

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR

DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Par

MARIN ROJE

**SYNTHESE ASYMETRIQUE DE PETITS CYCLES : EPOXYDES,
AZIRIDINES ET CYCLOPROPANES**

Soutenue le 19 décembre 2003 devant la Commission d'Examen :

M	G. SOLLADIE	Rapporteur interne
M	J. ROYER	Rapporteur externe
M	M. RADMAN	Rapporteur externe
M	M. ŽINIĆ	Examineur
Mme	A. SOLLADIE-CAVALLO	Directeur de Thèse
M	V. ŠUNJIĆ	Directeur de Thèse

A Petra

A mes parents, à ma sœur

A ma famille, à mes amis et à tous ceux qui me sont chers

Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Stéréochimie Organométallique de l'Ecole de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg sous la direction du Docteur Arlette Solladié-Cavallo, et au Laboratoire de Catalyse Stéréosélective et Biocatalyse de l'Institut Ruđer Bošković de Zagreb sous la direction du Docteur Vitomir Šunjić.

Je tiens ici à leur exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans leurs laboratoires et pour m'avoir témoigné une très grande disponibilité et confiance pendant ces années. Enfin, je remercie pour la liberté scientifique qu'ils m'ont accordées.

Un très grand merci au Docteur Arlette Solladié-Cavallo pour son aide précieuse pendant la rédaction de ce manuscrit.

Je tiens également à remercier l'ambassade de France en Croatie pour le soutien financier de cette thèse.

Je remercie Messieurs Guy Solladié, Professeur de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, Jacques Royer, Professeur de l'Université René Descartes de Paris V, Miroslav Radman, Professeur de l'Université de Zagreb et Mladen Žinić, Professeur de l'Université de Zagreb, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Professeur Nina Berova, Columbia University of New York, pour sa collaboration dans la détermination de configuration absolue.

Je tiens à remercier Michel Schmitt, ingénieur au CNRS, pour ses compétences et ses conseils dans le domaine spectroscopique.

Je remercie le Professeur Jasna Vorkapić-Furač pour son soutien pendant ces années.

Un grand merci à tous les camarades du laboratoire qui ont contribué à créer une atmosphère conviviale et détendue, en particulier Don Antoine, Loïc, Milan, Paolo, Elias, Khalid, Steve, Claire, Laëtitia, Thomas, Catherine, Oldo, Renaud, Maddalena et Fred.

Un grand merci à tous mes chers collègues du laboratoire à Zagreb, en particulier Zdenko, Vlado, Andreja, Dina, Darko, Maja, Dragec, Zlata, Davor et Davorka.

Je tiens également remercier à Arlette Klein pour les bons moments passés ensemble au laboratoire. Merci à Didier Boettger pour son support technique.

Abréviations

δ	: Déplacement chimique (ppm)
$[\alpha]_D^{20}$: Pouvoir rotatoire
$^{\circ}\text{C}$: Degré Celsius
^{13}C	: Carbone 13
^1H	: Proton
AgOTf	: Trifluorométhanesulfonate d'argent
Ar	: Aromatique
cat	: Catalytique
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CH_2Cl_2	: Dichlorométhane
CHCl_3	: Chloroforme
coll.	: Collaborateurs
DC	: Dichroïsme circulaire
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
e.d.	: Excès diastéréomérique
e.e.	: Excès énantiomérique
Et_2O	: Diéthyléther
EtP_2	: Base phosphazène ($\text{Et-N}=\text{P}(\text{NMe}_2)_2(\text{N}=\text{P}(\text{NMe}_2)_3)$)
F	: Point de fusion
g	: Gramme
h	: Heure
HPLC	: Chromatographie liquide haute performance
Hz	: Hertz
IR	: Infra rouge
J	: Constante de couplage (Hertz)
kcal	: Kilocalorie
LAH, LiAlH_4	: Hydrure de lithium et d'aluminium
M	: Masse molaire
mg	: Milligramme
min	: Minute
mL	: Millilitre

Abbreviations

mmol	: Millimole
Ph	: Phényle
R _f	: Rétention frontale
RMN	: Résonance magnétique nucléaire
Tf ₂ O	: Anhydride trifluorométhane sulfonique

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
------------------------------------	---

Synthèse Asymétrique d'Époxydes et d'Aziridines

CHAPITRE I

Sels de sulfonium et ylures

1. Généralités sur les sels de sulfonium et les ylures correspondants.....	4
1.1. Sels de sulfonium.....	4
1.2. Chiralité au niveau du soufre.....	5
1.3. Préparation et propriétés des ylures de soufre.....	8
1.4. Réactions des ylures de soufre.....	11
2. Résultats.....	13
2.1. Tentatives de synthèse de sel de sulfonium comportant le groupement 9-anthryl.....	13
3. Conclusion.....	16

CHAPITRE II

Époxydes diaromatiques

1. Généralités sur les époxydes.....	17
2. Synthèse asymétrique d'époxydes.....	19
2.1. Synthèse asymétrique d'époxydes	
a- Oxydation d'alcènes.....	20
b- Réaction de Darzens asymétrique.....	25
c- Addition d'ylures de soufre chiraux sur des doubles liaisons C=O.....	26
d- Oxydation par voie enzymatique.....	30
2.2 Résolution enzymatique d'époxydes.....	31
3. Résultats.....	33
3.1. Synthèse asymétrique d'époxydes diaromatiques disubstitués.....	33
3.1.1. Détermination de la pureté énantiomérique.....	38
3.2. Ouvertures d'époxydes diaromatiques disubstitués.....	42

3.2.1. Ouverture par hydrure de lithium et d'aluminium.....	42
3.2.2. Détermination de la pureté énantiomérique et de la configuration absolue d'alcools correspondants.....	44
3.2.3. Ouverture par le bromure de lithium catalysé par amberlyst-15®.....	51
4. Conclusion.....	53

CHAPITRE III

Aziridines disubstituées

1. Généralités sur les aziridines.....	54
2. Synthèse asymétrique d'aziridines.....	56
2.1. Synthèse d'aziridines à partir des précurseurs chiraux.....	57
2.2. Aziridination asymétrique	63
a- Addition sur des alcènes.....	63
b- Addition sur des imines.....	66
2.3. Résolution d'aziridines.....	69
a- Par voie chimique.....	69
b- Par voie enzymatique.....	70
3. Résultats.....	72
3.1. Synthèse asymétrique de <i>N</i> -tosyl aziridines disubstituées.....	72
a- Synthèse des <i>N</i> -tosyl aldimines.....	72
b- Synthèse des <i>N</i> -tosyl aziridines.....	73
3.2. Détermination de la pureté énantiomérique et de la configuration absolue.....	77
a- Modèle d'approche.....	79
3.3. Détermination de la barrière d'inversion de <i>trans-N</i> -tosyl-3-(9-anthryl)- -2-phényl aziridine <i>trans</i> - 121	80
4. Conclusion.....	82

Cyclopropanation Enantiosélective

CHAPITRE I

Synthèse et étude comparative des ligands chiraux

1. Généralités sur les cyclopropanes.....	83
---	----

2. Synthèse asymétrique des cyclopropanes.....	84
2.1. Synthèse asymétrique des cyclopropanes par voie chimique.....	84
a- Cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith.....	84
b- Addition de carbènes en présence de complexes organométalliques chiraux.....	85
c- Utilisation des ylures de soufre.....	88
2.2. Résolution enzymatique de cyclopropanes.....	90
3. Résultats.....	92
3.1. Introduction.....	92
3.2. Synthèse des nouveaux ligands chiraux.....	93
3.2.1. Synthèse du ligand chiral (<i>S</i>)- 5	93
3.2.2. Tentatives de synthèse du ligand 5,6,7,8-tétrahydroquinoléique 153	95
3.2. Etude chirooptique du ligand (<i>S</i>)- 5	99
3.3. Cyclopropanation énantiosélective avec Cu(I)-(<i>S</i>)- 5	102
a- Modèle d'approche.....	103
4. Conclusion.....	104

ANNEXE

1. Synthèse d'époxydes racémiques.....	105
2. Préparation d'alcools aromatiques racémiques.....	106
3. Synthèse d'aziridines racémiques.....	106
4. Synthèse de cyclopropanes racémiques.....	107

CONCLUSION GENERALE	109
----------------------------------	-----

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales	111
Synthèse Asymétrique d'Epoxydes et d'Aziridines	
Chapitre I.....	113
Chapitre II.....	121
Chapitre III.....	134
Cyclopropanation Enantiosélective	
Chapitre I.....	152

Annexe	167
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	169
BIBLIOGRAPHIE	170
RESUME	179
ABSTRACT	180
SAŽETAK	181

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

C'est justement à Strasbourg que l'une des découvertes fondamentales de la chimie organique avait été réalisée par Louis Pasteur en 1848,^[1] au cours d'une étude sur la dissymétrie et l'activité optique des sels de l'acide tartrique, un constituant du raisin. Pasteur, le premier, mit en évidence le rôle déterminant de l'asymétrie dans les systèmes vivants. Nourries avec des cristaux de tartrate gauche, les moisissures prolifèrent ; elles dépérissent avec le tartrate droit. La propriété de chiralité est omniprésente en chimie organique et étudiée dans de nombreuses molécules.

Depuis Pasteur, la stéréochimie est devenue primordiale en biologie, car de nombreux composés présents dans les organismes vivants (entre autres, les acides aminés et les acides nucléiques, ARN et ADN) ont un ou plusieurs atomes de carbone sont asymétriques. La plupart des réactions biologiques sont efficacement catalysées par des enzymes qui possèdent un site actif chiral en raison de la présence de nombreux acides aminés et de la structure tertiaire du biopolymère. Quand le substrat est chiral, un seul des énantiomères est transformé parce qu'il s'adapte à la cavité chirale, comme une main dans un gant. Quand le substrat est achiral, mais que l'enzyme catalyse sa transformation en un produit chiral, l'un des énantiomères est formé soit exclusivement, soit en proportion majoritaire : la synthèse est asymétrique.

Dans la domaine de la pharmacologie (médicaments) très souvent seul l'un des énantiomères possède l'activité désirée, les autres stéréoisomères sont soit inactifs ou plus ou moins toxiques, soit présentent une activité différente. En 1963, la sensibilité des molécules de la vie à la chiralité a été dramatiquement confirmée quand on traita les nausées matinales des femmes enceintes par la thalidomide : les enfants de ces femmes présentaient de graves malformations parce que l'un des énantiomères de ce composé chiral est tératogène. De ce fait, les organismes qui contrôlent la mise sur le marché des nouveaux médicaments imposent désormais aux industriels de fournir les études biologiques et toxicologiques de tous les stéréoisomères possibles d'un médicament potentiel avant sa commercialisation. Les enjeux économiques sont très importants.

Afin de résoudre ces problèmes, de nouvelles techniques en chimie organique ont été mises au point qui ont pour but de n'obtenir qu'un seul des deux énantiomères. Il existe quatre méthodes générales^[2] permettant d'accéder aux composés optiquement purs :

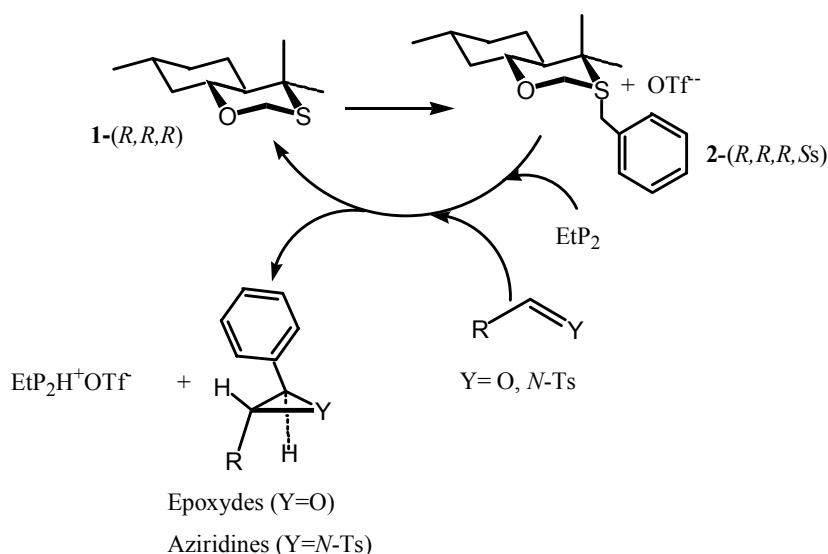
- dédoublement par un agent de dédoublement énantiomériquement pur et si possible récupérable ; la moitié du matériel à l'origine racémique peut être récupéré.
- transformation d'un composé énantiomériquement pur possédant déjà un ou plusieurs centres asymétriques de configuration désirée ; très souvent ce produit de départ provient de source naturelle.
- utilisation d'un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique et de façon provisoire pour contrôle de la stéréochimie d'une ou plusieurs étapes de la synthèse ; en fin de synthèse, l'auxiliaire est soit récupéré, soit détruit.
- utilisation d'un catalyseur chiral utilisé en quantité sous-stœchiométrique qui permet de créer un ou plusieurs centres chiraux ; le catalyseur doit également être récupéré.

Parmi les synthons chiraux à l'origine de nombreuses études, on trouve le cycle à trois chaînons, très tendu, très réactif et qui peut posséder un à trois centres asymétriques. Ces petits cycles sont d'un grand intérêt car, après ouverture par des substrats divers, ils permettent d'obtenir une grande diversité de chiraux ou de composés bio-actifs. Pour l'application industrielle ils sont d'autant plus intéressants s'ils sont accessibles énantiomériquement purs, en un petit nombre d'étapes et à moindre coût.

Le travail rapporté dans ce mémoire concerne la synthèse asymétrique de trois types de molécules cycliques à trois chaînons, à savoir des époxydes diaromatiques, des *N*-tosyl aziridines et des cyclopropanes disubstitués énantiomériquement enrichis.

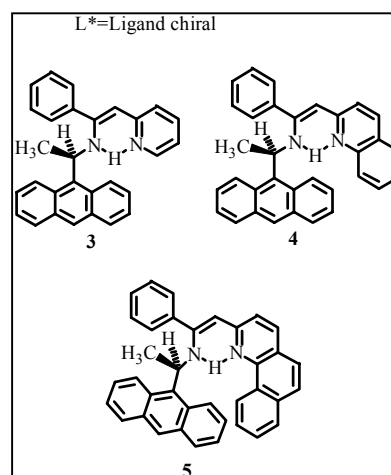
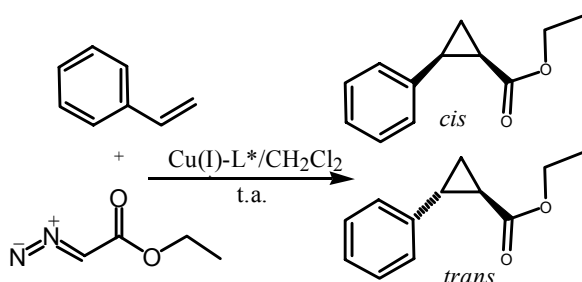
Dans une première partie, nous verrons la synthèse asymétrique d'époxydes et d'aziridines au départ du sel de benzylsulfonium **2** chiral, dérivé de l'oxathiane d'Elieil **1**. (Schéma 1)

Schéma 1



Dans une deuxième partie, nous aborderons la réaction de cyclopropanation énantiosélective entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle en catalyse homogène (Schéma 2), avec des complexes chiraux de Cu(I), préparés à partir des ligands **3-5**. Nous avons réalisé une étude comparative des ligands **3-5** de symétrie C_1 afin d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction en modifiant leur topologie chirale.

Schéma 2



Ce mémoire se divisera donc en deux parties :

I Synthèse Asymétrique d'Époxydes et d'Aziridines

CHAPITRE I :

Sels de sulfonium et ylures

CHAPITRE II :

Époxydes diaromatiques

CHAPITRE III :

Aziridines disubstituées

II Cyclopropanation Énantiosélective

CHAPITRE I :

Synthèse et étude comparative des ligands chiraux

Synthèse Asymétrique d'Époxydes et d'Aziridines

CHAPITRE I

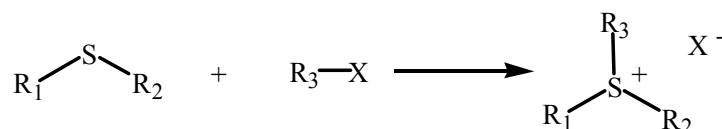
Sels de sulfonium et ylures

1. Généralités sur les sels de sulfonium et les ylures correspondants

1.1. Sels de sulfonium

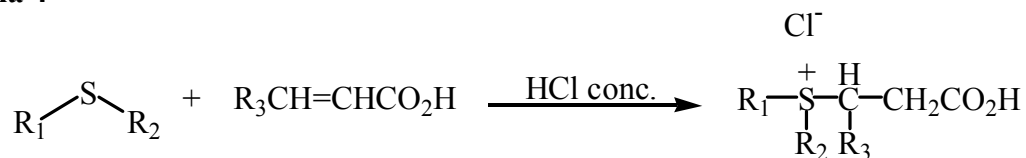
Les sels de sulfonium constituent une classe importante de composés en chimie organique. Ils permettent le transfert d'alkylidène par l'intermédiaire des ylures correspondants. La méthode générale d'obtention des sels de sulfonium est l'alkylation d'un sulfure par un composé possédant un bon groupe nucléofuge (Schéma 3). Le contre-ion doit être le moins nucléophile possible ($X = \text{ClO}_4^-$, BF_4^- , TfO^- , mésylate etc.).

Schéma 3



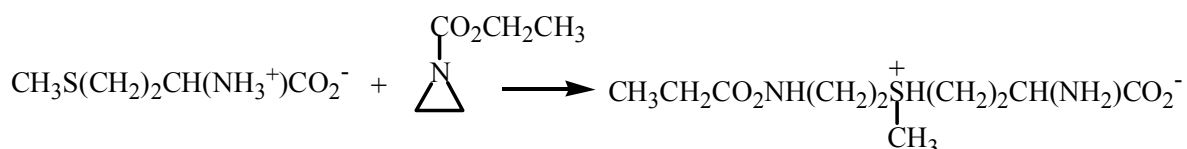
D'autres agents alkylants ont également été utilisés. Certains alcènes réagissent avec les thioethers en milieu acide concentré pour donner quantitativement des sels d'alkylsulfonium (Schéma 4).^[3] Cette réaction s'effectue selon la règle de Markownikoff.

Schéma 4



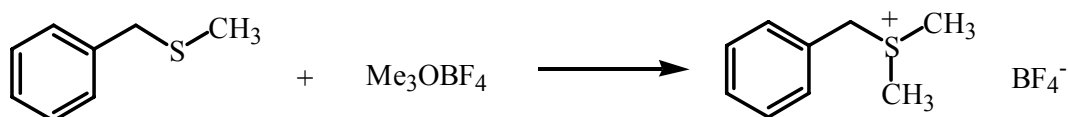
Capps et Jones^[4] ont obtenu des sels de sulfonium stable par réaction d'aziridines avec la méthionine (Schéma 5).

Schéma 5



Une manière efficace de préparer des sels de sulfonium est l'alkylation des sulfures par des sels d'oxonium, sel de Meerwein (Schéma 6). Les tétrafluoroborates d'alkyloxonium sont connus comme étant des agents alkylants puissants et la réaction est rapide et facile à mettre en oeuvre.^[5]

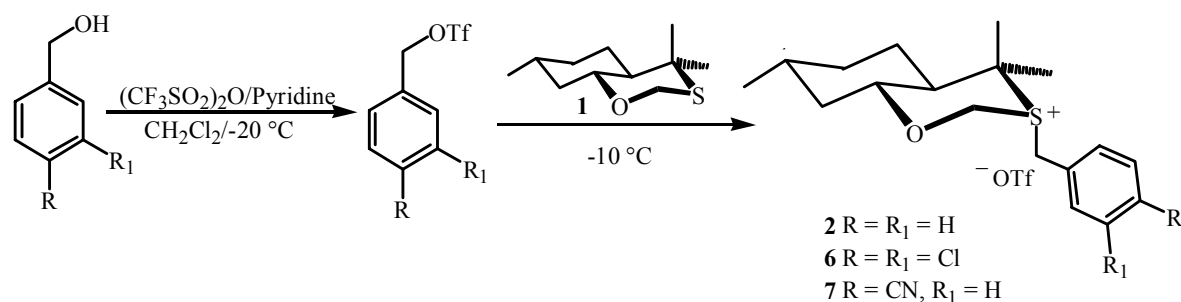
Schéma 6



Mais le plus souvent on part d'un halogénure que l'on active avec un sel d'argent en présence d'un sulfure. La réaction a lieu et l'halogénure d'argent précipite, ce qui déplace l'équilibre de la réaction.^[6]

Solladié-Cavallo et coll.^[7] ont utilisé la méthode développée par Vedejs et coll.^[8] pour l'alkylation d'oxathiane d'ElieI en utilisant des triflates (Schéma 7). Les triflates sont des agents alkylants très puissants et ont été développés en vue de synthétiser des alcènes par fragmentation d'ylures de soufre. Ils sont préparés soit à partir d'un composé diazo et de l'acide trifluorométhane sulfonique, soit à partir d'un alcool, d'anhydride trifluorométhane sulfonique et de pyridine. Certains sont stables et peuvent être isolés et conservés.

Schéma 7



1.2. Chiralité au niveau du soufre

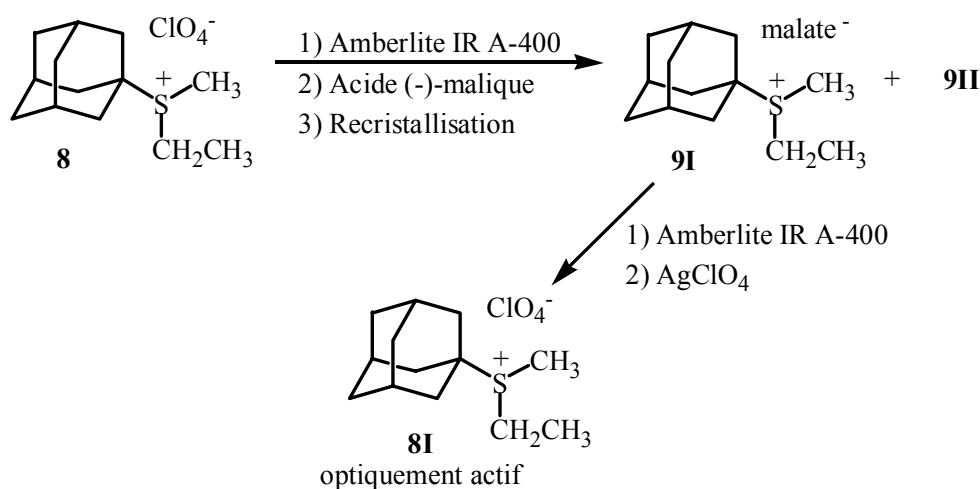
Les sels de sulfonium ont une structure tétraédrique où le soufre possède une hybridation de type sp^3 . Le soufre peut donc être chiral et le sel de sulfonium existe sous forme de deux énantiomères.

Il faut noter que la barrière d'inversion au niveau du soufre dans certains sels de sulfonium est suffisamment élevée (25 à 29 Kcal/mol)^[9] pour permettre de les isoler. La première méthode utilisée pour obtenir un sel de sulfonium énantiomériquement enrichi a été le dédoublement de son mélange racémique par formation de sels diastéréomères avec un acide chiral (acide malique ou acide dibenzoyltartrique).

Ceci a été réalisé en 1967 par Mislow et coll.^[10] qui ont étudié le sel de sulfonium **8** et ont pu isoler un seul énantiomère (Schéma 8).

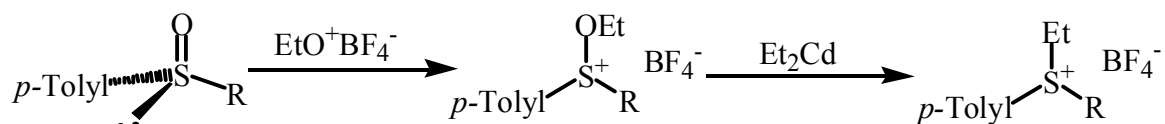
Comme la barrière d'inversion au niveau du soufre est suffisamment élevée, il est possible, après séparation par cristallisation fractionnée des sels diastéromères du malate **9**, d'échanger l'anion malate par l'anion perchlorate et d'étudier le pouvoir rotatoire de ce sel de sulfonium qui ne contient plus que la chiralité désirée.

Schéma 8



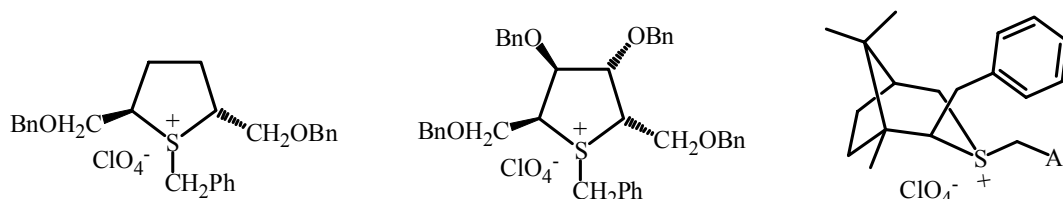
Anderson et coll.^[11] ont synthétisé des sels de sulfonium énantiomériquement enrichis à partir de sulfoxydes énantiomériquement purs. Les sels d'éthoxysulfonium chiraux obtenus par traitement de sulfoxydes énantiomériquement purs conduisent en présence de dialkylcadmiens ou de magnésiens aux sels de sulfonium désirés optiquement actifs. La pureté énantiomérique de ces sels de sulfonium n'a pas été déterminée (Schéma 9).

Schéma 9



Les sels de sulfonium cycliques à symétrie C_2 (Figure 1) ont été préparés par Durst et coll.^[12,13] pour la synthèse d'époxydes énantiomériquement enrichis. Pour des raisons probablement stériques, un seul diastéromère est formé lors de l'alkylation du soufre.

Figure 1

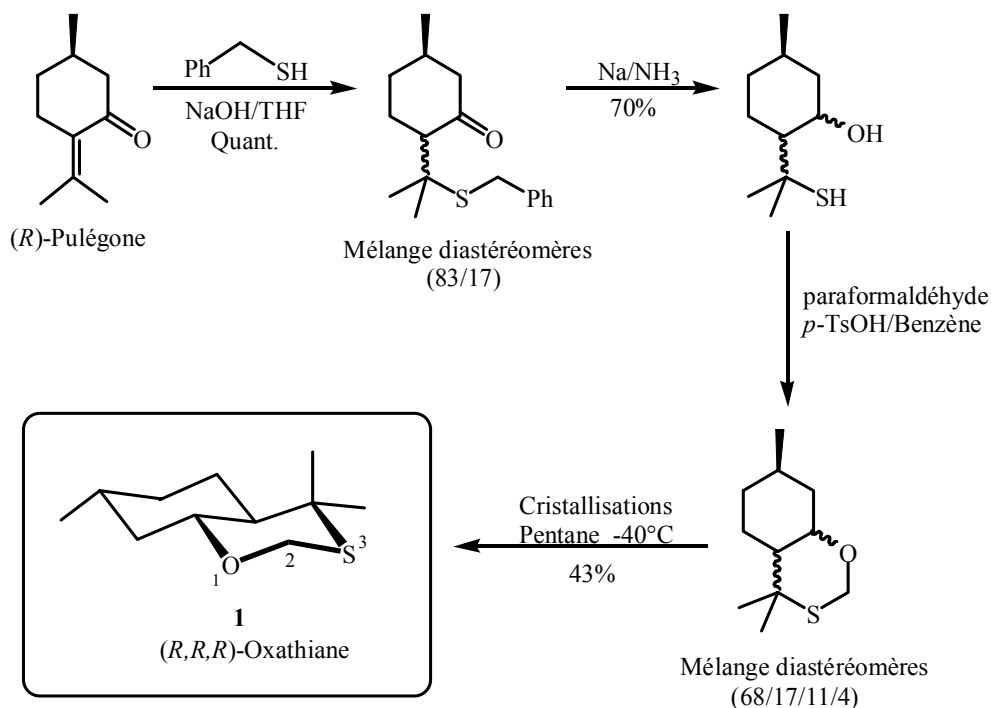


Il convient de mentionner les travaux de V.K. Aggarwal et coll.^[14,15] sur la synthèse de sels de sulfonium énantiomériquement purs à partir d'oxathianes, mais ce point sera développé en plus de détails un peu plus loin.

Oxathiane d'Eliei

Cet inducteur de chiralité a été développé par Eliei et coll.,^[16] la synthèse s'effectue en trois étapes à partir de la (*R*)-pulégone, un monoterpène d'origine naturelle, isolé à partir de *Mentha pulegium* L. (Schéma 10).

Schéma 10

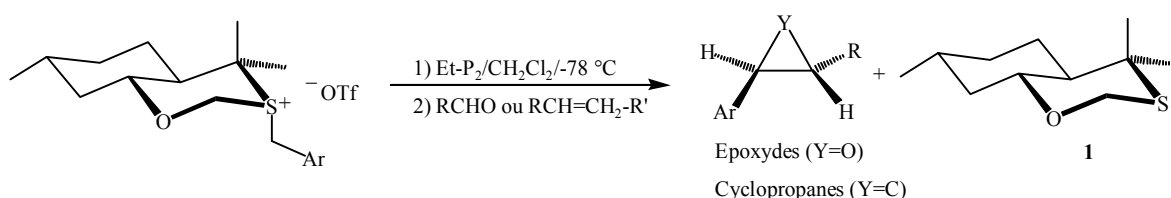


Le point fort de cette synthèse est que l'on peut se débarrasser facilement des autres diastéréomères par cristallisation, ce qui autorise la préparation en grande quantité, point

essentiel lorsque l'on travaille en synthèse asymétrique. Le CH₂ en position 2 de cet oxathiane fut utilisé par Eliel^[17] pour la préparation d' α -hydroxyaldéhydes, d' α -hydroxyacides, de glycols et de carbinols tertiaires avec une pureté énantiomérique allant de 80 à 100%.

La première utilisation de l'oxathiane **1** comme auxiliaire chiral récupérable dans la synthèse d'époxydes chiraux a été réalisée par Solladié-Cavallo et coll.^[18] en 1992. Au cours de cette expérience, la réaction d'époxydation effectuée dans des conditions de transfert de phase au départ du sel de sulfonium benzylique de l'oxathiane **1** a conduit à des époxydes diaromatiques avec des excès énantiomériques variant de 0 à 100%. Plus tard, les auteurs ont montrés que l'utilisation de la base phosphazène Et-P₂ peut générer les ylures bien solubles et très réactifs permettant de raccourcir les temps réactionnels et donnant des époxydes^[19,20] et des cyclopropanes^[21] ayant les mêmes excellentes puretés énantiomériques (Schéma 11).

Schéma 11

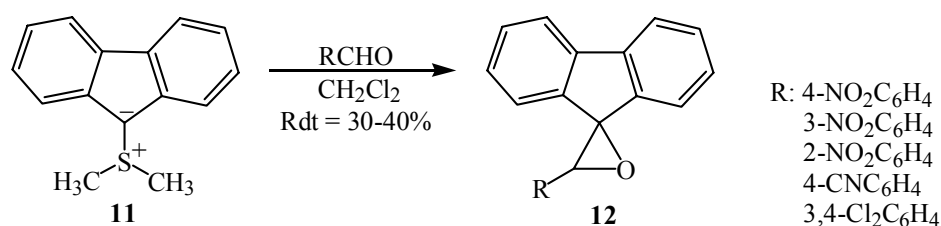


Ce point sera développé avec plus de détails un peu plus loin (cf Chapitre II et III).

1.3. Préparation et propriétés des ylures de soufre

Les ylures de soufre représentent une classe de composés dans laquelle un carbanion est stabilisé par une charge positive adjacente située sur l'atome de soufre.^[22] La première synthèse d'ylure de soufre a été réalisée par Ingold et Jessop^[23] qui ont isolé en 1930 le diméthylfluorénylsulfonium (Schéma 12), mais c'est à partir de 1960 que l'intérêt pour les ylures augmente. Johnson et coll.^[24] ont montré que la réaction d'ylure **11** avec un aldéhyde conduit aux époxydes **12** (quoique les rendements obtenus à l'époque soient faibles).

Schéma 12



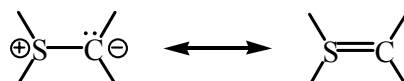
La stabilité des ylures de soufre est le résultat d'interactions électrostatiques et, dans certains cas, de possibilités de résonance. Ce sont des espèces neutres où le soufre, positivement chargé, peut contribuer à la stabilisation du carbanion par les effets polaires simples et aussi par délocalisation de la densité électronique du carbone vers l'atome de soufre. Il existe deux mécanismes proposés pour cette délocalisation^[25,26] (Figure 2) :

- délocalisation d'une partie de la densité électronique du carbone dans l'orbitale σ^* d'une liaison carbone-soufre (Figure 2-I) en orientation anti-periplanaire
- délocalisation d'une partie de la densité électronique du carbone dans une orbitale d vacante du soufre (Figure 2-II).

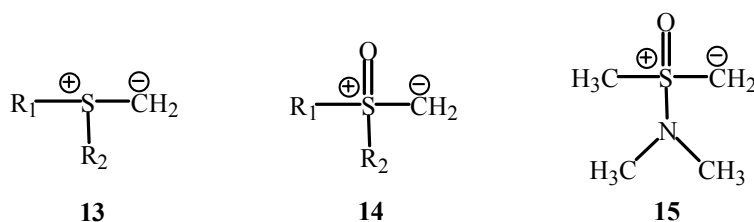
Figure 2



La liaison carbone-soufre peut alors être représentée sous les deux formes mésomères suivantes :

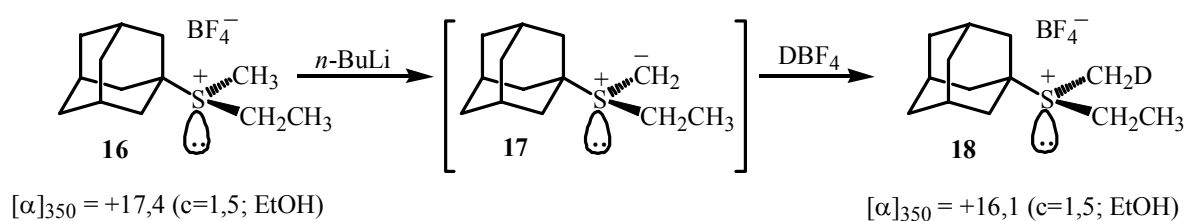


La stabilité des ylures de soufre dépend de la substitution sur l'atome de soufre. Par exemple, les ylures dérivés des sels de trialkylsulfonium **13** sont souvent générés et utilisés à très basse température, mais la substitution du groupement diméthyle par le groupement diphényle dans l'éthylure de diphénylsulfonium augmente le temps de demi-vie de 5 minutes à 20 °C. Les ylures beaucoup plus stables sont les ylures d'oxosulfonium **14** habituellement utilisés à température ambiante. Avec des groupements stabilisants supplémentaires sur l'atome de soufre dans le composé **15**, la stabilité est encore plus élevée et il peut être isolé et conservé.^[27]



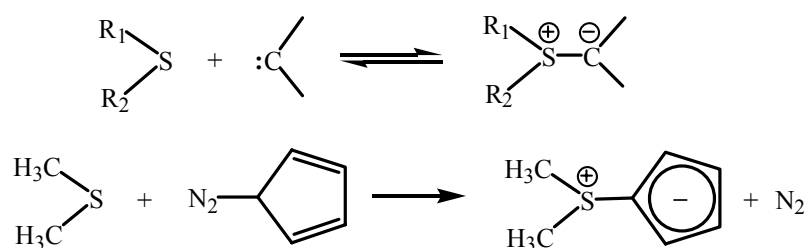
La structure de certains ylures de soufre stabilisés a été déterminée par des études de diffraction aux rayons X.^[28-30] Il a été montré que l'angle C-S-C est de l'ordre de 100° ce qui est en accord avec une hybridation de type sp^3 au niveau de l'atome de soufre, l'ylure de sulfonium a donc une structure pyramidale et il peut exister sous deux formes énantiomères. La non-planarité de l'atome de soufre a été démontrée par Trost et Hammen^[31] en préparant l'ylure **17** optiquement actif à partir du 1-adamantyléthylméthylsulfonium **16**. L'ylure obtenu par addition de *n*-BuLi sur le sel de sulfonium est retransformé en sel de sulfonium **18** par addition de l'acide fluoroborique deutéré sans perte de l'activité optique (Schéma 13).

Schéma 13



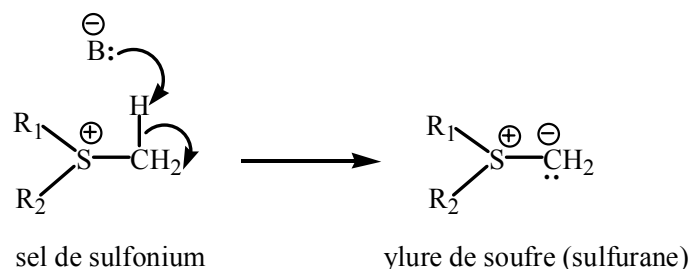
Les ylures de soufre peuvent être générés directement par réaction de sulfures sur des composés diazo comme source de carbènes (Schéma 14). Cette réaction est réversible dans le cas d'ylures non-stabilisés, ce qui peut expliquer l'instabilité thermique de nombreux ylures.

Schéma 14



La méthode la plus générale pour générer l'ylure est la déprotonation du sel de sulfonium avec une base. La force de la base nécessaire dépend de l'acidité de l'hydrogène du sel de sulfonium. (note : c'est la population de l'ylure dans la solution qui dépend de la stabilité de l'ylure et non sa facilité/vitesse de formation) Très souvent on utilise des bases classiques pour effectuer la déprotonation du sel de sulfonium : NaH, LDA, *t*-BuLi, NaOH, K₂CO₃, DBU sont les bases plus utilisées (Schéma 15).

Schéma 15

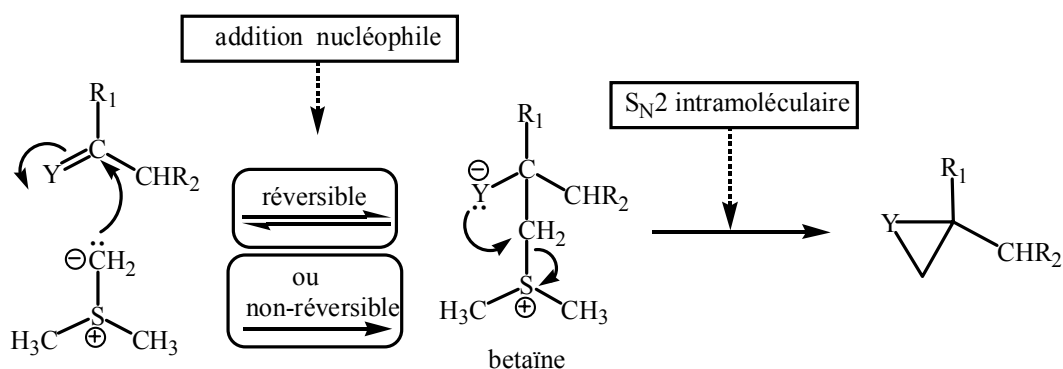


L'utilisation des bases fortes organiques (les bases phosphazenes mises au point par Schwesinger^[32,33]) pour la préparation des ylures de soufre est récente et donne des très bons résultats.^[19-21] Les ylures générés par cette méthode, plus solubles et moins associés, sont beaucoup plus réactifs, ce qui permet de considérablement diminuer les temps de réaction.

1.4. Réactions des ylures de soufre

Les ylures de soufre sont des espèces nucléophiles capables de s'additionner sur des doubles liaisons électrophiles. Le mécanisme général de ce type de composés est la formation de la bétaine intermédiaire suivi de la fermeture du cycle avec un départ du groupement sulfure (Schéma 16).^[34] La stéréochimie de la réaction dépend strictement de la nature de l'ylure et du substrat, la formation de bétaine pouvant être réversible ou non.

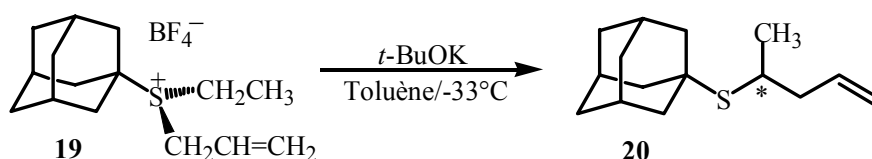
Schéma 16



La condensation d'ylures de soufre avec des composés portant une double liaison permet la préparation de nombreux époxydes (Y=O), aziridines (Y=N) et cyclopropanes (Y=C). La double liaison doit être activée afin que la réaction puisse avoir lieu. Des ylures de soufre chiraux ont été utilisés pour tenter de produire des molécules portant les cycles à trois chaînons chiraux, optiquement enrichis.^[35] Nous traiterons plus en détail les réactions de ces ylures sur les différents substrats dans les chapitres correspondants.

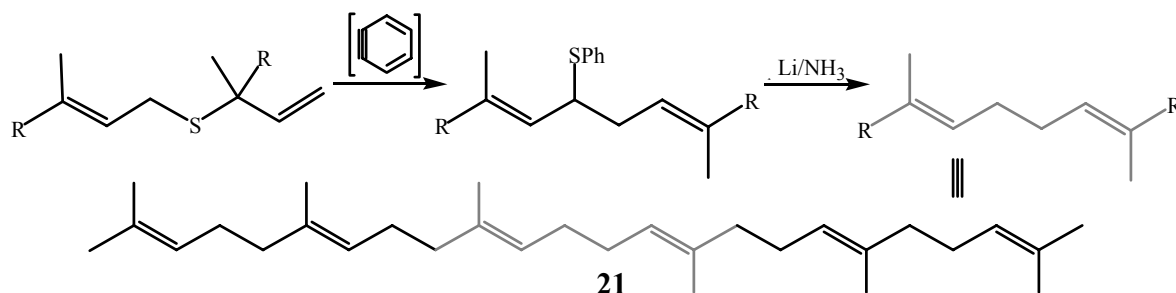
Il est intéressant de noter que les ylures d'allylsulfonium subissent facilement des réarrangements sigmatropiques [2,3] pour conduire aux sulfures. Ces réarrangements procèdent avec une inversion allylique et ont été utilisés pour transférer la chiralité du soufre au carbone. Trost et coll.^[31] ont montré que le réarrangement sigmatropique [2,3] du tétrafluoroborate d'adamantylallyléthylsulfonium **19** en sulfure **20** (Schéma 17) procède avec une induction asymétrique de 94%.

Schéma 17



Ces réarrangements, qui conduisent à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone, ont trouvé une place importante dans la synthèse organique.^[36] Ainsi, Blackburn et coll.^[37] ont utilisé cette réaction pour synthétiser le squalène **21** (Schéma 18).

Schéma 18



Le squalène **21**, sous la forme de squalène-2,3-époxyde, est un précurseur très important dans la synthèse des stéroïdes.

2. Résultats

2.1. Tentatives de synthèse de sel de sulfonium comportant le groupement 9-anthryl

Afin d'appliquer en synthèse le sel de sulfonium comportant le groupement 9-anthryl, nous avons choisi de suivre la méthode utilisant un triflate. Nous avons choisi de synthétiser le triflate **23** par la méthode de Vedej^[8] au départ d'un alcool **22**, plus facilement accessible

(Schéma 19) Et nous avons décidé de synthétiser le sel de sulfonium **24** directement sans isoler le triflate intermédiaire. .

Schéma 19

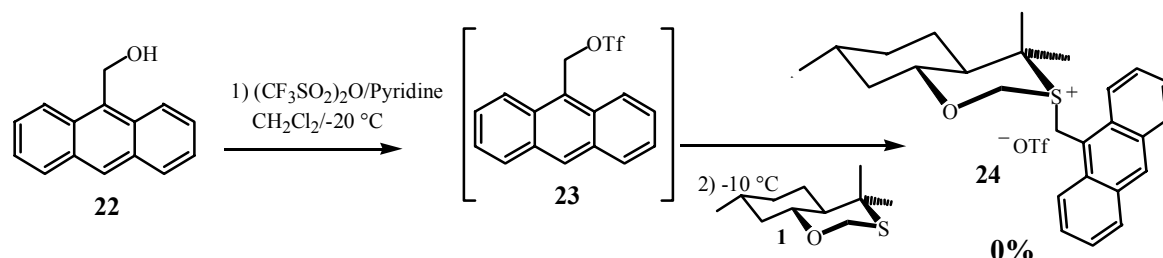


Tableau 1 : Essais d'alkylation d'oxathiane par méthode de triflate.

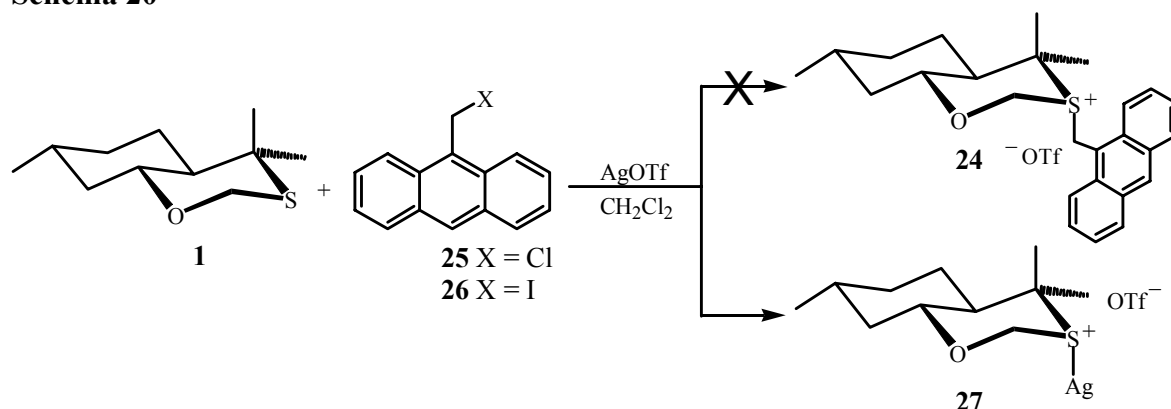
Entrées	Température (°C)	Temps	Produits
1	-20	2 h	de départ + ?
2	-5	4 h	÷
3	0	6 h	÷
4	-10-t.a.	12 h	÷

Cette méthode comporte deux étapes. La première étape consiste à former le triflate par addition goutte à goutte d'une solution d'alcool **22** dans du dichlorométhane sur le mélange pyridine/anhydride trifluorométhane sulfonique à $-20\text{ }^\circ\text{C}$. La deuxième étape, l'alkylation de l'oxathiane par le triflate, est réalisée par addition d'une solution de l'oxathiane **1**, suivie d'une agitation pendant plusieurs heures (Tableau 1, entrées 1-4).

Cette méthode, qui a été très satisfaisante pour l'alkylation de l'oxathiane **1** par le groupement benzyle ou *p*-cyano benzyle,^[5] n'a donné aucun résultat dans notre cas. L'explication peut être trouvée dans les effets stériques du groupement 9-anthryl qui peut empêcher l'alkylation du soufre de l'oxathiane.

Attendu que nous n'avons pas réussi l'alkylation de l'oxathiane **1** par la méthode de Vedej, nous avons choisi de suivre la procédure utilisant un iodure et des sels d'argent. Nous avons tout d'abord essayé avec le chlorure **25** (Tableau 1, entrées 1-3) mais nous avons observé uniquement un mélange des produits de départ et le complexe oxathiane/triflate d'argent **27** (Schéma 20).

Schéma 20

Tableau 2 : Essais de préparation du sel de sulfonium 24 dans le CH₂Cl₂

Entrée	X	AgOTf	Temp.	Temps	Produits
1	Cl (1 éq)	1 éq	0°C-t.a.	18h	25 + 27
2	Cl (1 éq)	1,5 éq	t.a.	24h	25 + 27
3	Cl (1 éq)	1 éq	reflux	2h	25 + 27
4	I (1 éq)	0,5 éq	t.a.	15 min	27 + décomp.
5	I (1 éq)	1 éq	t.a.	15 min	27 + décomp.
6	I (1 éq)	1 éq	0 °C	30 min	27 + décomp

Puisque nous n'avons pas réussi à préparer le sel de sulfonium 24 en utilisant le chlorure 25, nous avons envisagé l'iodure 26 (qui n'est pas connu dans la littérature). Nous avons donc essayé les conditions décrites par Mahajan^[38] et Malhotra^[39] avec du chlorure de triméthyle silyle et l'iodure de sodium dans acétonitrile ou avec du BF₃-Et₂O à la place de TMSCl (Schéma 21). Cette méthode, qui a été très efficace dans la synthèse de 9-iodométhylphénanthrène à partir d'alcool correspondant (rendement de 92%^[40]), n'a pas conduit aux résultats attendus dans ce cas (Tableau 3, entrées 1-5).

Schéma 21

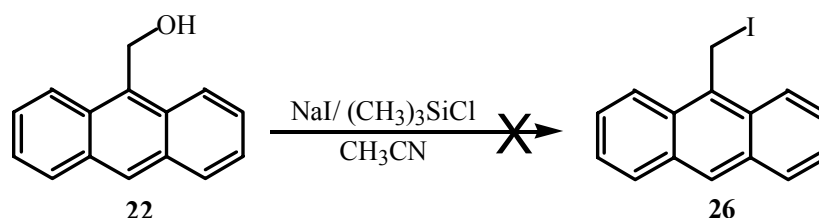
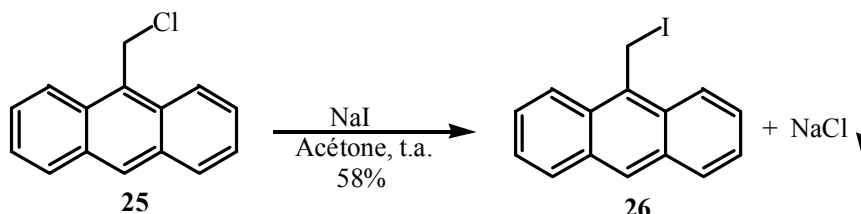


Tableau 3 : Essais de préparation d'iodure **26**

Entrée	Réactif	Temp.	Temps	Produits
1	NaI/TMSCl (2 éq/2 éq)	reflux	30 min	décomposition
2	NaI/TMSCl (2 éq/2 éq)	0 °C	4 h	produits de départ + décomp.
3	NaI/TMSCl (1 éq/1 éq)	t.a.	1 h	décomposition
4	NaI/BF ₃ -Et ₂ O (1,5 éq/1,5 éq)	reflux	30 min	décomposition
5	NaI/BF ₃ -Et ₂ O (1,5 éq/1,5 éq)	t.a.	1 h	produits de départ + décomp.

Beaucoup de produits secondaires non identifiés et parfois en mélange avec l'oxathiane de départ ont été observés (RMN ¹H du brut réactionnel). En baissant la température de la réaction nous n'avons pas non plus obtenu le sel désiré (entrées 2, 3 et 5).

Pensant que l'iodure n'avait peut-être pas été formé, nous avons ensuite essayé de l'isoler en utilisant pour le former des conditions d'échange d'halogènes entre le chlorure **36** commercialement disponible et l'iodure de sodium dans l'acétone (Schéma 22).

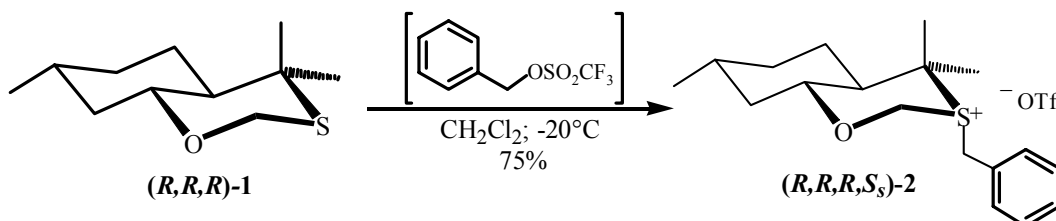
Schéma 22

Cette réaction de substitution est rapide et la précipitation du NaCl déplace l'équilibre vers l'iodure **26**. Après l'élimination du NaCl par filtration et évaporation sous vide, nous obtenons l'iodure **26** avec un rendement de 58%. Nous avons trouvé ce composé très instable, il se dégrade facilement même s'il a été conservé à -30 °C, il faut donc l'utiliser immédiatement après sa synthèse.

Mais l'utilisation de l'iodure ainsi préparé n'a pas permis d'alkylé le soufre de l'oxathiane **1** (Tableau 2, entrées 4-6, Schéma 20).

Comme dans le cas du chlorure **25**, nous expliquons cette absence de réaction par des facteurs stéréochimiques car la réactivité d'iodure **26** doit être beaucoup plus élevée que celle du chlorure **25**. Il est également intéressant de constater que la réactivité élevée de l'iodure **26** peut causer sa dégradation avant l'alkylation désirée.

Nous avons donc décidé de continuer nos recherches en utilisant les sels de sulfonium **2**, déjà connus au laboratoire.^[8,41] Au cours de ces travaux antérieurs il avait été montré que la meilleure méthode pour la synthèse de sel de sulfonium reste la méthode utilisant le triflate de benzyle (Schéma 23).

Schéma 23

Il convient d'ajouter qu'une étude complète par RMN ^1H (COSY et NOESY) et cristallographique a permis de déterminer la position axiale du groupement benzyle dans le sel de benzylsulfonium.^[42] La position axiale préférentielle par rapport à une position équatoriale du groupement benzyle peut être expliquée par la présence d'effets anomères.

3. Conclusion

Nous avons dans un premier temps essayé de synthétiser le sel de sulfonium **24** comportant le groupement 9-anthryl, en alkylant l'atome du soufre dans l'oxathiane d'Elie **1**. Nous avons suivi le protocole habituel de formation des sels de sulfonium en utilisant soit un triflate intermédiaire, soit le triflate d'argent et des iodures. Malheureusement, ces deux voies différentes n'ont pas donnés les résultats attendus malgré nos essais d'optimiser les conditions réactionnelles.

Etant donné les difficultés de synthèse du sel **24**, nous nous sommes alors orientés vers les sels de sulfonium comportant le groupement benzyle **2** stable, facile à synthétiser et à manipuler afin de l'utiliser pour la synthèse d'époxydes et d'aziridines (cf chapitres II et III).

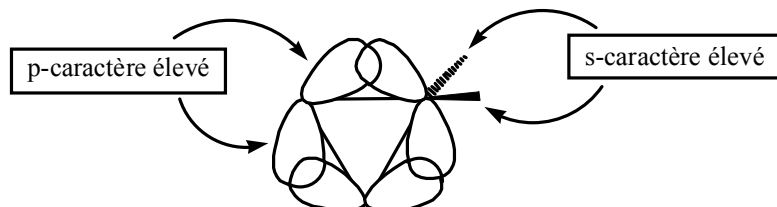
CHAPITRE II

Epoxydes diaromatiques

1. Généralités sur les époxydes

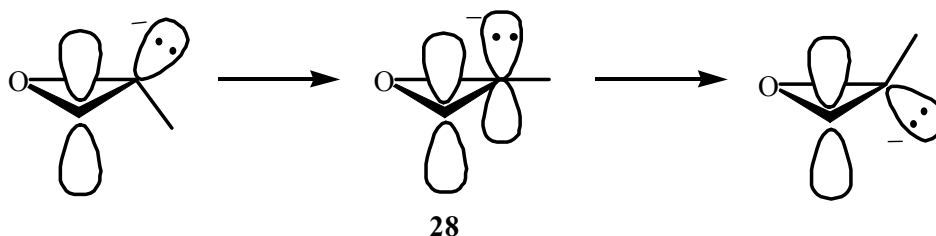
Les époxydes sont des intermédiaires très utilisés en synthèse organique grâce à leur réactivité particulière. Comme pour les autres cycles à trois, les contraintes géométriques engendrent une tension de cycle importante.

Figure 3



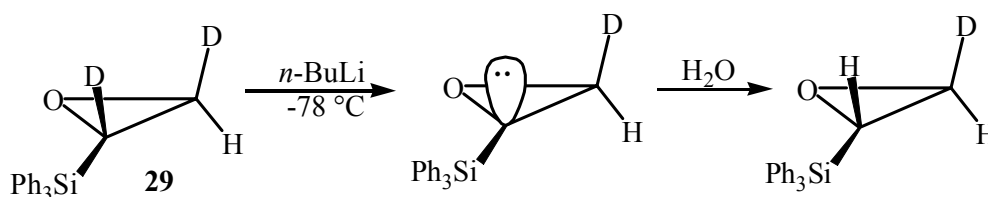
Le cycle époxyde peut être simulé/construit de façon similaire au cycle cyclopropane avec des orbitales de type Walsh, les carbones étant hybridés $sp^{2,p}$. Ainsi les liaisons C-C ont un fort caractère p et les liaisons CH un fort caractère s.^[43] Les carbanions générés à partir des époxydes possèdent une stabilité configurationnelle élevée, qui s'explique dans l'état de transition **28** par le recouvrement possible mais défavorable de l'orbitale de l'anion avec les orbitales hybridées sp^2 du CH_2 (Schéma 24). Le résultat net est l'augmentation de la barrière à l'inversion du carbanion (en comparaison avec un carbanion acyclique).

Schéma 24



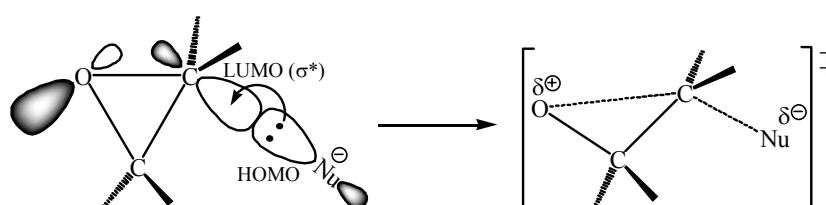
Cette stabilité a été confirmée par Eisch et Galle^[44] avec la protonation de l'anion dérivé du 2,3-dideutero-2-triphénylsylilépoxyde **29** (Schéma 25). Le pouvoir rotatoire du produit mono-deutéropé a été presque identique à celui du produit de départ ; l'inversion n'a pas eu lieu et la configuration est conservée.

Schéma 25



La réactivité de ces éthers cycliques permet, en particulier, l'ouverture par différents nucléophiles (Schéma 26).^[45] Dans des conditions basiques ou neutres, l'ouverture d'époxyde procède par le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ classique.

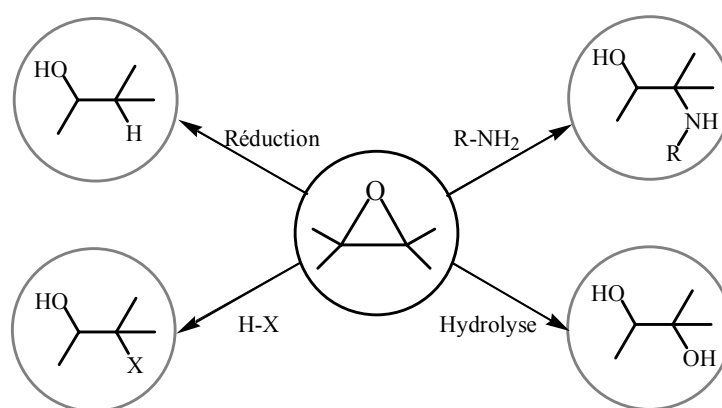
Schéma 26



Dans des conditions acides la formation d'oxonium augmente la réactivité vis à vis d'un nucléophile, mais alors le mécanisme dépend fortement des substituents et a tendance à devenir $\text{S}_{\text{N}}1$.

Ces ouvertures présentent l'avantage de générer une grande diversité de fonctions différentes, quelques composés polyfonctionnels utiles sont présentés sur le Schéma 27.

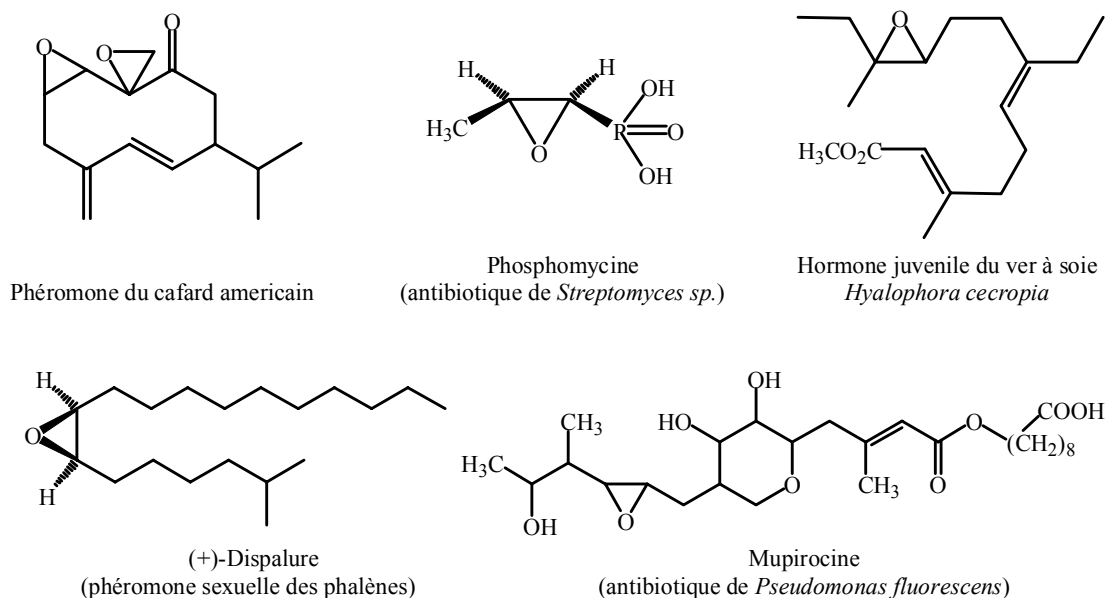
Schéma 27



Un très grand nombre des molécules naturelles possédant cette fonction ont une bioactivité intéressante. A titre d'exemple, quelques-unes de ces molécules sont présentées

sur la Figure 4. Ceci explique le grand intérêt du développement des méthodes de synthèse d'époxydes optiquement purs.^[46]

Figure 4

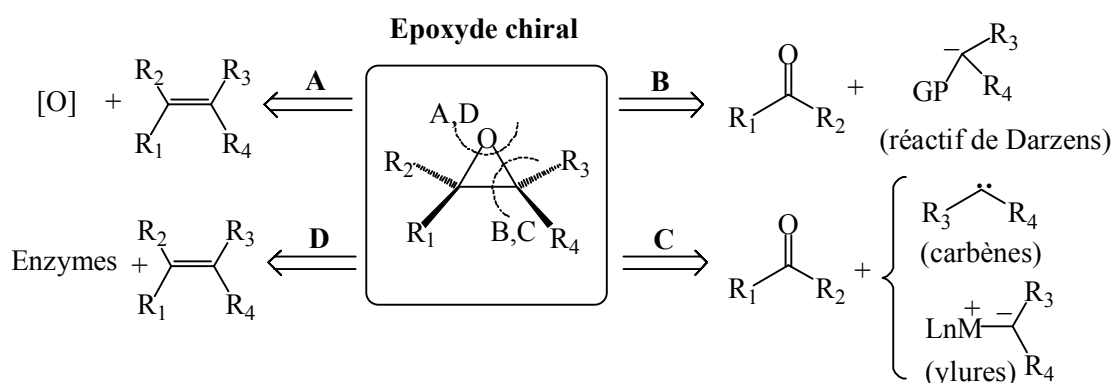


2. Synthèse asymétrique d'époxydes

Vu l'importance des époxydes en synthèse organique et en pharmacologie, on peut bien comprendre l'intérêt pour la synthèse stéréo et énantiosélective de tels composés. A ce jour, de nombreux groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse asymétrique et au dédoublement de ces composés.

La littérature contient un nombre impressionnant de résultats dans ce domaine permettant de synthétiser des époxydes énantiomériquement enrichis. Ils peuvent être préparés par oxydation d'alcènes prochiraux (route A), par condensation de Darzens asymétrique (route B), par addition d'un ylure ou de carbène sur une liaison C=O prochirale (route C) et par oxydation enzymatique (route D), (Schéma 28). Le dédoublement de certains époxydes a été réalisé essentiellement par voie enzymatique.

Schéma 28



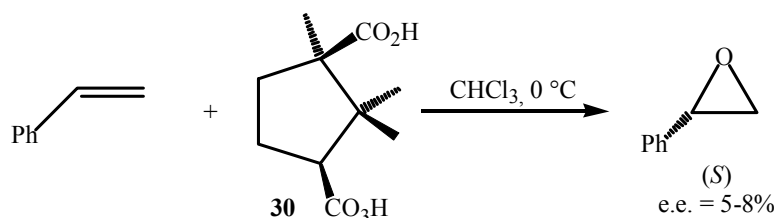
2.1 Synthèse asymétrique d'époxydes

a- oxydation d'alcènes

• Utilisation de peracides et d'imino-peracides

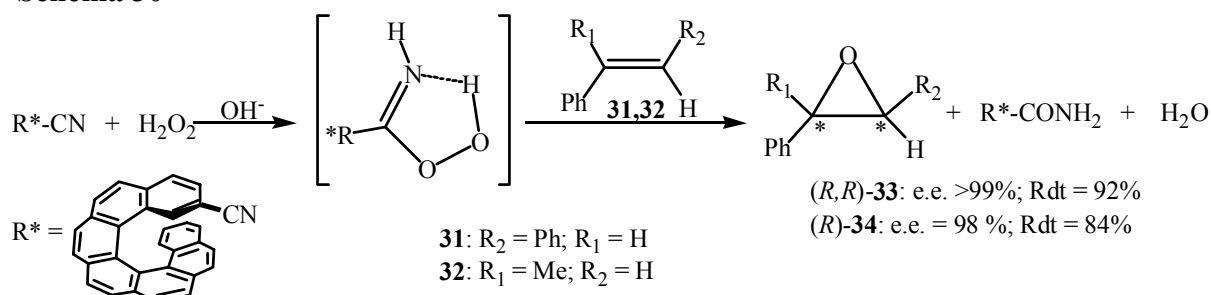
La première époxydation asymétrique d'alcènes a été réalisée en 1965 par Henbest et coll.,^[47,48] utilisant l'acide (+)-peroxycamphorique, (+)-PCA. Les résultats d'époxydation du styrène avec l'acide (+)-monoperoxycamphorique **30** sont plutôt décevants car l'excès énantiomérique ne dépassait pas 8% (Schéma 29).^[49]

Schéma 29



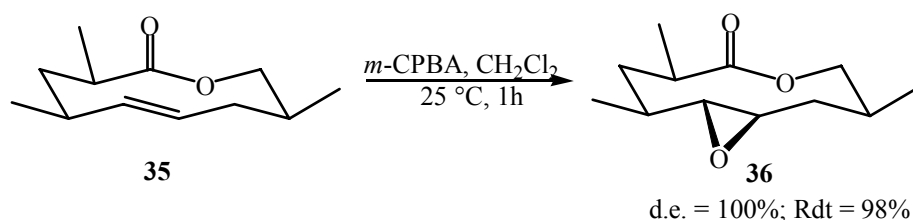
Un imino-peracide chiral portant un groupement heptahélicène a permis d'époxyder le *trans*-stilbène **31** et l' α -méthylstyrène **32** avec un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité (Schéma 30).^[50]

Schéma 30



Lorsque la chiralité est déjà présente sur l'oléfine, la diastéréosélectivité d'époxydation est contrôlée par les effets stériques et stéréoelectroniques des groupements autour des centres de chiralité. L'époxydation du composé **35** avec l'acide *m*-chloroperoxybezoïque (*m*-CPBA) conduit à l'époxyde **36** avec une diastéréosélectivité totale et avec un très bon rendement (Schéma 31).^[51] Les trois méthyles dans le système cyclique à dix chaînons, favorisent la conformation avec tous les méthyles en position équatoriale.

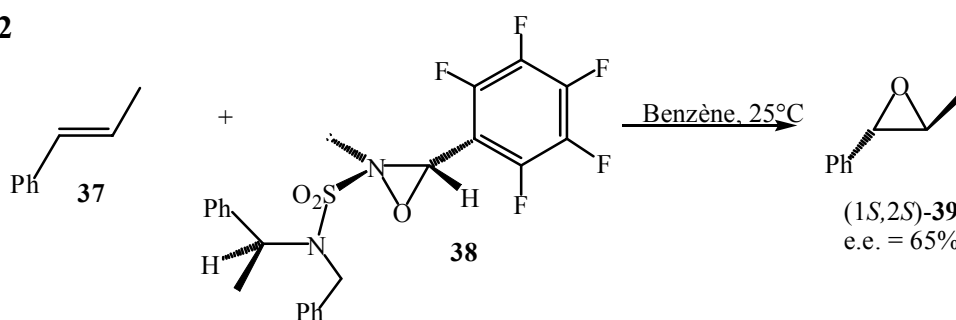
Schéma 31



- Utilisation d'oxaziridine chirale

Une classe de réactifs, agents de transfert d'oxygène très efficaces, développés pour l'époxydation des oléfines, sont les *N*-sulfamyloxaziridines et *N*-sulfonyloxaziridines, préparées par oxydation des imines correspondantes.^[52] Par exemple, l'oléfine **37** conduit à l'époxyde **38** avec un excès énantiomérique de 65% (Schéma 32).^[53] en utilisant la *N*-sulfamyloxaziridine **39**.

Schéma 32

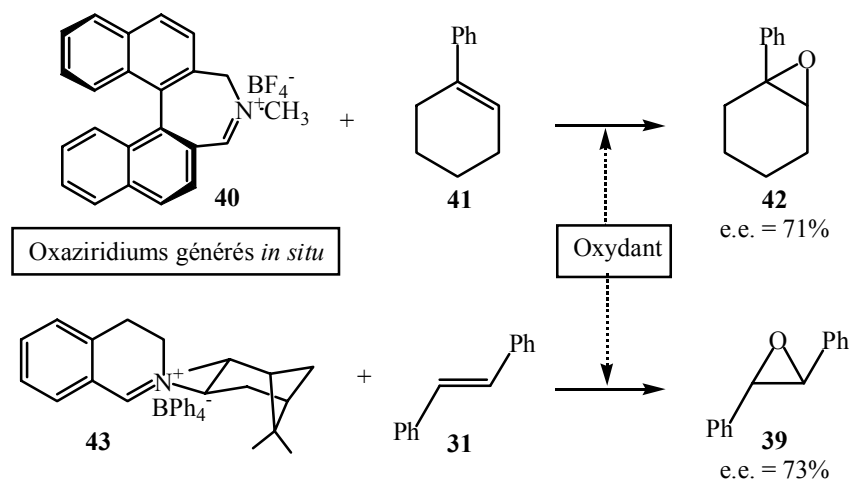


- Utilisation de sels d'oxaziridinium chiral

L'efficacité des sels d'oxaziridinium pour l'époxydation d'oléfines a été étudié dès 1988 pas Lusinchi et coll.^[54] L'utilisation de ces sels en quantités sous-stoechiométriques a également été proposé et fut notamment exploité par Armstrong et al. en 1997.^[55]

Plus récemment, Aggarwal et coll.^[56] publient la synthèse d'un nouveau sel d'iminium chiral **40** qui, utilisé en conditions d'époxydation, conduit à l'époxyde **42** correspondant au 1-phénylcyclohexène **41** avec 71% e.e. (Schéma 33). Pareillement, Page et coll.^[57] proposent en 1998 l'époxydation asymétrique du *trans*-stilbène **31** utilisant 0,1 éq. de l'iminium chiral **43** avec 78% de rendement et 73% e.e. (Schéma 33).

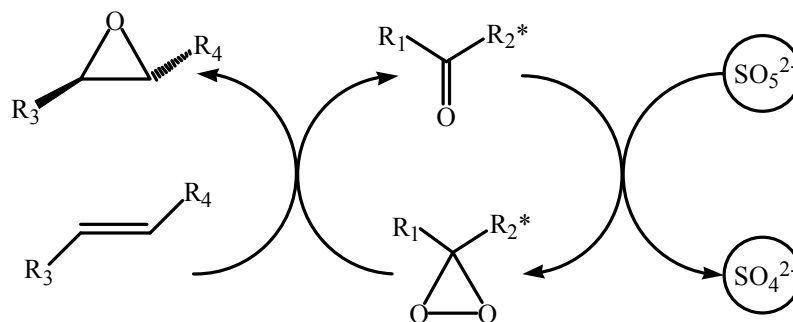
Schéma 33



- *Utilisation des dioxiranes chiraux*

Cette méthode utilise les dioxiranes chiraux, habituellement générés *in situ*, à partir des cétones chirales en milieu biphasique ou monophasique (Schéma 34). Ces cétones sont maintenant utilisées en quantités sous-stoechiométriques car elles accélèrent la réaction et sont régénérées. Les premiers résultats concernant l'utilisation de dioxiranes chiraux en synthèse asymétrique d'époxydes ont été reportés par Curci et coll.^[58] en 1984. Les excès énantiomériques obtenus sont très faibles compris entre 9 et 12,5%.

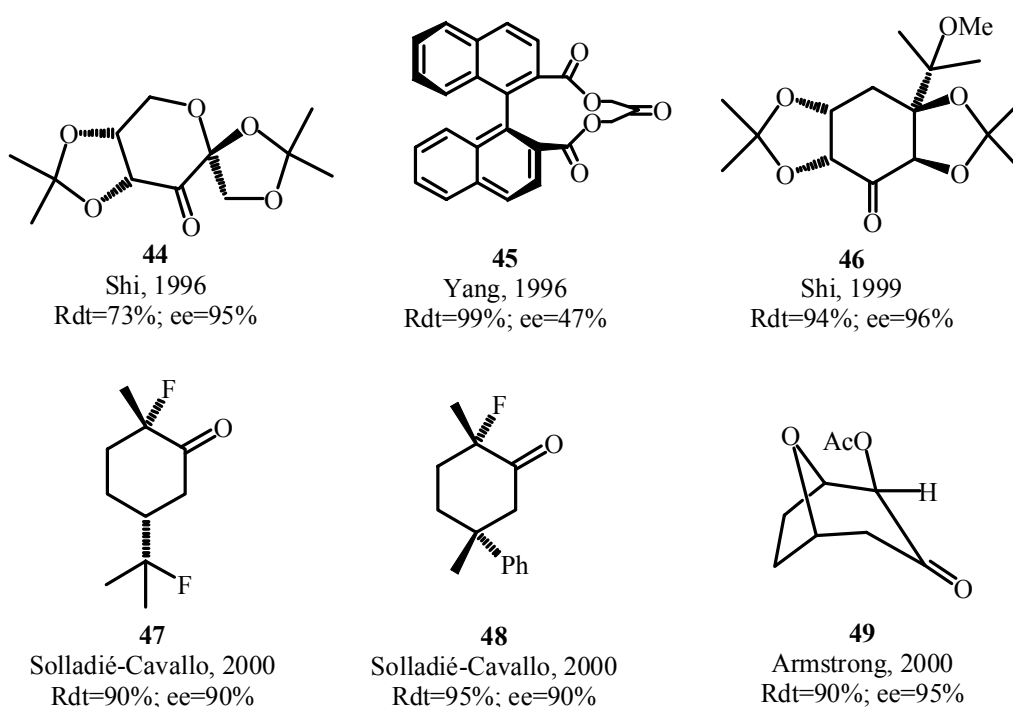
Schéma 34



Il convient ici de mentionner en 1996 les travaux de Shi^[59] avec l'utilisation de la cétone **44** dérivée du D-fructose ainsi que les travaux de Yang^[60] avec l'utilisation des cétones de type binaphtyl **45** ou de type cyclohexanones **46**. Les excès énantiomériques lors de l'époxydation du stilbène vont de 50% à 95% avec des rendements de 60 à 100%.

Plus récemment, d'autres cétones ont été utilisées avec beaucoup de succès. Il convient de mentionner ici les travaux de Solladié-Cavallo et coll.^[61] sur des cétones fluorées **47** et **48** et les travaux d'Armstrong et coll.^[62] sur des cétones de type **49** (Figure 5).

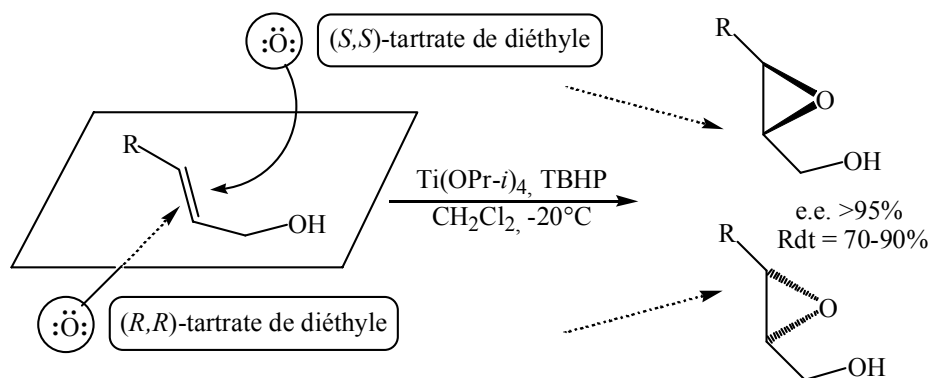
Figure 5 : Les cétones chirales utilisées pour l'époxydation du *trans*-stilbène



• *Utilisation des complexes métaux-ligands chiraux*

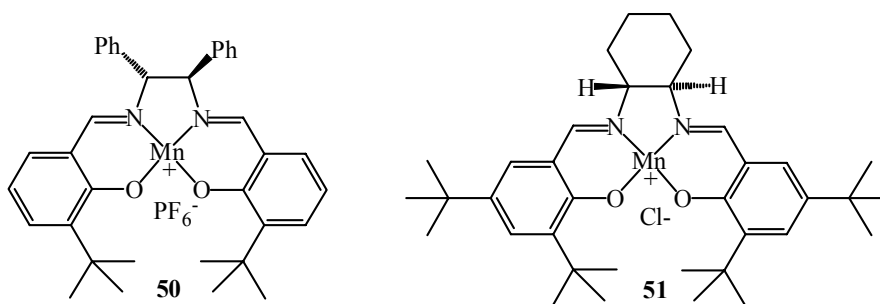
La réaction la plus connue de ce type est sûrement l'époxydation de Sharpless. En 1980 cet auteur et Katsuki^[63] reportent l'époxydation d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence de tétraisopropylate de titane et de L-(+) ou D-(-)-tartrate de diéthyle selon que l'on désire l'une ou l'autre configuration de l'époxyde correspondant (Schéma 35). Les rendements chimiques ainsi que les excès énantiomériques sont très élevés (Rdt = 70-90% ; e.e. >95%).

Schéma 35



Sharpless a montré ultérieurement que l'adjonction de tamis moléculaires dans le milieu réactionnel rendait le système catalytique plus performant.^[64] Cette méthode n'est applicable qu'aux alcènes possédant un groupement hydroxyle en position allylique, mais elle reste une des plus importantes transformations asymétriques connues de nos jours.

En 1990 Jacobsen et coll.^[65,66] reportent l'utilisation en quantités catalytiques de complexes chiraux (salene) de manganèse(III) **50** pour l'époxydation asymétrique d'oléfines non fonctionnalisées. Plus tard, l'utilisation du complexe (salene)Mn **51** a permis l'époxydation asymétrique d'oléfines électron-déficientes.^[67] Ainsi, l'époxydation du *cis*-cinnamate d'éthyle a donné une énantiosélectivité de ~93%. Il a été remarqué que les oléfines *cis* donnent une meilleure énantiosélectivité que les oléfines *trans*.



L'importance des substituents sur les complexes lors de la sélection énantiofaciale des oléfines *cis* et *trans* a été étudiée par Katsuki et coll.^[68]

Jackson et coll.^[69] en utilisant de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle comme agent oxydant, le dibutylmagnésium comme base et le diéthyltartrate comme ligand chiral obtiennent l'époxyde de la chalcone avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 94%.

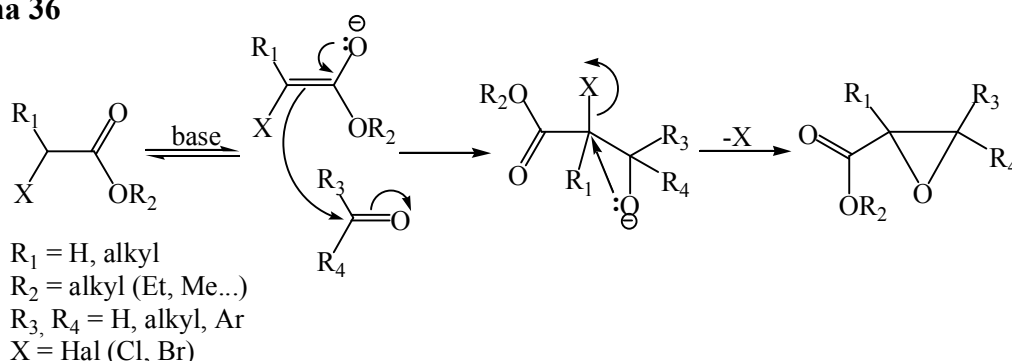
Un exemple de métalloporphyrine chirale capable de catalyser l'époxydation stéréosélective d'oléfines avec des excès énantiomériques de 54 à 96% a été décrit par Naruta et coll.^[70] Ces complexes sont des modèles mimant le transfert d'oxygène qui a lieu dans les cytochromes P-450. Ils sont très difficiles à synthétiser, ce qui limite l'utilisation de ce type des ligands.

Le complexe chiral de Ln-BINOL-*t*BuOOH (lanthanide-binaphtol-hydroperoxyde de *tert*-butyle), peut être utilisé pour l'époxydation asymétrique de diverses cétones α,β -insaturées.^[71,72] Les rendements chimiques ainsi que les excès énantiomériques sont très élevés allant jusqu'à 96% e.e. et 99% Rdt.

b- Réaction de Darzens asymétrique

La réaction de condensation de Darzens conduit aux époxyesters (esters glycidiques) par condensation d'énolates d' α -haloesters sur des aldéhydes ou des cétones (Schéma 36).

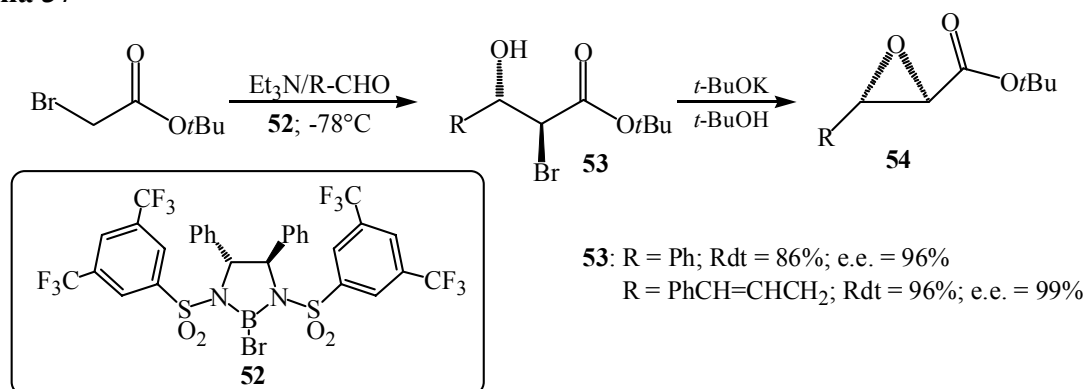
Schéma 36



De nombreux travaux ont été consacrés à la mise au point de Darzens asymétriques. Ainsi, on peut distinguer deux catégories selon que la chiralité se trouve sur l'énolate ou sur un ligand chiral utilisé comme catalyseur.

Quand la chiralité est située sur l'énolate, énolate de bore chiral **52**, une énantiosélectivité de 96 à 99% est obtenue (Schéma 37).^[73]

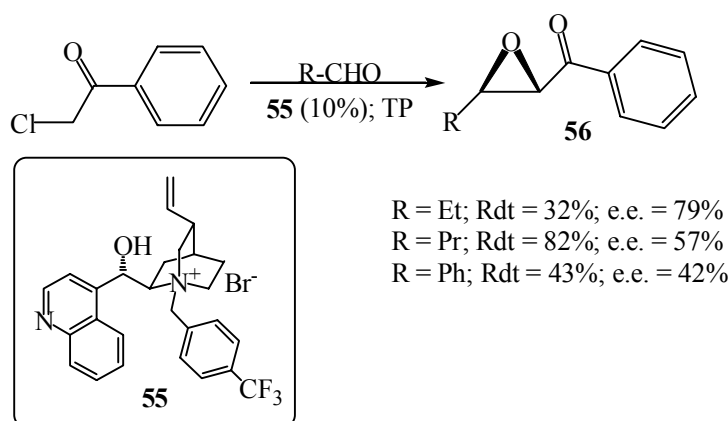
Schéma 37



En 1996, Ohkata et coll.^[74] reportent l'utilisation d'énolates d'esters α-chloroacétiques de menthyle et de 8-phénylmenthyle sur différentes cétones. Ils obtiennent les époxyesters avec des rendements moyens et des diastéréosélectivités de 14 à 96%.

La première utilisation d'un catalyseur chiral dérivé de la quinine a été plutôt décevante avec les excès énantiomériques n'excédant pas 8%.^[75] En 1998, Shioiri et Arai^[76-78] décrivent l'utilisation de conditions de transfert de phase en présence de l'agent de transfert chiral **55**, dérivé de la cinchonine (Schéma 38). Dans les conditions décrites, des énolates d'α-chloroacétates aromatiques réagissent sur des aldéhydes non aromatiques pour donner des époxycétones **56** avec des rendements de 43 à 83% et des excès énantiomériques allant de 42 à 79%.

Schéma 38

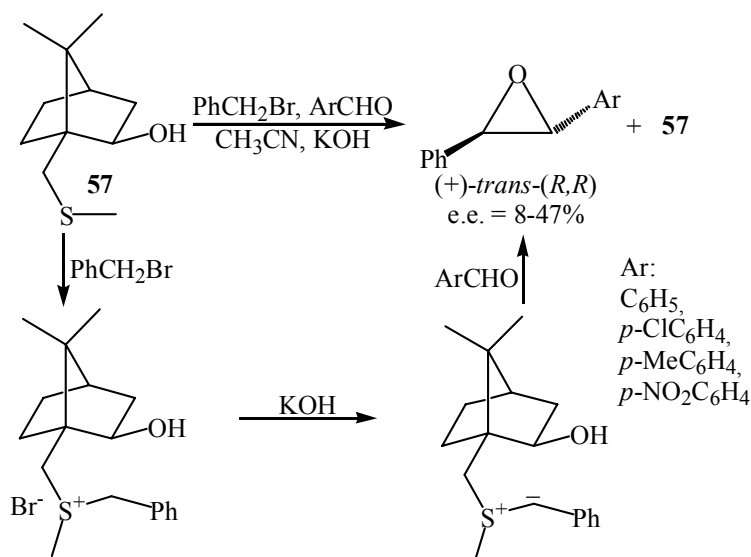


c- Addition d'ylures de soufre chiraux sur des doubles liaisons C=O

La première synthèse asymétrique d'époxyde par addition d'ylures générés à partir de sels de sulfonium optiquement purs sur des carbonyles a été réalisée par Fukurawa et coll. en

1989.^[79] L'auxiliaire chiral utilisé est le sulfure **57**, obtenu à partir de l'acide (+)-camphresulfonique, qui est mis en réaction avec du bromure de benzyle et un aldéhyde en présence de potasse solide dans l'acétonitrile (Schéma 39).

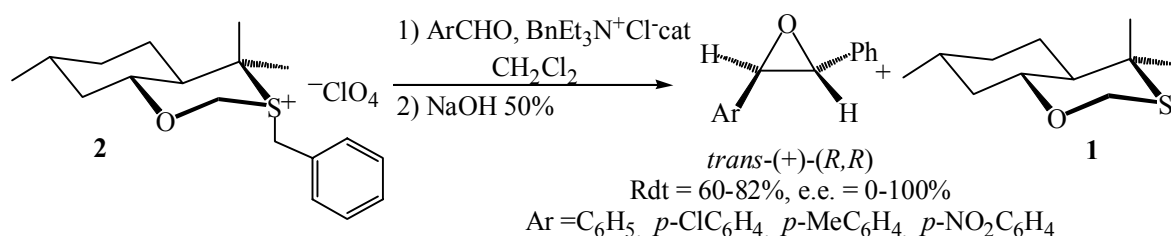
Schéma 39



Plus tard, en 1990 Durst et coll.^[12,13] présentent la préparation de différents *trans*-époxydes diaromatiques à l'aide du sel de sulfonium dérivés des sulfures cycliques présentés sur le Figure 1 (Chapitre 1) et en utilisant des conditions de transfert de phase. Les rendements sont moyens et les excès énantiomériques vont de 64 à 96%.

En 1992, Solladié-Cavallo et coll.^[18] ont synthétisé et utilisé pour la première fois le sel de sulfonium benzylique dérivé de l'oxathiane d'Elieil pour la synthèse asymétrique de *trans*-diarylépoxydes dans des conditions de transfert de phase (Schéma 40).

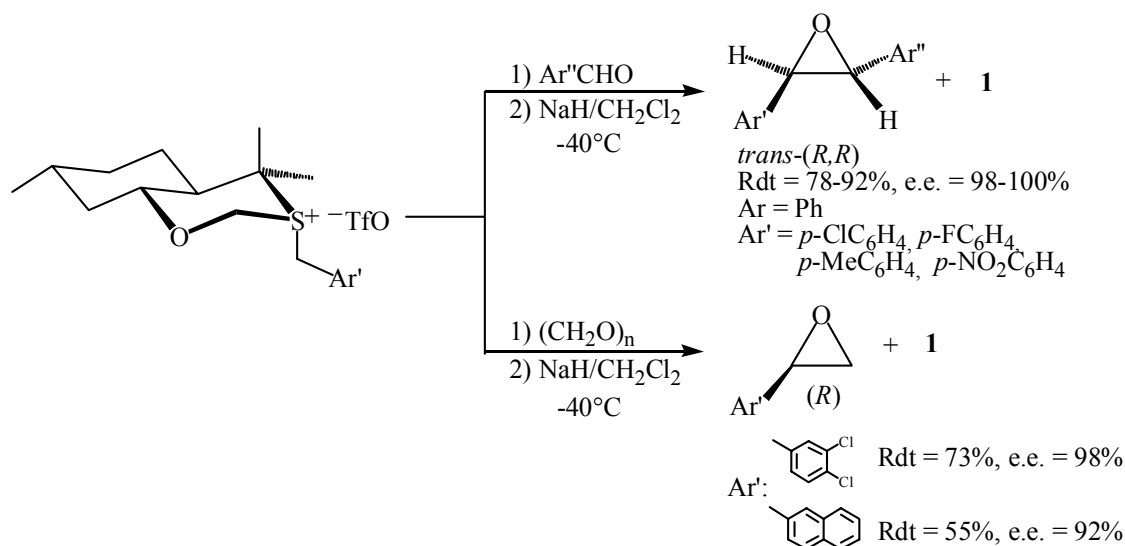
Schéma 40



Plus tard, Solladié-Cavallo et Diêp-Vohuile reportent de nouvelles conditions réactionnelles aprotiques, en travaillent avec du NaH dans le dichlorométhane à -40°C , qui

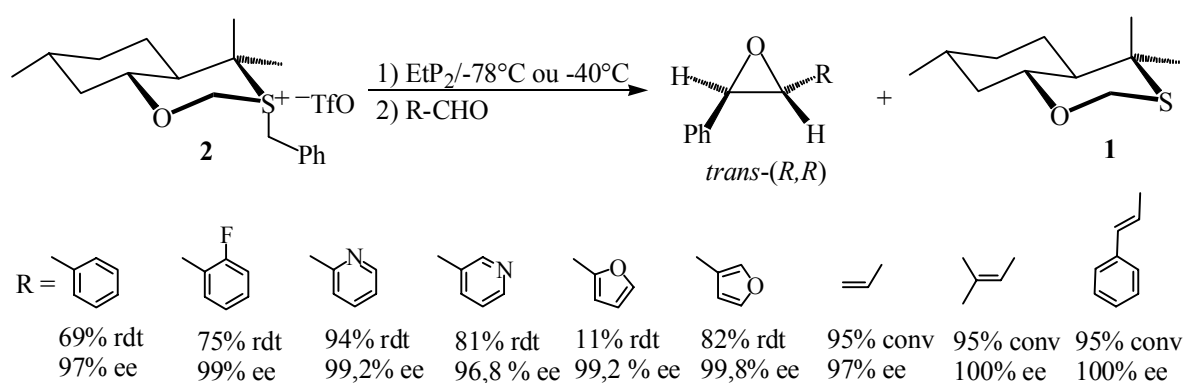
permettent d'obtenir des (*R*)-monoarylépoxydes^[80] et des (*R,R*)-diarylépoxydes^[7] avec des rendements isolés de 55 à 92% et des excès énantiomériques de 92 à 100% (Schéma 41). Cependant les temps réactionnels sont très longs, de un à deux jours.

Schéma 41



Puis cette méthode est encore améliorée avec l'utilisation de la base phosphazène EtP_2 , permettant de considérablement diminuer les temps de réaction (≤ 30 minutes). Ainsi, différents époxydes disubstitués exotiques sont synthétisés avec des conversions quantitatives et des excès énantiomériques de 96 à 100% (Schéma 42).^[19,20]

Schéma 42

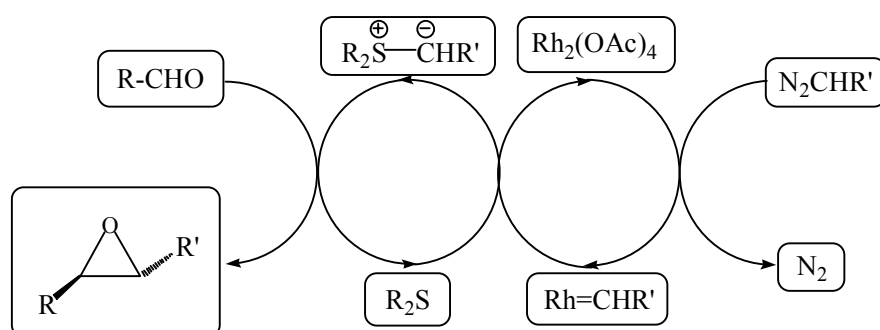


Cette méthode a permis de réaliser une synthèse asymétrique de la (*4S,5R,6S*)-4-(5,6-époxy-6-phényl)- γ -lactone, l'intermédiaire clé dans la synthèse d'inhibiteur de HIV-1

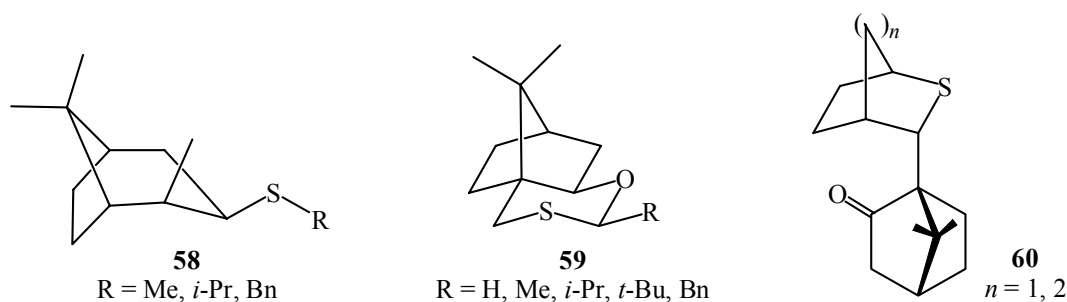
protéase.^[81] Elle s'est aussi montrée très efficace dans la synthèse des composés (*R*)- β -adrénergiques : (*R*)-(-)-DCI et (*R*)-(-)-Pronethalol.^[80]

En 1994, Aggarwal et coll.^[82,83] rapportent la synthèse asymétrique de diarylépoxydes en utilisant un ylure de soufre chiral issu de la réaction entre le sulfure **58** dérivé du pinène et un composé diazo en présence du sel de rhodium. Le sulfure (0,2 éq) ainsi que le métal sont utilisés en quantité catalytique. Le cycle catalytique est représenté sur le Schéma 43. Ils ont montré que les faibles énantiosélectivités obtenues (~11% e.e.) résultent probablement d'alkylation non stéréosélective du sulfure.

Schéma 43



Plus tard, cette méthode est améliorée avec l'utilisation des 1,3-oxathianes 2-substitués **59** et des sulfures dérivés du camphre **60**, ainsi qu'avec l'utilisation de composé diazo généré *in situ* à partir de sel de tosylhydrazone.^[84-87] Les rendements chimiques ainsi que les excès énantiomériques et diastéréomériques sont élevés allant jusqu'à 94% e.e., 98% d.e. et 84% Rdt.



Parmi les autres ylures utilisés en synthèse asymétrique d'époxydes il convient de mentionner les ylure chiraux d'aminosulfoxonium^[88,89] et les ylures chiraux d'arsonium.^[90-91] Les excès énantiomériques sont généralement faibles et ne dépassent pas 38%.

d- Oxydation par voie enzymatique

L'époxydation microbiologique stéréosélective d'oléfines prochirales a été largement étudié c'est une méthode très importante en production industrielle d'époxydes optiquement actifs.^[92]

La première oxydation des composés oléfine a été reportée par van der Linden en 1963.^[93] Puis, May et Abott^[94] ont montré que le système enzymatique de ω -hydroxylation chez les bactéries *Pseudomonas oleovorans*, peut époxyder les oléfines prochirales (Schéma 44). Par cette méthode un grand nombre des époxydes énantiomériquement purs ou enrichis a été préparé ; quelques exemples sont indiqués dans le Tableau 4.

Schéma 44

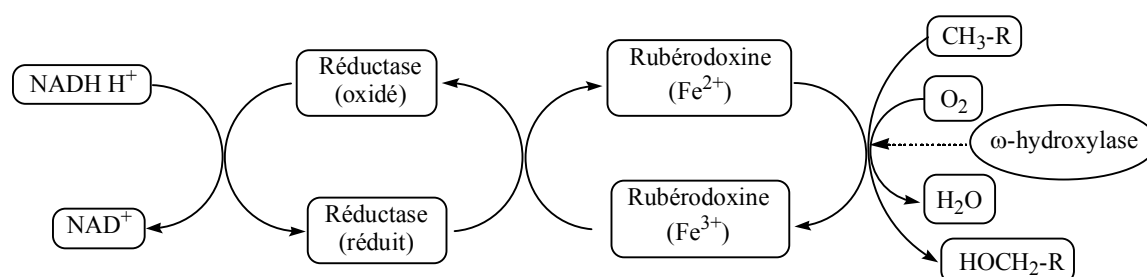


Tableau 4 : Les excès énantiomériques des époxydes préparés par *P.oleovorans*

Epoxyde	e.e. (%)
(R)-1,2-Epoxyoctane	70
(R)-1,2-Epoxydécane	60
(R)-7,8-Epoxy oct-1-ène	80
(R)-Butyl glycidyl ether	85
(R)-Allyl glycidyl ether	81
(R)-Benzyl glycidyl ether	75
(R)-Phényl glycidyl ether	92
(R)-p-Méthoxyphényl glycidyl ether	98
(R)-p-Fluorophényl glycidyl ether	99
(R)-p-Méthoxyéthylphényl glycidyl ether	100

Parmi les microorganismes utilisés pour la production d'époxydes optiquement actifs il faut mentionner la bactérie *Nocardia corallina* B-276 car elle peut accepter une grande variété des substrats différents dont les aliphatiques et les aromatiques. Les excès énantiomériques

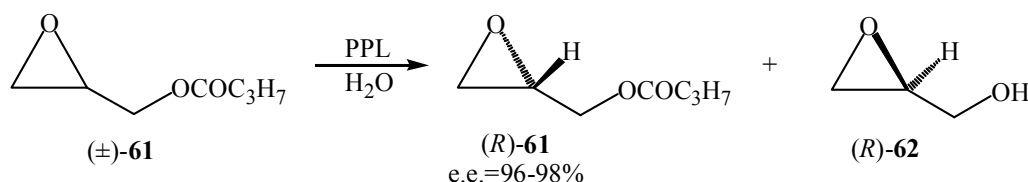
sont généralement très élevés et ils vont jusqu'à 97% e.e. Cette méthode peut être aussi appliquée en synthèse d'époxydes gazeux !!!

Il faut ajouter que le développement de la technologie de ADN recombinant et d'immobilisation a ouvert la place à une forte application d'enzymes synthétiques en chimie organique, permettant leur utilisation dans des conditions extrêmes (pH, solvants organiques, température).

2.2 Résolution enzymatique d'époxydes

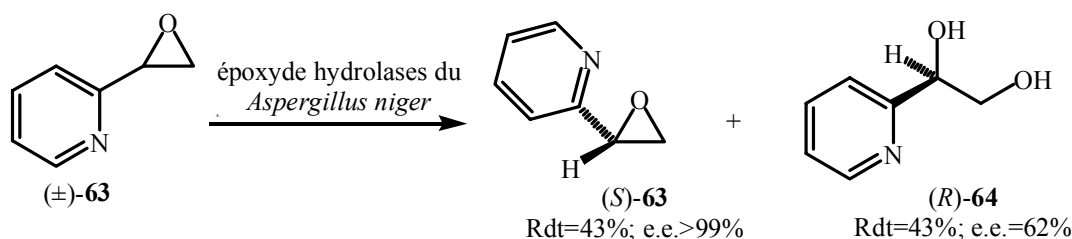
Le dédoublement enzymatique d'époxydes a été très étudié et il existe un certain nombre d'exemples où la voie biocatalytique vers les époxydes optiquement purs ou enrichis est utilisée pour leur production industrielle. On peut tout d'abord citer la méthode de Ladner et Whitesides^[95] concernant l'utilisation des lipases (PPL) dans la préparation du (*R*)-glycidyl butyrate **61** avec une énantiosélectivité de 96-98% e.e (Schéma 45). Ce composé, précurseur dans la synthèse de (*S*)-β-bloquants est actuellement produit de cette façon à l'échelle de plusieurs tonnes.

Schéma 45

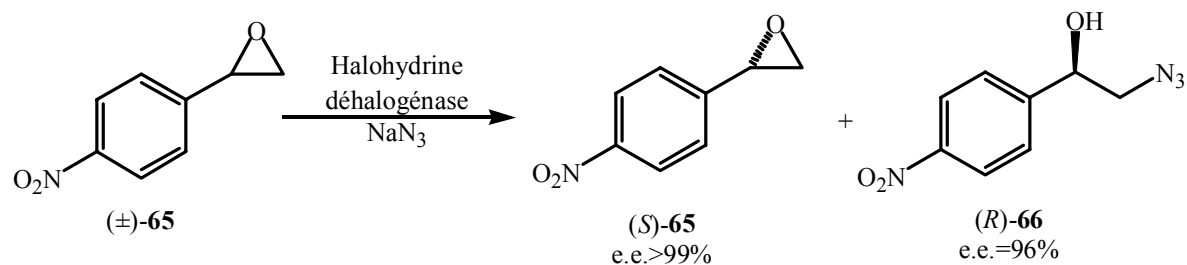


En 2000, Archelas et coll.^[96] reportent la résolution du pyrido-époxyde (±)-**63** utilisant des enzymes époxyde hydrolases isolés du champignon *Aspergillus niger* (Schéma 46). Cette réaction conduit à l'époxyde de configuration (*S*) avec un excès énantiomérique de >99% et un rendement de 43%.

Schéma 46



Récemment, Janssen et coll.^[97] ont réalisé la résolution de l'époxyde (\pm)-**65** par les enzymes halohydrine déhalogénase en présence d'azide de sodium (Schéma 47). Les excès énantiomériques dans les produits sont très élevés allant jusqu'à >99%.

Schéma 47

3. Résultats

Dans une première partie nous présenterons la synthèse d'époxydes aromatiques *trans*-2,3-disubstitués **68-70** en utilisant la méthode d'addition d'un ylure de soufre chiral sur un aldéhyde. Puis, nous verrons l'utilisation d'une nouvelle phase stationnaire chirale pour la détermination des puretés énantiomériques de ces nouveaux époxydes. Nous avons déterminé la configuration absolue des époxydes en collaboration avec le Professeur N. Berova (Columbia-USA) par la méthode CD-Exciton-tweezer (utilisant le couplage CD entre deux Zn-porphyrines) sur les alcools correspondants obtenus par ouverture de ces époxydes.

Enfin, l'utilisation du système LiBr/Amberlyst 15[®] dans l'acétonitrile pour l'ouverture d'époxydes **69** et **70** nous a permis l'obtention des bromohydrines intermédiaires aux *cis*-époxydes.

3.1. Synthèse asymétrique d'époxydes diaromatiques disubstitués

Nous avons réalisé la synthèse asymétrique des époxydes *trans*-(*R,R*)-diaromatiques **68-70** à partir du sel de sulfonium benzylique **2**, obtenu au départ de l'oxathiane **1**, de configuration (*R,R,R*) et des aldéhydes aromatiques **67 a-c** (Schéma 48). La déprotonation du sel de sulfonium à -78 °C par un équivalent de la base phosphazène EtP₂ se fait dans le dichlorométhane anhydre. L'ylure ainsi généré est très soluble et très réactif conduisant en présence de l'aldéhyde désiré aux époxydes **68-70**.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 5.

Jusqu'à présent, les époxydes polyaromatiques **68** et **69** ne sont pas connus dans la littérature ni sous la forme racémique ni énantiomériquement enrichis, le naphthyl-phényl époxyde **70 a**, lui, été préparé énantiomériquement enrichi avec un excès énantiomérique de 28%.^[98]

L'utilisation de la base phosphazène EtP₂ a permis de diminuer le temps de réaction à ~30 minutes. Les rendements plus faibles en époxydes **68** et **69** (47% et 57%, respectivement) sont certainement dû aux conditions d'isolation (chromatographiques non optimisées) car la conversion, déterminée sur le spectre ¹H RMN du produit brut de la réaction, est totale (>95%). En effet, nous récupérons l'oxathiane **1** avec un rendement de 85 à 90% après chromatographie.

Schéma 48

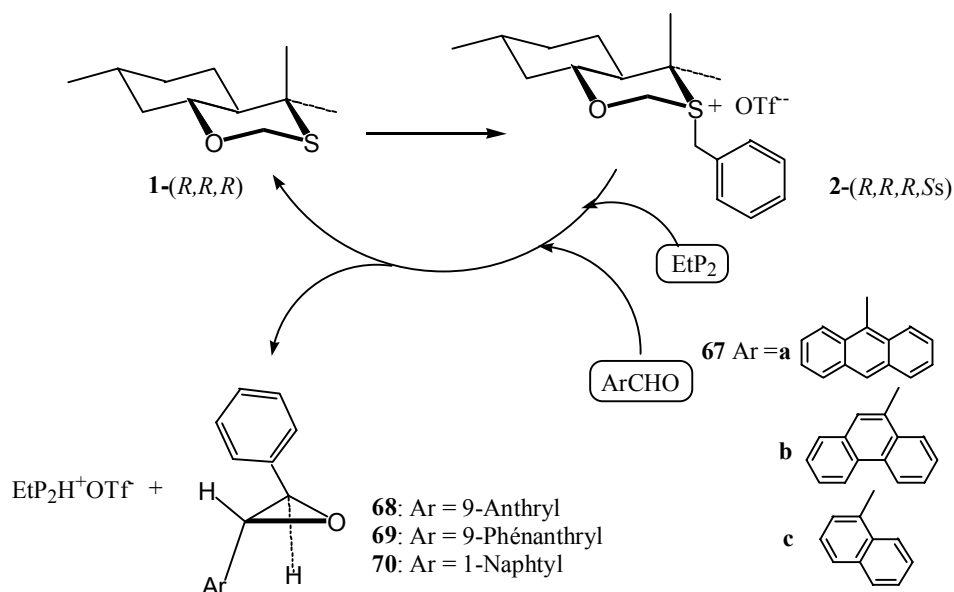


Tableau 5 : Résultats de la synthèse asymétriques des époxydes **68-70** utilisant le sel de sulfonium **2** et la base phosphazène EtP_2 à $-78\text{ }^\circ\text{C}$

Epoxyde Ar	Conv. %	Rdt. %	<i>trans/cis</i>	e.e.%	<i>trans</i>		<i>cis</i>		
					$[\alpha]_D$	Conf.	DC	ee%	Conf.
68 9-Anthryl	>95	47	100/0	94.6	-122 (1)	1R,2R	(-)		
69 9-Phénanthryl	>95	57	100/0	98.7	+44.4 (1)	1R,2R	(-)		
70 1-Naphtyl	>95	84	97/3	96.2	-8.6 (0.9)	1R,2R	(-)	100	1S,2R (+)
33 Phényle	-	-	100/0	100	+199 (1)	1R,2R	(+)		

Il faut noter que dans le cas de la synthèse des époxydes portant les groupements 9-anthryl **68** et 9-phénanthryl **69** on n'observe que l'isomère *trans* sur le spectre RMN du proton et dans le chromatogramme d'HPLC pendant l'analyse chirale. Par contre, dans le cas du naphtyl-phényl époxyde **70** l'isomère *cis* est formé mais avec un faible pourcentage de 3% déterminé seulement par HPLC (voir 3.1.1. Figure 7) car il n'a pas été détecté dans le spectre RMN ^1H du brut réactionnel ni sur la plaque de CCM.

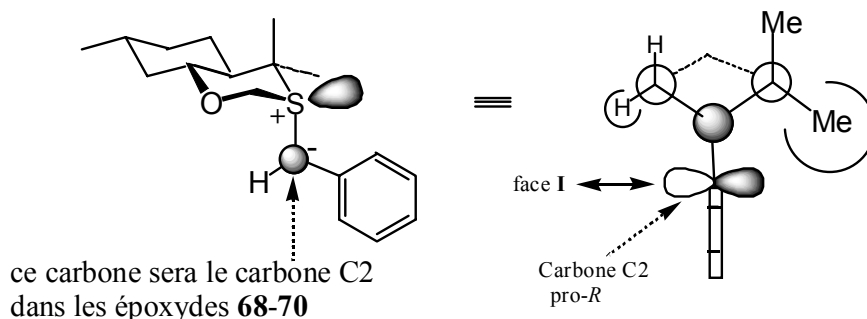
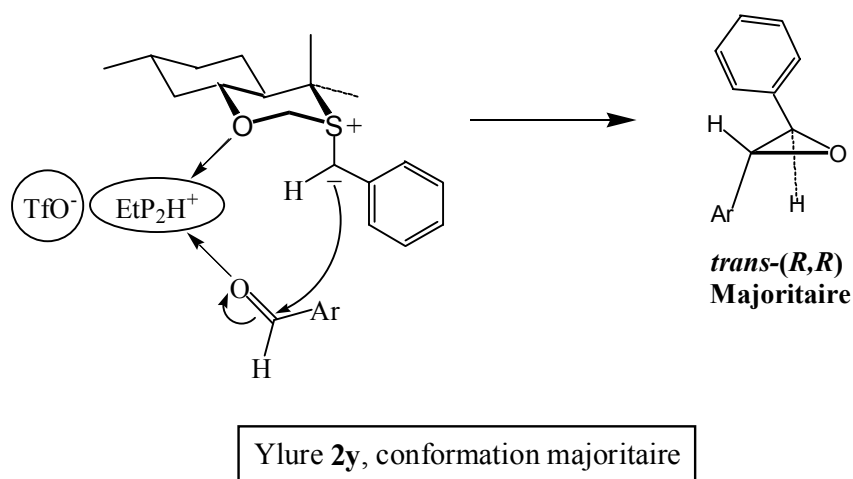
Les excès énantiomériques des époxydes, déterminés par HPLC chirale, sont très élevés pour les époxydes **69** et **70** (98,7% ee et 96,2% ee respectivement) et légèrement inférieur

pour le anthryl-phényl époxyde **68** (94,6%). Le *trans*-stylobène oxyde **33** a été déjà préparé au laboratoire ayant la configuration absolue connue (1*R*,2*R*) et il nous a servi pour la comparaison.

• *Modèle d'approche*

Le Schéma 49 présente le modèle d'approche proposé pour rendre compte de la configuration-(*R*) du carbone C2.^[8,18] D'après les travaux du laboratoire,^[41,42] le groupement benzyle sur le soufre dans le sel de sulfonium est axial à cause de l'effet anomère et de l'encombrement stérique du groupement *gem*-diméthyle. Comme la barrière d'inversion au niveau de l'atome de soufre est de l'ordre de 24-29 Kcal/mol, nous pouvons envisager que ce groupement reste axial lorsque l'ylure est formé (surtout à base température). On peut postuler que l'approche par la face avant opposé au groupement *gem*-diméthyle dans l'ylure **2y** (*cf.* schéma 49) est également favorisée par la complexation du cation (EtP₂H⁺) avec l'oxygène de l'oxathiane et celui du carbonyle.

Schéma 49



Cette approche du côté de l'oxygène est ainsi renforcée, ce qui peut expliquer non seulement la configuration-(*R*) mais aussi les puretés énantiomériques très élevées obtenues

(jusqu'à 100%). Si la formation des bétaines intermédiaires est réversible,^[99] la fermeture du cycle détermine la diastéréosélectivité vers des produits majoritairement *trans* de configuration-(1*R*,2*R*). C'est souvent le cas pour les arylépoxydes. Par ailleurs, si l'isomère *cis* est formé, il doit avoir la configuration-(1*S*,2*R*).

La diastéréosélectivité *cis/trans* a déjà été discutée dans la littérature^[99,100] et il semble que l'irréversibilité/réversibilité de formation des bétaines conduisant aux isomères *cis* et *trans* dépend de la nature de l'ylure (voir le Schéma 16, Chapitre 1).

Jusqu'à présent tous les époxydes synthétisés par cette méthode avaient un pouvoir rotatoire de signe (+), pris dans l'éthanol à 589 nm, et la configuration-(*R,R*) avait été attribuée par comparaison avec la littérature.^[101] Ainsi il est connu que l'oxyde de *trans*-stilbène **33** de configuration-(*R,R*) a un pouvoir rotatoire de signe (+) dans l'éthanol à 589 nm.^[18,42,80] Il a été aussi montré que le changement de la base (NaH par EtP₂) conduit à la même configuration absolue des époxydes.^[19,20]

Cependant nous n'avons pas pu attribuer la configuration absolue des époxydes diaromatiques **68-70** en raison des changements de signe du pouvoir rotatoire. De plus, la très faible solubilité des époxydes diaromatiques dans l'éthanol a nécessité l'utilisation du chloroforme comme solvant pour la détermination du pouvoir rotatoire. Tout d'abord, comme référence, nous avons déterminé le pouvoir rotatoire du (*R,R*)-*trans*-stilbène oxyde **33** dans le chloroforme et nous avons montré que le signe positif du pouvoir rotatoire ne change pas : $[\alpha]_D = +299$ ($c = 1$; EtOH), $[\alpha]_D = +199$ ($c = 1$; CHCl₃). Mais seul l'époxyde phénanthryl-phényle **69** a un pouvoir rotatoire de signe (+), Tableau 5.

Nous avons donc décidé de déterminer la configuration absolue de ces époxydes en utilisant une autre méthode chiroptique (voir 3.2.2.).

La confirmation de la structure *trans* a été faite grâce au mélange 95/5 obtenu dans le cas de l'époxyde **70** racémique qui a donné accès aux deux constantes de couplage $^3J_{cis} = 4$ Hz et $^3J_{trans} = 2$ Hz, la plus grande constante (4 Hz) correspondant à l'isomère *cis* (angle dièdre = 0°), Tableau 6.

Il est à noter que la synthèse des époxydes **68** et **69** racémique n'a également donné que les isomères *trans* (voir l'annexe).

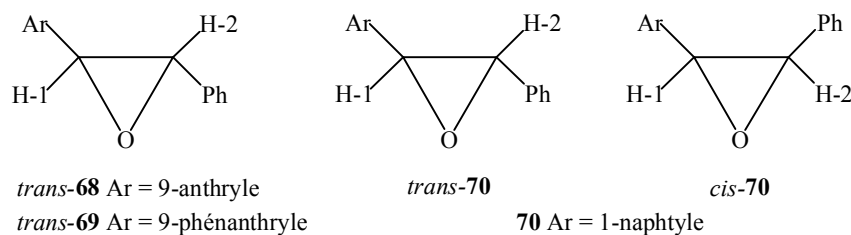
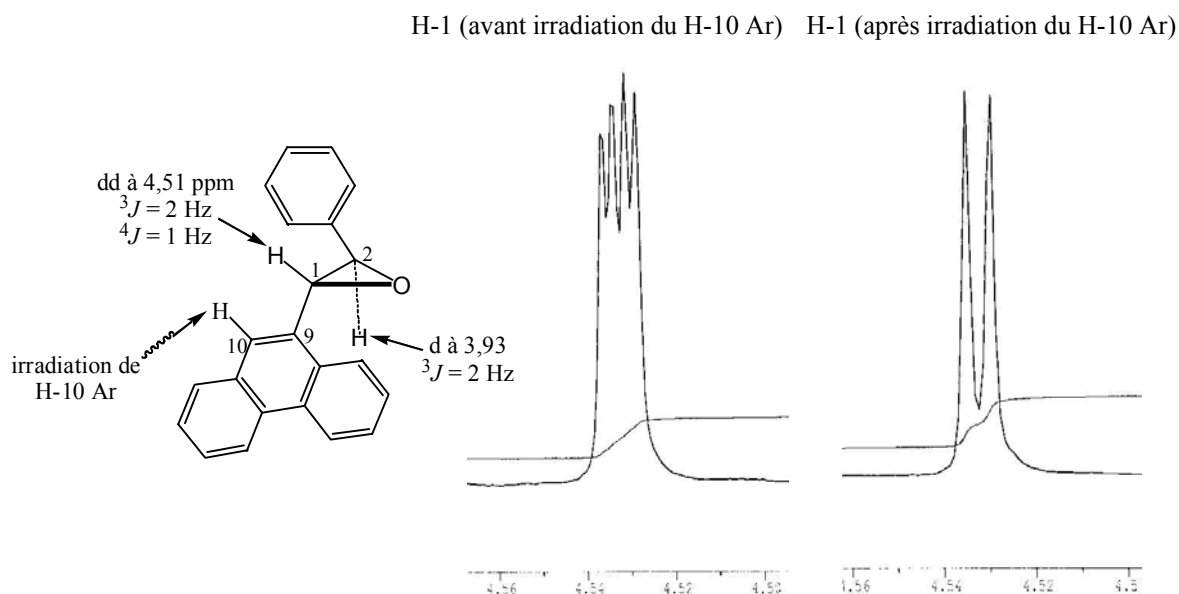


Tableau 6 : Attribution des structures $trans$ et/ou cis des époxydes **68-70** (300 MHz)

Epoxyde	$^3J_{trans}$ (Hz)	$^3J_{cis}$ (Hz)	$^4J_{trans}$ (Hz) H-1 et H-Ar
68 $trans$	2,0	-	-
69 $trans$	2,0	-	1,0
70 $trans$	2,0	-	-
70 cis	-	4,0	-

Il est intéressant de noter que, dans le cas de l'époxyde phénanthryl-phényle **69**, on peut quelquefois détecter le couplage entre le proton H-1 et le proton H-10 du cycle phénanthrène (Figure 6, Tableau 6). Cet effet n'a pas été trouvé en cas de l'époxyde naphtyl-phényle **70**.

Figure 6



3.1.1. Détermination de la pureté énantiomérique

- *Par RMN ¹H*

Dans un premier temps, nous avons essayé de déterminer la pureté énantiomérique des époxydes diaromatiques **68-70** par spectroscopie RMN ¹H (400 MHz) par additions progressives de petites quantités de réactif chiral Eu(hfc)₃. Dans les solvants non polaires comme le chloroforme deutéré, ce réactif paramagnétique (acide de Lewis) se complexe avec l'oxygène des époxydes (bases de Lewis) par expansion de la sphère de coordination du métal.^[102] L'expérience est réalisée sur les époxydes racémiques pour déterminer les signaux du mélange racémique qui se dédoublent. Puis la détermination peut alors être effectuée sur le mélange enrichi. Dans le cas de ces trois époxydes, l'ajout du complexe Eu(hfc)₃ provoque un déblindage de la résonance dans la direction des champs faibles mais on n'observe pas de dédoublement des signaux malgré une concentration forte du réactif chiral à la fin d'expérience.

Les puretés énantiomériques des époxydes obtenus ne peuvent donc pas être déterminées par la méthode de RMN ¹H. On peut conclure que la formation du complexe entre le réactif chiral et les époxydes se fait mal en raison de l'encombrements stériques très probablement. Nous nous sommes donc tournés vers la chromatographie chirale.

- *Par HPLC chirale*

La détermination de la pureté énantiomérique des époxydes **68** et **69** portant respectivement les groupements 9-anthryle et 9-phénanthryle n'a pas pu être effectué par HPLC chirale en utilisant des colonnes polysaccharoïdes commerciales. En effet, l'utilisation du dichlorométhane nécessaire à la solubilisation des époxydes est incompatible avec ce type de colonnes. Enfin c'est en utilisant la nouvelle phase stationnaire chirale (PSC) **71** développée au laboratoire^[103] que nous sommes parvenus à dédoubler efficacement ces deux nouveaux époxydes (Figure 7, Tableau 7). Par contre, le naphtyle-phényle époxyde **70** qui est bien soluble dans les solvants usuels pour la chromatographie chirale à la phase normale (mélange *n*-hexane/2-PrOH), a pu être dédoublé sur une colonne polysaccharoïde Chiralcel OD-H. Cette colonne commerciale a, comme le sélecteur chiral, le 3,5-diméthylphénylcarbamate de cellulose **72**, c'est la colonne la plus universelle pour la séparations des composés chiraux divers.^[104,105]

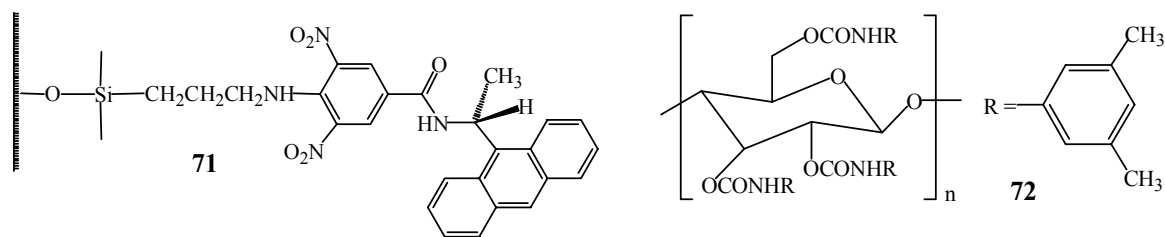


Tableau 7 : Conditions et paramètres utilisés pour la HPLC chirale des epoxydes 68-70

Epoxyde	68	69	70	70
Colonne	PSC-71	PSC-71	Chiralcel OD-H	PSC-71
Phase mobile	20% CH ₂ Cl ₂ 80% Hexane	7% CH ₂ Cl ₂ 93% Heptane	20% <i>i</i> -PrOH 80% Hexane	20% CH ₂ Cl ₂ 80% Hexane
Flux (mL/min)	1.0	1.5	1.0	1.0
<i>R</i> _t (min), maj.	13.1	19.4	7.4	9.6
<i>R</i> _t (min), min.	11.5	21.3	9.2	9.27
<i>k</i> ₁ '	2.42	6.19	3.33	4.21
<i>k</i> ₂ '	2.90	6.89	4.41	4.65
α	1.20	1.11	1.32	1.10
<i>R</i> _s	2.63	1.52	2.15	1.50

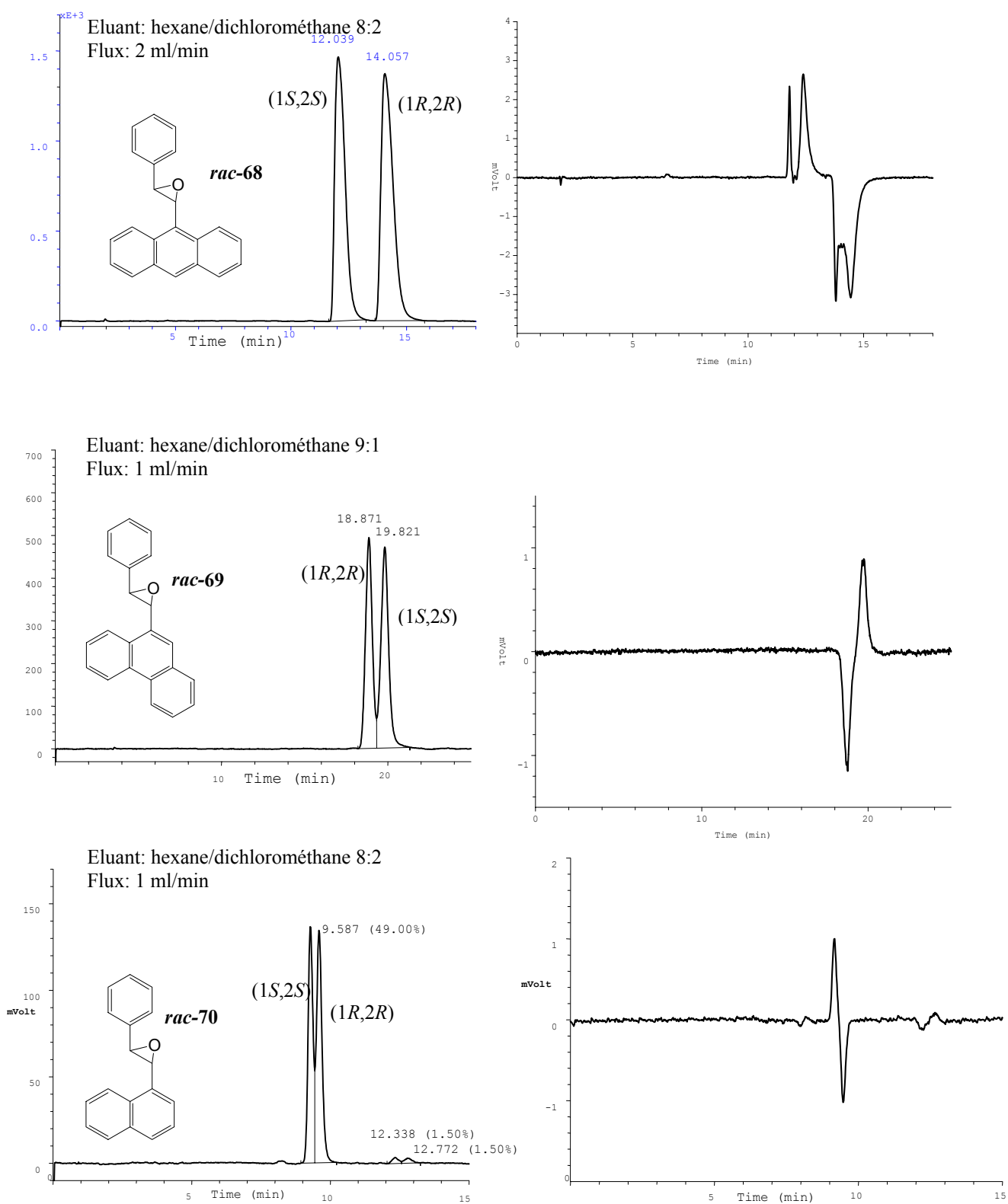
Dans le cas de la colonne **PSC-71** il s'agit d'un type du Pirkle des phases stationnaires chirales.

La caractéristique de ce type des phases stationnaires est qu'elles sont constituées de molécules chirales gréffées sur le gel de silice par une liaison covalente. Les caractéristiques structurales et les conformations de ces molécules chirales peuvent être étudiées en utilisant des méthodes telles que la RMN, les rayons-X et/ou la modélisation.

La séparation d'énantiomères sur ces phases stationnaires chirales est basée sur le principe de trois points d'interactions,^[106,107] nécessaires pour une énantiomérisation efficace. Cela peut être obtenu quand un énantiomère réalise au moins trois interactions non covalentes ; une parmi ces trois doit être stéréochimiquement dépendante.

Nous avons essayé de comprendre les interactions entre nos epoxydes polyaromatiques **68-70** et la phase chirale **CSP-71** qui conduisent à la reconnaissance chirale.

Figure 7 : Chromatogrammes HPLC chirales des époxydes **68-70** racémiques utilisant la phase chirale **PCS-71** (colonne : 250 mm x 4.6 mm; détection UV et DC à 254 nm)



En regardant les chromatogrammes, Figure 7, on remarque que dans les cas de l'époxyde anthryl-phényle **68** et du naphtyl-phényl **70** l'isomère majoritaire (1*R*,2*R*) sort le deuxième alors qu'il sort en premier dans le cas de l'époxyde phénanthryl-phényle **69**. Tous les énantiomères (1*R*,2*R*) des trois époxydes ont donc le même signe négatif en dichroïsme circulaire.

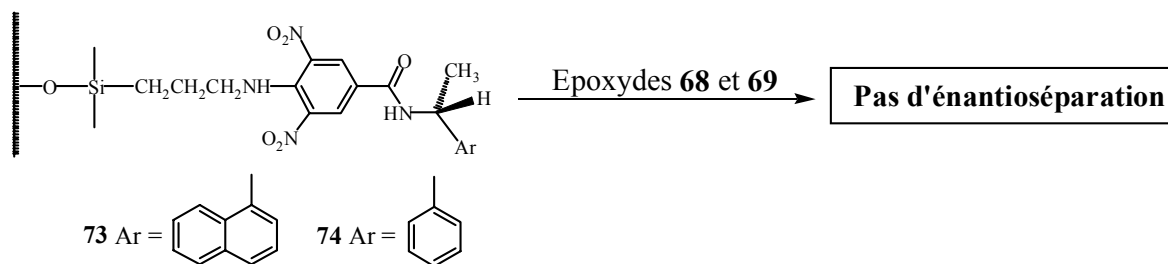
Il apparaît donc que les complexes [(*R*)-PSC-71]-[(*R,R*)-**68**] et [(*R*)-PSC-71]-[(*R,R*)-**70**] sont plus stables que ceux formés avec avec les énantiomères (*S,S*)-**68** et (*S,S*)-**70**. Le contraire est valable pour l'époxyde phénanthryl-phényle **69**.

La prévision de l'ordre d'élution de chaque énantiomère sur une phase stationnaire chirale est une tâche difficile nécessitant l'utilisation de méthodes théoriques qui tentent de décrire les approches possibles sélecteur-énantiomère (modélisation moléculaire et calculs d'énergies) mais, souvent, ne prennent pas en compte l'influence du solvant.^[108,109]

Il convient de noter que nous avons, en cherchant des conditions d'énantioséparation, essayés d'autres phases chirales du même type que la phase chirale **71** mais sans réussite (Schéma 50).

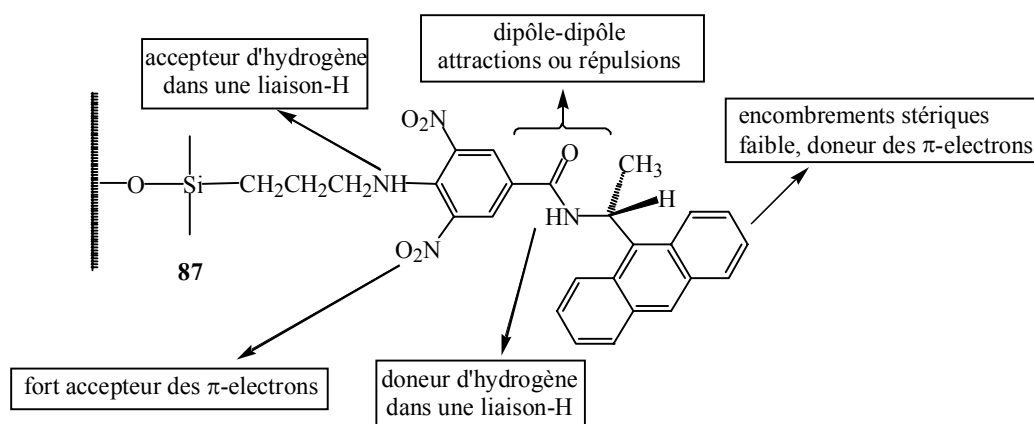
Ces phases chirales **73** et **74** contiennent les (*R*)-naphtyléthylamine et (*R*)-phényléthylamine respectivement, comme des sources de chiralité.^[103]

Schéma 50



En effet dans ce type de phases chirales on peut trouver toutes les interactions essentielles pour une bonne énantioséparation (Figure 8). Il semble donc que le groupement 9-anthryle sur le centre de chiralité de PSC-71 joue un rôle très important dans la reconnaissance chirale des époxydes **68-70**, probablement par influence stérique et par les interactions $\pi-\pi$.

Figure 8



3.2. Ouvertures des époxydes diaromatiques

Nous avons, dans un premier temps, effectué l'ouverture des époxydes **68-70** par l'hydruure de lithium et d'aluminium pour obtenir les alcools correspondants **75-77** dont la configuration absolue pourra être déterminée par la méthode 'tweezer-CD-exciton' conduisant ainsi indirectement à la configuration des époxydes de départ.

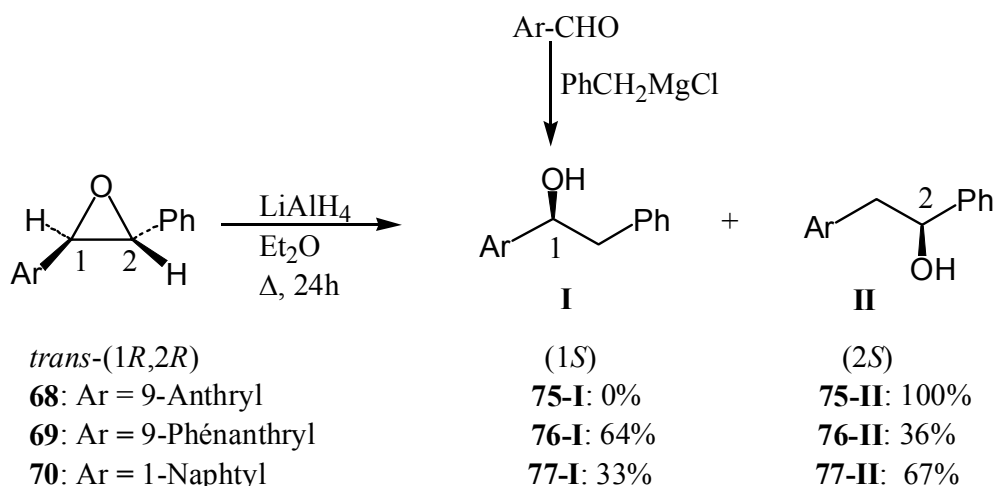
Dans un deuxième temps, nous verrons les résultats d'ouverture d'époxydes **68-70** par LiBr/Amberlist 15[®] pour conduire aux bromohydrines correspondantes et par refermeture aux époxydes *cis*.

3.2.1. Ouverture par hydruure de lithium et d'aluminium

Les époxydes polyaromatiques **68-70** ont été soumis à l'ouverture par l'hydruure de lithium et d'aluminium dans l'éther et sous reflux. Ces conditions d'ouverture sont plus dures/énergiques que celles que nous avons utilisées pour les époxydes hétérocycliques, température ambiante et temps de réaction courts (30 min à 1 heure).^[19]

Les résultats sont regroupés sur le Schéma 51 et le Tableau 8.

Schéma 51



L'ouverture des époxydes **68-70** par l'hydrure de lithium et d'aluminium est une réaction totale (on ne récupère pas l'époxyde de départ). Dans le cas de l'époxyde anthracénique **68**, la réaction est complètement régiosélective en faveur de l'alcool **75-II** alors que les époxydes **69** et **70** conduisent à un mélange des deux régioisomères **I** et **II**.

Tableau 8 : Ouverture des époxydes **68-70** par LiAlH_4

Alcool	Conv. %	Rdt. %	I / II	I			II		
				e.e.%	$[\alpha]_D$	Conf.	e.e.%	$[\alpha]_D$	Conf.
75 9-Anthryl	95	66	0/100	-	-	-	94.2	-2.2 (2.3)	2S
76 9-Phenant.	92	76	64/36	98.6	-60.4 (2.1)	1S	98.4	-15.4 (1.3)	2S
77 1-Naphtyl	95	80	33/67	92.4	-39.1 (0.8)	1S	96.8	+22.7 (1.35)	2S

Les deux régioisomères **76-I/76-II** et **77-I/77-II** sont facilement séparés par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant le mélange *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (1:1) et pentane/méthyle-*t*-butyle éther (8:2) respectivement.

La structure de l'alcool **75-II** a été identifiée par comparaison de son spectre RMN avec celui de l'alcool régioisomère **75-I** synthétisé par addition de benzyle Grignard sur la 9-anthraldéhyde **67a** (une voie non ambiguë), Tableau 9.

Tableau 9 : $^1\text{H-RMN}$, δ et ^2J des systèmes ABX des diastéréomères **I** et **II** des alcools 75-77

	H _A	H _B	$^2J_{AB}$	H _X
75-I	-	-	-	-
75-II	3,64	4,05	15	5,21
75-I (Grignard)	3,33	3,74	14	6,44
76-I	3,12	3,42	14	5,73
76-II	3,41	3,64	14	5,15
76-I (Grignard)	3,10	3,42	14	5,73
77-I	3,09	3,32	14	5,70
77-II	3,32	3,42	14	5,08
77-I (Grignard)	3,15	3,30	14	5,71

De la même façon que pour l'alcool **75-II**, les structures des alcools **76-I** et **77-I** ont été identifiées par comparaison de leurs spectres RMN avec ceux des alcools de type **I** obtenus par addition de benzyl Grignard sur les aldehydes 9-phenanthryl et 1-naphthyl, Tableau 9.

3.2.2. Détermination de la pureté énantiomérique et de la configuration absolue des alcools

- *Détermination de la pureté énantiomérique par HPLC*

La détermination de la pureté énantiomérique des alcools **75-77** a été effectuée par HPLC chirale en utilisant des colonnes commerciales (Daicel, Japon). Les énantiomères des alcools enrichis sont séparés sur les colonnes Chiralcel OD, OD-H et OJ et sont comparés avec les énantiomères des composés racémiques correspondants. Les conditions utilisées pour la séparation des énantiomères sont données dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Conditions et paramètres de la HPLC chirale des alcools 75-77

Alcool	75 II	76 I	76II	77I	77II
e.e. (%)	94,2	98,6	98,4	92,4	96,3
Colonne	Chiralcel OD	Chiralcel OJ	Chiralcel OJ	Chiralcel OD-H	Chiralcel OD-H
Phase mobile	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	20% EtOH 80% Hexane	20% EtOH 80% Hexane	20% <i>i</i> -PrOH 80% Hexane	20% <i>i</i> -PrOH 80% Hexane
Flux (mL/min)	0,8	1,5	1,5	1,0	1,0
R_t (min), major	8,8	19,3	14,9	6,6	6,6
R_t (min), minor	7,4	16,9	16,4	7,7	6,1
k_1'	5,56	4,05	3,47	0,92	0,83
k_2'	6,79	4,75	3,91	1,22	0,98
α	1,22	1,17	1,13	1,33	1,18
R_s	1,42	1,35	1,01	2,00	1,03

La détermination de l'excès énantiomérique des alcools se fait sans ambiguïté et révèle une pureté élevée allant de 92,4 à 98,6 %.

On peut remarquer que les alcools de type **II** où le carbone C2 (porté par l'ylure, voir schéma 49) n'est pas touché ont le même excès énantiomérique que les époxydes de départ (comparer Table 5, colonne 5 avec Table 8, colonne 8). Par ailleurs l'alcool **76-I** qui provient d'un époxyde pur *trans* a également la même pureté énantiomérique que l'époxyde de départ, comme on pouvait s'y attendre.

Le seul cas où l'excès énantiomérique est inférieur à celui de l'époxyde de départ est le 1-naphtyl-2-phényl éthanol **77-I**, ce qui s'explique correctement avec la présence de 3% l'isomère *cis* dans l'époxyde de départ si l'on considère que cet isomère a la configuration (1*S*,2*R*) et non (1*R*,2*S*), Tableau 8. C'est à dire que c'est le carbone C1 (provenant de l'aldéhyde) qui est moins pur configurationnellement et non le carbone C2 (provenant de l'ylure).

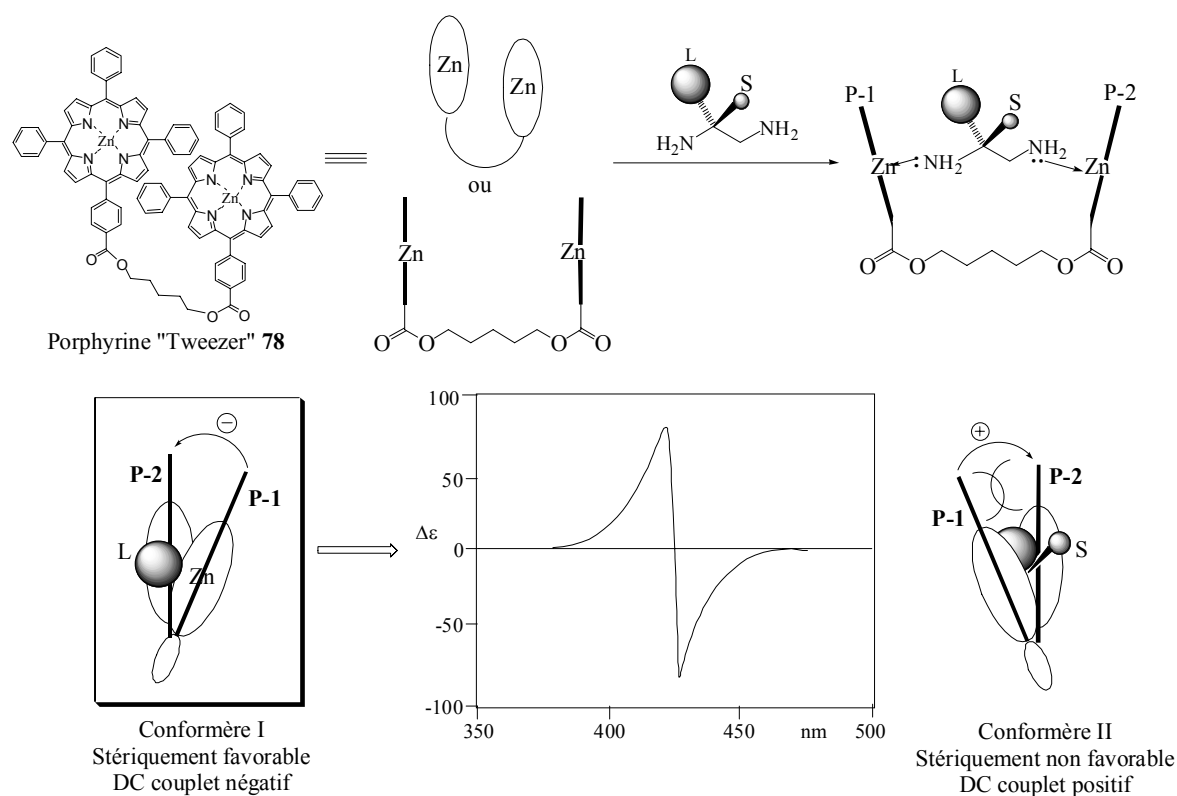
- Détermination de la configuration absolue par méthode « Tweezer »

Après avoir synthétisé et séparé les alcools énantiomériquement enrichis **75-77** nous avons poursuivi la détermination de ces configurations absolues en collaboration avec le groupe du Pr. N. Berova (Department of Chemistry, Columbia University, New York, USA).

Cette méthode a été développée par Berova et Nakanishi en 1998,^[110] elle est basée sur les interactions stériques entre les différents groupements (gros, moyen, petit) de la molécule analysée et l'un des cycles porphyrinique dans le complexe substrat/tweezer porphyrinique **78** (Schéma 52). Le substrat chiral est complexé avec les atomes de zinc des deux porphyrines-zincées P-1 et P-2 (Schéma 52), la chiralité du substrat induisant alors une torsion du 'tweezer' pour former une hélice. Le mouvement positif ou négatif des porphyrines dans le complexe avec la molécule chirale change avec la configuration. Le couplage exciton entre les deux porphyrines donnant une courbe CD caractéristique d'une hélice droite ou gauche.

Cette méthode n'exige pas la présence sur la molécule étudiée de deux chromophores (déjà présents ou ajoutés) car les deux porphyrines du « Tweezer » sont les chromophores qui, par ailleurs, sont très puissants (ϵ élevé dans un domaine vide) et donne un couplage exciton à la distance de ~ 50 Å. La flexibilité de la chaîne pentadiol entre les deux porphyrines permet l'accommodation des molécules de différentes tailles. Seules les diamines peuvent se complexer directement avec les deux porphyrines-zincées du « Tweezer ». Pour la plupart des molécules il est nécessaire d'introduire une chaîne diamine pour réaliser la complexion et divers réactifs ont été mis au point.^[111-113]

Schéma 52

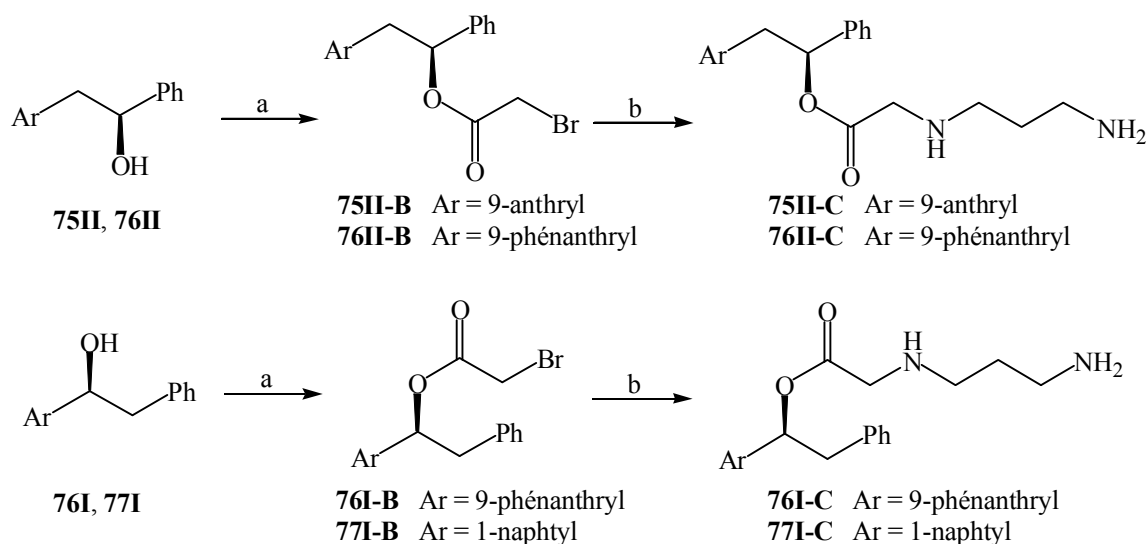


Le signe du couplage exciton reflète les différences stériques entre les trois groupements fixés sur le centre chiral. Les groupements gros (L) et moyen (M) sont attribués conformément à leur taille stérique basée sur la valeur A de leur énergie conformationnelle,^[114-116] le troisième groupe étant l'hydrogène.

Par ailleurs, cette méthode utilise des micro quantités du composé à analyser et elle a été efficacement utilisée pour la détermination de la configuration absolue des nombreuses molécules chirales telles que des monoalcools, diamines, acides aminés, aminoalcools, monoamines primaires et amines secondaires.^[117-119]

Dans notre cas, le mode opératoire de la dérivation des monoalcools^[112] a été appliqué à nos alcools polyaromatiques **75II**, **76I**, **76II** et **77I** (Schéma 53) par M. Giraud-Roux et Y. Chen dans le groupe du Professeur N. Berova (Columbia University, USA).

Schéma 53



a) BrCH₂COOH, EDC, DMAP b) 1,3-propanediamine, DIPEA

Les dérivés bifonctionnalisés **75II-C**, **76I-C**, **76II-C** et **77I-C** ont été préparés en deux étapes utilisant l'acide bromoacétique en présence de EDC et DMAP suivi par réaction avec un excès du 1,3-diaminopropane.

Ces dérivés bifonctionnalisés **75II-C**, **76I-C**, **76II-C** et **77I-C** ont été mélangés (proportion 1:1) avec de la molécule de « Tweezer » et leurs configurations ont été déterminées par le signe des courbes DC (Tableau 11).

Pour les dérivés **76I-C** et **77I-C** l'attribution des groupements L et M se fait facilement en effet, le groupe phényle (A=2,87) étant plus gros que le groupe benzyle (A=1,68),^[116] il n'est pas aberrant de poser que les groupes anthryle et phenanthryle soient plus grand que le groupe benzyle.

En considérant que le dérivé **76I-C** réalise une coordination avec la porphyrine P-1 (par NH₂) et P-2 (par NH), la conformation plus stable de ce complexe supramoléculaire sera celle ayant le groupement benzyle (M) entre les deux porphyrines et le groupement 9-phénanthryle (L) vers l'extérieur et éloigné du cycle porphyrinique P-2 (Schéma 54). Si la configuration absolue est (*S*) la stéréosélection conduirait à un couplage exciton positif et inversement pour la configuration absolue (*R*).

Les résultats obtenus montrent que les deux dipôles de transition électrique dans le complexe **76I-C/78** donnent un couplage-CD positif avec A_{CD} = +94 (Figure 9).

La configuration absolue (*1S*) est donc attribuée à l'alcool **76I** et, comme conséquence, la configuration (*1R,2R*) est attribuée à l'époxyde (+)-*trans*-**68** de départ.

Schéma 54

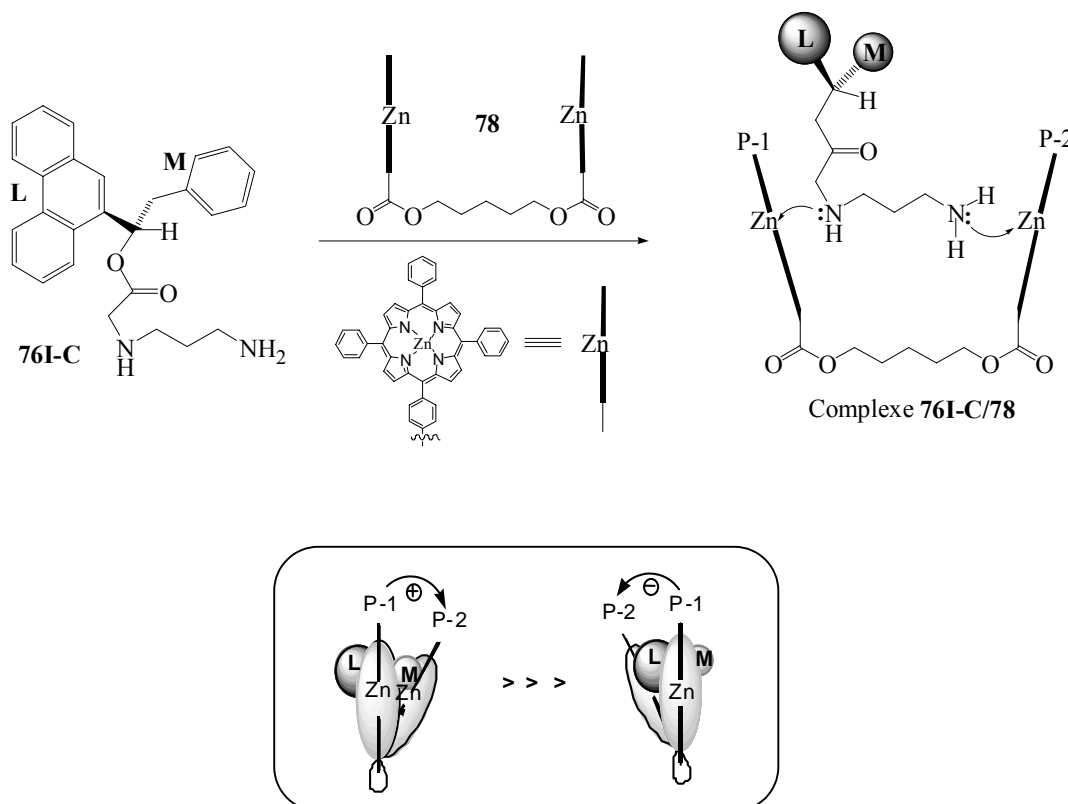
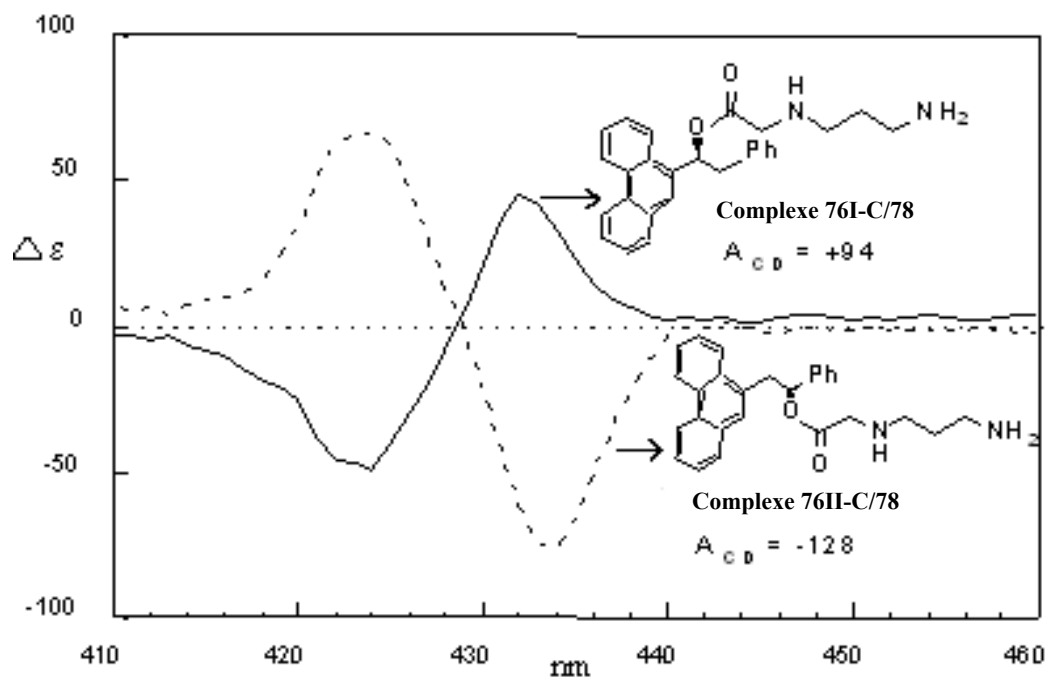
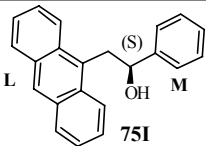
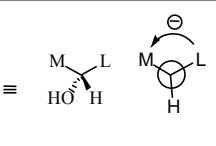
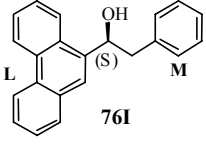
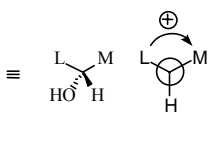
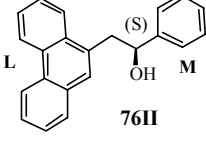
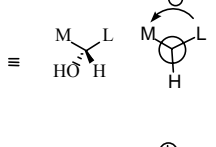
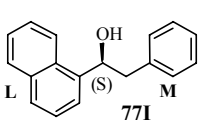
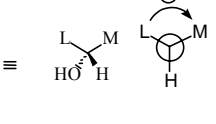


Figure 9 : Spectres CD pour les complexes **76I-C/78** et **76II-C/78**

Les résultats obtenus pour le complexe **77I-C/78** sont en concordance avec des résultats précédents. Ainsi, le groupement α -naphtyle (L) dans le complexe **77I-C/78** est situé en dehors de la poche porphyrinique produisant une hélice positive entre les deux porphyrines du complexe **77I-C/78** et donc un couplage-CD positif, ce qui est observé. La courbe CD obtenue a une amplitude positive $A_{CD} = + 88$ ce qui suggère une configuration (*S*) pour l'alcool **77I** et une configuration (*1R,2R*) pour l'époxyde de départ **70** (Tableau 11).

Tableau 11 : Résultats de la détermination de la configuration des alcools 75-77 par la méthode CD-exciton-Tweezer

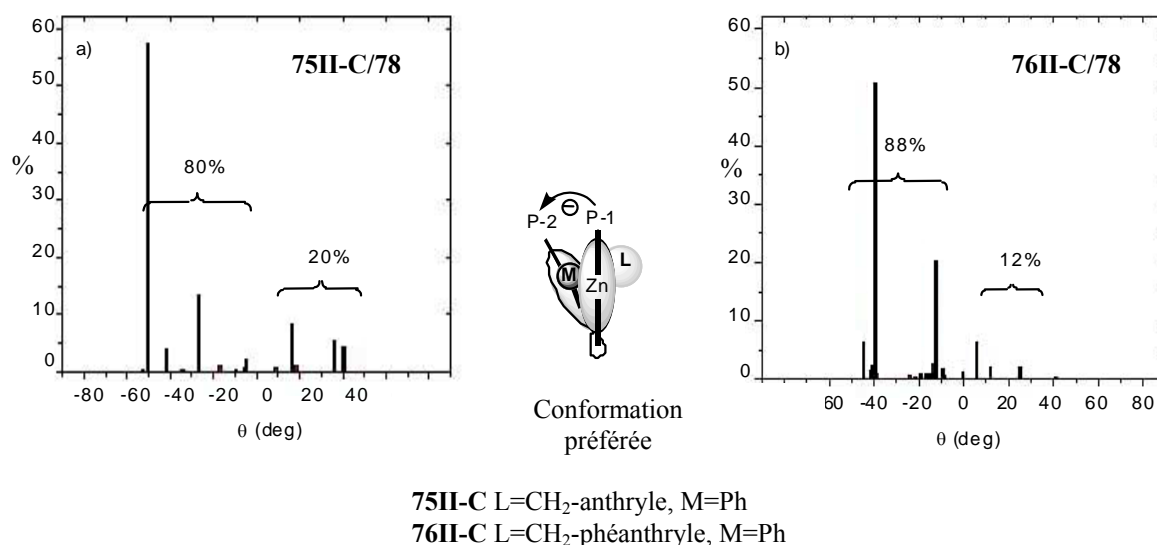
Alcools	CD-couplet prédit	Solvant	$\lambda / \Delta\varepsilon$	A_{CD} amplitude
 75I		MCH	434 nm -76 424 nm +65	-141
 76I		MCH	432 nm +45 424 nm -49	+94
 76II		CH ₂ Cl ₂	434 nm -69 424 nm +59	-128
 77I		MCH	433 nm +39 424 nm -49	+88

Dans le cas de composés **75II-C** et **76II-C** l'ambiguïté de l'attribution des groupements (L) et (M) apparaît car il n'existe pas de références dans la littérature pour les énergies conformationnelles des groupements CH₂-9-anthryle et CH₂-9-phénanthryle. Une modélisation moléculaire a donc été réalisée sur les complexes **75II-C/78** et **76II-C/78** afin de déterminer

la taille relative (en distinction stérique) entre les groupements phényle et CH₂-aryle (Figure 10). Les calculs ont été faits en utilisant la mécanique moléculaire (MM) avec Merck Molecular Force Field (MMFFs) et la configuration absolue (*S*) a été arbitrairement choisie pour les dérivés **75II-C** et **76II-C**.

Les populations des différentes conformations possibles ont été calculées ainsi que le signe (positif ou négatif) du couplage-CD (exprimé par l'angle de torsion du tweezer) qui en résulterait, Figure 10.

Figure 10 : Distribution conformation en fonction de l'angle de torsion θ calculées pour les complexes **75II-C/78** et **76II-C/78** (± 10 KJ/mol).



On en déduit que le complexe **75II-C/78** a 80% de chance de se présenter sous la forme d'une hélice négative et d'avoir un exciton-CD négatif ce qui est le cas. Il en est de même pour le complexe **76II-C/78** qui a 88% de chance de se présenter sous la forme d'une hélice négative et qui a un exciton-CD négatif.

En conclusion, cette méthode nous a permis non seulement de déterminer la configuration absolue (1*S*) et (2*S*) pour les alcools polyaromatiques **75-77 I** et **II** respectivement et, par

voie de conséquence, d'attribuer la configuration (1*R*,2*R*) aux époxydes de départ **68-70**,^[120] mais également de fixer l'ordre de 'taille' de certains substituents :

Gros (L) = CH₂-Anthryl, Moyen (M) = phenyl

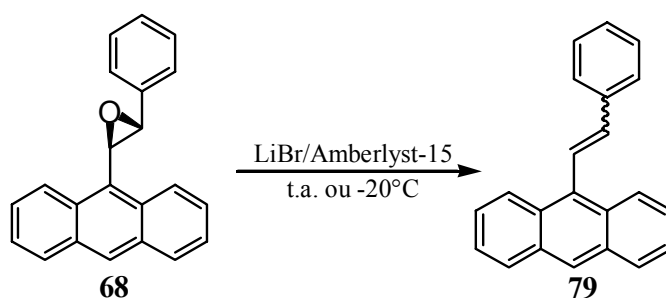
Gros (L) = CH₂-Phenanthryl, Moyen (M) = phenyl

3.2.3. Ouverture par le bromure de lithium catalysé par amberlyst-15®

Nous avons souhaité étudier la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes polyaromatiques par un système LiBr/Amberlyst-15. Il nous est apparu que les époxydes stériquement encombrés pourraient générer une ouverture régiospécifique conduisant aux bromohydrines correspondantes.

Le résultat d'ouverture de l'époxyde **68** est présenté sur le Schéma 54. Le seul produit détecté dans cette réaction est l'oléfine **79**.

Schéma 54

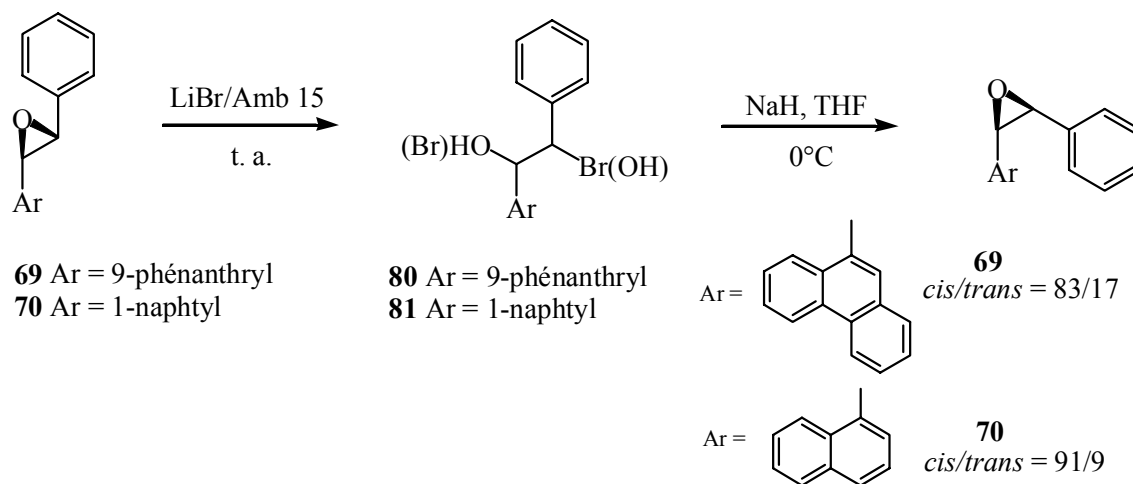


Par contre, dans l'ouverture des époxydes **69** (portant le groupement 9-phénanthryle) et **70** (portant le groupement 1-naphtyle), on obtient un mélange des bromohydrines dans les rapports 8/2 et 9/1 respectivement (Schéma 55) c'est à dire nettement en faveur d'un diastéréomère.

Afin de déterminer la nature du diastéréomère majoritaire les bromohydrines ont été retransformées en époxydes (Schéma 55).

Les résultats obtenus suggèrent que l'ouverture d'époxydes *trans* **69** et **70** soit très sélective en faveur de l'isomère *syn*. La diastéréosélectivité est plus élevée dans le cas de la bromohydrine **81** qui donne 91% de l'époxyde **70** *cis* alors que la bromohydrine **80** (portant un groupement 9-phénanthryle) ne donne que 83% de l'époxyde **69** *cis*.

Schéma 55



4. Conclusion

Les (*R,R*)-diarylépoxydes trans **68-70** de pureté énantiomérique très élevée (94,6% à 98,7%) ont donc été synthétisés avec de bons rendements (47% à 84%) isolés après purification, à partir de l'oxathiane d'Elieil **1** de configuration (*R,R,R*) en présence de la base phosphazène EtP₂ dans du dichlorométhane.

Nous avons déterminé la configuration absolue de ces époxydes **68-70** à partir des alcools correspondants (ouverture par LiAlH₄) en utilisant la méthode de «CD-exciton-tweezer». Les résultats obtenus montrent que la configuration absolue est (*1R,2R*), en accord avec le modèle d'approche postulé auparavant.

L'ouverture d'époxyde **68** par LiBr/amberlyst-15 conduit à l'oléfine **79** alors que les époxydes **69** et **70** donnent les bromohydrines correspondantes **80** et **81** par une ouverture *cis*.

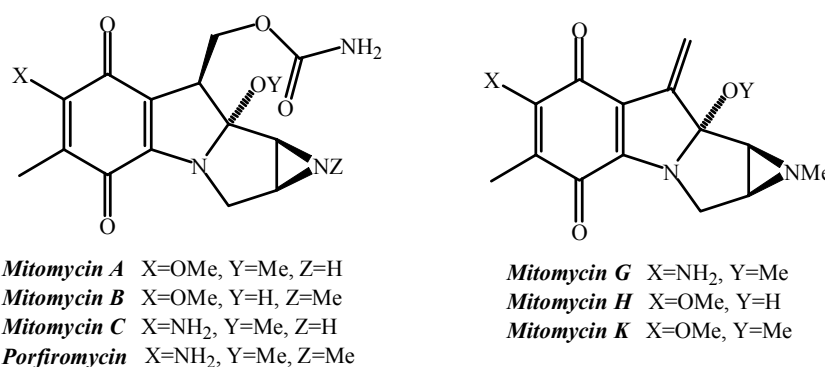
CHAPITRE III

Aziridines disubstituées

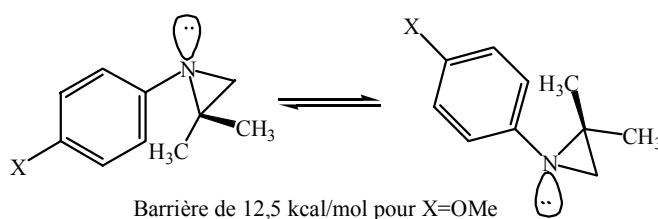
1. Généralités sur les aziridines

Les aziridines sont *N*-analogues des époxydes et comme eux elles peuvent être des intermédiaires intéressants pour un grand nombre de transformations conduisant à des produits azotés chiraux. Elles sont depuis longtemps une source d'intérêt pour les chimistes, grâce à la multiplicité de leur utilisation en chimie organique.^[121-124] Les aziridines sont connues aussi bien pour être des synthons importants en synthèse asymétrique que pour composer une partie du squelette de divers produits naturels biologiquement actifs. En général, les aziridines sont des agents alkylants très puissants et leur activité *in vivo* est plutôt basée sur la toxicité que sur une activité spécifique. Un exemple où la présence d'aziridine dans la structure est essentielle pour l'activité biologique est la famille des mitosanes isolés de *Streptomyces verticillatus*.^[125] Ces composés sont connus pour avoir en même temps une activité anti-tumorale et antibiotique grâce à un mécanisme spécifique d'alkylation d'ADN.^[126]

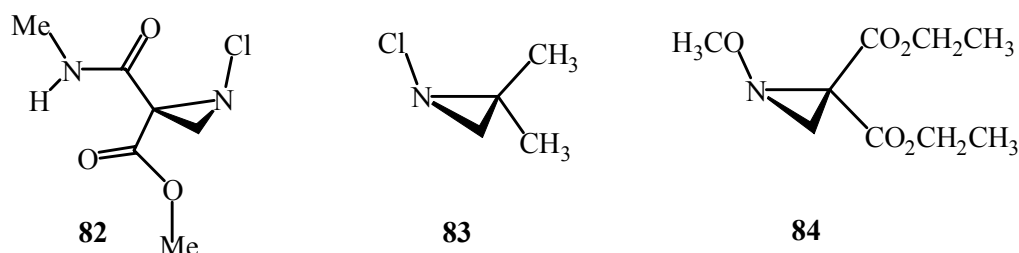
Figure 11 : Famille des mitosanes



L'introduction d'un cycle à trois éléments sur l'azote, en élevant le niveau de la barrière énergétique d'inversion par des contraintes dans l'état de transition plan, autorise l'observation d'énantiomères. Dans la plupart des aziridines la barrière d'inversion est de l'ordre de 12 kcal/mol, ce qui est faible pour conserver les énantiomères, mais permet l'analyse spectrale en RMN.

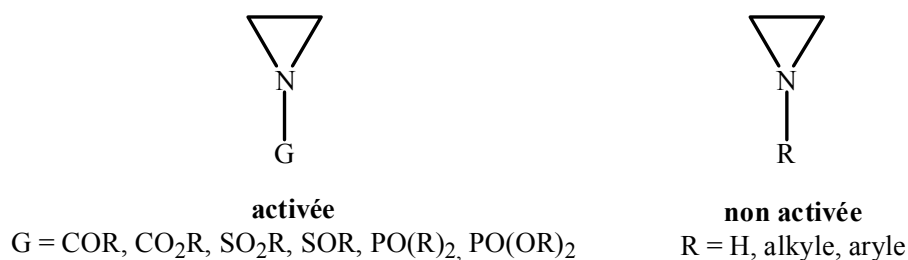


Certaines aziridines substituées donnent des énantiomères isolables, la plupart sont des *N*-chloro **82** et **83** ou des *N*-alkoxyaziridines **84** avec de fortes barrières d'inversion ($\Delta G^\ddagger \sim 25$ kcal/mol).



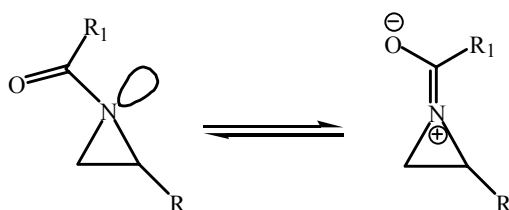
Ainsi, la (-)-(*E*)-1-chloro-2-méthoxycarbonyl-2-méthylcarbamoylaziridine **82** existe exclusivement sous la conformation (*E*), même en solution à 50 °C.

A partir du milieu des années 1960 les aziridines sont partagées en deux groupes : les activées et les inactivées, selon la substitution sur l'atome d'azote.^[127]



Dans les aziridines activées le substituant électro-attracteur est situé sur l'azote. Dans ce type d'aziridines il existe une faible résonance entre la paire d'électrons sur l'azote et le C=O (liaison amide 'déformée'), Schéma 56. Les aziridines non-activées contiennent un azote basique et l'ouverture du cycle se fait seulement après protonation (quaternisation) ou après formation d'un adduit avec un acide de Lewis.

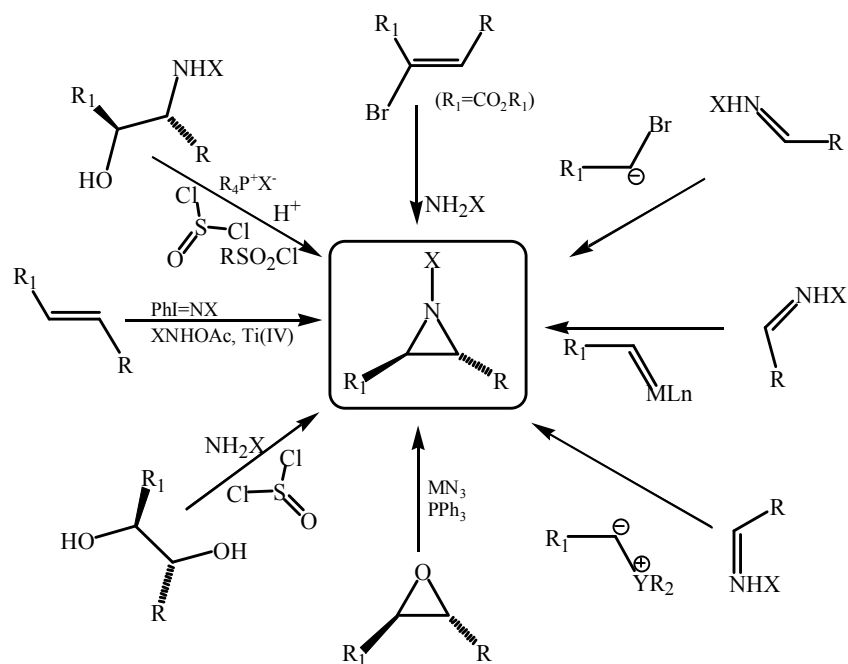
Schéma 56



La plupart des aziridines utilisées en synthèse organique sont activées par un groupement *N*-sulfonyle. Ce type d'aziridines est relativement facile à préparer, elles sont généralement très stables et cristallines ce qui facilite la purification, surtout en grande échelle.

Il existe de nombreuses méthodes pour la préparation des aziridines (Schéma 57), mais nous n'allons envisager que les méthodes qui permettent de les obtenir sous la forme non racémique.

Schéma 57



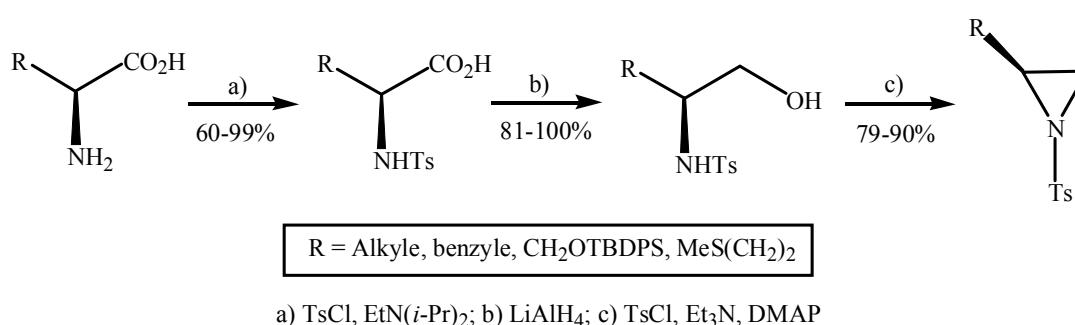
2. Synthèse asymétrique d'aziridines

La synthèse d'aziridines chirales non racémiques est d'un intérêt particulier, car elle permet une approche rapide de la synthèse de composés azotés. En général, on peut mettre en évidence deux approches principales vers les aziridines énantiomériquement enrichies : à partir des produits de départ énantiopurs (acides aminés, sucres, hydroxy acides) ou utilisant des transformations asymétriques sur doubles liaisons C-C ou C-N en présence d'un catalyseur chiral. Dans ce contexte on peut aussi ajouter la résolution des mélanges racémiques par la voie chimique ou enzymatique.

2.1. Synthèse d'aziridines à partir des précurseurs chiraux

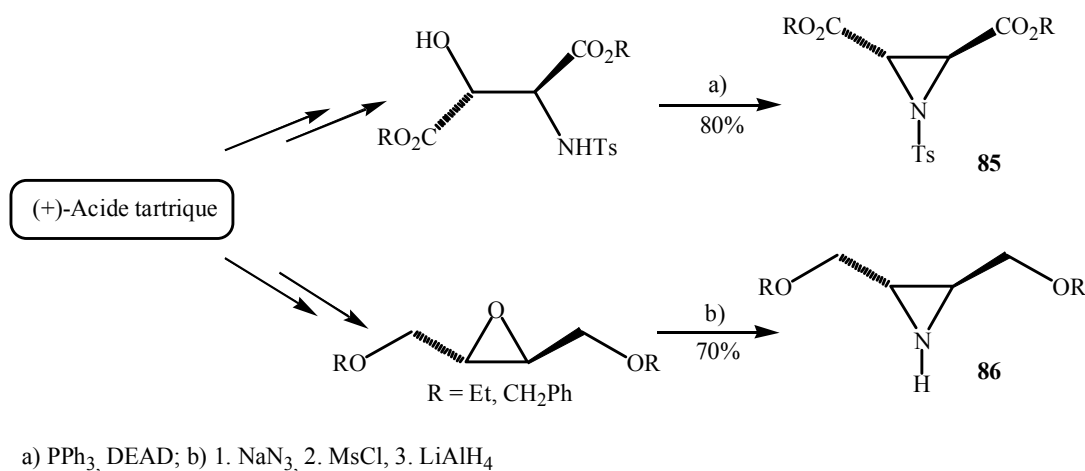
Cette méthode est couramment employée en synthèse organique et les produits utilisés pour cette transformation sont souvent des aminoalcools obtenus par réduction d'un acide aminé (Schéma 58) ou encore des α -haloamines. La réaction se poursuit par substitution nucléophile intramoléculaire du type S_N2 d'une amine possédant un groupe partant en position α (Schéma 58).^[123] Ce groupe peut être un groupement halogénure ou un sulfonamide. L'excès énantiomérique déjà présent dans la molécule de départ est conservé ce qui permet d'employer un grand nombre des molécules énantiopures du réservoir naturel.

Schéma 58



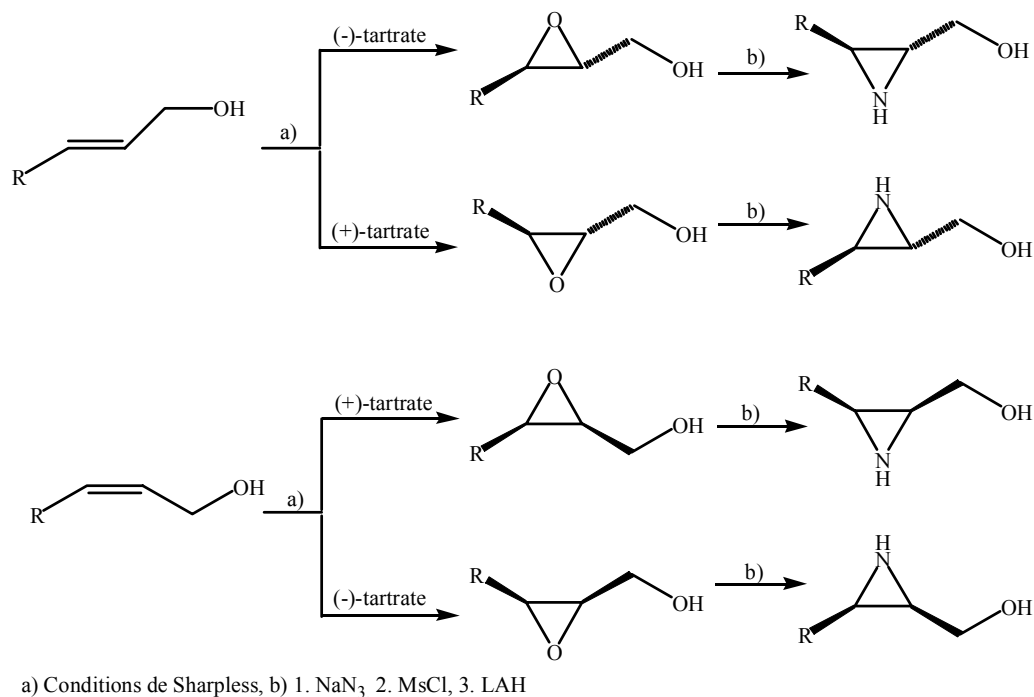
Les énantiomères de l'acide tartrique facilement accessibles, peuvent être utilisés dans la synthèse des aziridines optiquement pures (Schéma 59). Les aziridines de type **86** ont été efficacement utilisées comme auxiliaire chiral en synthèse asymétrique.^[128-131]

Schéma 59



Les réactions du type Mitsunobu utilisés dans la cyclisation de sulfonamide sont stéréospécifiques et conduisent à l'aziridine **85** avec l'inversion de la configuration sur le carbone portant, au départ, le groupement hydroxyle.^[132]

Schéma 60

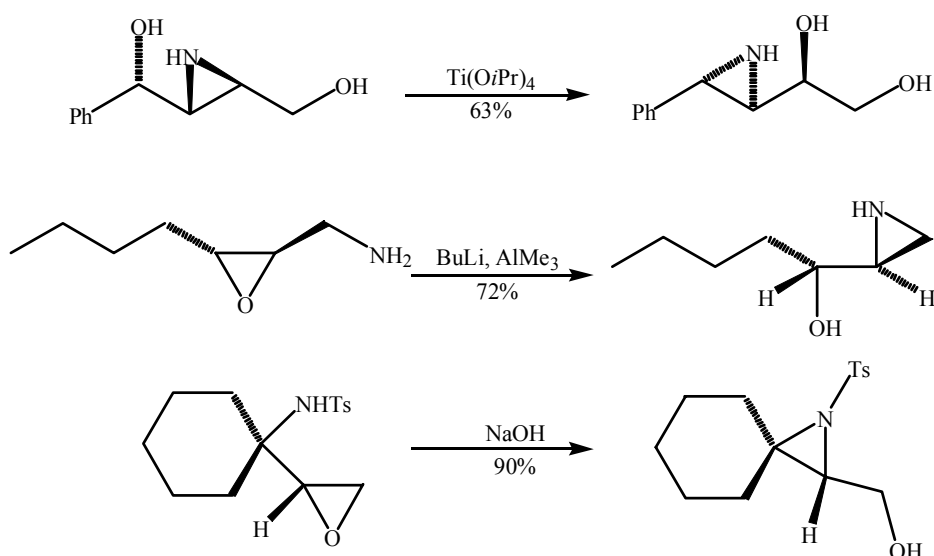


La transformation époxyde-aziridine représente une route très attractive dans la synthèse d'aziridines chirales, particulièrement après la découverte de l'époxydation de Sharpless (voir Chapitre 2). Cette synthèse asymétrique catalytique rend possible l'obtention de tous les stéréoisomères possibles du 2,3-aziridinoalcool, synthon chiral très utile en synthèse organique (Schéma 60).

L'ion azide est un excellent nucléophile pour l'ouverture d'époxydes et les azido alcools correspondants peuvent être facilement convertis en aziridines. La transformation se fait stéréospécifiquement avec inversion sur les deux carbones de l'époxyde de départ.

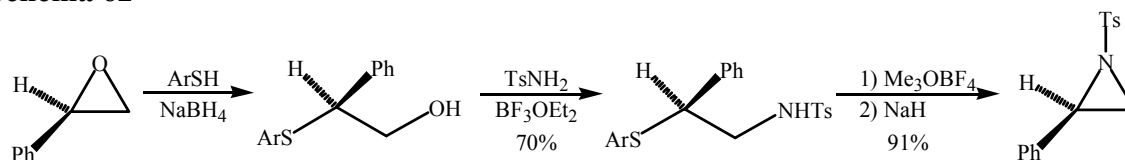
La tactique intéressante et utile dans la chimie des époxy-alcools est l'application du réarrangement de Payne qui peut être appliquée pour la synthèse d'aziridines.^[133-136] Le Schéma 61 suivant présente quelques exemples.

Schéma 61



Après ouverture d'un époxyde par un thiol, la transformation du sulfure ainsi obtenu en sulfonium permet de former la *N*-tosyl aziridine correspondante avec la rétention de la configuration de l'époxyde de départ (Schéma 62).^[137]

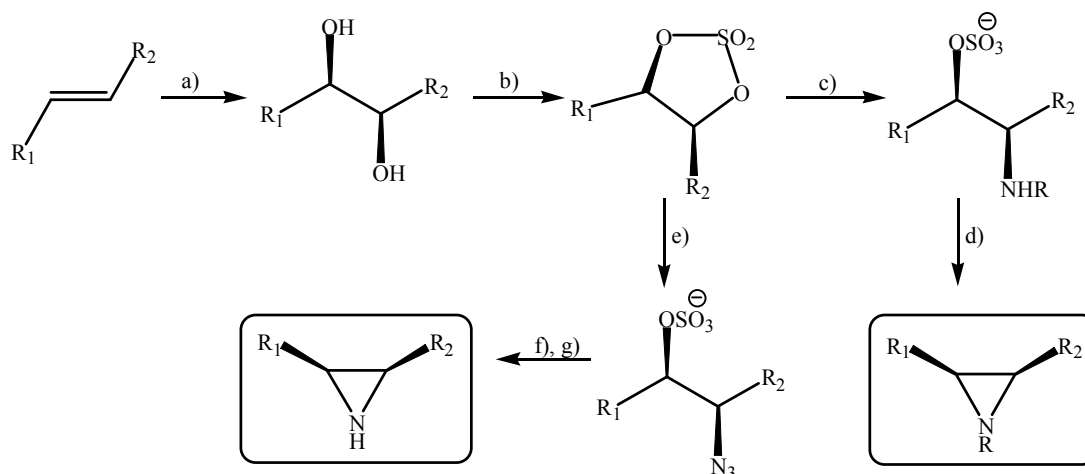
Schéma 62



Cet exemple montre comment l'utilisation de la chimie du soufre peut accompagner des méthodes déjà existantes donnant les aziridines avec inversion de la configuration.

L'application de la méthode AD (Dihydroxylation Asymétrique) de Sharpless représente une voie attractive vers les diverses aziridine chirales (Schéma 63).^[138-140] Les 1,2-diols sont accessibles optiquement purs par dihydroxylation asymétrique osmium-catalysée utilisant des ligands chiraux (hydroquinidine et hydroquinine) dans le mélange-AD. Les sulfates cycliques obtenus à partir des 1,2-diols chiraux peuvent être facilement transformés en aziridines *N*-H ou *N*-substituées avec des excès énantiomériques allant jusqu'à >96% (Tableaux 12 et 13).

Schéma 63



a) AD-mix- α (ou AD-mix- β); b) 1. SOCl_2 , 2. RuCl_3 , 3. NaIO_4 ; c) RNH_2 , THF;
 d) $n\text{-BuLi}$ ou LiAlH_4 ou NaOH ; e) LiN_3 , THF; f) LiAlH_4 ; g) KOH (20%)

Tableau 12 : Synthèse d'aziridines par sulfates cycliques via l'addition de l'amine

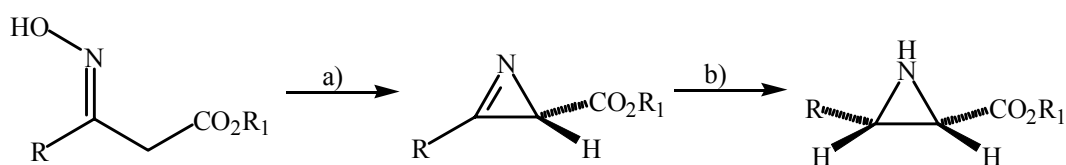
R_1	R_2	RNH_2	Rdt (%)	e.e. (%)
(<i>R</i>)-Cyclohexyle	H	PhCH_2NH_2	78	>96 (<i>S</i>)
(<i>R</i>)-Cyclohexyle	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	81	>96 (<i>S</i>)
(<i>R</i>)-Cyclohexyle	H	(<i>S</i>)-2-Aminobutane	79	>96 (<i>S,S</i>)
(<i>R</i>)- <i>n</i> -Butyle	(<i>R</i>)- <i>n</i> -Butyle	PhCH_2NH_2	62	67 (<i>S,S</i>)
(<i>R</i>)-Phényle	(<i>R</i>)-Phényle	(<i>S</i>)-2-Aminobutane	82	>96 (<i>S,S,S</i>)

Tableau 13: Synthèse de *N*-*H* aziridines par sulfates cycliques via l'addition d'azide

R_1	R_2	Rendement (%)	e.e. (%)
(<i>R</i>)-Cyclohexyle	H	80	>96 (<i>S</i>)
(<i>R</i>)- <i>n</i> -Butyle	(<i>R</i>)- <i>n</i> -Butyle	88	67 (<i>S,S</i>)

On peut également utiliser les azirines chirales (aziridines insaturées) comme intermédiaires dans la synthèse d'aziridines. Elles peuvent être préparées à partir d'oximes par la réaction de Neber^[141] ou par l'addition d'un réactif de Grignard.^[142] En 1996 Zwanenburg et coll.^[143] reportent la synthèse des *cis*-aziridine carboxylates, composés difficile à préparer. Ils ont employé la réaction de Neber et une base tertiaire chirale (Schéma 64, Tableau 14). Après 6 heures à la température ambiante les azirines sont obtenues avec de bons rendements et des excès énantiomériques de 44 à 82%. La synthèse d'aziridines est complétée avec la réduction d'azirines par le borohydrure de sodium sans la perte d'excès énantiomérique.

Schéma 64



a) TsCl, Base tertiaire chirale; b) NaBH₄

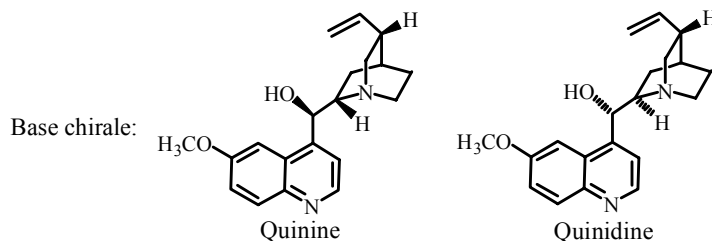


Tableau 14 : Synthèse asymétrique d'azirines et d'aziridines via réaction de Neber

R	R ₁	Base	Rdt d'azirine (%)	e.e. (%)
Me	Me	Quinidine	40	81 (<i>R</i>)
Me	Et	Quinidine	43	82 (<i>R</i>)
Me	Et	Quinine	38	55 (<i>R</i>)
Me	<i>t</i> -Bu	Quinidine	29	44 (<i>R</i>)
<i>n</i> -Pr	Et	Quinidine	72	80 (<i>R</i>)
Bz	Et	Quinidine	85	80 (<i>R</i>)
Bz	Et	Quinine	58	57 (<i>S</i>)

Il est intéressant de noter qu'en cas d'utilisation de la spartéine, la brucine ou la strychnine comme bases chirales, aucune induction asymétrique n'a pas pu être obtenue.

La condensation de sulfonimines énantiomériquement pures avec l'énolate de lithium de l'α-bromoacétate de méthyle ou de l'α-propionate de méthyle conduit aux *cis*-*N*-(*p*-toluènesulfinyle)aziridine-2-carboxylates (Schéma 65).^[144,145] L'état de transition cyclique a été proposé, dans lequel le groupement sulfinyle est coordonné au lithium. Dans l'état de transition l'énolate et la *N*-sulfinylimine doivent posséder la conformation (*E*). Les rendements obtenus sont de 60-77% et les diastéréosélectivités vont jusqu'à 98 % en dépendance d'énolate et en faveur de l'isomère *cis* (Tableau 15).

Schéma 65

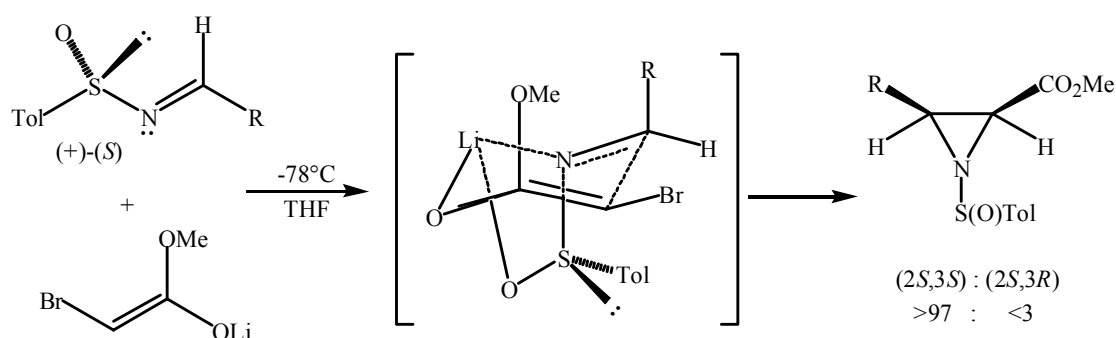
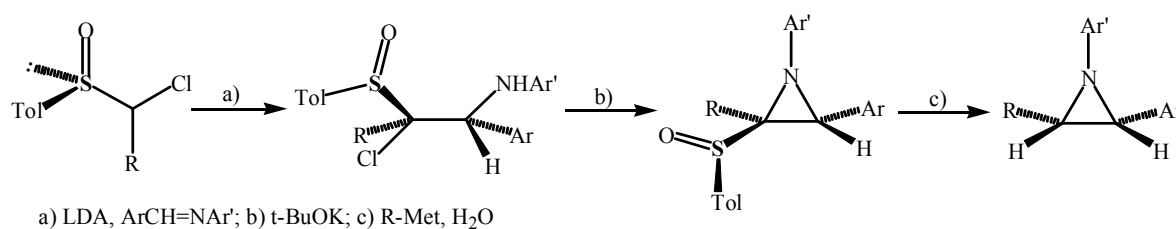


Tableau 15 : Synthèse d'aziridines à partir des sulfinimines énantiomériquement pures

R	T (°C)/temps (h)	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	Rdt (%)
Ph	-78 / 2,5	97 : 3	65
Ph	-78 à t.a. / 3	90 : 10	77
Ph- <i>p</i> -OMe	-78 / 2,5	99 : 1	74
<i>i</i> -Pr	-78 / 2,5	99 : 1	64

Alternativement, la réaction entre les sulfoxydes chiraux et les imines achirales peut être utilisée en synthèse d'aziridines chirales. Ainsi, le (*S*)-1-chloroalkyle-*p*-tolyle sulfoxyde a été condensé avec l'imine non chirale, suivi par déplacement intramoléculaire du chlorure (groupement partant), conduisant à l'aziridine optiquement pure (Schéma 66, Tableau 16).^[146]

Schéma 66

Tableau 16 : Synthèse d'aziridines *cis* via les sulfoxydes chiraux

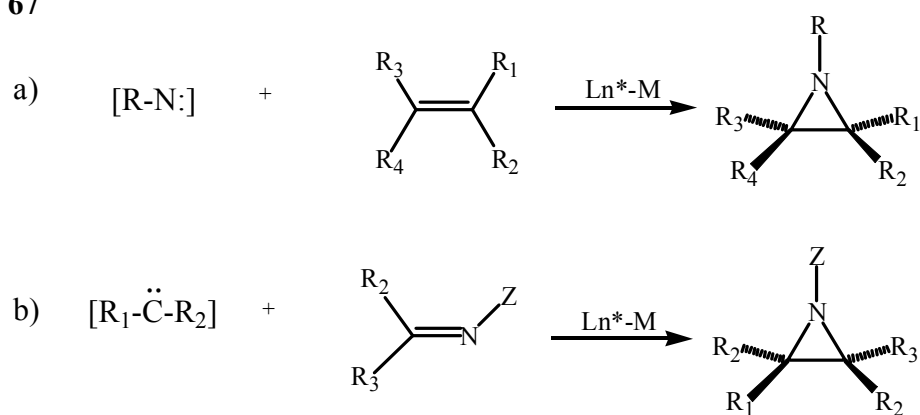
R	Ar	Ar'	Rdt chloroamine (%) ^a	Rdt S(O)Tol aziridine
Me(CH ₂) ₉	Ph	Ph	94	87
Me(CH ₂) ₉	Cl-C ₆ H ₄	Ph	84	93
Me(CH ₂) ₉	Ph	Br-C ₆ H ₄	88	98
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	Ph	Ph	76	83
Me	Ph	Ph	91	92
Me	Cl-C ₆ H ₄	Ph	74	90

a) L'excès énantiomérique du sulfoxyde de départ a été de 97%. L'excès énantiomérique du dérivé chloramine est 100% après recristallisation de CHCl₃/hexane.

2.2. Aziridination asymétrique

A l'heure actuelle, il existe un intérêt particulier sur l'aziridination asymétrique de la double liaison prochirale. Cette méthode comprend toutes les réactions d'addition [1,2] d'un nitrène (ou nitrénoïde) sur une double liaison C=C oléfinique (Schéma 67, équation a), aussi bien qu'un carbène (ou un ylure) sur une double liaison imino C=N en présence d'un complexe chiral organométallique (Schéma 67, équation b). Jusqu'à récemment, les réactions d'aziridination catalysées par un métal de transition étaient peu développées et la méthode la plus simple pour la formation d'aziridine était la substitution nucléophile intramoléculaire.

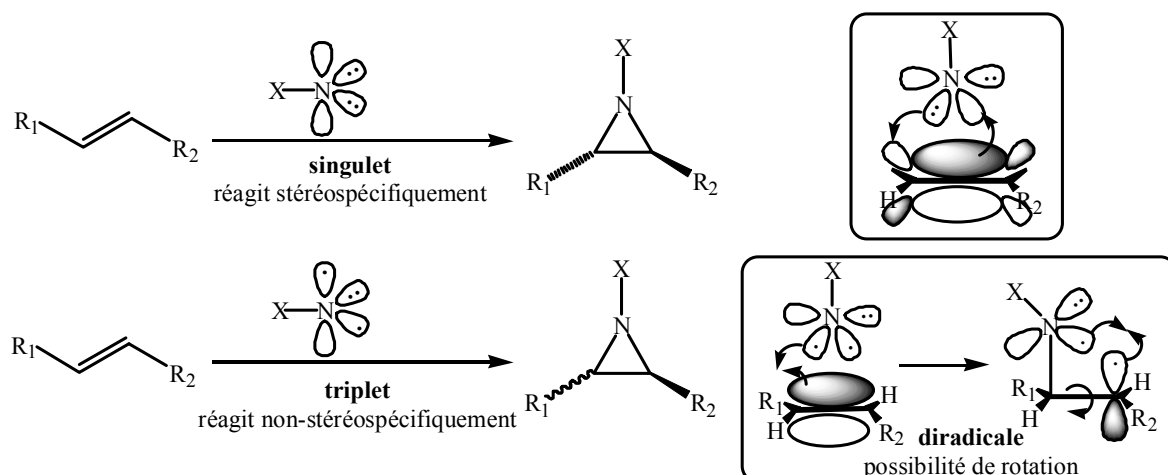
Schéma 67



a- Addition sur des alcènes

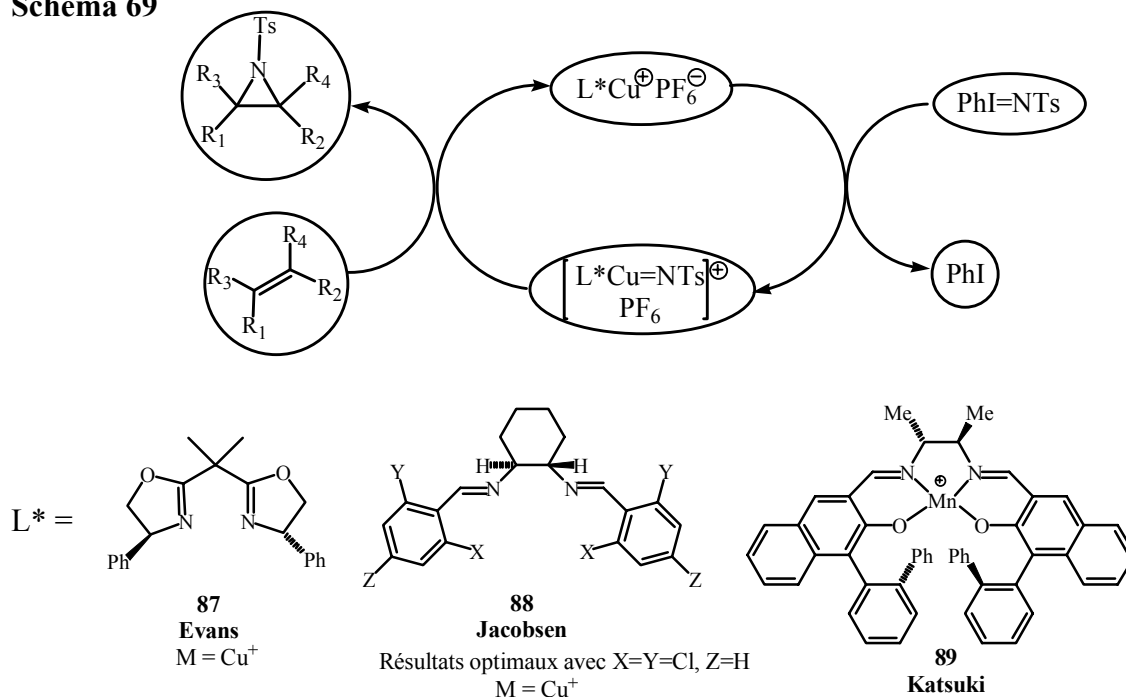
Maintenant qu'il est connu que les ylures d'iodonium ($RN=IR'$)^[147,148] peuvent être utilisés comme précurseur de nitrènes, la préparation d'aziridines par cette voie s'est énormément développée et une large gamme d'aziridines peut être obtenue dans une seule étape. L'addition de nitrènes libres sur un alcène est en général stéréochimiquement faiblement contrôlée et les mélanges de *cis* et *trans*-aziridines a été obtenus.^[149] Ce dernier est en raison d'interconversion rapide (1/30 fois plus rapide que l'addition) entre les états singulet et triplet du nitrène (Schéma 68).

Schéma 68



Depuis des années 90, l'attention particulière a été dirigée vers l'application de nitrènes stabilisés par un métal dans la synthèse d'aziridines (Schéma 69). Les premiers travaux sur cette méthode ont été réalisés par Evans et coll.^[150], Jacobsen et coll.^[151,152] et Katsuki et coll.^[153] utilisant les bis-oxazolines **87**, les 1,2-diamines **88** et les complexes salen **89**.

Schéma 69



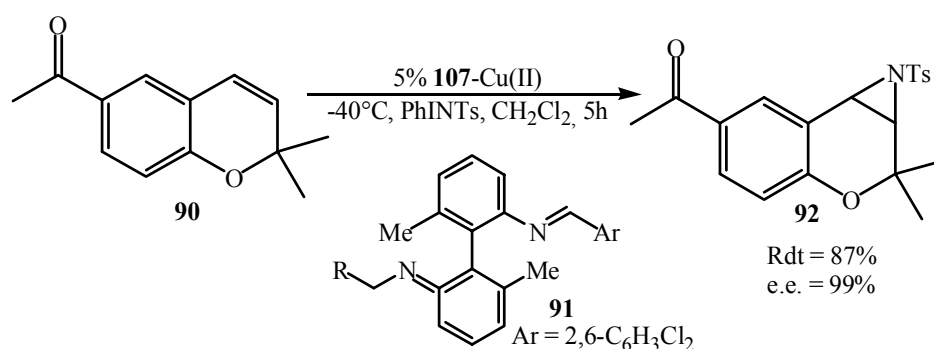
Les résultats d'aziridation utilisant ces types des complexes métalliques chiraux, montrent les énantiosélectivités très élevées allant jusqu'à $>98\%$ selon l'oléfine. Cependant,

la réaction n'est pas hautement stéréospécifique et les *cis* alcènes conduisent aussi à des aziridines *trans*.

Cette méthode donne de bons résultats lors de la formation d'aziridine 2-substituée, 2,2-disubstituée ou 2,3-disubstituée.

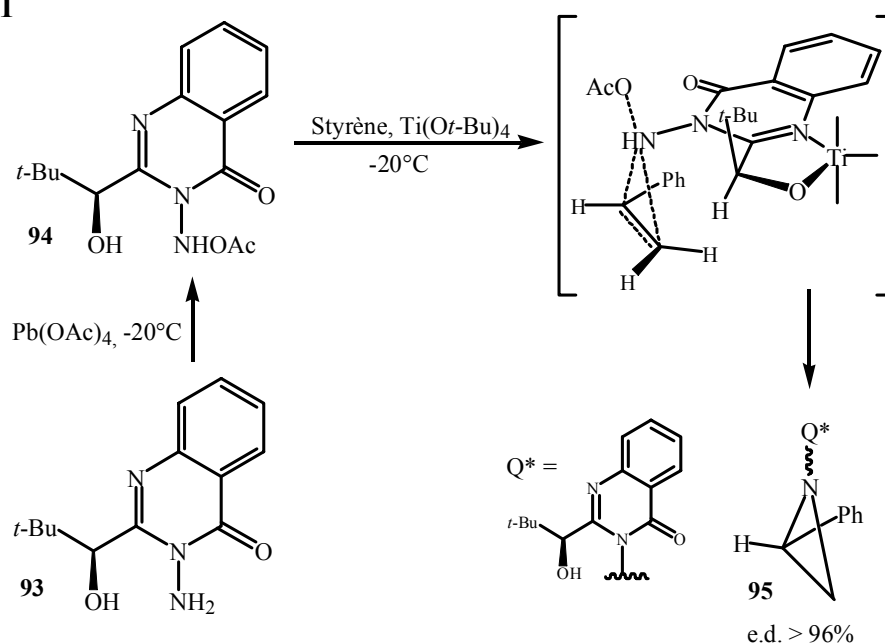
Scott et coll.^[154] ont récemment montré que l'utilisation du ligand chiral **91** conduit à l'aziridine **92** dérivée du chromène **90** avec un excellent excès énantiomérique de 99% et un bon rendement de 87% (Schéma 70).

Schéma 70



En 1996, Atkinson et coll.^[155] reportent une aziridination d'oléfines très stéréosélective utilisant une quinazolinone chirale **93** (Schéma 71). Il a été proposé que le mécanisme d'aziridination n'inclut pas un nitrene mais un produit acétoxyamino **94** dérivé de **93** et formé *in situ* comme le résultat d'oxydation par Pb(OAc)₄.^[156]

Schéma 71



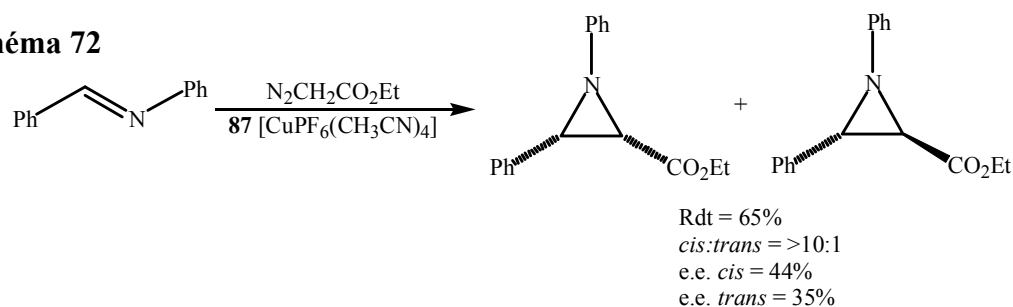
Dans l'état de transition proposé, la conformation est fixée par la formation d'alkoxyde de titane avec le groupement hydroxyle sur le centre chiral de **94** et par la chélation du titane avec N-1 de quinazolinone. En cas d'absence d'acide de Lewis la stéréosélectivité n'est pas conservée.

b- Addition sur des imines

En comparaison avec l'aziridination d'alcènes, l'addition asymétrique des métal-carbénoides sur les imines n'est pas aussi performant.

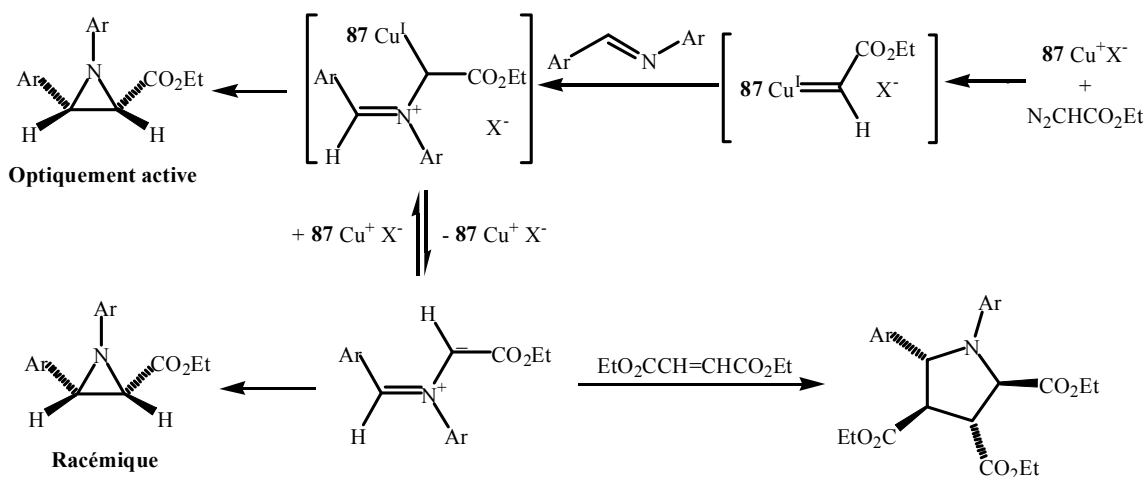
En 1995, Jacobsen et coll.^[157] reportent la première utilisation d'un métallocarbène chiral dérivé de bisoxazoline **87**, d'éthyl diazoacétate et d'hexafluorophosphate de cuivre(I) dans la réaction avec des *N*-arylaldimines (Schéma 72). La meilleure diastéréosélectivité obtenue a été 82% et l'énantiosélectivité n'a pas dépassé 44%.

Schéma 72



Les mêmes auteurs ont montré que dans cette réaction existent deux voies vers l'aziridine : une avec l'espèce métallique chirale conduisant aux aziridines non-racémiques et l'autre avec l'ylure d'azométhine planaire conduisant aux aziridines racémiques (Schéma 73). Cette route a été confirmée par piégeage de l'ylure d'azométhine avec un dipolarophile.^[157]

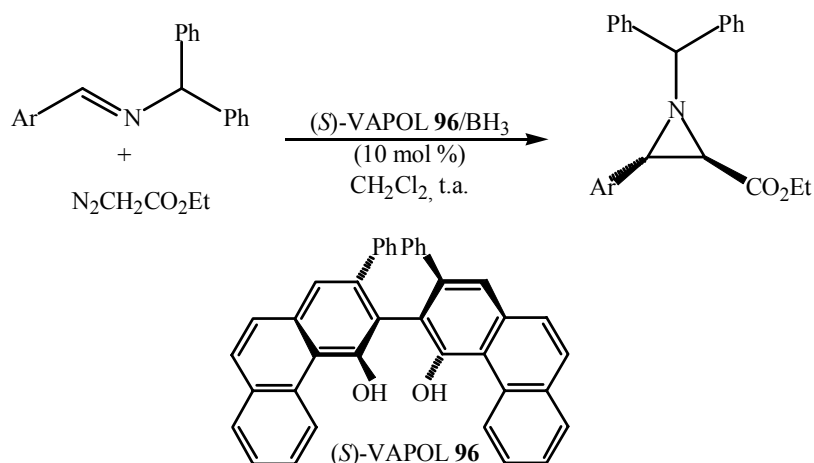
Schéma 73



Le problème avec l'addition des métal-carbènes sur les imines est que la liaison C-N se forme avant la liaison C-C conduisant à l'ylure d'azométhine planaire. Si la liaison C-C est formée la première il n'existerait pas la possibilité de la formation d'ylure.

Cette situation a été réalisée par Antilla et Wulff^[158,159] en utilisant le catalyseur biaryle boronate (*S*)-VAPOL **96** dans la réaction d'aziridination des imines avec le diazoacétate d'éthyle (Schéma 74). D'excellents rendements et de fortes sélectivités sont obtenus avec diverses imines (Tableau 16).

Schéma 74

Tableau 17 : Aziridination asymétrique en présence du (*S*)-VAPOL **96**

Ar	Cis/trans	Rdt (%)	e.e. cis (%)
Ph	>50/1	77	97
2-Naphtyle	30/1	70	97
<i>p</i> -AcOC ₆ H ₄	40/1	67	96
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	11/1	68	91
<i>p</i> -Br C ₆ H ₄	16/1	64	97
<i>o</i> -Me C ₆ H ₄	3/1	51	98
2-Furyle	16/1	55	95
<i>n</i> -Propyle	>50/1	54	91
Cyclohexyle	35/1	72	96

Une autre approche qui permet la formation de liaison C-C avant la liaison C-N (évitant ainsi la formation d'ylure d'azométhine planaire) est la réaction d'un ylure de soufre avec une imine. En 1996 et puis en 2001, Aggarwal et coll.^[160,161] reportent la synthèse asymétrique d'aziridines à partir d'imines et de phényldiazométhane en présence d'un sulfure chiral (Schéma 75, Tableau 18).

Schéma 75

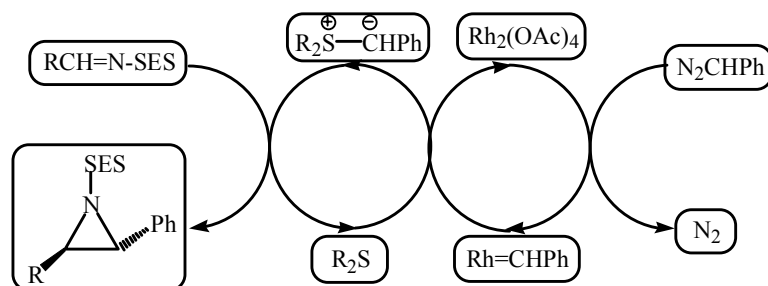
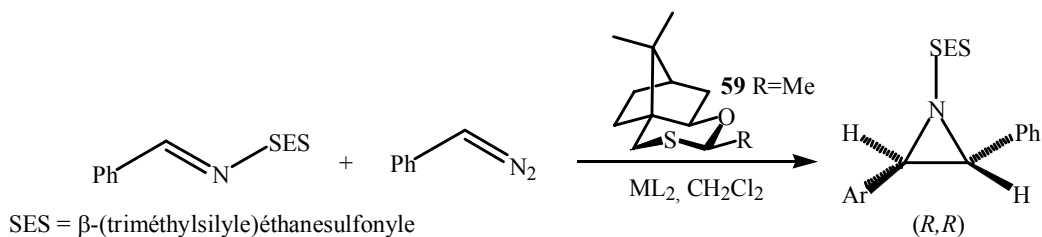


Tableau 18 : Synthèse asymétrique des N-SES aziridines

R	Sulfure 59 (éq)	ML ₂	Rdt (%)	Trans/cis	e.e. trans (%)
Ph	1,0	Rh ₂ (AcO) ₄	84	5/1	97
Ph	1,0	Cu(acac) ₂	83	3/1	95
Ph	0,2	Cu(acac) ₂	62	3/1	90
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1,0	Rh ₂ (AcO) ₄	88	3/1	95
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	0,2	Cu(acac) ₂	50	3/1	88

Les auteurs ont aussi montré que l'addition d'ylures de benzyle sur les imines pour donner les bétaines est irréversible mais réversible dans le cas d'addition d'ylures stabilisés par un ester ou amide.^[162] Nous allons envisager ce sujet en peu plus loin (voir résultats).

Récemment, Saito et coll.^[163] ont appliqué la réaction de Corey-Chaykovsky en synthèse asymétrique d'aziridines (Schéma 76). Les résultats obtenus montrent une énantiosélectivité très élevée allant jusqu'à 98% et avec un excellent rendement de >99% (Tableau 19).

Schéma 76

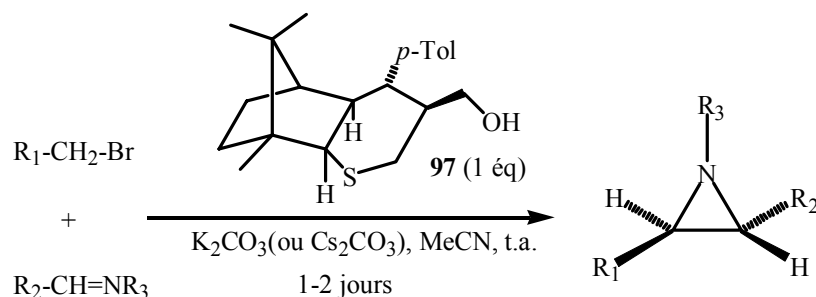


Tableau 19 : Synthèse d'aziridines par réaction de Corey-Chaykovsky

R ₁	R ₂	R ₃	Rdt (%)	Trans:cis	Trans e.e. (%)
Ph	Ph	Ts	>99	75:25	92
Ph	Ph	Ts	>99	70:30	89
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	Ts	>99	65:35	98
Ph	<i>p</i> -Tol	Ts	>99	79:21	89
Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ts	86	78:22	92
Ph	Ph	PhSO ₂	84	76:24	92

2.3. Résolution d'aziridines

Nous allons aborder seulement les exemples où les aziridines ont été dédoublées par voie chimique ou enzymatique car il existe un grand nombre d'exemples dans la littérature de résolution de leurs précurseurs : azido alcools, acides aminés, cyanures etc.

a- Par voie chimique

En 1990, Mori et Toda^[164] reportent une méthode efficace basée sur la formation d'un complexe host/guest entre les aziridines **98-106** et les composés chiraux **107** et **108** dérivés d'acide tartrique (Figure 12). Les excès énantiomériques vont jusqu'à 100% (Tableau 20).

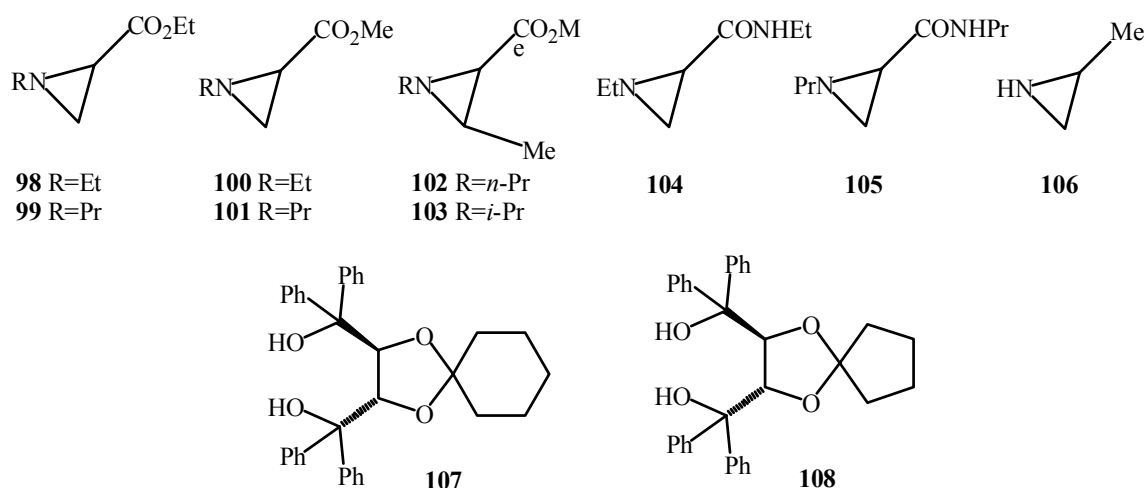
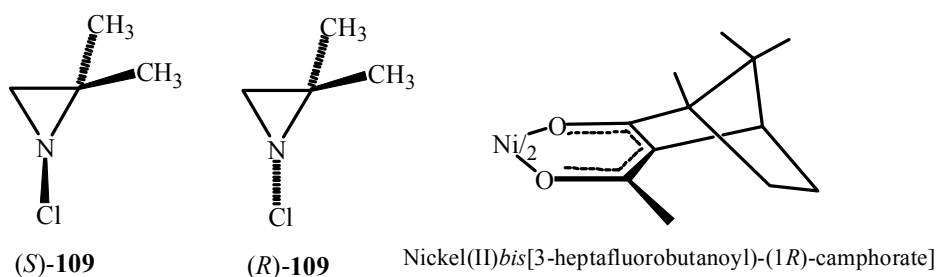
Figure 12

Tableau 20 : Résolution des aziridines **98-106** par ligands chiraux **107** et **108**

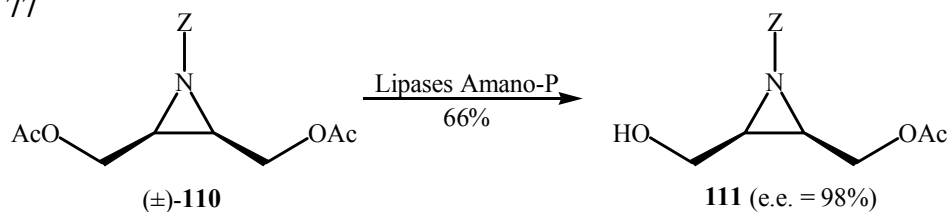
Aziridine	Ligand	Rdt (%)	e.e. (%)
98	107	34	100
99	107	32	-
100	108	43	64
101	108	44	100
102	107	28	100
103	107	33	100
104	107	42	-
105	107	74	-
106	108	30	-

Grâce à la barrière d'inversion pyramidale très élevée dans quelques-unes des aziridines, portant un groupement aryle, alkyle, Cl, OR ou NH₂ sur l'azote, on peut séparer leurs énantiomères (invertomères). Ainsi, les énantiomères de la 1-chloro-2,2-diméthylaziridine **109** ont été dédoublés par chromatographie gazeuse utilisant la colonne remplie par nickel(II) bis[(3-heptafluorobutanoyl)-(1*R*)-camphorate].^[165]

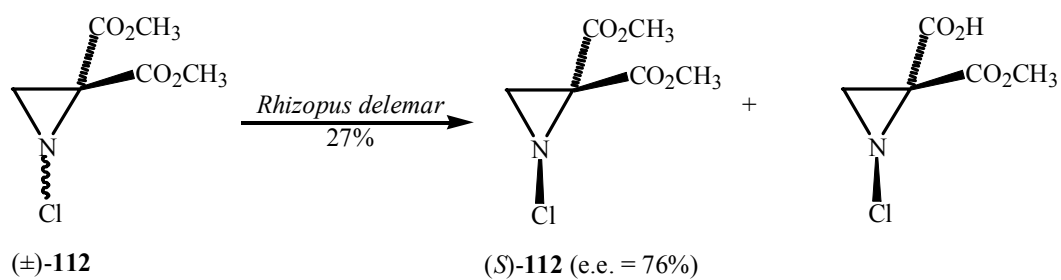


b- Par voie enzymatique

Les enzymes ont été employés dans l'hydrolyse énantiosélective du diesters *meso* **110** en aziridine désymétrisée **111** en utilisant des lipases (Schéma 77).^[166]

Schéma 77

Cette méthode est complémentaire de celle de Bucciarelli et coll.^[167] qui ont décrit la résolution (hydrolyse sélective) de la *N*-chloro-aziridine-2,2-dicarboxylate **112** (Schéma 78). Dans cette aziridine l'inversion de l'azote est également très lente, ce qui permet d'obtenir les invertomères par l'hydrolyse enzymatique d'ester.

Schéma 78

3. Résultats

Nous nous sommes intéressés à la synthèse asymétrique d'aziridines en faisant réagir l'ylure de sulfonium chiral, dérivé de l'oxathiane d'Elie 1 avec des *N*-tosyl aldimines. Dans une première partie nous présenterons la synthèse de *N*-tosyl-aziridines 2,3-disubstitués **121-128**. Nous avons déterminé la configuration absolue des aziridines en collaboration avec le Professeur R. Welter (ULP-Strasbourg) par rayons X. (méthode Bijvoet) Enfin, nous verrons la détermination de la barrière d'inversion dans le cas de l'aziridine *trans*-**121** par RMN dynamique du proton.

3.1 Synthèse asymétrique de *N*-tosyl aziridines disubstituées

a- Synthèse des *N*-tosyl aldimines

Nous avons synthétisé une série de *N*-tosyl aldimines aromatiques **113-115** et **118-120** en utilisant la méthode développée par et Jennings et Lovely (Schéma 79).^[168,169] Cette méthode est très efficace pour la synthèse de diverses *N*-tosyl aldimines aromatiques à partir de *p*-toluènesulfonamide et des aldéhydes correspondantes en présence de tétrachlorure de titane.

Les résultats de la synthèse des *N*-tosyl aldimines obtenues sont rassemblés dans le Tableau 21.

Schéma 79

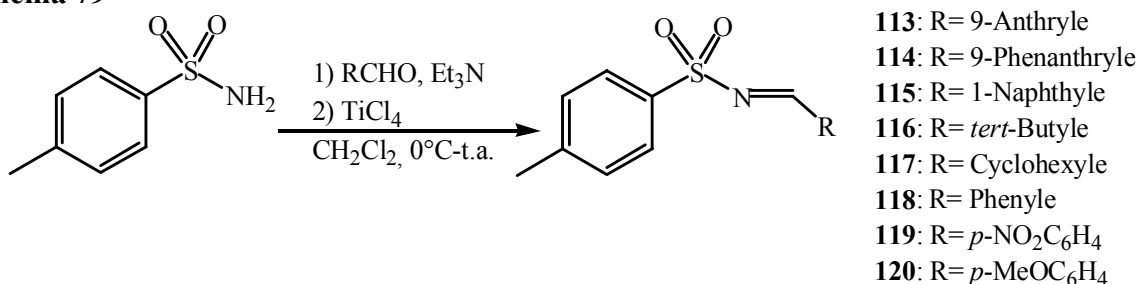


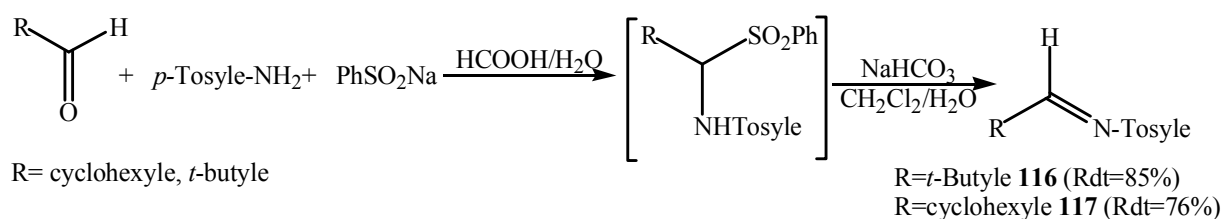
Tableau 21 : Synthèse des *N*-tosyl aldimines **113-115** et **118-120**

Imine	Rdt du brut (%)	Rdt après recristallisation (%)
113 (9-anthryle)	99	83
114 (9-phenanthryle)	98	55
115 (1-naphthyle)	82	78
118 (phényle)	73	50
119 (<i>p</i> -nitrophenyle)	45	17
120 (<i>p</i> -methoxyphenyle)	89	74

Nous avons cependant rencontré des problèmes lors de l'élimination du *p*-toluènesulfonamide à la fin de la réaction. L'utilisation de l'acétone pour la recristallisation a permis d'obtenir les *N*-tosyl aldimines **113-115** et **118-120** pures, mais on diminue le rendement.

Les *N*-tosyl aldimines aliphatiques **116** et **117** ne pouvaient pas être synthétisés par la même méthode. Nous avons donc effectué leur synthèse par la méthode développée par Chemla et coll. (Schéma 80).^[170] Par cette méthode on obtient les imines **116** (85%) et **117** (76%) à partir d'aldéhyde, de *p*-toluènesulfonamide et de benzènesulfinate de sodium dans un milieu acide/H₂O, suivi par hydrolyse au milieu basique.

Schéma 80

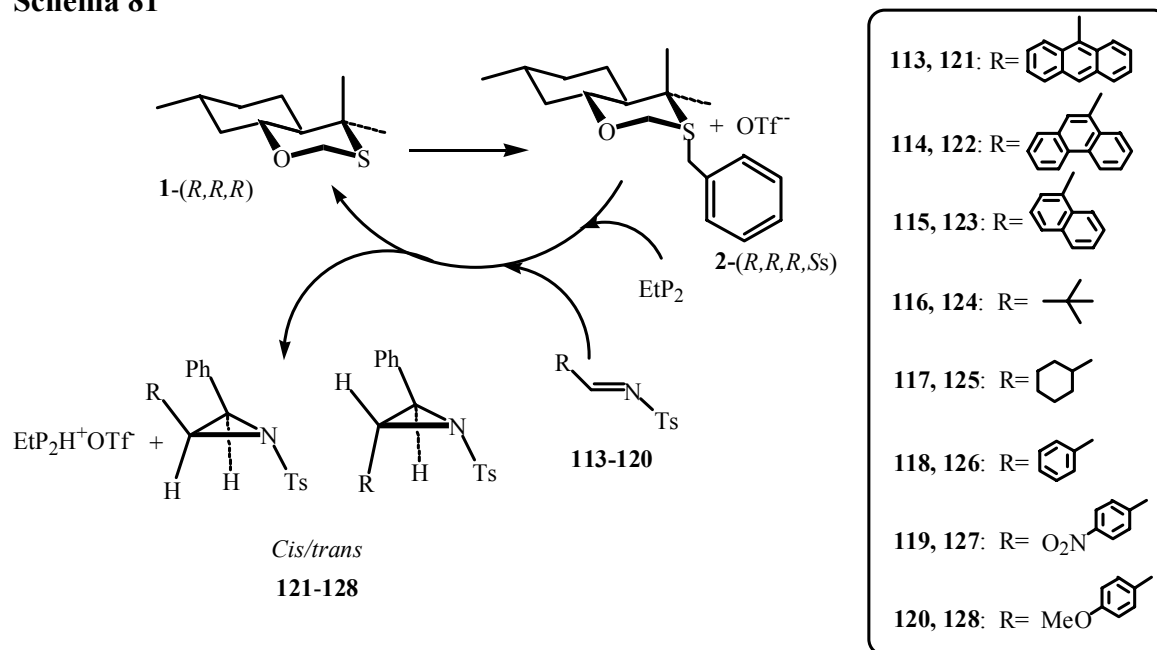


On remarque que les *N*-tosyl aldimines **113-120** possèdent une stéréochimie (*E*), conformément aux spectres ¹H et ¹³C RMN. Elles sont solides, possèdent une bonne stabilité et peuvent être conservées plusieurs mois au réfrigérateur.

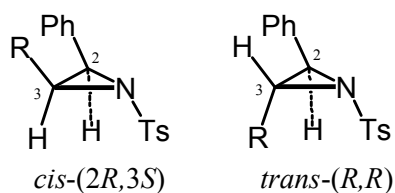
a- Synthèse des *N*-tosyl aziridines

Le sel de sulfonium **2** est mis en réaction en présence de base (EtP₂) à -78°C dans le dichlorométhane pour former l'ylure, puis à la même température en présence d'imines **113-120** (Schéma 81). Nous avons effectué cette réaction sur une petite échelle de 100 mg du sel de sulfonium **2**.

Schéma 81



Le Tableau 22 ci-dessous rassemble les résultats de la synthèse asymétrique des *N*-tosyl aziridines **121-128**.

Tableau 22 : Résultats de synthèse des *N*-tosyl aziridines **121-128**

Aziridine	(R)	<i>cis/trans</i>	<i>cis</i>			<i>trans</i>		
			Rdt (%)	e.e. (%)	[α] _D (c)	Rdt (%)	e.e. (%)	[α] _D (c)
121	9-Anthryl	55/45	54	99,9	+4 (0,75)	34	99,1	+66 (0,4)
122	9-Phénanthryl	53/57	48	99,7	+29 (0,98)	12	99,9	+40 (0,6)
123	1-Naphtyl	30/70	19	99,9	+169 (0,85)	43	99,9	+106 (1,9)
124	<i>t</i> -Butyle	100/0	70	98,7	-270 (2,0)	0	-	-
125	Cyclohexyle	96/4	55	99,9	-93 (1,0)	-	99,9	-
126	Phényle	60/40	-	méso	-	-	99,5	-
127	<i>p</i> -NO ₂ Phényle	50/50	-	99,9	-	-	99,5	-
128	<i>p</i> -MeOPhényle	70/30	-	99,9	-	-	-	-

Conformément à nos attentes, le temps de réaction est court avec l'emploi de base EtP₂ et une conversion de >95% sur le spectre RMN ¹H du produit brut réactionnel est observée en moins de 30 minutes. Il faut noter que les rendements isolés moyens que nous obtenons sont dus à des pertes lors de la chromatographie puisque les conversions sur le brut sont presque quantitatives.

Les différences au niveau des constantes de couplages entre les protons CH du cycle aziridinique nous ont permis de différencier et d'attribuer les isomères *cis* et *trans* (Tableau 23).

Tableau 23 : Constantes de couplage (en Hz) des protons aziridiniques de **121-128**

	121	122	123	124	125	126	127	128
<i>J_{trans}</i>	5,0	5,0	5,0	-	5,0	-	5,0	5,0
<i>J_{cis}</i>	7,0	7,0	7,0	7,5	7,0	-	7,0	7,0

On remarque d'emblée que la constante de couplage liant les protons H-2 et H-3 est plus petite dans le cas d'une relation *trans* (4-5 Hz, l'angle diédral de 120°) que dans le cas d'une relation *cis* (7-8 Hz, l'angle diédral de 0°). Ceci est en accord avec de précédents résultats^[160-163] et également avec les courbes de Karplus-Conroy.

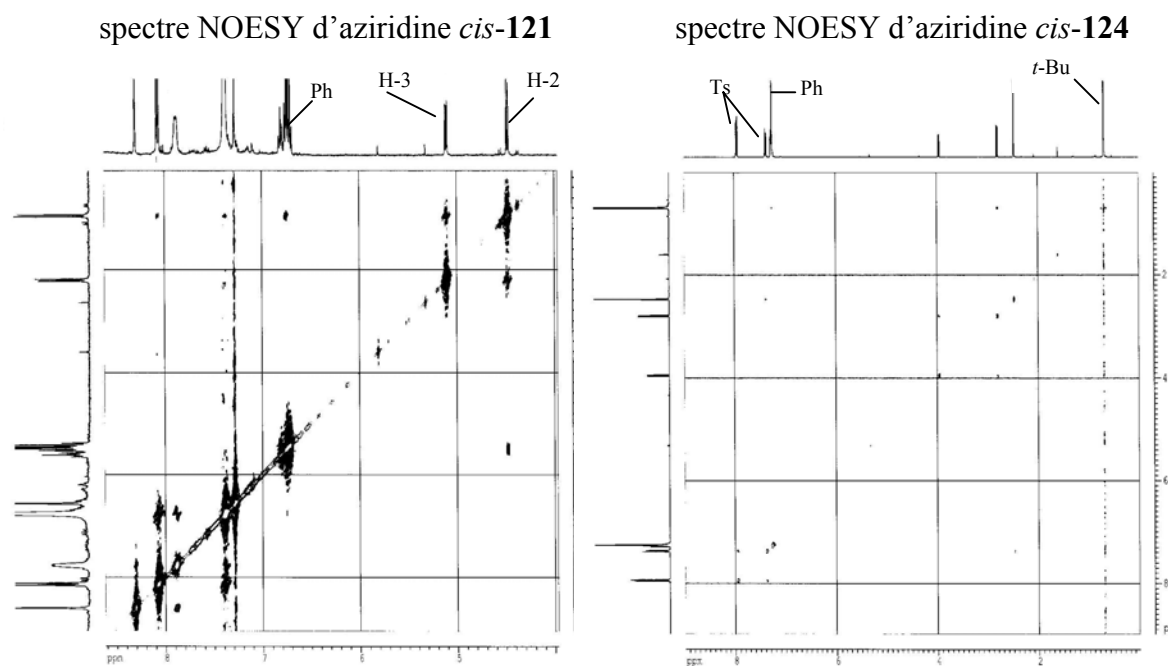
L'aziridine **124** est obtenue pure *cis*-(2*R*,3*S*) avec un rendement chimique et excès énantiomérique de 98,7 %. On remarque également que les autres aziridines sont obtenues sous forme d'un mélange *cis/trans* avec de très hautes énantiosélectivités (99,1 à 99,9%). Cependant, ces deux diastéréomères sont séparables par chromatographie sur colonne de silice.

Il est important de noter que cette synthèse permet d'obtenir, comme pour les époxydes, une énantiosélectivité très élevée (e.e. entre 98.7% to 99.9%) supérieure à celle obtenue jusqu'à présent.^[160-163]

Jusqu'à maintenant les aziridines **121-125** n'étaient pas connues ni sous forme racémique ni sous forme énantiomériquement enrichie. Les aziridines **126-128** sont connues, elles ont été préparées afin de comparer l'efficacité des méthodes de synthèse.^[160-163]

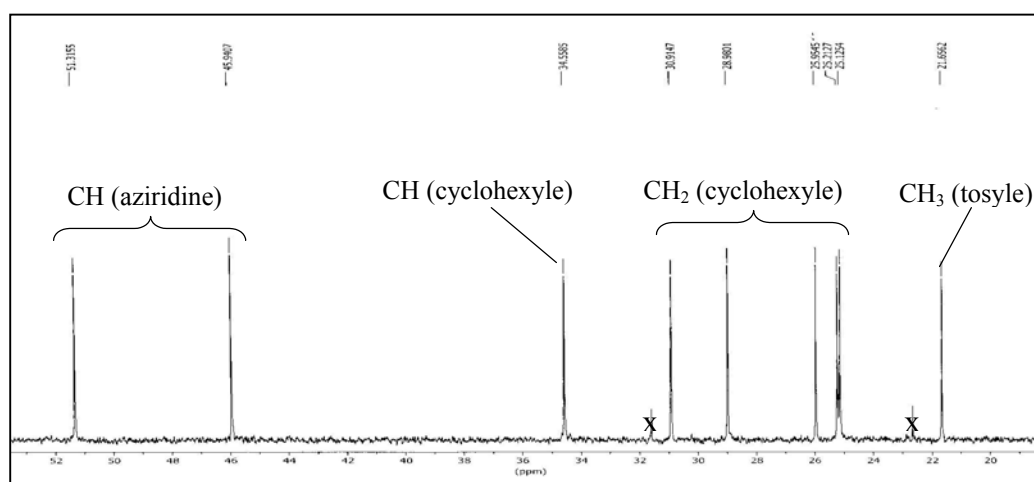
La structure des aziridines a été déterminée par RMN (NOESY, COSY) (Figure 13) et par diffraction des rayons X pour les aziridines *trans*-*N*-tosyl-3-(1-naphtyl)-2-phényl aziridine **123** (Figure 15a) et *cis*-*N*-tosyl-3-*tert*-butyl-2-phényl aziridine **124** (Figure 15b).

Figure 13



Il est intéressant de noter que dans le cas de *cis*-*N*-tosyl-3-cyclohexyl-2-phényl aziridine **125** les carbones du cycle cyclohexane sont tous non équivalents dans le spectre RMN ¹³C (Figure 14).

Figure 14 : Une partie de spectre RMN ¹³C (400 MHz) d'aziridine **125**



3.2 Détermination de la pureté énantiomérique et de la configuration absolue

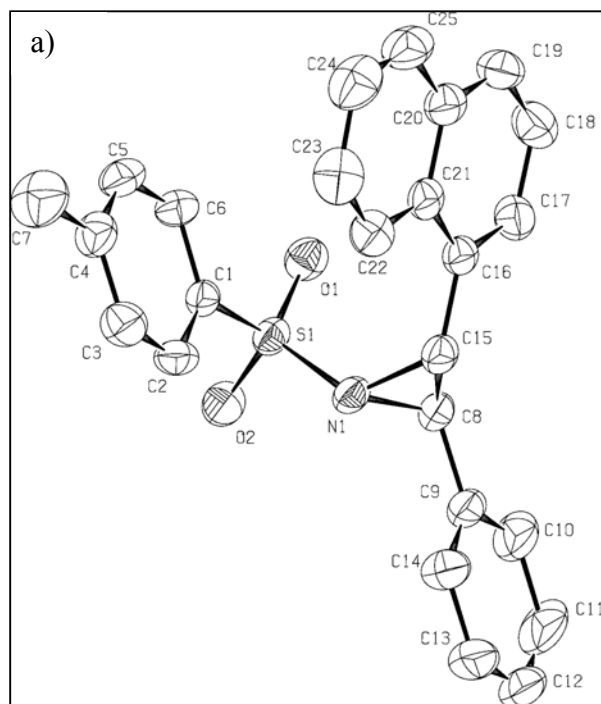
Les puretés énantiomériques ont été déterminées par HPLC chirale en utilisant des colonnes commerciales. Le Tableau 24 ci-dessous rassemble les conditions et les paramètres pour les aziridines **121** à **128**.

Tableau 24 : Conditions et paramètres utilisés pour la HPLC chirale des aziridines **121-128**

Composé	<i>cis</i>-121	<i>trans</i>-121	<i>cis</i>-122	<i>trans</i>-122	<i>cis</i>-123
Colonne	Chiralpak AD	Chiralpak AD	Chiralpak AD	Chiralpak AD	Chiralpak AS
Eluant	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane
Flux (mL/min)	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8
R_t (min), major	8.8	12.2	14.7	19.5	12.1
R_t (min), minor	10.9	10.3	18.2	21.4	14.6
k_1'	1.50	1.93	1.27	2.00	1.98
k_2'	2.12	2.48	1.80	2.29	2.57
α	1.41	1.29	1.41	1.14	1.30
R_s	3.86	3.07	4.12	1.67	2.45
Composé	<i>trans</i>-123	<i>cis</i>-124	<i>cis</i>-125	<i>trans</i>-125	
Colonne	Chiralpak AS	Chiralpak AS	Chiralpak AD	Chiralpak AD	
Eluant	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	
Flux (mL/min)	0.8	1.0	1.0	1.0	
R_t (min), major	10.7	6.7	5.3	7.5	
R_t (min), minor	13.7	6.3	5.6	6.4	
k_1'	1.92	0.62	0.52	0.84	
k_2'	2.75	0.73	0.61	1.15	
α	1.43	1.17	1.17	1.37	
R_s	3.19	0.87	0.83	2.87	
Composé	<i>trans</i>-126	<i>cis</i>-127	<i>trans</i>-127	<i>cis</i>-128	
Colonne	Chiralpak AD	Chiralpak AD	Chiralpak AD	Chiralpak AD	
Eluant	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	50% <i>i</i> -PrOH 50% Hexane	
Flux (mL/min)	1.0	0.8	0.8	0.8	
R_t (min), major	10.3	30.2	15.0	21.6	
R_t (min), minor	11.4	33.8	16.2	25.2	
k_1'	1.99	3.97	1.48	2.97	
k_2'	2.29	4.56	1.66	3.62	
α	1.15	1.15	1.12	1.22	
R_s	1.60	2.02	1.10	2.72	

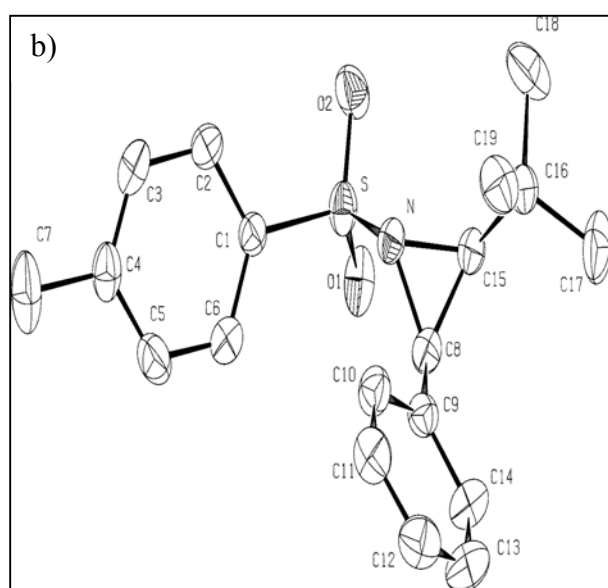
La détermination de la configuration absolue (*R,R*) pour l'aziridine *trans*-**123** (Figure 15a) et (*2R,3S*) pour l'aziridine *cis*-**124** (Figure 15b) a été déterminée par l'analyse des rayons X d'un monocristal en utilisant la méthode de Bijvoet.^[171,172] Grâce à l'atome de soufre (assez lourd) présent dans la molécule d'aziridine (groupement tosyl) cette méthode a pu être appliquée.

Figure 15



Liaisons (Å) et les angles (°) sélectionnés
Pour *trans*-**123**

S1 O1 1.433(2)	O2 S1 N1 104.23(12)
S1 O2 1.434(2)	O1 S1 C1 109.05(13)
S1 N1 1.673(2)	O2 S1 C1 109.98(12)
S1 C1 1.762(3)	N1 S1 C1 101.30(12)
N1 C15 1.496(3)	C15 N1 C8 59.37(17)
N1 C8 1.497(4)	C15 N1 S1 123.15(18)
C15 C8 1.483(4)	C8 N1 S1 114.55(18)
C15 C16 1.488(4)	C15 C8 C9 125.0(3)
C8 C9 1.492(4)	C8 C15 C16 123.7(3)
O1 S1 O2 117.56(13)	C8 C15 N1 60.35(17)
O1 S1 N1 113.44(12)	C16 C15 N1 124.4(2)



Liaisons (Å) et les angles (°) sélectionnés
pour *cis*-**124**

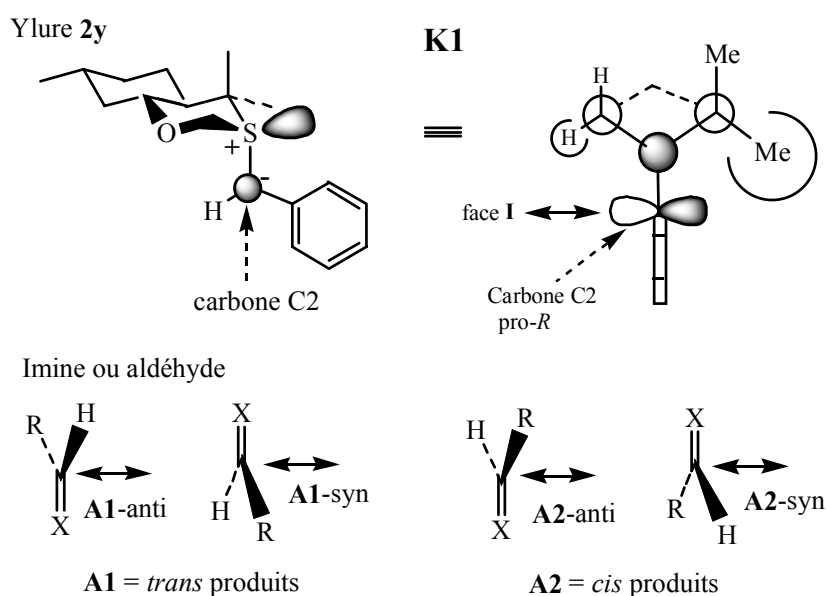
S O1 1.4315(13)	O2 S C1 108.88(8)
S O2 1.4330(13)	N S C1 102.25(8)
S N 1.6646(12)	C8 N C15 59.82(10)
S C1 1.7595(18)	C8 N S 118.00(10)
N C8 1.484(2)	C15 N S 114.91(10)
N C15 1.484(2)	C8 C15 N 60.07(11)
C15 C8 1.480(2)	C8 C15 C16 129.61(16)
C15 C16 1.523(2)	N C15 C16 119.05(14)
C8 C9 1.493(2)	C2 C1 S 118.91(14)
O1 S O2 118.61(10)	C6 C1 S 120.46(14)
O1 S N 111.30(7)	C15 C8 N 60.11(12)
O2 S N 106.29(8)	C15 C8 C9 127.09(16)
O1 S C1 108.27(8)	N C8 C9 118.21(15)

a- Modèle d'approche

Nous avons déjà remarqué que dans le cas d'aziridine **124** (R=*tert*-butyle) la réaction est complètement diastéréosélective en faveur d'isomère *cis*, mais dans tous les autres cas un mélange *cis/trans* est obtenu. Ceci peut s'expliquer par une approche préférentielle *syn-A2* dans le cas de la *t*-Bu aziridine **124**.

Par ailleurs, on peut prédire la configuration absolue des aziridines obtenues grâce au modèle utilisé pour les monoaryl époxydes, diaryl époxydes et cyclopropanes (Schéma 82).

Schéma 82



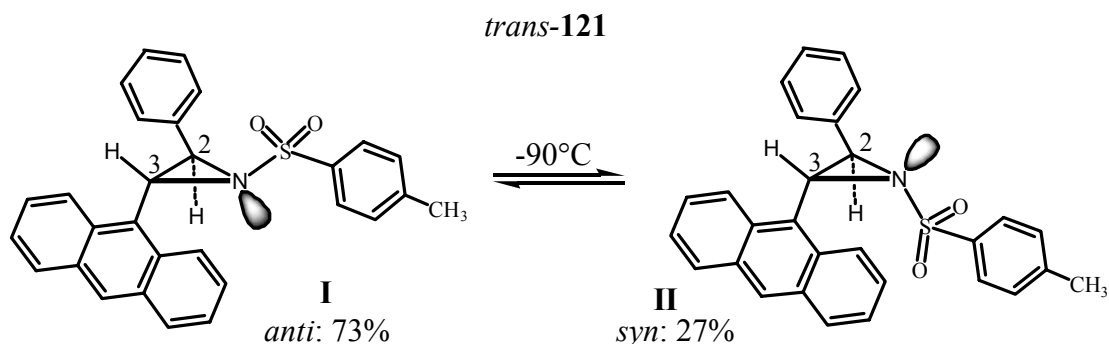
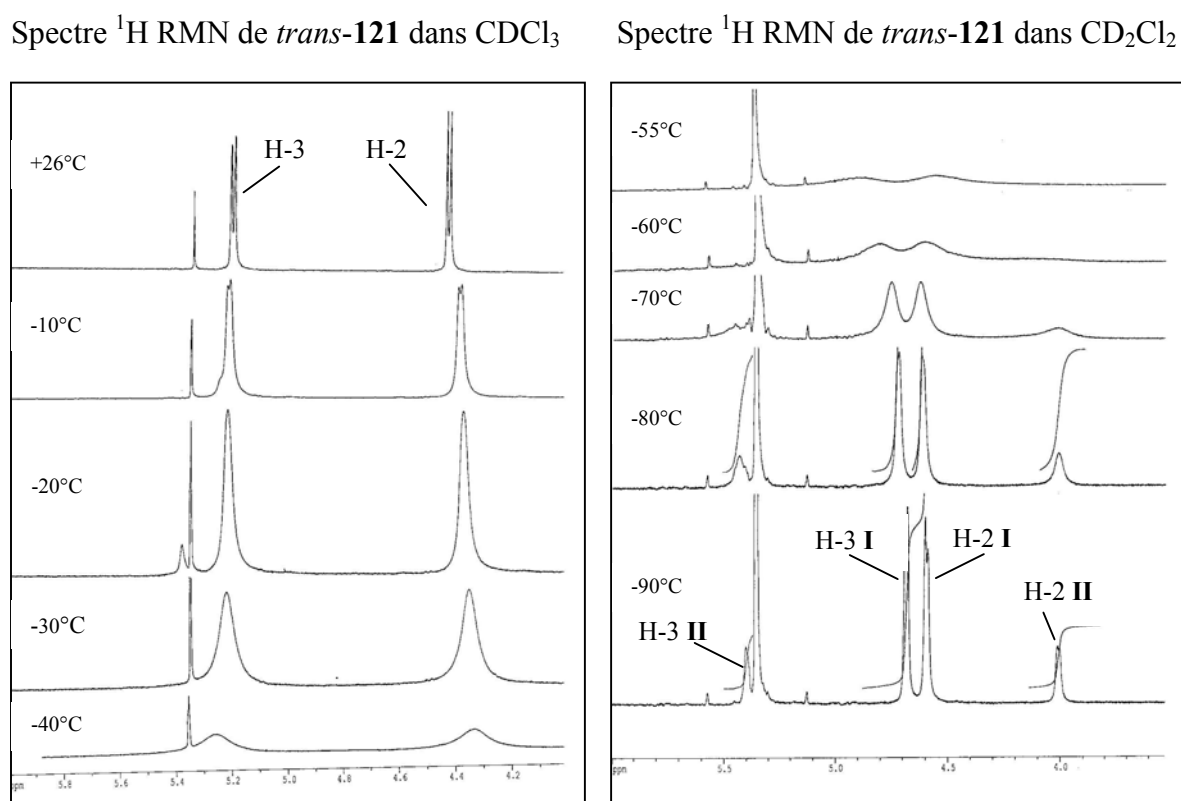
L'approche d'aldimine vers l'ylure **2y** se fait très sélectivement par la face **I** du conformère **K1** et conduit presque exclusivement à la configuration (*R*) sur carbone C2. La conformation **K1** représente la conformation la plus peuplée du sel de sulfonium **2** de départ.^[57]

Ainsi, si la formation des bétaines est réversible,^[111] la fermeture de cycle (étape 2) déterminera la diastéréosélectivité, conduisant aux produits *trans* exclusivement ou majoritairement (ce qui est le cas des époxydes). Par contre, si la formation des bétaines est irréversible, la différence de facilité d'approche **A1** (anti ou syn) et d'approche **A2** (anti ou syn) par la face **I**, détermine la diastéréosélectivité conduisant à des mélanges *trans/cis*. Les deux isomères seront énantiomériquement purs si la face **I** reste fortement préférée ce que est toujours le cas.^[162]

3.3 Détermination de la barrière d'inversion de *trans*-*N*-tosyl-3-(9-anthryl)-2-phényl aziridine *trans*-121

Le spectre ^1H RMN de la *trans*-*N*-tosyl-3-(9-anthryl)-2-phényl aziridine **121** présente deux doublets à 4,39 ppm et 5,18 ppm correspondant aux protons H-2 et H-3 du cycle aziridinique. Nous avons effectué une étude à température variable du spectre (Figure 16).

Figure 16 : Etude du spectre ^1H RMN de la *trans*-*N*-tosyl-3-(9-anthryl)-2-phényl aziridine *trans*-121 à différentes températures



On voit nettement qu'en passant de +26°C à -40°C la constante de couplage disparaît et les signaux s'élargissent, il a malheureusement fallu changer de solvant. Dans CD₂Cl₂ à -55°C seul les singulet larges de l'isomère majoritaire sont visibles. La coalescence du proton H2 entre les isomères I et II et du proton H3 entre les isomères I et II doit donc se situer aux environs de -50°C. La barrière d'inversion à -50°C est estimée à 11,9 kcal/mol en utilisant la formule classique : $\Delta G^\ddagger = RT_c(22,96 + \ln(T_c/\Delta\nu))$.^[173]

Ce résultat montre que l'aziridine *trans*-**121** a une barrière d'inversion relativement faible ce qu'on peut expliquer par les interactions non liantes et par les effets électroniques.^[174]

Il est connu que la présence de groupements volumineux conduit à des répulsions non liantes appréciables, étant plus fortes dans l'état pyramidal que dans l'état planaire. Ainsi, l'état pyramidal est déstabilisé par rapport à l'état de transition planaire et la barrière d'inversion est abaissée.

Par ailleurs, la conjugaison du doublet libre avec un système π est plus élevée dans l'état de transition (paire libre est dans une orbitale *p* pure) que dans l'état pyramidal (paire libre est dans une orbitale *p* hybridée). La présence de ces interactions de conjugaison conduit aux deux types de changements : géométriques- l'azote devient peu pyramidal ; et énergétiques- barrière d'inversion s'abaisse.

Dans la molécule d'aziridine *trans*-**121** nous observons un type conjugaison (*d-p*) π grâce à la présence du groupement tosyloxy sur l'azote. Ainsi, la conjugaison se fait entre la paire d'électrons libres de l'azote et une orbitale *d* vacante du soufre. Cet effet est plus évident dans l'état de transition planaire que dans la configuration pyramidale et conduit à l'abaissement de la barrière d'inversion.

On peut s'attendre à des barrières d'inversion du même ordre pour les autres aziridines, que nous avons synthétisé.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons montré comment l'emploi du sel de sulfonium dérivé d'oxathiane d'ElieI **1** et d'une base phosphazène EtP_2 permet d'obtenir des *N*-tosyl aziridines 2,3-disubstituées **121** à **128** avec d'excellents excès énantiomériques (98,7 à 99,9 %).

Nous avons montré que la configuration absolue est (*2R,3R*) pour les *trans*-aziridines et (*2S,3R*) pour les *cis*-aziridines en utilisant la méthode de Bijvoet dans l'analyse par des rayons X. Ces résultats sont en concordance avec notre modèle d'approche proposé.

Nous avons effectué une étude de RMN ^1H dynamique à la température basse qui nous a permis d'estimer la barrière d'inversion pour la *trans-N*-tosyl-3-(9-anthryle)-2-phényle aziridine *trans*-**121** de 11,9 kcal/mol.

Cyclopropanation Enantiosélective

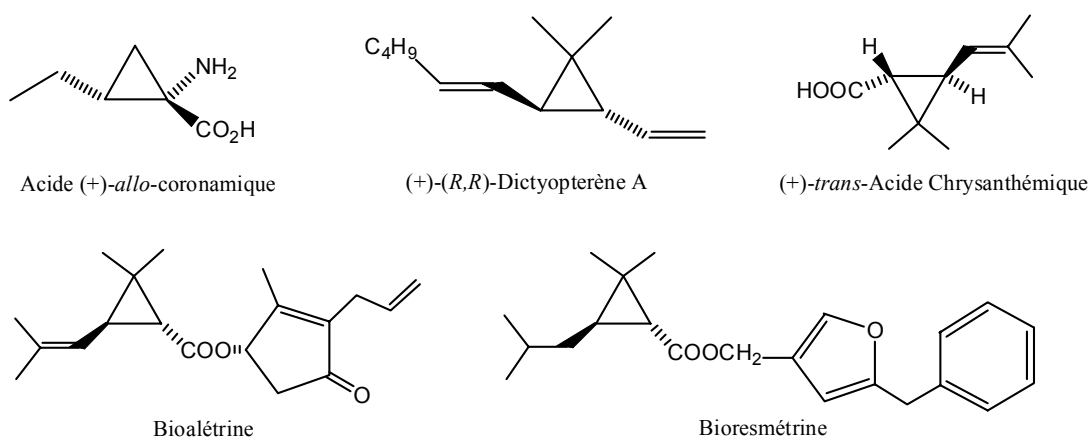
CHAPITRE I

Synthèse et étude comparative des ligands chiraux

1. Généralités sur les cyclopropanes

La géométrie du cycle (angles imposés à 60°) est incompatible avec une hybridation de type sp^3 au niveau des atomes de carbone du cycle (voir le Chapitre 2) Cela induit une forte tension de cycle qui est directement reflétée par une réactivité supérieure par rapport aux cycloalcanes homologues. En effet, le cycle cyclopropanique se comporte à bien des égards comme une double liaison (hydrogénation catalytique, ouverture par des acides, oxymercuration-démércuration etc.).

Le groupement cyclopropyle est un élément structural de base d'un grand nombre de composés naturels qui existent dans les plantes (acide (+)-*allo*-coronamique),^[175] les organismes marins ((+)-(*R,R*)-dictyoptère A),^[176] ou les microorganismes tels les fongicides et les bactéricides. C'est justement le besoin en acide (+)-*trans*-chrysanthémique qui avait encouragé le développement de méthodes de cyclopropanation asymétrique.



Les cyclopropanes sont également des intermédiaires réactionnels très utilisés en synthèse organique. Il est donc essentiel de disposer de méthodes permettant d'obtenir des cyclopropanes énantiomériquement purs.

2. Synthèse asymétrique des cyclopropanes

La littérature rapporte différentes méthodes d'accès aux cyclopropanes optiquement actifs. Nous nous limiterons aux méthodes les plus couramment utilisées.

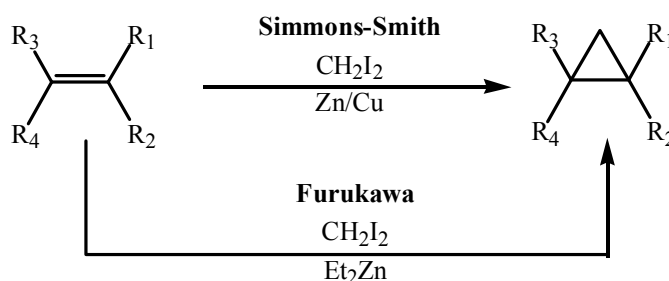
2.1. Synthèse asymétrique des cyclopropanes par voie chimique

a- Cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith

La découverte par Simmons et Smith en 1958^[177,178] du réactif, préparé à partir du couple zinc/cuivre et de diodométhane, permet de convertir une grande variété d'alcènes en cyclopropanes (Schéma 83). Il a été observé que les alcools allyliques réagissent beaucoup plus vite que les autres oléfines : l'effet directeur d'un atome d'oxygène en α de la double liaison est ainsi mis en évidence.

En 1996, Furukawa et coll.^[179] montrent que l'on peut favorablement remplacer le couple Zn/Cu par le diéthylzinc pour cette réaction. En effet, ce réactif étant soluble dans le milieu réactionnel, cela conduit à une plus grande réactivité.

Schéma 83



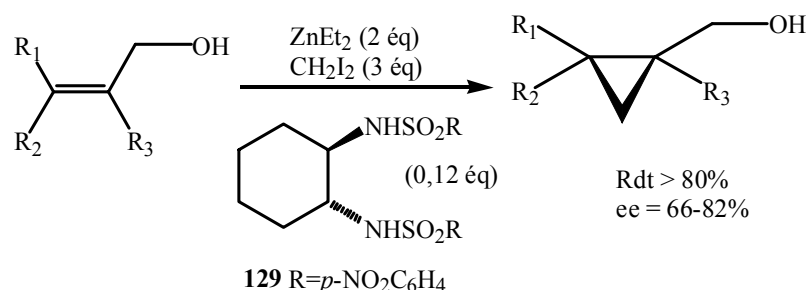
L'utilisation d'un auxiliaire chiral dans la cyclopropanation énantiosélective des alcools allyliques a connu un essor considérable. Au même titre que l'époxydation asymétrique de Sharpless, cette réaction de cyclopropanation a permis de synthétiser de nombreux intermédiaires réactionnels importants.

Depuis 1966 et les travaux de Nozaki et coll.^[180] de nombreux travaux concernant la mise au point de conditions énantiosélectives ont été conduits. Cependant, les premiers résultats significatifs apparaissent à la fin des années 80.^[181]

Kobayashi et coll.^[182] ont développé un ligand chiral, le disulfonamide **129** à symétrie C_2 pour réaliser la cyclopropanation énantiosélective des alcools allyliques (Schéma 84). Les

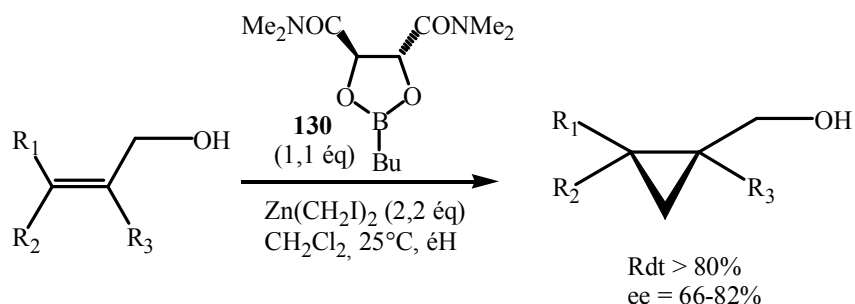
excès énantiomériques sont de l'ordre de 66 à 82% en fonction de la nature de l'alcool de départ. Plus tard, Denmark et coll.^[183,184] ont montré que l'utilisation d'iodure de zinc permettait d'augmenter l'énantiosélectivité jusqu'à 86%.

Schéma 84



En 1994, Charrette et coll.^[185] ont utilisés un ligand chiral bifonctionnel (amphotère) contenant à la fois une partie acide de Lewis (complexation de l'oxygène en α de la double liaison) et une partie base de Lewis analogue au catalyseur de Kobayashi (complexation du zinc) (Schéma 85). Ainsi, le dioxaborolane **130**, préparé à partir du *N,N,N',N'*-tétraméthylidiamide de l'acide tartrique et de l'acide butylboronique, a permis de préparer des cyclopropylméthanol avec de très bons rendements ainsi que de très bons excès énantiomériques allant de 91 à 94%.

Schéma 85



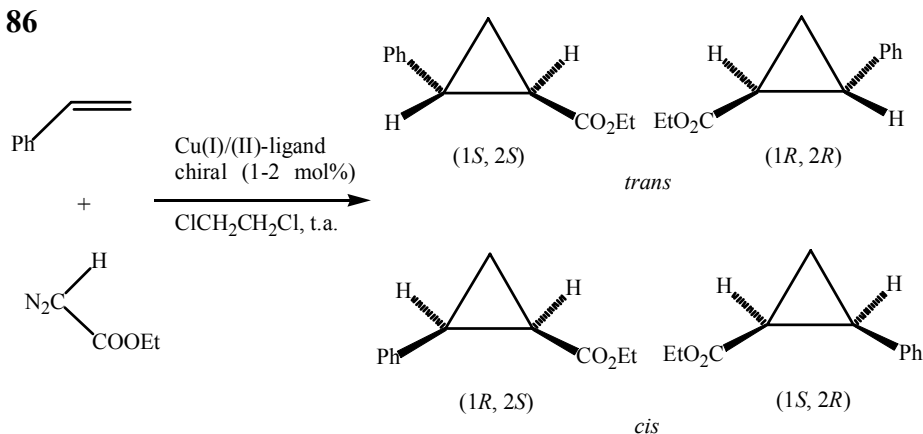
b- Addition de carbènes en présence de complexes organométalliques chiraux

La synthèse de cyclopropanes par décomposition thermique de composés diazo en présence d'alcènes est connue depuis les travaux de Walborsky en 1961.^[186] Cependant, les hautes températures (reflux du xylène, ~130 °C) requises pour cette réaction sont incompatibles avec la mise au point d'une réaction énantiosélective. Ainsi, la propriété de certains sels de métaux de transition (cuivre principalement) pour la décomposition de

composés diazo a été mise à profit. Il s'agit de la voie la plus explorée par les différents auteurs.

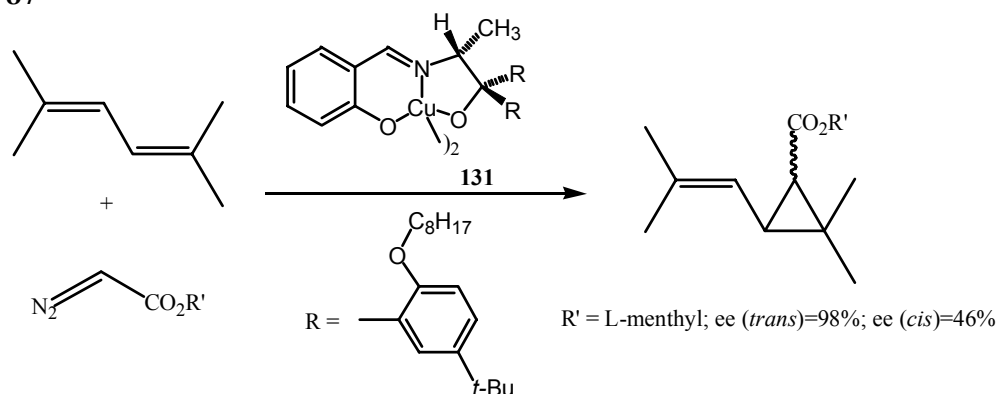
La première réaction asymétrique catalytique dans ce domaine a été réalisée par Noyori et coll.^[187] en 1966. Ces auteurs ont utilisé un complexe chiral à base de cuivre(II) pour catalyser la cyclopropanation de styrène en présence d'éthyldiazoacétate. Un mélange d'isomères *cis* et *trans* de 2- phénylcyclopropanecarboxylate a été obtenu avec un excès énantiomérique inférieur à 10%, (Schéma 86).

Schéma 86

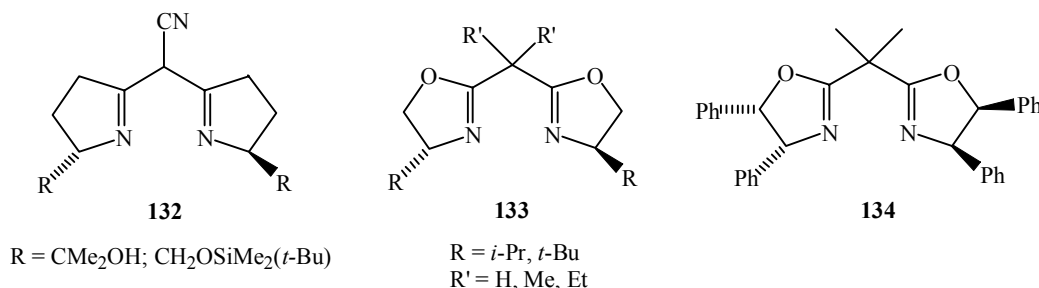


La réaction de ce type la plus connue ayant une application industrielle est celle développée par Aratani et coll.^[188,189] pour la production d'acide chrysanthémique (Schéma 87). Le ligand **131**, utilisé dans cette réaction catalytique hautement performante, a été préparé à partir de salicylaldéhyde et d'amino alcool dérivé de l'alanine. Les énantiosélectivités sont très élevées et vont jusqu'à 98%. Le rapport *cis/trans* augmente en faveur de l'isomère *trans*.

Schéma 87



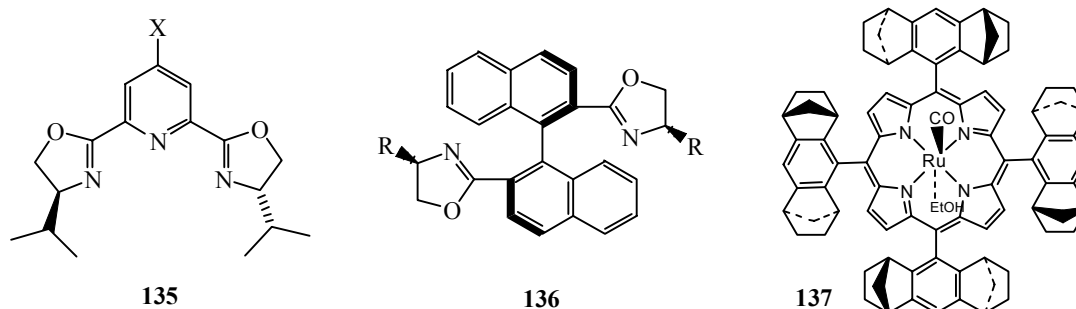
En 1986, Pfaltz et coll.^[190] reportent l'utilisation des semicorines chirales **132** associées au cuivre en tant que catalyseurs lors de cyclopropanation d'alcènes par décomposition d'esters diazoacétiques. Les rendements sont moyens mais les énantiosélectivités sont de 85 à 97% et les rapports *trans/cis* de 63/37 à 82/18.



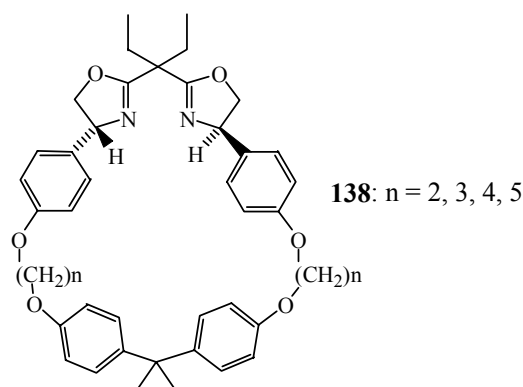
Plus tard en 1991, Evans et Masamune reportent simultanément et indépendamment l'utilisation de ligands de type bis-oxazoline **133** et **134**. Evans et coll.^[191] étudient la réaction d'esters diazoacétiques sur le styrène et ils obtiennent de bons rendements, des rapports *trans/cis* de 66/34 à 94/6 avec des excès énantiomériques de 3 à 99%.

Masamune et coll.^[192] ont étudié l'utilisation du ligand **134** en synthèse d'esters de l'acide chrysantémique. Les rendements sont bons (58 à 78%) et les énantiosélectivités vont de 24 à 94% avec des rapports *trans/cis* de 80/20 à 95/5. Dans tous les cas, les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant des esters diazoacétiques encombrés (menthyl, BHT=2,6-ditertbutyl-4-méthylphényl).

Il convient de noter que depuis ces résultats, d'autres excellents ligands ont été développés et utilisés avec d'autres métaux. Nous mentionnerons les travaux de Nishiyama et coll.^[193] sur des complexes ruthénium-bisoxazoline pontée avec un cycle pyridinique **135**, les travaux de Hayashi et coll.^[194] sur des complexes cuivre-bisoxazoline pontée avec un groupe binaphtyle chiral **136**. La structure métalloporphyrinique **137** s'est avérée extrêmement efficace : seulement 0,15 mol% du complexe catalyse quantitativement la transformation des oléfines en cyclopropanes avec des diastéréosélectivités excellentes (*trans/cis* 96/4) et des excès énantiomériques allant jusqu'à 91%.^[195]



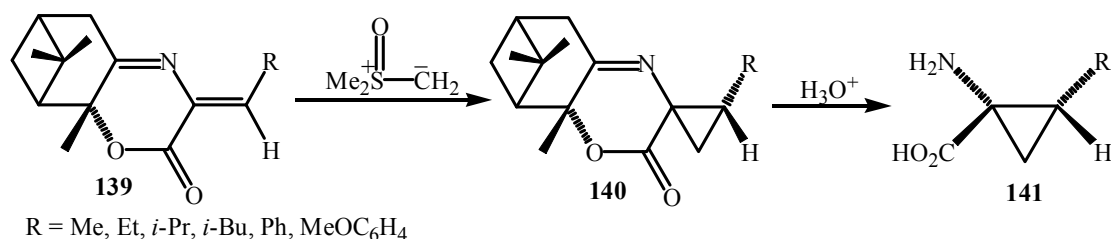
L'utilisation de catalyseurs supramoléculaires en cyclopropanation catalytique a été récemment effectuée par Šunjić et coll. et Žinić et coll.^[196] Ils ont utilisé des ligands macrocycliques de type bis-oxazoline **138** complexés avec du cuivre(I), dans la réaction de diazoacétate d'éthyle sur le styrène. Les énantiosélectivités obtenues sont supérieures à >80% et les diastéréosélectivités vont jusqu'à 97%.



c- Utilisation des ylures de soufre

En 1996, Calmes et coll.^[197] reportent l'addition d'un ylure de sulfoxonium sur l'iminoester α,β -insaturé **139** dérivé de l'hydroxypinanone. Ces auteurs obtiennent d'excellentes diastéréosélectivités (un seul diastéréomère observé par RMN) avec des rendements de 45 à 95% (Schéma 88). L'attaque de l'ylure se fait par la face opposée au groupement gem-diméthyle. L'hydrolyse du produit cyclopropanique **140** en milieu acide, conduit aux acides aminés **141** (R=alkyle) avec l'importance biologique.

Schéma 88



En 1998, Solladié-Cavallo et coll.^[198] reportent la synthèse asymétrique très efficace des carboxylates de 2-aryle-cyclopropanes utilisant de sels de sulfonium dérivés d'oxathiane d'ElieI (Schéma 89). Les excès énantiomériques sont très élevés et vont jusqu'à 100%.

Schéma 89

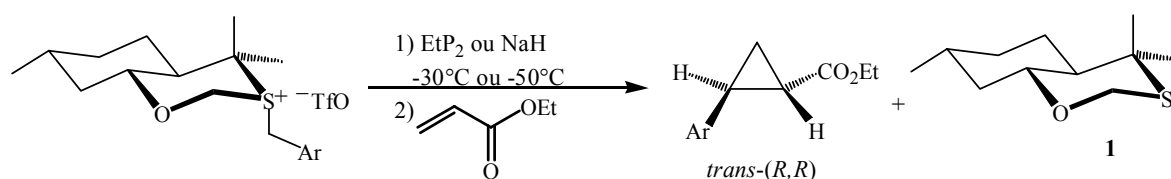
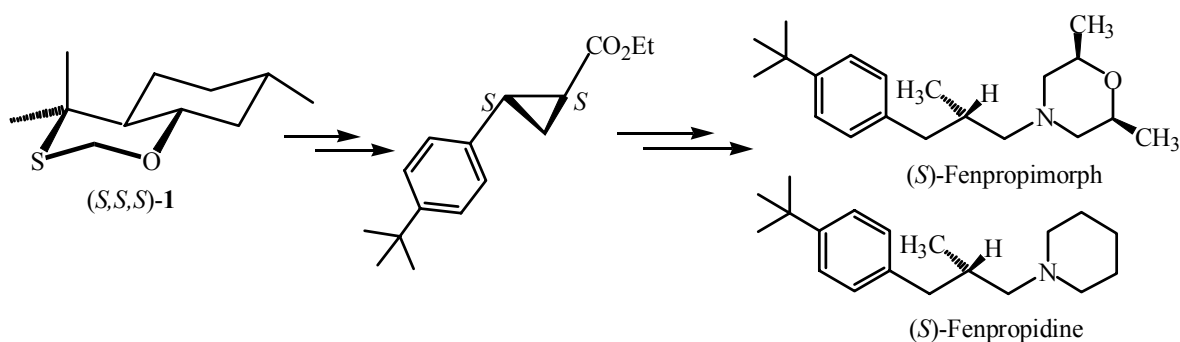


Tableau 25 : Synthèse de cyclopropanes utilisant l'oxathiane d'Elie

Ar	Base	Temps	<i>trans</i> / <i>cis</i>	Rdt	<i>trans</i> e.e. (%)
C ₆ H ₅	NaH	24 h	95/5	83	100
C ₆ H ₅	EtP ₂	15 min	94/6	54	97,8
<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄	EtP ₂	30 min	85/15	31	99,2
<i>p</i> - <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄	EtP ₂	30 min	96/4	53	98,9
2-Naphtyle	EtP ₂	30 min	95/5	42	94,8

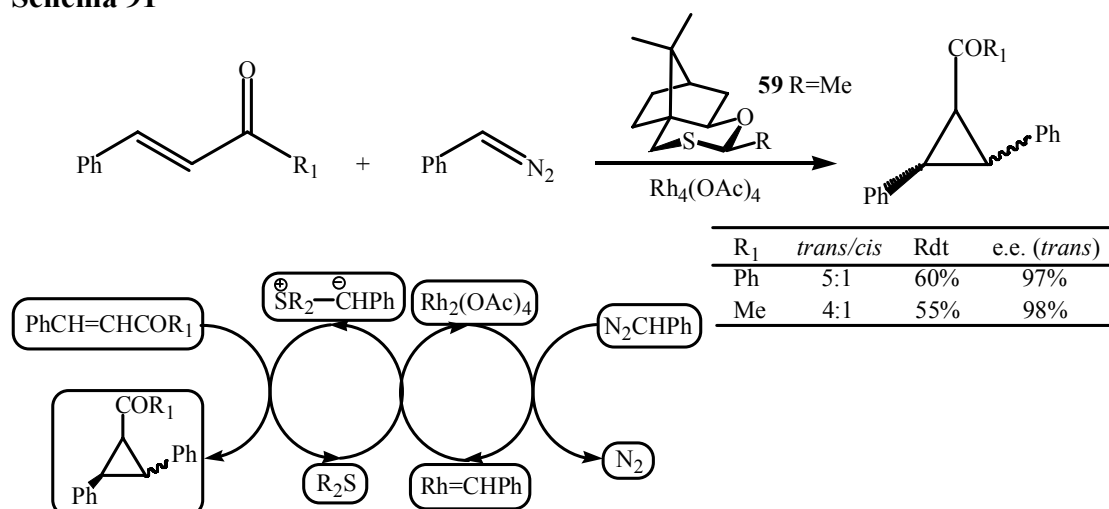
Cette méthode a été efficacement appliquée dans la synthèse asymétrique des fongicides systémiques (*S*)-fenpropimorph et (*S*)-fenpropidine (Schéma 90).^[19]

Schéma 90



Il convient de mentionner les résultats d'Aggarwal et coll.^[199,200] qui utilisent le sulfure chiral **59** en présence de rhodium et de phényldiazométhane pour générer l'ylure correspondant *in situ* (Schéma 91). Ce dernier réagit avec différentes cétones α,β -insaturées aromatiques. Lorsque le sulfure **59** est utilisé en quantités sous-stoechiométriques (0,2 éq), ces auteurs obtiennent des cyclopropanes trisubstitués avec de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 97% et de rendements entre 55 et 60%.

Schéma 91

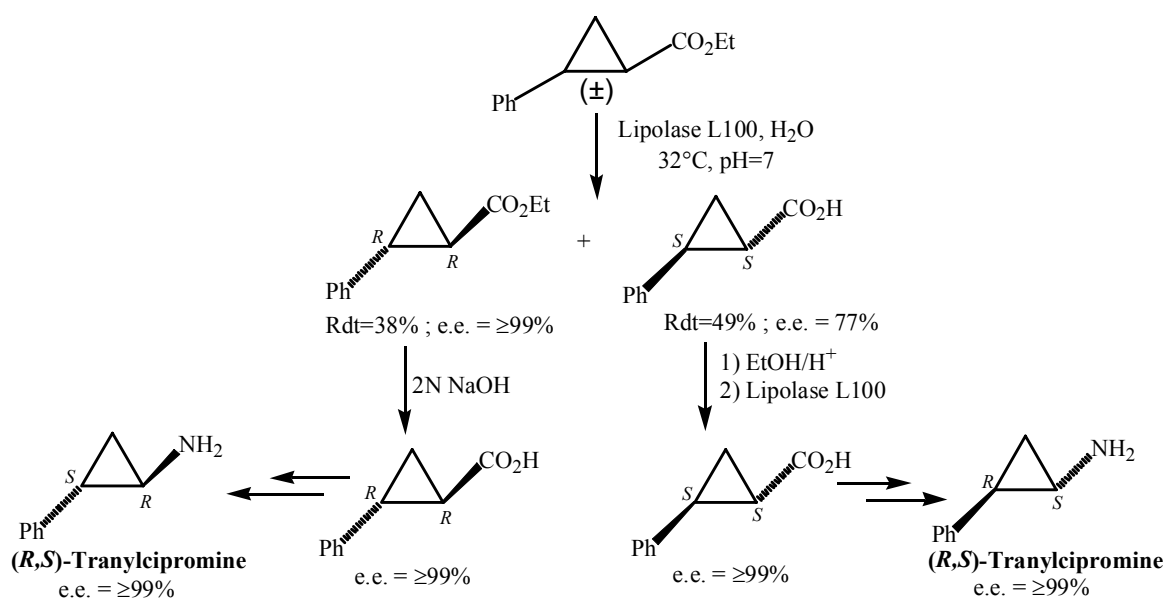


2.2. Résolution enzymatique de cyclopropanes

Comme pour les époxydes et aziridines la résolution enzymatique représente une méthode d'obtention de cyclopropanes énantiomériquement purs ou enrichis.

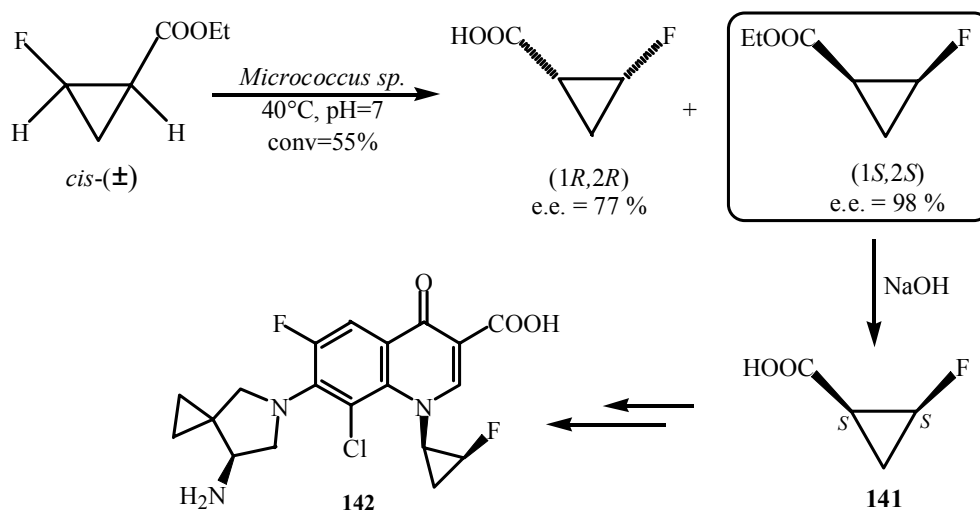
On peut tout d'abord citer les travaux de Csuk et coll.^[201] concernant l'utilisation des lipases dans la synthèse du tranlycypromine, un antidépresseur puissant (Schéma 92). Par cette méthode les auteurs ont synthétisé les deux énantiomères de ce médicament.

Schéma 92



En 1998, Imura et coll.^[202] rapportent la préparation d'acide *cis*-2-fluorocyclopropane carboxylique **141**, intermédiaire clé dans la synthèse d'analogue du ciprofloxacine (Ciprobay[®]) **142** un agent antibactérien très puissant (Schéma 93). La résolution de l'ester racémique a été faite en utilisant des cellules de *Micrococcus sp.* L'énantiosélectivité de la réaction est très élevée (98%) avec une conversion de 55%.

Schéma 93

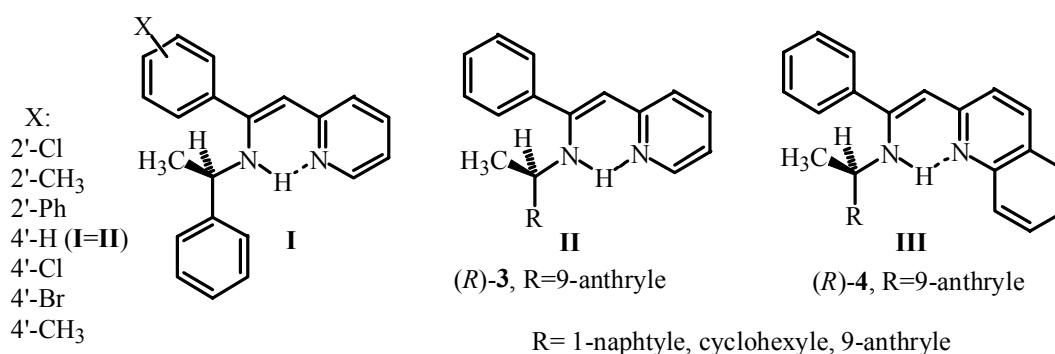


3. Résultats

Dans ce dernier chapitre nous présenterons les résultats de nos essais pour augmenter la stéréosélectivité dans la réaction de cyclopropanation, entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle, utilisant un nouveau ligand chiral. Nous nous sommes appuyés sur des analyses conformationnelles et chiroptiques (DC) pour déterminer la structure adaptée du ligand. Nous allons aussi présenter les tentatives vers un nouveau ligand chiral ayant la chiralité fixée dans le système quinoléique.

3.1 Introduction

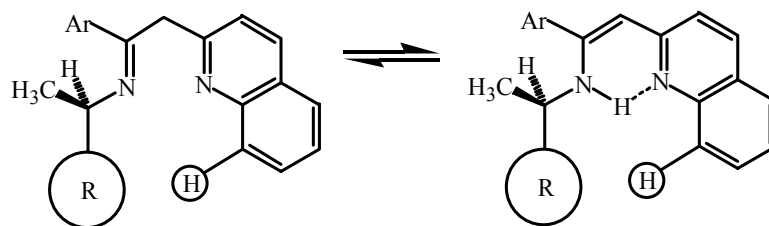
Les ligands chiraux de type **I**, **II** et **III** sont connus au laboratoire et leurs complexes avec du cuivre(I) catalysent efficacement la réaction de cyclopropanation entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle.^[203,204]



Il avait été montré que l'excès énantiomérique dépend fortement de la substitution sur le centre chiral et que les effets électroniques dans **I** n'ont pas d'influence importante.^[203] La meilleure énantiosélectivité dans le cas des ligands **II** et **III** a été obtenue avec le groupement 9-anthryle sur le centre chiral (Tableau 26).^[205] Ceci s'explique par un contrôle stérique élevé du groupement 9-anthryle, pendant la formation du complexe réactif catalyseur.

Il convient de noter que dans ces composés on remarque un équilibre prototopique avec l'apparition des énamines conjuguées (Schéma 93).

Schéma 93

Tableau 26 : Cyclopropanation énantiosélective avec des ligands **II** et **III**

Ligand	R	Rdt (%)	cis/trans	cis e.e. (%)	trans e.e. (%)
(R)-II	phényle	67	40/60	14 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	13 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
	1-naphtyle	81	40/60	11 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	10 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
	<i>c</i> -hexyle	72	40/60	25 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	20 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
3	9-anthryle	76	40/60	28 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	31 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
	phényle	76	48/52	18 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	24 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
(R)-III	1-naphtyle	69	41/59	28 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	20 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
	<i>c</i> -hexyle	73	46/54	42 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	41 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
4	9-anthryle	68	49/51	46 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	54 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)

Ces résultats montrent que l'énantiosélectivité de la réaction de cyclopropanation catalytique est contrôlée par deux facteurs ; le substituent sur le centre chiral, et le groupement hétérocyclique. Nous avons donc repris la synthèse de ce type des ligands et nous avons envisagé d'introduire une benzo[h]quinoléine ainsi qu'un anthryl sur le centre chiral, ligand (*S*)-5.

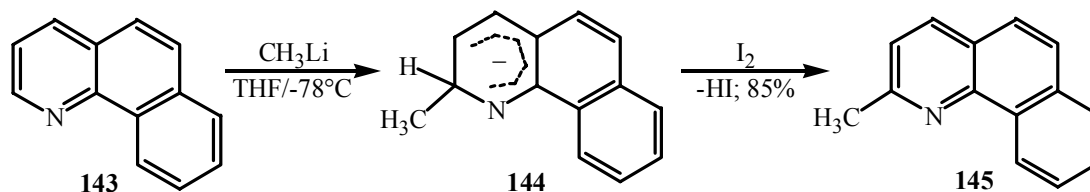
3.2 Synthèse des nouveaux ligands chiraux

3.2.1 Synthèse du ligand chiral (*S*)-5

Nous avons commencé cette synthèse avec la préparation de la 2-méthyle-benzo[h]quinoléine **145** à partir de la benzo[h]quinoléine commerciale **143** (Schéma 94), en combinant les deux méthodes reportées par Carlson et coll.^[206] et Arai et coll.^[207]

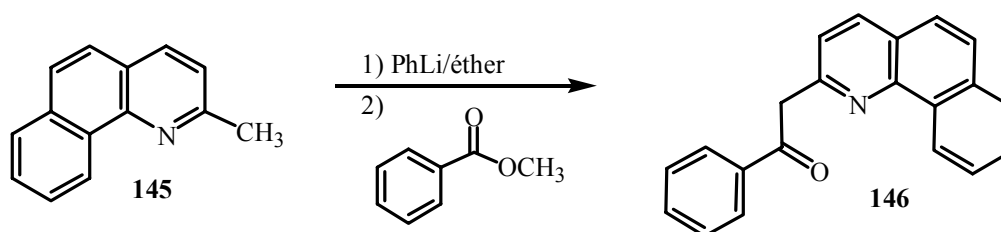
L'addition nucléophile du méthyl lithium, suivi d'une rearomatisation du système dans **144**, conduit à la 2-méthyle-benzo[h]quinoléine **145** désirée avec un bon rendement de 85%. Notons que nous avons amélioré le rendement qui était de 33%.^[207]

Schéma 94



Dans la deuxième étape la 2-méthyl-benzo[h]quinoléine **145** a été lithiée par du phényllithium et condensée avec du benzoate de méthyle (Schéma 95). Cette méthode est connue au laboratoire et elle a déjà été utilisée pour la préparation des ligands chiraux **I-III**.^[203-205]

Schéma 95

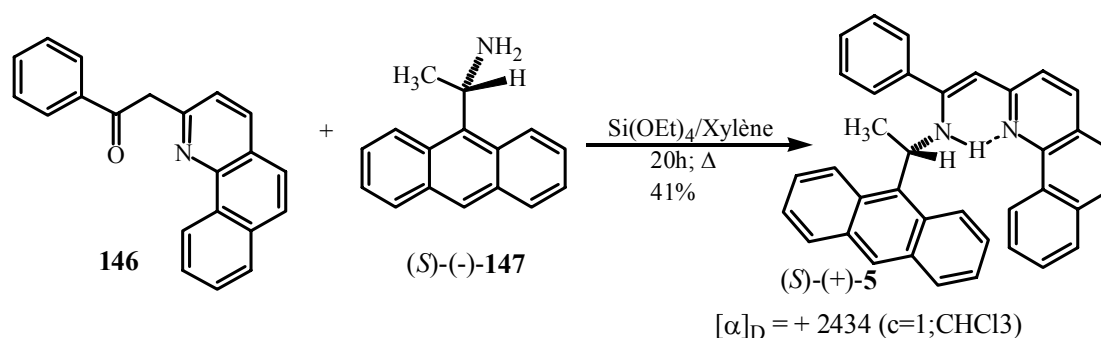


Après purification par chromatographie sur silice on a obtenu la cétone **146** avec un rendement de 63%. Il est intéressant de remarquer que conformément au spectre RMN (^1H et ^{13}C dans CDCl_3), la cétone **146** est présente sous la forme cétone. Ces résultats sont en contraste avec les cétones portant les groupements 2-quinolino et 2-pyrido déjà connues, qui existent sous un équilibre céto-énol.^[204]

La dernière étape comprend la réaction de condensation entre la cétone **146** et l'amine chirale (*S*)-(-)-**147** (Schéma 96). Nous avons appliqué des conditions décrites par Love et Ren^[208] avec du tétraéthoxysilane en général très efficaces dans ce type de réaction. Pendant la réaction, l'éthanol libéré s'évapore à la température du milieu réactionnel ($\sim 140^\circ\text{C}$) ce qui déplace l'équilibre vers le produit.

Nous avons purifié le ligand (*S*)-**5** par chromatographie sur oxyde d'aluminium basique car ce type de composés est très fragile (ils se décomposent sur silice) Le ligand pur (*S*)-(+)-**5** est obtenu avec un rendement de 41%.

Schéma 96

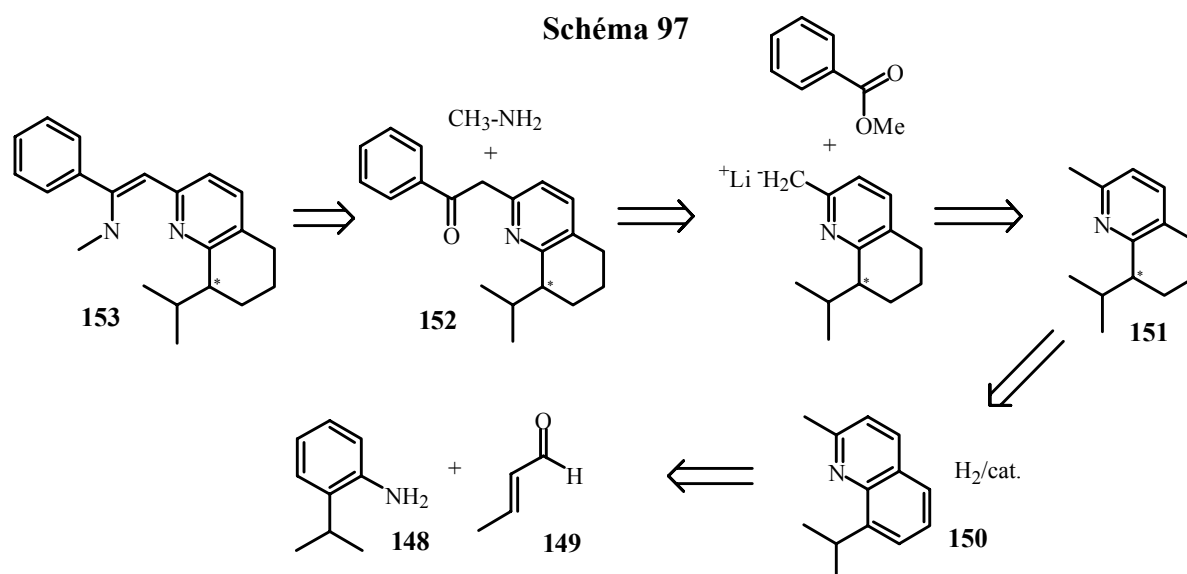


Il faut noter que ce ligand possède la structure d'énamine stabilisée par une liaison H intramoléculaire. Dans le spectre IR (solide) on peut remarquer une bande correspondant à la liaison énamine à 1620 cm^{-1} . Dans CDCl_3 , ce composé est aussi présent sous la forme d'énamine : apparition d'un doublet du proton d'énamine sur l'azote à 11,49 ppm ($^3J = 6,5 \text{ Hz}$).

La valeur de pouvoir rotatoire du ligand chiral **(S)-(+)-5** est très élevée ($[\alpha]_D = +2434$ ($c=1; \text{CHCl}_3$)) ce qui peut signifier la présence d'une conformation hélicoïdale, probablement en raison des groupements benzo[h]quinoléique et 9-anthryle.

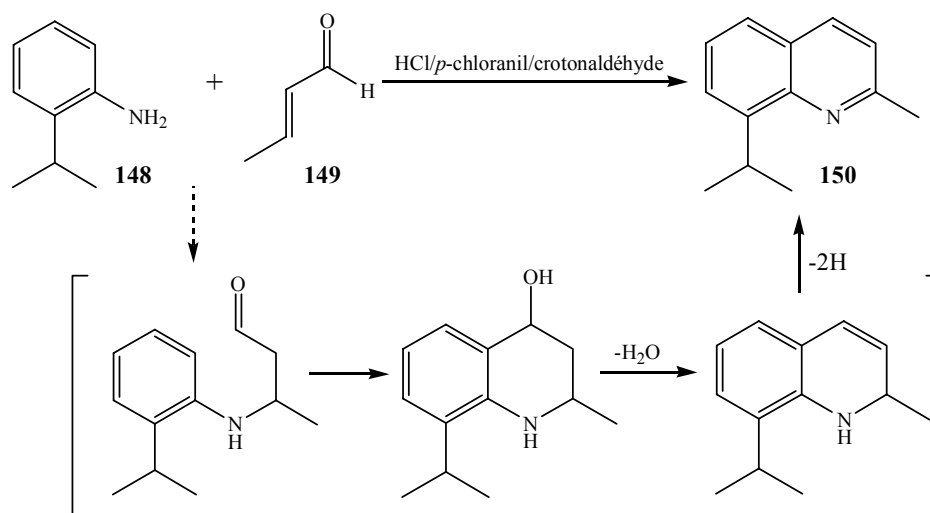
3.2.2 Tentatives de synthèse du ligand 5,6,7,8-tétrahydroquinoléique **153**

Nous avons également envisagé le ligand chiral **153** ayant le centre asymétrique situé du côté du système quinoléique afin de dégager l'une des faces du métal-carbene pour l'approche de l'oléfine. Pour cela nous avons envisagé le chemin retrosynthétique présenté sur le Schéma 97 suivant.



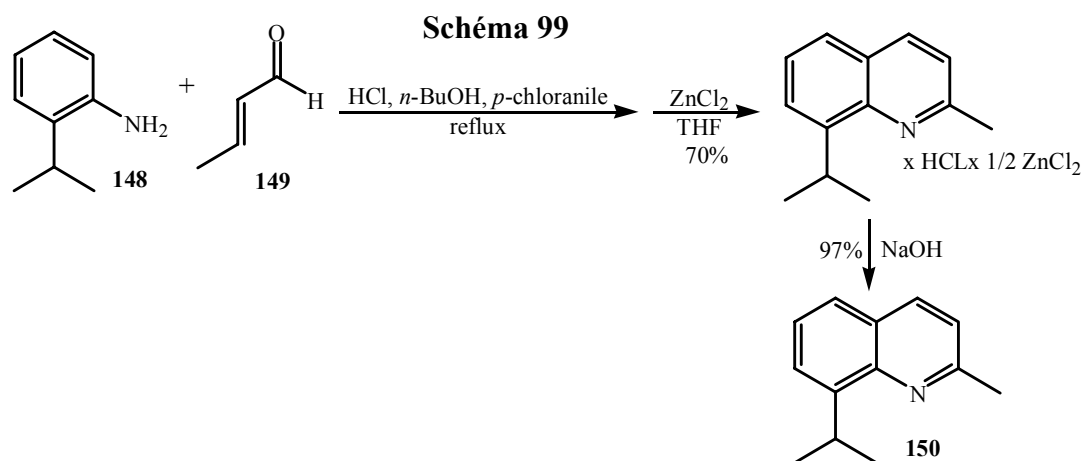
Nous avons donc, commencé la synthèse de la partie quinoléique en appliquant la méthode développée par Song et coll.^[209] (Schéma 98). Cette méthode est une modification de la réaction classique de Scaup pour la synthèse des quinaldines (α -méthyle quinoléines).

Schéma 98



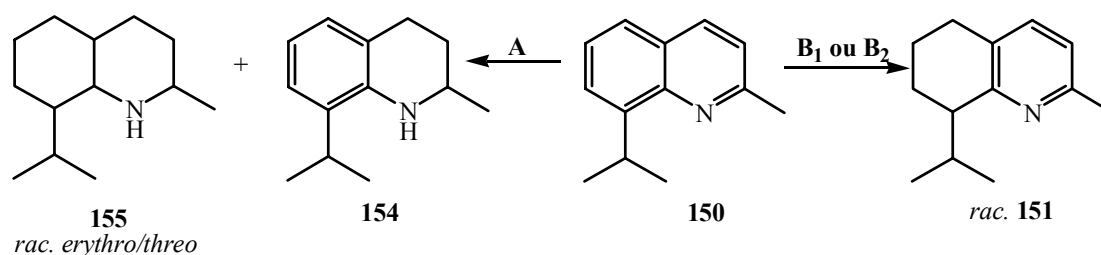
Le mécanisme plus simple de cette réaction comprend l'addition de Michael d'aniline **148** sur le crotonaldéhyde **149**, suivi par la condensation de l'aldéhyde avec le cycle aromatique dans une réaction de Friedel-Crafts. L'élimination de l'eau conduit à la dihydroquinaldine qui doit être oxydée pour donner le produit final. Cependant, ce mécanisme est toujours sujet à controverses et plusieurs mécanismes ont été proposés, mais toutes les propositions envisagent une étape d'oxydation.^[210]

Nous avons utilisé le *p*-chloranile (tétrachloro-1,4-benzoquinone) comme oxydant et le *n*-butanol comme solvant. La purification du produit désiré **150** se fait facilement à la fin de la réaction par précipitation de son sel avec du zinc (Schéma 99).



Dans l'étape suivante nous avons étudié l'hydrogénation partielle de la quinaldine **150** en présence de PtO₂ afin d'obtenir le 2-méthyle-8-*iso*-propyl-5,6,7,8-tétrahydro-quinoléine **151**.^[211] Il est connu que les conditions acides forts conduisent aux produits partiellement hydrogénés sans toucher le système pyridinique.^[212] Nous avons utilisé les conditions suivantes : **A** : Solvant = EtOH, 1 éq d'HCl (par rapport du substrat), 55 bar H₂ ; **B₁** : Solvant = HCl concentré, 10 bar H₂ ; **B₂** : Solvant = acide trifluoroacétique et 10 bar H₂ (Schéma 100, Tableau 27).

Schéma 100

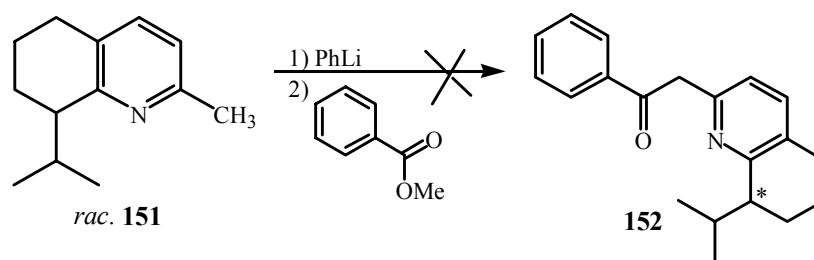
Tableau 27 : Hydrogénation partielle de quinaldine **150**

Conditions	Temps (h)	Conv (%)	154	151	155	150
A	16	100	57	22	21	0
A	6	100	77	12	11	0
B₁	24	10	0	10	-	90
B₂	12	100	0	100	-	0

Les résultats d'hydrogénation de la 2-méthyl-8-*iso*-propyl-5,6,7,8-tétrahydroquinoléine **150** montrent que dans les conditions **A** on obtient un mélange des produits **151/154/155**. Cependant, le produit demi-hydrogéné désiré **151** a été obtenu quantitativement en utilisant les conditions **B₂**. Dans les conditions **B₁** la réaction est très lente (24 h) avec une faible conversion de 10%, probablement en raison d'empoisonnement du catalyseur par HCl.^[212]

Nous avons tenté de synthétiser la cétone **152** dérivée de la quinoléine **151** en utilisant des conditions mises au point au laboratoire pour la synthèse des ligands similaires **I-III**.^[215,216] Cette méthode utilise le phényle-lithium comme base pour déprotoner le groupement méthyle en α de l'azote (Schéma 101).

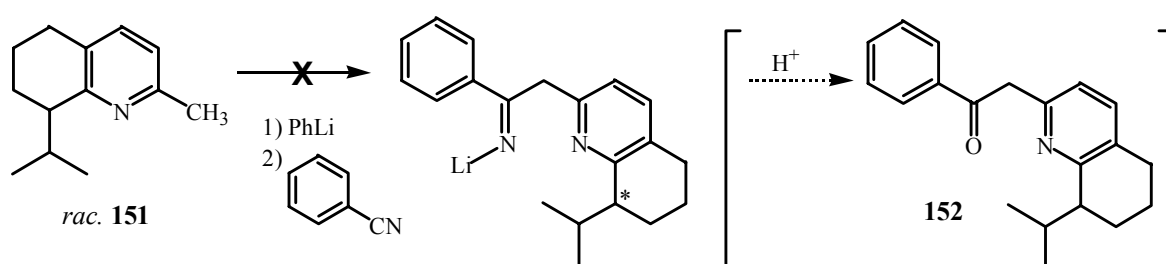
Schéma 101



Cependant, bien que ces conditions donnent en général les cétones correspondantes avec de bons rendements, elles ne nous ont pas permis de synthétiser la cétone désirée **152**. Nous avons en effet observé par CCM, la disparition du produit de départ, et la formation d'un grand nombre de produits non identifiés à la fin de réaction.

En remplaçant l'électrophile, le benzoate de méthyle, par le benzonitrile nous n'observons pas l'apparition de produit (Schéma 102).

Schéma 102



Dans tous les cas on peut remarquer un mélange de produits, conformément aux signaux (deux doublets) du groupement *iso*-propyle observés en RMN. Nos efforts pour les isoler n'ont pas donné de résultats.

Ensuite, nous avons essayé de générer l'anion sur le méthyle de la quinoléine **151** et afin de vérifier s'il était formé, nous avons ajouté de l'eau lourde au milieu réactionnel (Schéma 103, Tableau 28).

Schéma 103

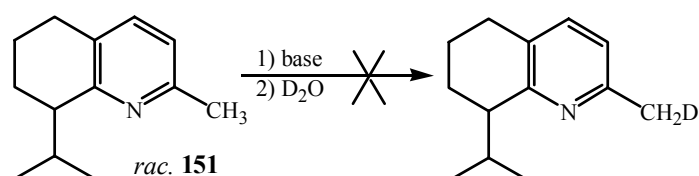


Tableau 28 : Tentatives de deutération de la quinoléine **151**

Base (éq)	Temp /temps	Déutération du méthyle
PhLi	Reflux / 15 min	0%
PhLi	Reflux / 60 min	0%
PhLi	t.a. / 60 min	0%
<i>n</i> -BuLi	-78°C / 15 min	0%
<i>n</i> -BuLi	-50 / 30 min	0%

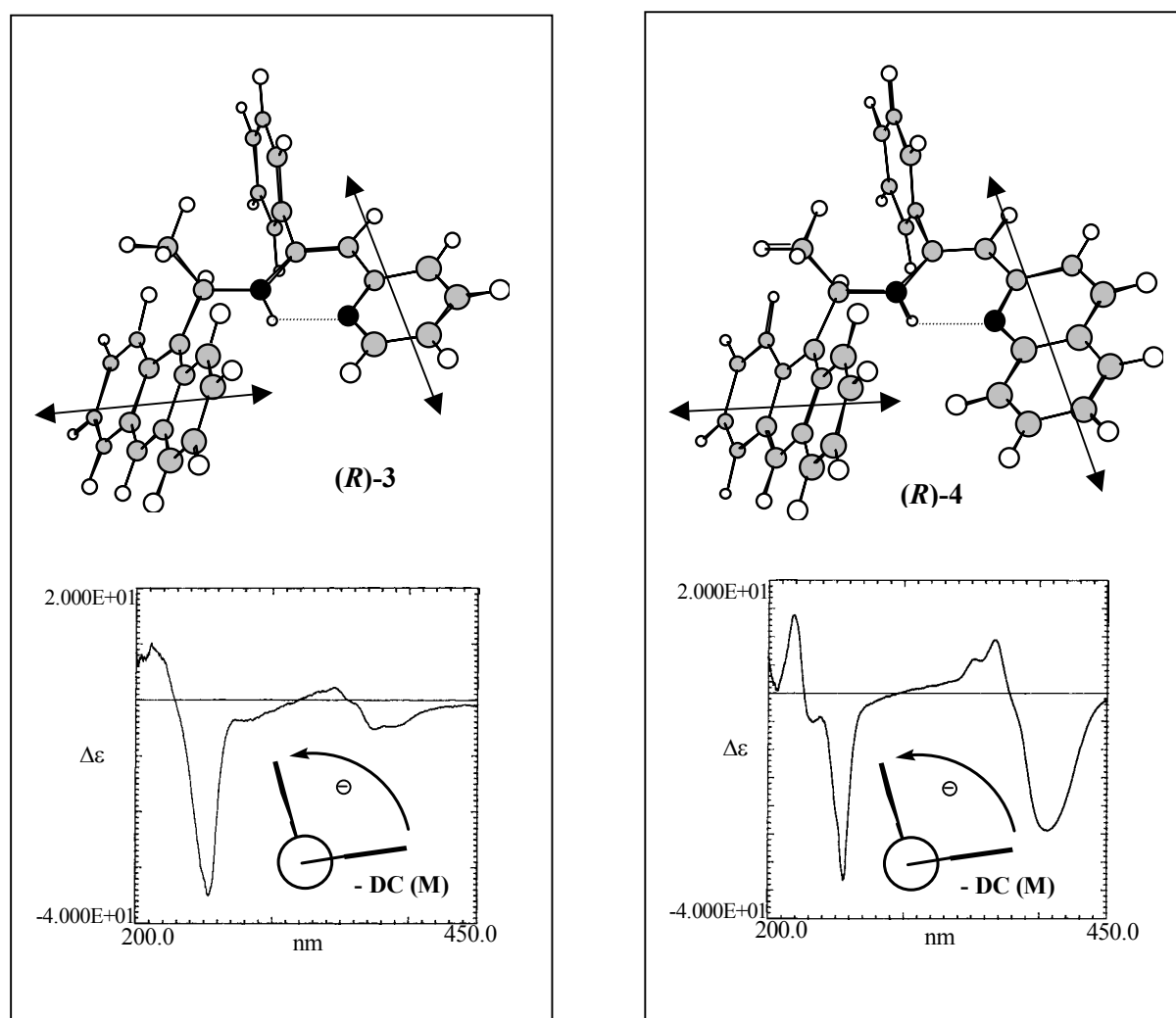
Toutes les tentatives pour générer l'anion sur le méthyle de la quinoléine **151** ont échoué. Ni l'utilisation de bases différentes, ni les températures élevées n'ont conduit au produit deutéré après traitement par D₂O.

3.3 Etude chiroptique du ligand (*S*)-**5**

Afin de mieux comprendre le comportement stérique du (*S*)-**5** lors des réaction de cyclopropanation énantiosélective, nous avons étudié la conformation de ce ligand ; en admettant que cette conformation soit maintenue dans le complexe avec le cuivre (I).

Nous avons déjà montré, en étudiant le couplage exciton entre les deux chromophores (anthryl/pyridyl et anthryl/quinolyl), que dans l'acétonitrile les ligands (*R*)-**3** et (*R*)-**4** ont la chiralité (M)-(-) : couplet négatif sur la courbe DC, Figure 17.^[205]

Figure 17



Nous avons donc utilisé la même méthode pour le nouveau ligand (*S*)-**5** qui a été préparé à partir de (*S*)-(-)-9-(anthryle)éthylamine (énantiomère opposé à celui des ligands (*R*)-**3** et (*R*)-**4**). Ainsi, dans le spectre DC du (*S*)-**5** nous pouvons remarquer un couplage exciton positif intense à 410 nm (Figure 18a). Nous pouvons supposer que ce couplet est dû au couplage exciton entre les deux chromophores : anthracène et benzo[h]quinoléine. Dans le spectre UV (Figure 18b) on observe, en effet, une bande complexe, large et de faible intensité à 410 nm due aux deux chromophores anthracène et benzo[h]quinoléine.

Figure 18

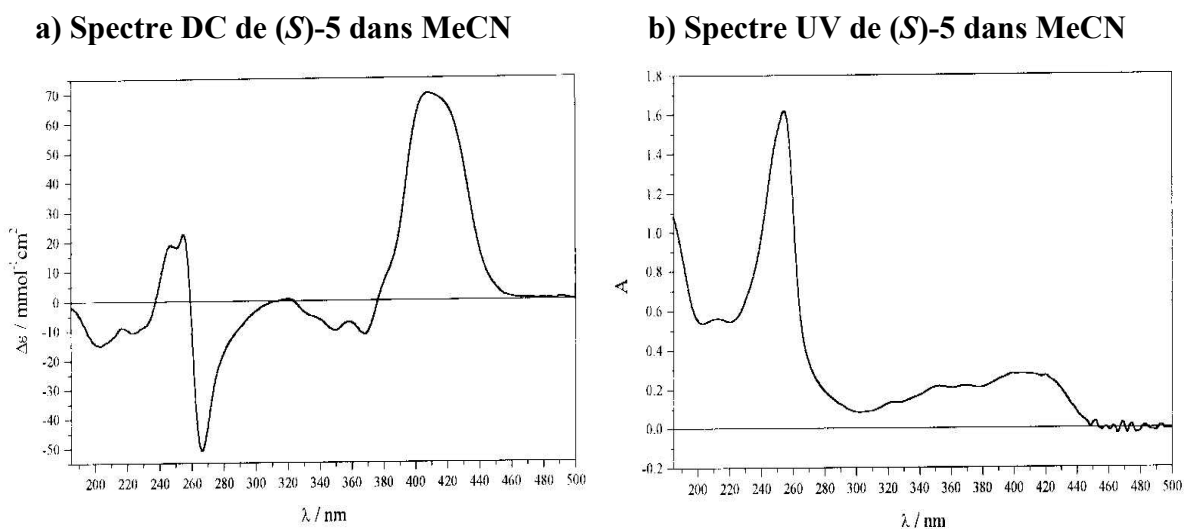
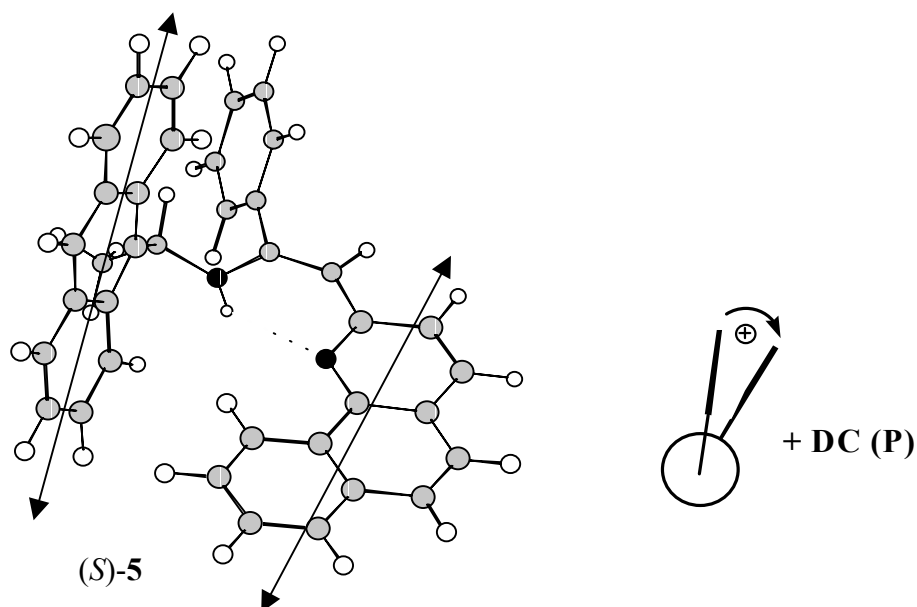


Figure 19

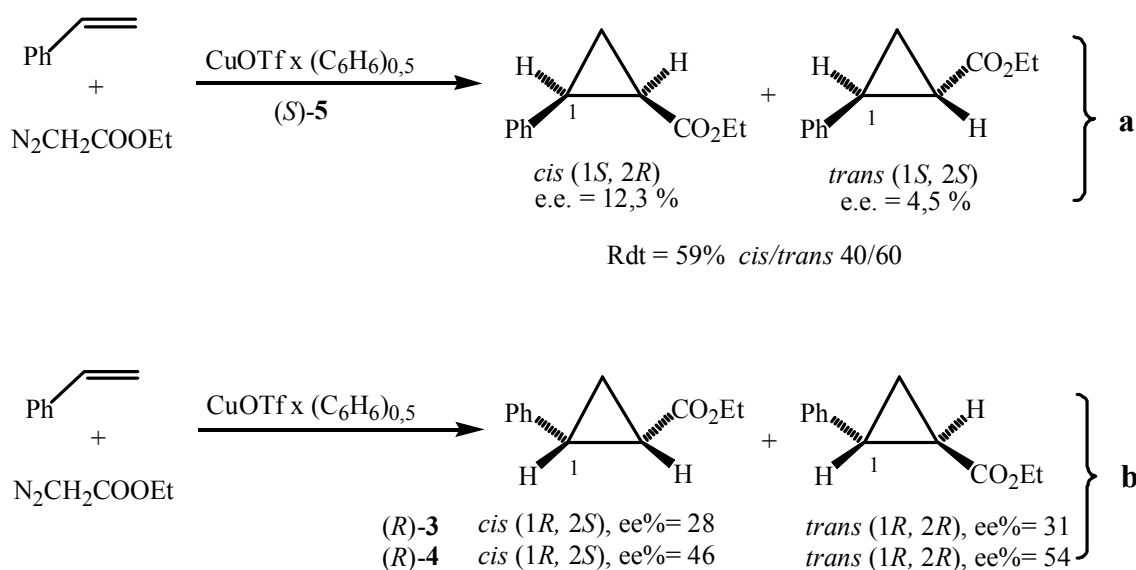


Dans la conformation la plus stable (calculée par AM1) la liaison C-anthryle est presque perpendiculaire au plan déterminé par le groupement benzo[h]quinoléique et la chaîne enamine (Figure 19) de plus, le plan de l'anthryle est presque perpendiculaire à la liaison C-N. Ceci conduit à un angle positif entre les vecteurs électriques de transition de ces chromophores (Figure 19). Ce résultat de modélisation simple est en accord avec le couplage positif observé dans le spectre CD. Le ligand (S)-5 a la chiralité (P)-(+).

3.4 Cyclopropanation énantiosélective avec Cu(I)-(S)-5

Nous avons testé le ligand chiral (S)-5 dans des conditions de réaction standard de cyclopropanation catalytique entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle (Schéma 104a). Le triflate de cuivre(I) benzène semi-solvaté a été utilisé comme le catalyseur en 1,5 mol% par rapport du composé diazo et le rapport molaire de ligand/Cu(I) a été 2 : 1.

Schéma 104



Les cyclopropanes *cis/trans* obtenus sont analysés par chromatographie gazeuse en utilisant une colonne Chirasil DEX-CB. Le rendement est calculé après isolement des produits par chromatographie sur silice. La configuration absolue des esters cyclopropaniques obtenus est déterminée par comparaison avec la littérature.^[204] en utilisant l'ordre d'éluion sur les mêmes colonnes.

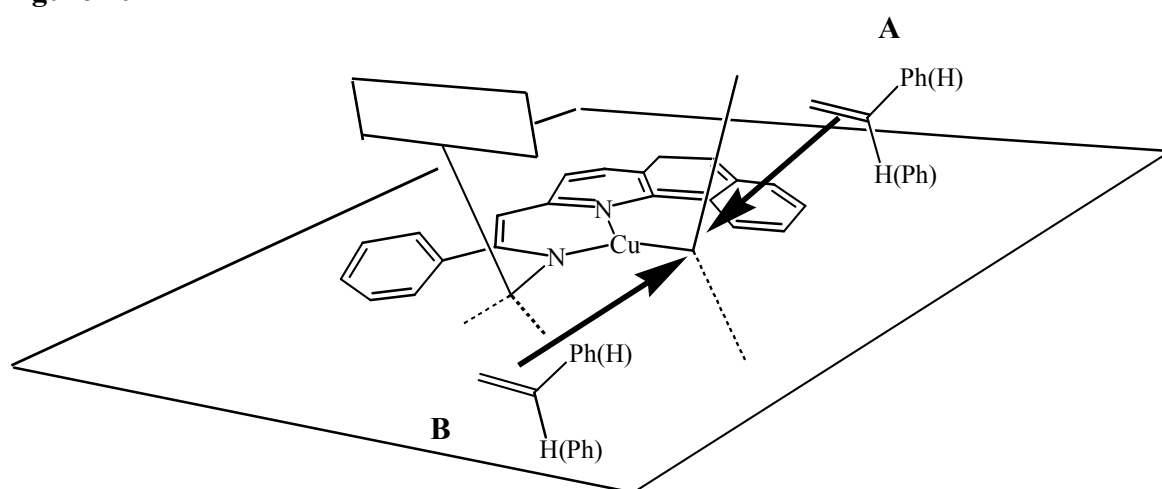
Il apparaît que la configuration absolue préférentiellement obtenue avec le ligand (S)-5 est inversée par rapport à celle obtenue avec les ligands (R)-3 et (R)-4 (voir plus haut Tableau 26 et schéma 104b) par contre l'induction asymétrique observée est plus faible (12,3% pour *cis* et 4,5% pour *trans*) en comparaison avec le meilleur ligand (R)-4 qui donne 46% pour *cis* et 54% pour *trans* (comparer Tableau 26 et schéma 112a). Par ailleurs la diastéréosélectivité est faiblement améliorée (de 10%) mais le rendement est diminué du même ordre.

a- Modèle d'approche

Nous avons envisagé le modèle d'approche suivant pour le complexe (*S*)-**5**-cuivre(I) qui est généralement accepté pour cette réaction (Figure 20). Dans ce modèle, l'approche du styrène est plus facile par la voie **A** car le groupe anthracène gêne l'approche **B**.

Nous pouvons donc nous attendre à une énantiosélectivité élevée. La diastéréosélectivité dépend de la possibilité d'orientation libre d'oléfine prochirale vers le complexe métal-carbène.

Figure 20



La diminution de rendement peut être trouvée dans le nouveau système de benzo[h]quinoléique qui est probablement stériquement trop exigeant et pour cela déstabilise la formation du complexe réactive métal-carbène entraînant également une diminution de l'énantiosélectivité.

4. Conclusion

Dans ce dernier chapitre nous avons montré tout d'abord la synthèse d'un nouveau ligand chiral (*S*)-**5** comportant un système hétérocyclique élargi par le groupement benzo[h]quinoléique.

Nous avons également essayé de synthétiser un ligand chiral possédant le centre asymétrique sur un système de 5,6,7,8-tétrahydroquinoléique, c'est à dire du même côté sur le ligand. Le synthon hétérocyclique est efficacement préparé en employant les conditions de Skraup suivi par l'hydrogénation partielle du système aromatique mais les tentatives de générer l'anion sur le méthyle de la 5,6,7,8-tétrahydroquinoléique **151** ont échoué.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude chiroptique (DC) sur le nouveau ligand chiral (*S*)-**5**. La grande valeur de son pouvoir rotatoire suggère une conformation hélicoïdale confirmée par l'étude des courbes CD-exciton.

La cyclopropanation catalytique entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle en présence de complexe cuivre(I)-ligand (*S*)-**5** ne donne pas l'augmentation d'énantiosélectivité attendue, probablement en raison du groupement benzo[h]quinoléique étant stériquement trop exigeant.

ANNEXE

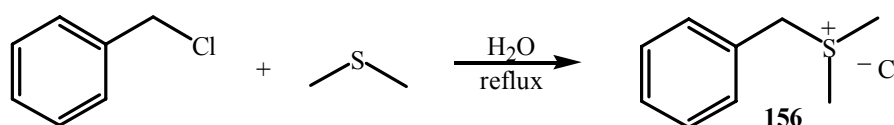
Introduction

Cette annexe est divisée en quatre parties distinctes. Dans les deux premières parties nous verrons comment nous avons préparé les époxydes et les alcools correspondants racémiques en vue de la détermination des puretés énantiomériques aussi bien que des configurations absolues. Dans les deux dernières parties, nous verrons la préparation des aziridines et cyclopropanes dont nous avons eu besoin pour la détermination de la pureté énantiomérique.

1. Synthèse d'époxydes racémiques

Nous avons utilisé la méthode développée par Durst et coll.^[213] pour la synthèse d'époxydes racémiques (Schéma 105). Le sel de sulfonium **156** est aisément synthétisé en portant à reflux un mélange de chlorure de benzyle, de diméthyle sulfure et d'eau jusqu'à obtention d'une monophasique visqueuse qui est constitué de sel de sulfonium **156** en solution dans l'eau. Le pourcentage du sel dans l'eau est ~50%, trouvé par RMN ¹H (par rapport aux protons benzyliques et au signal de l'eau).

Schéma 105



Les époxydes sont alors synthétisés en conditions de transfert de phase (Schéma 106). Il est intéressant de noter que pour les époxydes anthracénique et phénanthrénique, **68** et **69**, seul l'isomère *trans* est obtenu. Le naphtyl époxyde **70** est obtenu sous forme d'un mélange *cis/trans* (Tableau 29).

Schéma 106

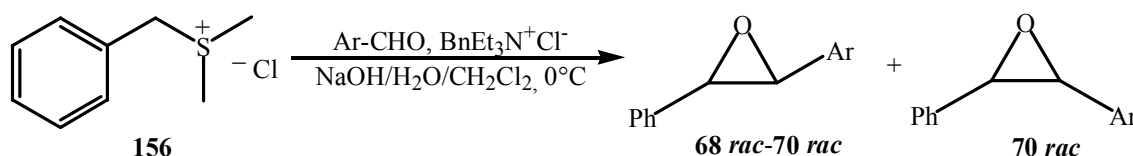
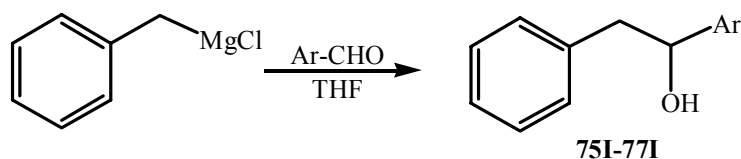


Tableau 29 : Synthèse d'époxydes racémiques **68rac** - **70 rac**

Epoxyde (Ar)	Rdt (%)	<i>trans/cis</i>
68 rac (9-anthryl)	75	100/0
69 rac (9-phénanthryl)	98	100/0
70 rac (1-naphtyl)	78	95/5

2. Préparation d'alcools aromatiques racémiques

Pour confirmer la structure des alcools obtenus par ouverture des époxydes aromatiques **68-rac**, **69-rac** et **70-rac**, il fallait les identifier par comparaison avec les alcools synthétisés par des voies non ambiguës. Les alcools **75I-77I** ont donc été préparés par addition de chlorure de benzylmagnesium sur les aldéhydes correspondants (Schéma 107).

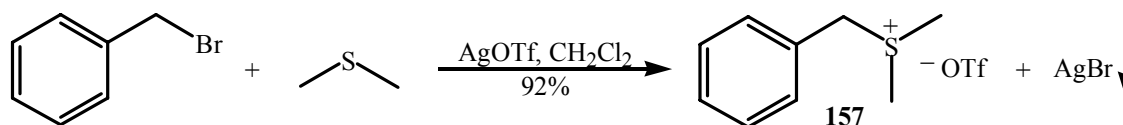
Schéma 107

Les rendements après isolement par chromatographie sur silice sont: 76% pour **75I**, 82% pour **76I** et 79% pour **77I**.

3. Synthèse d'aziridines racémiques

Pour synthétiser des aziridines racémiques nous n'avons pas pu utiliser les mêmes conditions comme pour la synthèse d'époxydes racémiques car les imines s'hydrolysent en milieu aqueux en baissant significativement le rendement. Pour cela nous avons utilisé le sel de sulfonium **157** dans des conditions différentes (non aqueuses) pour la synthèse d'aziridines racémiques **121-128**. La synthèse du sel de sulfonium **157** est réalisée à partir d'un équivalent de bromure de benzyle, de 1,2 équivalents de diméthyle sulfure et d'un équivalent de triflate d'argent dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 108).

Schéma 108



Le sel de sulfonium **157** est obtenu avec 92% de rendement par précipitation dans l'éther anhydre. Il se présente sous forme d'un solide blanc et il est stable à froid.

Les aziridines racémiques **121-rac** à **128-rac** sont alors synthétisées à partir du sel de sulfonium **157** en présence de la base phosphazène EtP₂ dans du dichlorométhane (Schéma 109). Les aziridines obtenues sont isolées par chromatographie sur silice (Tableau 30).

Schéma 109

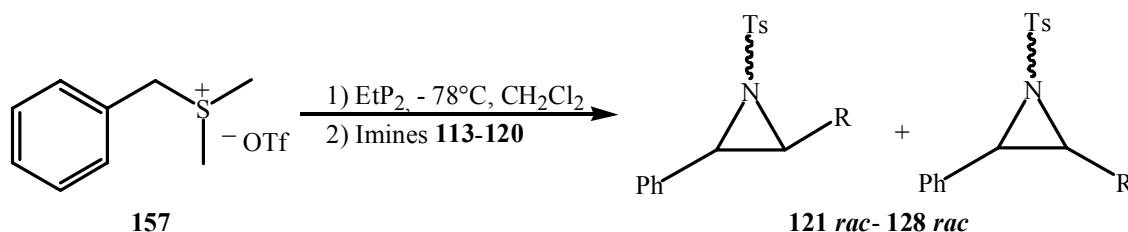


Tableau 30 : Synthèse d'aziridines racémiques **121 rac-128 rac**

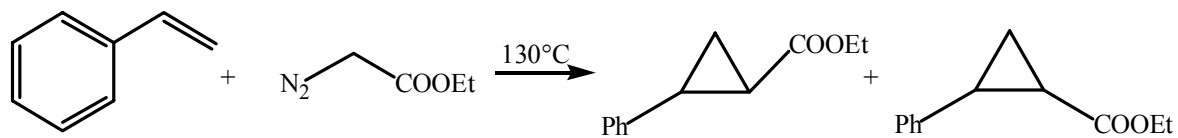
Aziridine	(R)	cis/trans	Rdt (%)
121 rac	9-Anthryl	55/45	76
122 rac	9-Phénanthryl	42/58	87
123 rac	1-Naphtyl	27/73	85
124 rac	<i>t</i> -Butyle	75/25	78
125 rac	Cyclohexyle	50/50	67
126 rac	Phényle	83/17	89
127 rac	<i>p</i> -NO ₂ Phényle	63/37	79
128 rac	<i>p</i> -MeOPhényle	81/19	77

4. Synthèse de cyclopropanes racémiques

Les *cis/trans*-1-carboéthoxy-2-phénylcyclopropanes racémiques nécessaires pour la détermination de pureté énantiomérique par GC chirale sont obtenus par décomposition

thermique du diazoacétate d'éthyle sur le styrène, suivant la procédure décrite dans Organic Synthesis (Schéma 110).^[214]

Schéma 110



Une séparation chromatographique permet ensuite d'isoler les esters cyclopropaniques *cis* et *trans* purs.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse, notre objectif était, dans un premier temps, de tester l'emploi d'ylures de benzyl sulfonium chiral dérivé de l'oxathiane d'ElieI en synthèse des époxydes polyaromatiques disubstitués et des aziridines trisubstituées.

Dans un deuxième temps, nous désirions synthétiser de nouveaux ligands chiraux pour l'application en cyclopropanation catalytique pouvant conduire à des esters cyclopropaniques énantiomériquement enrichis.

Sels de sulfonium et ylures

Dans cette partie nous nous sommes attachés à synthétiser le sel de sulfonium **24** comportant le groupement 9-anthryl, en alkylant l'atome du soufre dans l'oxathiane d'ElieI **1**. Nous avons suivi le protocole habituel de formation des sels de sulfonium en utilisant soit un triflate intermédiaire, soit le triflate d'argent et des iodures. Malheureusement, ces deux voies différentes n'ont pas donnés les résultats attendus malgré nos essais d'optimiser les conditions réactionnelles.

Etant donné les difficultés en synthèse du sel **24**, nous nous sommes alors orientés vers le sel de sulfonium comportant le groupement benzyle **2** stable, facile à synthétiser et à manipuler afin de l'utiliser pour la synthèse d'époxydes et d'aziridines.

Epoxydes diaromatiques

Dans ce chapitre nous synthétisé des (*R,R*)-diarylépoxydes *trans* **68-70** de pureté énantiomérique très élevée (94,6% à 98,7%) à partir de l'oxathiane d'ElieI **1** de configuration (*R,R,R*), et nous avons déterminé la configuration absolue de ces époxydes **68-70** à partir des alcools correspondants (ouverture par LiAlH₄) en utilisation la méthode «CD-exciton-tweezer». Les résultats obtenus montrent que la configuration absolue est (*1R,2R*), en accord avec le modèle d'approche postulé auparavant.

L'ouverture d'époxyde anthracénique **68** par LiBr/amberlyst 15 conduit à l'oléfine *trans* **79** alors que les époxydes phenanthéniques **69** et naphthaléniques **70** donnent les bromhydrines correspondantes **80** et **81** par une ouverture *cis*.

Aziridines disubstituées

Au cours de ce chapitre, nous avons montré comment l'emploi du sel de sulfonium dérivé d'oxathiane d'Elieil **1** et d'une base phosphazène EtP₂ permet d'obtenir des *N*-tosyl aziridines 2,3-disubstituées **121** à **128** avec d'excellents excès énantiomériques (98,7 à 99,9 %).

Nous avons montré que la configuration absolue est (2*R*,3*R*) pour les *trans*-aziridines et (2*S*,3*R*) pour les *cis*-aziridines en utilisant la méthode de Bijvoet dans l'analyse par rayons X. Ces résultats sont en concordance avec notre modèle d'approche proposé.

Nous avons effectué une étude de RMN ¹H dynamique à la température basse qui nous a permis d'estimer la barrière d'inversion pour la *trans*-*N*-tosyl-2-(9-anthryle)-3-phényl aziridine *trans*-**121** de 11,9 kcal/mol.

Cyclopropanation Enantioselective

Dans ce dernier chapitre nous avons montré tout d'abord la synthèse du nouveau ligand chiral (*S*)-**5** comportant un système hétérocyclique élargi par le groupement benzo[h]quinoléique. La grande valeur de son pouvoir rotatoire suggère une conformation hélicoïdale et nous avons pensé qu'une telle structure pouvait conduire à de forte énantioselectivités ce qui ne fut pas le cas. Une étude chiroptique (DC) de ce nouveau ligand chiral (*S*)-**5** a confirmé sa conformation hélicoïdale.

La cyclopropanation catalytique entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle en présence de complexe cuivre(I)-ligand (*S*)-**5** ne donne pas l'augmentation d'énantioselectivité attendue, probablement parce que le groupement benzo[h]quinoléique est stériquement trop exigeant.

Nous avons donc essayé de synthétiser un autre ligand chiral possédant le centre asymétrique situé du même côté que le système 5,6,7,8-tétrahydroquinoléique. Le synthon hétérocyclique est efficacement préparé en employant les conditions de Skraup suivi par l'hydrogénation partielle du système aromatique mais les tentatives de générer l'anion sur le méthyle de la 5,6,7,8-tétrahydroquinoléique **151** ont échoué.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications Générales

Indications générales

Les spectres de Résonances Magnétique Nucléaire ^1H ont été enregistrés à 200, 300, 400 et 600 MHz à l'aide d'appareils BRUKER AC-200, BRUKER 300, VARIAN 300, BRUKER Avance 400 et BRUKER Avance 600. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS (chloroforme à 7,27 ppm et benzène à 7,26 ppm).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^{13}C ont été enregistrés à 50 et 100 MHz à l'aide d'appareils BRUKER AC-200 et BRUKER Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS (chloroforme à 77 ppm).

Les abréviations s, d, t, q, qu, sext et m désignent la multiplicité des signaux, soit respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, sextuplet et multiplet.

Les spectres Infra-Rouge ont été effectués sur les spectrophotomètres PERKIN-ELMER Spectrum one.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 20 °C à l'aide de polarimètres PERKIN-ELMER 241 MC, équipé d'une lampe à onde continue (raie du sodium à 586 nm).

Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope à platine chauffante REICHERT, sans correction de température.

Les microanalyses ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à l'Institut de Chimie de Strasbourg et par le Service de microanalyse de l'Institut Ruđer Bošković de Zagreb.

Les excès énantiomériques des époxydes et aziridines énantiomériquement enrichis ont été déterminés par HPLC Hewlett-Packard et Knauer HPLC pump 64 équipée d'un moniteur Knauer à longueur d'onde variable.

Les excès énantiomériques des esthers éthyliques de cyclopropanes énantiomériquement enrichis ont été déterminés par GC Varian .

Les colonnes HPLC analytiques utilisées sont : Chiralcel OD, Chiralcel OJ, Chiralpak AD, Chiralpak AS (25 cm x 4,6 mm I.D., Daicel, Japon). La colonne GC capillaire analytique utilisée est : Chirasil DEX-CB (50m x 0,25 mm I.D., Chrompak).

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur de la silice 70-230 Mesh (E. MERCK) et de l'oxyde d'aluminium standard (FLUKA).

Le déroulement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (C.C.M.) à l'aide de plaques Kieselgel 60F254 (E. MERCK). Les révélations sont faites par UV et à l'aide d'une solution d'acide phosphomolibdique ou de vaniline-sulfurique dans l'éthanol.

Les solvants ont été séchés avant leur utilisations :

- Le diéther est distillé sur hydrure d'aluminium lithium
- Le tétrahydrofurane est distillé sur sodium en présence de benzophénone
- Le chlorure de méthylène est distillé sur hydrure de calcium
- L'acétone, l'acétonitrile, le diméthylformamide, le méthanol sont séchés sur tamis moléculaire activés 4 Å.

Partie expérimentale

Partie I

Chapitre 1

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : Isomère majoritaire I

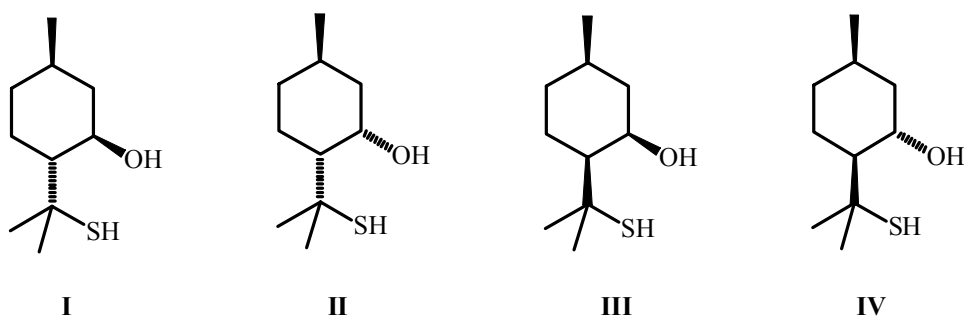
Proton	δ (ppm)	multiplicité
H arom.	7,30	m, 5H
S-CH ₂ -Ph	3,74	s, 2H
H-2 à H-6	2,7-0,9	m, 8H
CH ₃	1,60	s, 3H
	1,38	s, 3H
	0,97	d, 3H ($^3J = 6\text{Hz}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : Isomère minoritaire II

Proton	δ (ppm)	multiplicité
H arom.	7,30	m, 5H
S-CH ₂ -Ph	3,77	s, 2H
H-2 à H-6	2,7-0,9	m, 8H
CH ₃	1,58	s, 3H
	1,40	s, 3H
	0,93	d, 3H ($^3J = 7\text{Hz}$)

2-(Mercapto-1-méthyléthyl)-5-méthylcyclohexan-1-ol (ou 7-thiomenthol)

I, II, III et IV



$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OS}$
 $M = 188,32$

Quantités utilisées

- Sodium (42 g ; 1,8 mol ; 6,2 éq.)
- 7-Thiomenthone (80 g ; 0,29 mol ; 1 éq.)
- Méthanol (18,5 ml ; 0,85 mol ; 2 éq.)

Procédure

Dans un ballon refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et équipé d'un condenseur à carboglace, de l'ammoniac (1000 ml) est condensé. Du sodium (42 g ; 1,8 mol ; 6,2 éq.) coupé en petits morceaux est doucement ajouté. A la solution bleue foncée intense est additionné goutte à goutte, un mélange de 7-thiomenthone (80 g ; 0,29 mol ; 1 éq.), de méthanol (18,5 ml ; 0,58 mol ; 2 éq.) et d'éther anhydre (200 ml). En fin d'addition, la solution est maintenue agitée pendant 30 minutes, puis du méthanol (50 ml) est ajouté avec précaution. Il est très important que la couleur bleue ait disparu au profit d'une couleur jaune terne signifiant la destruction complète du sodium. La température de la solution est ensuite remontée progressivement à la température ambiante pendant une nuit pour permettre à l'ammoniac de s'évaporer. Au solide jaune obtenu est ajouté très doucement de l'eau à 0°C puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 200 ml). Cette phase organique n'est pas conservée. La phase aqueuse est transvasée dans un erlenmeyer contenant de la glace ($\sim 400\text{ g}$) et une solution d'acide chlorhydrique 2M (160 ml). Il convient d'ajouter de l'acide jusqu'à obtention d'une couleur jaune citron. Cette phase est extraite avec de l'éther (4 x 150 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (200 ml) et une solution aqueuse saturée en NaCl (200 ml) puis séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées. Le produit brut analysé par RMN ^1H , montre un mélange de 4 diastéréomères **I**, **II**, **III** et **IV** dans un rapport de 68/17/11/4.

Rendement : 70%

Huile orange très odorant

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : Isomère majoritaire I

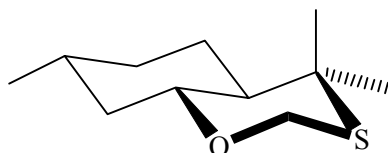
Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH-OH	3,70	td, 1H ($^3J_{aa} = 10\text{ Hz}$, $^3J_{aa} = 10\text{ Hz}$, $^3J_{ae} = 4\text{ Hz}$) ^{a)}
OH	3,07	s large, 1H
CH ₂ et CH	2,02-0,81	m, 8H
CH ₃	1,50	s, 3H
	1,35	s, 3H
	0,85	d, 3H ($^3J = 7,5\text{ Hz}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : Isomères minoritaires I, II, III et IV

Pratiquement tous les signaux de ces isomères minoritaires se superposent avec ceux de l'isomère majoritaire sauf le proton en a de la fonction alcool CH-OH :

Isomère	δ (ppm)	multiplicité
II	4,35	m, 1H
III	3,95	td, 1H ($^3J_{aa} = 10 \text{ Hz}$, $^3J_{ae} = 4 \text{ Hz}$, $^3J_{ae} = 4 \text{ Hz}$) ^{a)}
IV	4,75	m, 1H

^{a)} a=axial, e=équatorial

(+)-(R,R,R)-Hexahydro-4,4,8-triméthyl-4H-1,3-benzoxathiane 1

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OS}$
M=200,3

Quantités utilisées

- 7-Thiomenthol (10 g ; 53 mmol ; 1 éq.)
- Paraformaldéhyde (4,8 g ; 0,16 mol ; 3 éq.)
- Acide *p*-toluènesulfonique (0,3 g ; 1,58 mmol ; 0,03 éq.)

Procédure

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigérant et d'un Dean-Stark sont introduits successivement 7-thiomenthol (10 g ; 53 mmol ; 1 éq.), le paraformaldéhyde (4,8 g ; 0,16 mol ; 3 éq.), l'acide *p*-toluènesulfonique (0,3 g ; 1,58 mmol ; 0,03 éq.) et 200 ml de benzène. La solution est portée à reflux jusqu'à obtention d'un distillat limpide dans le Dean-Stark, habituellement entre 3 et 4 heures. Après évaporation du benzène, une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium (100 ml) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 fois 70 ml) et les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu marron obtenu est distillé sous pression réduite (0,03 mbar) et les fractions entre 80 et 130 °C sont collectées.

Le distillat est ensuite dissout dans du pentane anhydre (2,5 ml par gramme de mélange à cristalliser). Cette solution est portée à -30 °C et ensemencée avec un petit cristal de l'oxathiane pur (on peut le préparer par chromatographie sur gel de silice d'une petite quantité de la fraction 80-115 °C). On laisse cristalliser puis on décante et on lave des cristaux deux fois avec du pentane froid. Les eaux mères sont alors concentrées de moitié puis redissoutes dans le pentane pour un nouveau cycle de cristallisation.

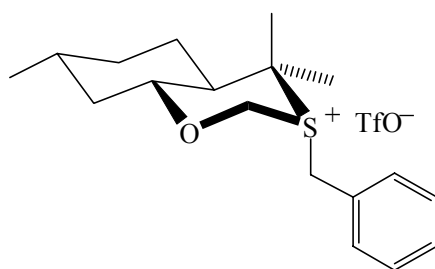
Rendement : 45%

F = 32-35 °C

Cristaux blancs

[α]_D = +12 (c=2,1 ; acétone)**RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :**

Proton	δ (ppm)	multiplicité
H-2	5,03	A d'un AB, 1H ($^2J_{AB}=11$ Hz)
	4,70	B d'un AB, 1H ($^2J_{AB}=11$ Hz)
H-6	3,35	td, 1H ($^3J_{aa}=10$ Hz, $^3J_{aa}=10$ Hz, $^3J_{ae}=4$ Hz)
CH ₂ et CH	2,0-1,4	m, 5H
CH ₃	1,45	s, 3H
	1,20	s, 3H
CH	1,08	q, 1H ($J=11$ Hz)
CH ₃	0,92	d, 3H ($^3J=7,5$ Hz) et m, 2H

Trifluorométhanesulfonate d'hexahydro-4,4,8-triméthyl-3-benzyl-1,3-benzoxathianium 2

C₁₉H₂₇F₃O₄S₂
M = 440,52

Quantités utilisées

- Anhydride trifluorométhanesulfonique (1,6 ml ; 9,51 mmol ; 2 éq.)
- Pyridine (0,8 ml ; 9,84 mmol ; 2 éq.)
- Dichlorométhane (20 ml)
- Alcool benzylique (0,5 ml ; 4,83 mmol ; 1 éq.)
- Oxathiane **1** (1 g ; 4,99 mmol ; 1 éq.)

Procédure

L'anhydride trifluorométhanesulfonique (1,6 ml ; 9,51 mmol ; 2 éq.) est ajouté à une solution de pyridine (0,8 ml ; 9,84 mmol ; 2 éq.) dans du dichlorométhane à -20 °C. Il y a formation instantanée d'un précipité blanc. Après 15 minutes d'agitation, l'alcool benzylique (0,5 ml ; 4,83 mmol ; 1 éq.) est ajouté. L'agitation est poursuivie pendant une heure, puis une solution d'oxathiane **1** (1 g ; 4,99 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane (4 ml) est additionnée. La température de la solution est remontée à -10 °C et l'agitation est maintenue à cette température pendant 4 heures. Le milieu est versé sur de l'eau glacée (100 ml) puis extrait avec du dichlorométhane (5 x 20 ml). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées. Le sel de sulfonium pur est obtenu après trois lavages à l'éther anhydre et un lavage à l'acétate d'éthyle.

Rendement : 65%

F = 136-137 °C

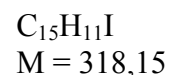
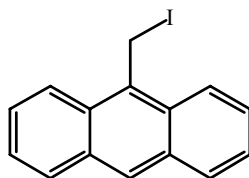
Cristaux blancs

[α]_D = -222 (c=1 ; CHCl₃)**RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :**

Proton	δ (ppm)	multiplicité
H-arom.	7,48	m, 2H
	7,38	m, 2H
H-2	5,60	A d'un AB, 1H (² J _{AB} =12 Hz)
	4,80	B d'un AB, 1H (² J _{AB} =12 Hz)
CH ₂ -benzylique	4,66	s, 2H
H-6	3,80	td, 1H (³ J _{aa} =10 Hz, ³ J _{aa} =10 Hz, ³ J _{ae} =4,5 Hz)
H-5	2,01	m, 1H
CH ₂	1,80	m, 2H
CH ₃	1,74	s, 3H
	1,68	s, 3H
CH ₂ et CH	1,5	m, 2H
	1,30	q, 1H (J=11 Hz)
	1,1	m, 2H
CH ₃	0,95	d, 3H (³ J=6,5 Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) :

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
Cq-arom.	136,6	$\text{S}^+-\text{CH}_2-\text{Ph}$	40,0
CH-arom.	130,1	CH_2	36,0
	129,8		33,5
	126,9		24,0
C-6	78,0	CH	31,0
Cq-(CH_3) ₂	71,0	CH_3	23,5
O- CH_2-S^+	58,0		22,0
C-5	42,8		21,0

9-Iodométhyl-anthracène 26*Quantités utilisées*

- 9-chlorométhyl-anthracène (0,3 g ; 1,32 mmol ; 1 éq)
- Iodure de sodium (6,6 ml, $c = 1$ mol/L dans l'acétone ; 6,6 mmol ; 5 éq)
- Acétone, sur tamis moléculaires (25 mL)

Procédure

Dans un monocol sec de 50 ml à l'abri de la lumière, on prépare une solution de 9-chlorométhyl-anthracène (0,3 g ; 1,32 mmol ; 1 éq) dans 25 mL d'acétone séchée sur tamis moléculaires. De l'iodure de sodium en solution (6,6 ml, $c = 1$ mol/L dans l'acétone ; 6,6 mmol ; 5 éq) est alors ajouté en une seule portion. Il se forme rapidement un précipité fin de couleur blanche. Au bout de 30 minutes à température ambiante, on filtre et on ajoute 50 mL d'eau et 50 mL d'une solution 10% de sulfite de sodium. La phase aqueuse est extraite trois fois par 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées pour donner le 9-iodométhyl-anthracène (0,24 g, 58%) pur sous forme d'un solide jaune.

Note : le traitement est conduit rapidement et en protégeant le produit de la lumière. Dès la fin de celui-ci, le produit est conservé au réfrigérateur puis rapidement utilisé pour la synthèse du sel de sulfonium.

Rendement : 58%

F = 92 °C (décomposition)

Solide jaune

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
H arom.	8,43	dd, 2H ($^3J = 8,5$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz)
	8,40	s, 1H
	8,05	dd, 2H ($^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz)
	7,56	m, 4H
CH ₂	4,07	s, 2H

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) :

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH arom.	124,3	Cq arom.	131,5
	125,0		132,2
	125,7		133,0
	126,2	CH ₂	29,3
	129,4		

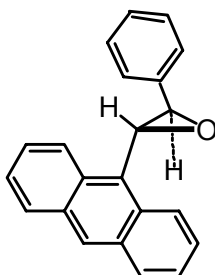
Partie expérimentale

Partie I

Chapitre 2

Méthode générale de synthèse des époxydes diaromatiques 68-70

A une solution de sel de sulfonium **2** (100 mg ; 0,23 mmol) dans le dichlorméthane anhydre (2 ml) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, on ajoute la base phosphazène Et-P₂ (0,08 mL ; 0,23 mmol ; 1 éq) pure au goutte à goutte. Une couleur jaune citron caractéristique de l'ylure apparaît. Après 5 minutes d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, une solution d'aldéhyde correspondant (0,23 mmol ; 1 éq) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml) est ajoutée au goutte à goutte et la réaction est suivie par CCM. Après environ 30 minutes d'agitation, l'eau est ajoutée. Après décantation et extraction avec dichlorométhane (3 fois 5 ml), les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous vide. On obtient le brut de la réaction qui a été analysé par RMN ¹H. Les époxydes purs **68-70** sont obtenus par chromatographie du brut sur gel de silice.

Trans-(1R, 2R)-2-(9-anthryl)-3-phényl époxyde **68**

C₂₂H₁₆O
M = 296,36

Rendement : 47%
Cristaux jaune citron
F = 127-130 °C

R_f = 0,59 (CH₂Cl₂/*n*-hexane 1:1)
[α]_D = -122 (c = 1 ; CHCl₃)
e.e. = 94,6% (HPLC chirale)

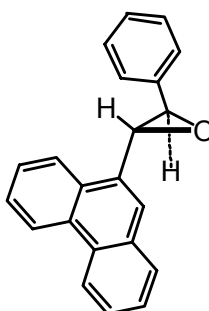
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH-O	4,10	d, 1H (³ J = 2,0 Hz)
CH-O	4,74	d, 1H (³ J = 2,0 Hz)
CH arom.	7,42-7,66	m, 9H
	8,04	dd, 2H (³ J = 7,5 Hz, ⁴ J = 1,5 Hz)
	8,47	s, 1H
	8,51	~d, 2H

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH	60,61	Cq arom.	28,5
	61,3		130,3
CH arom.	125,0		131,3
	125,3		137,2
	126,0		
	126,4		
	128,2		
	128,8		
	129,0		
	129,1		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	89,16	5,44
trouvé	89,06	5,51

Trans-(1R, 2R)-2-(9-phénanthryl)-3-phényl époxyde 69

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}$
 $M = 296,3$

Rendement : 57%

Solide blanc

F = 129-131°C

$R_f = 0,56$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane 1:1)

$[\alpha]_D = +44,4$ ($c = 1$; CHCl_3)

e.e. = 98,7% (HPLC chirale)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

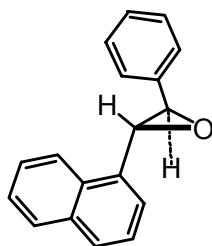
Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH-O	3,92	d, 1H ($^3J = 2,0$ Hz)
	4,53	d, 1H ($^3J = 2,0$ Hz)
CH arom.	7,42-7,53	m, 5H
	7,60-7,74	m, 4H
	7,92	s, 1H
	7,96	dd, 1H ($^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz)

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH arom.	8,03	dd, 1H ($^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz)
	8,71	dd, 1H ($^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz)
	8,78	dd, 1H ($^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz)

 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH	61,8	Cq arom.	130,53
	62,4		130,55
CH arom.	123,0		130,7
	123,4		131,8
	123,7		132,1
	124,0		137,5
	126,1		
	127,1		
	127,3		
	127,35		
	127,37		
	128,9		
129,2			
129,3			

Microanalyse :	% C	% H
calculé	89,16	5,44
trouvé	89,02	5,50

***Trans*-(1*R*, 2*R*)-2-(1-naphtyl)-3-phényl époxyde 70**

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$
 $M = 246,30$

Rendement: 84%
 Solide blanc
 $F = 38-41$ °C

$R_f = 0,67$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane 1:1)
 $[\alpha]_D = -8,6$ ($c = 0,9$; CHCl_3)
 e.e. = 96,2% (HPLC chirale)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

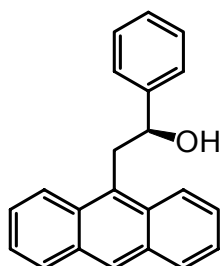
Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH-O	3,92	d, 1H ($^3J = 2,0$ Hz)
	4,56	d, 1H ($^3J = 2,0$ Hz)
CH arom.	7,48	m, 5H
	7,56	m, 3H
	7,67	d, 1H ($^3J = 7,0$ Hz)
	7,88	d, 1H ($^3J = 8,0$ Hz)
	7,95	dd, 1H ($^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz)
	8,03	dd, 1H ($^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz)

 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH	61,3	Cq arom.	131,4
	62,2		133,42
CH arom.	122,2		133,48
	123,1		137,4
	125,76		
CH arom.	125,79		
	126,1		
	126,6		
	128,4		
	128,6		
	128,85		
	128,88		

Méthode générale pour l'ouverture des époxydes 68-70 par LiAlH_4

A une solution de l'époxyde dans l'éther (1 éq) anhydre est ajouté goutte à goutte une solution de LiAlH_4 (2 éq ; 1,0 M dans l'éther). La solution est mise en reflux sous une atmosphère d'argon pendant 24 heures. La réaction est suivie par CCM. Lorsque la réaction est terminée, le traitement classique (x mL H_2O , x mL NaOH 15%, 3x H_2O) est appliqué et le précipité est filtré puis lavé à l'éther. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur silice.

(1S)-2-(9-Anthryl)-1-phényl-éthanol 75II

C₂₂H₁₈O
M = 298,38

Rendement : 66%

Cristaux jaunes

F = 115-117 °C

R_f = 0,65 (CH₂Cl₂)

[α]_D = -2,2 (c = 2,3 ; CHCl₃)

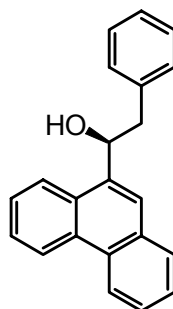
e.e. = 94,2% (HPLC chirale)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	1,84	d, 1H (³ J = 2,5 Hz)
CH ₂	4,05	A d'un ABX, 1H (² J _{AB} = 15 Hz, ³ J _{AX} = 4 Hz)
	3,64	B d'un ABX, 1H (² J _{AB} = 15 Hz, ³ J _{BX} = 9 Hz)
CH-OH	5,21	X d'un ABX, 1H (³ J _{AX} = 4 Hz, ³ J _{BX} = 9 Hz, ³ J _{HCOH} = 2.5 Hz)
CH arom.	7,30-7,55	m, 9H
	8,04	m, 2H
	8,35	d, 2H (³ J = 9.5 Hz)
	8,41	s, 1H

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH	37,9	Cq arom.	130,3
	75,6		130,6
CH arom.	124,6		131,6
	124,9		144,3
	125,6		
	125,8		
	126,7		
	127,6		
	128,5		
	129,2		

(1S)-2-Phényl-1-(9-phénanthryl)-éthanol 76I

C₂₂H₁₈O
M = 298,38

Rendement : 90%

Cristaux blancs

F = 122-123 °C (Lit. F = 121,5-122,5 °C) [227]

R_f = 0.64 (*n*-hexane/CH₂Cl₂ 1:1)

[α]_D = -60,4 (*c* = 2,1 ; CHCl₃)

e.e. = 98,6% (HPLC chirale)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

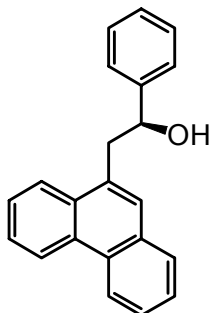
Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	2,18	s, 1H
CH ₂	3,12	A d'un ABX, 1H (² J _{AB} = 14 Hz, ³ J _{AX} = 1 Hz)
	3,42	B d'un ABX, 1H (² J _{AB} = 14 Hz, ³ J _{BX} = 4 Hz)
CH-OH	5,73	X d'un ABX, 1H (³ J _{AX} = 4 Hz, ³ J _{BX} = 9 Hz)
CH arom.	7,37	m, 5H
	7,60-7,76	m, 4H
	7,90-7,96	m, 1H
	8,00	s, 1H
	8,24-8,30	m, 1H
	8,69-8,74	m, 1H
	8,78-8,86	m, 1H

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₂	45,2	Cq arom.	130,5
CH-OH	72,5		131,2
CH arom.	122,9		131,9
	123,9		138,1
	124,0		139,1
	124,3		
	126,7		
	127,09		
	127,12		
	127,19		
	127,2		
	129,1		
129,3			
129,9			

IR (KBr) ν : 3600, 3060, 3010, 2930, 1610, 1500, 1450, 1080, 700 cm^{-1} .

(1S)-2-(9-Phénanthryl)-1-phényl-éthanol 76II



$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}$
M = 298,38

Rendement : 73%

Cristaux blancs

F = 119-122 °C

$R_f = 0.54$ (*n*-hexane/ CH_2Cl_2 1:1)

$[\alpha]_D = -15,4$ ($c = 1,3$; CHCl_3)

e.e. = 98,4% (HPLC chirale)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	2,08	d, 1H ($^3J = 2,5$ Hz)
CH ₂	3,41	A d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{AX} = 4$ Hz)
	3,64	B d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{BX} = 9$ Hz)
CH-OH	5,15	X d'un ABX, 1H ($^3J_{AX} = 4$ Hz, $^3J_{BX} = 9$ Hz, $^3J_{\text{HCOH}} = 2,5$ Hz)
CH arom.	7,28-7,53	m, 5H
	7,56-7,75	m, 5H
	7,81-7,88	m, 1H
	8,16-8,24	m, 1H
	8,66-8,84	m, 2H

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

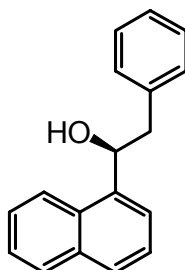
Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₂	44,3	Cq arom.	130,4
CH-OH	74,2		131,4
CH arom.	122,9		131,5
	123,8		132,0
	124,7		132,7
	126,2		144,5
	126,86		
	126,87		
	127,17		
	127,19		

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH arom.	128,2		
	128,7		
	128,9		
	129,0		

IR (KBr) v: 3420, 3373, 3029, 2915, 1495, 1455, 1041, 741, 722, 701 cm^{-1} .

Microanalyse :	% C	% H
calculé	88,56	6,08
trouvé	88,44	6,12

(1S)-2-Phényl-1-(1-naphtyl)-éthanol 77I



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$
M = 248,32

Rendement : 70%
Solide blanc
F = 55-57 °C

$R_f = 0.54$ (pentane/méthyl-*t*-butyl éther 8:2)
 $[\alpha]_D = -39,1$ ($c = 0,8$; CHCl_3)
e.e. = 92,4% (HPLC chirale)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

Proton	δ (ppm)	multiplicité	
OH	2,14	d, 1H ($^3J = 3$ Hz)	
CH2	3,09	A d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{AX} = 9$ Hz)	
	3,32	B d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{BX} = 3,5$ Hz)	
CH-OH	5,70	X d'un ABX, 1H ($^3J_{AX} = 3,5$ Hz, $^3J_{BX} = 9$ Hz, $^3J_{\text{HCOH}} = 3$ Hz)	
CH arom.	7,33	m, 5H	
	7,54	m, 3H	
	7,70	d, 1H ($^3J = 7$ Hz)	
	7,83	d, 1H ($^3J = 8$ Hz)	
	7,93	dd, 1H ($^3J = 7$ Hz, $^4J = 2$ Hz)	
	8,19		d, 1H ($^3J = 8$ Hz)

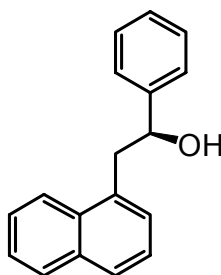
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_2	45,1	Cq arom.	130,3
CH-OH	72,1		133,9
CH arom.	123,0		138,5
	123,1		138,6
	125,5		
	125,6		
	126,1		
	126,7		
	128,1		
	128,6		
	129,1		
	129,5		

IR (KBr) ν : 3293, 2926, 1452, 1061, 796, 776, 729, 698 cm^{-1} .

Microanalyse (mélange de 8I+8II):	% C	% H
calculé	87,06	6,49
trouvé	86,99	6,56

(1S)-2-(1-Naphtyl)-1-phényl-éthanol 77II



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$
M = 248,32

Rendement : 50%
Cristaux blancs
F = 78-80 °C

$R_f = 0,46$ (pentane/méthyl-*t*-butyl éther 8:2)
 $[\alpha]_D = +22,7$ ($c = 1,35$; CHCl_3)
e.e. = 96,8% (HPLC chirale)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	2,00	s, 1H
CH_2	3,42	A d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{AX} = 9$ Hz)
	3,32	B d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{BX} = 4$ Hz)
CH-OH	5,08	X d'un ABX, 1H ($^3J_{AX} = 9$ Hz, $^3J_{BX} = 4$ Hz)

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH arom.	7,34	m, 3H
	7,44	m, 4H
	7,55	m, 2H
	7,80	d, 1H ($J = 8$ Hz)
	7,90	dd, 1H ($J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz)
	8,15	d, 1H ($J = 8$ Hz)

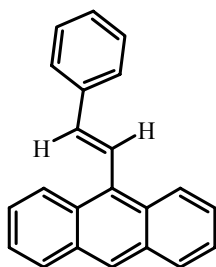
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_2	43,8	Cq arom.	132,6
CH-OH	74,8		134,5
CH arom.	124,2		134,6
	125,9		144,5
	126,1		
	126,3		
	126,5		
	128,0		
	128,1		
	128,3		
	128,9		
	129,4		

IR (KBr) ν : 3324, 3243, 2924, 1451, 1202, 1058, 790, 696 cm^{-1} .

Méthode générale pour l'ouverture des époxydes 68-70 par Amberlyst-15

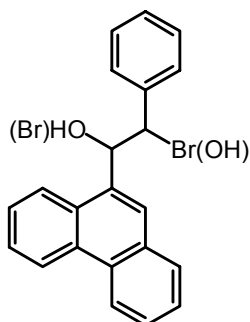
Dans un ballon monocol muni d'un barreau aimanté sont introduits successivement l'époxyde racémique (0,5 mmol), le bromure de lithium (1 mmol), l'amberlyst-15 (220 mg) et 15 mL d'acétonitrile. La réaction est suivie par CCM et RMN ^1H et au bout de trois heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et concentré. Le résidu est dissout dans l'éther, lavé avec d'eau, séché sur Na_2SO_4 et concentré.

Trans-9-Styryl-anthracène 79

$C_{22}H_{16}$
 $M = 280,36$

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH	6,91	d, 1H ($^3J=16$ Hz)
	7,83	d, 1H ($^3J=16$ Hz)
CH arom.	7,40	m, 1H
	7,50	m, 5H
	7,62	m, 2H
	7,69	d, 2H ($^3J=7$ Hz)
	8,37	d, 2H ($^3J=7$ Hz)
	8,61	d, 2H ($^3J=7$ Hz)

2-Bromo-1-(9-phénanthryl)-2-phényl-éthanol et 2-bromo-2-(9-phénanthryl)-1-phényl-éthanol en mélange 80

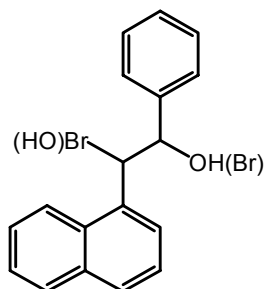
Conversion : 100%

$C_{22}H_{17}BrO$
 $M = 377,27$

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	3,05	s large, 1H
CHBr	5,51	s large, 1H
CHOH	6,12	s large, 1H
CH arom.	7,15	s large, 2H
	7,35	m, 2H
	7,65	m, 4H
	7,90-8,20	m, 4H
	8,65	m, 2H

2-Bromo-1-(1-naphtyl)-2-phényl-éthanol et 2-bromo-2-(1-naphtyl)-1-phényl-éthanol en mélange 81



Conversion: 100%

$C_{18}H_{15}BrO$
M = 327,22

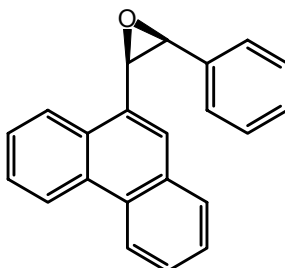
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2 isomères principaux

Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	3,32	s large, 1H
CHBr	5,45	s large, 1H
CHOH	6,08	s large, 1H
CH (Ph)	7,15	m, 5H
CH (Naph.)	7,50	m, 4H
CH (Naph.)	7,80	m, 3H

Méthode générale pour la réduction des bromohydrines 80 et 81

Dans un ballon monocol muni d'un barreau aimanté sont introduits successivement la bromohydrine (0,8 mmol), le hydrure de sodium (25 mg ; 1 mmol), et 5 mL de THF. La réaction est suivie par CCM et RMN 1H et au bout d'une heure d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est filtré et concentré. Le résidu est dissout dans l'éther, lavé avec d'eau, séché sur Na_2SO_4 et concentré.

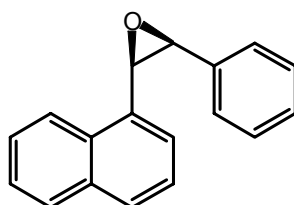
Cis-2-(9-phénanthryl)-3-phényl époxyde et *trans*-2-(9-phénanthryl)-3-phényl époxyde (83/17) en mélange du brut réactionnel *cis*-69



$C_{22}H_{16}O$
M = 296,36

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH	3,94	d, 1H, $^3J = 2,0$ Hz, <i>trans</i> 17%)
	4,53	dd, 1H, $^3J = 2,0$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, <i>trans</i> 17%),
	4,66	d, 1H, $^3J = 4,5$ Hz, <i>cis</i> , 83%),
	4,83	dd, 1H, $^3J = 4,5$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, <i>cis</i> 83%),
CH arom.	7,03	m, 3H, <i>cis</i> et <i>trans</i> couverts
	7,24	m, 3H, <i>cis</i> et <i>trans</i> couverts
	7,47-8,16	m, 6H, <i>cis</i> et <i>trans</i> couverts

***Cis*-2-(1-Naphtyl)-3-phényl époxyde *cis*-70**

Conversion : 100%

 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$
 $M = 246,30$
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH	4,60	d, 1H, ($^3J = 4,0$ Hz)
	4,83	d, 1H ($^3J = 4,0$ Hz)
CH arom.	7,07	m, 3H
	7,17	m, 2H
	7,37	dd, 1H ($^3J = 8,0$ Hz, $^3J = 6,0$ Hz)
	7,49	m, 3H
	7,70	d large, 1H ($^3J = 8,0$ Hz)
	7,79	d large 1H, ($^3J = 8,0$ Hz)
	8,07	d, 1H ($^3J = 8,0$ Hz)

Partie expérimentale

Partie I

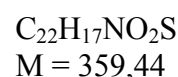
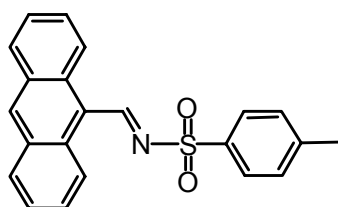
Chapitre 3

Méthode générale pour la préparation des iminés 113-115 et 118-120

Dans un ballon monocol de 100 mL muni d'un barreau aimanté on ajoute successivement le *p*-toluènesulfonamide (418 mg ; 2,45 mmol ; 1 éq), le triéthylamine (1,38 mL ; 9,8 mmol ; 4 éq), l'aldéhyde correspondant (1 éq) et 20 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est refroidie à 0°C et le tétrachlorure de titane (1,23 mL d'une solution 1M dans CH₂Cl₂ ; 0,5 éq) est ajouté goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on filtre et on évapore le solvant. Le résidu est puis redissout dans du toluène (50 mL) pour éliminer le hydrochlorure de triéthylamine, filtré et concentré pour donner l'imine brut. Après recristallisation dans l'acétone on obtient les imines pur.

Méthode générale pour la préparation des imines 116 et 117

Dans un ballon monocol de 100 mL muni d'un barreau aimanté on ajoute successivement le *p*-toluènesulfonamide (1,03 g ; 6,02 mmol ; 1 éq), le *p*-toluènesulfinate de sodium (1,18 g ; 6,62 mmol ; 1,1 éq) et 30 mL d'acide formique 50%. On ajoute alors l'aldéhyde correspondant (6,02 mmol ; 1 éq) goutte à goutte. Il se forme lentement un précipité fin de couleur blanc. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on filtre et on lave à l'eau et à l'éther, puis on sèche à la pompe. Le résidu est alors transféré dans un ballon contenant le THF anhydre (50 mL) et le carbonate de potassium (2,4 g ; 17,3 mmol ; 3 éq). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on filtre et on évapore le solvant. Les imines sont obtenus sous forme d'une huile incolore qui cristallise au froid. Après recristallisation dans l'acétone on obtient les imines purs.

(E)-9-Anthryl-*N*-tosyl aldimine 113

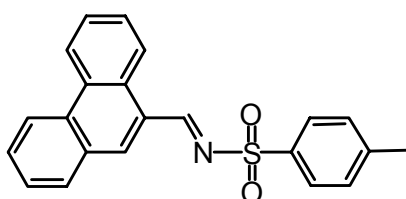
Rendement: 83%
Solide orange
F = 206-208 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	10,45	s, 1H
CH arom.	8,96	d, 2H (³ J = 9 Hz)
	8,70	s, 1H
	8,04	t, 4H (³ J = 8 Hz)
	7,68	td, 2H (³ J = 7 Hz, ⁴ J = 1,5 Hz)
	7,56	t, 2H (³ J = 7 Hz)
	7,38	d, 2H (³ J = 8 Hz)
CH ₃	2,45	s, 3H

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) :

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	168,2	CH arom.	136,5
Cq arom.	144,5		129,9
	135,8		129,6
	133,1		129,5
	131,1		128,1
	121,2		125,9
	CH ₃	21,7	

(E)-9-Phénanthryl-N-tosyl aldimine 114

C₂₂H₁₇NO₂S
M = 359,44

Rendement: 55%
Cristaux jaune pâle
F = 168-169 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	9,60	s, 1H
CH arom.	9,13	m, 1H
	8,70	m, 2H
	8,44	s, 1H

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

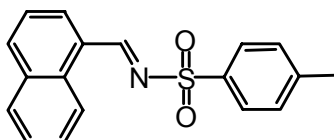
Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH arom.	7,99	m, 3H
	7,68	m, 4H
	7,38	d, 2H, ($^3J = 8$ Hz)
CH_3	2,45	s, 3H

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) :

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	170,9	CH arom.	139,9
Cq arom.	145,0		131,05
	136,0		130,9
	133,6		130,3
	131,04		128,49
	130,4		128,47
	129,3		128,0
CH_3	22,1		127,8
			127,0
			125,9
			123,5
			123,3

IR (KBr) $\nu = 1571, 1291, 1156 \text{ cm}^{-1}$

Microanalyse :	% C	% H
calculé	73,51	4,77
trouvé	73,41	4,83

(E)-1-Naphtyl-N-tosyl aldimine 115

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 309,38$

Rendement : 78%
 Cristaux jaunes
 $F = 134-135 \text{ }^\circ\text{C}$

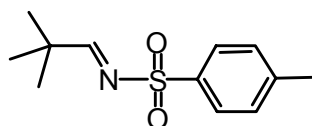
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	9,61	s, 1H
CH arom.	8,99	d, 1H ($^3J = 8,5$ Hz)
	8,14	td, 2H ($^3J = 7$ Hz, $^4J = 1$ Hz)
	7,93	m, 3H
	7,75-7,54	m, 3H
	7,35	d, 2H ($^3J = 8,5$ Hz)
CH ₃	2,44	s, 3H

 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	170,2	CH arom.	136,5
Cq arom.	144,9		135,5
	135,9		130,3
	134,2		129,5
	132,2		129,3
	128,1		128,5
	128,1		128,5
CH ₃	22,0		127,4
			125,5
			124,7
			124,7

IR (KBr) $\nu = 1597, 1570, 1320, 1158, 1089, 772, 562 \text{ cm}^{-1}$

(E)-tert-Butyl-N-tosyl aldimine 116

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 239,33$

Rendement: 85%

Solide blanc

F = 84-86 °C

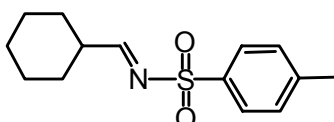
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	8,44	s, 1H
CH arom.	7,80	d, 2H (³ J = 8,0 Hz)
	7,33	d, 2H (³ J = 8,0 Hz)
C(CH ₃) ₃	1,13	s, 9H
CH ₃	2,44	s, 3H

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	183,9	Cq arom.	129,8
Cq arom.	144,6		128,0
	134,9		
Cq (t-Bu)	37,9		
C(CH ₃) ₃	25,9		
CH ₃	21,6		

IR (KBr) $\nu = 1630, 1595, 1318, 1158, 1089, 801, 751, 669 \text{ cm}^{-1}$

(E)-Cyclohexyl-N-tosyl aldimine 117

C₁₄H₁₉NO₂S
M = 265,37

Rendement: 76%

Solide blanc

F = 96-98 °C

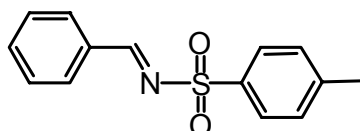
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	8,49	d, 1H (3J = 4,5 Hz)
CH arom.	7,81	d, 2H (3J = 8,0 Hz)
	7,34	d, 2H (3J = 8,0 Hz)
CH ₃	2,33	s, 3H
CH ₂ +CH	1,78	m, 5H
	1,29	m 6H

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	180,7	CH	43,5
Cq arom.	144,6	CH ₂	28,3
	134,7		25,6
CH arom.	129,5		25,0
	127,9	CH ₃	21,5

IR (KBr) $\nu = 1628, 1314, 1287, 1164, 1088, 781, 674 \text{ cm}^{-1}$

(E)-Phényl-N-tosyl aldimine 118

C₁₄H₁₃NO₂S
M = 259,32

Rendement: 50%

Solide blanc

F = 103-105 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

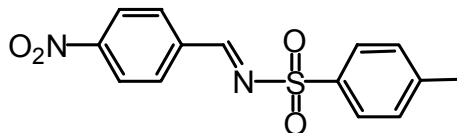
Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	9,03	s, 1H
CH arom.	7,91	m, 4H
	7,62	m, 1H
	7,51	d, 2H (³ J = 8,0 Hz)
	7,35	d, 2H (³ J = 8,0 Hz)
CH ₃	2,44	s, 3H

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	48,2	Cq arom.	144,3
CH arom.	130,4		135,3
	129,8		133,3
	128,6	CH ₃	21,6
	128,0		
	127,4		

IR (KBr) $\nu = 1598, 1575, 1451, 1322, 1159, 1088, 783, 673, 539 \text{ cm}^{-1}$

(E)-p-Nitro-phényl-N-tosyl aldimine 119



$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
 $M = 304,32$

Rendement : 17%

Solide jaune

F = 295-297 °C

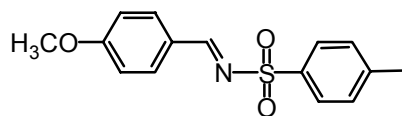
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	9,11	s, 1H
CH arom.	8,34	d, 2H ($^3J = 8,5 \text{ Hz}$)
	8,11	d, 2H ($^3J = 8,5 \text{ Hz}$)
	7,91	d, 2H ($^3J = 8,0 \text{ Hz}$)
	7,38	d, 2H ($^3J = 8,0 \text{ Hz}$)
CH ₃	2,46	s, 3H

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	167,3	CH arom.	131,9
Cq arom.	151,2		130,0
	145,4		128,4
	137,5		124,2
	134,1	CH ₃	21,7

IR (KBr) $\nu = 1594, 1523, 1347, 1320, 1159, 1089, 841, 782 \text{ cm}^{-1}$

(E)-p-Méthoxy-phényl-N-tosyl aldimine 120

$C_{14}H_{12}N_2O_4S$
 $M = 304,32$

Rendement : 74%

Solide jaune

F = 117-119 °C

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
HC=N	8,92	s, 1H
CH arom.	7,86	d, 4H ($^3J = 8,5$ Hz)
	7,31	d, 2H ($^3J = 8,0$ Hz)
	6,95	d, 2H ($^3J = 8,0$ Hz)
OCH ₃	3,86	s, 3H
CH ₃	2,41	s, 3H

 ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

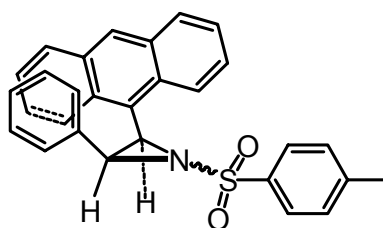
Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
C=N	169,2	CH arom.	133,7
Cq arom.	165,3		129,7
	144,3		127,9
	125,2		114,7
OCH ₃	55,7		
CH ₃	21,6		

IR (KBr) $\nu = 1593, 1556, 1259, 1155, 1023, 799, 760, 669$ cm^{-1}

Méthode générale de synthèse des aziridines 121-128

A une solution de sel de sulfonium **2** (100 mg ; 0,23 mmol ; 1 éq) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, on ajoute la base phosphazène Et-P₂ (0,08 mL ; 0,23 mmol ; 1 éq) pure au goutte à goutte. Une couleur jaune citron caractéristique de l'ylure apparaît. Après 5 minutes d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, une solution d'imine correspondant (0,23 mmol ; 1 éq) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml) est ajoutée au goutte à goutte et la réaction est suivie par CCM. Après environ 30 minutes d'agitation, l'eau est ajoutée. Après décantation et extraction avec dichlorométhane (3 fois 5 ml), les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous vide. On obtient le brut de la réaction qui a été analysé par RMN ¹H. Les aziridines purs **121-128** sont obtenues par chromatographie du brut sur gel de silice.

Cis-(2*R*, 3*S*)-1-*N*-tosyl-2-(9-anthryl)-3-phényl aziridine *cis*-121



C₂₉H₂₃NO₂S
M = 449,56

Rendement: 54%

Huile orange très visqueuse

R_f = 0,31 (*n*-hexane/CH₂Cl₂/methyl-*t*-butyl ether 8:1:1)

[α]_D = +4 (*c* = 0,75 ; CHCl₃)

e.e. = 99,9% (HPLC chirale)

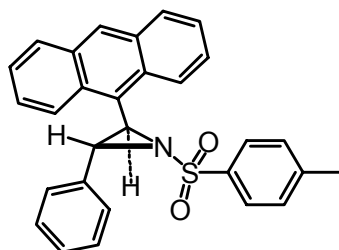
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃	2,43	s, 3H
CH-N	4,48	d, 1H (³ J = 7 Hz)
	5,10	d, 1H (³ J = 7 Hz)
CH arom.	6,75	m, 5H
	7,31	m, 6H
	7,86	m, 2H
	8,07	~d, 2H
	8,28	s, 1H
	8,61	bs, 2H

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	21,7	Cq arom.	122,2
CH	46,0		124,6
	47,0		130,9
CH arom.	124,8		132,1
	125,7		134,8
	127,16		145,0
	127,23		
	127,6		
	128,2		
	128,3		
	128,8		
	130,0 (2 x CH arom.)		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	77,48	5,16
trouvé	77,38	5,21

***Trans*-(2*R*, 3*R*)-1-*N*-tosyl-2-(9-anthryl)-3-phényl aziridine *trans*-121**

$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 449,56$

Rendement: 34%

Huile orange très visqueuse

$R_f=0.24$ (*n*-hexane/ CH_2Cl_2 /methyl-*t*-butyl ether 8:1:1)

$[\alpha]_D = +66$ ($c = 0,4$; CHCl_3)

e.e. = 99,1% (HPLC chirale)

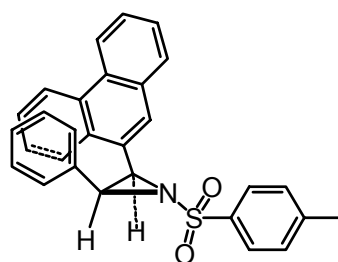
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_3	2,34	s, 1H
CH-N	4,39	d, 1H ($^3J = 5$ Hz)
	5,18	d, 1H ($^3J = 5$ Hz)
CH arom.	7,03	d, 2H ($^2J = 8$ Hz)
	7,34	d, 1H ($^2J = 8$ Hz)

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH arom.	7,37-7,50	m, 7H
	7,62	m, 2H
	8,01	d, 2H ($^2J = 9$ Hz)
	8,40	d, 2H ($^2J = 9$ Hz)
	8,49	s, 1H

 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	21,9	Cq arom.	124,8
CH	48,8		131,6
	50,5		133,2
			136,1
CH arom.	125,1		144,2
	125,4		
	126,5		
	128,4		
	129,1		
	129,32		
	129,37		
	129,41		
	129,48		
	130,0		
	131,2		

***Cis*-(2*R*, 3*S*)-1-*N*-tosyl-2-(9-phénanthryl)-3-phényl aziridine *cis*-122**

$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 449,56$

Rendement: 48%
 Solide jaune
 $F = 76-78$ °C

$R_f = 0,26$ (*n*-hexane/ CH_2Cl_2 /methyl-*t*-butyl ether 8:1:1)
 $[\alpha]_D = +29$ ($c = 0,98$; CHCl_3)
 e.e. = 99,7% (HPLC chirale)

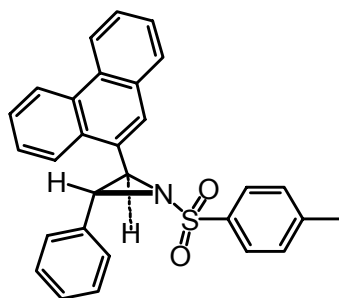
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_3	2,44	s, 3H
CH-N	4,54	d, 1H ($^3J = 7$ Hz)
	4,71	dd, 1H ($^3J = 7$ Hz, $^4J = 1$ Hz)
CH arom.	6,94	m, 3H
	7,15	m, 2H
	7,39	d, 2H ($^3J = 8$ Hz)
	7,58	m, 4H
	7,69	s, 1H
	7,76	dd, 1H ($^3J = 7$ Hz, $^4J = 2$ Hz)
	8,09	m, 3H
	8,53	d, 1H ($^3J = 8$ Hz)
	8,58	m, 1H

 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	21,7	Cq arom.	126,2
CH	47,2		130,0
	47,7		130,1 (2 x Cq arom.)
CH arom.	122,4		131,0
	123,1		132,0
	123,6		134,9
	126,6		145,0
	126,7		
	126,8		
	126,9		
	127,3		
	127,4		
	127,79		
	127,82		
	128,2		
	128,8		
	129,9		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	77,48	5,16
trouvé	77,33	5,23

Trans-(2R, 3R)-1-N-tosyl-2-(9-phénanthryl)-3-phényl aziridine trans-122

C₂₉H₂₃NO₂S
M = 449,56

Rendement: 12%

Solide jaune

F = 62-65 °C

R_f = 0,17 (*n*-hexane/CH₂Cl₂ /methyl *t*-butyl ether 8:1:1)

[α]_D = +40 (*c* = 0,6 ; CHCl₃)

e.e. = 99,9% (HPLC chirale)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

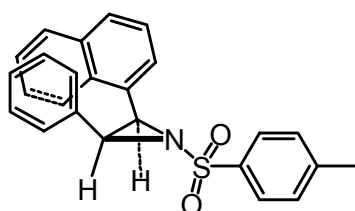
Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃	2,32	s, 3H
CH-N	4,38	d, 1H (³ J = 5 Hz)
	4,80	dd, 1H (³ J = 5 Hz, ⁴ J = 1 Hz)
CH arom.	7,07	d, 2H (² J = 8 Hz)
	7,45	m, 3H
	7,52	d, 2H (² J = 8 Hz)
	7,55-7,73	m, 7H
	7,79	dd, (³ J = 8 Hz, ⁴ J = 1 Hz)
	8,14	dd, 1H (² J = 8 Hz)
	8,68	d, 1H (² J = 8 Hz)
	8,73	d, 1H (² J = 8 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₃	21,9	Cq arom.	128,1
CH	49,42		130,7
	49,57		130,9
CH arom.	122,9		131,3
	123,5		131,4
	124,9		133,4
	127,2		136,5
	127,29		144,5
	127,30		

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH arom.	127,4		
	127,7		
	128,3		
	128,99		
	129,1		
	129,3		
	129,4		
	129,6		

***Cis*-(2*R*, 3*S*)-1-*N*-tosyl-2-(1-naphtyl)-3-phényl aziridine *cis*-123**



$C_{25}H_{21}NO_2S$
 $M = 399,50$

Rendement: 19%

Cristaux incolores

F = 60-62 °C

$R_f = 0,40$ (CH_2Cl_2/n -hexane 7:3)

$[\alpha]_D = +169$ ($c = 0,85$; $CHCl_3$)

e.e. = 99,9 (HPLC chirale)

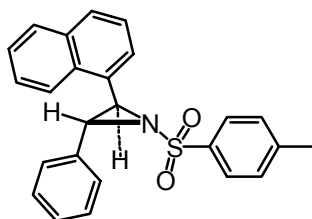
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_3	2,43	s, 3H
CH-N	4,46	d, 1H ($^3J = 7$ Hz)
	4,68	d, 1H ($^3J = 7$ Hz)
CH arom.	6,95	m, 3H
	7,04	m, 2H
	7,25	t, 1H ($^3J = 8$ Hz)
	7,36	m, 3H
	7,40	td, 1H ($^3J = 8$ Hz, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz)
	7,44	td, 1H ($^3J = 8$ Hz, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz)
	7,63	d, 1H ($^3J = 8$ Hz)
	7,72	d, 1H ($^3J = 8$ Hz)
	8,01	m, 3H

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	21,6	Cq arom.	131,1
CH	46,8		131,86 (2 x Cq arom.)
	47,3		132,9
CH arom.	122,7		134,8
	124,8		144,7
	125,7		
	126,0		
	126,2		
	127,2		
	127,6 (2 x CH arom.)		
	128,0		
	128,1		
	128,4		
	129,8		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	75,16	5,30
trouvé	75,09	5,38

Trans-(2*R*, 3*R*)-1-*N*-tosyl-2-(1-naphtyl)-3-phényl aziridine *trans*-123

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 399,50$

Rendement : 43%

Cristaux incolores

F = 89-92 °C

 $R_f = 0,29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane 7:3) $[\alpha]_D = +106$ ($c = 1,9$; CHCl_3)

e.e. = 99,9% (HPLC chirale)

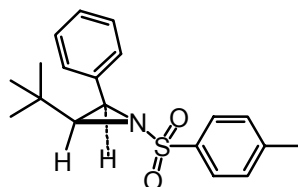
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_3	2,34	s, 3H
CH-N	4,34	d, 1H ($^3J = 5$ Hz)
	4,76	d, 1H ($^3J = 5$ Hz)
CH arom.	7,07	d, 2H ($^3J = 8$ Hz)

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH arom.	7,31-7,61	m, 11H
	7,84	bt, 2H ($^3J = 7,5$ Hz)
	8,01	d, 1H ($^3J = 8$ Hz)

 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	21,4	C_q arom.	128,9
CH	48,6		132,3
	49,0		132,9
CH arom.	123,4		133,2
	125,1		136,1
	125,5		143,9
	125,8		
	126,4		
	127,7		
	128,3		
	128,4 (2 x CH arom.)		
	128,5		
	128,7		
129,1			

***Cis*-(2*R*, 3*S*)-1-*N*-tosyl-2-*tert*-butyl-3-phényl aziridine *cis*-124**

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 329,46$

Rendement : 70%
 Cristaux incolores
 $F = 93-95$ °C

$R_f = 0,36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane 8:2)
 $[\alpha]_D = -270$ ($c = 2,0$; CHCl_3)
 $e.e. = 98,7$ (HPLC chirale)

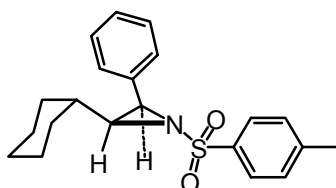
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0,68	s, 9H
CH_3	2,46	s, 3H
CH-N	2,79	d, 1H ($^3J = 7,5$ Hz)
	3,94	d, 1H ($^3J = 7,5$ Hz)
	7,24	m, 5H
	7,36	d, 2H ($^3J = 8$ Hz)
	7,93	d, 2H ($^3J = 8$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	22,1	Cq arom.	134,2
CH_3 (<i>t</i> -Bu)	27,9		135,4
Cq (<i>t</i> -Bu)	32,3		144,9
CH	46,4		
	54,7		
CH arom.	127,8		
	128,1		
	128,5		
	128,7		
	130,1		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	69,27	7,04
trouvé	69,15	7,12

***Cis*-(2*R*, 3*S*)-1-*N*-tosyl-2-cyclohexyl-3-phényl aziridine *cis*-125**

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 329,46$

Rendement : 55%
 Cristaux incolores
 $F = 106-107\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0,36$ (*n*-hexane/ Et_2O 8:2)
 $[\alpha]_D = -93$ ($c = 1$; CHCl_3)
 e.e. = 99,9% (HPLC chirale)

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_2	0,75-1,16	m, 7H
CH	1,31	m, 1H
CH_2	1,53	m, 3H
CH_3	2,44	s, 3H
CH-N	2,78	dd, 1H ($^3J = 9$ Hz, $^3J = 7$ Hz)
	3,98	d, 1H ($^3J = 7$ Hz)
CH arom.	7,27	m, 5H
	7,33	d, 2H ($^3J = 8$ Hz)
	7,89	d, 2H ($^3J = 8$ Hz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

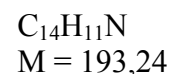
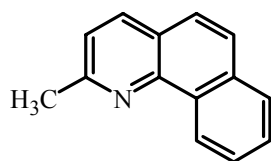
Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	21,7	CH arom.	127,4
CH_2	25,13		127,7
	25,21		128,1
	25,95		128,2
	29,8		129,6
	30,1	Cq arom.	133,1
CH	34,6		135,2
CH-N	45,9		144,4
	51,3		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	70,95	7,09
trouvé	70,84	7,15

Partie expérimentale

Partie II

Chapitre 1

2-Méthyl-benzo[h]quinoléine 145*Quantités utilisées*

- benzo[h]quinoléine **143** (0,5 g ; 2,79 mmol ; 1 éq)
- méthyl-lithium (3,5 mL 1,6 M/Et₂O ; 5,58 mmol ; 2 éq)
- Iode (2,1 g ; 8,37 mmol ; 3 éq)
- THF anhydre (50 mL)

Procédure

A une solution de benzo[h]quinoléine **143** (0,5 g ; 2,79 mmol ; 1 éq) dans le THF (50 mL), est ajouté le méthyl-lithium (3,5 mL 1,6 M/Et₂O ; 5,58 mmol ; 2 éq) au goutte à goutte à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solution est agitée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, la solution est encore agitée pendant la nuit. Elle est ensuite refroidie à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et l'iode (2,1 g ; 8,37 mmol ; 3 éq) est ajouté en un seul coup. La solution est agitée 30 minutes à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant d'être versée sur 100 mL d'une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium et la phase aqueuse est puis extraite 3 fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées par 50 mL d'une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silica-gel (*n*-hexane/CH₂Cl₂ 1:1) donnant le produit pur (442 mg ; 85%) sous forme d'un solide jaune pâle.

Rendement : 85%
Solide jaune pâle
F = 32-34 °C

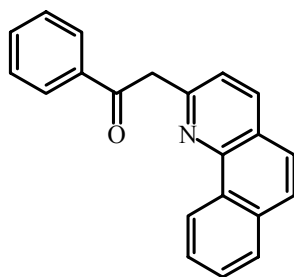
$R_f = 0,53$ (*n*-hexane/CH₂Cl₂ 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃	2,87	s, 3H
CH arom.	7,40	d, 1H ($^3J = 8\text{ Hz}$)
	7,72	m, 4H
	7,91	d, 1H ($^3J = 7,5\text{ Hz}$)
	8,06	d, 1H ($^3J = 8\text{ Hz}$)
	9,38	d, 1H ($^3J = 8\text{ Hz}$)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₃	25,3	Cq arom.	124,0
CH arom.	122,0		131,1
	124,2		133,5
	125,0		145,7
	126,5		157,5
	126,6		
	127,5		
	127,7		
	135,7		

2-(2'-Benzo[h]quinoline)acétofenone 146

C₂₁H₁₅NO
M = 297,35

Quantités utilisées

- 2-méthyle-benzo[h]quinoléine **145** (0,4 g ; 2,1 mmol ; 1 éq)
- Benzoate d'méthyle (0,24 mL ; 1,9 mmol ; 0,9 éq)
- Phényl-lithium (1,8 mL 1,8 M/Et₂O ; 3,2 mmol ; 1,5 éq)
- Ether anhydre (20 mL)

Procédure

A une solution de 2-méthyle-benzo[h]quinoléine **145** (0,4 g ; 2,1 mmol ; 1 éq) dans l'éther anhydre (20 mL) à température ambiante est ajouté au goutte à goutte une solution du phényl-lithium (1,8 mL 1,8 M/Et₂O ; 3,2 mmol ; 1,5 éq). La solution jaune est chauffée à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur la solution d'HCl (150 mL, 6M), elle est ensuite extraite 3 fois 50 mL d'HCl (6M). La phase aqueuse est alors rendue basique par ajout d'une solution saturée de Na₂CO₃ et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées, filtrées et cocentrées pour donner la cétone (393 mg ; 63%) sous forme d'un solide jaune foncé.

Rendement : 63%
 Solide jaune foncé
 F = 123-125 °C

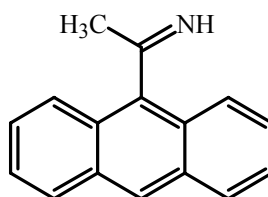
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₂	3,76	s, 2H
CH arom.	7,18	t, 1H (³ J = 7,5 Hz)
	7,28	d, 1H (³ J = 8 Hz)
	7,36	d, 1H (³ J = 8,5 Hz)
	7,58	d, 2H (³ J = 8,5 Hz)
	7,67	m, 6H
	7,78	t, 2H (³ J = 8 Hz)
	9,16	d, 1H (³ J = 7,5 Hz)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₂	49,3	Cq arom.	124,3
C=O	158,0		130,4
CH arom.	123,8		133,4
	124,2		135,8
	124,8		144,5
	125,3		146,8
	126,2		
	126,7		
	126,9		
	127,6		
	127,7 (2 x CH arom.)		
	127,9		

Microanalyse :	% C	% H
calculé	84,82	5,08
trouvé	85,02	4,97

Synthèse de (S)-(-)-1-(9-Anthryl)éthylamine 147**1-(9-Anthryl)étanimine**

$C_{16}H_{13}N$
 $M = 219,28$

Quantités utilisées

- 9-Cyano-anthracène (250 mg ; 1,23 mmol ; 1,0 éq)
- Iodure de méthyle (0,34 mL ; 5,41 mmol ; 4,4 éq)
- Magnésium (120 mL ; 4,92 mmol ; 4,0 éq)
- Toluène (15 mL)
- Ether anhydre (5 mL)

Procédure

A une solution d'iodure de méthyle magnésium (4,92 mmol ; 4,0 éq), préparée selon la technique habituelle, on ajoute le 9-cyano-anthracène (250 mg ; 1,23 mmol ; 1,0 éq) dilué dans le toluène (15 mL), et la solution est chauffée à reflux pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, la solution est lavée avec NH_4Cl glacé (5 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée pour donner l'imine pure (260 mg, 96%), sous forme d'une huile jaune-orange.

Rendement : 90 %
 Huile jaune-orange

$R_f = 0,73$ (MeOH/ CH_2Cl_2 1:9)

 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_3	2,64	s, 3H
CH arom.	7,51	m, 4H
	7,96	m, 4H
	8,20	s, 1H

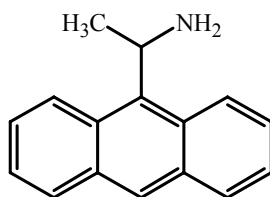
 ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	29,1	Cq arom.	126,5
C=N	180,6		131,3
CH arom.	124,9		137,3

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH arom.	125,5		
	125,7		
	126,0		
	126,6		
	127,1		
	127,3		
	128,8		
	134,0		

IR (KBr) ν : 1635, 1445, 1380, 1315, 1280, 1105, 885, 735 cm^{-1}

(±)-1-(9-Anthryl)éthylamine (±)-147

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$
 $M = 221,30$

Quantités utilisées

- 1-(9-Anthryl)étanimine (2,0 g ; 9,12 mmol, 1,0 éq)
- Cyanoborohydrure de sodium (802 mg ; 12,77 mmol, 1,4 éq)
- Acide acétique (50 mL)

Procédure

La 1-(9-Anthryl)étanimine (2,0 g ; 9,12 mmol, 1,0 éq) et le cyanoborohydrure de sodium (802 mg ; 12,77 mmol, 1,4 éq) sont dissous dans l'acide acétique (50 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 72 heures. Le milieu réactionnel est puis dilué dans l'eau (200 mL) est rendue basique par ajout du Na_2CO_3 solide. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées pour donner le produit brut. Après purification sur colonne de silice on obtient un solide jaune pâle (1,92g ; 95%)

Rendement : 95%

 $R_f = 0,42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)

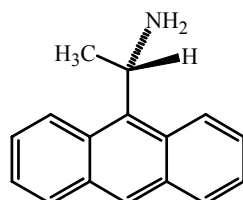
Solide jaune pâle

F = 109-110 °C (lit.^[215] F = 108-109 °C) **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :**

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH_3	1,84	d, 3H ($^3J = 7,0$)
NH_2	2,09	s, 2H
CH	5,78	q, 1H ($^3J = 7,0$)
CH arom.	7,49	m, 4H
	8,02	m, 2H
	8,36	s, 1H
	8,77	s large, 2H

 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	23,9	Cq arom.	129,4
CH	46,3		131,9
CH arom.	124,8		137,8
	125,0		
	125,5		
	127,3		
	129,0		

IR(KBr, ν): 1620, 1575, 1445, 1370, 1300, 1160, 1115, 1070, 995, 970, 845, 745, 735 cm^{-1} .**(S)-(-)-1-(9-Anthryl)éthylamine (S)-147**

Quantités utilisées

- (\pm)-1-(9-Anthryl)éthylamine **147** (6,72 g ; 30,4 mmol ; 1 éq)
- (*R*)-(-)-Acide mandélique (4,62 g ; 30,4 mmol ; 1 éq)
- Chloroforme (400 mL)

Procédure

A une solution chaude (60 °C) d'acide (*R*)-mandélique (4,62 g ; 30,4 mmol ; 1 éq) dans le chloroforme (400 mL) est ajouté le (\pm)-1-(9-Anthryl)éthylamine (6,72 g ; 30,4 mmol ; 1 éq). La solution est laissée pendant la nuit à la température ambiante que le sel cristallise. La solution est alors filtrée et les cristaux sont lavés avec du chloroforme froid (2 x 50 mL) pour donner le sel diastéréomérique (3,1 g ; 55%).

Rendement : 55%
Cristaux jaune pâle
F = 193-194 °C

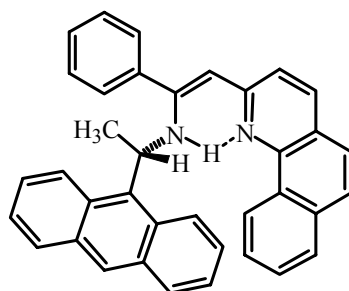
$[\alpha]_D = -9$ ($c=1$, EtOH)

Le sel diastéréomérique est mélangé avec du dichlorométhane (100 mL) est la suspension est rendue basique par ajoute d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. L'agitation est maintenue 30 minutes avant l'extraction par dichlorométhane (3 x 50 mL). L'ensemble des phases organiques est séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré pour donner le (*S*)-(-)-1-(9-anthryl)éthylamine sous forme d'un solide jaune pâle.

Rendement : 100%
F = 110-112 °C

$[\alpha]_D = -18$ ($c=1$, CHCl₃)
e.e. = 98,6% (HPLC chirale)

Les caractéristiques spectrales sont égales comme pour le (\pm)-1-(9-anthryl)éthylamine.

(*S*)-(+)- α -[1-Phényl-2-(2'-benzo[h]quinolino)-1-éthylidène]-(9-anthryl)éthylamine (*S*)-4

C₃₇H₂₈N₂
M = 500,63

Quantités utilisées

- 2-(2'-Benzo[h]quinoline)acétofenone **146** (196 mg ; 0,66 mmol ; 1 éq)
- (*S*)-(-)-1-(9-Anthryl)éthylamine **147** (175 mg ; 0,79 mmol ; 1,2 éq)
- Tétraéthoxysilane (0,2 mL ; 0,79 mmol ; 1,2 éq)
- KOH (3 ml, 2M dans méthanol)
- Xylène sur tamis moléculaires (5 mL)

Procédure

Dans un monocol de 25 mL surmonté d'un réfrigérant et muni d'un barreau aimanté on introduit successivement la 2-(2'-Benzo[h]quinoline)acétofenone **146** (196 mg ; 0,66 mmol ; 1 éq), la (S)-(-)-1-(9-anthryl)éthylamine **147** (175 mg ; 0,79 mmol ; 1,2 éq) et le tétraéthoxysilane (0,2 mL ; 0,79 mmol ; 1,2 éq) dans 5 mL du xylène sec. La solution est portée à reflux pendant 17 heures sous argon. Après retour à température ambiante, la solution de KOH dans méthanol (2M, 3 mL) est alors ajoutée et la solution est agitée pendant 30 minutes et puis filtrée. On ajoute 10 mL d'eau et la solution est extraite 3 fois par 5 mL de dichlorométhane. L'ensemble des phases organiques est séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré. Le résidu est chromatographié sur « Alox » neutre (*n*-hexane/CH₂Cl₂ 8:2) donnant le produit sous forme d'un solide jaune (135 mg, 41%).

Rendement : 41%

Solide jaune

F = 165-166 °C

R_f = 0,41 (*n*-hexane/CH₂Cl₂ 8:2)[α]_D = +2434 (*c*=1, CHCl₃)¹H NMR (600 MHz, C₆D₆):

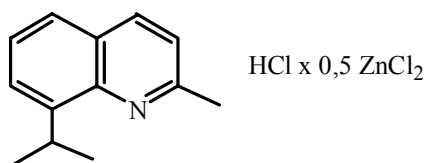
Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃	2,31	d, 3H (³ J = 7 Hz)
CH	5,42	s, 1H
CH-N	6,33	qu, 1H (³ J = 7Hz)
N-H	11,95	d, 1H (³ J = 7 Hz)
CH arom.	6,81	m, 4H
	6,93	d, 2H (³ J = 8 Hz)
	6,99	m, 3H
	7,15	m, 3H
	7,47	d, 1H (³ J = 8,5 Hz)
	7,59	d, 2H (³ J = 8,5 Hz)
	7,64	d, 1H (³ J = 8,5 Hz)
	7,72	td, 1H (³ J = 7 Hz, 4J = 1,5 Hz)
	7,78	d, 2H (³ J = 8 Hz)
	7,89	d, 1H (³ J = 8 Hz)
	8,14	s, 1H
	9,91	d, 1H (³ J = 8 Hz)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH_3	22,8	CH arom.	122,8
CH	50,0		124,2
$\text{C}=\text{CH}$	99,4		124,4
Cq	122,8		124,8
Cq arom.	128,8		124,9
	131,2		125,2
	131,8		125,9
	134,5		126,4
	136,4		126,9
	138,5		127,4
	145,6		128,1
	156,2		128,4
	159,1		129,1
			129,4
			133,5
			135,2

IR (KBr) ν : 1621, 1583, 1545, 1493, 1447, 1394, 844, 761, 728, 699 cm^{-1}

Microanalyse :	% C	% H
calculé	88,77	5,64
trouvé	88,91	5,58

8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine (sel avec HCl x 0,5 ZnCl_2) 150

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NCl}_2\text{Zn}_{0,5}$
 $M = 289,87$

Quantités utilisées

- 2-Isopropylaniline (5,6 mL ; 40 mmol ; 1 éq)
- Crotonaldéhyde (4 mL ; 48 mmol ; 1,2 éq)
- *p*-Chloranyl (9,84 g ; 40 mmol ; 1 éq)
- Chlorure de zinc (5,45 g ; 40 mmol ; 1 éq)
- HCl conc (10 mL)
- *n*-Butanol (100 mL)

Procédure

Dans un bicol de 500 mL surmonté d'un réfrigérant et muni d'un barreau aimanté on introduit successivement le 2-isopropylaniline (5,6 mL ; 40 mmol ; 1 éq) et l'acide chlorhydrique concentré et environ 10 mL de *n*-butanol. Après 10 minutes d'agitation à t.a. on ajoute le *p*-chloranyl (9,84 g ; 40 mmol ; 1 éq) et on le lave par 5 mL de *n*-butanol. La solution est alors portée à reflux et une solution de crotonaldéhyde (4 mL ; 48 mmol ; 1,2 éq) dans 4 mL de *n*-butanol est ajoutée au goutte à goutte pendant 1 heure. Après avoir ajouté l'entière quantité d'aldéhyde, la solution est chauffée encore 30 minutes à reflux. On ajoute la solution de chlorure de zinc (5,45 g ; 40 mmol ; 1 éq) dans 80 ml de *n*-butanol en plusieurs portions et on chauffe encore 30 minutes à reflux. La solution est alors refroidie à 0°C et laissée à cette température 1 heure. Les cristaux sont filtrés et lavés avec de THF, de 2-propanol et d'éther. On obtient le sel de 8-isopropyl-2-méthyl-quinoléine sous forme des cristaux brun-jaune (8,1 g ; 70%).

Rendement : 70 %
Cristaux brun-jaune
F = 159-163 °C

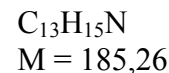
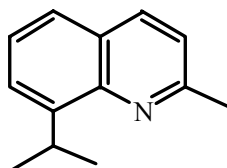
¹H NMR (300 MHz, DMSO) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃ (<i>i</i> -Pr)	1,34	d, 6H (³ J = 7 Hz)
CH ₃	3,03	s, 3H
CH (<i>i</i> -Pr)	4,30	sept., 1H (³ J = 7 Hz)
CH arom.	7,79	t, 1H (³ J = 7,5 Hz)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH arom.	7,87	d, 1H (³ J = 8 Hz)
	7,97	d, 1H (³ J = 7 Hz)
	8,08	d, 1H (³ J = 8 Hz)
	8,91	d, 1H (³ J = 8 Hz)

Microanalyse :	% C	% H	% N
calculé	53,87	5,56	4,83
trouvé	53,62	5,73	5,03

8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine 150*Quantités utilisées*

- 8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine, sel avec HCl x 0,5 ZnCl₂ (8,1 g ; 28 mmol ; 1 éq)
- NaOH (10% dans l'eau)
- Ether (100 mL)

Procédure

A une suspension de sel de 8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine (8,1 g ; 28 mmol ; 1 éq) dans l'éther on ajoute la solution aqueuse 10% de NaOH jusque la solution soit basique. La solution est alors extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est distillé sous vide pour obtenir la 8-isopropyl-2-méthyl-quinoléine (5,14 g ; 97%) sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 97%

Huile jaunâtre

E = 77 °C (p = 0,3 mbar)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃ (<i>i</i> -Pr)	1,37	d, 6H (³ J = 7 Hz)
CH ₃	2,73	s, 3H
CH (<i>i</i> -Pr)	4,47	sept., 1H (³ J = 7 Hz)
CH arom.	7,28	d, 1H (³ J = 8 Hz)
	7,46	t, 1H (³ J = 8 Hz)
	7,63	m, 2H
	8,03	d, 1H (³ J = 8 Hz)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₃ (<i>i</i> -Pr)	23,6	Cq arom.	136,4
CH (<i>i</i> -Pr)	25,7		145,7
CH ₃	27,0		146,8

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH arom.	121,5	Cq arom.	157,6
	125,1		
	125,3		
	125,5		
	126,5		

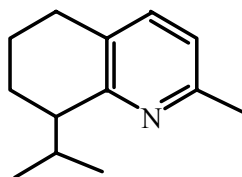
Méthode générale pour l'hydrogénation de 8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine 150

La 8-isopropyl-2-méthyl-quinoléine **150** (1 éq) est dissoute dans le solvant correspondant (conditions A ou B), agitée en présence d'oxyde de platine (0,07 éq) et sous pression d'hydrogène (conditions A ou B) dans un autoclave.

A : Solvant = EtOH, 1 éq d'HCl (par rapport du substrat), 55 bar H_2

B : Solvant = acide trifluoroacétique et 10 bar H_2

Après que la réaction soit finie on dilue le milieu réactionnel avec de l'eau et on rend la solution basique par ajout d'une solution de NaOH (10%). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, séchée, filtrée et concentrée. Les produit purs sont obtenus après une chromatographie rapide sur gel de silice avec de l'éther comme éluant.

8-Isopropyl-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-quinoléine 151

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$
 $M = 189,30$

Quantités utilisées

- 8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine **150** (2g ; 10,8 mmol ; 1 éq)
- Oxyde de platine (172 mg ; 0,76 mmol ; 0,07 éq)
- Acide trifluoroacétique conc (15 mL)
- Hydrogène

Les conditions B : Solvant = acide trifluoroacétique et 10 bar H₂

Temps : 12 heures

Conversion 100%

Rendement : 87%

Huile incolore

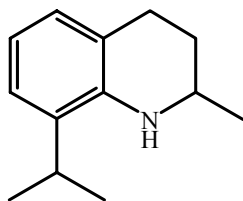
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃ (<i>i</i> -Pr)	0,64	d, 3H (³ J = 7 Hz)
	1,04	d, 3H (³ J = 7 Hz)
CH ₃	2,49	s, 3H
CH ₂	1,62	m, 2H
	1,92	m, 2H
	2,66	m, 2H
CH	2,77	m, 1H
	2,83	m, 1H
	6,85	d, 1H (³ J = 8 Hz)
CH arom.	7,21	d, 1H (³ J = 8 Hz)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

Carbones	δ (ppm)	Carbones	δ (ppm)
CH ₃	21,7	CH arom.	120,0
	22,9		136,8
	29,2	Cq arom.	130,0
CH ₂	17,0		154,8
	20,8		159,0
	30,7		
CH	24,1		
	45,8		

8-Isopropyle-2-méthyle-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine 154



C₁₃H₁₉N
M = 189,3

Quantités utilisées

- 8-Isopropyl-2-méthyl-quinoléine **150** (0,5 g ; 2,64 mmol ; 1 éq)
- Oxyde de platine (42 mg ; 0,18 mmol ; 0,07 éq)
- Ethanol (15 mL)
- Hydrogène

Les conditions A : Solvant = EtOH, 1 éq d'HCl (par rapport du substrat), 55 bar H₂

Temps : 6 heures

Conversion 100%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃	1,26	d, 3H (³ J = 5 Hz)
	1,27	d, 3H (³ J = 6,5 Hz)
	1,29	d, 3H (³ J = 5 Hz)
CH ₂ +CH	1,61	m, 1H
	1,95	m, 1H
	2,85	m, 3H
	3,46	m, 1H
CH arom.	6,66	t, 1H (³ J = 7,5 Hz)
	6,88	d, 1H (³ J = 7,5 Hz)
	7,0	d, 1H (³ J = 7,5 Hz)

Cyclopropanation catalytique*Quantités utilisées*

- Ligand chiral (*S*)-**5** (10 mg; 0,02 mmol; 1 éq)
- Triflate de cuivre(I) (2,8 mg; 0,01 mmol ; 0,5 éq)
- Styène (0,29 ml ; 2,5 mmol ; 125 éq)
- Diazoacétate d'éthyle (2,5 mL, 1M dans le 1,2-dichloroéthane)

Dans un monocol de 10 mL muni d'un barreau aimanté et sous une atmosphère d'argon on introduit successivement le styène (0,29 ml ; 2,5 mmol ; 125 éq), le triflate de cuivre(I) (2,8 mg; 0,01 mmol ; 0,5 éq) et le ligand chiral (*S*)-**5** (10 mg; 0,02 mmol; 1 éq). La solution

est alors agitée pendant 1 heure à température ambiante sous atmosphère d'argon. On ajout puis la solution de diazoacétate d'éthyle (2,5 mL, 1M dans le 1,2-dichloroéthane) avec une vitesse de 1mL/4,5h à l'aide d'une pousse-seringue. Le mélange réactionnel est alors concentré sous vide, purifié par chromatographie sur silice utilisant le *n*-hexane/acétate d'éthyle (gradient de 0 à 10%). On obtient les esters cyclopropaniques sous forme d'une huile jaune pâle (57 mg, 59%).

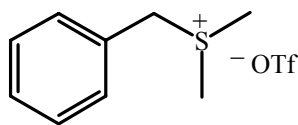
La diastéréosélectivité et la énantiosélectivité des esters cyclopropanique a été déterminé par GC en utilisant la colonne chiral Chirasil-DEX CB (25 m x 0,25 mm) avec des conditions suivantes : 120 °C/2 min puis de 120 °C à 150 °C avec un gradient de 1 °C/min. ; p = 70 kPa N₂ (10 psi) ; split de 1/50.

Les temps de rétentions pour les énantiomères sont suivants :

cis-(1*S*,2*R*) 20,5 min; *cis*-(1*R*,2*S*) 21,4 min; *trans*-(1*R*,2*R*) 22,5 min; *trans*-(1*S*,2*S*) 22,9 min.

Partie expérimentale

Annexe

Sel de benzyle sulfonium 157

M = 188,5

Quantités utilisées

- Bromure de benzyle (1,44 g ; 8,41 mmol, 1 éq)
- Diméthyle sulfure (1,2 mL ; 10,1 mmol ; 1,2 éq)
- Triflate d'argent (2,16 ; 8,41 mmol ; 1 éq)
- Dichlorométhane anhydre (20 mL)
- Ether (45 mL)

Procédure

A une solution de diméthyle sulfure (1,2 mL ; 10,1 mmol ; 1,2 éq) et de bromure de benzyle (1,44 g ; 8,41 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (20 mL) à température ambiante est ajouté en un seul coup le triflate d'argent en poudre (2,16 ; 8,41 mmol ; 1 éq). Il y a précipitation instantanée d'une poudre blanche (AgBr). La solution est agitée pendant 2 heures, puis le précipité est filtré et la phase organique est évaporée. Le sel de sulfonium (1,46 g ; 92%) est obtenu pur après 3 lavages à l'éther anhydre (3 fois 15 mL).

Rendement : 92%

Solide blanc

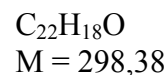
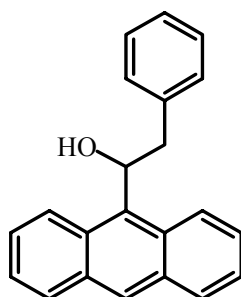
F = 61-63 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

Proton	δ (ppm)	multiplicité
CH ₃	2,90	s, 6H
CH ₂	4,66	s, 2H
CH arom.	7,45	m, 5H

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

Carbones	δ (ppm)
CH ₃	23,7
CH ₂	46,7
CH arom.	126,7
	129,6
	130,2
Cq arom.	130,8

(±)-1-(9-Anthryl)-2-phényl-éthanol 75I*Quantités utilisées*

- Anthracène-9-carboxaldéhyde (309 mg; 1,5 mmol; 1 éq)
- Chlorure de benzyle magnésium (1,95 mL, 1M ; 1,95 mmol, 1,3 éq)
- Ether anhydre (50 mL)
- Chlorure d'ammonium (la solution aqueuse saturée)

Procédure

A une solution d'anthracène-9-carboxaldéhyde (309 mg; 1,5 mmol; 1 éq) dans l'éther anhydre (50 mL) est ajoutée goutte à goutte la solution de chlorure de benzyle magnésium (1,95 mL, 1M ; 1,95 mmol, 1,3 éq). La solution est agitée sous léger reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante la solution de chlorure d'ammonium saturée est ajoutée pour précipiter les sels. La solution est alors extraite avec d'éther (3 fois 50 mL), séchée, filtrée et concentrée. L'alcool x pur est obtenu après la chromatographie sur silica-gel (448 mg, 76%).

Rendement : 76%

 $R_f = 0,62$ (*n*-hexane/méthyle-*t*-butyl éther 8,5 : 1,5)

Solide jaune

F = 125-127 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

Proton	δ (ppm)	multiplicité
OH	2,27	s, 1H
CH ₂	3,33	A d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{AX} = 4$ Hz)
	3,74	B d'un ABX, 1H ($^2J_{AB} = 14$ Hz, $^3J_{BX} = 10$ Hz)
CH-OH	6,44	X d'un ABX, 1H ($^3J_{AX} = 4$ Hz, $^3J_{BX} = 10$ Hz)
CH arom.	7,18-7,58	m, 7H
	7,81	dd, 1H ($^3J = 6,0$ Hz, $^4J = 3,0$ Hz)
	8,03	d, 2H ($^3J = 9,0$ Hz)
	8,32	dd, 1H ($^3J = 6,0$ Hz, $^4J = 3,0$ Hz)
	8,44	s, 1H
	8,72	s large, 2H

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications et communications

Ce travail a donné lieu aux publications et communications suivantes :

Publications

1. Solladié-Cavallo, A; Marsol, C. ; Yacoub, M. ; Azyat, K. ; Klein, A.; Roje, M; Nafie, L.A. ; Freedman, T. “*Erythro*-1-Naphthyl-1-[2-piperidyl]-methanol : Synthesis, Resolution, NMR Relative Configuration and VCD Absolute Configuration” *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7309-7315.
2. Solladié-Cavallo, A; Roje, M.; Baram, A.; Šunjić, V. “Partial Hydrogenation of Substituted Pyridines and Quinolines: A Crucial Role of the Reaction Conditions.” *Tetrahedron Lett.*, 2003, *44*, 8501-8503.
3. Solladié-Cavallo, A; Roje, M; Welter, R.; Šunjić, V. “A Two-step Asymmetric Synthesis of Disubstituted *N*-Tosyl Aziridines Having 98 to 100% ee : The Use of a Phosphazene Base.” *J. Org. Chem.*, accepté.
4. Solladié-Cavallo, A; Roje, M; Berova, N.; Giraud, M.; Šunjić, V. “*Trans* Anthryl-Phenyl, Phenanthryl-Phenyl and Naphtyl-Phenyl Epoxides of more than 95% Enantiomeric Purities: Asymmetric Synthesis, Opening and Absolute Configuration.” *Chirality*, accepté.

Communication Ecrites (Posters)

1. “Novel Optically Active 1,2-Disubstituted Polyaromatic Epoxides. Syntheses, Opening and Chiral analysis.”
A. Solladié-Cavallo, M. Roje, M. and V. Šunjić
3rd Italian-French Meeting on Organic Chemistry, November 20-23, 2002, Pisa, Italy
2. ”A Two-step Asymmetric Synthesis of Disubstituted *N*-Tosyl Aziridines Having 98 to 100% ee The Use of a Phosphazene Base.”
A. Solladié-Cavallo, V. Šunjić, M. Roje and R. Welter
13th European Symposium on Organic Chemistry, ESOC-13, September 10-15, 2003, Cavtat-Dubrovnik, Croatia (*accepté*).
3. “*Trans* Anthryl-Phenyl, Phenanthryl-Phenyl and Naphtyl-Phenyl Epoxides of more than 95% Enantiomeric Purities: Asymmetric Synthesis, Opening and Absolute Configuration.” A. Solladié-Cavallo, N. Berova, V. Šunjić and M. Roje
13th European Symposium on Organic Chemistry, ESOC-13, September 10-15, 2003, Cavtat-Dubrovnik, Croatia (*accepté*).

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] L. Pasteur, *Compt. Rend.*, **1849**, XXIX, 297.
- [2] R. Noyori, *Science*, **1990**, 248, 1194-1199.
- [3] H. Bossard, *Helv. Chim. Acta*, **1972**, 55, 37-44.
- [4] P. A. Capps, A. R. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 320-321.
- [5] Thèse de Ahn Diêp-Vohuule, Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1996.
- [6] Thèse de A. Adib, Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1993.
- [7] A. Solladié-Cavallo, A. Diêp-Vohuule, V. Šunjić, V. Vinković, *Tetrahedron : Asymm.* **1996**, 7, 1783-1788.
- [8] E. Vedejs, D. A. Engler, M. J. Mullins, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3109-3113.
- [9] D. Darwish R. T. Tomilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5938-5939.
- [10] R. Scartazzini, K. Mislow, *Tetrahedron*, **1967**, 2719.
- [11] K. K. Anderson, R. L. Caret, D. L. Ladd, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3096-3100.
- [12] L. Breau, W. W., Ogilvie, T. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 35-37.
- [13] L. Breau, T. Durst, *Tetrahedron : Asymm.* **1991**, 2, 367-370.
- [14] V. K. Aggarwal, *Synlett.* **1998**, 329-336.
- [15] A.-H. Li, L.-X.-Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2341-2372.
- [16] E. L. Eliel, J. E. Lynch, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2855-2858.
- [17] E. L. Eliel, X. Bai, A. F. Abdel-Magid, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4951-4953.
- [18] A. Solladié-Cavallo, A. Adib, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2453-2464.
- [19] A. Solladié-Cavallo, M. Roje, T. Isarno, V. Šunjić, V. Vinković, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1077-1080.
- [20] A. Solladié-Cavallo, L. Bouerat, M. Roje, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7309-7312.
- [21] A. Solladié-Cavallo, A. Diêp-Vohuule, T. Isarno, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1689.
- [22] B. M. Trost, L. S. Melvin, « *Sulfur Ylids* », Academic Press, New York, 1975.
- [23] C. K. Ingold, J. A. Jessop, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 713.
- [24] A. W. Johnson, R. B. LaCount, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 417-423.
- [25] N. D. Epiotis, R. L. Yates, F. Bernardi, S. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5434-5439.
- [26] J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7498-7505.

- [27] C. R. Johnson, « *Comprehensive Organic Chemistry* », Pergamon Press, University of Sheffield, 1979, Vol 3, pp. 247-260.
- [28] H. Nozaki, D. Tunemoto, Z. Morita, K. Nakamura, K. Watanabe, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 4279-4290.
- [29] K. W. Ratts, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 39, 4707-4712.
- [30] H. Matsuyama, H. Minato, M. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 3393-3396.
- [31] B. M. Trost, R. F. Hammen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 962-964.
- [32] R. Schwesinger, *Chimia*, **1985**, 39, 269.
- [33] R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1167.
- [34] D. E. Lewis, « *Organic Chemistry-A Modern Perspective* », Preliminary version, Wm. Brown Publishers, A Times Mirror Company, USA, 1996, pp. 437-441.
- [35] A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341-2372.
- [36] E. Vedejs, J. P. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6878-6879.
- [37] G. M. Blackburn, W. D. Ollis, C. Smith, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 99.
- [38] A. K. Mandal, S. W. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3863.
- [39] G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247.
- [40] Thèse de Claire Marsol, Université Louis Pasteur de Strasbourg, 2001.
- [41] Thèse de Thomas Isarno, Université Louis Pasteur de Strasbourg, 2000.
- [42] A. Solladié-Cavallo, A. Adib, M. Schmitt, J. Fischer, A. DeCian, *Tetrahedron : Asymm.* **1992**, 3, 1597.
- [43] W. L. Jorgensen, L. Salem, « *The organic chemist's book of orbitals* », Academic Press, 1973, pp. 159-160.
- [44] J. J. Eisch, J. E. Galle, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4646.
- [45] D. E. Lewis, « *Organic Chemistry A Modern Perspective* », WCB Publishers, 1996, pp. 529-561.
- [46] P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8885-8927.
- [47] H. B. Henbest, *Chem. Soc. Spec. Publ.*, **1965**, 19, 83.
- [48] R. C. Erwins, H. B. Henbest, M. A. Mc Kervey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 1085-1086.
- [49] W. H. Pirkle, P. L. Rinaldi, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2080.
- [50] B. Ben Hassine, M. Gorsane, F. Geerts-Evrard, J. Pecher, R. H. Martin, D. Castelet, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1986**, 95, 547-556.

- [51] S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2106.
- [52] F. A. Davis, A. C. Sheppard, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5703.
- [53] F. A. Davis, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5079-5082.
- [54] G. Hanquet, X. Lusinchi, P. Milliet, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3941-3942.
- [55] A. Armstrong, G. Ahmed, I. Garnett, K. Goacolou, *Synlett*, **1997**, 1075-1076.
- [56] V. K. Aggarwal, M. F. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 849.
- [57] P. C. B. Page, G. A. Rassias, M. B. Schilling, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2774.
- [58] R. Curci, M. Fiorentino, M. R. Serio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 155-156.
- [59] Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.
- [60] D. Yang, Y. C. Yip, J. Chen, K. K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7659.
- [61] A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, *Org. Lett.*, **2000**, *23*, 3531-3534.
- [62] A. Armstrong, B. R. Hayter, W. O. Moos, J. R. Reeves, J. S. Wailes, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, *11*, 2057.
- [63] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974-5976.
- [64] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- [65] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.
- [66] W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.
- [67] E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martinez, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323.
- [68] N. Hosoya, A. Hatayama, R. Irie, H. Sasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4311-4322.
- [69] C. L. Elston, R. F. W. Jackson, S. J. F. MacDonald, P. J. Murray, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 410.
- [70] Y. Naruta, N. Ishihara, F. Tani, K. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 158-166.
- [71] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329.
- [72] K. Daikai, M. Kamura, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7321.
- [73] E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2857-2860.
- [74] K. Ohkata, J. Kimura, Y. Shinohara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2411-2412.
- [75] J. C. Hummelen, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1089-1092.
- [76] S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2145-2148.

- [77] S. Arai, T. Shioiri, Y. Shirai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 49-50.
- [78] S. Arai, T. Shioiri, Y. Shirai, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 6375-6386.
- [79] N. Fukurawa, Y. Susihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4222-4224.
- [80] A. Solladié-Cavallo, A. Diêp-Vohuule, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3494-3498.
- [81] A. Solladié-Cavallo, D. Roche, G. Bold, F. Acemoglu, M. Tintelnot-Blomley, J. Fischer, A. De Cian, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*(6), 1797-1810.
- [82] V. K. Aggarwal, H. Abdel-Rahman, R. V. H. Jones, H. Y. Lee, B. D. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5973-5974.
- [83] V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8659-8660.
- [84] V. K. Aggarwal, J. G. Ford, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7004-7005.
- [85] V. K. Aggarwal, J. G. Ford, S. Fonquerna, H. Adams, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8328-8339.
- [86] V. K. Aggarwal, *Synlett* **1998**, 329-336.
- [87] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1430-1433.
- [88] C. R. Johnson, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5303.
- [89] C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7418-7424.
- [90] D. G. Allen, N. K. Roberts, S. B. Wild, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 346.
- [91] D. G. Allen, S. B. Wild, *Organometallics* **1983**, *2*, 394.
- [92] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, «*Chirality in industry*», John Wiley & Sons Ltd, 1998, pp. 167-186.
- [93] A. C. van der Linden, *Biochim. Biophys. Acta*, **1963**, *77*, 157.
- [94] S. W. May, B. J. Abbott, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1972**, *48*, 1230.
- [95] W. E. Ladner, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7250.
- [96] Y. Genzel, A. Archelas, Q. B. Broxterman, B. Schultze, R. Furstoss, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 3041-3044.
- [97] J. H. Lutje Spelberg, J. E. T. van Hylckama Vlieg, L. Tang, D. B. Janssen, R. M. Kellogg,
- [98] Y. Miyake, A. Oyamada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Heteroatom Chem.*, **2002**, *13*(3), 270-275.

- [99] V. K. Aggarwal, S. Calamai, J. G. Ford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 593-599.
- [100] V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5747-5756.
- [101] M. Imuta, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2505-2509.
- [102] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, « *Stereochemistry of Organic Compounds* », John Wiley & Sons, INC. **1994**, pp. 237.
- [103] A. Ranogajec, D. Kontrec, V. Vinković, V. Šunjić, *J. Liq. Chromatogr. & Rel. Technol.* **2003**, *26*, 63-83.
- [104] Y. Okamoto, Y. Kaida, *J. Chromatogr. A*, **1994**, *666*, 403-419.
- [105] K. Oguni, H. Oda, A. Ichida, *J. Chromatogr. A*, **1995**, *694*, 91-100.
- [106] C. E. Dalglish, *J. Chem. Soc.*, **1952**, *137*, 3940-3942.
- [107] W. H. Pirkle, D. W. House, J. M. Finn, *J. Chromatogr.*, **1980**, *192*, 143-158.
- [108] K. S. Rein, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 839-841.
- [109] K. B. Lipkowitz, *J. Chromatogr. A*, **2001**, *906*, 417-442.
- [110] X. Huang, B. H. Rickman, B. Borhan, N. Berova, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185-6186.
- [111] X. Huang, B. Borhan, B. R. Rickman, K. Nakanishi, N. Berova, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 216-224.
- [112] T. Kurtan, N. Nesnas, Y-Q. Li, X. Huang, K. Nakanishi, N. Berova, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5962-5973.
- [113] X. Huang, N. Fujioka, G. Pescitelli, F. E. Koehn, R. T. Williamson, K. Nakanishi, N. Berova, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10320-10335.
- [114] S. Winstein, N. J. Holnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5562-5578.
- [115] C. H. Bushweller, « *Conformational Behavior of Six-Membered Rings, Analysis, Dynamics and Stereoelectronic Effects* », New York, VCH Publishers, 1995, pp. 25-58.
- [116] G. Pescitelli, S. Gabriel, Y. Wang, J. Fleischhauer, R. W. Woody, N. Berova, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7613-7628.
- [117] A. Solladié-Cavallo, C. Marsol, G. Pescitelli, L. Di Bari, P. Salvadori, X. Huang, N. Fujioka, N. Berova, X. Cao, T. Freedman, L. A. Nafie, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *11*, 1788-1796.
- [118] T. Kurtan, N. Nesnas, F. E. Koehn, K. Nakanishi, N. Berova, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5974-5982.

- [119] G. Proni, G. Pescitelli, X. Huang, N. Q. Quraishi, K. Nakanishi, N. Berova, *Chem. Comm.*, **2002**, 1590-1591.
- [120] A. Solladié-Cavallo, M. Roje, N., Berova, M., Giraud, V., Šunjić, *Chirality*, accepté.
- [121] P. E. Fanta, « The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Heterocyclic compounds with three- and four-membered rings; Part one », A. Weissberger, Editor, John Wiley & Sons, Ltd., 1964, pp. 524-575.
- [122] D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619.
- [123] M. Helen, I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, *8*(11), 1693-1715.
- [124] B. Zwanenburg, P. ten Holte, *Topics in Current Chemistry*, **2001**, *216*, 93-124.
- [125] D. V. Lefemine, M. Dann, F. Barbatschi, W. K. Hausmann, V. Zbinovsky, P. Monnikendam, J. Adam, N. Bohnos, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *34*, 3184.
- [126] M. Kasai, M. Kono, *Synlett.*, **1992**, 778.
- [127] G. E. Ham, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3052.
- [128] D. Tanner, H.T. KornØ, D. Guijarro, P.G. Andersson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14213-14232.
- [129] D. Tanner, F. Johansson, A. Harden, P.G. Andersson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15731-15738.
- [130] P.G. Andersson, D. Guijarro, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364-7375.
- [131] D. Tanner, A. Harden, F. Johansson, P. Wyatt, P.G. Andersson, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 361-368.
- [132] J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, Jr., S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5709.
- [133] G. B. Payne, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3819.
- [134] H. Urabe, Y. Aoyama, F. Sato, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5639.
- [135] R. Najime, S. Pilard, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5351.
- [136] J. Moulines, P. Charpentier, J.-P. Bats, A. Nuhrich, A.-M. Lamidey, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 487.
- [137] A. Toshimitsu, H. Abe, C. Hirosawa, S. Tanimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 284.
- [138] R. A. Johnson, K. B. Sharpless, « Catalytic Asymmetric Synthesis » Ed. I. Ojima, VCH, New York, 1993, pp. 447.
- [139] B. B. Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2623.
- [140] B. B. Lohray, J. R. Ahuja, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 95.
- [141] C. O'Brien, *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 81.

- [142] G. Alvernhe, A. Laurent, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 3003.
- [143] M. M. H. Verstappen, G. J. A. Ariaans, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491.
- [144] F. A. Davis, P. Zhou, G. V. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3243.
- [145] F. A. Davis, H. Liu, G. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5473.
- [146] T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3973.
- [147] M. J. Södergren, D. A. Alonso, P. G. Andersson, *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, *8*(21), 3563-3565.
- [148] M. J. Södergren, D. A. Alonso, A. V. Bedekar, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6897-6900.
- [149] A. Mishra, S. N. Rice, W. Lwowski, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 481.
- [150] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.
- [151] R. W. Quan, Z. Li, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *114*, 8156.
- [152] Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889.
- [153] H. Nishikori, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9245.
- [154] C. J. Sanders, K. M. Gillespie, D. Bell, P. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7132-7133.
- [155] R. S. Atkinson, M. P. Coogan, I. S. T. Lochrie, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5179-5182.
- [156] R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2875-2886.
- [157] K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.
- [158] J. C. Antilla, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099-5100.
- [159] J. C. Antilla, W. D. Wulff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4518-4521.
- [160] V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8368-8369.
- [161] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1433-1436.
- [162] V. K. Aggarwal, J. P. H. Charmant, C. Ciampi, J. M. Hornby, C. J. O'Brien, G. Hynd, R. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3159-3166.
- [163] T. Saito, M. Sakairi, D. Akiba, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5451-5454.
- [164] K. Mori, F. Toda, *Tetrahedron: Asymm.*, **1990**, *1*, 281.
- [165] V. Schurig, U. Leyrer, *Tetrahedron: Asymm.*, **1990**, *1*, 865-868.

- [166] K. Fuji, T. Kawabata, Y. Kiryu, Y. Sugiura, T. Taga, Y. Miwa, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6663.
- [167] M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, *Tetrahedron: Asymm.*, **1990**, 1, 5.
- [168] W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3725.
- [169] W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5561.
- [170] F. Chemla, V. Hebbe, J. F. Normant, *Synthesis*, **2000**, 1, 75-77.
- [171] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, « *Stereochemistry of Organic Compounds* », John Wiley & Sons, INC. **1994**, pp.113-114.
- [172] J. P. Glusker, M. Lewis, M. Rossi, « *Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists* », VCH-New York, **1994**, pp. 573-625.
- [173] H. Günther, « *The NMR Spectroscopy* », pp. 333.
- [174] J. M. Lehn, *Topics in Current Chemistry*, **1970**, 15, 311-377.
- [175] C. Cativiela, M. D. Diaz de Vigellas, A. I. Jiminéz, *Tetrahedron: Asymm.*, **1995**, 6, 177-182.
- [176] F. Colobert, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2779-2782.
- [177] H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323.
- [178] H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.
- [179] J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353.
- [180] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239-5244.
- [181] J. Salaün, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1247-1270.
- [182] H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Ohno, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2575.
- [183] S. E. Denmark, B. L. Christenson, S. P. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2215-2218.
- [184] S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 584-594.
- [185] A. B. Charette, H. Juteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2651.
- [186] H. M. Walborsky, L. Plonsker, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2138.
- [187] R. Noyori, *Science*, **1990**, 248, 1194.
- [188] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 685.
- [189] T. Aratani, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1839-1844.
- [190] H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1005-1006.
- [191] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726-728.

- [192] R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7373-7376.
- [193] H. Nishiyama, N. Soeda, T. Naito, *Tetrahedron: Asymm.*, **1998**, 9, 2865-2869.
- [194] T. Hayashi, K. Kitayama, E. Kishi, *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, 7, 1603-1606.
- [195] W.-C. Lo, C.-M. Che, K.-F. Cheng, C. W. Mak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1205.
- [196] T. Portada, M. Roje, Z. Raza, V. Čaplar, M. Žinić, V. Šunjić, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1993-1994.
- [197] M. Calmes, J. Daunis, F. Escale, *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, 7, 395-396.
- [198] A. Solladié-Cavallo, A. Diêp-Vohuule, T. Isarno, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1689-1691.
- [199] V. K. Aggarwal, H. W. Smith, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1997**, 1785-1786.
- [200] V. K. Aggarwal, H. W. Smith, G. Hynd, R. V. H. Jones, R. Fielhouse, S. E. Spey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3267.
- [201] R. Csuk, M. J. Schabel, Y. von Scholz, *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, 7, 3505-3512.
- [202] A. Imura, M. Itoh, A. Miyadera, *Tetrahedron: Asymm.*, **1998**, 9, 3047-3052.
- [203] V. Šunjić, D. Šepac, B. Kojić-Prodić, R. Kiralj, K. Mlinarić-Majerski, V. Vinković, *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, 4, 575-590.
- [204] S. I. Kirin, V. Vinković, V. Šunjić, *Chirality*, **1995**, 7, 115-120.
- [205] M. Roje, V. Šunjić, *Chirality*, **2002**, 14, 625-631.
- [206] D. A. Peake, A. R. Oyler, K. E. Heikkila, R. J. Liukkonen, E. C. Engroff, R. M. Carlson, *Synth. Comm.*, **1983**, 13, 21-26.
- [207] A. Sadao, I. Masanori, S. Kiyoshi, Y. Takamichi, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1081-1084.
- [208] B. E. Love, J. Ren, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5556-5557.
- [209] Z. Song, M. Mertzman, D. L. Hughes, *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, 30, 17-21.
- [210] J. J. Eisch, T. Dluzniewski, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1269.
- [211] A. Solladié-Cavallo, M. Roje, A. Baram, V. Šunjić, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8501-8503.
- [212] F. W. Vierhapper, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2729-2734.
- [213] T. Durst, E. Agkun, M. B. Glinski, K. L. Dhawan, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2730-2734.
- [214] *Org. Synth.* **1970**, 50, 94-97.
- [215] M. Kühn, J. Buddrus, *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, 4, 207-210.

RESUME

Résumé

Le travail décrit dans ce mémoire porte sur la synthèse asymétrique d'époxydes et d'aziridines énantiomériquement enrichis au départ d'ylure de soufre chiraux dérivé du (+)-(R,R,R)-oxathiane d'Eliei, aussi bien que la synthèse asymétrique de cyclopropanes par la cyclopropanation catalytique.

Dans un premier temps l'ylure de benzyle sulfonium chiral, obtenu grâce à l'emploi de base phosphazène EtP₂, a été mis en réaction avec des aldéhydes polyaromatiques afin de générer des époxydes diaromatiques avec des excès énantiomériques très élevés entre 94,6% et 98,7% et de configuration absolue (R,R). La configuration absolue de ces époxydes a été déterminée à partir des alcools correspondants (ouverture par LiAlH₄) en utilisant la méthode de «CD-exciton-tweezer». La configuration absolue est (1R,2R), en accord avec le modèle d'approche postulé auparavant.

Dans un deuxième temps nous avons montré que cette méthode était applicable à la synthèse de N-tosyle aziridines 2,3-disubstituées de configuration absolue (2R,3R) avec d'excellents excès énantiomériques allant de 98,7 à 99,9 % et des temps de réaction inférieurs à 30 minutes. Nous avons montré que la configuration absolue est (2R,3R) pour les *trans*-aziridines et (2S,3R) pour les *cis*-aziridines en utilisant la méthode de Bijvoet dans l'analyse par des rayons X. Ces résultats sont en concordance avec notre modèle d'approche proposé.

Nous avons également réalisé une étude comparative des ligands azotés de symétrie C₁ afin d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation catalytique en modifiant leur topologie chirale.

Abstract

The asymmetric synthesis of enantiomerically enriched epoxides and aziridines starting from chiral sulphur ylide derived from (+)-(R,R,R)-Eliei's oxathiane, as well as asymmetric synthesis of enantiomerically enriched cyclopropanes by asymmetric cyclopropanation is described in this present work.

The reaction between the chiral benzyl sulfonium ylide, derived from Eliei's oxathiane by the use of phosphazene base EtP₂, and polyaromatic aldehydes afforded disubstituted epoxides with high enantiomeric purity between 94,6 and 98,7% and with an absolute configuration (R,R). The absolute configuration of these epoxides has been determined by "CD-exciton-tweezer" method using corresponding alcohols (opening with LiAlH₄) and it was found to be (1R,2R)-configuration in consistency with the model established earlier.

We have shown that this method can be successfully applied in the asymmetric synthesis of 2,3-disubstituted *N*-tosyl aziridines with (2*R*,3*R*) absolute configuration and with excellent enantiomeric purities from 98,7 to 99,9 % in less than 30 minutes. We have also shown that the absolute configuration is (2*R*,3*R*) for *trans*-aziridines and (2*S*,3*R*) for *cis*-aziridines by applying the Bijvoet X-ray method. These results are consistent with our proposed model.

We have also performed a comparative study of some *C*₁ chiral nitrogen ligands with the use in catalytic cyclopropanation, trying to increase the stereoselectivity by modifying their chiral topology.

ABSTRACT

Abstract

The asymmetric synthesis of enantiomerically enriched epoxides and aziridines starting from chiral sulphur ylide derived from (+)-(*R,R,R*)-Eliel's oxathiane, as well as asymmetric synthesis of enantiomerically enriched cyclopropanes by asymmetric cyclopropanation is described in this present work.

The reaction between the chiral benzyl sulfonium ylide, derived from Eliel's oxathiane by the use of phosphasene base EtP_2 , and polyaromatic aldehydes afforded disubstituted epoxides with high enantiomeric purity between 94,6 and 98,7% and with an absolute configuration (*R,R*). The absolute configuration of these epoxides has been determined by "CD-exiton-tweezer" method using corresponding alcohols (opening with LiAlH_4) and it was found to be (*1R,2R*)-configuration in consistency with the model established earlier.

We have shown that this method can be successfully applied in the asymmetric synthesis of 2,3-disubstituted *N*-tosyl aziridines with (*2R,3R*) absolute configuration and with excellent enantiomeric purities from 98,7 to 99,9 % in less than 30 minutes. We have also shown that the absolute configuration is (*2R,3R*) for *trans*-aziridines and (*2S,3R*) for *cis*-aziridines by applying the Bijvoet X-ray method. These results are consistent with our proposed model.

We have also performed a comparative study of some C_1 chiral nitrogen ligands with the use in catalytic cyclopropanation, trying to increase the stereoselectivity by modifying their chiral topology.

Sažetak

Sažetak

Asimetrična sinteza malih prstenova: epoksida, aziridina i ciklopropana

Cilj ove disertacije bio je istražiti primjenu kiralnog sumpornog ilida, izvedenog iz benzil-sulfonijeve soli Elielovog oksatiana, u sintezi disupstituiranih poliaromatskih epoksida i *N*-tozil disupstituiranih aziridina.

Također je provedena sinteza i komparativni studij novog 1,5-bidentatnog kiralnog liganda s primjenom u enantioselektivnoj katalitičkoj ciklopropanaciji.

Disertacija je podijeljena na slijedeća četiri glavna dijela:

Sulfonijeve soli i sumporni ilidi

U ovom prvom dijelu disertacije opisani su pokušaji pripreme sulfonijeve soli **24** koja bi sadržavala 9-antrilni supstituent, alkilacijom atoma sumpora Elielovog oksatiana. U tu svrhu primjenjene su uobičajene metode pripreme sulfonijevih soli koje uključuju intermedijarne triflate ili odgovarajuće jodide uz srebrni triflat. Nažalost, ove dvije metode nisu dale pozitivan rezultat unatoč brojnim pokušajima optimiranja reakcijskih uvjeta.

Zbog navedenih poteškoća u pripravi soli **24** provedena je sinteza sulfonijeve soli **2** koja posjeduje benzilnu skupinu. Takva sulfonijeva sol je stabilna, lako se pripravlja i jednostavna je za rukovanje, te je korištena u pripravi epoksida i aziridina.

Diaromatski epoksidi

Ovaj dio obuhvaća pripravu *trans*-(*R,R*)-diaril-epoksida **68-70** uz vrlo visoke enantiomerne viškove (e.v.=94,6%-98,7%) uz primjenu Elielovog oksatiana **1** (*R,R,R*) apsolutne konfiguracije. Primjenom spektroskopske metode cirkularnog dikroizma tzv. «CD-exciton-tweezer» metode, određene su apsolutne konfiguracije pripremljenih epoksida **68-70** koristeći odgovarajuće alkohole dobivene nakon redukcije navedenih epoksida uz LiAlH₄. Dobiveni rezultati ukazuju na (*1R,2R*) apsolutnu konfiguraciju polaznih epoksida, što je u skladu s ranije postavljenim modelom. Primjenom sustava LiBr/Amberlyst-15 otvaranje epoksidnog prstena u slučaju antracenskog epoksida **68** vodi isključivo prema *trans*-olefinu, dok su u

slučaju fenantrenskog **69** i naftalenskog epoksida **70** dobiveni odgovarajući bromohidrini **80** i **81** uz *cis*-selektivno otvaranje prstena.

Disupstituirani aziridini

U ovom dijelu opisana je primjena sulfonijeve soli **2** izvedene iz Elielovog oksatiana **1** i fosfazenske baze EtP₂ u pripravi *N*-tozil-2,3-disupstituiranih aziridina **121-128** uz izvrsne enantiomerne viškove (e.v.=98,7%-99,9%).

Primjenom Bijvoet metode analize difrakcije X-zraka na monokristalima aziridina *trans*-**123** i *cis*-**124**, pokazano je da *trans*-aziridini posjeduju (2*R*,3*R*) apsolutnu konfiguraciju, dok *cis*-aziridini posjeduju (2*S*,3*R*) apsolutnu konfiguraciju. Dobiveni rezultati su u skladu s predloženim modelom stereokemijskog tijeka reakcije.

Provedena je studija *trans-N*-tosyl-2-(9-antril)-3-fenil-aziridina *trans*-**121** primjenom metode dinamičkog ¹H-NMR na niskim temperaturama, a u svrhu određivanja vrijednosti barijere inverzije na dušikovom atomu. Dobiveni rezultati upućuju na vrijednost ΔH[#] od 11,9 kcal/mol što je u skladu s očekivanjima za tu vrstu supstituenata na aziridinskom prstenu.

Enantioselektivna ciklopropanacija

U ovom posljednjem dijelu opisana je priprava novog kiralnog 1,5-bidentatnog dušikovog liganda (*S*)-**5** koji sadržava prošireni heterociklički sustav izveden iz benzo[h]kinolina. Iznimno visoka vrijednost optičkog skretanja navedenog liganda upućuje na helikoidalnost njegove konformacije što se željelo iskoristiti za učinkovitu kontrolu enantioselektivnosti u reakciji ciklopropanacije. Studij novog liganda (*S*)-**5** pomoću spektroskopske metode cirkularnog dikroizma (CD) potvrdio je njegovu helikoidalnu konformaciju.

U reakciji enantioselektivne katalitičke ciklopropanacije ligand (*S*)-**5** u kompleksu s bakrom(I) nije pokazao očekivani porast enantioselektivnosti reakcije, vjerojatno zbog sterički prezahtjevne benzo[h]kinaldinske skupine.

Također je opisan pokušaj priprave drugog tipa liganda koji sadržava kiralni centar na istoj strani kao i prisutni 5,6,7,8-tetrahidrokinolinski sustav. Heterociklički sinton uspješno je pripremljen primjenom Skraupove strategije u sintezi kinaldina, te selektivnim hidriranjem aromatskog sustava. Pokušaji generiranja metilenskog aniona kod 5,6,7,8-tetrahidrokinaldina **151** nisu rezultirali uspjehom.