) Bunlaksananusorn, T.; Rampf, F. Synlett 2005, 2682; (b) Nugent, T.; Ghosh, A. K.;
 Wakchaure, V. N.; Mohanty, R. R. Advanced Synthesis & Catalysis 2006, 348, 1289.
- [77] Moss, N.; Gauthier, J.; Ferland, J.-M. Synlett 1995, 142.
- [78] Suparpprom, C.; Srisuwannak, C.; Sangvanich, P.; Vilaivan, T. Tetrahedron. Lett. 2005, 46, 2833.
- [79] (a) Wu, H.-P.; Hoge, G. Org. Lett. 2004, 6, 3645; (b) Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9570.
- [80] Zhao, G.-L.; Ibrahem, I.; Dziedzic, P.; Sun, J.; Bonneau, C.; Cordova, A. Chem. Eur. J. 2008, 14, 10007.
- [81] Méthodes les plus récentes illustrant cette stratégie : (a) Quijada, F. J.; Gonzalez, J.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, *19*, 2589; (b) Bonollo, S.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Synlett* 2008, 1574; (c) Tanaka, K.; Oda, S.; Shiro, M. *Chem Commun.* 2008, *7*, 820; (d) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 1546.
- [82] Peña, C.; Gonzalez-Sabin, J.; Rebolledo, F.; Gotor, V. Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 751.
- [83] Davis, S. G.; Diez, D.; El Hammouni M. M.; Garner, A. C.; Garrido, N. M.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Withey, J. M. Chem. Commun. 2003, 19, 2410.
- [84] Li, Z.; Fernandez, M.; Jacobsen, E. N. Org. Lett. 1999, 1, 1611.
- [85] Fujimori, I.; Mita, T.; Maki, K.; Shiro, M.; Sato, A.; Furusho, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 16438.
- [86] Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 12084.
- [87] Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 8103.
- [88] Stepstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3408.
- [89] Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfune, Y. J. Org. Chem. 2005, 70, 3464-3471.
- [90] (a) Menard, F.; Lautens, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2085; (b) Shepherd, T. A.; Aikins, J. A.; Bleakman, D.; Cantrell, B. E.; Rearick, J. P.; Simon, R. L.; Smith, E. C. R.; Stephenson, G. A.; Zimmerman, D. M. J. Med. Chem. 2002, 45, 2101.
- [91] Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. Org. Synth., Coll. Vol.IX 1998, 162.

- [92]
- Couty, F.; Prim, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2619-2624. Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem*, **1992**, *57*, 1656-1662. [93]
- Scialdone, M. A.; Meyers, A. I. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7533-7536. [94]

Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés

- I. Rappels bibliographiques
- II. Synthèse diastéréosélective de cyclopentylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle
- III. Synthèse diastéréosélective d'analogues contraints d'acides aminés
- IV. Conclusion
- V. Partie expérimentale
I. Rappel bibliographique

I.1. Introduction : les cyclopropylamines

Les cyclopropylamines constituent une famille très importante de composés cycliques à trois chaînons. Les cyclopropanes se caractérisent par une contrainte de cycle importante (environ 115 kJ/mol) et sont des fragments à grand potentiel pour les chimistes de synthèse. Les angles sont réduits à l'intérieur du cycle : les angles entre les substituants du cyclopropane sont plus grands pour les cyclopropanes que pour les doubles liaisons (118° contre 109°5 dans les systèmes saturés). Les cyclopropanes 1,2-disubstitués peuvent servir de mimes conformationnels rigides *cis* ou *trans* des alcènes mais avec des longueurs (1.51 Å contre 1.34 Å pour les doubles liaisons) et des angles dièdres différents (Schéma 3-1).





C'est un motif présent dans certains produits naturels, notamment sous la forme d'acides aminocyclopropanes carboxyliques (ACCs) :

✓ Le plus connu et le plus simple est l'acide aminocyclopropane carboxylique (ACC) qui est présent dans les plantes vertes. Cet acide aminé est source d'éthylène dans les plantes, la biotransformation de l'ACC en éthylène étant provoquée par l'action d'une enzyme appelée EFE (Ethylene Forming Enzyme).¹ L'éthylène est une « hormone » végétale impliquée dans la germination, la maturation du fruit et la sénescence. L'inhibition de l'EFE conduirait au contrôle de la production d'éthylène par la plante, ceci ayant évidemment une grande importance pour l'industrie agroalimentaire.

¹ Zhou, J.; Roklin, A. M.; Lipscomb, J. D.; Que, L.; Solomon, E. I. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4602.

- ✓ La coronatine est un autre acide aminé naturel comportant un motif cyclopropane, produit par *Pseudomonas syringae*.² Il provoque la chlorose des feuilles chez les plantes et l'hypertrophie des cellules de pomme de terre, stimulant la biosynthèse d'éthylène, même à très faible concentration.
- ✓ Enfin on peut également citer la carnosadine, isolé de l'algue rouge Grateloupia carmasa, qui peut être assimilée à l'analogue cyclopropanique de l'arginine.³



De nombreux médicaments et composés biologiquement actifs contiennent le motif cyclopropylamine (Schéma 3-3). Ces molécules possèdent un vaste champ d'applications :

- ✓ Le tranylcypromine, un antidépresseur.
- ✓ La nevirapine, un anti HIV.
- ✓ La ciprofloxacine, un antibiotique.



Schéma 3-3

I.2. Méthodes usuelles de synthèse des cyclopropylamines

Dans cette partie, nous allons présenter les méthodes générales de synthèse des cyclopropylamines.

² (a) Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sato, H.; Sakamura, S.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636. (b) Bender, C. L.; Alarcon-Chaidez, F.; Gross, D. C. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1999**, *63*, 266.

³ (a) Wakamiya, T.; Nakamoto, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4411. (b) Wakamiya, T.; Oda, Y.; Fujita, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2143.

De manière générale, le motif cyclopropylamine peut être obtenu selon trois stratégies que nous allons détailler :

- ✓ Introduction de la fonction amine sur le cyclopropane (typiquement par des réarrangements de Curtius ou de Hofmann).
- ✓ Formation d'un cyclopropane à partir d'un alcène et d'un carbènoïde, l'un des deux ayant une fonction azotée (-NR₂ ou précurseur).
- ✓ Formation du cyclopropane par contraction de cycle.



Schéma 3-4

I.2.1. Formation de la cyclopropylamine par introduction de l'amine sur le motif cyclopropane

Ce type de réarrangement a été très utilisé pour la synthèse de cyclopropylamines. Il est à noter que dans cette stratégie, le motif cyclopropane est déjà présent sur la molécule. Classiquement ces réactions ont donc été principalement utilisées pour synthétiser des dérivés de l'ACC. L'équipe de Burgess a notamment utilisé le réarrangement d'Hofmann pour synthétiser des quantités importantes (plusieurs grammes) d'un précurseur pour la synthèse de dérivés protégés de la carnosadine (Schéma 3-5).⁴

⁴ Burgess, K.; Lim, D.; Ho, K.-K.; Ke, C.-Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 2179.

Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés



Schéma 3-5

Plus récemment, une stratégie similaire a été utilisée pour réaliser les synthèses des analogues cyclopropaniques de l'ornithine et de l'acide glutamique utilisant cette fois un réarrangement de type Hofmann (Schéma 3-6).⁵ Une rétention de configuration est observée pour ce réarrangement.





Cette stratégie ne constitue pas une méthode générale de synthèse des cyclopropylamines mais est très adaptée pour la synthèse de certaines cibles.

I.2.2. Accès aux cyclopropylamines par addition d'un carbène sur une double liaison C=C

Ces réactions peuvent être présentées en deux parties, les réactions de type Simmons-Smith par réduction d'un dérivé de type CH_2X_2 et les réactions mettant en jeu un métal carbénoïde.

I.2.2.1. <u>Réactions de type Simmons-Smith</u>

Historiquement les réactions de Simmons-Smith ont été les premières réactions de formation de cyclopropanes décrites dans la littérature.⁶ Initialement, les réactifs utilisés étaient le CH_2I_2 en présence d'un amalgame de cuivre/zinc.

⁵ Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. Synthesis 2005, 11, 1751.

⁶ (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. J. Am. Chem. Soc. **1958**, 80, 5323; (b) Nishimura, J.; Furukawa, N.; Kawabata, M.; Kitayama, N. Tetrahedron **1971**, 27, 1799.

Récemment une extension de cette méthodologie utilisant le dichlorométhane comme source de méthylène en présence de Mg et d'une quantité catalytique de TiCl₄ a permis la synthèse de cyclopropylamines à partir d'énamines avec d'excellents rendements (Schéma 3-7).⁷



Schéma 3-7

Une version asymétrique de cette méthode, mettant en jeu des ènamines portant une copule d'Evans, permet d'accéder aux cyclopropanes correspondants avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 3-8).⁸



Schéma 3-8

I.2.2.2. <u>Synthèse de cyclopropylamines catalysée par des métaux de transition</u> <u>à partir de carbènes</u>

La cyclopropanation des alcènes *via* les composés diazo a été énormément étudiée et constitue une méthode très générale d'accès aux cyclopropanes.⁹ Elle met en jeu la formation intermédiaire d'un métalcarbène, issu de la décomposition de diazoalcanes. Parmi les diazoalcanes, les α -diazoacétates ont été les plus utilisés (Schéma 3-9).



Schéma 3-9

La première utilisation de cette méthodologie pour la synthèse d'une cyclopropylamine a été réalisée par l'équipe de Davis. Le vinyldiazoester **A** s'additionne en présence de complexes

⁷ Tsai, C. C.; Hsieh, I.-L.; Cheng, T.-T.; Tsai, P.-K.; Lin, K.-W.; Yan, T.-H. Org. Lett. 2006, 11, 2261.

⁸ Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4069.

⁹ (a) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6897;
(b) Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Cantrell, W. R. Jr.; Olive, J. L. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9468.

chiraux de rhodium sur une large variété d'alcènes pour former des cyclopropanes avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (Schéma 3-10).^{10b} L'amine est ensuite introduite *via* une séquence d'oxydation du vinylcyclopropane **B** suivie d'un réarrangement de Curtius, conduisant au dérivé protégé de l'ACC **C** avec un rendement moyen.



Schéma 3-10

Charrette et son équipe ont exploité cette réaction en utilisant des complexes de rhodium¹⁰ et de cuivre^{11, 10d} en présence de composés diazoïques de type (**III**) comportant un groupement nitro, lequel est ensuite réduit en amine précurseur d'amine pour réaliser la synthèse de cyclopropylamines. En utilisant des complexes chiraux, des énantiosélectivités élevées ont été obtenues. La mise en place d'une procédure « one-pot » de cyclopropanation/réduction du groupement nitro conduit directement aux cyclopropylamines. Le carbène peut être issu soit d'un composé diazoïque soit formé *in situ* (Schéma 3-11).^{11e}



¹⁰ (a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262; (b) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252; (c) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468; (d) Charette, A. B.; Wurz, R. P. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 83; (e) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327.

¹¹ Moreau, B.; Charette, A. B. J. Am. Chem. Soc. 2005, 118, 6897.

Enfin, l'équipe d'Aggarwal a décrit un procédé reposant sur la génération lente de composés diazos à partir de sels de tosylhydrazinones.¹² Cette réaction utilise un complexe de rhodium pour former le métal carbènoïde. L'utilisation d'un sulfure chiral en quantité catalytique permet de réaliser ces cylopropanations avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 3-12).



Schéma 3-12

I.2.3. Accès au motif cyclopropylamine par cyclisation 1,3

I.2.3.1. Cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire

De nombreuses méthodes mettant en jeu la formation du motif cyclopropane reposent sur la génération d'un groupe partant en présence d'un centre nucléophile. Récemment a été décrite une synthèse de cyclopropylamines par déplacement intramoléculaire d'iode à partir d'une allylsulfone (Schéma 3-13).¹³



Schéma 3-13

Une autre stratégie met en jeu des additions d'ylures d'ammonium sur des esters α,β insaturés. Ces ylures sont formés à partir d' α -bromoesters en présence d'amines chirales et

¹² (a) Adams, L.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vincente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433; (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.

¹³ Díez, D.; García, P.; Fernández, P.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2005**, 158.

permettent d'obtenir des cyclopropylamines avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 3-14).¹⁴





I.2.3.2. Cyclopropanation de dérivés d'acide utilisant des titanacyclopropanes

Historiquement, c'est l'équipe de Kulinkovich qui a découvert la réaction de cyclopropanation des fonctions trivalentes. Suite à ses travaux, la réaction a été étendue aux amides N,N-dibenzylés par l'équipe de de Meijere et aux nitriles grâce à l'utilisation d'acide de Lewis par notre équipe, conduisant à la formation de cyclopropylamines.

I.2.3.2.1. Formation de cyclopropanols : la réaction de Kulinkovich

En 1989, l'équipe de Kulinkovich a découvert que l'addition d'un excès de réactif de Grignard sur un mélange d'ester et de $Ti(Oi-Pr)_4$ conduisait à la formation de cyclopropanols avec de bons rendements (Schéma 3-15).¹⁵



Schéma 3-15

Cette réaction est très générale et les auteurs de cette étude ont montré que cette réaction pouvait être réalisée avec une quantité catalytique de titane (Schéma 3-16).¹⁶ Le mécanisme proposé est le suivant :

¹⁴ Papageorgiou C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S.; Gaunt, M. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4641.

¹⁵ (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Pritytskaya, T. S. Zh. Org. Khim. 1989, 25, 2244;
(b) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1989, 25, 2027.

¹⁶ (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Savchenko, A. I.; Pritytskaya, T. S. Zh. Org. Khim. **1991**, 27, 294; (b) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) **1991**, 27, 250; (c) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. Synthesis **1991**, 234; (d) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Savchenko, A.I. Zh. Org. Khim. **1991**, 27, 1428; (e) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Savchenko, A.I. J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) **1991**, 27, 1249.



Le bromure d'éthylmagnésium réagit sélectivement sur le tétraisopropoxytitane pour conduire par transmétallation au diéthyl-diisopropoxytitane **A**. Ce complexe subit ensuite une réaction de β -fragmentation pour former le titanacyclopropane **B**. La double liaison C=O de l'ester s'insère dans la liaison C-Ti pour obtenir l'oxatitanacyclopentane **C**.

Il a été montré que le passage de ce complexe au cyclopropanolate de titane est probablement initié par l'addition sur le titane d'un alcoolate ou d'un équivalent de réactif de Grignard formant un complexe -ate. Il résulte de l'activation du titane une élimination d'un équivalent d'alcoolate avec formation d'une double liaison C=O conduisant à l'intermédiaire **D**. Ce complexe réalise ensuite une addition intramoléculaire qui donne le cyclopropanolate de titane **E** (Schéma 3-17).¹⁷





Enfin, l'addition de bromure d'éthylmagnésium permet de fermer le cycle catalytique en régénérant l'espèce catalytique **A** et en libérant le produit sous la forme d'un alcoolate de

¹⁷ Kulinkovich, O.G. Pure Appl. Chem. 2000, 72, 1715.

magnésium. Cette hypothèse mécanistique a pu être confortée par une étude théorique effectuée par l'équipe de Wu.¹⁸

Des organomagnésiens de plus hauts rangs peuvent être utilisés dans cette réaction. Par exemple lorsque le bromure de *n*-propylmagnésium est utilisé, le cyclopropanol est obtenu avec un très bon rendement de 93% et un rapport de diastéréoisomères de 97/3, ceci en faveur du composé *trans* (*cis* et *trans* se rapportant au groupement hydroxy par rapport au groupement apporté par le magnésien) (Schéma 3-18).¹⁹



Schéma 3-18

Cette excellente diastéréosélectivité a permis d'envisager la mise en place d'une version énantiosélective de cette réaction. Celle-ci a été réalisée dès 1994 par l'équipe de Corey en utilisant des complexes de type *bis*-TADDOLate de titane (Schéma 3-19).²⁰



Schéma 3-19

Quand l'acétate d'éthyle réagit avec du bromure de 2-phénylmagnésium en présence d'un dérivé trifluorométhylé du *bis*-TADDOLate de titane, le cyclopropanol est obtenu avec un rendement de 64% et un excès énantiomérique de 78%. Ceci constitue le premier exemple de synthèse asymétrique de cyclopropanols.

¹⁸ Wu, Y.-D.; Yu, Z.-X. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 5777.

¹⁹ Lee, J.; Kim, H. J.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4198.

²⁰ Corey, E. J.; Rao, S. A.; Noe, M. S. J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 9345.

I.2.3.2.2. Formation de cyclopropylamines tertiaires : utilisation d'amides N,N-dialkylés

En 1996, la réaction de Kulinkovich a été étendue à la synthèse de cyclopropylamines à partir d'amides tertiaires par l'équipe de de Meijere (Schéma 3-20).²¹



Schéma 3-20

Des réactifs de Grignard autres que le bromure d'éthylmagnésium peuvent être utilisés. Mais cette réaction, contrairement à celle de Kulinkovich est peu diastéréosélective (Schéma 3-21).



Schéma 3-21

L'hypothèse mécanistique qui a été proposée est la suivante :



²¹ (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. Angew. Chem. **1996**, 108, 491; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 413; (b) Williams, C.M.; de Meijere, A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1998**, 3699; (c) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kuznetsov, M. A.; Rademacher, P.; Boese, R.; Haumann, T.; Traetteberg, M.; Schleyer, P. V. R.; Zywietz, T.; Jiao, H.; Merstetter, P.; Gerson, F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1999**, 111, 2582; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1999**, 38, 2430; (d) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Gerson, F.; Merstetter, P.; Haselbach, E. J. Org. Chem. **1999**, 64, 6951.

Le titanacyclopropane est formé de manière similaire à la réaction de Kulinkovich par addition de bromure d'éthylmagnésium sur le tétraisopropoxytitane suivi d'une étape de β -fragmentation. La double liaison C=O s'insère alors dans la liaison C-Ti pour former le titanacycle **A**. Dans le cas des amides, celui-ci s'ouvre spontanément pour former l'intermédiaire iminium **B**, lequel subit une addition nucléophile intramoléculaire conduisant à la cylopropylamine désirée **C**. La formation d'oxyde de titane ne permet pas d'envisager une réaction catalytique.

La perte de sélectivité entre la réaction de cyclopropanation des esters et des amides serait donc due à l'absence d'interactions entre l'iminium et le titane dans l'étape d'addition nucléophile.²²

L'équipe de de Meijere a montré que le rendement diminuait avec l'encombrement stérique du groupement R (Schéma 3-23).



Schéma 3-23

Cette constatation a poussé les auteurs de cette étude à trouver de nouvelles conditions opératoires plus efficaces. L'utilisation de $Ti(Oi-Pr)_4$ a donc été abandonnée au profit de MeTi(O*i*-Pr)₃ (Schéma 3-24).²³



²² Casey, C. P.; Strotman, N. A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1699.

 ²³ (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. Synlett 1997, 111; (b) Winsel, H.; Gazizova, V.; Kulinkovich, O. G.; Pavlov, V.; de Meijere, A. Synlett 1999, 1999.

L'utilisation du méthyltriisopropoxytitane offre plusieurs avantages, tout d'abord l'addition d'un seul équivalent de réactif de Grignard est nécessaire pour former le dialkyltitane. Ce réactif permet également d'effectuer ces réactions de cyclopropanation d'amides à température ambiante plutôt qu'à basse température, la cylopropanation des amides demandant généralement des temps réactionnels et des températures plus importants comparativement aux esters.

I.2.3.2.3. Cyclopropanation des nitriles : activation par un acide de Lewis

Lorsque les conditions de Kulinkovich-de Meijere sont appliquées à des substrats contenant une fonction nitrile, seules des traces de cyclopropylamines sont obtenues. Dans ce cas, le produit majoritaire obtenu est la cétone correspondant à l'hydrolyse de l'intermédiaire A. La contraction de cycle qui intervient dans le cas des amides et des esters n'a pas lieu pour le titanacycle A (Schéma 3-25).



Schéma 3-25

Des précédents travaux réalisés du laboratoire sur la cyclopropanation des composés Takahashi²⁴ réactif de ont montré le que la contraction carbonylés par d'oxazirconacyclopentane s'opérait sous catalyse acide.²⁵ Ainsi, notre équipe a montré que l'ajout d'un acide de Lewis permettait de transformer efficacement l'azatitanacycle A en cyclopropylamine primaire (Schéma 3-26).



²⁴ (a) Bertus, P.; Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2000**, 171; (b) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3713; (c) Szymoniak, J.; Bertus, P. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *10*, 107.

²⁵ Bertus, P.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2001, 1792.

Contrairement à la cyclopropanation des esters ou des amides, où un excès de réactif de Grignard est nécessaire pour obtenir de bons rendements, deux équivalents d'organomagnésiens sont suffisants pour obtenir une conversion totale. L'excès de réactif de Grignard conduit à la formation d'une amine portant un centre quaternaire. Le mécanisme est représenté ci-dessous:



Schéma 3-27

Dans un premier temps, le titanacyclopropane **A** est formé *in situ* par addition de deux équivalents du réactif de Grignard EtMgX sur l'isopropoxytitane. La triple liaison carbone azote s'insère dans la liaison C-Ti pour former le titanacycle **B**. La cétone **C** correspondant à l'hydrolyse de l'azatitanacyclopentène est obtenue majoritairement si aucun acide de Lewis n'est ajouté. L'utilisation d'un excès de réactif de Grignard conduit à l'amine **D** correspondant formellement à une double addition de réactif de Grignard sur la fonction nitrile (Schéma 3-27).²⁶

²⁶ Bertus, P.; Szymoniak, J. Synlett, Account 2007, 9, 1346.

Des cyclopropylamines primaires ont pu être obtenues à partir de nitriles comportant des groupements alkyles cycliques, linéaires ou encombrés avec de bons rendements. L'utilisation de réactifs de Grignard de rang supérieur (R>Et) conduit aux cyclopropylamines 1,2-disubstituées avec des diastéréosélectivités modérées (Schéma 3-28).



Schéma 3-28

Lorsqu'un nitrile substitué en α par un hétéroatome est engagé dans la réaction, un effet de chélation avec un des métaux présents dans le milieu réactionnel (Mg ou Ti) induit la contraction de l'azatitanacyclopentène sans ajout d'acide de Lewis. Par exemple la cyclopropylamine issue du benzyloxyacétonitrile est obtenue avec un bon rendement de 74% avec ou sans acide de Lewis (Schéma 3-29).



Schéma 3-29

Ce protocole expérimental ne fonctionne pas avec les nitriles aromatiques ou les nitriles α,β insaturés, le produit majoritaire dans ces cas est le produit d'addition direct du réactif de Grignard. Un nouveau protocole expérimental faisant réagir le nitrile et le titanacyclopropane à basse température (-78°C) a donc été mis au point.²⁷

²⁷ Bertus, P.; Szymoniak, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 7133.



Pour déterminer la réactivité comparée des nitriles par rapport aux esters et aux amides, des expériences croisées ont été réalisées. Dans une première expérience, un mélange équimolaire d'un nitrile et d'un ester a été mis en réaction avec un équivalent de titanacyclopropane. Dans la seconde, le titanacyclopropane est mis en présence d'un équivalent de nitrile et d'un équivalent d'amide.²⁸ Les résultats sont présentés sur le schéma suivant :



Schéma 3-31

Ces expériences croisées montrent la très grande chimiosélectivité de cette réaction vis-à-vis de la fonction nitrile par rapport aux esters et aux amides. Cette chimiosélectivité remarquable permet de réaliser cette réaction avec des nitriles fonctionnalisés par des groupements esters, carbonates ou encore amides.^{29a} De plus en partant de cyanoesters (ou de cyanocarbonates), une réaction de cyclisation a lieu entre la cyclopropylamine formée et l'ester (le carbonate) lorsque deux ou trois carbones séparent les deux fonctions. De manière similaire aux nitriles comportant un hétéroatome en α , cette réaction a lieu sans ajout d'acide de Lewis supplémentaire (Schéma 3-32).

²⁸ (a) Bertus, P.; Szymoniak, J. Synlett **2003**, 265.



Alors que la cyclopropanation des nitriles nécessite une quantité stoechiométrique de tétraisopropoxytitane, la synthèse de lactames azaspiraniques peut être réalisée en utilisant une quantité catalytique en titane (Schéma 3-33).²⁹





Pour expliquer la possibilité d'utiliser une quantité catalytique de $Ti(Oi-Pr)_4$ et le fait de ne pas avoir à ajouter un acide de Lewis supplémentaire, le cycle catalytique suivant a été proposé :

²⁹ Laroche, C; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 3482.



Le titanacyclopropane **A**, formé par addition de deux équivalents de EtMgBr sur Ti(O*i*-Pr)₄, réagit de manière chimiosélective sur la fonction nitrile de **B** pour former l'azatitanacyclopentène **C**. La contraction de cycle a lieu ensuite en présence des sels de magnésium pour former la cyclopropylamine dimétallée **D**, cette réaction étant équilibrée. La lactamisation irréversible en **E** qui s'ensuit déplace l'équilibre vers la formation de la cyclopropylamine. L'addition de deux équivalents d'EtMgBr sur **E** complète le cycle catalytique, en formant le produit final et en régénérant le titanacyclopropane (Schéma 3-34).

Différents lactames ont pu être obtenus en utilisant ces conditions catalytiques, conduisant à des cycles à 5 ou à 6 chaînons, pouvant également porter une substitution sur le motif cyclopropane (Schéma 3-35).



Des cyanocarbonates ont pu également être engagés dans cette réaction catalytique en titane. Dans ce cas, deux produits peuvent être envisagés, qui dépendent du chemin réactionnel suivi par l'intermédiaire **A** (voie (i) ou voie (ii), Schéma 3-36).



Schéma 3-36

Ainsi le cyanométhylcarbonate d'éthyle conduit à un mélange de l'oxazolidinone C et de l'alcool **B**. La sélectivité de la réaction peut être contrôlée par la modification du cyanocarbonate (Schéma 3-36).

Ainsi, cette réaction permet l'accès en très peu d'étapes au Boc-ACC en utilisant des quantités catalytiques de tétraisopropoxytitane et à partir de réactifs commerciaux (Schéma 3-37).



II. Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle

Le but de ces travaux est de développer une nouvelle synthèse de cyclopropylamines, si possible de manière diastéréosélective, en utilisant les travaux déjà réalisés au sein du laboratoire. Dans cette partie, nous allons présenter les différentes stratégies mises en œuvre pour la substitution du cyclopropane, puis la stratégie que nous avons adoptée.

II.1. Présentation de la stratégie

Deux stratégies sont envisageables pour introduire une substitution lors de la cyclopropanation des fonctions trivalentes (Schéma 3-38) :

- ✓ La première implique un échange du ligand avant qu'il ne réagisse avec le dérivé d'acide (i).
- ✓ La seconde consiste à préparer le titanacyclopropane par l'utilisation de réactifs de Grignard fonctionnalisés (ii).



Schéma 3-38

II.1.1. Utilisation d'un réactif de Grignard fonctionnalisé

Cette stratégie a été utilisée pour les esters, les nitriles et les amides, conduisant à des résultats contrastés.

II.1.1.1. <u>Réactions avec des substrats de type ester</u>

Cette stratégie fonctionne particulièrement bien avec les esters comme nous avons pu le voir dans l'introduction. En effet la réaction est hautement diastéréosélective et permet donc d'obtenir des cyclopropanols 1,2-disubstitués avec de bons rendements, y compris en version catalytique et en version énantiosélective (Schéma 3-19).

Cha et son équipe ont mis à profit cette méthodologie dans le cadre d'une réaction *tandem* de cyclopropanation d'esters α , β -insaturés suivie d'une réaction d'oxy-Cope conduisant à la formation de carbocycles à 7 chainons (Schéma 3-39).³⁰



Schéma 3-39

II.1.1.2. <u>Réaction avec les amides et les nitriles</u>

La réaction de magnésiens de rang supérieur à EtMgX conduit aux cyclopropylamines 1,2disubstituées avec de bons rendements mais avec une faible diastéréosélectivité (Schéma 3-40).

³⁰ Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9919.

Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés





Selon cette stratégie, l'équipe de de Meijere accède à des précurseurs d'acides aminés à partir d'organomagnésiens et d'amides fonctionnalisés.³¹ L'application de cette méthodologie à la synthèse d'acides aminés sera détaillée dans la troisième partie de ce chapitre (Schéma 3-41).





II.1.2. Cyclopropanation par voie indirecte : échange de ligand préalable

Nous avons vu que les complexes oléfiniques du titane (II) peuvent être perçus à la fois comme des titanacyclopropanes ou des complexes de type π . Cette dichotomie a permis d'envisager la synthèse de cyclopropylamines 1,2-disubstituées en ayant préalablement effectué un échange de ligand (Schéma 3-42).





³¹ Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 2000, 17, 3235.

Ce type d'échange de ligands a été décrit pour la première fois par l'équipe de Kulinkovich.³² Le méthyl-2-phénylcyclopropanol a ainsi pu être synthétisé à partir d'acétate d'éthyle, de styrène, de Ti(Oi-Pr)₄ et de bromure d'éthylmagnésium (Schéma 3-43).

Ti(O*i*-Pr)₄ + 2 EtMgBr



Schéma 3-43

Cette réaction ne s'est avérée efficace qu'avec le styrène. L'utilisation de l'heptène ou encore de l' α -méthylstyrène ne conduit pas aux cyclopropanols désirés.

Par la suite, cette méthodologie a été grandement améliorée par l'utilisation d'autres organomagnésiens que les halogénures d'éthylmagnésium. On peut distinguer deux types de réactions impliquées dans le développement de cette méthodologie. La première concerne des réactions intermoléculaires. Le second type correspond à la mise au point de réactions intramoléculaires impliquant des substrats possédant à la fois une fonction trivalente et une fonction alcène.

Deux points importants sont à considérer pour réaliser un échange de ligand efficace :

- Remplacer l'halogénure d'éthylmagnésium par un organomagnésien qui conduit à un échange plus efficace.
- ✓ Préformer le titanacyclopropane avant sa mise en réaction avec la fonction trivalente.

³² Kulinkovich, O. G.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. Mendeleev Commun. 1993, 230.

II.1.2.1. Cas des fonctions trivalentes insaturées : réactions intermoléculaires

Lors de ces réactions, une force motrice est nécessaire pour déplacer l'équilibre de la réaction. Ainsi, pour réaliser une réaction d'échange de ligand efficace, l'utilisation de réactifs de Grignard cycliques a été imaginée pour la première fois par l'équipe de Kulinkovich et testé dans le cadre d'un échange de ligand avec le styrène (Schéma 3-44).³³



Schéma 3-44

L'utilisation d'un organomagnésien cyclique génère initialement un titanacyclopropane disubstitué. Lorsque l'échange de ligand a lieu, un titanacylopropane monosubstitué est obtenu accompagné d'une oléfine cyclique, plus stable qu'une oléfine monosubstituée. La tension de cycle est également plus importante dans le cas d'un titanacyclopropane bicyclique. Cette stratégie offre donc une force motrice pour tous les alcènes monosubstitués.

Une solution commerciale de c-C₆H₁₁MgCl a alors été testée par l'équipe de Cha avec des substrats plus élaborés et a permis de généraliser cette méthodologie d'échange de ligands (Schéma 3-45).³⁴

³³ Epstein, O. L.; Savchenko, A. I.; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5935.

³⁴ (a) Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 4198; (b) Cho, S. Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. J. Org. Chem. **1997**, 62, 8235.

Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés



Schéma 3-45

La diastéréosélectivité est totale en faveur du composé de configuration relative *trans*. La méthode est compatible avec des alcènes comportant d'autres groupements fonctionnels. Ainsi cet échange est sélectif dans le cas d'un diène, d'un composé bromé ou encore comportant un alcool silylé.

Cette méthodologie a ensuite été appliquée avec succès aux N,N-dialkylamides notamment dans le cadre de la synthèse d'un précurseur important de l'antibiotique trovafloxacin (Schéma 3-46).³⁵



Schéma 3-46

Cette pyrrolidine est obtenue rapidement en utilisant la méthodologie d'échange de ligand dans la cyclopropanation des amides. Cette stratégie nécessite un échange de ligand préalable avec un alcène de type dihydropyrrole (Schéma 3-47).³⁶

³⁵ (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; (d) Vilsmaier, E.; Goerz, T. *Synthesis* 1998, 739; (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.

³⁶ 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.



Ce protocole a ensuite été appliqué à la synthèse de nombreuses cyclopropylamines issues du couplage entre un alcène et un amide tertiaire.³⁷

L'utilisation du vinyltributylstannane³⁸ a, quant à lui, permis d'obtenir des cyclopropylamines avec de très bonnes diastéréosélectivités. Ces cyclopropylamines ont ensuite pu être fonctionnalisées après transmétallation par du *n*-BuLi, suivi de l'ajout d'un électrophile (Schéma 3-48).³⁹



Schéma 3-48

Appliquée aux nitriles, la méthodologie d'échange de ligand en intermoléculaire ne fonctionne pas, ceci quelque soit le réactif de Grignard utilisé. Lorsque la réaction est conduite dans les mêmes conditions que celles exposées précédemment, seule la cyclopropylamine issue du réactif de Grignard est obtenue. Une des explications est que l'insertion du nitrile est plus rapide que l'échange avec l'alcène externe.

Pour contourner ce problème, un échange de ligand préalable à l'addition du nitrile a été réalisé. En effet (i-PrO)₂Ti(i-Pr)₂, généré à partir de tétraisopropoxytitane en présence de bromure d'isopropylmagnésium est connu pour β -fragmenter à -60°C,⁴⁰ et permet donc d'envisager un échange de ligand, prélablement à l'addition du nitrile. Malheureusement, la

³⁷ (a) Gensini, M.; Kozhuchkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *8*, 2499; (b) Gensini, M.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 785; (c) Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593.

³⁸ (a) Cho, S. Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *62*, 8235; (b) Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631.

³⁹ Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. Synlett, **2006**, 3163.

⁴⁰ Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1511.

cyclopropylamine désirée n'est obtenue qu'avec de faibles rendements, suggérant un échange de ligand partiel (Schéma 3-49).



Schéma 3-49

II.1.2.2. Cas des fonctions trivalentes insaturées : réaction intramoléculaire

Les équipes de Cha⁴¹ et Sato⁴² ont cherché indépendamment à améliorer la méthodologie proposée par Kulinkovich. Ainsi parallèlement à ces réactions intermoléculaires, une réaction intramoléculaire a été développée en utilisant des esters insaturés.

L'équipe de Cha a testé la possibilité d'utiliser un réactif de Grignard conduisant à un titanacyclopropane plus encombré que celui obtenu à partir d'halogénure d'éthylmagnésium dans une version intramoléculaire de la réaction de Kulinkovitch (Schéma 3-50).



Schéma 3-50

Le bromure de *n*-butylmagnésium réagit avec le tétraisopropoxytitane pour former le titanacyclopropane **A** dit « parent ». Celui-ci réagit avec la double liaison du substrat *via* une

⁴¹ Lee, J.; Kim, H. J.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4198.

⁴² (a) Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 6079; (b) Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *11*, 1849.

réaction d'échange de ligand pour former un nouveau titanacyclopropane qui réagit en intramoléculaire avec l'ester selon une réaction de Kulinkovich conduisant aux composés bicycliques correspondants.

Sato et son groupe ont pour leur part utilisé le bromure d'isopropylmagnésium pour réaliser l'échange de ligand. Comme nous l'avons vu, cet organomagnésien présente la particularité de former un titanacyclopropane à très basse température (environ -60°C). Cette particularité s'avère être un avantage puisqu'elle permet d'augmenter la durée de vie du titanacycle et ainsi favoriser l'échange de ligand (Schéma 3-51).



Schéma 3-51

Les résultats sont similaires à ceux obtenus par l'équipe de Cha, les cyclopropanols peuvent être formés avec un bon rendement s'ils conduisent à des cyclopentanes ou des cyclohexanes. Les esters utilisés par Sato possèdent un groupement benzyle en α de la fonction ester. On observe des excès diastéréoisomériques médiocres pour la formation du cyclopentane (*cis/trans*, 1/2) comparés à ceux observés pour le cyclohexane (*cis/trans*, 1/9).

Cette stratégie s'avère être très générale et a pu être transposée aux amides.⁴³ Dans ce cas, les meilleurs résultats sont obtenus avec le chlorure de cyclohexylmagnésium (Schéma 3-52).



⁴³ (a) Lee, J.; Cha, J. K. J. Org. Chem. **1997**, 62, 1584; (b) U, J. S.; Lee, J.; Cha, J. K. Tetrahedron. Lett. **1997**, 38, 5233.

L'échange de ligand a été également testé pour le couplage intramoléculaire de nitriles ω insaturés.⁴⁴ Les titanacyclopropanes issus du bromure de *n*-butylmagnésium, du bromure d'isopropylmagnésium et du bromure de cyclopentylmagnésium ne conduisent pas au bicycle désiré. Dans ces cas, les cyclopropylamines obtenues sont issues directement de ces magnésiens. Ce n'est qu'en utilisant le chlorure de cyclohexylmagnésium que les produits attendus sont obtenus (Schéma 3-53).



Schéma 3-53

La cyclisation a lieu également sans ajout de BF₃.OEt₂, ceci ayant déjà été observé dans le cas des nitriles comportant un bras chélatant en α .

Une procédure un peu différente pour la préparation de cyclopropylamines bicycliques à partir de nitriles a également été décrite. Elle utilise $MeTi(OiPr)_3$ dans le THF à la place de $Ti(OiPr)_4$ dans l'éther diéthylique et nécessite l'utilisation d'iodure de lithium en tant qu'additif.⁴⁵ Cette méthode est limitée à la synthèse de bicycles à 5 chaînons avec des rendements n'excédant pas 50% (Schéma 3-54).



Schéma 3-54

II.1.3. Echange de ligand intramoléculaire : utilisation d'alcools homoallyliques

La préparation de titanacyclopropanes à partir d'alcènes *via* un échange de ligand a permis d'étendre considérablement les réactions de cyclopropanation des fonctions trivalentes. Les réactions de Kulinkovich ou de de Meijere ont ainsi pu être réalisée en intramoléculaire ou en

⁴⁴ Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2499.

⁴⁵ Gensini, M.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499.

intermoléculaire et une grande variété de cyclopropanols et de cyclopropylamines tertiaires ont ainsi pu être obtenus.

Concernant les nitriles, alors que des cyclopropylamines ont pu être obtenues avec de bons rendements *via* un échange de ligand à partir de nitriles ω -insaturés, la version intermoléculaire n'a pas conduit à des résultats positifs. Une explication déjà évoquée pourrait être la forte affinité des espèces de type Ti(II) pour la fonction nitrile.

Une solution pour forcer l'échange serait de rapprocher les 2 partenaires en liant l'alcène au titane préalablement à l'échange de ligand. Ainsi cet échange de ligand serait favorable du point de vue entropique (Schéma 3-55). Le lien pourrait être effectué *via* une liaison Ti-O, ainsi un accès direct aux cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle pourrait être mis en œuvre.



Schéma 3-55

Grâce à la préparation de dérivés du titane de type 3-butènoxytitane, des résultats spectaculaires ont déjà été obtenus dans la cyclopropanation des esters.⁴⁶

Dans ce système, le complexe de titane est formé par déplacement d'un groupement isopropoxyle par un alcool homoallylique ayant un point d'ébullition plus élevé (Schéma 3-56).

⁴⁶ (a) Shevchuk, T. A.; Kulinkovich, O. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1124. (b) Quan, L. G.; Kim, S.-H.; Lee, J. C.; Cha, J. K. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2002**, *41*, 2160.

Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés





Cette espèce peut évoluer vers le titanacyclopropane par traitement par le chlorure de cyclopentylmagnésium, lequel favorise l'échange comme nous l'avons vu précédemment. L'étape de cyclopropanation proprement dite impliquant ce titanacyclopropane intervient par ajout de l'ester.



Schéma 3-57

Les cyclopropanols correspondants sont obtenus avec de bons rendements et avec une diastéréosélectivité 1,3 de moyenne à bonne, la configuration relative du cyclopropane étant systématiquement *cis*.

Le but de notre étude est donc de transposer cette méthodologie aux nitriles pour accéder à des cyclopropylamines diastéréoisomériquement pures et fonctionnalisables. Dans un premier temps, nous présenterons donc l'étude sur les conditions opératoires, suivie d'une étude méthodologique sur différents nitriles et enfin l'extension aux cyanoesters.

II.2. Résultats expérimentaux

II.2.1. Etude préliminaire

Dans l'optique d'appliquer cette méthodologie prometteuse aux nitriles, il nous a semblé judicieux de modifier quelque peu le protocole expérimental décrit par l'équipe de Cha. En effet, l'utilisation de MeTi(Oi-Pr)₃ nous permettrait de préparer en une étape le complexe de titane . De plus, il permettrait d'utiliser l'alcool homoallylique simple, ce qui est difficile par la méthode de Cha, qui fait intervenir un déplacement par évaporation.



Le MeTi(O*i*-Pr)₃ est un réactif de titane très utilisé dans les réactions de cyclopropanations, il permet en effet dans la plupart des cas de faire l'économie d'un équivalent de réactif de Grignard et de réaliser une β -fragmentation efficace.³⁶ C'est de plus un réactif relativement simple à synthétiser et qui se conserve au réfrigérateur pendant plusieurs semaines sous forme d'une huile jaune dorée.

Il se synthétise à partir d'un mélange de $\frac{3}{4}$ de Ti(O*i*-Pr)₄ et d' $\frac{1}{4}$ de TiCl₄ conduisant à la formation de ClTi(O*i*-Pr)₃. Un équivalent de MeLi est ensuite ajouté à ce complexe qui conduit par transmétallation au MeTi(O*i*-Pr)₃ obtenu sous sa forme exploitable après distillation sous pression réduite (Schéma 3-59).⁴⁷



Schéma 3-59

Le dérivé de 3-butènoxytitane est obtenu en mettant en présence un équivalent de $MeTi(Oi-Pr)_3$ et un équivalent d'alcool dans le THF à température ambiante. L'obtention du complexe a été caractérisée par RMN du ¹H et ¹³C.

Nous avons essayé d'engager ce complexe à -78°C avec le bromure d'isopropylmagnésium, puis de remonter la température progressivement. Comme nous l'avons vu précédemment, vers -60°C, le diisopropyltitane est connu pour β -fragmenter et l'échange de ligand devient envisageable. Cependant dans ces conditions, aucune trace de cyclopropylamine n'est détectée dans le milieu réactionnel (Schéma 3-60).

⁴⁷ Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Xenderoth, R.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421.

Synthèse diastéréosélective de cyclopropylamines substituées. Application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés



Schéma 3-60

Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'un organomagnésien cyclique commercial : le chlorure de cyclohexylmagnésium. Ainsi, le complexe **1** a été mis en réaction avec deux équivalents de chlorure de cyclohexylmagnésium et un équivalent de cyanure de benzyle. Dans ces conditions la cyclopropylamine désirée est obtenue avec un rendement moyen de 35% et un rapport de diastéréoisomères *cis/trans* supérieur à 9/1 (Schéma 3-61), la stéréochimie relative du cyclopropane ayant été confirmée par des expériences qui seront présentées par la suite.





Contrairement à la cyclopropanation simple des nitriles, l'ajout de $BF_3.OEt_2$ ne modifie pas le rendement et le diminue même un peu (32% *vs* 35%). Cette première expérience indique une bonne diastéréosélectivité 1,2.

Par la suite, nous avons essayé d'engager un alcool homoallylique substitué en α par un groupement tolyle pour étudier la diastéréosélectivité 1,3 de la réaction avec le même substrat, le cyanure de benzyle.



Dans ce cas, la cyclopropylamine est obtenue avec un rendement médiocre de 28% et une diastéréosélectivité 1,3 nulle.

Cette étude préliminaire nous a conforté dans notre choix du MeTi(O*i*-Pr)₃ pour synthétiser l'intermédiaire **1**. De plus, celui-ci nous a effectivement permis d'utiliser l'alcool homoallylique simple qui conduit à la formation de cyclopropylamines hautement fonctionnalisables. Il est à noter que la diastéréosélectivité 1,3 est faible, ce qui est une différence notable avec le travail effectué par Cha sur les esters.

II.2.2. Généralisation de la méthode aux nitriles simples

Dans ce chapitre, l'expression « nitrile simple » se réfère aux nitriles ne comportant pas d'autres fonctions pouvant subir la réaction de cyclopropanation via la chimie du titane (ex : amides, esters). Après ces premiers essais encourageants, nous avons donc optimisé les conditions de la réaction pour augmenter les rendements.

Les conditions réactionnelles optimales pour cette réaction sont les suivantes :

- ✓ Solution du nitrile à une concentration de 0.1 mmol/mL dans le THF.
- ✓ 1.2 équivalents d'alcool homoallylique.
- ✓ 1.2 équivalents de MeTi(O*i*-Pr)_{3.}
- ✓ 2.4 équivalents de c-C₆H₁₁MgCl.

Les rendements obtenus sont légèrement meilleurs dans le THF par rapport à ceux obtenus dans l'éther diéthylique sans modification notable de la diastéréosélectivité.

Ces conditions réactionnelles ont donc été ensuite appliquées à différents nitriles (Tableau 3-1). Nous nous sommes focalisés dans cette étude sur l'utilisation de l'alcool homoallylique simple. Comme nous l'avons souligné précédemment, le protocole développé pour la cyclopropanation d'esters ne permet pas l'utilisation de cet alcool homoallylique.



Entrée	R'	R	Rapport	Produit (Rdt %)
			diastéréoisomérique	
1	Н	Bn	>95/5 ^a	2a (45%)
2	Н	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	5/1 ^a	2b (48%)
3	Н	<i>t</i> -Bu	>95/5 ^a	2c (44%)
4	Н	BnOCH ₂	>95/5ª	2d (51%)
5	Н	Ph	7/1 ^a	2e (42%)
6	Н	2-furyle	>95/5ª	2f (38%)
7	Н	2-BrBn	>95/5ª	2g (36%)
8	<i>p</i> -Tol	Bn	1/1 ^b	2h (40%)

^a Diastéréosélectivité 1,2

^b Diastéréosélectivité 1,3

Tableau 3-1

Ces cyclopropylamines sont facilement purifiables par chromatographie sur colonne de silice. Elles sont obtenues généralement avec des rendements modérés et une diastéréosélectivité 1,2 au niveau du cyclopropane bonne (entrées 2 et 5) à excellente (entrées 1, 3, 4, 6, 7), la diastéréosélectivité 1,3 demeurant faible (entrées 8).

La réaction est générale, des nitriles comportant un groupement aliphatique (entrées 1-3), un hétéroatome (entrée 4), un cycle aromatique (entrées 5 et 7) ou encore hétéroaromatique (entrée 6) permettent d'obtenir la cyclopropylamine correspondante. Il est à noter que le produit d'hydrolyse du bicycle intermédiaire est systématiquement obtenu à hauteur de 15-20%.



L'intérêt synthétique de la méthode a pu être directement mis en valeur par la synthèse en peu d'étapes de l'analogue cyclopropané de l'acide glutamique (Schéma 3-65). Cette synthèse nous a également permis d'attribuer sans ambiguïté la stéréochimie 1,2 *cis* du cyclopropane par comparaison avec la littérature.⁴⁸





Cette synthèse est réalisée à partir du composé 2d. Elle commence par une étape de protection de la fonction amine par un groupement Boc formant le carbamate 3 suivie de la déprotection de l'alcool par hydrogénolyse. Le diol 4 obtenu est ensuite oxydé en diacide par du permanaganate de potassium, l'acide obtenu est estérifié par TMSCHN₂, avec un rendement global de 60% à partir du diol 2d.

Après cette étude sur des nitriles « simples », nous avons voulu étendre cette réaction aux cyanoesters, précurseurs de lactames.

II.2.3. Extension aux cyanoesters

Comme nous l'avons vu précédemment, les cyanoesters réagissent en présence de $Ti(Oi-Pr)_4$ et d'un réactif de Grignard *via* une cyclisation intramoléculaire pour conduire à la formation de lactames spirocyclopropanes.^{29b}





Schéma 3-66

Nous avons donc voulu appliquer nos conditions réactionnelles à ce type de substrats afin de synthétiser des analogues de GABA comportant le fragment spirocyclopropane. Lorsque l'on applique les conditions expérimentales définies précédemment au cyanopropanoate d'éthyle en présence de but-3-èn-1-ol, le lactame spirocyclopropane est obtenu avec un rendement modéré de 44% et une bonne diastéréosélectivité de 9/1 (Schéma 3-67).

⁴⁸ Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 2000, 18, 3235.


Schéma 3-67

Ce type de substrat est donc compatible avec les conditions réactionnelles. Les composés obtenus sont de plus aisément fonctionnalisables. Nous avons donc ensuite appliqué ces conditions réactionnelles à d'autres cyanoesters, ainsi qu'à d'autres alcools homoallyliques. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :



Entrée	R'	n	r.d.	Produit (rdt %)
1	Н	1	9/1ª	6a (44%)
2	Me	1	2.2/1 ^b	6b (62%)
3	<i>i</i> -Pr	1	3/1 ^b	6c (61%)
4	<i>p</i> -Tol	1	1/1 ^b	6d (68%)
5	o-anisyl	1	2/1 ^b	6e (63%)
6	CH ₂ OBn	1	3/1 ^b	6f (51%)
7	Н	2	>95/5ª	6g (29%)
8	<i>p</i> -Tol	2	1/1 ^b	6h (47%)

Schéma 3-68

^a Diastéréosélectivité 1,2

^b Diastéréosélectivité 1,3

Tableau 3-2

En termes de rendement, les résultats sont sensiblement meilleurs que ceux obtenus avec des nitriles simples. Comme pour les nitriles simples, les diastéréosélectivités 1,2 sont excellentes et les diastéréosélectivités 1,3 sont faibles ou nulles. Des alcools homoallyliques comportants des groupements alkyles (entrées 2 et 3), avec un hétéroélément (entrée 6) ou encore un groupement aromatique (entrée 4 et 5) conduisent aux cyclopropylamines désirées avec des

rendements de moyens à bons. L'utilisation d'un cyanoester homologué d'un carbone permet d'obtenir le cycle à 6 chaînons, ceci avec une diastéréosélectivité 1,2 excellente mais avec une chute rendement (entrées 7 et 8).

En revanche, certains dérivés de cyanoesters n'ont pas permis d'obtenir les cyclopropylamines attendues. Aucun cyclopropane n'est observé dans le cas du cyanoester aromatique **A** ou du cyanocarbonate **B**, ceci pourrait être dû à une réactivité différente de la fonction nitrile dans ces cas (Schéma 3-69).



Schéma 3-69

La stéréochimie 1,2 *cis* des produits obtenus dans le cas des cyanoesters a pu être déterminée par formation du mésylate correspondant puis cyclisation sous forme d'analogues tricycliques de pyrrolizidinones (Schéma 3-70). Ces composés ont de plus été peu décrits dans la littérature et constituent une famille de composés potentiellement intéressants.⁴⁹



Schéma 3-70

⁴⁹ (a) Hanessian, S.; Buckle, R.; Bayrakdaran, M. J. Org. Chem. **2002**, 67, 3387; (b) Beak, P.; Wu, S.; Yum, E. K.; Jun, Y. M. J. Org. Chem. **1994**, 59, 276.

Cette expérience confirme la stéréochimie *cis* du motif cyclopropane. Seul le diastéréoisomère majoritaire conduit à la formation du composé tricyclique. Le second diastéréoisomère est inerte et est récupéré sous forme de mésylate.

II.2.4. Discussion et conclusion

Cette méthodologie nous a donc permis de synthétiser des cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle. Cette cyclisation procède sans activation par un acide de Lewis, ce qui avait déjà été observé dans le cas des nitriles ω -insaturés. Dans ces cas la structure bicyclique de l'intermédiaire doit permettre une contraction de cycle plus facile.

Les rendements pour ces réactions vont de modérés à bons, deux explications principales pouvant expliquer ces rendements modérés:

- ✓ La non-contraction de cycle de l'intermédiaire azatitanacycle qui conduit à l'hémiacétal précédemment cité (§.II.2, Schéma 3-64) L'équipe de Cha a utilisé une très grande quantité d'acide de Lewis (6 équivalents) pour pouvoir augmenter significativement les rendements.⁵⁰ Pour notre part, l'ajout de BF₃.OEt₂ n'a pas permis de diminuer la proportion de ce sous-produit.
- ✓ La méthodologie de formation du complexe de titane 1 conduit statistiquement à la formation d'une quantité non négligeable d'un complexe de titane correspondant à l'addition de 2 équivalents de *c*-C₆H₁₁MgCl sur Ti(O*i*-Pr)₄ par élimination de l'alcool homoallylique en lieu et place du groupement isopropoxyle (Schéma 3-71).

⁵⁰ Bobrov, D. N.; Kim, K.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4089.





Cette étude nous a montré que les cyclopropylamines étaient obtenues avec d'excellentes diatéréosélectivités, celles-ci pouvant s'expliquer par la structure bicyclique rigide de l'intermédiaire **B** qui permet une meilleure discrimination des 2 faces de l'imine intermédiaire (Schéma 3-72).



Schéma 3-72

En conclusion, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse de cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle. Les rendements sont modérés mais la réaction permet d'accéder diastéréosélectivement à des composés fonctionnalisables (Schéma 3-73).





Parmi les produits obtenus lors de cette étude, le composé **2d** apparaît comme une plateforme intéressante pour la synthèse d'ACCs, la cyclopropylamine issue du benzyloxyacétonitrile qui est de plus obtenue sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 3-74).



Schéma 3-74

III. Synthèse diastéréosélective d'analogues contraints d'acides aminés

III.1. Cadre de l'étude

Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Pr. Karoyan de l'université Pierre et Marie Curie ainsi que dans la continuité de l'étude précédente initiée par Philippe Bertus, actuellement professeur à l'université du Mans.

L'activité et la capacité des peptides à se lier de manière sélective à des récepteurs sont reliés à leur structure tridimensionnelle. Les peptides peuvent présenter plusieurs agencements. L'incorporation d'acides aminés contraints dans des peptides pourrait permettre:

- ✓ Une augmentation de la stabilité vis-à-vis de la dégradation protéolytique.
- ✓ Augmenter l'affinité d'une protéine ou d'un peptide pour un récepteur.

Le but de la collaboration entre ces différents laboratoires est notamment de synthétiser une librairie de pseudo tétrapeptides comportant des chimères de prolines et des ACCs et d'étudier leurs propriétés conformationnelles, notamment la formation de coudes β , en vue de futures applications thérapeutiques.



Schéma 3-75

Ainsi dans le cadre de cette étude, différentes cibles ont été définies comme étant potentiellement intéressantes (Schéma 3-76).



Schéma 3-76

Parmi ces composés, on peut citer la méthanoarginine et son homoanalogue, l'acide (Z)-2,3methanoglutamique et enfin la méthanolysine.

III.2. Rappel bibliographique sur la synthèse d'ACCs

III.2.1. Schéma général de synthèse des ACCs

Le schéma suivant résume les différentes stratégies qui ont été employées pour synthétiser les ACCs. Comme nous l'avons vu précédemment, de très nombreuses méthodes de synthèse d'ACCs ont été décrites, notamment dans le cadre de la synthèse de cyclopropylamines.





La difficulté dans la synthèse des ACCs demeure le contrôle de la diastéréosélectivité du cyclopropane. Les synthèses de ces ACCs dans la littérature peuvent être classées selon le dernier carbone ajouté pour former le cyclopropane (C-1, C-2, C-3). Ceci définit donc trois stratégies différentes de synthèse (I-III, Schéma 3-77) :

 ✓ Le carbone quaternaire (C-1) des ACCs peut être installé *via* une cyclopropanation d'alcène catalysée par les métaux de transition en partant d'un vinyldiazoacétate (voie **IIIb**).¹⁰ L'amine est ensuite introduite par clivage oxydant de la double liaison en acide, suivi d'un réarrangement de Curtius. Dans la lignée de la stratégie précédente, le corps de l'ACC a pu être construit en faisant une réaction métallo-catalysée entre un α -nitro- α -diazoester et une oléfine suivie de la réduction du groupement nitro (**IIIc**).⁵¹

- ✓ La dialkylation de dérivés de glycine (voie Ib) constitue également une méthode intéressante de synthèse de ces ACCs où le groupement amine et le groupement acide sont initialement présents sur le substrat de départ.⁵²
- ✓ La cycloaddition 1,3-dipolaire de diazométhane (route IIb)⁵³ et les réactions de type Simmons-Smith (routes IIa, IIc) sur les alcènes sont également des voies simples pour amener le groupement méthylène C-2 des ACCs.
- ✓ La formation du cyclopropane peut également être réalisée par addition d'ylures de soufre ou de dipôles sur des déhydroamino-acides (voies Ia).⁵⁴
- ✓ Enfin, de nombreuses synthèses d'ACCs ont été réalisées par formation des cyclopropylamines selon les variantes de la réaction de Kulinkovich (voie IIIa), travail que nous présentons dans cette partie.

III.2.2. Bibliographie des cibles envisagées.

Des synthèses des cibles définies dans le cadre de la collaboration ont été précédemment décrites dans la littérature. Trois stratégies ont été utilisées :

- Utilisation d'organomagnésiens fonctionnalisés dans la réaction de Kulinkovich-de Meijere de cyclopropanation des amides (voie IIIa).
- ✓ Formation du motif cyclopropane par cycloaddition de diazométhane (voie IIb).
- ✓ Formation du cyclopropane par alkylation d'un dérivé de type malonate, suivi d'un réarrangement de type Curtius ou Hofmann pour former l'amine (voie Ib).

⁵¹ Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468.

⁵² (a) Schoellkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K. O.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969; (b) Groth, U.; Halfbrodt, W.; Schoellkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 351; (c) Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaun, J. *Synlett* **1991**, 151.

⁵³ (a) Fernandez, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Fernandez- Alvarez, E.; Bernabe, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3101; (b) Alcaraz, C.; Fernandez, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Bernabe, M.; Foces-Foces, C.; Cano, F. H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12443; (c) Schumacher, M.; Miesch, L.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5393.

⁵⁴ (a) Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3235; (b) Williams, R. M.; Fegley, G. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6933; (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.

III.2.2.1. Via la réaction de Kulinkovich-De Meijere

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation d'organomagnésiens de rang supérieur au groupement éthyle permet d'introduire un substituant supplémentaire sur la cyclopropylamine. En utilisant un magnésien comportant un alcool protégé, l'équipe de de Meijere a ainsi pu réaliser une synthèse des deux diastéréoisomères de l'acide 2,3-méthanoglutamique (Schéma 3-78).³¹



Schéma 3-78

Dans cette synthèse, la principale difficulté réside dans le faible rendement et la faible diastéréosélectivité de l'étape de cyclopropanation.

III.2.2.2. Via cycloaddition de diazométhane

Plusieurs équipes ont utilisé cette stratégie pour réaliser la synthèse de l'acide 2,3-méthanoglutamique. La première à utiliser cette stratégie est l'équipe de Shiba dans le cadre de la synthèse totale de la carnosadine.⁵⁵ Dans cette synthèse, l'acide 2,3-méthanoglutamique constitue un intermédiaire, sans mention particulière de celui-ci (Schéma 3-79).

⁵⁵ Wakamiya, T.; Oda, Y.; Fujita, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2143.



Schéma 3-79

Par la suite la structure a pu être clairement établie par l'équipe de Stammer *via* la même voie de synthèse.⁵⁶ On peut noter qu'une synthèse très proche a été proposée simultanément par l'équipe de Slama.⁵⁷

Enfin cette stratégie, appliquée à un substrat optiquement actif, a permis d'obtenir pour la première fois l'acide 2,3-méthanoglutamique sous forme énantiopure (Schéma 3-80).⁵⁸



⁵⁶ (a) Elrod, E. F.; Holt, E. M.; Mapelli, C.; Stammer, C. H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 252; (b) Mapelli, C.; Elrod, E. F.; Holt, E. M.; Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4377.

⁵⁷ Slama, J. T.; Satsangi, R. K.; Simmons, A.; Lynch, V.; Bolger, R. E.; Suttie, J. J. Med. Chem. **1990**, *33*, 824.

⁵⁸ Jimenez, J. M.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3203.

III.2.2.3. Via alkylation de dérivés de malonates

Cette stratégie a surtout été développée par l'équipe de Burgess^{59,60} Cette stratégie permet d'obtenir des quantités importantes d'ACCs sous forme énantiopure. La synthèse démarre par la formation du motif cyclopropane par dialkylation d'un malonate (Schéma 3-81).





L'étape clé correspond à la cyclodialkylation d'un malonate en présence d'un époxyde optiquement actif ou d'un sulfate cyclique.⁶¹ A partir de cet intermédiaire, l'isomère *cis* de la 2,3-méthanoglutamine a pu être obtenue (Schéma 3-82).





La lactone **A** subit premièrement une aminolyse, puis après protection de l'alcool en acétyle, cet amide subit une dégradation d'Hoffman pour conduire à **B**. Cet intermédiaire est ensuite transformé en nitrile par substitution nucléophile du mésylate correspondant. L'aménagement

⁵⁹ Burgess, K.; Lim, D. Y. Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 7815.

⁶⁰ Lim, D.; Burgess, K. J. Org. Chem. 1997, 62, 9382.

⁶¹ Burgess, K.; Ho, K.-K.; Ke, C-Y. J. Org. Chem. 1993, 58, 3767.

des groupes protecteurs permet également d'accéder à l'isomère *trans* de la méthanoglutamine C (Schéma 3-83).





Les conditions de l'hydrolyse permettent d'obtenir sélectivement l'acide 2,3méthanoglutamique ou la 2,3-méthanoglutamine de configuration *trans* (Schéma 3-84).





Cette méthodologie a également pu être mise en œuvre à partir d'un diol obtenu à partir de l'acide L-malique. Ce diol, homologue d'un carbone par rapport à celui présenté ci-dessus, permet la synthèse d'un intermédiaire très intéressant pour la synthèse des ACCs (Schéma 3-85).



Schéma 3-85

Ainsi cet intermédiaire permet d'obtenir sous forme énantiopure l'acide 2,3méthanoglutamique, la 2,3-méthanolysine et la 2,3-méthanoarginine grâce à des aménagements de la chaîne latérale (Schéma 3-86).⁶⁵



Schéma 3-86

Enfin, récemment, une stratégie très proche a été utilisée pour la synthèse de l'isomère *trans* de l'acide 2,3-méthanoglutamique.⁶² Dans ce travail, une lactone issue de l'acide aspartique est intermédiairement formée (Schéma 3-87).

⁶² Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. Synthesis 2005, 1751.



Schéma 3-87

III.2.2.4. Bilan de l'étude bibliographique

La cycloaddition de diazométhane a permis les premières synthèses de l'acide 2,3méthanoglutamique, de configuration *cis*. L'application en version asymétrique a été réalisée à partir du pool chiral.

Une approche alternative à partir de diesters optiquement purs conduit après réarrangement de type Curtius, aux acides aminés. La voie de synthèse de ces substrats demeure assez longue.

La méthode utilisant la chimie du titane parait beaucoup plus directe, mais a l'inconvénient de produire un mélange de diastéréoisomères.

Grâce à ses différentes méthodes de nombreux ACCs ont pu être synthétisés sous forme optiquement pure, exceptée la 2,3-méthanolysine sous forme *cis* dont la synthèse n'a jamais été décrite. Les méthodes décrites sont généralement complexes et spécifiques des cibles visées. Le développement d'une méthode simple et générale de ces cibles apparaît donc comme précieux.

III.3. 2-Hydroxyéthylcyclopropylamines : plateforme pour la synthèse des ACCs

III.3.1. Optimisation de la synthèse du synthon « plateforme »

Comme nous l'avons vu précédemment, il se dégage de notre étude méthodologique un potentiel synthétique important, les substrats portant des fragments pouvant être transformés en fonction acide carboxylique apparaissent comme des substrats de choix pour la synthèse d'ACCs. Ainsi, des substrats précédemment synthétisés, le produit issu du benzyloxyacétonitrile **2d** apparaît comme le substrat permettant d'accéder à ces ACCs de la manière la plus directe.





Afin de disposer de quantités importantes (plusieurs grammes) de ces ACCs, il nous a fallu dans un premier temps optimiser la réaction de cyclopropanation du benzyloxyacétonitrile afin de la réaliser à plus grande échelle. Les quantités optimales correspondent à 20 mmol de benzyloxyacétonitrile dans les conditions décrites précédemment.



Schéma 3-89

Ainsi, en une seule étape à partir d'un substrat synthétisé à partir de réactifs peu coûteux (HCHO, NaCN, BnBr), nous avons accès à une quantité importante d'un substrat comportant toutes les fonctions chimiques nécessaires à l'élaboration des cibles que nous avons définies et ceci avec une diastéréosélectivité totale.

III.3.2. Synthèse des dérivés de type lysine et arginine

La formation de la fonction acide carboxylique nécessite une hydrogénolyse et une oxydation dans des conditions assez dures. Ces conditions semblent difficiles à appliquer dans le cas de substrats comportant au moins deux azotes protégés orthogonalement par des groupements protecteurs classiques utilisés en synthèse peptidique (Schéma 3-90).





En nous inspirant des synthèses décrites dans la littérature, il nous est apparu qu'un intermédiaire commun pouvait apparaître dans chacune des rétrosynthèses de ces produits (Schéma 3-91).



Schéma 3-91

Il nous est donc apparu plus commode de fonctionnaliser la chaîne latérale au dernier moment. Nous sommes partis sur une stratégie utilisant un Boc comme groupement protecteur de l'amine (Schéma 3-92).





La protection de **2d** par un groupement Boc conduit à **3**. La fonction alcool primaire est ensuite protégée sous forme d'acétyle pour former **8**. **8** est ensuite débenzylé pour conduire à l'alcool primaire **9** qui est oxydé en acide en utilisant une quantité catalytique d'oxyde de ruthénium en présence de NaIO₄. Cet acide n'est pas isolé et est immédiatement protégé sous forme d'ester méthylique **10**. Enfin l'alcool primaire de la chaîne latérale est libéré par transestérification du groupement acétyle, conduisant au composé **11** avec un excellent rendement global de 70%.

Ainsi, nous avons pu accéder directement à la 2,3-méthanoarginine **12** par guanidinylation de cet intermédiaire dans les conditions de Mitsunobu avec un rendement de 68% (Schéma 3-93).⁶³

⁶³ (a) Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M. J. Org. Chem. **1998**, *63*, 8432; (b) Gers, T.; Kunce, P.; Markowski, P.; Izdebski *Synthesis* **2004**, 37.





Pour accéder aux autres cibles comportant une fonction azotée sur la chaîne latérale, il nous a fallu homologuer la chaîne latérale d'un carbone. Ceci a pu être réalisé par substitution nucléophile du mésylate correspondant **11** par du cyanure de sodium pour conduire au nitrile **13** avec un très bon rendement de 86% (Schéma 3-94).





La 2,3-méthanolysine **14** peut ensuite être obtenue par réduction du nitrile en amine par du dihydrogène en présence de nickel de Raney. La protection de l'amine libre par du FmocCl en présence d'hydrogénocarbonate de sodium aqueux permet d'obtenir la 2,3-méthanolysine sous forme d'ester méthylique **15** avec un rendement de 88% Schéma 3-95).





Il est également possible de réaliser la séquence sans protéger la fonction acide carboxylique et ainsi accéder à des molécules pouvant être directement incorporées dans des peptides. Pour ce faire, nous avons réalisé la saponification préalable de l'ester méthylique **13** puis la séquence précédente a été reproduite. La 2,3-méthanolysine avec l'acide carboxylique libre est obtenue dans ce cas avec un rendement de 83% sur les trois étapes (Schéma 3-96).





Enfin la synthèse de l'homologue de la 2,3-méthanoarginine a pu être réalisée à partir de l'intermédiaire **14** en présence d'un réactif de guanidination et d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 3-97).





III.3.3. Synthèse de l'acide 2,3-méthanoglutamique sous forme orthogonalement protégée

Pour la synthèse de ce dérivé, nous ne pouvions pas partir de l'intermédiaire **11** décrit précédemment. En effet, celui-ci conduirait à l'acide 2,3-méthanoglutamique, certes orthogonalement protégé, mais difficilement exploitable en synthèse peptidique.



Les méthodes d'oxydation directe n'ont permis d'obtenir que de faibles rendements en acide et accompagné de nombreux sous-produits (Schéma 3-99).



Schéma 3-99

Il nous a fallu donc effectuer cette oxydation en deux temps en passant intermédiairement par l'aldéhyde correspondant.



Schéma 3-100

Ainsi l'oxydation de **4** en aldéhyde dans les conditions de Swern suivie de la sur-oxydation par l'hypochlorite de sodium⁶⁴ en milieu tamponné et puis piégeage par le diazométhane conduit à l'ester désiré **18** avec un rendement de 89% (Schéma 3-100).

Enfin, l'hydrogénolyse de **18** conduit à l'alcool **19** qui est finalement oxydé dans des conditions classiques pour donner l'acide (Z)-2,3-méthanoglutamique protégé de manière orthogonale, en 5 étapes à partir de **4** avec un rendement global de 84% (Schéma 3-101).





⁶⁴ Wenglowski, S.; Hegedus, L. S. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12468.

III.3.4. Synthèse d'un analogue contraint du GABA

La réaction de cyclopropanation des nitriles décrite précédemment permet également l'accès à des structures de type spirolactame, lorsqu'elle est réalisée à partir de cyanoesters. Ces spirolactames ouvrent une perspective vers la synthèse d'acides γ -aminés contraints (Schéma 3-102).



Schéma 3-102

Le substrat modèle est formé à partir de cyanopropanoate d'éthyle et d'alcool homoallylique dans les conditions décrites précédemment (Schéma 3-103).



Schéma 3-103

Les tentatives de réduction directe du lactame en pyrrolidine se sont soldées par des échecs, quel que soit l'agent réducteur utilisé (LiAlH₄, BH₃.Me₂S, NaBH₄/I₂). Dans chacun de ces cas, la pyrrolidine n'est obtenue qu'avec un faible rendement (<25 %). Nous avons donc décidé de protéger les fonctions chimiques présentes, l'alcool est protégé par un groupement silyle pour donner **21**. Cet amide **21** est ensuite protégé sous forme de Boc pour donner **22** (Schéma 3-104).





Dans ce cas, la pyrrolidine **23** est obtenue après réduction par le complexe diméthylsulfureborane dans le THF avec un rendement global de 78%, étapes de protection incluses.

Enfin, le produit final est obtenu après déprotection du silyle par le TBAF conduisant à l'alcool **24**. L'oxydation de la chaîne latérale en acide carboxylique *via* le passage intermédiaire par l'aldéhyde permet d'obtenir le produit désiré **25** avec un rendement global de 72% sur l'ensemble des 6 étapes (Schéma 3-105).



Schéma 3-105

IV. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons développé une nouvelle méthode diastéréosélective de synthèse de cyclopropylamines substituées par un groupement hydroxyéthyle (Schéma 3-106).



Schéma 3-106

Les rendements sont modérés mais la réaction permet d'accéder en une seule étape à des intermédiaires de synthèse très utiles. Des acides aminés contraints de type 2,3-méthano analogues ont pu être synthétisés en utilisant les produits issus de cette méthodologie. Ces molécules sont de plus accessibles en quantités importantes (plusieurs grammes, Schéma 3-107).





Par cette méthode, nous avons accès à des *cis*-ACCs, l'accès à ces mêmes composés sous forme *trans* est actuellement en cours d'étude dans l'équipe du professeur Bertus. En effet l'utilisation d'organomagnésiens fonctionnalisés conduit majoritairement à l'obtention de cyclopropylamines substituées en *trans* (Schéma 3-108).



Enfin, très récemment, le dérivé de type *cis*-2,3-méthanolysine a été incorporé dans un pseudo-tétrapeptide par l'équipe de P. Karoyan à Paris (VI), dans le cadre du projet ANR. Un groupement pivaloyle a été introduit en position N-terminale pour mimer la fonction carbonyle d'un acide aminé en position *i* du β -turn et un N-méthyl carboxamide a été introduit sur le C-terminal pour mimer le C α de l'acide aminé en position *i*+3.

Le pseudo-peptide a été obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères (D(i+1)-D(i+2)) et (D(i+1)-L(i+2)) qui ont été séparés par HPLC préparative. Les études de conformation de chacun des diastéréoisomères conduites dans le CD₃OD (¹H-RMN et ROESY) montrent des contacts NOE typiques de coudes β pour les deux pseudotétrapeptides et confirment la présence d'une liaison H entre le NHMe de l'amide et le carbonyle du groupement pivaloyle (Schéma 3-109).



Schéma 3-109

V. Partie expérimentale

Procédure générale de cyclopropanation des nitriles en présence de MeTi(O*i*-Pr)₄ et d'alcool homoallylique :

MeTi(O*i*-Pr)₃ (1.2 mmol, 0.29 mL, 1.2 éq.)) est ajouté à une solution du nitrile (1 mmol) et de l'alcool homoallylique (1.2 mmol, 1.2 éq.) dans le THF (10 mL) et la réaction est laissée sous agitation pendant 30 min. Une solution de chlorure de cyclohexylmagnésium (2.4 mmol, 1.2 mL, 2M dans Et₂O, 2.4 éq.)) est ajoutée goutte-à-goutte à cette solution et la solution est laissée sous agitation pendant 90 minutes. De l'eau (5 mL) puis de l'acétate d'éthyle (10 mL) sont successivement ajoutés au milieu réactionnel. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de AcOEt (3 fois 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Données spectrale du complexe de titane 1 :



¹**H RMN (250 MHz, C₆D₆)** $\delta = 1.46$ (d, J = 5.8 Hz, 18 H), 2.88 (sl, 2 H), 4.73 (m, 5 H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 6.09-6.25 (m, 1 H).

¹³C RMN (62.9 MHz, C₆D₆) δ = 27.0, 38.5, 74.7, 76.9, 116.5, 136.4.

(Z)-2-(2-amino-2-benzylcyclopropyl)éthanol 2a :



Huile jaune

Rendement: 45%

Rapport diastéréoisomérique : 95/5

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CD₃OD)** $\delta = 0.41$ (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 0.77 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1 H), 0.91-1.02 (m, 1 H), 1.62 (ddd, J = 14.0, 9.2, 5.8 Hz, 1 H), 1.68-1.90 (m, 1 H), 2.70 (dd, J = 18.0, 14.0 Hz, 2 H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.23-7.32 (m, 5 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CD₃OD) δ = 18.0, 22.9, 30.6, 37.6, 47.5, 61.9, 126.7, 128.7, 129.4, 139.3.

HRMS-ESI : m/z [M + H]⁺ calculée pour C₁₂H₁₈NO : 192.1322 ; trouvée : 192.1324.

(Z)-2-(2-amino-2-nonylcyclopropyl)éthanol 2b :



Huile incolore

Rendement : 48%

Rapport diastéréoisomérique : 5/1

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.29 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 0.52 (dd, *J* = 4.9, 9.0 Hz, 1 H), 0.64-0.75 (m, 1 H), 0.81-0.87 (m, 3H), 1.23 (sl, 12H), 1.35-1.38 (m, 4H), 1.62-1.92 (m, 2H), 2.71 (sl, 1 H), 2.70 (dd, *J* = 5.7, 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.2, 18.3, 22.8, 23.1, 26.0, 29.4, 29.68, 29.74, 29.77, 30.7, 32.0, 44.4, 61.9.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₁₄H₃₀NO : 228.2327 ; trouvée : 228.2319.

(Z)-2-(2-amino-2-*tert*-butylcyclopropyl)éthanol 2c :



Huile incolore Rendement : 44% Rapport diastéréoisomérique : >95/5

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 0.75 (dd, *J* = 5.3, 9.5 Hz, 1 H), 0.90 (s, 9H), 0.98-1.09 (m, 1 H), 1.71-1.99 (m, 2H), 2.73 (sl, 3H), 3.64 (dd, *J* = 5.8, 5.3 Hz, 2H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.9, 19.2, 26.5, 30.4, 33.9, 43.5, 62.3.

HRMS-ESI : m/z [M + H]⁺ calculée pour C₉H₁₉NO : 157.1522 ; trouvée : 157.1523.

(Z)-2-[2-Amino-2-(benzyloxyméthyl)cyclopropyl]éthanol 2d :



Huile orange

Rendement : 51%

Rapport diastéréoisomérique : >95/5

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.44$ (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 0.67 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1 H), 0.75–0.86 (m, 1 H), 1.68–1.96 (m, 2 H), 2.69 (sl, 3 H), 3.24 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.45 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 6.7, 5.3 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.25–7.38 (m, 5 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 16.3, 21.5, 30.0, 36.6, 62.0, 72.9, 79.0, 127.7, 127.8, 128.5, 138.3.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{13}H_{20}NO_2$: 222.1494 ; trouvée : 222.1490.

(Z)-2-(2-amino-2-phénylcyclopropyl)éthanol 2e :



Mousse jaune pâle Rendement : 42% Rapport diastéréoisomérique : 7/1

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.80-0.83 (m, 1 H), 1.16-1.26 (m, 2 H), 1.85-2.08 (m, 2 H), 2.67 (sl, 3 H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.16-7.34 (m, 5 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 21.2, 26.7, 31.0, 42.1, 126.0, 126.6, 129.0, 135.4.

HRMS-ESI : m/z [M + H]⁺ calculée pour C₁₁H₁₆NO : 178.1232 ; trouvée : 178.1237.

(Z)-2-(2-amino-2-(furan-2-yl)cyclopropyl)éthanol 2f :



Huile orange

Rendement : 38%

Rapport diastéréoisomérique : 95/5

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 85/15)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.57$ (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 1 H), 0.79 (m, 1 H), 1.11 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1 H), 1.19-1.26 (m, 2 H), 3.53-3.60 (m, 2 H), 4.80 (s, 3 H), 6.05-6.07 (m, 1 H), 6.20 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.20-7.21 (m, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 19.8, 25.0, 30.0, 34.7, 61.8, 102.8, 110.5, 140.9, 160.1.

HRMS-ESI : m/z [M + H]⁺ calculée pour C₉H₁₄NO₂ : 167.0965 ; trouvée : 167.0969.

(Z)-2-(2-(2-bromobenzyl)-2-aminocyclopropyl)éthanol 2g :



Huile jaune

Rendement : 38%

Rapport diastéréoisomérique : >95/5

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 85/15)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.48$ (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 0.80 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1 H), 0.95-1.06 (m, 1 H), 1.76-1.98 (m, 2 H), 2.46 (sl, 3 H), 2.90-3.04 (m, 2 H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 6.7, 5.1 Hz, 2 H), 7.05-7.15 (m, 1 H), 7.23-7.39 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 17.8, 23.3, 30.6, 37.2, 46.4, 62.2, 125.9, 127.9, 128.6, 131.2, 133.5, 138.8.

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₁₂H₁₇NOBr : 270.0494 ; trouvée : 270.0488.

(Z)-2-(2-amino-2-benzylcyclopropyl)-1-p-tolyléthanol 2h :



Huile incolore Rendement : 40% Rapport diastéréoisomérique : 1/1 (diastéréoisomérie 1,3) Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.09$ (t, J = 5.3 Hz, 0.5H, dia 1), 0.40 (d, J = 5.4 Hz, 0.5H, dia 2), 0.62-0.89 (m, 2H, dia 1 + dia 2), 1.56-1.98 (m, 2H, dia 1 + dia 2), 2.29 (sl, 6H, dia 1 + dia 2), 2.44-2.66 (m, 2H, dia 1 + dia 2), 4.51-4.60 (m, 1 H, dia 1 + dia 2), 6.98-7.22 (m, 9H, dia 1 + dia 2).

¹³**C RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ = 18.2 (dia 2), 20.0 (dia 1), 21.6 (dia 1 + dia 2), 30.2 (dia 1), 30.3 (dia 2), 37.6 (dia 2), 39.1 (dia 1), 47.5 (dia 1 + dia 2), 73.5 (dia 2), 74.7 (dia 1), 126.2 (dia 1 + dia 2), 127.0 (dia 1 + dia 2), 128.9 (dia 1 + dia 2), 129.3 (dia 2), 129.4 (dia 1), 129.7 (dia 2), 129.8 (dia 1), 137.2 (dia 1), 137.3 (dia 1), 139.3 (dia 1 + dia 2), 140.0 (dia 2), 140.1 (dia 1).

HRMS-ESI : m/z [M + H]⁺ calculée pour C₁₉H₂₄NO : 282.1858 ; trouvée : 282.1851.

(Z)-1-(2-Hydroxyéthyl)[2.4]4-azaspiroheptan-5-one 6a :



Pâte orangée Rendement : 44% Rapport diastéréoisomérique : 10/1 Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CD₃OD)** δ = 0.55 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 0.85 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1 H), 0.96 (m, 1 H), 1.61 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.36–2.61 (m, 3 H), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CD₃OD) δ = 15.8, 21.1, 31.6, 31.9, 32.8, 44.5, 62.6, 180.8.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₈H₁₃NNaO₂ : 178.0844 ; trouvée : 178.0843.

(Z)-1-(2-hydroxy-2-(2-méthyl)éthyl)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one 6b :



Huile jaune pâle

Rendement : 62%

Rapport diastéréoisomérique : 2/1 (diastéréoisomérie 1,3)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.28-0.37 (m, 1 H, majo + mino), 0.59-0.78 (m, 2H, majo + mino), 0.96-1.08 (m, 3H, majo + mino), 1.20--1.48 (m, 2H, majo + mino), 1.79-2.00 (m, 2H,

majo + mino), 2.23-2.30 (m, 2H, majo + mino), 3.58-3.71 (m, 1 H, majo + mino), 7.37 (sl, 0.33H, mino), 7.53 (sl, 0.66H, majo).

¹³**C RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ = 16.2 (mino), 16.6 (majo), 19.5 (mino), 19.6 (majo), 22.9 (majo), 23.1 (mino), 29.8 (mino), 30.5 (mino), 30.6 (majo), 31.3 (majo), 38.1 (mino), 39.9 (majo), 43.5 (mino), 43.6 (majo), 67.9 (majo + mino), 179.2 (mino) 179.3 (majo).

HRMS-ESI : $m/z [M+Na]^+$ calculée pour C₉H₁₅NO₂Na : 192.1001 ; trouvée : 192.1000.

(Z)-1-(2-hydroxy-2-(2-isopropyl)éthyl)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one 6c :



Huile jaune pâle Rendement : 61% Rapport diastéréoisomérique : 3/1 (diastéréoisomérie 1,3) Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.49$ (t, J = 6.0 Hz, 0.75H, majo), 0.61 (d, J = 6.1 Hz, 0.25H, mino), 0.78-0.98 (m, 7H, majo + mino), 1.26-1.76 (m, 4H, majo + mino), 1.97-2.32 (m, 3H, majo + mino), 2.44-2.66 (m, 2H, majo + mino), 2.38-2.54 (m, 2H, majo + mino), 3.38-3.47 (m, 1 H, majo + mino), 7.61 (sl, 0.25H, mino), 7.77 (sl, 0.75H, majo).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 16.0 (mino), 16.2 (majo), 17.2 (majo), 17.4 (mino), 18.9 (mino), 19.2 (majo), 19.9 (mino), 20.5 (majo), 30.5 (mino), 30.7 (majo), 31.3 (majo + mino), 33.2 (mino), 33.5 (majo + mino), 34.2 (majo), 43.0 (mino), 43.8 (majo), 76.8 (majo + mino), 179.0 (mino), 179.3 (majo).

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{11}H_{20}NO_2$: 198.1494 ; trouvée : 198.1498.

(Z)-1-(2-hydroxy-2-(2-*p*-tolyl)éthyl)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one 6d :



Solide jaune Rendement : 68% Rapport diastéréoisomérique : 1/1 (diastéréoisomérie 1,3) Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.38 (m, 0.5H, dia 1), 0.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.5H, dia 2), 1.09-1.43 (m, 3H, dia 1 + dia 2), 1.52-1.67 (m, 5H, dia 1 + dia 2), 2.33 (sl, 3H, dia 1 + dia 2), 2.99-3.08 (m, 1 H, dia 1 + dia 2), 4.46-4.60 (m, 1 H, dia 1 + dia 2).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 18.6 (dia 2), 18.7 (dia1), 21.5 (dia 2), 22.2 (dia 1), 31.3 (dia 1 + dia 2), 32.8 (dia 2), 32.9 (dia 1), 37.1 (dia 2), 37.7 (dia 1), 39.4 (dia 2), 39.7 (dia 1), 75.1 (dia 1), 75.2 (dia 2), 126.0 (dia 2), 126.2 (dia 1), 129.6 (dia 1 + dia 2), 137.4 (dia 1 + dia 2), 141.8 (dia 1), 142.0 (dia 2), 174.3 (dia 2), 174.6 (dia 1).

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{15}H_{19}NNaO_2$: 268.1367 ; trouvée : 268.1368.

(Z)-1-(2-hydroxy-2-(2-méthoxyphényl)éthyl)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one 6e :



Solide blanc

Rendement : 63%

Rapport diastéréoisomérique : 2/1 (diastéréoisomérie 1,3)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 95/5)

HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour $C_{15}H_{20}NO_3$: 284.1263 ; trouvée : 284.1259.

Diastéréoisomère le moins polaire :

¹**H RMN (250 MHz, CD₃OD)** $\delta = 0.49$ (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 0.76 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 1.00 (ddd, J = 9.5, 6.6, 4.4 Hz, 1 H), 1.62 (ddd, J = 14.0, 9.5, 5.8 Hz, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.93 (ddd, J = 14.0, 7.6, 4.4 Hz, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 5.04 (dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1 H), 6.92 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CD₃OD) δ = 15.5, 21.4, 31.5, 31.7, 38.0, 44.7, 55.8, 69.7, 111.3, 121.5, 127.6, 129.2, 133.9, 157.6, 180.4.

IR (KBr): 3420, 2523, 2076, 1651, 1457, 1117.

Diastéréoisomère le plus polaire :

¹**H RMN (250 MHz, CD₃OD)** $\delta = 0.41$ (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 0.70 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1 H), 0.92 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1.83 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.5 Hz, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 5.15 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CD₃OD) δ = 15.4, 20.7, 31.2, 31.4, 36.6, 44.9, 55.7, 68.4, 111.3, 121.3, 127.4, 129.1, 133.7, 157.4, 180.5.

IR (KBr): 3405, 2505, 2075, 1658, 1462, 1118, 974.

(Z)-1-(2-hydroxy-2-(benzyloxyméthylènyl)éthyl)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one 6f



Huile orangée Rendement : 51% Rapport diastéréoisomérique : 3/1 (diastéréoisomérie 1,3)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.36-0.46$ (m, 1 H, majo + mino), 0.67-0.73 (m, 1 H, majo + mino), 0.79-0.90 (m, 2H, majo + mino), 1.35-1.59 (m, 2H, majo + mino), 1.83-2.10 (m, 2H, majo + mino), 2.30-2.37 (m, 2H, majo + mino), 3.05 (sl, 1 H, majo + mino), 3.25-3.48 (m, 2H, majo + mino), 3.80 (sl, 1 H, majo + mino), 4.41-4.51 (m, 2H, majo + mino), 7.18-7.30 (m, 5H, majo + mino), 7.66 (0.25H, mino), 7.76 (0.75H, majo).

¹³**C RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ = 16.1 (mino), 16.3 (majo), 19.1 (mino), 19.5 (majo), 30.3 (mino), 30.4 (majo), 31.2 (majo + mino), 32.4 (mino), 33.2 (majo), 43.1 (mino), 43.5 (majo), 70.3 (mino), 70.4 (majo), 73.4 (majo + mino), 74.1 (majo + mino), 127.77 (majo), 127.82 (majo + mino), 127.9 (mino), 128.5 (majo + mino), 138.0 (mino), 138.1 (majo), 179.0 (mino), 179.2 (majo).

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₆H₂₁NNaO₃ : 298.1419 ; trouvée : 298.1412.

Lactame 6g



Huile jaune pâle Rendement : 47% Rapport diastéréoisomérique : 1/1 (diastéréoisomérie 1,3) Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.35 (sl, 0.5H, dia 1), 0.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.5H, dia 2), 0.61-0.81 (m, 2H, dia 1 + dia 2), 1.11-1.40 (m, 3H, dia 1 + dia 2), 1.52-1.89 (m, 4H, dia 1 + dia 2), 2.26 (sl, 3H, dia 1 + dia 2), 2.90-3.21 (m, 1 H, dia 1 + dia 2), 4.56-4.64 (m, 1 H, dia 1 + dia 2), 7.05-7.32 (m, 4H). ¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 17.6 (dia 2), 18.1 (dia1), 19.9 (dia 1 + dia 2), 21.1 (dia 2), 22.2 dia 1), 31.1 (dia 1 + dia 2), 32.4 (dia 2), 32.5 (dia 1), 37.3 (dia 2), 37.9 (dia 1), 39.3 (dia 2), 39.6 (dia 1), 74.1 (dia 1), 74.2 (dia 2), 126.0 (dia 2), 126.2 (dia 1), 129.2 (dia 1 + dia 2), 125.4 (dia1 + dia 2) 137.2 (dia 1 + dia 2), 141. 3 (dia 1), 141.5 (dia 2), 174.2 (dia 2), 174.5 (dia 1).

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₆H₂₁NNaO₂ : 282.1470 ; trouvée : 282.1468.

Lactame 6h



Huile incolore

Rendement : 47%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.42-0.50 (m, 1 H), 0.78-0.91 (m, 3 H), 1.42-1.94 (m, 6 H), 2.33-2.48 (m, 2 H), 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 6.80 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 17.9, 20.1, 21.4, 31.2, 31.5, 32.6, 39.4, 62.5, 174.3.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₉H₁₆NO₂ : 170.1181 ; trouvée : 170.1183.

Pyrrolizidinone 7a



Huile incolore

Rendement: 75%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/EP : 80/20)
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ = 0.64-0.71 (m, 1 H), 0.78-0.82 (m, 1 H), 1.32 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1 H), 1.83-2.04 (m, 2 H), 2.11-2.31 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 2 H), 2.72-2.86 (m, 2 H), 3.74-3.83 (m, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 13.1, 19.0, 22.7, 28.8, 29.8, 34.1, 38.8, 174.2.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₈H₁₁NNaO₂ : 160.0738 ; trouvée : 160.0739.

Pyrrolizidinone 7b



Huile incolore

Rendement : 67%

Rapport diastéréoisomérique : 2/1 (diastéréoisomérie 1,3)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/EP : 80/20)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.59-0.64$ (m, 1 H, majo + mino, 2H), 0.80-0.89 (m, majo+mino), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, mino), 1.35-1.43 (m, 1 H, majo + mino), 1.51 (d, J = 6.4.0 Hz, 2H, majo), 1.62-1.64 (m, 4H, majo + mino), 2.78-2.93 (m, 1 H, majo+mino), 3.21-3.35 (m, 0.66H, majo), 4.11-4.25 (m, 0.33H, mino).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.7 (majo), 17.1 (majo), 17.7 (majo), 19.2 (mino), 20.6 (mino), 24.1 (majo), 24.3 (mino), 24.8 (mino), 34.6 (mino), 36.6 (majp), 37.3 (mino), 40.3 (majo), 48.9 (majo), 49.9 (mino), 54.1 (majo), 54.5 (mino), 171.6 (majo), 174.5 (mino).

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₉H₁₃NNaO : 174.0895 ; trouvée : 174.0901.

(Z)-1-(Benzyloxyméthyl)-2-(2-hydroxyéthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*-butyle 3

A une solution de l'aminoalcool **2d** (1.879 g, 8.51 mmol) et d'Et₃N (1.33 mL, 10 mmol) dans le THF (50 mL) est ajoutée une solution de Boc₂O (2.043 g, 9.36 mmol) dans le THF (20 mL) à 0°C, cette solution est laissée sous agitation pendant 12 h à température ambiante. De l'eau (10 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 fois 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Solide blanc Rendement : 98% Température de fusion : 88°C Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.55$ (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 0.72-0.80 (m, 1 H), 0.95 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 1.34-1.48 (m, 10 H), 1.69-1.75 (m, 1 H), 3.07 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.18 (sl, 1 H), 3.64-3.76 (m, 3 H), 4.45 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 7.20-7.25 (m, 5 H), manque 1H.

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 18.5, 21.9, 29.5, 31.9, 37.6, 63.8, 74.2, 77.1, 80.4, 128.7, 128.8, 129.6, 139.2, 157.3.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₈H₂₆NNaO₄ : 344.194 ; trouvée : 344.1840.

(Z)-2-(2-hydroxyéthyl)-1-(hydroxyméthyl)cyclopropylcarbamate de tert-butyle 4 :



A une solution de l'alcool **3** (232 mg, 1 mmol) dans le MeOH est ajouté du Pd/C (10%, 110 mg, 0.1 mmol). Cette solution est laissée sous agitation sous atmosphère de H_2 pendant 12 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement : quantitatif

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.36$ (dd, J = 6.0, 5.0 Hz, 1 H), 0.80 (dd, J = 5.0, 9.0 Hz, 1 H), 1.23-1.50 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 1.90-2.00 (m, 1 H), 3.49 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (m, 2 H), 5.23 (s, 1 H).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 15.6, 24.1, 28.3, 30.7, 38.0, 62.9, 65.3, 80.2, 157.6.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₂₁NNaO₄ : 254.1368 ; trouvée : 254.1373.

(*Z*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-((méthoxycarbonyl)méthyl)cyclopropylcarbamate de *tert*butyle 5 :



Pâte blanche

Rendement=58%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/EP : 50/50)

¹³C RMN (62.5 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C) $\delta = 22.2, 23.5, 28.0, 33.1, 38.0, 51.3, 51.9, 79.8, 155.8, 172.0, 172.5.$

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₃H₂₂NO₆ : 287.1452 ; trouvée : 287.1554.

(*Z*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(2-hydroxyéthyl)cyclopropanecarboxylate de méthyle 8



A une solution de **3** (321 mg, 1 mmol), de pyridine (0.3 mL) et de DMAP (quelques cristaux) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) est ajouté de l'anhydride acétique (1.2 mL, 1.25 mmol) à température ambiante. Après deux heures d'agitation, la solution est acidifiée par de l'HCl (1M, 5 mL) et une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées. La phase

organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est utilisé directement dans l'étape suivante sans purification.

Huile incolore Rendement : 98%

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.56$ (s, 1 H), 0.94-0.97 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.59-1.68 (m, 1 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.01 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 10.0, 34.5 Hz, 2 H), 4.18 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 4.51(s, 2 H), 5.15 (s, 1 H), 7.24–7.36 (m, 5 H).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 15.5, 18.8, 19.6, 26.1, 27.0, 35.5, 63.0, 73.4, 73.5, 79.5, 126.1, 126.2, 127.0, 137.0, 154.6, 169.6.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₂₀H₂₉NNaO₅ : 386.1843 ; trouvée : 386.1937.

(*Z*)-Acétate de (*Z*)-2-[-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(hydroxyméthyl)cyclopropyl]éthyle 9 :



A une solution de l'acétate précédent **8** (355 mg, 0.98 mmol) dans le MeOH (10 mL) est ajouté du Pd/C (10%, 110 mg, 0.1 mmol). Cette solution est laissée sous agitation sous atmosphère de H₂ pendant 12 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré sur Célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore Rendement : 89% Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.51-0.53 (m, 1 H), 0.98-1.11 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.63-1.87 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 3.44-3.67 (m, 2 H), 4.13-4.23 (m, 2 H), 5.30 (sl, 1 H).

¹³**C RMN (62.9 MHz, CDCl₃)** δ = 17.8, 20.6, 21.0, 27.6, 28.3, 38.9, 64.3, 70.5, 80.3, 155.1, 171.1.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₃H₂₃NNaO₅ : 296.1474 ; trouvée : 296.1472.

(*Z*)-2-(2-acetoxyéthyl)-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-cyclopropylcarboxylate de méthyle 10 :



NaIO₄ (1.09 g, 5.2 mmol) et RuO₂.H₂O (11 mg, 0.09 mmol) sont ajoutés à une solution de l'alcool **9** précédent (243 mg, 0.87 mmol) dans un mélange CCl₄/CH₃CN/H₂O (2:2:3, 12 mL). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1.5 h puis dilué par de l'eau (5 mL). Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (3 fois 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans de l'Et₂O, puis du MeOH (2 mL) et du TMSCHN₂ (1M dans Et₂O, 1.1 mL) sont ajoutés à température ambiante. Après une heure de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore Rendement : 84% Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/EP : 25/75)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.83 (sl, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.63-1.84 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.01-4.11 (m, 2H), 5.25 (sl, 1H)

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 21.3, 22.7, 25.8, 27.8, 28.6, 38.3, 52.8, 64.2, 80.3, 156.7, 171.2, 173.8.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₄H₂₃NNaO₆ : 324.1423 ; trouvée : 324.1429.

(*Z*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(2-hydroxyéthyl)cyclopropanecarboxylate méthyle 11





Une solution de l'ester **10** (255 mg, 0.73 mmol) et de NaOMe (181 mg, 3.35 mmol) dans le MeOH est laissée sous agitation pendant 1 h à température ambiante. Une partie du solvant (3 mL) est éliminé sous pression réduite et une solution aqueuse de HCl (1M) est ajoutée jusqu'à pH 3. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3*5 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées par de l'eau (10 mL), séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement: 95%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.89 (sl, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.81–1.85 (m, 4 H), 2.30 (sl, 1 H), 3.67–3.83 (m, 5 H), 5.67 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.7, 26.6, 28.4, 30.9, 38.1, 52.5, 62.1, 80.0, 156.7, 174.1.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₂H₂₁NNaO₅ : 282.1317 ; trouvée : 282.1311.

(*Z*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-[2-(*N*,*N*,*N*tribenzyloxycarbonyl)guanidinoéthyl]cyclopropanecarboxylate de methyl 12:



Du PPh₃ (196 mg, 0.75 mmol) et de la tris(benzyloxycarbonyl)guanidine (692 mg, 1.5 mmol) sont ajoutés à une solution de l'alcool **11** (130 mg, 1 mmol) dans du THF (30 mL) à 0°C. Du DEAD (0.118 mL, 0.75 mmol) est alors ajouté goutte-à-goutte sur une période de 30 min et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 20 h. Le milieu réactionnel est concentré

sous pression réduite et le résidu et extrait par AcOEt (3 fois 25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de l'eau (20 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement: 68%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt/CH₂Cl₂ : 7/2/1)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.91$ (sl, 1 H), 1.42–1.81 (m, 13 H), 3.61 (s, 3 H), 3.93–4.01 (m, 2 H), 5.06–5.11 (m, 6 H), 5.34 (sl, 1 H), 7.30–7.34 (m, 15 H), 11.02 (sl, 1 H)

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.9, 25.2, 27.9, 28.3, 29.5, 38.4, 40.7, 47.3, 52.4, 66.6, 80.1, 120.0, 125.1, 127.1, 127.7, 141.3, 144.0, 156.4, 173.6.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₃₇H₄₂N₄NaO₁₀ : 725.2799 ; trouvée : 725.2806.

(Z)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(2-cyanoéthyl)cyclopropanecarboxylate de méthyle 13 :



MsCl (0.1 mL, 1.2 mmol) est ajouté à une solution de l'alcool **11** (259 mg, 1 mmol) et de Et_3N (0.2 mL, 1.5 mmol) dans le CH_2Cl_2 et la solution est agitée à température ambiante pendant 5 h. Le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (10 mL) et lavé par de l'eau (5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner le mésylate correspondant qui est utilisé directement sans purification.

Huile jaune pâle Rendement : 98%

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.91 (sl, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.63– 2.04 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.31–4.40 (m, 2 H), 5. 11 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 21.9, 24.6, 28.0, 28.3, 37.4, 38.2, 52.6, 69.5, 80.3, 156.4, 173.1.

Une solution du mésylate et de NaCN (147 mg, 3 mmol) dans le DMF est agitée à 50°C pendant 15h. Le solvant du milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite et le résidu est dilué par de l'AcOEt (50 mL), lavé par de l'eau (10 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile jaune pâle Rendement : 86% Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 50/50)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.88 (sl, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.52– 1.82 (m, 4 H), 2.89 (sl, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 5.42 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 16.5, 21.6, 24.0, 26.4, 27.9, 38.1, 52.2, 79.8, 119.4, 156.2, 172.7.

HRMS-ESI : $m/z [M+Na]^+$ calculée pour $C_{13}H_{20}N_2NaO_4$: 291.1321 ; trouvée : 291.1327.

2-(3-aminopropyl)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle 14 :



Une solution du cyanoester **13** (1.2 g, 4.5 mmol), de NH₄OH (solution à 28%, 20 mL) et une quantité catalytique de nickel de Raney (100 mg) dans du MeOH (20 mL) est laissée sous agitation sous atmosphère de H₂ pendant 6 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite, le filtrat est lavé par un mélange H₂O/MeOH (1:1) et est concentré sous pression réduite pour donner l'amine qui est utilisée sans purification dans l'étape suivante.

(*Z*)-2-{3-[3-(9*H*-Fluorèn-9-yl)propanamido]propyl}-1-(*tert*butoxycarbonylamino)cyclopropanecarboxylate de méthyle 15 :



FmocCl (1.75 g, 6.75 mmol) est additionné à une solution de l'amine précédente **14** et de Na₂CO₃ (750 mg, 9 mmol) dans un mélange dioxane/H₂O (1:1, 60 mL) à 0°C. La solution est laissée sous agitation pendant 5 h à 0°C. Le volume du mélange réactionnel est réduit sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 fois 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution de NaCl saturée (30 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement: 88%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.79$ (sl, 1 H), 1.17–1.78 (m, 15 H), 3.15 (sl, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 4.15 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.86 (sl, 1 H), 4.98 (sl, 1 H), 7.26–7.41 (m, 4 H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.9, 25.3, 27.9, 28.3, 29.6, 38.4, 40.7, 47.4, 52.5, 66.6, 80.2, 120.0, 125.1, 127.1, 127.7, 141.4, 144.0, 156.5, 173.6.

HRMS-ESI : $m/z [M+Na]^+$ calculée pour $C_{28}H_{34}N_2NaO_6$: 517.2315 ; trouvée : 517.2319.

Acide (*Z*)-2-{3-[3-(9H-Fluorèn-9-yl)propanamido]propyl}-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclopropanecarboxylique 16 :

NHFmoc NHBoc HO₂C

NaOH (50 mg, 1.25 mmol) est ajouté à une solution du nitrile **13** (267 mg, 1.05 mmol) dans le MeOH (3 mL) et la solution est laissée sous agitation pendant 2 h à température ambiante. HCl (1 M) est ajouté jusqu'à pH 4 et la phase aqueuse une solution de NaCl saturée (30 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide correspondant. Une solution de cet acide, de NH₄OH (solution à 28%, 7 mL) et d'une quantité catalytique de nickel de Raney (20 mg) dans du MeOH (7 mL) est laissée sous agitation sous atmosphère de H₂ pendant 6 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite, le filtrat est lavé par un mélange H₂O/MeOH (1:1). Le filtrat est concentré sous pression réduite. FmocCl (1.75 g, 6.75 mmol) est additionné à une solution du résidu précédent et de Na₂CO₃ (170 mg, 2 mmol) dans un mélange dioxane/H₂O (1:1, 15 mL) à 0 °C et la solution est laissée sous agitation pendant 5 h à 0°C. Le volume du mélange réactionnel est réduit jusque 5 mL sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 fois 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution de NaCl saturée (10 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Solide incolore Rendement : 83% Température de fusion : 97-98 °C Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.79 (sl, 1 H), 1.13–1.60 (m, 15 H), 3.11 (sl, 2 H), 4.01–4.12 (m, 1 H), 4.26–4.33 (m, 2 H), 5.1 (sl, 1 H), 7.31 (m, 4 H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 10.11 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 23.3, 25.3, 28.3, 28.4, 38.0, 40.7, 47.3, 66.6, 80.1, 120.0, 125.1, 127.1, 127.7, 144.0, 156.6, 178.3.

HRMS-ESI : m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₂₇H₃₂N₂NaO₆ : 503.2315 ; trouvée : 503.2159.

(*Z*)-2-{3-[2,3-*Bis*(benzyloxycarbonyl)guanidine]propyl}-1-(*tert*butyloxycarbinylamino)cyclopropanecarboxylate de méthyle 17 NCbz



Une solution de l'amine 14 (272 mg, 1 mmol), de DMAP (12 mg, 0.1 mmol) et de SMe(C=Cbz)NHCbz (395 mg, 1.1 mmol) dans le CH_2Cl_2 est laissée sous agitation pendant 20 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement : 83%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 60/40)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.92 (sl, 1 H), 1.29–1.32 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.74 (sl, 4 H), 3.49–3.51 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 5.11 (sl, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 7.34–7.44 (m, 10 H), 8.37 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.7, 25.3, 27.7, 28.2, 28.5, 38.2, 40.7, 52.3, 67.1, 68.1, 79.9, 104.5, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 134.6, 136.7, 153.8, 155.9, 156.3, 163.7, 173.5.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₃₀H₃₉N₄O₈ : 583.2768 ; trouvée : 583.2778.

(*Z*)-2-[-2-(Benzyloxyméthyl)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-cyclopropyl]acétate de methyl 18:



Du DMSO (1.23 mL, 17.2 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (0.73 mL, 8.61 mmol) dans le CH_2Cl_2 (32 mL) à -78°C et la solution est laissée sous agitation pendant 20 min. Une solution de l'alcool **3** (1.84 g, 5.74 mmol) dans le CH_2Cl_2

(16 mL) est alors additionnée goutte-à-goutte à -78°C et la solution est agitée 2 h. Et₃N (4 mL, 28.7 mmol) est alors ajouté au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation, la température du milieu réactionnel est lentement remontée jusqu'à température ambiante. De l'eau (10 mL) et de NaCl concentrée (10 mL) sont successivement ajoutés au milieu réactionnel et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 fois 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. L'aldéhyde correspondant est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Du 2-méthylbut-2-ène (11.5 mL) et une solution de NaClO₂ (1.309 g, 11.48 mmol) et de NaH₂PO₄.2H₂O (1.79 g, 11.48 mmol) dans l'eau (46 mL) sont ajoutés à une solution de cet aldéhyde dans le *t*-BuOH (46 mL) et le THF (46 mL) à 0°C. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 12 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et une solution aqueuse de HCl (1M, 100 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 fois 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. L'acide correspondant est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Du CH_2N_2 est mis à buller lentement à une solution de l'acide précédent jusqu'à apparition d'une couleur jaune persistante. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore.

Rendement : 89%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 90/10)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** $\delta = 0.72$ (m, 1 H), 1.10 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1 H), 1.33 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 2.47 (dd, J = 16.3, 6.9 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J = 16.3, 7.6 Hz, 1 H), 3.45–3.57 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 5.32(sl, 1 H), 7.30–7.39 (m, 5 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 17.0, 18.6, 28.3 33.5, 36.6, 51.8, 72.8, 74.2, 79.4, 127.50, 127.55, 128.3, 138.4, 156.0, 174.5.

HRMS-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₉H₂₇NNaO₅ : 372.1787 ; trouvée : 372.1790.

(*Z*)-2-[-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(hydroxyéthyl)cyclopropyl]acétate de méthyle 19 :



L'ester **18** (1.77 g, 5.05 mmol) et du Pd/C (10%, 540 mg, 0.5 mmol) dans du MeOH sont laissés sous agitation sous atmosphère de H_2 à température ambiante pendant 1 nuit. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner l'alcool **19**.

Huile blanche Rendement : quantitatif

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.67 (sl, 1 H), 1.10 (sl, 1 H), 1.27–1.32 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 2.33 (dd, *J* = 16.5, 8.9 Hz, 1 H), 2.55 (dd, *J* = 16.5, 5.6 Hz, 1 H), 3.28 (sl, 1 H), 3.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3H), 5.26 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 18.0, 19.2, 28.4, 33.5, 38.5, 52.1, 70.1, 80.3, 157.7, 173.9.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₂H₂₁NNaO₅ : 282.1317 ; trouvée : 282.1317.

Dérivé orthogonalement protégé de l'acide glutamique 20 :



NaIO₄ (7.57 g, 35.4 mmol) et RuO₂.H₂O (68 mg, 0.5 mmol) sont ajoutés à une solution de l'alcool **19** précédent (1.38 g, 5.05 mmol) dans un mélange $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ (2:2:3, 70 mL). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1.5 h puis dilué par de l'eau (20 mL). Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 (3 fois 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Solide blanc Rendement : 94% Température de fusion : 152-153°C Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 50/50)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 1.03 (sl, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.77 (sl, 1 H), 1.98 (sl, 1 H), 2.32–2.67 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 5.34 (sl, 1 H), 9.79 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 23.2, 24.5, 28.3, 33.6, 37.6, 52.2, 80.4, 156.7, 172.8, 178.6.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₂H₁₉NNaO₆ : 296.1110 ; trouvée : 296.1118.

(Z)-1-[2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)éthyl][2.4]4-azaspiroheptan-5-one 21:



De l'imidazole (768 mg, 11.27 mmol) et du TBDPSCl (2.92 mL, 11.27 mmol) sont successivement ajoutés à une solution du lactame **6a** (1.44 g, 9.31 mmol) dans le DMF (25 mL) à température ambiante. Après 18 h d'agitation, une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 fois 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de l'eau (2 fois 30 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore Rendement : 97%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.44 (m, 1 H), 0.74 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1 H), 0.93–1.12 (m, 10 H), 1.46–1.75 (m, 2 H), 1.91–2.18 (m, 2 H), 2.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.66–3.80 (m, 2 H), 7.35–7.45 (m, 6 H), 7.65–7.68 (m, 4 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 16.3, 19.3, 20.0, 26.9, 30.4, 31.2, 32.1, 43.3, 63.7, 127.7, 129.6, 133.9, 135.6, 179.0.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₂₅H₃₁NNaO₂Si : 416.2022 ; trouvée : 416.2024.

tert-Butyl (*Z*)-1-[2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)éthyl]-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptane-4carbamate 22 :



Du Boc₂O (2.93 g, 13.45 mmol) et de la DMAP (111 mg, 0.9 mmol) sont successivement ajoutés à une solution de l'alcool silylé **21** (2.55 g, 9.03 mmol) dans l'acétonitrile (30 mL) à température ambiante. Après 4 h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore Rendement : 98% Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 85/15)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.80–1.29 (m, 11 H), 1.40–1.73 (m, 12 H), 1.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.29–2.61 (m, 3 H), 2.63–3.79 (m, 2 H), 7.32–7.46 (m, 6 H), 7.64–7.68 (m, 4 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 19.2, 21.0, 26.9, 28.0, 30.8, 32.2, 32.3, 48.2, 63.7, 83.0, 127.7, 129.6, 133.8, 135.5, 150.7, 175.5.

HRMS-ESI : $m/z [M + Na]^+$ calculée pour C₂₉H₃₉NNaO₄Si : 516.2546 ; trouvée : 516.2557.

1-[2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)éthyl]-4-azaspiro[2.4] heptane-4-carbamate de *tert*butyle 23 :



BH₃.Me₂S (5 M, 3 mL) est ajouté à une solution de l'amide **22** (2.92 g, 5.91 mmol) à température ambiante et le mélange est laissé sous agitation et à reflux pendant 4 h. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, dilué par de l'Et₂O (200 mL) et une solution saturée de NH₄Cl (25 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'HCl (0.1 M, 10 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL), une solution saturée de NaCl (10 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore

Rendement : 82%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.61–0.73 (m, 1 H), 0.84 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1 H), 1.04 (m, 9 H), 1.20–1.29 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.54–1.84 (m, 4 H), 1.93–2.21 (m, 2 H), 3.26 (ddd, *J* = 11.2, 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 3.48–3.74 (m, 3 H), 7.34–7.45 (m, 6 H), 7.65–7.70 (m, 4 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 12.5, 19.2, 20.7, 22.0, 26.8, 28.5, 31.1, 36.4, 47.0, 47.9, 64.0, 79.1, 127.5, 129.4, 134.0, 134.1, 135.5, 154.6.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₂₉H₄₁NNaO₃Si : 502.2753 ; trouvée : 502.2756.

1-[2-Hydroxyéthyl]-4-azaspiro[2.4]heptane-4-carbamate de tert-butyle 24 :



Une solution de TBAF dans le THF (1 M, 11.7 mL) est ajoutée à une solution de l'amine **23** protégée (2.24 g, 4.68 mmol) et la solution est laissée sous agitation pendant 2 h. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle (100 mL), lavé avec de l'eau (20 mL) et une solution saturée de NaCl (20 mL), séché sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore Rendement : 92% Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.52–0.63 (m, 1 H), 0.74 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1 H), 1.18 (m, 1 H), 1.33 (s, 9 H), 1.48 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 2 H), 1.69–1.77 (m, 2 H), 1.83–2.11 (m, 2 H), 3.17–3.37 (m, 1 H), 3.39–3.63 (m, 4 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 20.5, 21.7, 28.2, 30.7, 36.2, 46.7, 47.7, 62.1, 78.9, 154.4.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₃H₂₃NNaO₃ : 264.1576 ; trouvée : 264.1582.

Acide (Z)-2-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-azaspiro[2.4]heptan-1-yl]acétique 25 :



Du DMSO (0.92 mL, 12.85 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (0.555 mL, 6.45 mmol) dans le CH_2Cl_2 (24 mL) à -78°C et la solution est laissée sous agitation pendant 20 min. Une solution de l'alcool **24** (1.03 g, 4.3 mmol) dans le CH_2Cl_2 (12 mL) est alors additionnée goutte-à-goutte à -78°C et la solution est agitée pendant 2 h. L'Et₃N (3 mL, 21.6 mmol) est alors ajouté au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation, la température du milieu réactionnel est lentement remontée jusqu'à température ambiante. De l'eau (10 mL) et une solution saturée de NaCl (10 mL) sont successivement ajoutées au milieu réactionnel et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3 fois 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde correspondant est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Du 2-méthylbut-2-ène (9 mL) et une solution de NaClO₂ (980 mg, 8.58 mmol) et de NaH₂PO₄.2H₂O (1.34 g, 8.58 mmol) dans l'eau (25 mL) sont ajoutés à une solution de cet aldéhyde dans le *t*-BuOH (25 mL) et le THF (25 mL) à 0°C. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 12 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et une solution aqueuse de HCl (1M, 100 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 fois 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur

MgSO₄, filtrées puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Pâte blanche

Rendement : 92%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 70/30)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.81–1.03 (m, 2 H), 1.29–1.53 (m, 10 H), 1.71–2.28 (m, 4 H), 2.34–2.46 (m, 1 H), 2.63 (dd, *J* = 17.4, 4.3 Hz, 1 H), 3.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.54 (dd, *J* = 18.4, 9.9 Hz, 1 H), 10.91 (sl, 1 H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 12.3, 19.4, 22.0, 28.6, 33.2, 36.6, 46.8, 48.5, 79.6, 154.8, 179.8.

HRMS-ESI : m/z [M + Na]⁺ calculée pour C₁₃H₂₁NNaO₄ : 278.1368 ; trouvée : 278.1369.

Références

- [1] Zhou, J.; Roklin, A. M.; Lipscomb, J. D.; Que, L.; Solomon, E. I. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4602.
- (a) Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sato, H.; Sakamura, S.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 636. (b) Bender, C. L.; Alarcon-Chaidez, F.; Gross, D. C. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1999, 63, 266.
- [3] (a) Wakamiya, T.; Nakamoto, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4411. (b) Wakamiya, T.; Oda, Y.; Fujita, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2143.
- [4] Burgess, K.; Lim, D.; Ho, K.-K.; Ke, C.-Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 2179.
- [5] Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. Synthesis 2005, 11, 1751.
- [6] (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5323; (b) Nishimura, J.;
 Furukawa, N.; Kawabata, M.; Kitayama, N. Tetrahedron 1971, 27, 1799.
- [7] Tsai, C. C.; Hsieh, I.-L.; Cheng, T.-T.; Tsai, P.-K.; Lin, K.-W.; Yan, T.-H. Org. Lett. 2006, 11, 2261.
- [8] Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069.
- (a) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6897; (b) Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Cantrell, W. R. Jr.; Olive, J. L. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9468.
- [10] (a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. J. Org. Chem. 2004, 69, 1262; (b) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. J. Org. Chem. 2000, 65, 9252; (c) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. Helv. Chim. Acta 2002, 85, 4468; (d) Charette, A. B.; Wurz, R. P. J. Mol. Catal. A 2003, 196, 83; (e) Wurz, R. P.; Charette, A. B. Org. Lett. 2003, 5, 2327.
- [11] Moreau, B.; Charette, A. B. J. Am. Chem. Soc. 2005, 118, 6897.
- [12] (a) Adams, L.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vincente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. J. Org. Chem. 2003, 68, 9433; (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 1433.
- [13] Díez, D.; García, P.; Fernández, P.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. Synlett, 2005, 158.
- [14] Papageorgiou C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- [15] (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Pritytskaya, T. S. Zh. Org. Khim. 1989, 25, 2244; (b) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1989, 25, 2027.
- [16] (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Savchenko, A. I.; Pritytskaya, T. S. Zh. Org. Khim. 1991, 27, 294; (b) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1991, 27, 250; (c) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. Synthesis 1991, 234; (d) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Savchenko, A.I. Zh. Org. Khim. 1991, 27, 1428; (e) J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1991, 27, 1249.
- [17] Kulinkovich, O.G. Pure Appl. Chem. 2000, 72, 1715.
- [18] Wu, Y.-D.; Yu, Z.-X. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5777.
- [19] Lee, J.; Kim, H. J.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 4198.
- [20] Corey, E. J.; Rao, S. A.; Noe, M. S. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9345.
- [21] (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. Angew. Chem. 1996, 108, 491; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 413; (b) Williams, C.M.; de Meijere, A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 3699; (c) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kuznetsov, M. A.; Rademacher, P.; Boese, R.; Haumann, T.; Traetteberg, M.; Schleyer, P. V. R.; Zywietz, T.; Jiao, H.; Merstetter, P.; Gerson, F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 111, 2582; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 2430; (d) de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Gerson, F.; Merstetter, P.; Haselbach, E. J. Org. Chem. 1999, 64, 6951.
- [22] Casey, C. P.; Strotman, N.A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1699.
- [23] (a) Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. Synlett 1997, 111; (b) Winsel, H.;
 Gazizova, V.; Kulinkovich, O. G.; Pavlov, V.; de Meijere, A. Synlett 1999, 1999.

- [24] (a) Bertus, P.; Gandon, V.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2000, 171; (b) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Eur. J. Org. Chem. 2000, 3713; (c) Szymoniak, J.; Bertus, P. Top. Organomet. Chem. 2005, 10, 107.
- [25] Bertus, P.; Szymoniak, J. Chem. Commun. 2001, 1792.
- [26] Bertus, P.; Szymoniak, J. Synlett, Account 2007, 9, 1346.
- [27] Bertus, P.; Szymoniak, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 7133.
- [28] (a) Cho, S.Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. J. Org. Chem. 1997, 62, 8235; (b) Bertus, P.; Szymoniak, J. Synlett 2003, 265.
- [29] Laroche, C; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 3482.
- [30] Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 9919.
- [31] Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 2000, 17, 3235.
- [32] Kulinkovich, O. G.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. Mendeleev Commun. 1993, 230.
- [33] Epstein, O. L.; Savchenko, A. I.; Kulinkovich, O.G. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5935.
- [34] (a) Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4198; (b) Cho, S. Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. J. Org. Chem. 1997, 62, 8235.
- [35] (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; (d) Vilsmaier, E.; Goerz, T. Synthesis 1998, 739; (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.
- [36] 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.
- [37] (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; (b) Gensini, M.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* 2004, *10*, 785; (c) Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* 2005, *11*, 6593.
- [38] (a) Cho, S. Y.; Lee, J.; Lammi, R. K.; Cha, J. K. J. Org. Chem. 1998, 62, 8235; (b) Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 2004, 631.
- [39] Tanguy, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. Synlett, 2006, 3163.
- [40] Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. Pure Appl. Chem. 1999, 71, 1511.
- [41] Lee, J.; Kim, H. J.; Cha, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4198.
- [42] (a) Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* 1995, 34, 6079; (b) Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* 1996, 11, 1849.
- [43] (a) Lee, J.; Cha, J. K. J. Org. Chem. 1997, 62, 1584; (b) U, J. S.; Lee, J.; Cha, J. K. Tetrahedron. Lett. 1997, 38, 5233.
- [44] Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 2499.
- [45] Gensini, M.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 2002, 2499.
- [46] (a) Shevchuk, T. A.; Kulinkovich, O. G. Russ. J. Org. Chem. 2000, 36, 1124. (b) Quan, L. G.;
 Kim, S.-H.; Lee, J. C.; Cha, J. K. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 2160.
- [47] Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Xenderoth, R.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. Chem. Ber. 1985, 118, 1421.
- [48] Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 2000, 18, 3235.
- [49] (a) Hanessian, S.; Buckle, R.; Bayrakdaran, M. J. Org. Chem. 2002, 67, 3387; (b) Beak, P.;
 Wu, S.; Yum, E. K.; Jun, Y. M. J. Org. Chem. 1994, 59, 276.
- [50] Bobrov, D. N.; Kim, K.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4089.
- [51] Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. Helv. Chim. Acta 2002, 85, 4468.
- [52] (a) Schoellkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K. O.; Deng, C. Synthesis 1981, 969; (b) Groth, U.; Halfbrodt, W.; Schoellkopf, U. Liebigs Ann. Chem. 1992, 351; (c) Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaun, J. Synlett 1991, 151.
- [53] (a) Fernandez, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Fernandez- Alvarez, E.; Bernabe, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3101; (b) Alcaraz, C.; Fernandez, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Bernabe', M.; Foces-Foces, C.; Cano, F. H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12443; (c) Schumacher, M.; Miesch, L.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5393.

- [54] (a) Kordes, M.; Winsel, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3235; (b) Williams, R. M.;
 Fegley, G. J. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 6933; (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 1433.
- [55] Wakamiya, T.; Oda, Y.; Fujita, H.; Shiba, T. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2143.
- [56] (a) Elrod, E. F.; Holt, E. M.; Mapelli, C.; Stammer, C. H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 252; (b) Mapelli, C.; Elrod, E. F.; Holt, E. M.; Stammer, C. H. Tetrahedron 1989, 45, 4377.
- [57] Slama, J. T.; Satsangi, R. K.; Simmons, A.; Lynch, V.; Bolger, R. E.; Suttie, J. J. Med. Chem. 1990, 33, 824.
- [58] Jimenez, J. M.; Ortuno, R. M. Tetrahedron: Asymmetry 1996, 7, 3203.
- [59] Burgess, K.; Lim, D. Y. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7815.
- [60] Lim, D.; Burgess, K. J. Org. Chem. 1997, 62, 9382.
- [61] Burgess, K.; Ho, K.-K.; Ke, C-Y. J. Org. Chem. 1993, 58, 3767.
- [62] Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. Synthesis 2005, 1751.
- [63] (a) Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M. J. Org. Chem. 1998, 63, 8432; (b) Gers, T.; Kunce, P.; Markowski, P.; Izdebski Synthesis 2004, 37.
- [64] Wenglowski, S.; Hegedus, L. S. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12468.

Chapitre 4 : Développement de réactions catalytiques à base de systèmes bimétalliques (Zr, lanthanides)

- I. Introduction
- II. Développement d'une réaction catalytique de dimérisation d'alcynes
- III. Cyclotrimérisation d'alcynes sous catalyse bimétallique (Zr, La)
- IV. Conclusion
- V. Partie expérimentale

I. Introduction

I.1. La chimie du zirconium (II) en catalyse

Comme nous l'avons vu précédemment, le zirconium (II) possède de nombreuses applications en synthèse organique. Le développement de ces réactions en version catalytique est rapidement devenu un objectif majeur, notamment pour pouvoir utiliser des complexes de zirconium chiraux.

I.1.1. Carboalumination de dérivés insaturés

Historiquement, après les réactions de polymérisation,¹ la réaction de carboalumination des alcynes a été la première réaction impliquant une catalyse au zirconium décrite dans la littérature.

I.1.1.1. <u>Carboalumination des alcynes catalysée par le zirconium</u>

La nécessité d'utiliser des quantités stœchiométriques de réactifs pour la réaction de carbométallation des alcynes² a conduit les différentes équipes de recherche à étudier le zirconium pour ce type de réactions, dans le but de réaliser cette réaction en utilisant une quantité catalytique de métal. En 1978, Negishi a montré que le système constitué de Me₃Al et Cp₂ZrCl₂ réagissait avec les alcynes et de plus, en quantité catalytique en zirconium,³ la réaction étant totalement stéréosélective (Schéma 4-1).

¹ J. Boor, Ziegler-Natta Catalist and Polymerisation, Academic Press, New York, 1978.

² Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Van Horn, D. E. Organometallics 1997, 16, 951.

³ Van Horn, D. E.; Negishi, E. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2252.





AlMe₃ et $Cp_2Zr(Me)Cl$ seuls ne réagissent pas, il apparaît que les deux entités sont nécessaires (Schéma 4-2). Deux mécanismes en fonction des espèces impliquées ont été proposés :



Schéma 4-2



Schéma 4-3

Le mécanisme, dans le cas de l'utilisation d'AlMe₃, a été confirmé par diverses expériences RMN, notamment l'échange Me-Cl rapide entre AlMe₃ et Cp₂ZrCl₂ (Schéma 4-2).

Dans le cas des alanes de rang supérieur, l'espèce bimétallique peut évoluer vers un autre type de composé. Ainsi quand Et_3Al est utilisé, un processus intramoléculaire est observé conduisant à un aluminacycle, cette voie étant favorisée par les solvants non polaires tels que l'hexane. Dans ce cas, le mécanisme proposé est très différent de celui invoqué pour AlMe₃. Il passe dans un premier temps par la formation d'un intermédiaire bimétallique **A** (Schéma 4-4).



Schéma 4-4

Le premier produit de carbozirconation est le composé **B** qui correspond à l'insertion de l'alcyne dans la liaison C-Zr de l'intermédiaire **A**. Le composé **B** subit ensuite un échange Etalcyne qui conduit à la formation de Cp₂Zr(Et)Cl, observé en RMN. En conditions catalytiques, Cp₂Zr(Et)Cl réagit de nouveau avec Et₃Al pour reformer le composé **A** et compléter le cycle catalytique (Schéma 4-5).





Cette réaction de carboalumination des alcynes a été utilisée pour de nombreuses synthèses totales.⁴ Cette méthodologie est notamment très adaptée à la synthèse des terpènes. Par exemple, les synthèses du β -carotène et du γ -carotène font intervenir trois carboaluminations successives catalysées par le zirconium.^{4c}

I.1.1.2. <u>Carboalumination des alcènes</u>

Les premières tentatives de carboalumination d'alcènes en présence d'AlMe₃ et de Cp₂ZrCl₂ se sont soldées par des échecs⁵. Ce n'est qu'en utilisant des complexes de zirconium contenant des Cp plus encombrés et notamment certains complexes chiraux, comme ceux développés par Brintzinger⁶ et Erker,⁷ que les premiers résultats positifs ont été obtenus. En effet la carboalumination des alcènes terminaux avec AlMe₃ et Cp₂*ZrCl₂, où Cp* est un dérivé cyclopentadiènyle chiral, conduit à des rendements élevés dans la plupart des cas. De plus, l'utilisation du complexe de Zr chiral contenant du néopentylidène développé par l'équipe d'Erker, conduit à de bons excès énantiomèriques (Schéma 4-6).

⁴ (a) Zeng, F.; Negishi, E. Org. Lett. **2001**, *3*, 2737; (b) Parker, K. A.; Lim. Y.-H. J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 15968; (c) Yin, N.; Wang, G.; Qian, M.; Negishi, E. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 2916; (d) Frenzel, T.; Brunjes, M.; Quitschalle, M.; Kirschning, A. Org. Lett. **2006**, *8*, 135.

⁵ Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6639.

⁶ (a) Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. J. Organomet. Chem. **1982**, 232, 233; (b) Wild, F. R. W. P.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. J. Organomet. Chem. **1985**, 288, 63.

⁷ Erker, G.; Aulbach, M.; Knickmeier, M.; Wingbermuhle, D.; Kruger, C.; Nolte, M.; Werner, S. J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 4590.



Schéma 4-6

Si la réaction est réalisée avec AlEt₃ en présence de (-)-(NMI)₂ZrCl₂, des produits différents sont obtenus en fonction de la nature du solvant utilisé (Schéma 4-7). Ainsi, dans un solvant apolaire comme l'hexane, après oxydation, le produit obtenu est un diol issu d'un aluminacycle, mais ceci avec de faibles excès énantiomèriques. Par contre l'éthylalumination effectuée dans des solvants chlorés plus polaires conduit après oxydation à la formation d'alcools avec de bons excès énantiomériques.



Schéma 4-7

De manière similaire à la carboalumination des alcynes, la carboalumination des alcènes a été très utilisée en synthèse totale, notamment pour les composés naturels contenant de longues chaînes carbonées polyméthylées de configuration donnée.⁸ On peut citer par exemple la synthèse d'un intermédiaire clef pour la synthèse du doliculide (Schéma 4-8).^{8a}

⁸ (a) Liang, B.; Novak, T.; Zan, Z.; Negishi, E. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2770; (b) Huang, Z.; Tan, Z.; Novak, T.; Zhu, G.; Negishi, E. Adv. Synth. Catal. 2007, 539.



Schéma 4-8

I.1.1.3. Carboalumination des imines

Les alanes sont inertes vis-à-vis des imines en l'absence d'activateur.⁹ Dans l'optique de réaliser des alkylations efficaces des imines, notre équipe a récemment développé une réaction d'éthylalumination des imines catalysée par Cp_2ZrCl_2 conduisant à des éthylamines avec de très bons rendements (Schéma 4-9).¹⁰



Schéma 4-9

A la différence de l'éthylalumination des alcènes (Schéma 4-7), aucune incorporation d'atome de deutérium au niveau du carbone en position γ de l'azote n'est observée après deutérolyse (DCl/D₂O). De plus, la méthylalumination ne fonctionnant pas dans ce cas, un mécanisme identique à la méthylalumination des alcynes ne peut être invoqué (Schéma 4-10). Un autre mécanisme a donc été proposé pour rendre compte cette non-incorporation de deutérium sur le groupement éthyle.

⁹ Alberola, A.; Cermeño, F. A.; Anton, A. An. Quim. 1977, 73, 886.

¹⁰ Denhez, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. Synthesis 2005, 12, 2075.



Schéma 4-10

Le processus catalytique est initié par la réaction de Cp_2ZrCl_2 avec 2 équivalents d'AlEt₃ pour conduire à l'intermédiaire **A** suivant la même voie que celle de l'éthylalumination des alcènes et des alcynes. L'insertion de l'imine dans la liaison C-Al conduit au métallacycle **B**. L'intermédiaire bimétallique à sept chaînons **B** se contracte pour former un azazirconacyclopentane **C** stabilisé par ClAlEt₂ (Schéma 4-11).



Schéma 4-11

L'ouverture régiosélective de l'azazirconacycle C par coupure de la liaison Zr-N est ensuite obtenue par le transfert d'un groupement éthyle de l'aluminium au zirconium pour former l'espèce D (Schéma 4-12).



Schéma 4-12

La β -fragmentation régiosélective de **C** est favorisée par l'interaction coopérative de ClAlEt₂ en formant un pseudo-cycle à 7 chaînons. Elle complète le cycle catalytique en régénérant **A** et en libérant le produit final ne contenant aucun métal sur le carbone en γ de l'azote (Schéma 4-13).



Schéma 4-13

Le cycle catalytique pourrait donc être représenté ainsi :



Schéma 4-14

I.1.2. L'éthylmagnésiation de composés insaturés

I.1.2.1. Ethylmagnésiation des alcènes

Initialement, la réaction de carboalumination n'incluait pas les alcènes comme substrats. Ce fut tout d'abord la réaction d'éthylmagnésiation des alcènes qui a été découverte par Dzhemilev au début des années 80 (Schéma 4-15).¹¹





Dans cette réaction, deux isomères sont envisageables, la régiosélectivité de l'insertion dépendant de la nature de R. Ainsi lorsque le substituant R est un alkyle, le métallacycle intermédiaire **B** est obtenu, le substituant de l'alcène se plaçant en position β par rapport au zirconium, comme l'indique la position d'incorporation de l'électrophile. Dans le cas d'un substituant R aromatique, le métallacycle **A** portant le substituant en α du zirconium se forme préférentiellement (Schéma 4-16).



Schéma 4-16

En 1991, il a été montré que l'on était en présence d'un cycle catalytique impliquant des β abstractions C-H (Schéma 4-17).¹² Chacun des intermédiaires du cycle catalytique est observable lorsque des quantités stœchiométriques de réactifs sont utilisées.

¹¹ Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Sultanov, R. M. Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 1983, 213.

¹² Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, R.; Rousset, C. J.; Negishi, E. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6266.





I.1.2.2. Ethylmagnésiation des imines

Contrairement aux organolithiens,¹³ les réactifs de Grignard réagissent parfois difficilement sur les aldimines. De manière similaire, les cétimines ne sont pas alkylées par les organomagnésiens. Elles subissent plutôt des aza-ènolisations, des réductions par transfert d'hydrure ou des couplages réducteurs. Pour remédier à cette limitation, le laboratoire a développé une réaction d'éthylmagnésiation. Cette réaction permet d'obtenir des α éthylamines à partir de cétimines ou d'aldimines avec de bons rendements (Schéma 4-18).¹⁴



Schéma 4-18

Le traitement par D₂O du mélange réactionnel obtenu après réaction entre l'imine, EtMgBr (2 éq.) et Cp_2ZrCl_2 (10%) conduit à l'incorporation partielle de deutérium en bout de chaîne (Schéma 4-19).

¹³ Huet, J.; Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 77, 960

¹⁴ Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Eur. J. Org. Chem. 2001, 19, 3677.



Schéma 4-19

La présence de deutérium à l'extrémité de la chaîne a permis d'écarter l'hypothèse d'un mécanisme par alkylation directe et indique l'existence d'une liaison C-Mg avant hydrolyse. Le mécanisme proposé est le suivant :



Schéma 4-20

Par analogie à ce qui a été proposé pour l'éthylmagnésation des alcènes, il y a dans un premier temps formation du complexe Cp_2ZrEt_2 A par transmétallation de Cp_2ZrCl_2 par 2 équivalents de EtMgX. Après β -fragmentation, il se forme le complexe $Cp_2Zr(éthylène)$ B. L'imine s'insère alors dans la liaison C-Zr. La réaction de C avec EtMgX conduit au composé D par la rupture spécifique de la liaison N-Zr. Deux voies mécanistiques sont alors envisageables :

- \checkmark Une β-fragmentation qui libère le magnésien **E** et régénère l'espèce active **B**.
- ✓ Une transmétallation par EtMgBr, laquelle libère le dimagnésien F et régénère le complexe A.

Comme pour les alcènes, la réaction ne fonctionne pas avec d'autres réactifs de Grignard. Ainsi pour étendre les possibilités synthétiques de la réaction, l'espèce C-N-dimagnésiée **F** a été valorisée. Pour ce faire, les conditions opératoires ont été optimisées pour obtenir majoritairement le composé dimagnésié **F**. De nombreux électrophiles ont ainsi été testés et ont permis l'obtention *one-pot* de composés élaborés (Schéma 4-21).



Schéma 4-21
II. Développement d'une réaction catalytique de dimérisation d'alcynes

Nous venons donc de voir dans cette introduction que la chimie catalytique du zirconium conduisait à plusieurs types de mécanismes faisant notamment intervenir des β -abstractions C-H pour reformer l'espèce active :



Schéma 4-22

La chimie du zirconium (II) met souvent en jeu le réactif de Negishi qui est un vecteur de Zr (II). Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le zirconium au degré d'oxydation (II) peut également être généré par réduction par un métal, notamment des développements récents utilisant de mischmétall ou de lanthanides purs.¹⁵ Nous avons voulu utiliser ce système pour développer une nouvelle réaction catalytique en zirconium.

II.1. Rappel sur la chimie des lanthanides

II.1.1. Généralités sur les lanthanides

La famille des lanthanides comporte quatorze éléments qui se situent entre le cérium (Ce) et le lutécium (Lu). Leur structure électronique est de type [Xe] $6s^2 5d^1 4f^n$ et correspond au remplissage progressif de la sous-couche 4f.

Les éléments du groupe du scandium (scandium, yttrium, lanthane) dont la structure électronique externe est du type $xs^2 yd^1$ sont associés aux lanthanides. Ils possèdent en effet des propriétés chimiques et physiques semblables à celles des lanthanides et coexistent avec eux dans les minerais. Ces 17 éléments représentent 20% de la classification périodique et sont appelés « terres rares ». Ce terme ne signifie pas qu'ils sont peu abondants dans l'écorce terrestre mais souligne les difficultés rencontrées pour la séparation de ces éléments.

Les lanthanides se divisent en deux catégories : les lanthanides *légers* ou terres *cériques* : lanthane, cérium, praséodyme, néodyme, et les lanthanides *lourds* ou terres *yttriques* : samarium, europium, gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium, lutécium et yttrium. Dans la classification HSAB de Pearson, l'ion Ln^{3+} est considéré comme un acide de Lewis dur.

¹⁵ Denhez, C.; Medegan, S.; Hélion, F.; Namy, J.-L.; Vasse J.-L.; Szymoniak, J. Org. Lett. **2006**, *8*, 2945.

Leur état d'oxydation le plus stable est le degré (III). Leur toxicité est extrêmement faible, par exemple SmCl₂ est moins toxique que NaCl.

Ces éléments présentent une certaine oxophilie comme l'indique la force de la liaison Ln-O de l'ordre de 570 à 795 kJ/mol (à titre de comparaison Mg-O : 362 kJ/mol). On observe de la même manière une forte affinité pour l'azote. En revanche, ils ont peu d'affinité pour S, P, les liaisons π , Ar, c'est-à-dire les bases molles selon la théorie HSAB.

Couple redox	E°(V)
Pr⁴⁺/Pr³⁺	+3.2
Tb ⁴⁺ / Tb ³⁺	+3.1
Ce ⁴⁺ /Ce ³⁺	+1.74
Eu ³⁺ / Eu ²⁺	-0.36
Yb ³⁺ /Yb ²⁺	-1 .15
Sm ³⁺ /Sm ²⁺	-1.55
Lu ³⁺ /Lu	-2.25
Tm^{3+}/Tm^{2+}	-2.3
La^{3+}/La^{2+}	-2.52
Mg ²⁺ /Mg	-2.38
Na ⁺ /Na	-2.71

Tableau 4-1

Ces métaux sont commerciaux, conditionnés dans l'huile (Ce, La, Nd) ou sous argon (Sm, Yb, Gd)

II.1.2. Réactions de réduction de groupes fonctionnels par des lanthanides à bas degré d'oxydation

Les lanthanides sont des réducteurs puissants, au caractère électropositif comparable à celui des métaux alcalins ou alcalino-terreux. Leur électronégativité se situe entre 1.10 et 1.27. Une des premières réactions décrite utilisant ce caractère réducteur dans la littérature correspond d'ailleurs à une réduction de type Birch réalisée à partir d'ytterbium dans l'ammoniac liquide, système qui permet également la réduction partielle des alcynes en alcènes (Schéma 4-23).¹⁶

¹⁶ White, J. D.; Larson, G. L. J. Org. Chem. 1978, 43, 4555.



Schéma 4-23

Les lanthanides réagissent facilement avec les halogénures d'alkyles ce qui a permis le développement de nombreuses réactions radicalaires (Schéma 4-24).¹⁷





Les sulfones réagissent comme les dérivés halogénés.¹⁸ De la même manière, associé au Pd, l'utilisation de phosphates permet la synthèse rapide d'allènes chiraux à partir de phosphonates propargyliques (Schéma 4-25).¹⁹



Schéma 4-25

SmI₂ est également un réducteur doux et spécifique, il a été largement utilisé pour la réduction de composés carbonylés et notamment sur des substrats polyoxygénés. On peut citer par

¹⁷ Curran, D. P.; Totleben M. J. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 6050.

¹⁸ Hasegawa, E.; Takahashi, M.; Horaguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5215.

¹⁹ Georg, G. I.; Cheruvallath, D. G.; Vandervelde, D. G. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1783.

exemple la synthèse de la 10-déacétyl-9 β -hydroxybaccatine à partir de la 10-déacétylbaccatine (III) où SmI₂ est le seul réducteur qui fonctionne (Schéma 4-26).²⁰



Schéma 4-26

II.1.3. Formation de liaisons carbone-carbone induite par des lanthanides à bas degré d'oxydation

II.1.3.1. Les réactions de type Barbier-Grignard

Les premières réactions de formation de liaisons C-C ont été les réactions de type Barbier-Grignard. Ces réactions ont été notamment développées dans l'équipe de Kagan dans un premier temps avec des quantités stœchiométriques de SmI₂. Toutefois, cette chimie très efficace met en jeu des réactifs coûteux, c'est pourquoi le développement de méthodes catalytiques en SmI₂ a fait l'objet de nombreuses recherches.²¹

La stratégie adoptée consiste à introduire dans le milieu réactionnel un métal co-réducteur capable de réduire efficacement le samarium (III) en samarium (II), afin de le régénérer *in situ*. Ce métal doit donc permettre la réduction du samarium (III) se trouvant la plupart du temps sous la forme d'un alcoolate de samarium, tout en étant inerte vis-à-vis du plus grand nombre de substrats organiques.

Deux types d'allylation ont été mises au point et ont donné des résultats comparables à ceux obtenus en version stœchiométrique.²² La première implique une procédure de type Barbier de formation du réactif alkylant en présence du substrat. La seconde est de type Grignard, par formation dans un premier temps du réactif alkylant suivie de son addition sur l'électrophile (Schéma 4-27).

²⁰ Georg, G. I.; Cheruvallath, Z. S.; Vandervelde, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1783.

²¹ (a) Corey, E. J.; Zhang, G. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2045; (b) Nomura, R.; Matsumo, T.; Endo, T. J. Am. *Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666.

²² Souppe, J.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 3497.





Pour ces réactions deux mécanismes ont été proposés :

✓ Dans le premier, un composé de type organosamarium est initiallement formé. Son addition sur le carbonyle conduit à la formation d'un alcoolate de samarium. Celui-ci est ensuite réduit par le mischmetall pour donner un autre alcoolate de lanthanides accompagné de la régénération de SmI₂.



Schéma 4-28

✓ Dans le second schéma catalytique, le RSmI₂X (X=Cl, Br, I) formé initialement réagit avec le mischmetall pour conduire à un autre composé organolanthanidique (LnR₃; Ln≠Sm). Cet organolanthanide s'additionne ensuite sur le carbonyle pour conduire à l'alcoolate de lanthanide.



Schéma 4-29

II.1.3.2. Les réactions de couplage pinacolique

Ces réactions se font classiquement en utilisant des réducteurs puissants tel que les métaux alcalins, les métaux amalgamés divers, Mg/MgI₂ ou encore les dérivés du titane à bas degré d'oxydation. Les lanthanides ont donc été encore une fois des réducteurs de choix pour cette réaction.²³ Pour cette réaction, SmI₂ a à nouveau été utilisé en conditions catalytiques, associé au mischmetall comme co-réducteur. Le magnésium peut être utilisé en tant que co-réducteur de cette réaction mais il nécessite l'utilisation de TMSCl pour rompre les liaisons O-Sm(III).^{22b}

Les 1,2-diols sont alors obtenus avec de bons rendements et les ratios *dl/meso* sont identiques à ceux obtenus en version stœchiométrique. Un demi-équivalent de 1,1,2,2-tétrabromoéthane est ajouté au milieu pour former *in situ* SmBr₂ connu pour donner de meilleurs résultats lors des couplages pinacoliques (Schéma 4-30).²⁴



Schéma 4-30

²³ (a) Imamoto, T.; Kasumoto, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1353; (b) Hou, S.; Takamine, K.; Aoki, O.; Shiraishi, Y.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6077; (c) Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113.

²⁴ Lebrun, A.; Rantze, E.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. New J. Chem. 1995, 19, 699.

Cette méthodologie a notamment été utilisée pour des cyclisations.²⁵ Par exemple pour la synthèse du cycle A du taxol où l'étape clef est la formation du bicycle ponté par réaction pinacolique (Schéma 4-31).²⁶



Schéma 4-31

II.1.3.3. <u>Réaction de type Reformatsky</u>

De nombreuses études ont montré l'intérêt du SmI₂ dans les réactions de type Reformatsky, tant pour des réactions intermoléculaires utilisant des esters chiraux²⁷ que dans des réactions de cyclisation.²⁸ Le système associant SmI₂/Ln précédemment présenté permet de décrire pour la première fois une version catalytique de la réaction de Reformatsky (Schéma 4-32).²⁹



Schéma 4-32

Par analogie avec les travaux de l'équipe d'Imamoto sur le rôle de l'activation du cérium par des dérivés halogénés dans les réactions de type Reformatsky,³⁰ l'utilisation de quantités

²⁵ Swindell, C. S.; San, W. J Org. Chem. **1996**, *61*, 1109.

²⁶ Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; Pereira de Freitas, R.; Dorado, M.; Toromanoff, E.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1137.

²⁷ Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. J. Org. Chem. 2000, 65, 1702.

 ²⁸ (a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, J. P. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 8036; (b) Molander, G. A.; Brown, G. A.; Storch de Garcia, I. J. Org. Chem. 2002, 67, 3453; (c) Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Handa, Y.; Yamaguchi, M. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6371.

²⁹ Lannou, M.-I.; Hélion, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10551.

³⁰ (a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904; (b) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1042; (c) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.

catalytiques de dérivés iodés permet d'activer le mischmetall qui peut ainsi être utilisé en tant que réducteur dans cette réaction (Schéma 4-33).



Schéma 4-33

II.1.4. Réactions utilisant des dérivés trivalents des lanthanides en quantité stæchiométrique

Pour tous les lanthanides, le degré d'oxydation le plus stable est le degré (III). Dans cet état il a souvent un rôle d'acide de Lewis. Par exemple pour la réduction des ènones, lorsque NaBH₄ est utilisé seul, un mélange complexe issu d'additions 1,4 et 1,2 de l'hydrure est obtenu. L'utilisation du réactif de Luche/Fukuzawa utilisant du NaBH₄ en présence de CeCl₃.7H₂O a permis d'obtenir des sélectivités très importantes pour ce type de réactions (Schéma 4-34).³¹



Schéma 4-34

La réaction n'est pas due à la formation d'un borohydrure de lanthanide $Ln(BH_4)_3$ qui ne présente pas ce type de réactivité (ils ont été testés mais ils ne présentent pas une réactivité intéressante). Un mécanisme a été proposé faisant intervenir CeCl₃ comme acide de Lewis (Schéma 4-35). Ainsi, selon la théorie de Pearson, la réaction de l'hydrure sur le carbonyle est favorisée (dur/dur).

³¹ Luche, J.-L. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2226.



Schéma 4-35

 $CeCl_3$ catalyse également la formation d'hydrate d'aldéhyde, ce qui permet de réduire sélectivement une fonction cétone en présence d'une fonction aldéhyde (Schéma 4-36).³²



Schéma 4-36

Récemment, cette réaction a été étendue à l'utilisation d'hydrates de trichlorure de lanthanides, préparés à partir de mischmetall.³³

II.1.5. Réactions catalysées par des dérivés trivalents de lanthanides

Les lanthanides ont été utilisés dans de nombreuses réactions en tant qu'acide de Lewis notamment dans les réactions de Meerwein-Pondorf-Verley-Oppenauer. Au début, elles étaient catalysées par des alcoolates d'aluminium. Les alcoolates d'aluminium ne sont pas très réactifs et étaient souvent utilisés en quantité stœchiométrique. Les complexes de lanthanides sont beaucoup plus réactifs et ont permis la mise en place de vraies réactions catalytiques, notamment avec des dialcoolates chiraux (Schéma 4-37).³⁴



Schéma 4-37

³² Luche, J.-L.; Gemal, A. L. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 5848.

³³ Lannou, M.-I.; Hélion, F.; Namy, J.-L. Synlett, 2007, 2707.

³⁴ Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9800.

Enfin, de nombreuses réaction de type Mukaiyama ont été décrites utilisant des lanthanides comme acides de Lewis.³⁵ Il est à noter que certaines de ces réactions ont pu être réalisées dans l'eau avec des triflates de lanthanides avec de très bons rendements (Schéma 4-38).³⁶



Schéma 4-38

L'utilisation de ligands chiraux a permis également de réaliser la réaction en version énantiosélective.³⁷ La réaction peut être étendue aux imines, les lanthanides étant sélectifs des imines par rapport aux dérivés carbonylés (Schéma 4-39).³⁸



Schéma 4-39

³⁵ (a) Vougioukas, A. E.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5513; (b) Mikami, K.; Terada, T.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5456.

³⁶ Kobayashi, S. Chem. Lett. 1991, 2087.

³⁷ Kobayashi, S.; Manabe, K. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 209.

³⁸ Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. Synlett 1995, 233.

II.2. Mise en place d'un système catalytique

Pour envisager un processus catalytique, deux éléments sont à prendre en considération. Dans un premier temps, le zirconocène ne pouvant être régénéré selon un processus d'élimination réductrice, il doit donc être libéré *via* une transformation chimique, le plus facile à imaginer étant une transmétallation par un sel métallique. Dans un second temps, le zirconocène doit pouvoir être régénéré à partir de l'espèce zirconée libérée. Certes le réactif de Negishi est couramment utilisé en version stœchiométrique, cependant, si on envisage la régénération du zirconocène, l'utilisation du *n*-BuLi est incompatible tant avec le substrat qu'avec l'agent de transmétallation.



Schéma 4-40

Les conditions douces de génération du « Cp_2Zr » et la relative inertie du mischmétall vis-àvis de nombreuses fonctions organiques font de ce système un bon candidat pour la mise en place d'un système catalytique nouveau, faisant intervenir non pas une réduction par des bases organiques fortes mais de manière hétérogène par un métal (Schéma 4-40).

II.2.1. Modes de régénération du Cp_2ZrCl_2 après couplage d'alcyne : transmétallations

Nous avons décidé d'utiliser comme modèle d'étude les couplages d'alcynes qui conduisent à la formation de zirconacyclopentadiènes. En effet, les zirconacyclopentadiènes sont connus pour réaliser des transmétallations avec différents métaux en reformant le Cp₂ZrCl₂. Ces réactions permettent d'obtenir notamment divers métallacyclopentadiènes, difficiles à obtenir par une autre voie (Schéma 4-41).³⁹

³⁹ Fagan, P. J.; Nugent, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9800.



Schéma 4-41

La transmétallation par le cuivre a également permis le couplage de ces zirconacyclopentadiènes avec des électrophiles.⁴⁰ Selon cette stratégie une nouvelle classe de diphosphines, très efficace dans les réactions de couplage au palladium, a été préparée avec de bons rendements (Schéma 4-42).⁴¹





Les complexes du nickel de type $NiX_2(PPh_3)_2$ ont également été largement utilisés pour transmétaller les zirconocènes,⁴² on peut citer par exemple les synthèses de pyridines et de pyridinones réalisées avec de bons rendements (Schéma 4-43).⁴³ Récemment des résultats similaires ont également été obtenus *via* des transmétallation au Cr(III).⁴⁴

⁴⁰ Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 6639.

⁴¹ Doherty, S.; Knight, J. G.; Robins, E. G.; Scanlan, T. H.; Champkin, P. A.; Clegg, W. J. Am. Chem. Soc. 2001, *123*, 5110.

⁴² (a) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 11093; (b) Takahashi, T.; Tsai, F.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 4994; (c) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Nakajima, K. Organometallics **2001**, 20, 4122.

⁴³ Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 5059.

⁴⁴ Takahashi, T.; Liu, Y.; Iesato, A.; Chaki, S.; Nakajima, K.; Kanno, K. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 11928.



Schéma 4-43

Enfin, AlCl₃ a également pu être utilisé par l'équipe de Xi pour la synthèse de cyclopentadiènes polysubstitués (Schéma 4-44).⁴⁵ Néanmoins, dans ce cas le mode opératoire suggère une activation électrophile plutôt qu'une transmétallation.



Schéma 4-44

⁴⁵ Zhao, C.; Li, P.; Cao, X.; Xi, Z. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4292.

II.2.2. Cycle catalytique envisagé

Le cycle catalytique impliquerait l'utilisation d'une quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 qui serait initialement réduit par le lanthanide métallique en « Cp_2Zr ». Ensuite cet équivalent de « Cp_2Zr » effectuerait un couplage réducteur avec deux équivalents d'alcynes pour former un zirconacyclopentadiène. Ce zirconacyclopentadiène serait ensuite transmétallé par le sel métallique pour former soit un métallacyclopentadiène soit un composé bimétallique linéaire **A** et ainsi reformer le Cp_2ZrCl_2 qui pourrait de nouveau être réduit par le lanthanide. Ce cycle catalytique envisagé est présenté sur le schéma suivant :



Schéma 4-45

II.2.3. Résultats obtenus

L'étude préliminaire a été réalisée avec du lanthane métallique comme réducteur et un alcyne symétrique, le 4-octyne, pour simplifier le système. Les conditions utilisées ont été les suivantes, pour un équivalent d'alcyne :

- ✓ 0,10 équivalent de Cp₂ZrCl₂
- \checkmark 0.33 équivalent de lanthane

Dans un premier temps, nous avons envisagé que le $LnCl_3$ libéré lors de la réduction de Cp_2ZrCl_2 se comporte comme un acide de Lewis capable de réaliser la transmétallation *in situ* du zirconacyclopentadiène. Malheureusement dans ce cas, la conversion du 4-octyne en diène correspond à la quantité de Cp_2ZrCl_2 introduite (10%).

Par conséquent, une grande variété de sels métalliques, connus pour pouvoir effectuer des transmétallations avec les zirconacyclopentadiènes ont été testés. Tous, à l'exception de AlCl₃, se sont révélés inefficaces, la conversion observée correspondant à la quantité de Cp₂ZrCl₂ introduite (Schéma 4-46).



Schéma 4-46

Une des explications peut avoir pour origine le potentiel d'oxydoréduction assez élevé de ces métaux qui auraient pu se faire réduire préférentiellement par rapport au Cp₂ZrCl₂ (Schéma 4-47).

 MX_n + n/3 La \longrightarrow M + n/3 La X_3

Schéma 4-47

Par contre en utilisant $AlCl_3$ dans les mêmes conditions, le 4-octyne est complètement consommé après 7 heures de réaction. Le diène correspondant est obtenu avec un bon rendement de 78% accompagné d'un faible pourcentage d'hexapropylbenzène (5%).

Après traitement par du DCl dans le D_2O le diène 1,4-dideutéré est obtenu, indiquant le passage par un intermédiaire aluminacyclopentadiènique ou/et par un intermédiaire dialuminé linéaire comme envisagé dans le schéma catalytique. En diminuant la quantité de AlCl₃ (10% mol), la conversion du 4-octyne en diène correspondant est voisine de 25% ce qui cohérent avec les quantités de Cp₂ZrCl₂ et d'AlCl₃ impliquées dans la réaction (Schéma 4-48).



Schéma 4-48

Ces résultats semblent en accord avec un processus de transmétallation zirconium/aluminium permettant d'assurer le couplage d'alcyne catalytique en zirconium.

Nous avons donc appliqué ces conditions à différents alcynes disubstitués et obtenu les diènes correspondants avec de bons rendements (Tableau 4-2). Comme pour le 4-octyne, ces diènes sont accompagnés d'une faible quantité (<5%) de dérivés benzèniques hexasubstitués (Schéma 4-49).



Entrée (substrat)	R ₁	R ₂	Temps (h)	Produit (rdt ^a %)
1	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	7	1a (76%)
2	Ph	Ph	48	1b (31%)
3	<i>n</i> -Pr	Ph	12	1c (85%)
4	Me	Ph	12	1d (75%)
5	Me	Me ₃ Si	1,5	1e (65%)

Schéma 4-49

^a Rendement en produit isolé

Tableau 4-2

Le 4-octyne (entrée 1) est converti en diène correspondant avec un rendement de 76%. En revanche, la conversion totale du diphenylacétylène n'est atteinte qu'après 48h de réaction avec un rendement médiocre de 31%, de plus accompagné de produits de surréduction (entrée 2). L'utilisation d'un alcyne non symétrique comme le methylphénylacétylène (entrée 4) (ou le *n*-propylphenylacétylène (entrée 3)) conduit à la formation majoritaire du diène dissymétrique accompagné de deux régioisomères : le (1E,3E)-2,3-diméthyl-1,4-

diphénylbuta-1,3-diène et le (2*E*,4*E*)-3,4-diphénylhexa-2,4-diène (10%). Cette toposélectivité est vraisemblablement due à l'encombrement stérique.

L'utilisation de l'alcyne silylé conduit à la formation rapide et totalement régiosélective du diène portant les groupements triméthylsilyles sur les carbones terminaux. Cette régiosélectivité est due à la présence de l'atome de silicium en α du zirconium, ce qui confère un agencement favorable entre le silicium et le zirconium.

En diminuant la quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 (5%) la réaction devient de manière prévisible plus lente et les rendements en diène diminuent comme l'indique le tableau 3.



Entrée (substrat)	R ₁	R ₂	Temps (h)	Produit (rdt ^a %)
1	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	12	1a (69%)
3	Ph	Ph	48	1b (27% ^b)
4	<i>n</i> -Pr	Ph	16	1c (48%)
5	Me	Ph	16	1d (50%)
6	Me	Me ₃ Si	7	1e (50%)

Schéma 4-50

^a Rendement en produit isolé sous forme de mélange de régioisomères

^b Le produit majoritaire dans ce cas est le stilbène

Tableau 4-3

Cette dimérisation d'alcynes disubstitués catalytique est généralement lente, sauf dans le cas de l'utilisation de l'alcyne silylé. Ceci peut être dû à la lenteur intrinsèque de la réaction de dimérisation des alcynes mais également à la réaction de transmétallation du zirconacyclopentadiène. Le tétraphénylbutadiène n'est obtenu qu'à hauteur de 27%, qui pourrait s'expliquer par une transmétallation plus difficile.

Enfin, nous avons engagé les métallacycles obtenus par dimérisation catalytique en zirconium dans diverses réactions pour tester leur réactivité. La réaction avec un aldéhyde pour tester les

conditions décrites par Xi ne conduit pas à la formation du cyclopentadiène. L'halogènolyse en présence d'un excès d'iode conduit à l'obtention du dérivé monoiodé, ce qui a déjà été observé lors de l'iodolyse de zirconacyclopentadiènes dans le THF.⁴⁶ L'utilisation de NCS conduit à la formation du dérivé dichloré avec de bons rendements (Schéma 4-51).



Schéma 4-51

⁴⁶ Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2870.

III. Cyclotrimérisation d'alcynes sous catalyse bimétallique

Comme nous l'avons vu précédemment, les conditions douces de génération du $Cp_2Zr(II)$ en utilisant le lanthane comme réducteur permettent l'utilisation d'alcynes vrais, ce qui est difficilement envisageable dans les conditions de génération du réactif de Negishi qui met en jeu du *n*-BuLi. C'est donc naturellement que nous avons essayé d'appliquer les conditions de dimérisation catalytiques précédentes aux alcynes vrais, notre substrat d'étude étant le phénylacétylène.

L'analyse GC/MS montre que tout le phénylacétylène est consommé en 2 h, ce qui indique une réaction plus rapide que la réaction de dimérisation précédente. De plus de manière inattendue, nous obtenons un mélange de dérivés benzèniques, formé de 1,2,4-triphénylbenzène et de 1,3,5-triphénylbenzène avec un bon rendement isolé de 75% accompagné d'une faible quantité de diphénylbutadiène (sous forme des deux régioisomères 1,3 et 1,4, rdt<10%, Schéma 4-52).



Schéma 4-52

La cyclotrimérisation d'alcynes catalysée par les métaux conduisant à des dérivés benzéniques est encore très étudiée. Parmi les réactions catalytiques les plus efficaces, on peut citer les réactions faisant intervenir le palladium,⁴⁷ le rhodium,⁴⁸ le ruthénium⁴⁹ et le cobalt.⁵⁰ En revanche dans la chimie des métallocènes, ces réactions de cyclotrimérisation sont très rares.

⁵⁰ (a) Hilt, G.; Hess, W.; Vogler, T.; Hengst, C. J. J. Organomet. Chem. 2005, 690, 5170; (b) Geny, A.; Agenet,

⁴⁷ Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. J. Org. Chem. 2001, 66, 3627.

⁴⁸ Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirazaki, K.; Hirano, M. Chem. Eur. J. **2005**, 11, 1145.

⁴⁹ Elakkari, E.; Floris, B.; Galloni, P.; Tagliatesta, P. Eur. J. Org. Chem. 2005, 5, 889.

N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1810.

III.1. Rappels bibliographiques

III.1.1. Trimérisation par des complexes du zirconium

On rapporte peu de réactions de trimérisation à l'aide des métaux de la colonne (IV). Une de ces méthodes utilise un complexe non usuel du zirconium (II) : le $Zr(\eta^6-benzène)(AlCl_4)_2$.⁵¹ Les auteurs annoncent une trimérisation quantitative au bout de 120 heures à température ambiante pour un rapport catalyseur/alcyne de 80/1. En outre, cette étude ne porte que sur le seul 2-butyne, celui-ci conduisant à l'obtention d'un mélange d'hexaméthyle benzène de Dewar et d'hexaméthylbenzène. L'hexaméthyle benzène de Dewar est le produit majoritaire de la réaction mais celui-ci s'isomérise ensuite en hexaméthylbenzène (Schéma 4-53).



Schéma 4-53

Une autre réaction de trimérisation catalytique a été décrite utilisant du zirconium au degré d'oxydation (IV) dérivé du binol (Schéma 4-54):⁵²



Schéma 4-54

200 équivalents d'alcyne HC=CR (R=SiMe₃, Ph, *p*-tolyl) dans le toluène à température ambiante réagissent avec ce complexe pour former un mélange de benzènes substitués en

⁵¹ Calderazzo, F.; Pampaloni, G.; Pallavicini, P.; Straehle, J.; Wurst, K. Organometallics 1991, 10, 896.

⁵² Van der Linden, A.; Schaverien, C. J.; Meijboom, N.; Ganter, C.; Orpen, A. G. J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 3008.

1,2,4 et 1,3,5 au bout de quelques minutes pour le dérivé silylé, et de plusieurs heures pour le phénylacétylène. Les alcynes internes ainsi que les alcynes encombrés tels que l'isopropylacétylène et le tertiobutylacétylène ne donnent pas lieu à une réaction de trimérisation (Schéma 4-55).



Schéma 4-55

En 1998, une étude systématique de sels métalliques en présence d'agent réducteur pour la réaction de trimérisation d'alcynes a été réalisée.⁵³ Parmi les différents métaux impliqués on peut noter l'utilisation de zirconium sous forme de ZrCl₄ ou d'un mélange ZrCl₄/TiCl₃ en présence de lithium. Ces systèmes conduisent à une réaction de trimérisation stœchiométrique (Schéma 4-56).



Schéma 4-56

Enfin, il est à noter que des réactions de formation de composés aromatiques ont été réalisées à partir de zirconacyclopentadiènes mais de manière séquentielle après transmétallation par des complexes de cuivre ou de nickel en quantité stœchiométrique. Ces systèmes, s'ils sont intéressants du point de vue synthétique, utilisent des quantités stoechiométriques de réactifs et sont multiétapes.⁵⁴

III.1.2. Trimérisation par des complexes de lanthanides

Concernant les lanthanides, peu de références décrivent des réactions de trimérisation d'alcynes. Quelques publications décrivent des réactions de dimérisation d'alcynes catalysées par des lanthanides (Ln=Y, La, Ce). Parmi ces études il est mentionné une trimérisation

⁵³ Choi, K. S.; Park, M. K.; Han, B. H. Bull. Korean Chem. Soc. 1998, 19, 1257.

⁵⁴ Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, K.; Nakajima, K. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1672.

linéaire parasite dans le cas de l'utilisation de complexes organolanthanidiques de type Cp*2LnCH(SiMe₃)2.⁵⁵

Une seule réaction de cyclotrimérisation d'alcynes est décrite à ce jour utilisant des composés lanthanidiques. Celle-ci utilise du diodure de dysprosium en présence de SiCl₄ (Schéma 4-57).⁵⁶ Cette réaction, stœchiométrique dans la plupart des cas, est catalytique lorsque le substrat utilisé est le phenylacétylène. Des benzènes trisubstitués sont obtenus de manière régiosélective, les substituants étant placés majoritairement en position 1,2,4.



Rdt=25-95% Rapport des régioisomères=87/13->99/1

Schéma 4-57

Le mécanisme proposé dans ce cas est de type radicalaire :



Schéma 4-58

 ⁵⁵ Heeres, H. J.; Teuben, J. H. *Organometallics* 1991, *10*, 1980.
⁵⁶ Zhu, Z.; Wang, C.; Xiang, X.; Pi, C.; Zhou, X. *Chem. Commun.* 2006, *19*, 2066.

Ce mécanisme implique tout d'abord une réduction monoélectronique du SiCl₄ pour former le radical Cl₃Si[•], celui-ci effectue ensuite la séquence addition/cyclisation/élimination.

III.2. Optimisation de la réaction

Pour étudier de manière plus approfondie les caractéristiques de la réaction et pour déterminer les conditions optimales, nous avons fait varier les quantités de réactifs. Ainsi, dans un premier temps nous avons fait varier les quantités d'AlCl₃ introduite (Tableau 4-4). Nous nous sommes aperçus que la quantité d'AlCl₃ introduite ne modifiait pas la réaction, ainsi l'utilisation d'une quantité catalytique d'AlCl₃ (0.1 éq.) (entrée 2) conduit à des résultats très proches de ceux obtenus avec AlCl₃ en quantité stoechiométrique. De manière plus surprenante, la réaction de cyclotrimérisation a également lieu en l'absence d'AlCl₃ (entrée 3), ceci sans modifier les proportions de régioisomères.



Entrée	Х	Rdt (%) ^a	Rapport (1,2,4)/(1,3,5)
1	1	75	3/2
2	0.1	74	3/2
3	0	74	3/2

a : Rendement en produit isolé sous la forme de deux régioisomères

Tableau 4-4

Comme indiqué précédemment, les composés benzéniques ont été obtenus avec de bons rendements, accompagnés d'une petite quantité de diène correspondant à la quantité de zirconium introduite dans le milieu réactionnel. Après optimisation, les conditions optimales sont les suivantes :

- ✓ 0.33 équivalent de La
- ✓ 5% de Cp₂ZrCl₂

Par la suite, d'autres alcynes vrais ont été engagés dans la réaction pour généraliser la réaction. Les résultats sont présentés dans le tableau 4-5.



Schéma 4-60

Entrée	R	temps (h)	Rapport (1,2,4)/(1,3,5)	Produit (Rdt %)
1	$4-\text{MeC}_6\text{H}_4$	2	1.1	2b (80%)
2	$4-MeOC_6H_4$	2	1.1	2c (71%)
3	1-naphtyle	2		2d (80%)
4	<i>n</i> -butyle	2	1.1	2e (70%)
5	4-biphényle	12		2f (80%)
6	$n-C_{10}H_{21}$	2	1.4	2g (73%)
7	cyclohex-1-ènyle	6	7.1	2h (67%)

Tableau 4-5

Ainsi les alcynes vrais portant un groupement aryle (entrées 1-3, 5), alkyle (entrées 4, 6) ou encore comportant un alcène (entrée 7) conduisent à un mélange de composés benzéniques trisubstitués en 1,2,4 et 1,3,5 avec de bons rendements. Dans tous les cas, une faible quantité du diène correspondant est obtenu (<10%). Il est à noter que les alcynes disubstitués ne trimérisent pas dans ces conditions, le diène correspondant étant obtenu dans des proportions égales à la quantité introduite de zirconium. Toutes ces réactions ont été réalisées en parallèle en utilisant le cérium et le mischmetall. Les résultats obtenus sont extrêmement proches de ceux obtenus avec le lanthane et ne montrent donc pas d'influence notable de la nature du lanthanide utilisé.

Notre équipe en collaboration avec celle du Pr. Namy a décrit récemment la synthèse de benzènes monosubstitués à partir du premier exemple de zirconacyclopentadiène non substitué synthétisé. Celui-ci est formé *in situ* à partir de Br₂CHCHBr₂, connu pour donner des tribromures de lanthanides avec un dégagement d'acétylène (Schéma 4-61).



Schéma 4-61

Pour étendre l'intérêt synthétique de la réaction, nous avons donc essayé de synthétiser des benzènes trisubstitués issus d'alcynes différents suivant la même méthodologie. Ainsi nous avons essayé de coupler le zirconacyclopentadiène issu du diyne **A** avec le phénylacétylène. En appliquant les conditions décrites précédemment, nous avons formé le zirconacyclopentadiène issu de ce diyne (Schéma 4-62).



Schéma 4-62

Le milieu réactionnel a été analysé par HRMS et montre clairement la formation du zirconacyclopentadiène désiré (Schéma 4-63).



Schéma 4-63



Schéma 4-64

Après formation de ce zirconacyclopentadiène, 10 équivalents de phénylacétylène ont été ajoutés et la réaction a été laissée sous agitation à température ambiante pendant 10 heures. Encore une fois de manière surprenante, nous n'avons obtenu aucun produit d'insertion. Les seuls produits obtenus ont été le diène issu du diyne, accompagné d'un mélange de régioisomères (1,2,4 et 1,3,5) du benzène issu de la trimérisation du phénylacétylène dans les mêmes proportions que celles obtenues précédemment.



Schéma 4-65

Ensuite, nous avons démontré que ce résultat n'était pas dû à la structure particulière du zirconacyclopentadiène issu de ce diyne. Ainsi, plusieurs zirconacyclopentadiènes ont été mis en présence d'excès d'un alcyne différent de celui utilisé pour former le zirconacyclopentadiène. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 4-6).



Schéma 4-66

Entrée	R ₁	R ₂	Rdt A (%)	R ₃	R ₄	Rdt B (%)
1	Ph	Ph	87	Ph	Н	75
2	Ph	Н	81	$4-Me_2NC_6H_4$	Н	90
3	$n-C_5H_{11}$	Н	80	Ph	Н	78
4	Ph	Н	82	Ph	D	87
5	Ph	D	81	Ph	Н	86
6	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	93	Ph	Н	89
7	Ph	Н	80	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Н	88

Tableau 4-6

Dans tous les cas, aucune insertion n'est observée, seuls le diène issu du premier alcyne et le dérivé benzénique issu du second sont obtenus. Parmi les alcynes utilisés pour la formation du zirconacyclopentadiène, nous avons testé des alcynes vrais aromatiques, portant un groupement alkyle, mais également des alcynes disubstitués aromatiques ou dialkyles. Pour le second alcyne, des alcynes vrais aromatiques ou alkyles ont été utilisés. Afin de vérifier l'absence d'échange entre alcynes de même nature, le phénylacétylène deutéré, associé au phénylacétylène a été engagé et ne conduit pas au composé d'insertion.

III.3. Discussion mécanistique

Notre idée première concernant le mécanisme faisait intervenir les processus généralement admis pour ce genre de réaction, c'est-à-dire après formation du zirconacyclopentadiène, 2 voies :⁵⁷

- ✓ Insertion de l'alcyne dans la liaison C-Zr suivie de l'élimination réductrice formelle de Cp₂Zr (voie I).
- ✓ Cycloaddition de type Diels-Alder sur le zirconacyclopentadiène suivie de l'élimination réductrice de Cp₂Zr favorisée par la réaromatisation (voie II).



Schéma 4-67

Au vu des résultats expérimentaux obtenus, notamment ceux reportés dans le tableau 6, ces mécanismes ont été exclus, ces expériences montrant sans ambiguïté la non-incorporation de l'alcyne, même dans le cas d'alcynes très proches (Schéma 4-68).



Schéma 4-68

Nous avons voulu vérifier également si le LaCl₃ seul, généré dans le THF à partir d'hexachloroéthane, ne pouvait pas réaliser cette trimérisation. Aucune trace de trimérisation

⁵⁷ Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 8860.

n'est observée (y compris dans le cas où le phénylacétylène est déjà présent dans le milieu au moment de la formation du LaCl₃) (Schéma 4-69).



Schéma 4-69

Nous avons donc essayé de déterminer si cette réactivité n'était pas une réactivité non connue du $Cp_2Zr(II)$. Nous avons donc reproduit ces réactions en utilisant le réactif de Negishi ainsi qu'en utilisant le magnésium comme agent réducteur (Schéma 4-70).



Schéma 4-70

Dans les deux cas, nous n'obtenons que le diène issu du diphénylacétylène accompagné de traces de trimérisation. Le lanthanide et le zirconium sont donc nécessaires pour cette réaction de trimérisation.

Pour nous rapprocher au plus près de notre système catalytique supposé, nous avons reconduit les expériences précédentes en y ajoutant du trichlorure de lanthane anhydre (Schéma 4-71).





De manière similaire, nous n'avons observé que des traces de composés benzéniques. Ceci indique que la présence des deux partenaires formés *de manière concomitante* est nécessaire. Nous avons donc pensé que cette réaction nécessitait la présence d'un zirconacycle associé au lanthanide au degré d'oxydation (III), pas nécessairement un zirconacyclopentadiène. Dans la série d'expériences suivantes, nous avons synthétisé divers dérivés de la benzylamine pour former un zirconacyclopentane, un zirconacyclopentène et comparer leur activité vis-à-vis du zirconacyclopentadiène (Schéma 4-72).



Schéma 4-72

L'utilisation du composé de type ènyne **B** conduit bien au composé désiré mais la réaction de trimérisation est beaucoup moins efficace. De la même manière l'utilisation du diène **C** conduit à la diméthylpyrrolidine avec de bons rendements, mais avec une trimérisation très limitée. Les résultats obtenus indiquent que la réaction peut avoir lieu en présence d'un dialkylzirconocène différent du zirconacyclopentadiène. Malgré tout on observe que la réaction est beaucoup plus efficace à partir du zirconacyclopentadiène qui apparaît comme étant l'espèce catalytique principale associée au lanthanide (III).

Un autre mécanisme ne peut-être complètement exclu. En effet la chimie radicalaire issue des lanthanides est développée et notre système pourrait être le siège d'une réaction de type radicalaire.

Ainsi l'équipe de Oshima a décrit un système permettant de réaliser la cyclisation radicalaire de composés halogénés en utilisant le réactif de Schwartz $Cp_2Zr(H)Cl$ et le triéthylborane.⁵⁸ Le produit de cyclisation est obtenu avec de bons rendements à température ambiante en 3 heures (Schéma 4-73).

⁵⁸ Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004, 77, 1727.



Schéma 4-73

Le mécanisme de la réaction impliquerait la formation de l'espèce $[Cp_2ZrCl]$, c'est-à-dire formellement un zirconium à l'état d'oxydation (III), généré à partir du réactif de Schwartz et du radical éthyle issu du triéthylborane. Ce complexe réalise un transfert monoélectronique au substrat pour former un radical en libérant $[Cp_2ZrCl]^+$. La cyclisation radicalaire a ensuite lieu et forme le radical **A**, qui en présence d'un équivalent de réactif de Schwartz libère le produit désiré et régénère l'espèce de zirconium active $[Cp_2ZrCl]$ (Schéma 4-74).





De manière similaire, l'équipe de Barrero a développé une méthode simple de synthèse de terpènes symétriques utilisant une quantité catalytique de Cp₂ZrCl₂ en présence de manganèse métallique.⁵⁹ Les auteurs proposent la formation de l'espèce précédemment décrite [Cp₂ZrCl⁻] grâce à un transfert monoélectronique du manganèse vers le Cp₂ZrCl₂. Celui-ci réalise ensuite également un transfert monoélectronique sur l'halogénure d'alkyle conduisant au radical

⁵⁹ Barero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Diéguez H. R.; Sànchez E. M. J. Org. Chem. **2007**, *72*, 2988.

allylique, qui réagit avec un autre radical allylique pour conduire au composé désiré (Schéma 4-75).



Schéma 4-75

Au vu de ces résultats, notre système catalytique pourrait correspondre donc à deux réactions parallèles. Le Cp_2ZrCl_2 serait réduit très majoritairement en $Cp_2Zr(II)$ qui conduirait à la dimérisation de l'alcyne, accompagné de $[Cp_2ZrCl^2]$ qui serait responsable de la réaction de trimérisation (Schéma 4-76).



Schéma 4-76

L'espèce $[Cp_2ZrCl]$ réagirait avec l'alcyne par voie radicalaire pour donner le radical A qui réagirait ensuite avec deux équivalents d'alcynes pour donner l'intermédiaire B qui après cyclisation conduirait au composé benzénique C et reformerait l'espèce catalytique $[Cp_2ZrCl]$ selon un processus similaire à celui proposé pour la trimérisation utilisant le DyI₂ (Schéma 4-77).



Schéma 4-77

Ce mécanisme apparaît séduisant, il va malheureusement à l'encontre de l'étude de l'influence du zirconacyle formé. En effet il ne devrait pas avoir d'influence majeure du type d'alkylzirconocène sur une réaction radicalaire, les structures étant assez proches. De plus une expérience met également à mal cette théorie, en effet si l'on introduit le second alcyne 24 h après la formation du zirconacyclopentadiène, nous n'observons pas de modification de l'état final du système après hydrolyse, ce qui est peu compatible avec un processus radicalaire.

IV. Conclusion

A ce stade, nous avons effectué de nombreuses expériences en spectrométrie de masse, pour détecter par exemple la présence d'espèces bimétalliques ou encore d'intermédiaires réactionnels. Nous avons pu comme indiqué précédemment montrer sans ambiguïté la présence de zirconacyclopentadiène. Malheureusement la technique de masse utilisée, conduisant à la détection d'espèces très fugaces, nécessite tout de même la présence d'espèces chargées, et donc la plupart du temps d'une source de proton (méthanol par exemple), ce qui a une grande influence sur notre milieu réactionnel. Pour le moment nous n'avons pas pu mettre à jour un mécanisme complet mais des études sont en cours pour y parvenir.

Nous avons donc décrit dans ce chapitre, une nouvelle réaction catalytique en Zr faisant intervenir non pas des bases organométalliques mais un réducteur compatible avec de nombreuses fonctions organiques. Nous avons pu également mettre en évidence une réaction de cyclotrimérisation originale associant deux métaux, dont le mécanisme semble complexe.



Schéma 4-78

La faisabilité de ce type de catalyse a donc été montrée, il reste à trouver d'autres systèmes permettant de mettre à profit cette catalyse dans des synthèses de composés élaborés.

Enfin, on peut noter que l'association des lanthanides avec les métaux de la colonne IV ne se limite pas à l'utilisation du Zr, les complexes du titane pourraient avoir une réactivité propre et qui reste à étudier. Concernant les réactions de trimérisation notamment, nous avons pu montrer que le TiCl₄ associé à une quantité stœchiométrique de lanthane catalysait de manière très efficace une réaction de trimérisation sans formation de sous produit (Schéma 4-79).



Schéma 4-79

V. Partie expérimentale

Dimérisation d'alcynes :

Dans un tube de Schlenck sous argon sont introduits le dichlorozirconocène Cp₂ZrCl₂ (15 ou 30 mg, 0.05 ou 0.1 mmol), le lanthanide métallique fraichement rapé (46 mg, 0.33 mmol) et le trichlorure d'aluminium (134 mg, 1mmol). 5 mL de tétrahydrofurane sont additionnés au mélange qui est placé sous agitation vigoureuse et porté à 50°C. Après apparition d'une coloration rouge sang, 1 mmol d'alcyne est additionnée au milieu réactionnel et le mélange est laissé sous agitation entre 1.5h et 48h à 50°C. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante puis hydrolysé par 5 mL d'acide chlorhydrique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Trimérisation d'alcynes :

Dans un tube de Schlenck sous argon sont introduits le dichlorozirconocène Cp₂ZrCl₂ (15 mg, 0.05), le lanthanide métallique fraichement rapé (46 mg, 0.33 mmol). 5 mL de tétrahydrofurane sont additionnés au mélange qui est placé sous agitation vigoureuse et porté à 50°C. Après apparition d'une coloration rouge sang, 1 mmol d'alcyne monosubstitué est additionnée au milieu réactionnel et le mélange est laissé sous agitation entre 2h et 12h à 50°C. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante puis hydrolysé par 5 mL d'acide chlorhydrique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Dimérisation et trimérisation séquentielles :

Dans un tube de Schlenck sous argon sont introduits le dichlorozirconocène Cp₂ZrCl₂ (292 mg, 1 mmol), le lanthanide métallique fraichement rapé (93 mg, 0.66 mmol). 5 mL de tétrahydrofurane sont additionnés au mélange qui est placé sous agitation vigoureuse et porté à 50°C. Après apparition d'une coloration rouge sang, 2 mmol d'alcyne sont additionnées au milieu réactionnel et le mélange est laissé sous agitation 4h à 50°C. Un deuxième alcyne monosubstitué (10 mmol) est additionné au mélange réactionnel et la réaction est laissée sous agitation 4h supplémentaires à 50°C. Le mélange réactionnel est ramené à température
ambiante puis hydrolysé par 5 mL d'acide chlorhydrique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Caractéristiques spectrales :

5,6-dipropyldéca-4,6-diène 1a :



Huile jaune

Rendement: 76%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ = 0.85-0.93 (m, 12 H), 1.30-1.43 (m, 8 H), 2.02-2.16 (m, 8 H), 5.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 13.9, 14.1, 22.0, 23.2, 30.0, 30.3, 125.9, 141.2.

SMBR (IE, 70 ev) m/z : 55 (21), 81 (36), 94 (48), 123 (42), 137 (45), 179 (100), 222 (88, M+).

(1*E*, 3*Z*)-2,4-Dipropyl-1,3-diphénylbuta-1,3-diène 1b :



Solide blanc

Rendement: 85%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 0.90-1.01 (m, 6 H), 1.43-1.64 (m, 8 H), 2.01 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.40-2.46 (m, 2 H), 5.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.21-7.32 (m, 10 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 13.8, 14.2, 22.5, 23.1, 30.5, 31.6, 126.1, 126.5, 127.9 (2C), 128.0 (2C), 128.1, 128.7 (2C), 129.1, 129.7 (2C), 138.6, 140.1, 143.4, 144.8.

SMBR (IE, 70 ev) m/z : 91 (28), 205 (100), 247 (57), 290 (9, M+).

(1E, 3Z)-2,4-Diméthyl-1,3-diphénylbuta-1,3-diène 1c :



Solide blanc

Rendement: 75%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 1.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 6.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 7.15-7.48 (m, 10 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 15.5, 15.7, 123.2, 126.1, 126.5, 127.7 (2C), 128,0 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 129.9 (2C), 138.6, 138.7, 139.8, 145.6.

SMBR (IE, 70 ev) m/z : 91 (13), 115 (20), 204 (47), 219 (100), 234 (45, M+).

(1*E*, 3*E*)-1,2,3,4-tétraphénylbuta-1,3-diène 1d :



Solide blanc

Rendement: 75%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 6.46 (s, 2 H), 6.81-7.92 (m, 20 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 126.6 (2C), 127.3 (2C), 127.8 (4C), 128.8 (4C), 129.5 (4C), 130.4 (4C), 131.6 (2C), 137.2 (2C), 139.7 (2C), 145.6 (2C).

(1*E*, 3*E*)-2,3-Diméthyl-1,4-bistriméthylsilylanylbuta-1,3-diène 1e :



Huile incolore

Rendement : 62%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** $\delta = 0.16$ (s, 18 H), 2.00 (s, 6 H), 5.70 (s, 1 H), 6.15 (s, 2 H) ; ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) : $\delta = 0.1$ (6C), 19.8 (2C), 126.0 (2C), 153.6 (2C).

SMBR (IE, 70 ev) m/z : 73 (100), 123 (77), 152 (20), 211 (20), 226 (19, M+).

Triphénylbenzène 2a :



Solide blanc

Rendement global : 75%

Rapport des régioisomères : 3/2

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 99/1)

SMRH (EI, 70 ev) *m/z* : calculée pour C₁₅H₂₄NO : 306.1403 ; trouvée : 306.1401.

1,3,5-Triphénylbenzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 7.23-7.71 (m, 15 H), 7.85 (s, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 125.3 (3C), 127.4 (6C), 127.5 (3C), 128.3 (6C), 141.1 (3C), 142.4 (3C).

1,2,4-Triphénylbenzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 7.23-7.71 (m, 18 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 125.8, 126.7, 127.1, 127.2 (2C), 127.3 (3C), 127.4 (2C), 128.2 (2C) 129.0 (2C), 129.1, 129.2 (2C), 130.3 (2C), 130.5, 139.5, 140.3, 140.5, 141.2, 141.7, 142.2.

Tris(*p*-tolyl)-benzène 2b :



Solide blanc

Rendement global : 80%

Rapport des régioisomères : 53/47

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 99/1)

SMRH (EI, 70 ev) *m/z* : calculée pour C15H24NO: 348.1873; trouvée: 348.1867.

1,3,5-Tris(*p*-tolyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 2.48 (s, 3 H), 7.12-7.38 (m, 12 H), 7.82 (s, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 21.2 (3C), 124.5 (3C), 127.2 (6C), 129.5 (6C), 137.2 (3C), 138.4 (3C), 142.1 (3C).

1,2,4-Tris(*p*-tolyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 2.39 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H) 7.12-7.38 (m, 15 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** : δ = 21.0, 21.1, 125.2, 126.9 (2C), 127.6, 129.6 (2C), 129.62 (2C), 129.8 (2C), 129.81 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 135.9, 136.1, 137.7, 138.3, 138.7, 139.1, 140.0, 140.7, 142.1.

Tris(*p*-méthoxyphenyl)-benzène 2c:



Solide blanc

Rendement global : 71%

Rapport des régioisomères : 53/47

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

SMRH (EI, 70 ev) *m/z* : calculée pour C₁₅H₂₄NO: 381.1485; trouvée: 348.1485.

1,3,5-Tris(p-méthoxyphenyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 3.88 (s, 9 H), 6.78-7.36 (m, 12 H), 7.80 (s, 3 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** δ = 55.3 (3C), 114.2 (3C), 123.8 (6C), 129.9 (3C), 134.1 (3C), 142.6 (3C), 159.3 (3C).

1,2,4-Tris(*p*-méthoxyphényl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 3.80 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.78-7.36 (m, 15 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 55.1$, 55.29, 55.3, 113.3 (2C), 113.4 (2C), 114.4 (2C), 123.8 (2C), 125.3 (2C), 128.1 (2C), 128.8, 130.8 (2C), 131.0, 133.2, 133.8, 133.9, 138.4, 139.6, 140.4, 158.2, 158.3, 159.2.

Tris-(1-naphtyl)-benzène 2d :



Solide blanc

Rendement global : 80%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 99/1) SMRH (EI, 70 ev) *m/z* : calculée pour C15H24NO: 456.1873; trouvée: 456.1881.

1,3,5-Tris-(1-naphtyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 7.48-7.96 (m, 21 H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 125.4$ (3C), 125.8 (3C), 125.9 (3C), 126.2 (3C), 127.1 (3C), 127.9 (3C), 128.0 (3C), 128.3 (3C), 131.6 (3C), 133.9 (3C), 139.9 (3C), 141.4 (3C).

1,2,4-Tris-(1-naphtyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 7.48-8.15 (m, 24 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** δ = 125.4 (2C), 125.5, 125.7, 125.8 (2C), 126.0 (2C), 126.1, 126.2, 126.4, 127.1, 127.2, 127.6, 127.8, 127.9 (2C), 128.0, 128.1, 128.2, 128.3 (2C), 128.5, 130.7, 131.5, 131.6, 132.7, 133.6, 133.7, 133.8, 138.0, 139.8, 139.9, 141.0, 141.3, 141.4.

Tris-*n*-butyl-benzène 2^e :



Huile jaune pâle

Rendement global : 70%

Rapport des régioisomères : 58/42

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 98/2)

SMBR (IE, 70 ev) m/z : 91 (18), 105 (28), 119 (22), 147 (19), 161 (100), 203 (23), 246 (17, M+).

1,3,5-Tris-*n*-butyl-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** $\delta = 0.95$ (t, J = 6.6 Hz, 9 H), 1.34-139 (m, 6 H), 1.53-1.60 (m, 6 H), 2.56-2.59 (m, 6 H), 6.83 (s, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 14.6 (3C), 23.2 (3C), 34.4 (6C), 36.3 (3C), 126.5 (3C), 143.3 (3C).

1,2,4- Tris-*n*-butyl-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 0.93-0.97 (m, 9 H), 1.31-1.36 (m, 6 H), 1.52-1.57 (m, 6 H), 2.53-2.57 (m, 6 H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** δ = 14.2, 14.5, 14.6, 23.2, 23.50, 23.52, 30.9, 31.5, 33.1, 34.2, 35.9, 37.9, 126.4, 129.6, 129.9, 140.8, 140.9, 141.0.

SMBR (IE, 70 ev) m/z : 91 (55), 105 (63), 119 (46), 147 (77), 161 (45), 204 (100), 246 (55, M+).

Tris-biphényl-benzène 2f :



Solide blanc

Rendement global : 80%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 99/1)

SMRH (EI, 70 ev) *m/z* : calculée pour C15H24NO: 456.1873; trouvée: 456.1881.

1,3,5-Tris-biphényl-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 7.48-7.96 (m, 21 H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 125.4 (3C), 125.8 (3C), 125.9 (3C), 126.2 (3C), 127.1 (3C), 127.9 (3C), 128.0 (3C), 128.3 (3C), 131.6 (3C), 133.9 (3C), 139.9 (3C), 141.4 (3C).

1,2,4-Tris-biphényl-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 7.48-8.15 (m, 24 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** δ = 125.4 (2C), 125.5, 125.7, 125.8 (2C), 126.0 (2C), 126.1, 126.2, 126.4, 127.1, 127.2, 127.6, 127.8, 127.9 (2C), 128.0, 128.1, 128.2, 128.3 (2C), 128.5, 130.7, 131.5, 131.6, 132.7, 133.6, 133.7, 133.8, 138.0, 139.8, 139.9, 141.0, 141.3, 141.4.

Tris(*n*-octyl)-benzène 2g :



Huile jaune pâle
Rendement global : 73%
Rapport des régioisomères : 52/48
Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 99/1)
SMRH (EI, 70 ev) *m/z* : calculée pour C15H24NO: 498.5159; trouvée: 498.5162.

1,3,5-Tris(*n*-octyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** $\delta = 0.88$ (t, J = 6.6 Hz, 9 H), 1.21-1.48 (m, 42 H), 1.52 (m, 6 H), 2.56 (m, 6 H), 6.82 (s, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 14.1 (3C), 22.5 (3C), 29.0 (6C), 29.1 (3C), 30.1 (3C), 31.3 (3C), 31.5 (3C), 31.6 (3C), 125.7 (3C), 142.5 (3C).

1,2,4-Tris(*n*-octyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** $\delta = 0.88$ (m, 9 H), 1.20-1.43 (m, 42 H), 1.45-1.65 (m, 6 H) 2.48-2.61 (m, 6 H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 14.1$ (3C), 22.6 (3C), 22.7 (3C), 29.1 (3C), 29.4 (3C), 29.5, 29.56, 29.6, 29.7, 29.9, 31.4, 31.6, 31.62, 31.9, 32.4, 32.8, 35.6, 36.0, 125.6, 128.8, 129.1, 140.2, 140.3, 142.7.

Tris(1-cyclohexènyl)-benzène 2h:



Huile jaune pâle Rendement global : 67% Rapport des régioisomères : 88/12

1,3,5-Tris(1-cyclohexènyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 1.59-1.64 (s, 3 H), 2.10-2.35 (m, 12 H), 6.06-6.14 (m, 3 H), 7.26 (s, 3 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 22.1 (3C), 22.4 (3C), 23.5 (6C), 26.6 (3C), 120.9 (3C), 125.1 (3C), 141.4 (6C).

SMBR (IE, 70 ev) m/z: 79 (67), 81 (76), 141 (50), 165 (62), 179 (39), 237 (33), 318 (100, M+).

1,2,4-Tris(1-cyclohexènyl)-benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 1.15-1.82 (m, 12 H), 2.04-2.48 (m, 12 H), 5.64-5.72 (m, 2 H), 6.06-6.14 (m, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** δ = 21.9, 22.6, 22.7, 23.6, 23.8, 26.1, 26.3, 26.4, 28.2, 29.5, 30.05, 30.1, 120.9, 123.4, 124.7, 125.8, 126.3, 129.0, 136.9, 137.7, 139.6, 140.2 (2C), 143.1.

SMBR (IE, 70 ev) m/z: 79 (34), 81 (37), 141 (27), 165 (67), 178 (51), 261 (42), 275 (100), 318 (99, M+).

Tris-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)benzène 2i :



Huile jaune pâle

Rendement global : 90%

Purification : chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5) HRMS-ESI : $m/z [M + H]^+$ calculée pour C₃₀H₃₄N₃ : 436.2753 ; trouvée : 436.2747.

1,3,5-Tris-(4-(*N*,*N*-dimethylamino)phenyl)benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** δ = 3.07 (s, 18 H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 6 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 6 H), 7.72 (s, 3 H).

¹³**C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)** δ = 41.6 (6C), 113.7 (3C), 123.5 (3C), 130.7 (3C), 142.9 (3C), 150.9 (3C).

1,2,4-Tris-(4-(*N*,*N*-dimethylamino)phenyl)benzène :

¹**H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)** $\delta = 2.97$ (s, 6 H), 2.98 (s, 6 H), 3.03 (s, 6 H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.64-7.67 (m, 2 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 41.5$ (2C), 41.6 (4C), 113.1 (6C), 125.4, 128.6 (2C), 129.4, 130.0, 130.7, 131.45 (2C), 131.50 (2C), 131.8, 139.0, 140.4, 141.4, 149.7, 149.9, 150.7, (1 carbone manquant).

Références

- [1] J. Boor, Ziegler-Natta Catalist and Polymerisation, Academic Press, New york, 1978.
- [2] Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Van Horn, D. E. Organometallics 1997, 16, 951.
- [3] Van Horn, D.E.; Negishi, E. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2252.
- [4] (a) Zeng, F.; Negishi, E. Org. Lett. 2001, 3, 2737; (b) Parker, K. A.; Lim. Y.-H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 15968; (c) Yin, N.; Wang, G.; Qian, M.; Negishi, E. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2916; (d) Frenzel, T.; Brunjes, M.; Quitschalle, M.; Kirschning, A. Org. Lett. 2006, 8, 135.
- [5] Negishi, E.; Van Horn, D.E.; Yoshida, T. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6639.
- [6] (a) Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. J. Organomet. Chem. 1982, 232, 233; (b) Wild, F. R. W. P.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. J. Organomet. Chem. 1985, 288, 63.
- [7] Erker, G.; Aulbach, M.; Knickmeier, M.; Wingbermuhle, D.; Kruger, C.; Nolte, M.; Werner, S. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4590.
- [8] (a) Liang, B.; Novak, T.; Zan, Z.; Negishi, E. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2770; (b) Huang, Z.; Tan, Z.; Novak, T.; Zhu, G.; Negishi, E. Adv. Synth. Catal. 2007, 539.
- [9] Alberola, A.; Cermeño, F. A.; Anton, A. An. Quim. 1977, 73, 886.
- [10] Denhez, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J.; Synthesis 2005, 12, 2075
- [11] Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Sultanov, R. M. Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 1983, 213.
- [12] Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, R.; Rousset, C. J.; Negishi, E. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6266.
- [13] Huet, J.; Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 77, 960
- [14] Grammaticakis, P. Compt. Rend. Acad. Sci. 1946, 223, 804
- [15] Denhez, C.; Medegan, S.; Hélion, F.; Namy, J.-L.; Vasse J.-L.; Szymoniak, J. Org. Lett. 2006, 8, 2945.
- [16] White, J. D.; Larson, G. L. J. Org. Chem. 1978, 43, 4555.
- [17] Curran, D. P.; Totleben M. J. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 6050.
- [18] Hasegawa, E.; Takahashi, M.; Horaguchi, T. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 5215.
- [19] Georg, G. I.; Cheruvallath, D. G.; Vandervelde, D. G. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1783.
- [20] Georg, G. I.; Cheruvallath, Z. S.; Vandervelde, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36(11)*, 1783.
- [21] (a) Corey, E. J.; Zhang, G. Z. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2045; (b) Nomura, R.; Matsumo, T.; Endo, T. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 11666.
- [22] Souppe, J.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3497.
- [23] Imamoto, T.; Kasumoto, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1353; Hou, S.; Takamine, K.; Aoki, O.; Shiraishi, Y.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 6077; Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7113.
- [24] Lebrun, A.; Rantze, E.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. New J. Chem. 1995, 19, 699.
- [25] Swindell, C. S.; San, W. J Org. Chem. 1996, 61, 1109.
- [26] Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; Pereira de Freitas, R.; Dorado, M.; Toromanoff, E.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1137
- [27] Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. J. Org. Chem. 2000, 65, 1702.
- [28] (a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, J. P. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 8036; (b) Molander, G. A.; Brown, G. A.; Storch de Garcia, I. J. Org. Chem. 2002, 67, 3453; (c) Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Handa, Y.; Yamaguchi, M. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6371.

Développement de réactions catalysées par le zirconium à bas degré d'oxydation : réactions de dimérisation et de cyclotrimérisation d'alcynes.

- [29] Lannou, M.-I.; Hélion, F.; Namy, J. L. Tetrahedron 2003, 59, 10551.
- [30] (a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. J. Org. Chem. 1984, 49, 3904; (b) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 1042; (c) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4392.
- [31] Luche, J.-L., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2226.
- [32] Luche, J.-L.; Gemal, A. L. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 5848.
- [33] Lannou, M.-I.; Hélion, F.; Namy, J.-L. Synlett, 2007, 2707.
- [34] Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R., J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9800.
- [35] (a) Vougioukas, A. E.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5513; (b) Mikami, K.; Terada, T.; Nakai, T. J. Org. Chem. 1991, 56, 5456.
- [36] Kobayashi, S.; Chem. Lett. 1991, 2087.
- [37] Kobayashi, S.; Manabe, K. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 209.
- [38] Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. Synlett 1995, 233.
- [39] Fagan, P. J.; Nugent, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9800.
- [40] Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6639.
- [41] Doherty, S.; Knight, J. G.; Robins, E. G.; Scanlan, T. H.; Champkin, P. A.; Clegg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5110.
- [42] (a) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11093; (b) Takahashi, T.; Tsai, F.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4994; (c) Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Nakajima, K. organometallics 2001, 20, 4122.
- [43] Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kotora, M. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5059.
- [44] Takahashi, T.; Liu, Y.; Iesato, A.; Chaki, S.; Nakajima, K.; Kanno, K. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 11928.
- [45] Zhao, C.; Li, P.; Cao, X.; Xi, Z. Chem. Eur. J. 2002, 8, 4292.
- [46] Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2870.
- [47] Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. J. Org. Chem. 2001, 66, 3627.
- [48] Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirazaki, K.; Hirano, M. Chem. Eur. J. 2005, 11, 1145.
- [49] Elakkari, E.; Floris, B.; Galloni, P.; Tagliatesta, P. Eur. J. Org. Chem. 2005, 5, 889.
- [50] Hilt, G.; Hess, W.; Vogler, T.; Hengst, C. J. J. Organomet. Chem. 2005, 690, 5170.
- [51] Calderazzo, F.; Pampaloni, G.; Pallavicini, P.; Straehle, J.; Wurst, K. *Organometallics* **1991**, *10*, 896.
- [52] Van der Linden, A.; Schaverien, C. J.; Meijboom, N.; Ganter, C.; Orpen, A. G. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3008.
- [53] Choi, K. S.; Park, M. K.; Han, B. H. Bull. Korean Chem. Soc. 1998, 19, 1257.
- [54] Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, K.; Nakajima, K. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1672.
- [55] Heeres, H. J.; Teuben, J. H. Organometallics 1991, 10, 1980.
- [56] Zhu, Z.; Wang, C.; Xiang, X.; Pi, C.; Zhou, X. Chem. Commun. 2006, 19, 2066.
- [57] Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 8860.
- [58] Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004, 77, 1727.
- [59] Barero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Diéguez H. R.; Sànchez E. M. J. Org. Chem. 2007, 72, 2988.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons pu mettre à profit les différences de réactivité des complexes de zirconium et de titane dans le cadre de la synthèse de composés d'intérêt biologique.

Dans le premier chapitre, la grande chimiosélectivité de la réaction d'hydrozirconation nous a permis de décrire une nouvelle stratégie de formation de liaison C-C associant le réactif de Schwartz à une oxazolidine insaturée. La cyclisation procède *via* activation de l'oxazolidine par l'ajout d'un acide :



Le processus *endo*, par l'utilisation d'oxazolidines issues du N-allylphénylglycinol, nous a permis de réaliser la synthèse de pyrrolidines substituées sous forme énantiopure, méthode qui de plus est stéréocomplémentaire d'une autre stratégie décrite au laboratoire impliquant une séquence d'hydrozirconation/iodation/cyclisation d'amines homoallyliques et utilisant les mêmes produits de départ.



Le processus *exo*, faisant intervenir des oxazolidines issues d'aldéhyde α , β -insaturés, nous a permis de décrire une nouvelle méthode de synthèse diastéréosélective de *trans*-cyclopentylamines.



Cette stratégie constitue, à notre connaissance, la première stratégie générale de synthèse diastéréosélective de *trans*-cyclopentylamines.

L'association du réactif de Schwartz et d'oxazolidines insaturées apparaît donc comme une stratégie intéressante pour la formation de carbocycles ou d'hétérocycles azotés.

Après avoir utilisé des complexes de zirconium pour la création de liaisons C-C, nous avons développé une extension de la réaction de cyclopropanation des nitriles. Celle-ci permet l'introduction d'un groupement hydroxyéthyle de manière hautement diastéréosélective sur la cyclopropylamine.

$$R-CN + \bigvee_{B'} OH \xrightarrow{1) MeTi(Oi-Pr)_3, THF} R' H_{R'} OH$$

Les rendements sont modérés mais la réaction permet d'accéder en une étape à des molécules très fonctionnalisées avec une diastéréosélectivité 1,2 excellente. L'utilisation de cyanoesters permet la synthèse de composés de type spirolactames encore une fois avec une diasétéosélectivité 1,2 excellente.



Par la suite nous avons pu utiliser les produits de cette méthodologie pour la synthèse d'acides aminés contraints dans le cadre d'une collaboration (projet ANR) avec l'université Paris VI et l'université du Maine.



Ces synthèses ont pu être réalisées sur des quantités importantes (plusieurs grammes) et ces produits sont actuellement incorporés dans des peptides à l'université de Paris VI pour étudier l'influence de la contrainte conformationnelle sur la structure tridimentionnelle de ces peptides.

Ces réactions utilisent des quantités stœchiométriques de complexes des métaux de la colonne (IV). Dans une dernière partie, nous avons donc décrit une nouvelle réaction de dimérisation et de trimérisation catalytique en Zr(II), faisant intervenir un agent réducteur métallique plus doux que les bases organiques utilisées habituellement.



Le mécanisme de cette réaction apparaît complexe et nécessite une étude mécanistique poussée pour déterminer la nature exacte des espèces mises en jeu dans ce système. Mais la faisabilité de cette catalyse originale a donc été montrée et permet d'envisager son application à des systèmes plus complexes.

De plus cette étude a été menée spécifiquement sur le zirconium. L'étude de l'association lanthanides/complexes de titane apparaît également comme un sujet d'étude intéressant, le titane possédant plusieurs degrés d'oxydation stables.

Publications personnelles

Articles :

Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines from N-Allyl-Oxazolidines *via* Hydrozirconation-Cyclisation, Jean-Luc Vasse, Antoine Joosten, Clément Denhez, Jan Szymoniak *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887.

Access to Optically Pure Nitrogen Heterocycles Based on Hydrozirconation of Unsaturated Secondary Amines, M'hamed Ahari, Antoine Joosten, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak *Synthesis* **2008**, 61.

Multimetallic Zirconocene-Based Catalysis : Alkyne Dimerization and Cyclotrimerization Reactions, Antoine Joosten, Mohamad Soueidan, Clément Denhez, Dominique Harakat, Florence Hélion, Jean-Louis Namy, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak *Organometallics* **2008**, *27*, 4152.

Preparation and Some Synthetic Applications of 2-Hydroxyethyl-Substituted Cyclopropylamines, Antoine Joosten, Jean-Luc Vasse, Philippe Bertus, Jan Szymoniak *Synlett* **2008**, 2455.

A Concise Stereoselective Synthesis of 2-Substituted 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acids, Tarun K. Pradhan, Antoine Joosten, Jean-Luc Vasse, Philippe Bertus, Philippe Karoyan, Jan Szymoniak *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 5072.

Communications orales :

Communication orale, **journée de communications SCF Champagne-Ardenne 2008**: Nouveaux développements de la chimie catalytique du zirconium; Antoine Joosten, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak.

Communication orale, **journée de communications SCF Champagne-Ardenne 2009**: Synthèse diastéréosélective de transcyclopentylamines par ouverture intramoléculaire d'oxazolidines; Antoine Joosten, Emilie Lambert, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak.

Communication par affiches :

Poster au congrès **LOST II 2007, Namur** : Intra- and intermolecular addition of zirconocenes to oxazolidines; Antoine Joosten, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak.

Poster au congrès **Tetrahedron Symposium**, **Berlin :** Diastereoselective access to each enantiomers of 2-substituted pyrrolidines from (R)-phenylglycinol using zirconium chemistry; Antoine Joosten, M'hamed Ahari, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak.

Poster au congrès **SFC Grand Est 2008, Nancy** : Synthèse diastéréoselective de cyclopropylamines substituées; Antoine Joosten, Philippe Bertus, Jan Szymoniak.

Poster au congrès **SFC Grand Est 2008, Nancy** : Nouvelles Approches Asymétriques de Pyrrolidines et de Pipéridines; M'hamed Ahari, Antoine Joosten, Clément Denhez, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak.

Poster au congrès **ANORCQ 9 2008, Le Havre**: Zirconium-Mediated Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Pyrrolidines; M'hamed Ahari, Antoine Joosten, Pierre-Olivier Delaye, Clément Denhez, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak.

Poster au congrès **LOST II 2009, Namur** : Diastereoselective synthesis of 2-substituted 1aminocyclopropanecarboxylic acids; Antoine Joosten, Tarun Pradhan, Jean-Luc Vasse, Philippe Karoyan, Philippe Bertus, Jan Szymoniak.

Résumé

Ce mémoire décrit l'utilisation de métaux de la colonne (IV), le titane et le zirconium, pour la formation de liaisons carbone-carbone. La possibilité d'installer ces métaux sur des substrats insaturés nous a permis de synthétiser des carbocyles et des hétérocycles azotés.

Dans une première partie, la possibilité de réaliser une hydrozirconation chimiosélective sur une oxazolidine comportant une double liaison est mise à profit pour réaliser la synthèse de pyrrolidines et de cyclopentylamines. La cyclisation est activée par ajout d'un acide de Lewis.

Dans une seconde partie, une extension de la réaction de cyclopropanation des nitriles utilisant le titane est présentée. Elle permet d'introduire de manière diastéréosélective un groupement hydroxyéthyle par échange intramoléculaire de ligands. L'utilisation des produits issus de cette méthodologie, nous a ensuite permis de réaliser la synthèse d'analogues cyclopropanés d'acides aminés (ACCs).

Ces réactions utilisent des quantités stœchiométriques de réactifs. Dans une dernière partie, nous décrivons la mise au point de nouvelles conditions pour l'utilisation de quantités catalytiques de Zr(II). Dans cette étude l'agent réducteur est un métal de type lanthanide. Les conditions douces de régénération du catalyseur permettent d'envisager le développement de nouvelles réactions catalysées par le zirconium.

Mots-clés : Zirconium, Titane, oxazolidines, réactif de Schwartz, acide de Lewis, pyrrolidines, cyclopentylamines, cyclopropylamines, nitriles, ACCs, catalyse, cyclotrimérisation, lanthanides.