

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

β -IODOVINYLLATION DE COMPOSÉS HÉTÉROATOMIQUES CATALYSÉE PAR LE
CUIVRE : APPLICATION À DES ALCOOLS, DES CARBAZATES ET DES
HYDRAZIDES

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PAR
PAMÉLA CASALT

SEPTEMBRE 2018

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.07-2011). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

*La théorie, c'est quand on sait tout et
que rien ne fonctionne. La pratique,
c'est quand tout fonctionne et que
personne ne sait pourquoi. Ici, nous
avons réuni théorie et pratique : Rien
ne fonctionne et personne ne sait
pourquoi ! – **Albert Einstein***

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur Benoit Daoust, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et offert plusieurs opportunités en recherche. Sa disponibilité et son encadrement tout au long de ma maîtrise m'ont grandement aidée dans l'accomplissement de mon projet et le développement mes connaissances en chimie. Je le remercie aussi pour la confiance dont il a fait preuve à mon égard, me permettant ainsi d'acquérir de l'assurance et devenir plus autonome en recherche. Outre son rôle de directeur, j'ai énormément apprécié côtoyer cette personne authentique et généreuse pour qui j'ai beaucoup d'admiration.

Je veux aussi remercier chacun de mes collègues de laboratoire, Jodrey, Simon, François, Nicolas et Caroline, ainsi que notre collègue du laboratoire voisin, Vincent, avec qui j'ai partagé mes longues journées de travail mais aussi souvent mes soirées à l'extérieur du laboratoire. Vous avez véritablement été une seconde famille pour moi. Merci pour votre écoute et vos conseils sans lesquels je n'aurais jamais pu accomplir cette maîtrise de la même façon. Merci aussi pour l'ambiance de travail agréable remplie de rires et de merveilleux souvenirs. Notre amitié va bien au-delà de ces années d'université.

Je remercie ensuite les membres du personnel du département de chimie, Jocelyn, Francis et Vickie, pour leur gentillesse et leur aide précieuse.

Finalement, je tiens à remercier ma famille qui m'a soutenu tout au long de ma maîtrise. D'abord, merci pour votre patience lorsque vous étiez les victimes de mes journées plus difficiles ou lorsque mon travaille prenait tout mon temps. Merci de

m'avoir toujours encouragé, de m'avoir parfois poussé dans le dos et aussi changé les idées quand j'en avais besoin. Je vous remercie pour les nombreuses attentions que vous avez eu à mon égard pour faire en sorte que je sois pleinement investie dans mes études.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES SCHÉMAS.....	xiv
LISTE DES SPECTRES	xix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	xxiv
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xxviii
RÉSUMÉ	xxx
CHAPITRE I	
INTRODUCTION	1
1.1 Intérêt et synthèse des acides aminés non naturels.....	1
1.2 Outil de synthèse et travaux antérieurs.....	5
1.3 Objectif global du projet.....	8
1.3.1 Objectif 1 : étude de l'ordre de la séquence réactionnelle.....	8
1.3.2 Objectif 2 : β -iodovinylation de carbazates et d'hydrazides catalysée par le cuivre.....	9
CHAPITRE II	
LES RÉACTIONS DE COUPLAGE CATALYSÉES PAR LE CUIVRE.....	11
2.1 Historique des réactions de couplage	11
2.2 Avantages du cuivre versus le palladium	15
2.3 Couplages catalysés par le cuivre pour la formation de lien C-hétéroatome	16
2.3.1 Mécanisme de réaction des couplages au cuivre de type Ullmann.....	17

2.3.2	Formation de liens C-N	22
2.3.3	Formation de liens C-O	26
PARTIE 1 – ÉTUDE DE L'ORDRE DE LA SÉQUENCE RÉACTIONNELLE		30
CHAPITRE III		
LES B-IODOVINYLÉTHERS ET LES 1,2-DIALKOXYÉTHYLÈNES		31
3.1	Objectif	31
3.2	Intérêt et synthèse des β -iodovinyléthers	31
3.3	Intérêt et synthèse des 1,2-dialkoxyéthylènes et 1,2-diaryloxyéthylènes	36
CHAPITRE IV		
RÉSULTATS		41
4.1	Préparation des diiodures vinyliques modèles	41
4.2	Réalisation de la séquence réactionnelle avec inversion des couplages C-N et C-O	42
4.3	Tests préliminaires	43
4.4	Optimisation du couplage C-O avec le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134)	45
4.4.1	Optimisation de la source de cuivre	46
4.4.2	Optimisation de la base	49
4.4.3	Optimisation du ligand	51
4.4.4	Optimisation du solvant	53
4.4.5	Optimisation du ratio base/alcool	56
4.4.6	Optimisation du ratio alcool/diiodure	57
4.4.7	Optimisation du ratio ligand/cuivre	58
4.4.8	Optimisation du ratio cuivre/diiodure	59
4.4.9	Optimisation de la concentration	60
4.4.10	Optimisation de la température	61
4.5	Difficultés à isoler les β -iodovinyléthers	62
4.6	Optimisation partielle du couplage C-O avec le (<i>E</i>)-1,2-dioéthène (83)	65
4.6.1	Optimisation du solvant	66
4.6.2	Test source de cuivre	69
4.7	Application de la réaction de couplage à différents alcools	69
4.8	Solutions envisagées aux problèmes du couplage C-O	72

4.8.1	Préparation d'un diiodure de masse moléculaire plus élevée	72
4.8.2	Synthèse directe du β -alkoxyénamide 168 par couplage C-O et C-N monotope.....	73
4.8.3	Synthèse directe du dialkoxyéthylène 150 par double couplage C-O	75
4.9	Conclusion Partie 1.....	77
PARTIE 2 – B-IODOVINYLIATION DE CARBAZATES ET D'HYDRAZIDES CATALYSÉE PAR LE CUIVRE.....		79
CHAPITRE V LES RÉACTIONS DE COUPLAGE IMPLIQUANT DES CARBAZATES ET DES HYDRAZIDES		80
5.1	Objectif	80
5.2	Généralités sur les hydrazides et les carbazates et application dans les réactions de couplage.....	80
5.2.1	Réactions de couplage impliquant des carbazates	82
5.2.2	Réactions de couplage impliquant des hydrazides	87
CHAPITRE VI RÉSULTATS		93
6.1	Tests préliminaires.....	93
6.2	Optimisation du couplage C-N	96
6.2.1	Optimisation de la source de cuivre.....	96
6.2.2	Optimisation de la base.....	97
6.2.3	Optimisation du ligand.....	99
6.2.4	Optimisation du solvant	101
6.2.5	Optimisation des ratios et de la concentration	102
6.2.6	Investigation sur la reproductibilité des résultats	103
6.2.7	Optimisation du ratio base/carbazate	106
6.2.8	Optimisation du ratio carbazate/diiodure	107
6.2.9	Optimisation du ratio ligand/cuivre.....	108
6.2.10	Optimisation du ratio cuivre/carbazate.....	109
6.2.11	Optimisation de la concentration	110
6.2.12	Optimisation de la température.....	110

6.2.13 Deuxième optimisation du ligand.....	113
6.3 Préparation des carbazates et hydrazides modèles.....	115
6.4 Application de la réaction de couplage à différents carbazates et hydrazides.....	120
6.5 Fonctionnalisation du <i>N</i> -((<i>E</i>)-2-iodovinyl)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyl (222)	124
6.5.1 Couplages catalysés par le palladium.....	124
6.5.2 Couplages catalysés par le cuivre.....	129
6.6 Conclusion Partie 2.....	132
CHAPITRE VII CONCLUSION GLOBALE ET PERSPECTIVES FUTURES.....	133
CHAPITRE VIII PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	137
8.1 Remarques générales.....	137
8.2 Modes opératoires.....	139
ANNEXE A SPECTRES RMN ¹ H ET ¹³ C.....	181
ANNEXE B MESURE DES RENDEMENTS PAR CPG-SM.....	270
RÉFÉRENCES.....	271

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
2.1	Exemples de couplages croisés utilisés pour la synthèse totale de composés actifs	12
2.2	Complexe de Cu(III) utilisé par Stahl et Ribas	19
4.1	Résultats de l'optimisation de la source de cuivre lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)	47
4.2	Résultats de l'optimisation de la base lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142).....	49
4.3	Résultats de l'optimisation du ligand lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142).....	52
4.4	Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142).....	54
4.5	Impureté tétradéca-6,7-diyne observée lors du couplage C-O	55
4.6	Produit de la transestérification entre le solvant d'acétate d'éthyle et l'alcool de la réaction de couplage	55
4.7	Rendement CPG-SM en fonction du ratio base/alcool lors de l'optimisation du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)	56
4.8	Rendement CPG-SM en fonction du ratio alcool/diodure lors de l'optimisation du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)	57
4.9	Rendement CPG-SM en fonction du ratio ligand/cuivre lors de l'optimisation du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)	58

4.10	Rendement CPG-SM en fonction du ratio cuivre/diodure lors de l'optimisation du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)	59
4.11	Rendement CPG-SM en fonction de la concentration de diiodure lors de l'optimisation du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)	60
4.12	Rendement CPG-SM en fonction du temps de réaction lors de l'optimisation du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142) à différentes températures	61
4.13	Apparition d'une impureté sur le spectre RMN ¹ H du produit 143 dans le CDCl ₃	64
4.14	Chromatogramme issu d'une analyse par CPG-SM du produit 143 après avoir été en solution dans le CDCl ₃	64
4.15	β-Halovinyléthers préparés par Miyamoto	65
4.16	Produit de double addition du couplage C-O sur le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène	66
4.17	Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le 2-phényléthanol (142) avec 2 éq. d'alcool.....	67
4.18	Produit d'hydrogénolyse du composé 143.....	68
4.19	Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le 2-phényléthanol (142) avec 1,2 éq. d'alcool.....	68
4.20	Produit secondaire observé lors du couplage C-O entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le 1,6-hexanediol	71
4.21	Apparition d'une impureté sur le spectre RMN ¹ H du produit 150 dans le CDCl ₃	77
4.22	Chromatogramme issu d'une analyse par CPG-SM du produit 150 après avoir été en solution dans le CDCl ₃	77
5.1	Groupement fonctionnel hydrazide (R = alkyle, aryle) ou carbazate (R = O-alkyle, O-aryle)	81
6.1	Résultats de l'optimisation de la source de cuivre lors du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	97

6.2	Résultats de l'optimisation de la base lors du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	98
6.3	Résultats de l'optimisation du ligand lors du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	99
6.4	Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	101
6.5	Rendement CPG-SM en fonction du ratio base/carbazate lors de l'optimisation du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	106
6.6	Rendement CPG-SM en fonction du ratio carbazate/diiodure lors de l'optimisation du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	107
6.7	Rendement CPG-SM en fonction du ratio ligand/cuivre lors de l'optimisation du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	108
6.8	Rendement CPG-SM en fonction du ratio cuivre/carbazate lors de l'optimisation du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	109
6.9	Rendement CPG-SM en fonction de la concentration de carbazate lors de l'optimisation du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	110
6.10	Rendement CPG-SM en fonction du temps de réaction lors de l'optimisation du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) à différentes températures	111
6.11	Couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) dans les conditions optimisées avec différents ligands	114
6.12	Disulfure de diphenyl (264) issue de l'homocouplage oxydatif du thiophénol (262).....	131

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
4.1	Tests préliminaires du couplage C-O entre un dihalogénure vinylique et le 2-phényléthanol (142)	45
4.2	Diiodation de la 1,3-diphénylprop-2-yn-1-one (166) via différentes procédures.....	73
4.3	Résultats du couplage C-O et C-N par processus monotope à partir du (E)-1,2-diiodoéthène (83).....	74
4.4	Résultats de la réaction de double couplage C-O sur le (E)-1,2-diiodoéthène (83).....	76
6.1	Tests préliminaires du couplage catalysé par le CuI entre le (E)-1,2-diiodoéthène (83) et le benzhydrazide (219)	94
6.2	Résultats de l'optimisation de la concentration de diiodure lors du couplage entre le (E)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	103
6.3	Tests de reproductibilité des résultats pour le couplage entre le (E)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) avec bullage à l'azote	104
6.4	Tests de reproductibilité des résultats pour le couplage entre le (E)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) avec du K ₂ CO ₃ broyé.....	105
6.5	Résultats du couplage entre le (E)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) dans les conditions optimisées à différentes températures	113
6.6	Synthèse du carbazate de <i>tert</i> -butyle (171).....	116
6.7	Résultats de l'hydrolyse acide de l'hydrazone 236 dans différentes conditions.....	119

6.8	Résultats du couplage C-N du (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) avec plusieurs modèles de carbazates ou hydrazides 240 dans les conditions optimisées.....	121
6.9	Résultats du couplage de Sonogashira sur le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222	125
6.10	Résultats du couplage de Stille sur le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 dans diverses conditions.....	126
6.11	Résultats du couplage de Heck sur le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 dans diverses conditions.....	127
6.12	Résultats du couplage de Suzuki sur le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 dans diverses conditions.....	128
6.13	Résultats du couplage C-O catalysé par le cuivre sur le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 dans diverses conditions.....	130
6.14	Couplage C-S catalysé par le cuivre entre le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 et le thiophénol (262).....	131

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
1.1 Représentation des principales routes rétrosynthétiques pour la préparation d'acides α -aminés	2
1.2 Synthèse d'acides α -aminés par la réaction de Strecker.....	3
1.3 Synthèse du diamide 20 dérivé d'acides α -aminés par la réaction d'Ugi	3
1.4 Synthèse d'acides α -aminés par la réaction de Petasis.....	4
1.5 Outil de synthèse développé par le groupe Daoust pour la préparation d'acides α -aminés non naturels.....	6
1.6 β -iodovinylation d'alcool catalysée par le cuivre et fonctionnalisations subséquentes envisagées.....	9
1.7 Schéma général de l'outil de synthèse appliqué aux carbazates et aux hydrazides	10
2.1 Couplage de Glaser paru en 1869	12
2.2 Premiers travaux d'Ullmann et Goldberg sur les réactions de couplage au cuivre	13
2.3 Équation générale d'une réaction de couplage croisé catalysée par le cuivre pour la formation de liens C-hétéroatome	17
2.4 Mécanisme proposé pour les couplages de type Ullmann catalysés par une source de cuivre (I)	18
2.5 Équilibres des complexes de cuivre (I) impliqués dans le couplage d'Ullmann en présence d'un ligand diaminé proposés par Buchwald	20
2.6 Influence du ligand auxiliaire sur la régiosélectivité de l'arylation d'amide démontré par Hartwig	21

2.7	<i>N</i> - et <i>O</i> -arylation chimiosélective du 5-aminopentan-1-ol catalysées par l'iodure de cuivre (I) et des ligands bidentés présentées par Buchwald..	22
2.8	Vinylation d'amides catalysée par le CuTC selon la méthode de Porco .	23
2.9	Synthèse d'énamides et d'èncarbamates par couplage catalysé par le CuI et un ligand diaminé	24
2.10	Synthèse d'énamines par couplage catalysé au cuivre entre des amines et des halogénures vinyliques selon la méthode de Xi	24
2.11	Synthèse de β -iodoénamides et èncarbamates par couplage au cuivre avec un diiodure vinylique selon la méthode de Daoust	25
2.12	β -iodovinylation de carbamates catalysée par le cuivre selon la méthode de Daoust.....	25
2.13	Synthèse d'éthers d'énol par couplage au cuivre entre un alkoxyde et un bromure vinylique selon la méthode de Keegstra	26
2.14	Synthèse d'éthers d'énol par couplage catalysé par le cuivre entre des alcools aliphatiques et un iodure vinylique selon la méthode de Buchwald	27
2.15	Vinylation de phénols catalysée par le cuivre selon la méthode de Ma ..	28
2.16	Couplage au cuivre entre des halogénures vinyliques arylés ou des β -iodoacrylates et des phénols selon la méthode de Cook.....	28
2.17	Synthèse de composés β -alkoxy- <i>N</i> -vinylés par couplage au cuivre avec divers alcools selon la méthode de Daoust.....	29
2.18	Synthèse du 2,3,5,6-tetraméthoxynorbornadiène via un couplage C-O catalysé par le cuivre	29
3.1	Iodation régio- et stéréosélective de β -alkoxycarbonyles α,β -insaturés ..	33
3.2	Alkoxyiodation d'ynones aromatiques selon la méthode de Xie	33
3.3	Condensation et déshydratation stéréosélective induite par le titane entre des esters et des formates	34
3.4	Iododécarboxylation d'acides β -alkoxycarboxyliques α,β -insaturés.....	34
3.5	Synthèses régio- et stéréosélectives de β -iodovinyléthers par hydro/carbométallation puis iodation à partir d'éthers d'énol	35

3.6	Addition régio- et stéréosélective du phénol sur le 1-iodo-2-phénylacétylène.....	35
3.7	Synthèse de 1,2-dialkoxyéthylènes par élimination de chlorures induite par le magnésium	37
3.8	Synthèse de 1,2-diaryloxyéthylènes par élimination stéréosélective de bromures.....	38
3.9	Synthèse du 1,2-diphénoxyéthène 125 par élimination de chlorure d'hydrogène	38
3.10	Synthèse de 1,2-dialkoxyéthylènes par élimination d'alcool selon la méthode de McElvain.....	39
3.11	Réduction partielle Z-stéréosélective du 1,2-diméthoxyacétylène par hydrogénation catalytique	39
3.12	Synthèse d'un 1,2-diaryloxyéthylène par couplage C-O catalysé par le cuivre selon la méthode de You	40
4.1	Synthèse du (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) par bullage à l'acétylène.....	42
4.2	Synthèse du (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134) par diiodation de l'heptyne	42
4.3	Synthèse de l'alkoxyèncarbamate 138 via une séquence de couplages C-O puis C-N catalysés par le cuivre	43
4.4	Couplage C-O entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène et l'hexanol avec les méthodes de Buchwald (méthode A) et de Daoust (méthode B)	44
4.5	Conditions de base pour l'optimisation du couplage C-O avec le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134).....	46
4.6	Conditions optimisées pour le couplage C-O avec le (<i>E</i>)-1,2-diiodohept-1-ène (134).....	62
4.7	Différence entre le rendement CPG-SM et le rendement isolé pour le couplage C-O avec le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83)	63
4.8	Conditions réactionnelles pour l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le 2-phényléthanol (142)	66
4.9	Couplage entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le 2-phényléthanol (142) catalysé par le CuI	69

4.10	Résultats du couplage C-O entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (81) et différents alcools 30 dans les conditions optimisées	70
4.11	Synthèse de la 1,3-diphénylprop-2-yn-1-one (166) via un couplage de Sonogashira par la méthode de Cox	72
5.1	Premiers exemples d'arylation de carbazates par couplage catalysé par le palladium.....	83
5.2	<i>N</i> -Vinylation de carbazates par couplage catalysé par le palladium	83
5.3	<i>N</i> -Arylation de carbazates par couplage catalysé par le cuivre	84
5.4	<i>N</i> -Vinylation de carbazates par couplage au cuivre sans ligand selon la méthode de Ma	84
5.5	<i>N'</i> -Arylation de carbazates par couplage catalysé par le palladium	85
5.6	Couplage catalysé par le cuivre entre le bismuthane 187 et divers carbazates selon la méthode de Mäeorg.....	85
5.7	Double arylation du carbazate de menthyle par une séquence de couplage au cuivre puis au palladium	86
5.8	Synthèse de 3-alkylidène-1,2-diazetidines 194 par couplage intramoléculaire de dicarbazates catalysé par le cuivre selon la méthode de Shipman	87
5.9	Vinylation du dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) par couplage catalysé par le cuivre selon la méthode de Buchwald	87
5.1	Comparaison de la régiosélectivité de l'arylation d'un hydrazide ou d'un carbazate par couplage au cuivre présentée par Buchwald	88
5.11	<i>N</i> -Arylation de pyrazolidinones 200 par couplage au palladium selon la méthode de Sibi (A) et par couplage au cuivre selon la méthode de Golden (B)	89
5.12	<i>N</i> -Arylation d'hydrazides par couplage intramoléculaire catalysé par le cuivre ou le palladium selon les méthodes de Katayama	89
5.13	<i>N</i> -Arylation du <i>N'</i> -phénylacéthylhydrazide (205) par couplage au cuivre en présence de divers acides aminés selon la méthode de Guo et Liu	90
5.14	<i>N'</i> -Arylation d'hydrazides 170 par couplage catalysé par le palladium selon la méthode de Reichelt	90

5.15	Réaction de couplage et cyclisation d'hydrazides 210 avec des halogénures d'aryle 211 selon la méthode de Wang.....	91
5.16	<i>N'</i> -Arylation d'hydrazides <i>N'</i> -substitués 213 par couplage catalysé par le cuivre selon la méthode de Ma.....	91
5.17	Double arylation en <i>N'</i> de l'hydrazide 216 par couplage catalysé par le cuivre selon la méthode de Wan et Zhu.....	92
6.1	Réaction de couplage entre des diiodures vinyliques et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	95
6.2	Conditions de base pour l'optimisation du couplage C-N entre le (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	96
6.3	Résultats du couplage entre (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195) avec différentes quantités du diiodure 83	112
6.4	Synthèse du dicarbazate de di- <i>tert</i> -butyle (195).....	115
6.5	Synthèse du <i>N'</i> -isopropylcarbazate de <i>tert</i> -butyle (227) par condensation puis réduction.....	116
6.6	Synthèse du <i>N'</i> -phénylcarbazate de <i>tert</i> -butyle (229).....	117
6.7	Synthèse du dicarbazate de diéthyle (231).....	117
6.8	Synthèse du carbazate d'éthyle (233).....	118
6.9	Synthèse du composé 236 à partir de la phénylhydrazine (228).....	119
6.10	Synthèse du carbazate 238 par réduction de l'hydrazone 236	120
6.11	Synthèse du <i>N'</i> -benzylbenzhydrazide (239) par condensation et réduction selon la méthode de Wu.....	120
6.12	Couplage du <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 avec le triphénylbismuth (259) catalysé par le palladium.....	129
6.13	Couplage C-N catalysé par le cuivre entre le <i>N</i> -(β -iodoène)carbazate 222 et la 2-pyrrolidinone (66).....	130

LISTE DES SPECTRES

Spectre		Page
A.1	(<i>E</i>)-1,2-Diiodoéthène (83).....	182
A.2	(<i>E</i>)-1,2-Diiodohept-1-ène (134)	183
A.3	(<i>E</i>)-(2-((2-iodohept-1-én-1-yl)oxy)éthyl)benzène (144).....	184
A.4	(<i>E</i>)-(2-((1-iodohept-1-én-2-yl)oxy)éthyl)benzène (145).....	185
A.5	(<i>E</i>)-(2-((2-iodovinyl)oxy)éthyl)benzène (143).....	186
A.6	(<i>E</i>)-1-((2-iodovinyl)oxy)hexane (152).....	187
A.7	(<i>E</i>)-1-((2-iodovinyl)oxy)-2,2-diméthylpropane (153).....	188
A.8	(<i>E</i>)-2-Iodo-1-((-)-menthoxy)éthène (155)	189
A.9	(<i>E</i>)-((2-iodovinyl)oxy)benzène (158).....	190
A.10	(<i>E</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)hex-2-ène (136)	191
A.11	(<i>Z</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)hex-2-ène (159)	192
A.12	(<i>E</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthylocta-2,6-diène (160)	193
A.13	(<i>Z</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthylocta-2,6-diène (161)	194
A.14	(<i>E</i>)-6-((2-iodovinyl)oxy)hexan-1-ol (163)	195
A.15	1,3-Diphénylprop-2-yn-1-one (166)	196
A.16	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-((<i>E</i>)-Hex-2-èn-1-yloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (138)	197
A.17	(<i>E</i>)-1-(2-Phénéthoxyvinyl)pyrrolidin-2-one (168).....	198

A.18	(<i>E</i>)-1,2-Diphénoxyéthène (150).....	199
A.19	<i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (195)	200
A.20	Carbazate de <i>tert</i> -butyle (171)	201
A.21	<i>N'</i> -(Propan-2-ylidène)carbazate de <i>tert</i> -butyle (226).....	202
A.22	<i>N'</i> -(Isopropyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (227).....	203
A.23	<i>N'</i> -Phénylcarbazate de <i>tert</i> -butyle (229).....	204
A.24	<i>N'</i> -(Éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (231).....	205
A.25	Carbazate d'éthyle (233).....	206
A.26	(<i>E</i>)-1-Benzylidène-2-phenylhydrazine (235).....	207
A.27	<i>N'</i> -((<i>E</i>)-Benzylidène)- <i>N</i> -phénylcarbazate d'éthyle (236)	208
A.28	<i>N'</i> -Benzyl- <i>N</i> -phénylcarbazate d'éthyle (238)	209
A.29	<i>N'</i> -Benzylbenzhydrazide (239)	210
A.30	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (222)	211
A.31	<i>N,N'</i> -Bis((<i>E</i>)-2-iodovinyl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (224).....	212
A.32	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)- <i>N'</i> -(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (243).....	213
A.33	<i>N,N'</i> -Bis((<i>E</i>)-2-iodovinyl)- <i>N'</i> -(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (265) .	214
A.34	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (244)	215
A.35	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)carbazate d'éthyle (246).....	216
A.36	<i>N'</i> -((<i>E</i>)-2-iodovinyl)carbazate d'éthyle (247)	217
A.37	<i>N</i> ou <i>N'</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)- <i>N'</i> -(phényl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (248 ou 249)	218
A.38	<i>N'</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)benzhydrazide (221).....	219
A.39	<i>N</i> -((<i>E</i>)-4-Phénylbut-1-én-3-yne)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (251).....	220

A.40	<i>N</i> -((<i>E</i>)-Buta-1,3-dièn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (253).....	221
A.41	<i>N</i> -((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-5-(<i>tert</i> -Butoxy)-5-oxopenta-1,3-dièn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (255)	222
A.42	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Phényléthèn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (258).....	223
A.43	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-(Phénylthio)éthèn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (263).....	224
A.44	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthèn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (261)	225
A.45	(<i>E</i>)-1,2-Diiodoéthène (83).....	226
A.46	(<i>E</i>)-1,2-Diiodohept-1-ène (134)	227
A.47	(<i>E</i>)-(2-((2-iodohept-1-én-1-yl)oxy)éthyl)benzène (144)	228
A.48	(<i>E</i>)-(2-((1-iodohept-1-én-2-yl)oxy)éthyl)benzène (145)	229
A.49	(<i>E</i>)-(2-((2-iodovinyl)oxy)éthyl)benzène (143).....	230
A.50	(<i>E</i>)-1-((2-iodovinyl)oxy)hexane (152).....	231
A.51	(<i>E</i>)-1-((2-iodovinyl)oxy)-2,2-diméthylpropane (153).....	232
A.52	(<i>E</i>)-2-Iodo-1-((-)-menthoxy)éthène (155)	233
A.53	(<i>E</i>)-(2-iodovinyl)oxy)benzène (158).....	234
A.54	(<i>E</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)hex-2-ène (136)	235
A.55	(<i>Z</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)hex-2-ène (159)	236
A.56	(<i>E</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl octa-2,6-diène (160)	237
A.57	(<i>Z</i>)-1-(((<i>E</i>)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl octa-2,6-diène (161)	238
A.58	(<i>E</i>)-6-((2-iodovinyl)oxy)hexan-1-ol (163)	239
A.59	1,3-Diphénylprop-2-yn-1-one (166)	240
A.60	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-((<i>E</i>)-Hex-2-èn-1-yloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (138)	241
A.61	(<i>E</i>)-1-(2-Phénéthoxyvinyl)pyrrolidin-2-one (168).....	242

A.62	(<i>E</i>)-1,2-Diphénoxyéthène (150).....	243
A.63	<i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (195).....	244
A.64	Carbazate de <i>tert</i> -butyle (171).....	245
A.65	<i>N'</i> -(Propan-2-ylidène)carbazate de <i>tert</i> -butyle (226).....	246
A.66	<i>N'</i> -(Isopropyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (227).....	247
A.67	<i>N'</i> -Phénylcarbazate de <i>tert</i> -butyle (229).....	248
A.68	<i>N'</i> -(Éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (231).....	249
A.69	Carbazate d'éthyle (233).....	250
A.70	(<i>E</i>)-1-Benzylidène-2-phenylhydrazine (235).....	251
A.71	<i>N'</i> -((<i>E</i>)-Benzylidène)- <i>N</i> -phénylcarbazate d'éthyle (236).....	252
A.72	<i>N'</i> -Benzyl- <i>N</i> -phénylcarbazate d'éthyle (238).....	253
A.73	<i>N'</i> -Benzylbenzhydrazide (239).....	254
A.74	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (222).....	255
A.75	<i>N,N'</i> -Bis((<i>E</i>)-2-iodovinyl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (224).....	256
A.76	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)- <i>N'</i> -(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (243).....	257
A.77	<i>N,N'</i> -Bis((<i>E</i>)-2-iodovinyl)- <i>N'</i> -(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (265).....	258
A.78	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (244).....	259
A.79	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Iodovinyl)carbazate d'éthyle (246).....	260
A.80	<i>N'</i> -((<i>E</i>)-2-iodovinyl)carbazate d'éthyle (247).....	261
A.81	<i>N</i> ou <i>N'</i> -((<i>E</i>)-2-iodovinyl)- <i>N'</i> -(phényl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (248 ou 249).....	262
A.82	<i>N'</i> -((<i>E</i>)-2-iodovinyl)benzhydrazide (221).....	263
A.83	<i>N</i> -((<i>E</i>)-4-Phénylbut-1-én-3-yne)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (251).....	264

A.84	<i>N</i> -((<i>E</i>)-Buta-1,3-dièn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (253).....	265
A.85	<i>N</i> -((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-5-(<i>tert</i> -Butoxy)-5-oxopenta-1,3-dièn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (255)	266
A.86	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-Phényléthèn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (258).....	267
A.87	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthèn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (261)	268
A.88	<i>N</i> -((<i>E</i>)-2-(Phénylthio)éthèn-1-yl)- <i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)carbazate de <i>tert</i> -butyle (263).....	269

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac	Acétyle
aq.	Solution aqueuse
Ar	Aromatique
B	Base
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLHP	Chromatographie liquide à haute pression
coll	Collidine
Cp	Cyclopentadiényle
CPG-SM	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
d	Doublet (RMN)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet de doublet (RMN)

DMA	Diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
DTBB	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbiphényle
Et	Éthyle
éq.	Équivalent
f	Faible (IR)
Hept	Heptyle
Hex	Hexyle
i	Intense (IR)
iPr	Isopropyle
IR	Spectroscopie infrarouge
L	Ligand
m	Moyen (IR)
m	Multiplet (RMN)
Me	Méthyle
<i>n</i> -	Normale
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide

NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidinone
Nu	Nucléophile
Oct	Octyle
Pc	Phtalocyanine
Pent	Pentyle
Ph	Phényle
Phen	1,10-phénanthroline
PMA	Acide phosphomolybdique
q	Quadruplet (RMN)
quint	Quintuplet (RMN)
rac	racémique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet (RMN)
sl	Singulet large (RMN)
sp	Septuplet (RMN)
sx	Sextuplet (RMN)
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
t	Triplet (RMN)
td	Triplet de doublet (RMN)
<i>t</i> -	<i>tert</i> -
TC	Thiophénecarboxylate
Tf	Triflate ou trifluorométhylsulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofuranne

TMPen	3,4,7,8-Tetraméthyl-1,10-phénanthroline
TMS	Triméthylsilyle
t.p.	Température pièce
UV	Lumière ultraviolette

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

Å	Ångström
°C	Degré Celsius
δ	Déplacement chimique
Δ	Chaleur
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
J	Constante de couplage (RMN)
kg	kilogramme
L	Litre
M	Molaire ou mol/litre
m/z	Masse sur charge
mg	Milligramme
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
ppm	Partie par million
μL	Microlitre

μm	Micromètre
%m/v	Pourcentage masse sur volume (ou g/100mL)
%mol	Pourcentage molaire

RÉSUMÉ

La synthèse d'acides aminés non naturels constitue un axe de recherche essentiel en chimie organique. Ces composés permettent en effet la fabrication de peptides synthétiques ayant un potentiel bien connu comme agents thérapeutiques. Depuis 2008, les différents travaux effectués par le groupe du professeur Daoust ont permis de mettre au point un outil de synthèse menant à la préparation stéréosélective de composés carbonylés γ,δ -insaturés, des précurseurs d'acides aminés non naturels. La méthodologie mise au point correspond à une séquence de trois réactions : 1) un couplage au cuivre entre un dihalogénure vinylique et un composé azoté (couplage C-N); 2) un second couplage au cuivre entre le produit de cette réaction et un alcool allylique (couplage C-O); puis 3) un réarrangement de Claisen à partir de l'allyl vinyl éther formé.

Le présent projet, s'intéressant à l'étude de l'outil de synthèse développé par notre groupe, a été divisé en deux grandes sections. En premier lieu, dans le but d'avoir une meilleure compréhension de la méthode suggérée, nous nous sommes intéressés à l'ordre des réactions dans la séquence réactionnelle. En second lieu, afin d'améliorer la portée de notre outil de synthèse, nous avons exploré son application à de nouvelles familles de composés azotés, soit les carbazates et les hydrazides.

L'inversion des couplages C-N et C-O a d'abord été explorée. Ce nouvel ordre de séquence permet de former des β -iodovinyliques par couplage entre un diiodure vinylique et un alcool. Les conditions de cette réaction ont été optimisées puis la méthode fut testée avec une variété d'alcools. Ce couplage s'est toutefois avéré difficile à effectuer et n'a mené qu'à de très faibles rendements. Nous avons ainsi constaté que l'inversion des étapes 1 et 2 de la séquence réactionnelle avait un effet négatif sur le rendement du couplage C-O et par conséquent sur la séquence complète.

L'outil de synthèse a déjà été exploré avec des amides et des carbamates. L'objectif de la deuxième partie de ce projet était d'optimiser et d'étudier son application aux carbazates et aux hydrazides. Cela nous a permis de rapporter les premiers exemples intermoléculaires de couplage catalysés par un métal de transition entre un dihalogénure vinylique et un carbazate ou un hydrazide. Les rendements obtenus sont toutefois faibles excepté pour l'utilisation de dicarbazate. La fonctionnalisation subséquente d'un N-(β -iodoène)carbazate a permis de montrer la réactivité et la polyvalence de ce type de composé. Différents groupements fonctionnels ont été ajoutés via des réactions de couplage croisé avec des rendements modestes à très bons.

Mots-clés : Couplage croisé, catalyse au cuivre, β -iodoéthers d'énol, carbazates, hydrazides

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Intérêt et synthèse des acides aminés non naturels

Les acides aminés sont les unités de base des peptides et des protéines. Les peptides synthétiques fabriqués à partir d'acides aminés naturels sont largement utilisés en recherche pour l'étude de la structure des protéines et de leur rôle biologique. [1-3] Ces derniers ont aussi un potentiel bien connu comme agents thérapeutiques. Leur application comme médicaments est cependant limitée par plusieurs facteurs inhérents à leur nature protéinique, soit : une inactivité lorsqu'administrés par voie orale ou même parentérale, une dégradation rapide par les protéases, une excrétion rénale rapide et une faible perméabilité à travers les barrières biologiques. L'utilisation d'acides aminés non naturels pour la fabrication de peptides synthétiques représente l'une des principales stratégies afin de surmonter ces inconvénients. Cette alternative permet d'augmenter la stabilité chimique et enzymatique du composé qui devient ainsi moins aisément métabolisé et excrété par l'organisme. Ces aspects permettent d'améliorer sa biodisponibilité et de prolonger son temps d'action, soit deux caractéristiques importantes pour un agent thérapeutique. Cette avenue représente donc une perspective prometteuse pour le développement de nouveaux médicaments. [1-3] De ce fait, la synthèse des acides aminés non naturels et de leurs précurseurs constitue un axe de recherche essentiel en chimie organique.

Il existe une multitude de routes possibles pour la préparation d'acides aminés non naturels. Sans tout couvrir, il est possible d'identifier quatre stratégies principales (Schéma 1.1) : a) l'alkylation de la glycine (2), b) l'addition d'un groupement cyanure sur des imines 5, c) la substitution nucléophile d'acides carboxyliques α -halogénés 11 ou d) la réduction d'acides aminés α,β -insaturés 7 ou 9. [4] Ces chemins de synthèse ne se font cependant pas en une seule étape, il faut d'abord préparer les précurseurs. Pour la voie c par exemple, on prépare 12 puis 11 avant de pouvoir s'attaquer à la préparation de la molécule cible 1. Ces processus peuvent donc être demandant en temps, en matériel et même en coûts.

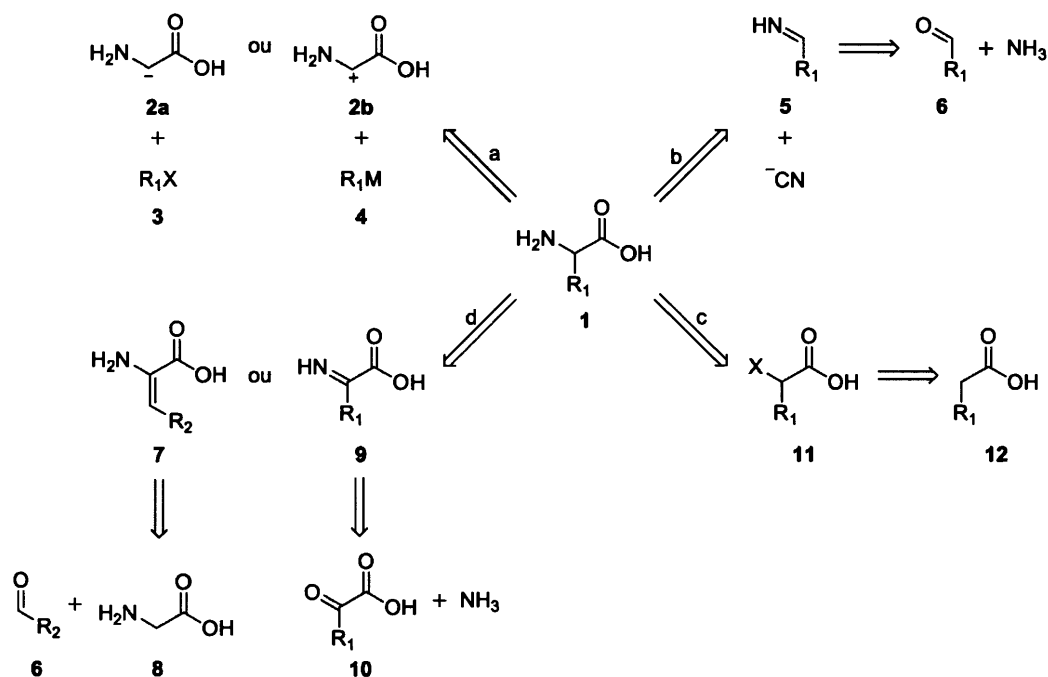


Schéma 1.1 : Représentation des principales routes rétrosynthétiques pour la préparation d'acides α -aminés

Les réactions multicomposant, empruntant des voies analogues à celles présentées ci-dessus, représentent une approche de choix. En effet, ce type de réaction suscite un grand intérêt puisqu'il permet de former plusieurs liaisons en une seule étape convergente et offre ainsi une bonne économie d'atomes. [4, 5] La première réaction

multicomposant développée en chimie organique a été rapportée par Adolph Strecker en 1850. [6] Elle constitue encore aujourd'hui l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse d'acides α -aminés que ce soit à l'échelle du laboratoire ou au niveau industriel. [7] La synthèse, ou réaction, de Strecker implique trois composés. Elle débute par la condensation entre un aldéhyde (ou une cétone) **13** et une amine (ou l'ammoniac) **14** en imine **15**. L'attaque de HCN sur l'imine **15** conduit ensuite à l' α -aminonitrile **16** qui, suite à une hydrolyse, conduit à un acide α -aminé **17** (Schéma 1.2). [4, 7, 8] En comparant les schémas 1.1 et 1.2, il est possible de constater que la réaction de Strecker correspond en fait à la voie b (Schéma 1.1) effectuée par synthèse monotope.

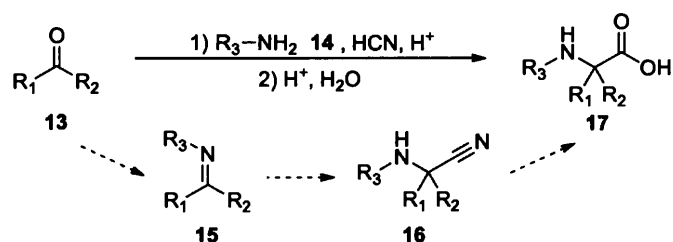


Schéma 1.2 : Synthèse d'acides α -aminés par la réaction de Strecker

Avec l'engouement qu'a suscité l'apparition des réactions multicomposant, il est aujourd'hui possible d'identifier au moins deux autres réactions de ce type permettant la préparation d'acides α -aminés. Un peu plus d'un siècle après la publication de Strecker, Ugi présenta la synthèse d'un dérivé d'acides aminés contenant deux amides **20** à partir de quatre composants : un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) **13**, une amine **14**, un acide carboxylique **18** et un isonitrile **19** (Schéma 1.3). [9, 10]

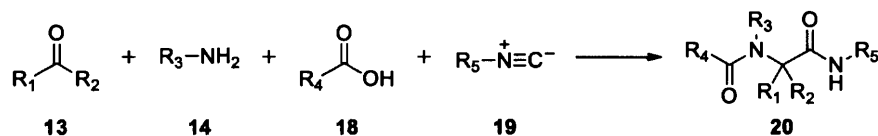


Schéma 1.3 : Synthèse du diamide **20** dérivé d'acides α -aminés par la réaction d'Ugi

C'est ensuite en 1997 que Petasis proposa un processus de condensation entre un acide boronique **21**, une amine **14** et l'acide glyoxylique (**22**), développant ainsi une synthèse des plus efficaces pour la préparation d'acides aminés non naturels **23** (Schéma 1.4). [11] Alors que les réactions de Strecker et Ugi nécessitent généralement des conditions de réaction dures (utilisation de cyanure, températures élevés, utilisation d'acides forts), la réaction de Petasis propose une procédure beaucoup plus douce et moins toxique. [4] La clé de la popularité de cette réaction est certainement l'utilisation d'acides boroniques ou d'organoboranes. En effet, ces derniers sont généralement stables à l'air et à l'humidité et tolèrent une large variété de groupements fonctionnels. [4]

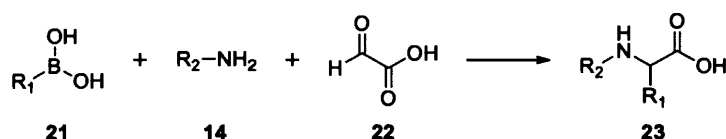


Schéma 1.4 : Synthèse d'acides α -aminés par la réaction de Petasis

L'un des enjeux majeurs lors de la synthèse de composés biologiquement actifs est de préparer ces derniers de façon énantiopure. Or chacune des synthèses telles que montrées dans les schémas 1.2, 1.3 et 1.4 donne lieu à un mélange racémique. Ce dernier peut être résolu de différentes façons mais n'offrira ainsi qu'un rendement maximal de 50% pour un seul des énantiomères. Depuis plusieurs années, de nombreux chercheurs se sont donc intéressés à l'élaboration de versions asymétriques des réactions multicomposant présentées ci-dessus. En ce qui concerne la synthèse de Strecker, les nombreuses méthodes rapportées peuvent être séparées en deux stratégies principales : l'attaque nucléophile de cyanure sur une imine chirale, où R_3 est un auxiliaire chiral (Schéma 1.2), ou l'utilisation d'un catalyseur chiral pour la cyanation d'une imine achirale (**15** vers **16**, schéma 1.2). [7] Cette première méthode requiert cependant l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de l'auxiliaire chiral qui est simplement clivé en fin de synthèse. Les réactions de Ugi asymétriques se font beaucoup plus rares. L'utilisation d'un acide ou d'un isonitrile chiral ne permet l'obtention d'aucune stéréosélectivité. [12] De bonnes

diastéréosélections peuvent cependant être obtenues par l'utilisation d'une amine chirale (Schéma 1.2, R₃ = auxiliaire chiral), mais les conditions pour cliver l'auxiliaire du produit final sont parfois rudes. [13] Bien de que l'utilisation de catalyseurs chiraux aient été rapportée pour des réactions analogues dites de « type Ugi », le développement d'une réaction Ugi catalytique énantiosélective reste un problème non résolu à ce jour. [14, 15] Pour ce qui est des méthodes de synthèse asymétrique de la réaction de Petasis, on y retrouve les trois approches classiques : synthèse à partir de substrats chiraux (amine ou acide boronique) conservés dans le produit final, induction asymétrique à l'aide d'un auxiliaire chiral et catalyse asymétrique. [16]

Malgré les synthèses asymétriques disponibles pour chacune de ces méthodes attrayantes, il existe toujours un besoin dans le milieu de la recherche pour le développement d'une approche générale qui soit simple, concise et moins coûteuse pour synthétiser des acides aminés non naturels chiraux. [17]

1.2 Outil de synthèse et travaux antérieurs

Depuis plusieurs années, le laboratoire du professeur Benoit Daoust s'intéresse à la préparation de précurseurs d'acides aminés non naturels (**29**, R₁ = H). Les différents travaux effectués par l'équipe de recherche ont permis de mettre au point un outil de synthèse menant à la préparation stéréosélective de composés carbonyles γ,δ -insaturés **29**. [18-20] La méthodologie mise au point correspond à une séquence de trois réactions (Schéma 1.5) : 1) un couplage catalysé par le cuivre entre un dihalogénure vinylique **24** et un composé azoté **25** (couplage C-N); 2) un second couplage catalysé par le cuivre entre le β -haloénamide **26** formé et un alcool allylique **27** (couplage C-O); puis 3) un réarrangement de Claisen à partir du β -allyloxyénamide **28** formé. Le composé **29** obtenu au terme de cette séquence conduit ultimement à la formation d'acides aminés non naturels **30** par oxydation et hydrolyse.

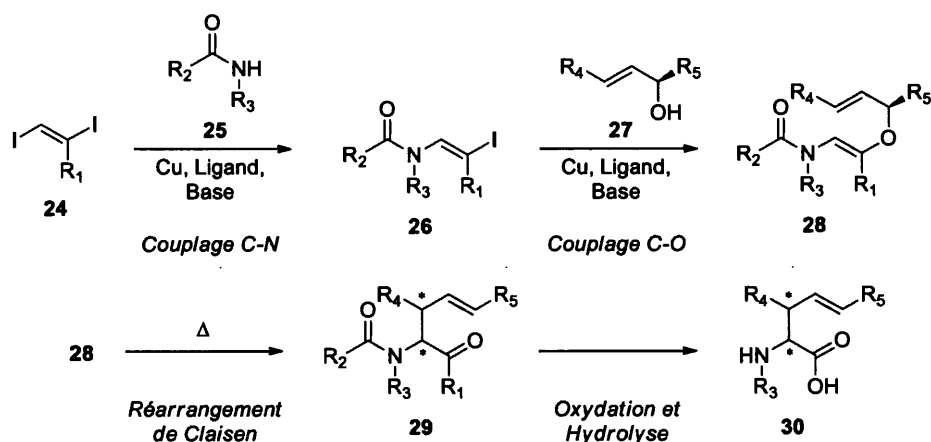


Schéma 1.5 : Outil de synthèse développé par le groupe Daoust pour la préparation d'acides α -aminés non naturels

La stéréosélectivité de notre outil de synthèse se base sur le réarrangement de Claisen qui permet la transformation de β -allyloxyénamides **28** en composés carbonylés γ,δ -insaturés **29** tout en installant deux nouveaux centres chiraux. L'état de transition très ordonné de ce processus permet d'induire une bonne diastéréosélection. [18] L'utilisation d'un alcool allylique chiral (**27**, $R_5 \neq H$) permet même d'obtenir un produit énantiomériquement enrichi. Notre stratégie permet donc d'éviter l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'auxiliaires chiraux ou l'utilisation de catalyseurs chiraux sophistiqués. De plus, la présence de la double liaison en position γ de l'acide aminé **30** offre la possibilité de fonctionnaliser davantage la chaîne latérale. Bien que la séquence proposée comporte de nombreuses étapes, les intermédiaires formés (**26**, **28** et **29**) sont des composés forts intéressants aux applications multiples. Le composé **26** entre autres peut participer à divers réactions de couplage permettant ainsi d'accéder à une large variété de motifs. [20] De plus, il est envisageable de pouvoir effectuer les deux couplages au cuivre ainsi que le réarrangement de Claisen de façon monotopée, évitant de ce fait les étapes de séparations et/ou de purification. L'outil de synthèse de notre laboratoire serait ainsi plus économique et plus rapide.

En 2008, notre groupe de recherche a d'abord publié les travaux effectués sur l'étape 1 (couplage C-N) de la séquence réactionnelle (Schéma 1.5). [19] Dans cet article, Sanapo a démontré que plusieurs dérivés de β -iodoénamides **26** pouvaient être préparés avec des rendements modérés à élevés à partir d'amides secondaires (cycliques ou acycliques) ou de l'oxazolidinone et du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**24**, $R_1 = H$). Dans tous les cas, une rétention de la configuration de l'alcène et une absence totale de double addition sont observées. En 2010, Neel Rahem a poursuivi les travaux en effectuant l'optimisation des étapes 2 et 3 de l'outil de synthèse. La mise au point d'une méthode générale a permis d'obtenir une grande variété d'allyloxyénamides **28** avec des rendements bons à excellents. Il a aussi été démontré que les composés carbonylés γ,δ -insaturés **29** pouvaient être obtenus de façon diastéréosélective avec de bons rendements suite au réarrangement de Claisen. La méthodologie développée a d'ailleurs été explorée avec trois méthodes de chauffage, soit conventionnel, par micro-onde domestique ou par micro-onde de synthèse. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication en 2016 dans laquelle on retrouve d'ailleurs un exemple de la séquence réactionnelle complète effectuée jusqu'à l'acide aminé. [18]

Bien que notre outil de synthèse ait prouvé son efficacité, il n'a été exploré qu'avec une variété limitée de substrats. Dans le but d'étendre l'application de la séquence réactionnelle, Simon Ricard a effectué, en 2018, une étude systématique de la β -iodovinylation de carbamates acycliques catalysée par le cuivre. [21] L'intérêt de cette recherche était d'autant plus justifié que cette famille a fait l'objet de très peu d'exemples de couplage au cuivre dans la littérature. En plus de développer une méthode générale donnant accès à une variété de carbamates β -iodovinylés avec de bons rendements, ces travaux ont aussi exploré l'utilisation de divers diiodures substitués. Enfin, une étude computationnelle du couplage C-N a aussi été menée au sein de notre laboratoire. Celle-ci a permis de confirmer le mécanisme de réaction (présenté à la section 2.3.1) et générer un outil pouvant prédire les régiosélectivités attendues en fonction des substrats et conditions utilisés pour l'étape 1 de notre séquence réactionnelle (résultats non publiés).

1.3 Objectif global du projet

L'intérêt de proposer une méthode de synthèse stéréosélective, polyvalente et respectueuse de l'environnement pour préparer une vaste gamme d'acides aminés non naturels a bien été justifié dans les sections précédentes. Les travaux antérieurs ont sans contredit permis de démontrer que l'outil de synthèse développé par le laboratoire Daoust remplissait ces critères. Certains aspects sont cependant encore à parfaire. Le travail présenté dans ce mémoire a été divisé en deux grandes sections. En premier lieu, dans le but d'avoir une meilleure compréhension de la méthode suggérée, nous nous sommes intéressés à l'ordre des réactions dans la séquence réactionnelle. En second lieu, afin d'améliorer la portée de notre outil de synthèse, nous avons exploré son application à de nouvelles familles de composés azotés, soit les carbazates et les hydrazides.

1.3.1 Objectif 1 : étude de l'ordre de la séquence réactionnelle

Dans la séquence réactionnelle (Schéma 1.5), chacun des iodes est fonctionnalisé à tour de rôle. Mais pourquoi dans cet ordre? Cela n'a évidemment pas été choisi arbitrairement. En effectuant le couplage avec l'alcool allylique à la seconde étape, nous évitons que la portion allylvinyléther de notre molécule n'effectue un réarrangement de Claisen avant que le couplage C-N n'ait pu être effectué. Bien que cette précaution soit logique, nous n'avons jamais expérimenté l'inversion des couplages C-N et C-O.

De plus, au fil de nos travaux, nous avons pu noter que le couplage C-O (étape 2) est généralement plus difficile à effectuer que le couplage C-N (étape 1). En effet, celui-ci nécessite des temps de réaction plus longs, parfois à des températures plus élevées et offre majoritairement de moins bons rendements. [18, 19, 21] Nous nous sommes donc questionnés à savoir si les difficultés rencontrées avec le couplage C-O sont dues à la réaction même ou plutôt à sa position dans la séquence réactionnelle.

La première partie de ce travail consistera donc à inverser les couplages C-N et C-O, soit les étapes 1 et 2 de notre séquence, afin d'étudier l'impact de l'ordre des réactions sur l'outil de synthèse et sur chacune de ces réactions de couplage (Schéma 1.6). En plus de nous permettre de déterminer d'où proviennent les difficultés rencontrées avec le couplage C-O par le passé, cette nouvelle séquence nous donnera accès à de nouveaux types de composés. Dans un premier temps, la chimie du cuivre permettra la synthèse de β -iodovinyléthers **32**, composés fonctionnalisés utiles en chimie organique, mais pour lesquels peu de méthodes de synthèse existent (voir section 3.2). En plus d'étudier la transformation de ces β -iodovinyléthers **32** en β -alkoxyénamides **33** tel que prévu par notre séquence réactionnelle, nous nous intéresserons à une seconde fonctionnalisation C-O, toujours à l'aide de la chimie du cuivre, afin d'obtenir des 1,2-dialkoxyéthylènes **34**.

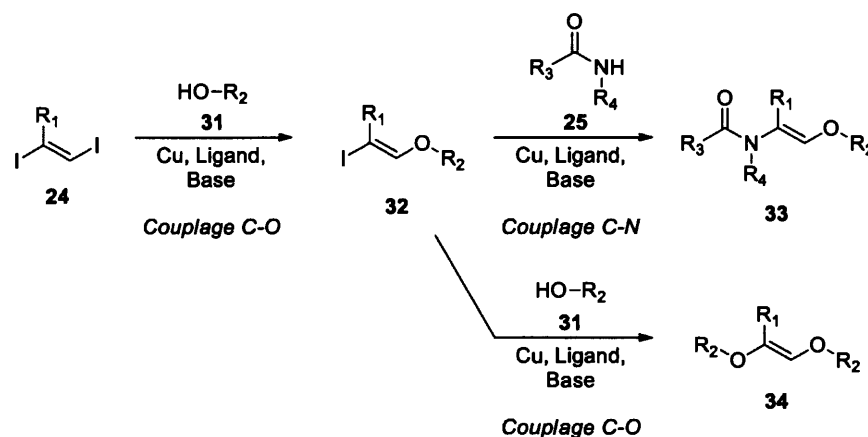


Schéma 1.6 : β -iodovinylation d'alcool catalysée par le cuivre et fonctionnalisations subséquentes envisagées

1.3.2 Objectif 2 : β -iodovinylation de carbazates et d'hydrazides catalysée par le cuivre

La méthode développée par notre groupe de recherche a déjà largement été explorée avec des amides et des carbamates. [18, 19, 21] Afin d'étendre la portée de notre outil de synthèse, la seconde partie du présent projet visera à optimiser et étudier l'application de la séquence réactionnelle aux familles des carbazates (**35**, $\text{R}_2 = \text{O-}$

alkyle ou O-aryle) et des hydrazides (**35**, R_2 = alkyle ou aryle) (Schéma 1.7). L'intérêt d'utiliser ces composés pour la synthèse d'acides aminés non naturels est qu'ils ne requièrent qu'un clivage doux (ex. : hydrogénation catalytique, réduction radicalaire, etc.) pour former la portion amine du produit final désiré **30**. En effet, la séquence effectuée avec des amides ou des carbamates nécessite plutôt l'utilisation d'une hydrolyse à laquelle certaines fonctionnalités sont sensibles. La méthode de synthèses utilisant des composés **35** pourra ainsi être compatible avec une plus grande variété de groupements fonctionnels qu'avec les composés azotés précédemment étudiés.

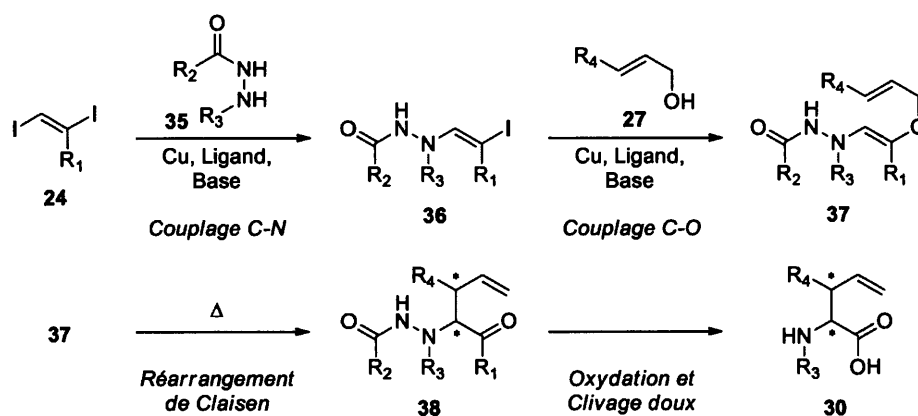


Schéma 1.7 : Schéma général de l'outil de synthèse appliqué aux carbazates et aux hydrazides

CHAPITRE II

LES RÉACTIONS DE COUPLAGE CATALYSÉES PAR LE CUIVRE

2.1 Historique des réactions de couplage

Comme mentionné dans le chapitre 1, l'outil de synthèse développé dans notre laboratoire, et dont l'étude est au cœur du présent projet, utilise des réactions de couplage croisé. Un couplage est un terme générique désignant une réaction dans laquelle deux molécules, un nucléophile et un électrophile, sont liées (couplées) à l'aide d'un catalyseur contenant un atome de métal. On parle d'homocouplage lorsque la liaison est formée entre deux molécules identiques et de couplage croisé lorsqu'elle est plutôt formée entre deux molécules différentes.

Le développement des réactions de couplage catalysées par des métaux de transition s'étale sur près de 150 ans, mais c'est particulièrement dans les 40 dernières années que ces réactions se sont graduellement imposées comme une méthode de choix autant dans le milieu académique qu'industriel. Les synthèses de produits naturels et de médicaments où l'étape clé est une réaction de couplage croisé se font de plus en plus nombreuses. [22] Il y a par exemple : la synthèse de l'imatinib (**39**) utilisant une amination de Buchwald-Hartwig développée par la firme Novartis [23]; la synthèse à grande échelle du PDE472 (**40**), un médicament potentiel contre l'asthme, via un couplage de Negishi développée par le groupe de Manley [24]; la synthèse de l'agent anticancéreux crizotinib (**41**) utilisant un couplage de Suzuki-Miyaura présentée par Koning de chez Pfizer [25], pour n'en citer que trois (Figure 2.1).

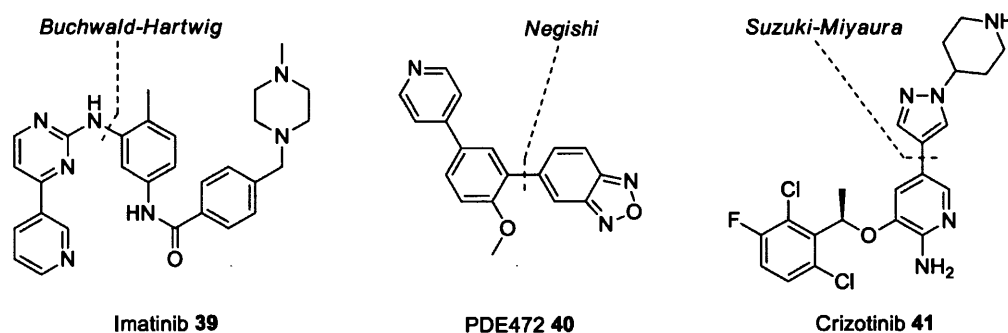


Figure 2.1 : Exemples de couplages croisés utilisés pour la synthèse totale de composés actifs

Historiquement, les premiers balbutiements des réactions de couplage remontent à 1869 alors que Glaser a rapporté le premier exemple d'homocouplage du phénylacétylène (**42**) via un intermédiaire de cuivre **43** (Schéma 2.1). [26] Il fallut ensuite attendre jusqu'en 1901, pour que de nouveaux travaux voient le jour. Fritz Ullmann, considéré aujourd'hui comme le père des réactions catalysées par le cuivre, présenta d'abord un homocouplage entre deux halogénures d'aryle **45** [27], rapidement suivi par divers exemples de couplages croisés avec des anilines **48** (1903) [28] et des phénols **51** (1905) [29] (Schéma 2.2). En 1906, l'assistante d'Ullmann, Irma Goldberg, démontra qu'une réaction analogue à celle présentée en 1903 pouvait être effectuée en utilisant plutôt une quantité catalytique de cuivre. Elle présenta, par la même occasion, les premiers exemples de couplage catalysé par le cuivre effectués avec des amides **53** (Schéma 2.2). [30]

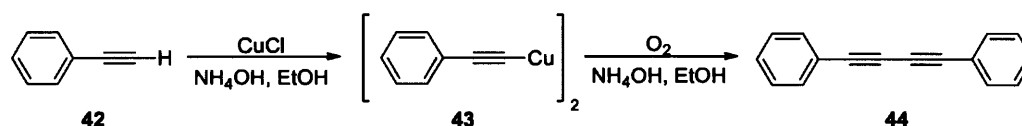
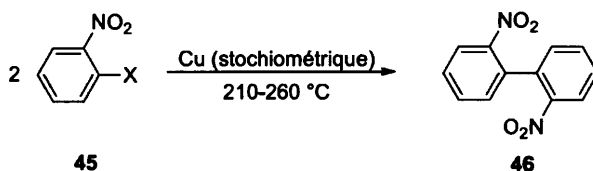
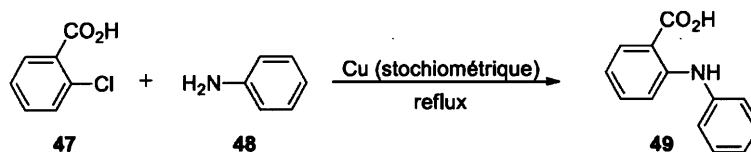


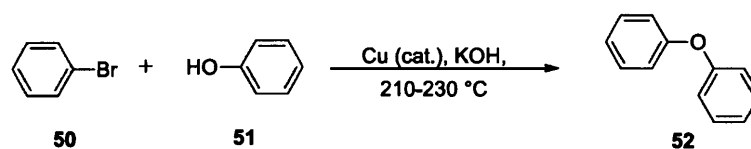
Schéma 2.1 : Couplage de Glaser paru en 1869



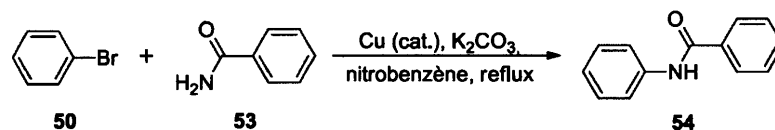
Réaction d'Ullmann 1901



Condensation d'Ullmann pour la synthèse de diarylamines 1903



Condensation d'Ullmann pour la synthèse de diaryléthers 1905



Réaction de Goldberg 1906

Schéma 2.2 : Premiers travaux d'Ullmann et Goldberg sur les réactions de couplage au cuivre

L'apparition rapide de ces publications fut le témoignage du fort potentiel des réactions de couplage et de l'utilisation du cuivre comme catalyseur. Cependant, les réactions rapportées par Ullmann et Goldberg trouvèrent bien peu d'applications. [31, 32] Cet insuccès est attribuable aux conditions réactionnelles dures requises : quantités stœchiométriques de cuivre dans plusieurs cas, utilisation de solvants très polaires, températures de réaction très élevées (200°C ou plus), temps de réaction longs et utilisation de bases fortes, en plus de plusieurs limitations au niveau du choix des réactifs. [31, 33, 34] Ces inconvénients assignèrent donc le cuivre au banc de touche pendant près d'un siècle. En 1968, un nouveau joueur vedette fit son entrée dans la compétition : le palladium. Aujourd'hui métal chouchou des réactions de couplage, le palladium fut d'abord introduit par Heck lors de la réaction entre des halogénures

aromatiques et des alcènes. [35] Graduellement, ce catalyseur fut employé pour des couplages mettant en jeu une grande variété de substrats : que ce soit des alcynes (Sonagashira, 1975) [36], des organozinciques (Negishi, 1977) [37], des organoétains (Stille, 1978) [38], des composés organoborés (Suzuki, 1979) [39], des organosilanes (Hiyama, 1988) [40], etc. Malgré la grande polyvalence du palladium, jusqu'à ce point dans l'histoire, le cuivre conservait sa mainmise sur les couplages croisés pour la formation de liens C-hétéroatome.

À partir de 1995, les groupes de Buchwald et Hartwig développèrent des conditions efficaces pour la synthèse d'arylamines par couplage C-N catalysé par le palladium. [41, 42] L'avènement de cette réaction, aujourd'hui connue sous le nom d'amination de Buchwald-Hartwig, constitue un point marquant dans la montée en puissance du palladium dans les réactions de couplage. Rapidement des conditions similaires furent développées pour la formation de liens C-O menant à la préparation de diaryléthers. [43, 44] Malgré les améliorations significatives effectuées par la suite dans le domaine des couplages C-hétéroatome catalysés par le palladium, plusieurs limitations étaient toujours présentes (voir section 2.2). C'est cette soif d'amélioration des processus qui a poussé les groupes de Buchwald [45, 46] et Taillefer [47] notamment à se tourner de nouveau vers les réactions d'Ullmann et de Goldberg. Ils furent les premiers à proposer l'utilisation de ligands auxiliaires pour ces réactions permettant ainsi de surmonter de nombreux inconvénients des procédures classiques. En effet, l'ajout de ligands au catalyseur de cuivre pour améliorer sa solubilité a mené à l'utilisation de conditions beaucoup plus douces (i.e. températures et temps de réaction réduits, quantités de catalyseur plus faibles) et à une portée de la réaction beaucoup plus large. [33] Ces développements marquèrent la renaissance des réactions de couplage catalysées par le cuivre.

Depuis, l'utilisation du cuivre a aussi repris du terrain dans le domaine des couplages pour la formation de liens C-C. Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation de catalyseur à base de cuivre avec divers substrats nucléophiles tel que des alcènes, des alcynes, des organoétains, des acides boroniques ou des organoboranes,

etc. [48, 49] Aujourd'hui le palladium et le cuivre peuvent être considérés comme des compétiteurs complémentaires.

2.2 Avantages du cuivre versus le palladium

Bien que les catalyseurs de palladium et de cuivre semblent maintenant pouvoir être appliqués aux mêmes types de réactions, plusieurs différences peuvent nous faire préférer l'un par rapport à l'autre. Voyons d'abord les différences au niveau des métaux. Comme il vous le sera décrit dans la section 2.3.1, quatre états d'oxydation (de 0 à +3) du cuivre peuvent être utilisés avec succès, alors que pour le palladium seul deux états d'oxydation (0 et +2) jouent un rôle dans les réactions de couplage croisé. [34] D'ailleurs, comme la réaction requiert la présence de Pd(0), l'utilisation d'un source de Pd(II), bien que possible, doit nécessairement s'accompagner de l'ajout d'un réducteur (ex. Et_3N , PPh_3 , BuLi , etc.) afin de former du Pd(0) *in situ* qui pourra procéder à la réaction. Les sels de cuivre (I), soit les sources de cuivre les plus souvent utilisées, sont des composés stables. Le palladium (0), quant à lui, nécessite la présence de ligands pour former des espèces stables. [50] Malgré cela, plusieurs de ces complexes souffrent d'une sensibilité à l'air et à l'humidité. [48]

Au niveau des conditions réactionnelles, une dichotomie fort intéressante peut être notée entre les deux processus. Les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium dépendent de manière critique du bon choix de ligands auxiliaires. En effet, les progrès de cette chimie reposent sur l'introduction de nouvelles générations de ligands toujours plus complexes et sur la compréhension de leur rôle. De l'autre côté les processus catalysés par le cuivre dépendent plutôt de l'optimisation de tous les composants du système catalytique (source de cuivre, ligand, base, solvant). En effet, les différents ligands utilisés lors de couplage au cuivre incluent des composés monodentates ou chélatants (polydentates) avec des propriétés très variables sans réelle tendance commune. C'est cette différence qui explique entre autres qu'on retrouve plusieurs exemples de couplages C-N intermoléculaires sans ligand pour les

processus utilisant le Cu, alors qu'à notre connaissance aucun n'existe avec le Pd. [50]

L'avantage le plus évident du cuivre sur le palladium est son coût beaucoup plus faible. D'ailleurs, en plus d'être un métal dispendieux, le palladium requiert souvent l'utilisation de ligands spéciaux eux aussi coûteux. Par contre, le facteur économique n'est pas l'élément le plus important. En effet, beaucoup privilégie le cuivre surtout en raison de sa grande compatibilité avec divers groupements fonctionnels notamment certains qui sont vulnérables à l'utilisation de palladium (ex. : amides primaires et secondaires, phénols, anilines, halogénures insaturés, etc.). [45, 46, 48] On retrouve dans la littérature, notamment dans deux grandes publications d'Evano et Blanchard, de nombreux exemples utilisant des couplages pour lesquels le cuivre s'est avéré efficace alors que le palladium ne l'était pas. [48, 49] En contrepartie, le palladium présente quant à lui l'avantage d'être plus réactif. Le cuivre peut aussi être préféré en raison de sa toxicité inférieure à celle du palladium et de ses dérivés. Cet aspect revêt d'ailleurs une grande importance pour l'industrie pharmaceutiques.

2.3 Couplages catalysés par le cuivre pour la formation de lien C-hétéroatome

Dans le cadre de notre projet nous nous intéressons aux réactions de couplage croisé catalysées par le cuivre pour la formation de lien C-hétéroatome. La réaction générale peut être décrite par le Schéma 2.3. Parmi les acteurs de la réaction, il y a d'abord les deux molécules à être couplées. Le nucléophile (NuH) peut correspondre à différents composés hétéroatomiques : un alcool, un thiol, une amine, un amide, etc. L'électrophile (R-X) quant à lui correspond généralement à un halogénure ou un triflate insaturé où R est un groupement aryle ou vinyne. En plus d'un sel de cuivre qui permet de catalyser la réaction, on compte parmi les réactifs une base servant à déprotoner le nucléophile et un solvant servant à solubiliser les différents éléments dans un même milieu réactionnel. Les bases utilisées peuvent être aussi bien inorganiques qu'organiques. Le dernier réactif et non le moindre est le ligand. Il s'agit d'une molécule agissant comme une base de Lewis capable d'interagir avec un atome

métallique pour former une liaison de coordination. Les ligands utilisés peuvent être très variables tant au niveau de leurs groupements fonctionnels, que de leur grosseur (angle de cône) et de leur denticité (nombre de liaisons pouvant être formées). Les ligands possédant plusieurs sites (atomes) de liaison sont dit chélatants. Lors des réactions de couplage croisé catalysées par le cuivre pour la formation de liens C-hétéroatome, les ligands *N,N*-, *N,O*- ou *O,O*-bidentates sont parmi les plus souvent rencontrés. [50]

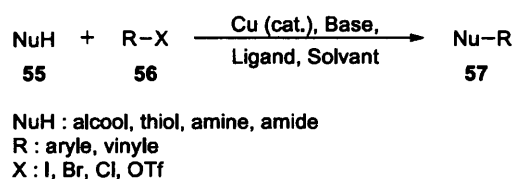


Schéma 2.3 : Équation générale d'une réaction de couplage croisé catalysée par le cuivre pour la formation de liens C-hétéroatome

2.3.1 Mécanisme de réaction des couplages au cuivre de type Ullmann

Depuis l'avènement des versions modernes du couplage d'Ullmann plusieurs études mécanistiques expérimentales et computationnelles ont été effectuées. Bien que le mécanisme de réaction soit aujourd'hui beaucoup mieux compris, aucun consensus n'a pu être établi. En effet, il existe encore à ce jour plusieurs propositions acceptables et certains aspects du processus sont toujours sujets à débat.

Des sources de cuivre de différents états d'oxydation, soit (0), (I) et (II), se sont avérées efficaces dans les réactions de couplage de type Ullmann. Malgré ce constat, la plupart des chercheurs s'accordent à dire que l'espèce de cuivre (I) est le principal catalyseur actif de la réaction. Il est d'ailleurs reconnu que les sources de Cu(0) et Cu(II) peuvent se dismuter *in situ* afin de former du Cu(I). [33, 51] L'identification précise du complexe de cuivre (I) à être impliqué dans la réaction demeure cependant un défi. Cela est principalement dû à la configuration électronique du cuivre (d^{10}) qui lui permet d'adopter une variété de géométries et un grand nombre de possibilités de coordination. [52] En effet, dans le milieu réactionnel, le cuivre peut être impliqué dans

plusieurs réactions de coordination en équilibre avec le ligand, le nucléophile, le solvant ainsi que les anions présents. Dans la réaction d'arylation d'amides catalysée par le cuivre, des études expérimentales menées par Buchwald [53, 54] appuyées par des études computationnelles menées par Guo [55] ont démontrées que le complexe **60** (Schéma 2.4), où le cuivre (I) est lié au ligand bidentate et au nucléophile déprotoné, est prédominant dans le milieu réactionnel et correspond au complexe actif de la réaction. L'un des mécanismes fréquemment proposés pour le couplage de type Ullmann [33, 51, 55] et qui semble être celui impliqué dans les réactions effectuées dans notre laboratoire selon des études menées au sein de notre groupe (résultats non publiés) est présenté au Schéma 2.4.

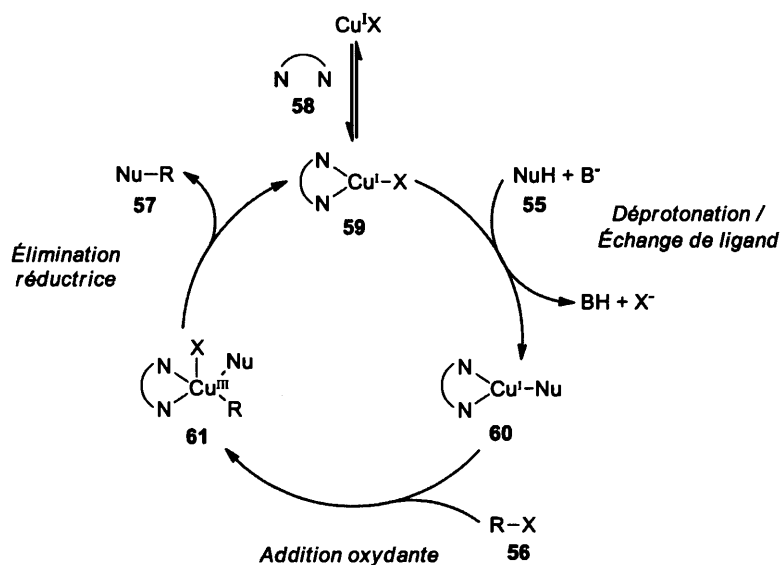


Schéma 2.4 : Mécanisme proposé pour les couplages de type Ullmann catalysés par une source de cuivre (I)

En premier lieu, le sel de cuivre se coordonne au ligand *N,N*-bidentate afin de former un complexe à 16 électrons **59**. Ce dernier subit un échange de ligand où l'halogénure X est remplacé par le nucléophile **55** dont la déprotonation est induite par une base (B^-) présente dans le milieu. L'ordre dans lequel l'échange de ligand et l'addition oxydante subséquente se produisent est encore incertain. De nombreuses études

favorisent cependant la voie présentée dans le Schéma 2.4 (i.e. coordination avec le nucléophile en premier). [51]

La seconde étape du cycle catalytique correspond à l'addition oxydante du complexe actif **60** qui s'insère dans la liaison carbone-halogène de l'électrophile présent. Lors de cette étape, le cuivre passe d'un état d'oxydation +1 à +3, formant ainsi le complexe à 18 électrons **61**. L'implication d'un complexe de cuivre (III) dans la réaction a longtemps été débattue en raison du manque de preuves expérimentales. En effet, l'addition oxydante, soit l'étape limitante de la réaction de couplage, possède une barrière d'énergie beaucoup plus élevée que l'élimination réductrice subséquente. [51, 55, 56] Cette dernière se produisant de façon rapide et spontanée [50], il est très difficile d'observer les complexes de Cu(III), tel que **61**. Au fil des ans, de plus en plus d'études computationnelles sont cependant venues appuyer cette théorie. [55, 57] En 2010, Stahl et Ribas publièrent la première observation directe (par des études spectroscopiques) des étapes d'oxydoréduction du Cu(I)/Cu(III) dans une réaction de couplage de type Ullmann. [56] Leur capacité à observer ces étapes est attribuable à l'utilisation d'un substrat/ligand macrocyclique qui permet à la fois d'abaisser la barrière d'activation de l'addition oxydant et de stabiliser l'espèce de Cu(III) formée (Figure 2.2).

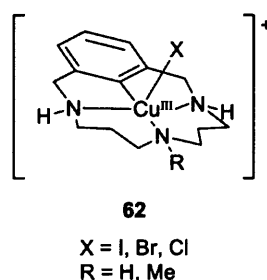


Figure 2.2 : Complexe de Cu(III) utilisé par Stahl et Ribas

La troisième et dernière étape du cycle catalytique correspond à l'élimination réductrice. Pour procéder à cette étape, les groupements R et Nu doivent être positionnés de façon *cis* sur l'atome de Cu(III). Suite à l'addition oxydante, le complexe

formé peut donc subir des pseudorotations afin d'obtenir cette conformation. Les travaux de Guo ont montré que l'adoption d'une géométrie pyramide à base carrée était favorisée (61, Schéma 2.4). [55] L'élimination réductrice permet de former une nouvelle liaison carbone-hétéroatome (R-Nu). La libération du produit de couplage 57 permet de réduire le cuivre qui forme de nouveau le complexe de Cu(I) 59 qui retourne dans le cycle catalytique.

Le ligand joue un rôle particulièrement important aux diverses étapes de la réaction de couplage. En premier lieu, avant même que la réaction ne débute, le ligand se complexent au sel de cuivre afin d'augmenter sa solubilité dans le milieu organique. [58] C'est ce qui permet d'ailleurs l'utilisation de températures moins élevées et de solvants moins polaires que dans les réactions d'Ullmann et de Goldberg classiques. À la première étape de la réaction, tel que mentionné, le cuivre peut former différents complexes en équilibre dans le milieu réactionnel. La présence de ligand permet d'améliorer l'efficacité de la réaction en limitant la formation de complexes de cuivre non réactifs tel que 63 où deux nucléophiles chargés viennent emprisonner le métal (Schéma 2.5). Une augmentation de la concentration de ligand permet de tirer l'équilibre vers la formation du complexe actif 60, nécessaire pour pouvoir procéder à l'addition oxydante (étape limitante), ce qui permet d'accélérer la réaction. [53]

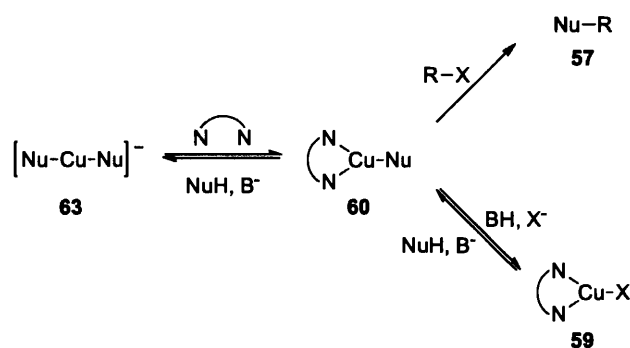


Schéma 2.5 : Équilibres des complexes de cuivre (I) impliqués dans le couplage d'Ullmann en présence d'un ligand diaminé proposés par Buchwald

Le ligand joue aussi un rôle important dans la sélectivité de la réaction. D'une part, les propriétés stériques du ligand coordonné au cuivre permettent une meilleure

discrimination entre deux substrats ou deux sites en compétition en favorisant le moins encombré des deux. Hartwig fut le premier à montrer cet effet via des réactions compétitives en utilisant deux iodures d'aryle stériquement distincts (Schéma 2.6). [59] En absence de ligand, la réaction entre la 2-pyrrolidinone (**66**) et les deux isomères **64** et **65** mène aux deux produits *N*-arylés **67** et **68** dans un ratio de près de 1:1. Par contre, l'ajout de DMEDA permet d'améliorer la sélectivité en augmentant le ratio à 83:17 en faveur de la réaction de couplage sur l'iodure le moins encombré **64**.

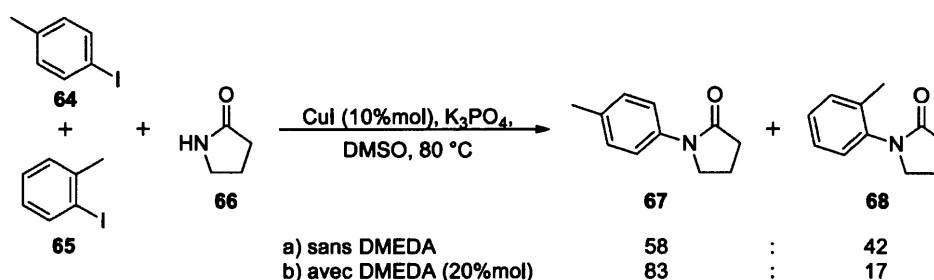


Schéma 2.6 : Influence du ligand auxiliaire sur la régiosélectivité de l'arylation d'amide démontré par Hartwig

D'autre part, les ligands peuvent aussi influencer la chimiosélectivité d'une réaction de couplage. Buchwald a notamment étudié la compétition entre la *N*-arylation et la *O*-arylation d'aminoalcool par l'utilisation de différents ligands (Schéma 2.7). [60] Lorsque le ligand β -dicétone **L1** est utilisé, seul le produit *N*-arylé **71** est obtenu avec 97% de rendement. Lors de l'utilisation du ligand **TMPhen (L2)**, on observe une inversion complète de la chimiosélectivité avec l'obtention du produit *O*-arylé **72** avec un rendement de 86%. Des études computationnelles associent cette sélectivité à une modification de l'étape limitante du mécanisme réactionnel. [61] Premièrement, le ligand **L1**, déprotoné dans le milieu réactionnel et donc chargé négativement, forme un complexe neutre avec le sel de cuivre. Ce complexe, particulièrement riche, procède préférentiellement et facilement à l'addition oxydante avec l'électrophile avant qu'il y ait coordination avec l'aminoalcool **70**. L'addition du nucléophile ne se fait que par la suite sur le complexe de cuivre (III) et favorise la liaison avec l'azote plutôt qu'avec l'oxygène. C'est cette étape de coordination, assez difficile, qui constitue l'étape limitante dans ces conditions. La déprotonation et l'élimination réductrice qui

ont lieu par la suite se produisent rapidement et mènent au produit *N*-arylé **71**. En ce qui concerne l'utilisation du ligand **L2**, celle-ci procède via le mécanisme présenté au Schéma 2.4 où l'addition oxydante est l'étape limitante. Dans ce cas, l'addition oxydante du complexe **L2**-Cu-Nu se produit avec une barrière d'activation inférieure lorsqu'il est lié au nucléophile via l'alcoxyde plutôt que via l'amidure. L'élimination réductrice qui suit génère le produit *O*-arylé **72**.

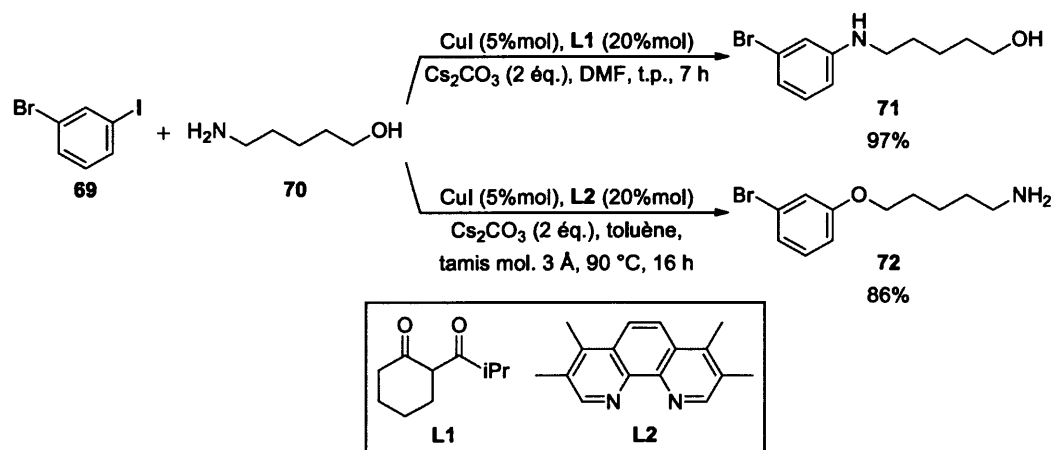


Schéma 2.7 : *N*- et *O*-arylation chimiosélective du 5-aminopentan-1-ol catalysées par l'iodure de cuivre (I) et des ligands bidentés présentés par Buchwald

2.3.2 Formation de liens C-N

Depuis l'apparition des réactions de couplage jusqu'à l'introduction des ligands auxiliaires, le partenaire électrophile de ces réactions était presque exclusivement des halogénures d'aryle. Ces derniers ont été couplés avec succès à des nucléophiles azotés de différentes natures : amines, amides, imides, carbamates et nucléophiles apparentés, *N*-hétérocycles conjugués et ammoniac (ou équivalents). [62] L'utilisation de ligand a mené à plusieurs améliorations dont l'introduction de nouveaux partenaires électrophiles tels que des halogénures d'alcène, d'alcyne et d'allène. En lien avec notre projet, nous nous concentrerons dans cette section sur les méthodes générales intermoléculaires de vinylation de composés azotés à l'aide de mono- ou dihalogénures vinyliques que l'on retrouve dans la littérature.

Porco fut parmi les premiers à présenter la synthèse d'énamides par couplage au cuivre entre des amides acyliques **25** et des iodures vinyliques **73** (Schéma 2.8). [63] Le système catalytique proposé utilise le thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC) en absence de ligand dans le NMP avec le carbonate de césium comme base. Il est possible de noter que la température de réaction est nettement plus basse que pour la réaction de Goldberg classique. Des rendements modestes ont été obtenus et les composés testés ne portent qu'une faible variété de groupements fonctionnels.

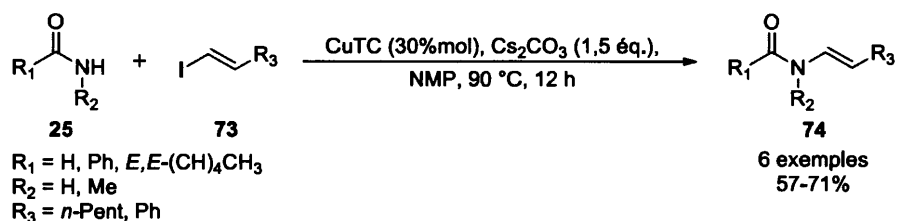


Schéma 2.8 : Vinylation d'amides catalysée par le CuTC selon la méthode de Porco

En 2003, le groupe de Buchwald présenta une méthode générale pour la préparation d'une vaste gamme d'énamides et d'énecarbamates par couplage au cuivre (Schéma 2.9). [64] Le système catalytique s'est avéré efficace autant avec des iodures vinyliques *cis* ou *trans* qu'avec des bromures vinyliques tri- ou tetrasubstitués. Ces derniers ont cependant nécessité l'utilisation de carbonate de potassium dans le toluène à des températures de réaction plus élevées. Dans les années qui suivirent, ce système catalytique fut étendu à la synthèse de nouvelles familles de composés. Cesati l'utilisa entre autres pour la vinylation d'amides d'acides aminés à l'aide d'iodures vinyliques pour former les composés **78** (Schéma 2.9). [65] Le dicarbazate de di-*tert*-butyle fut aussi couplé à divers iodures vinyliques dans un article de Rivero via une méthode similaire (voir Schéma 6.8, section 6.2). [66]

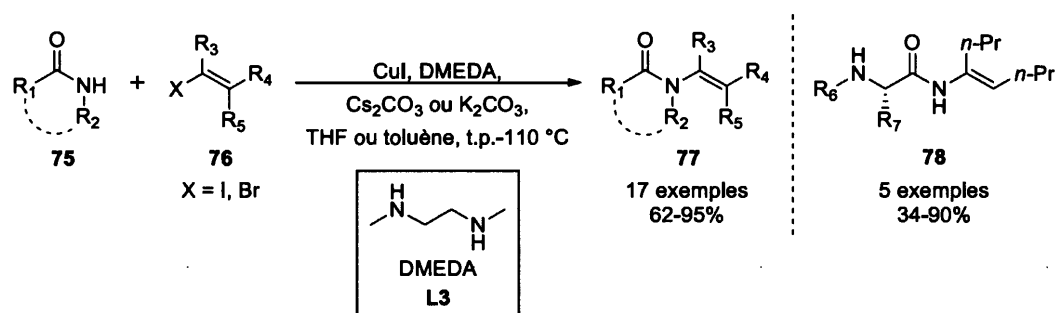


Schéma 2.9 : Synthèse d'énamides et d'ènecarbamates par couplage catalysé par le CuI et un ligand diaminé

Une alternative aux ligands diaminés tels que le DMEDA a été proposée par le groupe de Ma. [67] De façon similaire à ce qui est présenté au Schéma 2.9, ceux-ci ont montré que l'utilisation de la *N,N*-diméthylglycine permettait d'effectuer le couplage entre des amides ou des oxazolidinones et des iodures ou bromures vinyliques dans des conditions douces (CuI, *N,N*-diméthylglycine, Cs₂CO₃, dioxane, 25-80 °C). Des rendements de bons à excellents ont aussi été obtenus dans leur cas.

S'inspirant des précédents travaux effectués avec des amides, Xi rapporta en 2010 un couplage catalysé par le cuivre pour la vinylation d'amines secondaires **79** avec divers halogénures vinyliques **76** permettant la préparation d'énamines **80** (Schéma 2.10). [68] L'utilisation d'une base plus forte et d'un chauffage accru, comparativement aux amides, sont cependant nécessaires pour effectuer la réaction qui mène à des rendements modérés à excellents. Seules des anilines (R₁ et/ou R₂ = phényle) ont été testées dans cette publication.

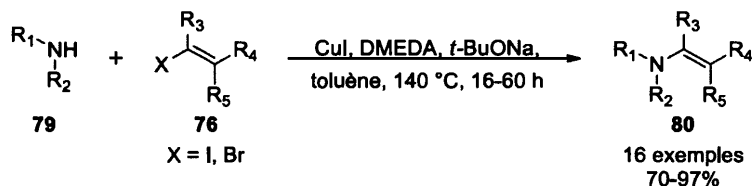


Schéma 2.10 : Synthèse d'énamines par couplage catalysé au cuivre entre des amines et des halogénures vinyliques selon la méthode de Xi

En 2008, le groupe Daoust a publié les premiers exemples de réactions de couplage C-N intermoléculaire catalysées par le cuivre impliquant un dihalogénure vinylique. [19] Il a été montré que des dérivés de β -iodoénamides **84** et **85** pouvaient être préparés avec des rendements modérés à élevés à partir d'un amide secondaire (cyclique ou acyclique) ou de l'oxazolidinone et du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) avec une rétention de la configuration de l'alcène et une absence totale de double addition (Schéma 2.11).

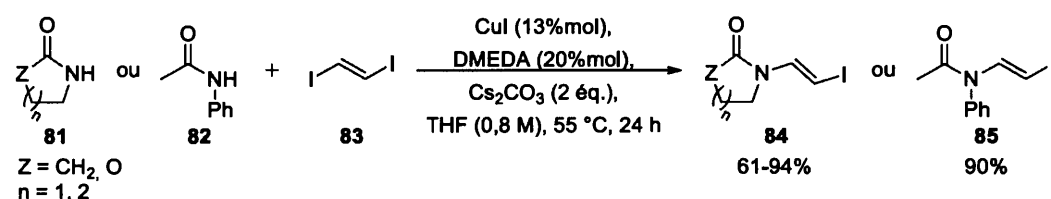


Schéma 2.11 : Synthèse de β -iodoénamides et ènecarbamates par couplage au cuivre avec un diiodure vinylique selon la méthode de Daoust

Les exemples de couplage avec des carbamates présentés jusqu'à maintenant se sont limités à la vinylation de composés cycliques. Voyant là un besoin pour de nouvelles études, le groupe Daoust a récemment effectué une étude systématique sur la β -iodovinylation catalysée par le cuivre de carbamates acycliques (Schéma 2.12). [21] L'utilisation de diiodures non symétriques a mené à la synthèse de deux régioisomères avec de bonnes sélectivités en faveur du couplage sur l'iode le moins encombré. L'utilisation de carbamates *N*-alkylés s'est avérée totalement infructueuse, limitant ainsi la réaction aux carbamates *N*-phénylés.

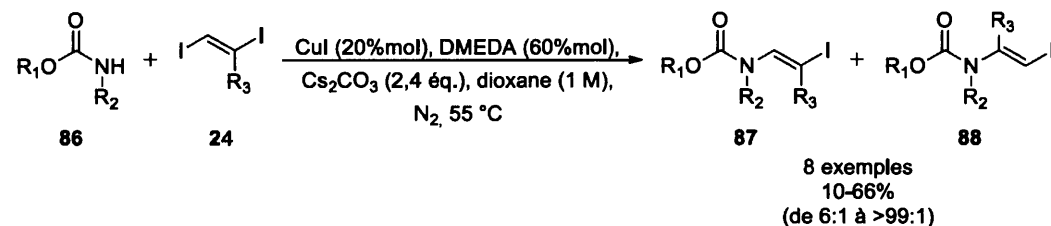


Schéma 2.12 : β -iodovinylation de carbamates catalysée par le cuivre selon la méthode de Daoust

2.3.3 Formation de liens C-O

Outre les progrès apportés à la réaction de Goldberg, l'arrivée des ligands dans les réactions de couplage au cuivre a également permis d'améliorer considérablement la réaction de condensation d'Ullmann (synthèse de biaryléthers). En plus de permettre la synthèse de phénols, de biaryléthers et d'alkylaryléthers, la catalyse au cuivre peut maintenant être utilisée pour la préparation efficace d'une large gamme d'éthers d'énol. Nous nous concentrerons ici sur les divers exemples de synthèses intermoléculaires de ces composés que nous retrouvons dans la littérature.

La première synthèse d'éther d'énol par catalyse au cuivre a été rapportée en 1992 par Keegstra. [69] Il s'agit d'un couplage entre le méthoxyde de sodium et une variété de bromures vinyliques **89** (Schéma 2.13) sans ligand dans un mélange de solvants méthanol/NMP. L'utilisation d'une quantité catalytique de cuivre permet de minimiser les réactions secondaires généralement observées lors des réactions de substitution vinylique non catalysées telles que l' α et la β -élimination. Bien qu'efficace, cette méthode ne se cantonne qu'à l'utilisation d'alkoxydes, ce qui limite de façon non négligeable l'étendue des substrats pouvant être employés.

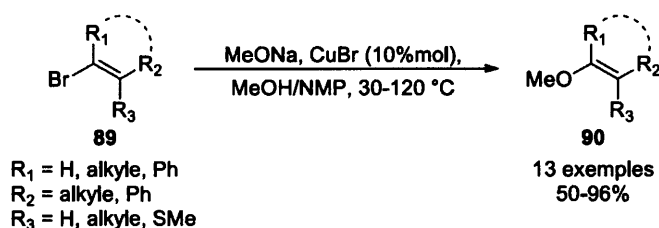


Schéma 2.13 : Synthèse d'éthers d'énol par couplage au cuivre entre un alkoxyde et un bromure vinylique selon la méthode de Keegstra

Des méthodes de couplage utilisant des dérivés de la phénanthroline comme ligands, d'abord développées pour l'arylation d'alcools aliphatiques par Buchwald [70], se sont avérées particulièrement efficace lors de leur application à la synthèse d'éthers d'énol tout en permettant un net adoucissement des conditions de réaction. Par le biais de cette méthode, l'iodure vinylique **91** a été couplé à différents types d'alcool pour

donner les éthers d'énol **92** correspondants avec des rendements de 67-76% (schéma 2.14). [71] Un bromure vinylique a également été soumis avec succès à la réaction, bien qu'un rendement légèrement inférieur ait été obtenu (55%). La principale limitation notée par les auteurs est la décomposition des (*Z*)-iodures vinyliques dans les conditions réactionnels vraisemblablement via une β -élimination. Cette réaction, effectuée avec des alcools allyliques dans le *o*-xylène à 120°C avec 3 équivalents de Cs_2CO_3 , permet de former des allylvinyléthers. Ces derniers procèdent à un réarrangement de Claisen *in situ* pour donner des cétones et des aldéhydes hautement fonctionnalisés.

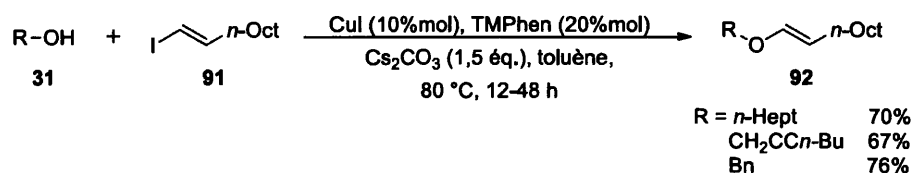


Schéma 2.14 : Synthèse d'éthers d'énol par couplage catalysé par le cuivre entre des alcools aliphatiques et un iodure vinylique selon la méthode de Buchwald

Mis à part dans ces travaux, les réactions de couplage au cuivre entre des alcools aliphatiques et des halogénures vinyliques n'ont pas été étudiées de façon plus approfondie. Davantage d'études ont été menées avec des phénols comme partenaire nucléophile. Parmi les méthodes générales développées, on retrouve entre autre le système catalytique $\text{CuI}/N,N$ -diméthylglycine développé par le groupe de Ma, initialement pour les couplages C-N, et maintenant appliqué à la vinylation de phénols (Schéma 2.15). [72] Dans leur publication, des arylvinyléthers ont été préparés à partir de phénols riches combinés à des halogénures vinyliques cycliques ou linéaires.

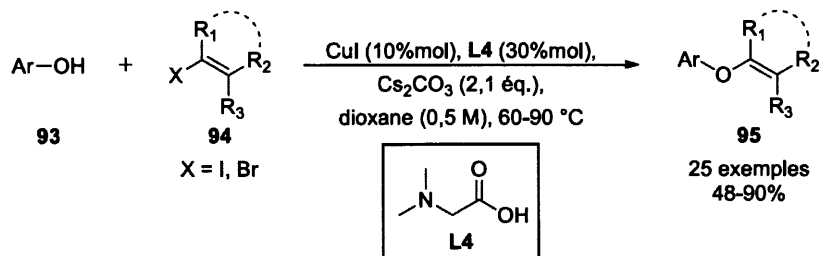


Schéma 2.15 : Vinylation de phénols catalysée par le cuivre selon la méthode de Ma

En 2010, le groupe de Cook a présenté la synthèse d'une variété d'éthers d'énol O-arylés **97** par couplage au cuivre entre des phénols ou des naphthols et des halogénures vinyliques **96** (Schéma 2.16). [73] Le système catalytique utilise l'iodure de cuivre combiné au ligand *N,N*-bidentate hétérocyclique **L5**. Seul des aromatiques riches en électrons ont été testés dans ces travaux. Notons que l'utilisation de β -iodoacrylates comme partenaire nucléophile permet d'effectuer la réaction à température ambiante (plutôt qu'à 60-80 °C) et offre d'excellents rendements.

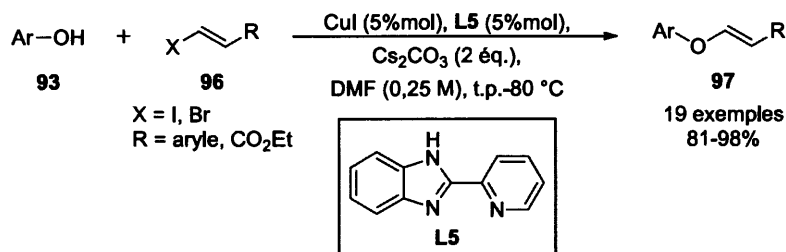


Schéma 2.16 : Couplage au cuivre entre des halogénures vinyliques arylés ou des β -iodoacrylates et des phénols selon la méthode de Cook

En 2016, le groupe Daoust a publié ses travaux sur la réaction de couplage C-O entre les deux composés *N*-iodovinylés **84** et divers alcools **31** (Schéma 2.17). [18] Le système catalytique requiert une quantité élevée de catalyseur et de base comparativement aux méthodes rencontrées jusqu'à présent. Ces travaux représentent l'un des rares exemples où l'iodure vinylique utilisé pour le couplage est lié à un autre hétéroatome. Parmi les alcools allyliques testés, les isomères *cis* ont donné lieu à des rendements inférieurs à leurs homologues *trans*. Le système

catalytique a aussi été utilisé avec des alcools aliphatiques (3 exemples) ainsi que le phénol, mais seul le couplage avec l'hexanol a donné lieu à un bon rendement.

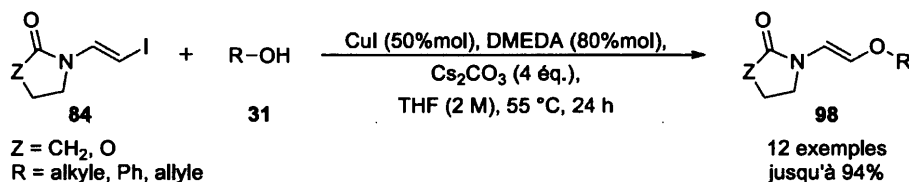


Schéma 2.17 : Synthèse de composés β-alkoxy-*N*-vinylés par couplage au cuivre avec divers alcools selon la méthode de Daoust

L'utilisation de dihalogénures vinyliques pour la formation de liens C-O par couplage au cuivre n'a pratiquement pas été exploré jusqu'à ce jour. On ne retrouve dans la littérature que deux exemples de processus intramoléculaires [74, 75], un exemple de couplage avec l'hydroxyde de potassium pour transformer le dihalogénure de départ en énediol [76] et un autre exemple de couplage avec le méthoxyde de sodium présenté par le groupe de Tutar [77]. Ce dernier est effectué à partir d'un substrat de départ comportant deux groupements dibromoalcènes **99** et donne lieu au produit de polysubstitution **100** (Schéma 2.18).

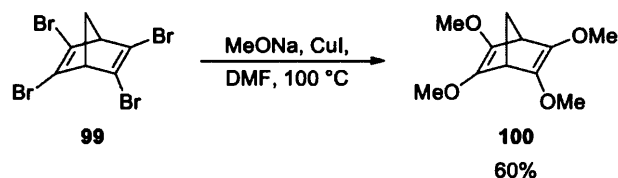


Schéma 2.18 : Synthèse du 2,3,5,6-tetraméthoxynorborniène via un couplage C-O catalysé par le cuivre

À la vue de ces quelques exemples, il apparaît que la réalisation d'un couplage au cuivre intermoléculaire entre un diiodure vinylique et divers alcools aliphatiques, faisant partie de l'objectif 1 du notre projet, présente un aspect tout à fait novateur.

PARTIE 1 – ÉTUDE DE L'ORDRE DE LA SÉQUENCE RÉACTIONNELLE

CHAPITRE III

LES β -IODOVINYLÉTERS ET LES 1,2-DIALKOXYÉTHYLÈNES

3.1 Objectif

La présente partie de ce travail consiste à inverser les couplages C-N et C-O de l'outil de synthèse développé dans le laboratoire Daoust afin d'étudier l'impact de l'ordre des réactions sur la séquence complète et sur chacune de ses étapes (voir Schéma 1.5). En effectuant d'abord le couplage entre un diiodure vinylique et un alcool, il sera possible de préparer des β -iodovinyléthers. Ces derniers seront ensuite fonctionnalisés par un couplage C-N pour former des β -alkoxyénamides comme lors des précédentes études ou encore par un second couplage C-O donnant cette fois-ci accès à des 1,2-dialkoxyéthylènes (voir Schéma 1.6).

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à chacun de ces nouveaux motifs. Afin de comparer plus efficacement les méthodes de synthèse existantes avec la stratégie que nous proposons, nous nous sommes concentrés sur les versions acycliques de ces molécules. En effet, notre méthode de synthèse utilise un couplage intermoléculaire entre deux fragments distincts et mène donc à des composés acycliques.

3.2 Intérêt et synthèse des β -iodovinyléthers

Les éthers d'énol sont des unités structurales retrouvées dans plusieurs médicaments et produits naturels, et pouvant être utilisées dans une variété de transformations. [78] En effet, il s'agit d'une classe d'alcènes particulièrement riches en électrons ce qui

leur confère une réactivité unique notamment pour les réactions de cycloaddition. [79] Cette fonctionnalité est aussi retrouvée dans les substrats utilisés pour les réarrangements de Claisen (i.e. des allylvinyléthers), employé entre autres dans notre outil de synthèse. Ces composés suscitent même un intérêt au niveau industriel par leur application comme monomères pour la synthèse de polymères vinyliques oxygénés. [80] Les β -iodovinyléthers représentent quant à eux une voie d'accès à une large gamme d'éthers d'énol plus complexes par la fonctionnalisation de l'iode vinylique via des réactions d'échange métal-halogène ou des couplages croisés. [78]

La préparation de β -iodovinyléthers a été peu couverte dans la littérature jusqu'à présent. Il est possible de mettre en lumière différentes procédures, bien qu'il y ait peu d'exemples pour chacune d'elles. Deux principales limitations ressortent toutefois de ce survol : la majorité des procédures ne donnent accès qu'aux isomères *cis* et celles-ci sont particulièrement limitées quant au choix des substrats (i.e. composés carbonylés α,β -insaturés).

La méthode la plus populaire correspond à l'iodation de β -alkoxyacrylates ou de β -alkoxyénones **101** via un processus d'addition/élimination (Schéma 3.1). [81-85] Ces substrats de départ peuvent être facilement obtenus par addition de Michael d'un alcool sur le propiolate ou l'ynone correspondants. La réaction procède d'abord par une iodoacétoxylation régiosélective suivie d'une élimination d'acétate *in situ* à l'aide d'une base pour former les composés **102** de configuration *cis* (conditions A). La régiosélectivité du processus est due à l'attaque préférentielle du nucléophile à la position β activée de l'accepteur de Micheal de départ. Certains groupes ont aussi montré que cette réaction pouvait s'effectuer en utilisant plutôt du chlorure d'iode suivie de la pyridine (conditions B) [86, 87] ou encore du I_2 directement dans un mélange CCl_4 /pyridine (conditions C) [88].

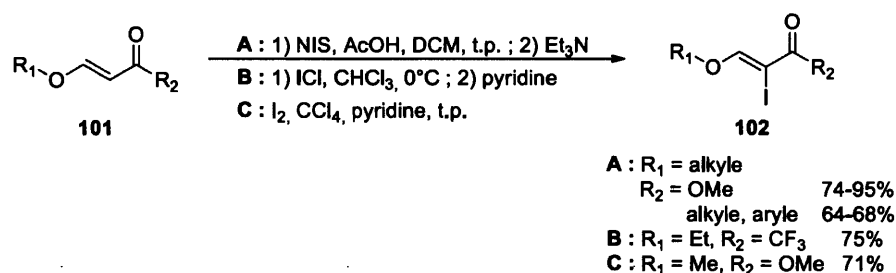


Schéma 3.1 : Iodation régio- et stéréosélective de β-alkoxycarbonyles α,β-insaturés

Le groupe de Xie a quant à lui proposé une procédure permettant l'ajout simultané d'un halogène et d'un alcool sur une liaison triple par catalyse au cuivre (Schéma 3.2). [78] Des stratégies similaires avaient été développées auparavant pour la synthèse d'esters d'énol halogénés, mais ces procédures n'étaient pas applicables aux alcools. [89, 90] Selon le cycle catalytique proposé, où le cuivre délivre l'iode et l'alkoxyde de façon syn, seuls les produits *cis* **104** peuvent être obtenus. La réaction n'a été testée qu'avec des ynones aromatiques **103** dont la richesse des cycles est directement liée au rendement de réaction.

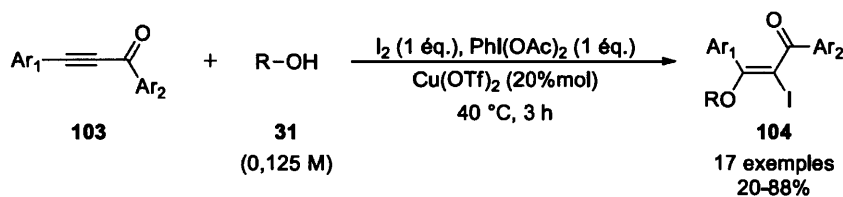


Schéma 3.2 : Alkoxyiodation d'ynones aromatiques selon la méthode de Xie

Récemment, divers β-halovinyléthers ont été préparés à l'aide d'une condensation de Claisen entre des esters **105** et des formates **106** suivie d'une déshydratation, le tout induit par le titane (Schéma 3.3). [91] La transformation stéréosélective permet d'obtenir les isomères *cis* **107** purs.

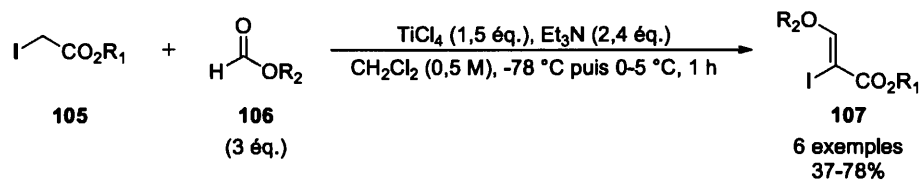


Schéma 3.3 : Condensation et déshydratation stéréosélective induite par le titane entre des esters et des formates

Les synthèses discutées jusqu'ici mènent toutes à la formation de β -iodovinyléthers α -carbonylés. Mais voyons plutôt les méthodes qui ne nécessitent pas ou qui ne se limitent pas aux composés présentant un carbonyle. Il y a plusieurs années, Rousseau a mis au point une procédure d'halodécarboxylation d'acides carboxyliques α,β -insaturés (Schéma 3.4). [92] Un mélange d'isomères en faveur du produit *trans* est obtenu avec des rendements modestes.

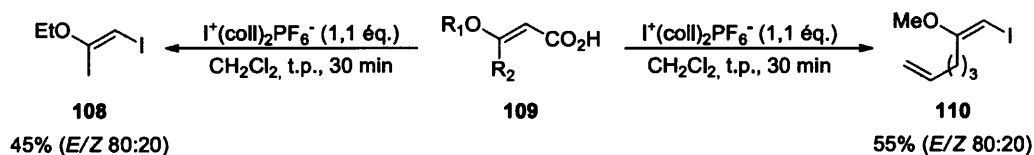


Schéma 3.4 : Iododécarboxylation d'acides β -alkoxycarboxyliques α,β -insaturés

L'une des voies populaires correspond à l'hydro- ou la carbométallation d'un éther d'ynol **111** suivie d'une iodation du composé organométallique (Schéma 3.5). La réaction s'effectue de façon régio- et stéréosélective. La première étape peut être effectuée par addition syn en utilisant l'hydrozirconation [93, 94] ou la carbocupration [95, 96], ce qui permet d'obtenir les produits *trans* **112** ou **113**, ou par addition anti en utilisant l'hydrostannylation [94] ou la carbozincation [97], qui forme dans ce cas les produits *cis* **114** ou **115**.

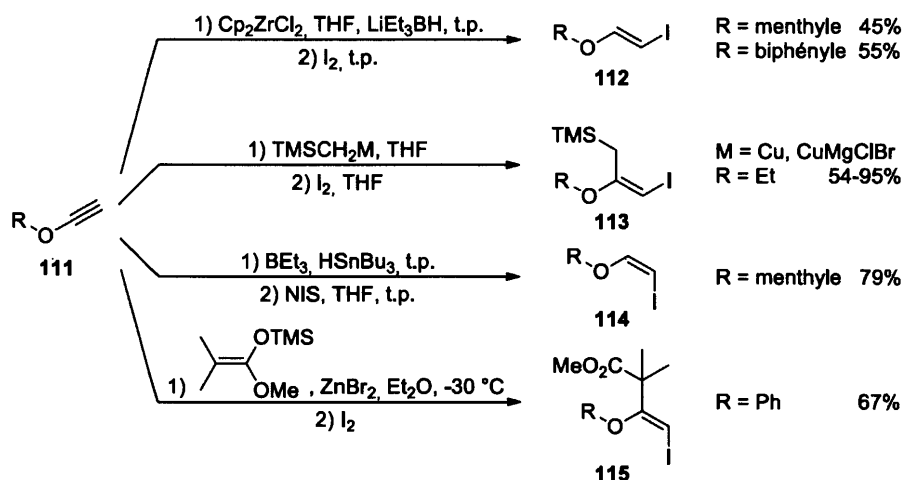


Schéma 3.5 : Synthèses régio- et stéréosélectives de β -iodovinyléthers par hydro/carbométallation puis iodation à partir d'éthers d'ynol

La majorité des synthèses de β -iodovinyléthers présentées ci-haut, mettent de l'avant l'ajout d'un iode sur un composé oxygéné. De façon logique, il est possible d'envisager la stratégie inverse pour la préparation de ces produits, soit l'addition d'un alcool sur un composé portant déjà un iode. Or le seul exemple retrouvé dans la littérature qui emprunte cette voie provient du travail de Wang effectué en 2011. [98] Ce dernier a mis au point une réaction d'addition de phénols sur des bromoalcynes. Son essai avec un composé iodé **116** s'est aussi montré fructueux (Schéma 3.6).

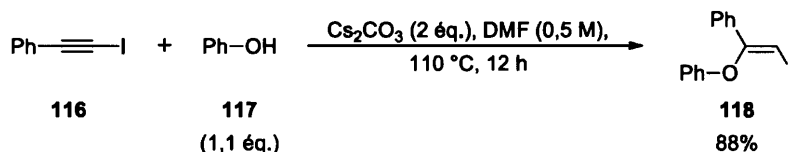


Schéma 3.6 : Addition régio- et stéréosélective du phénol sur le 1-iodo-2-phénylacétylène

Ce résumé des méthodes connues pour la préparation de β -iodovinyléthers met de l'avant la faible variété de stratégies ainsi que leurs diverses limitations. Bien que stéréosélectives pour la plupart, seulement deux des méthodes présentées permettent la formation d'un composé dont l'alcène est *trans*. L'hydro- ou la

carbométallation a cet avantage de pouvoir cibler une configuration spécifique (*cis* ou *trans*) selon le composé métallique additionné (voir Schéma 3.5). Par contre ces réactions nécessitent l'utilisation d'un excès du composé organométallique. De plus, au moins la moitié des procédures rencontrées dans la littérature ne se limitent qu'à la formation de composés présentant un carbonyle en α de l'iode.

La voie de synthèse proposée dans le présent projet pour la préparation de β -iodovinyléthers utilise une réaction de couplage entre un diiodure vinylique et un alcool. Elle permet de conserver la stéréochimie de l'alcène de départ et donne ainsi accès à des composés *trans* peu accessibles par les méthodes actuelles. Ne comportant que deux étapes depuis les produits commerciaux (diiodation et couplage) celle-ci est rapide, n'utilise qu'une quantité catalytique de cuivre et à l'avantage d'être polyvalente dû à sa compatibilité avec une variété de groupements fonctionnels.

3.3 Intérêt et synthèse des 1,2-dialkoxyéthylènes et 1,2-diaryloxyéthylènes

Les 1,2-dialkoxyéthylènes ont des applications très similaires aux éthers d'énol. Ces oléfines riches en électrons peuvent être utilisées dans des réactions de cycloaddition [2+2] ou [4+2] (Diels-Alder) ou encore participer à des réactions de polymérisation. [99] Ceux-ci sont aussi utilisés pour former des complexes métalliques notamment avec le cyclopentadiényle dicarbonyle de fer(II) (Fp) qui peuvent par la suite réagir avec divers nucléophiles. [100] De plus, les 1,2-diaryloxyéthylènes ont récemment été proposés comme agent de liaison pour la libération de certains médicaments. [93]

Malgré l'intérêt grandissant ainsi que l'aspect plutôt simple de ces molécules, leur synthèse est encore loin d'être aisée. Les méthodes existantes se limitent aux molécules symétriques, sont majoritairement non stéréosélectives (mélange *E/Z*) et utilisent des conditions dures menant à des rendements modestes. [93]

La majorité des méthodes permettant la formation de 1,2-dialkoxyéthylènes procèdent via une réaction d'élimination. Il peut s'agir de l'élimination d'halogènes ou d'un

halogénure d'hydrogène à partir de d'halogénoalcanes 1,2-dioxygénés; ou encore l'élimination d'un alcool à partir de polyalcoxyéthanés. Les groupes de Baganz [101] et Serratosa [102-104] mettent de l'avant l'utilisation du magnésium métallique afin de former un mélange *cis* et *trans* de **120** à partir des isomères des composés dichlorés **119** (Schéma 3.7).

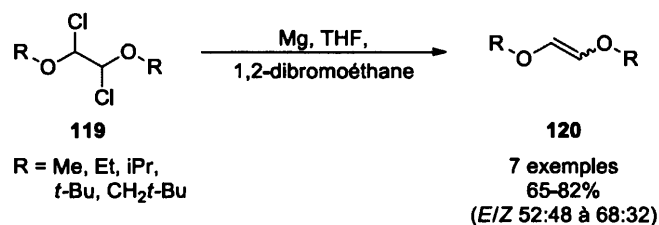


Schéma 3.7 : Synthèse de 1,2-dialcoxyéthylènes par élimination de chlores induite par le magnésium

Contrairement à l'élimination de chlores présentée au Schéma 3.7, l'élimination de bromes peut s'effectuer de façon stéréosélective (Schéma 3.8). Cela a été démontré par le groupe de Bauld. [105] La dibromation du diéther **121** donne lieu à un mélange d'isomères à partir duquel le composé méso-**122** (composé *syn*) peut être séparé du mélange racémique *rac-122* (isomères *anti*). L'élimination des bromes à l'aide de zinc se produit de façon *anti*, permettant ainsi la formation de l'alcène **123** *trans* à partir du substrat méso-**122**. Pour obtenir l'isomère inverse à partir de ce même substrat, il faut plutôt utiliser un processus d'élimination induit par un ion iodure. Lors de cette transformation, l'un des bromes du substrat est d'abord converti en iode via un déplacement S_N2 avec inversion de configuration. Le produit méso initialement de configuration *syn* devient ainsi un mélange racémique des deux isomères *anti*. L'élimination *anti* de IBr induite par un ion iodure permet ensuite la formation de l'alcène **123** *cis*. De façon analogue, l'utilisation de *rac-122* comme substrat de départ mène aux résultats inverses comparativement au composé méso-**122**.

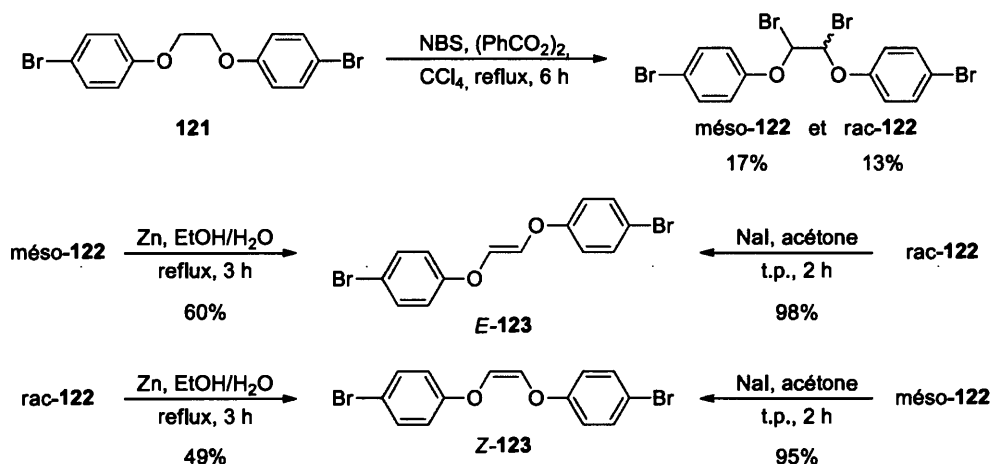


Schéma 3.8 : Synthèse de 1,2-diaryloxyéthylènes par élimination stéréosélective de bromes

En ce qui concerne l'élimination d'halogénure d'hydrogène sur un composé tel que **124** pour former l'alcène correspondant **125**, celle-ci s'effectue généralement à l'aide de *tert*-butoxyde de potassium (Schéma 3.9). [106] Cette transformation donne lieu à un mélange d'isomères *cis* et *trans*. Plusieurs exemples utilisant les produits **119** (Schéma 3.7) ou leurs analogues bromés, permettant de former des 1,2-dialkoxy-1-haloéthylènes, sont aussi rencontrés dans la littérature. [102-104]

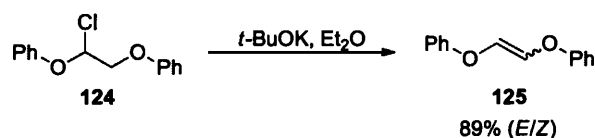


Schéma 3.9 : Synthèse du 1,2-diphénoxyéthène **125** par élimination de chlorure d'hydrogène

L'élimination d'alcool pour former des 1,2-dialkoxyéthylènes s'effectue quant à elle par pyrolyse. En 1951, McElvain a préparé **120** à partir de l'éthoxyacétale **126** en faisant passer le produit à travers une colonne d'alumine chauffée à 190°C (Schéma 3.10). [107] Plusieurs groupes ont réutilisé cette méthode qui mène toujours préférentiellement vers l'isomère *cis*. [108-110]

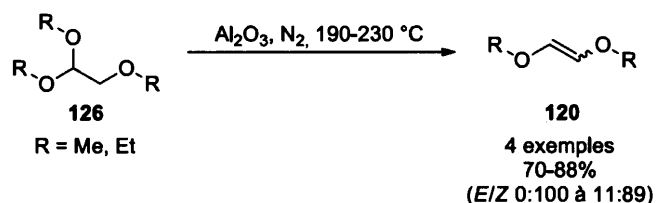


Schéma 3.10 : Synthèse de 1,2-dialkoxyéthylènes par élimination d'alcool selon la méthode de McElvain

La réduction partielle de dialcoxyacétylènes peut également être utilisée pour la formation de 1,2-dialcoxyéthylènes. Cependant, on en retrouve très peu d'exemples dans la littérature probablement en raison de l'accessibilité très limitée des substrats de départ tels que **127**. En effet la synthèse de ces derniers passe souvent par le dialcoxyéthylène correspondant, soit **128**. [102-104] En 2007, Alonso démontra tout de même que l'hydrogénation partielle de **127** par le biais de nanoparticules de nickel est une méthode efficace et sélective pour former le Z-1,2-diméthoxyéthylène (**128**) (Schéma 3.11). [111]

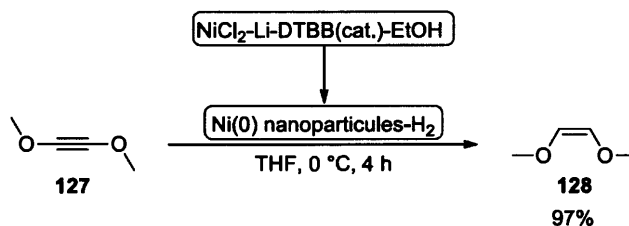
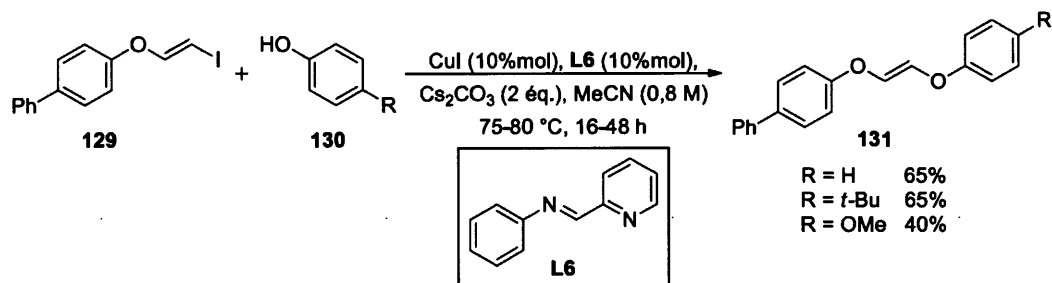


Schéma 3.11 : Réduction partielle Z-stéréosélective du 1,2-diméthoxyacétylène par hydrogénation catalytique

En dernier lieu, le groupe de You a récemment rapporté une méthode de synthèse empruntant une voie similaire à celle envisagée dans ce projet. En effet, après la synthèse du composé **129**, en trois étapes à partir du 4-hydroxybiphényle, celui-ci est soumis à un couplage au cuivre avec des phénols afin de former les 1,2-diaryloxyéthylènes **131** (Schéma 3.12). [93] Bien que peu de composés aient été préparés, des rendements modestes à bons ont été obtenus pour les produits testés. Ces résultats nous permettent d'envisager d'un bon œil notre stratégie pour la synthèse de 1,2-dialcoxyéthylènes.



Sch\u00e9ma 3.12 : Synth\u00e8se d'un 1,2-diaryloxy\u00e9thyl\u00e8ne par couplage C-O catalys\u00e9 par le cuivre selon la m\u00e9thode de You

Ce survol des m\u00e9thodes existantes pour la pr\u00e9paration de 1,2-dialkoxy\u00e9thyl\u00e8nes et 1,2-diaryloxy\u00e9thyl\u00e8nes t\u00e9moigne d'un manque flagrant de processus pour la pr\u00e9paration de compos\u00e9s non sym\u00e9triques. De plus, la plupart des synth\u00e8ses r\u00e9pertori\u00e9es sont peu ou pas st\u00e9ros\u00e9lectives (m\u00e9lange *E/Z*) et utilisent parfois des conditions violentes (ex. : base forte, temp\u00e9rature \u00e9lev\u00e9e). L'utilisation d'une s\u00e9quence de deux couplages C-O catalys\u00e9s par le cuivre \u00e0 partir d'un diiodure vinylique telle qu'envisag\u00e9e dans le pr\u00e9sent projet, permettrait de pr\u00e9parer autant des compos\u00e9s sym\u00e9triques que non sym\u00e9triques en conservant la st\u00e9r\u00e9ochimie de notre alc\u00e8ne de d\u00e9part.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

Afin de mener à bien la première partie de ce projet, la stratégie établie était d'abord de vérifier si notre objectif était plausible, c'est-à-dire si l'inversion des réactions 1 et 2 de notre méthodologie (voir Schéma 1.5) était possible. Par la suite nous envisageons d'effectuer l'optimisation du premier couplage C-O avant d'évaluer l'étendue de la méthode en l'appliquant à divers alcools. Finalement la dernière étape était de fonctionnaliser les β -iodovinyléthers préparés par couplage C-N ou C-O. Vous verrez dans les sections qui suivent que certaines difficultés rencontrées nous ont obligés à explorer des stratégies différentes pour le premier couplage C-O, soit la première étape de notre séquence.

4.1 Préparation des diiodures vinyliques modèles

Le substrat utilisé dans la séquence réactionnelle est un diiodure vinylique (voir Schéma 1.5). Dans notre laboratoire, les différents travaux ont été principalement menés à partir de deux diiodures modèles, l'un symétrique ((*E*)-1,2-diiodoéthène) et l'autre asymétrique ((*E*)-1,2-diiodohept-1-ène). Ces deux réactifs de départ ont été synthétisés à partir de l'alcyne correspondant.

Le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) a été préparé via une procédure proposée par Wright et Lowe-Ma [112] et modifiée par notre groupe [21] (Schéma 4.1). Le rendement obtenu dans le cadre du présent projet (52%) est comparable à ce qui est normalement

observé dans notre laboratoire soit 50-60%. [21, 113, 114] Ces résultats modestes s'expliquent entre autres par la facilité qu'a ce solide à se sublimer ce qui occasionne beaucoup de pertes lors des manipulations.

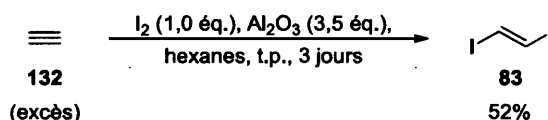


Schéma 4.1 : Synthèse du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) par bullage à l'acétylène

Le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) a quant à lui été préparé en suivant le protocole de Dolbier (Schéma 4.2). [115] Le produit est obtenu avec un rendement quasi-quantitatif sans purification supplémentaire.

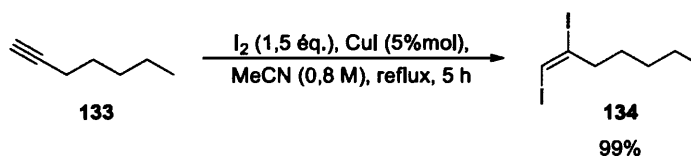


Schéma 4.2 : Synthèse du (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) par diiodation de l'heptyne

4.2 Réalisation de la séquence réactionnelle avec inversion des couplages C-N et C-O

Dans un premier temps, nous avons simplement inversé les couplages C-N et C-O dans l'outil de synthèse sans aucune modification des conditions développées par notre groupe pour chacune de ces étapes. Cela a permis de vérifier si ce nouveau chemin de synthèse était possible et quel était l'impact de cette inversion sur le rendement global. Pour ce faire, le (*E*)-hex-2-énol (**135**) suivie de la 2-oxazolidinone (**137**) ont été utilisés comme partenaires nucléophiles. La séquence réactionnelle du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) vers le produit de couplage **138** dans l'ordre de couplage initial (C-N puis C-O) présenté dans nos travaux antérieurs donne un rendement de 83% sur deux étapes. [18, 19] L'ordre de réaction inverse, C-O puis C-N, présenté au Schéma 4.3 donne un rendement de 4% sur deux étapes. Bien que le rendement ait

beaucoup souffert de cette inversion, ce nouvel ordre de transformation ne semble pas impossible. Le plus gros du travail d'optimisation devra être fait au niveau de la première réaction. En effet, en plus de présenter un rendement nettement plus faible, la réaction de couplage C-O présentait une panoplie d'impuretés dans le brut de réaction alors que le couplage C-N a donné lieu à un brut très propre ne contenant que la 2-oxazolidinone (**137**) et le produit final **138**. Il est possible de noter qu'aucun produit issu du réarrangement de Claisen n'a été détecté lors de ces deux réactions.

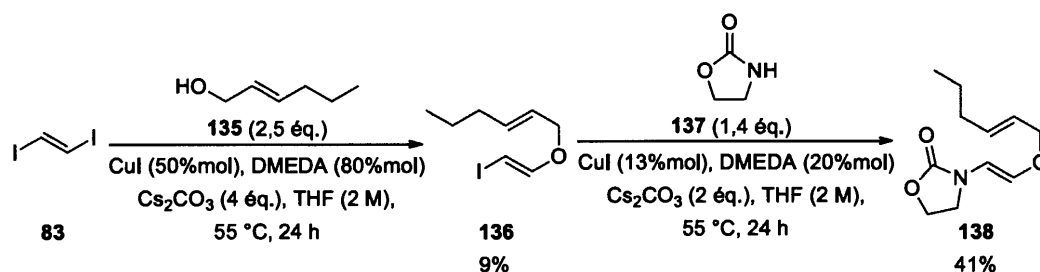


Schéma 4.3 : Synthèse de l'alkoxyèncarbamate **138** via une séquence de couplages C-O puis C-N catalysés par le cuivre

4.3 Tests préliminaires

Pour effectuer l'optimisation du couplage C-O, il fallait d'abord déterminer notre point de départ, c'est-à-dire quels substrats et quelles conditions réactionnelles seraient utilisées. Quelques tests préliminaires ont donc été effectués pour le couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et l'hexanol (**139**) (Schéma 4.4) choisis de façon arbitraire. Cette réaction a été effectuée dans les conditions présentées par Buchwald (méthode A) [71] ainsi que celles développées au sein de notre groupe (méthode B) (résultats non publiés). Ces procédures ont été ciblées puisqu'il s'agit des rares exemples que l'on peut trouver de méthodes de couplage C-O catalysées par le Cu entre un alcool aliphatique et un halogénure vinylique. Alors que la méthode A n'a mené à la formation d'aucun produit, la méthode B semble avoir permis la formation d'une faible quantité de **140** et **141** selon une analyse CPG-SM. En effet, il était possible d'observer, sur le chromatogramme, deux pics ayant une masse correspondant à celle des produits désirés. La polarité des produits de couplage et du

diiodure de départ étant très semblable, il était toutefois difficile de les séparer par chromatographie sur colonne afin de confirmer leur structure et de calculer leur rendement.

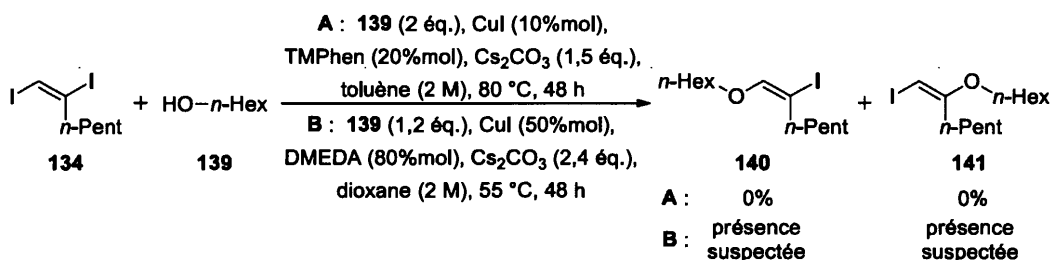
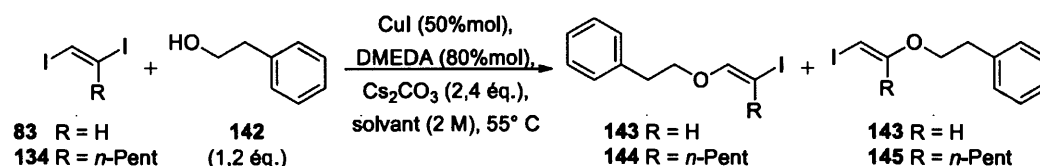


Schéma 4.4 : Couplage C-O entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène et l'hexanol avec les méthodes de Buchwald (méthode A) et de Daoust (méthode B)

Nous avons donc opté pour l'utilisation d'un alcool plus polaire, soit le 2-phényléthanol (**142**), que nous avons mis dans les conditions de couplage B avec chacun de nos diiodures modèles **83** et **134** (Tableau 4.1). Les réactions effectuées dans le dioxane (entrées 1 et 3) présentent un grand nombre de produits secondaires ou d'impuretés ce qui rend la purification des produits plus ardue. Le toluène, un autre solvant ayant donné de bons résultats dans nos travaux antérieurs, a donc été testé (entrées 2 et 4). Des bruts de réaction plus propres sont obtenus avec ce dernier. Dans tous les cas, entrées 1 à 4, les produits secondaires isolés après colonne ne sont présents qu'en faible quantité et ceux-ci n'ont pas pu être identifiés.

Tableau 4.1
Tests préliminaires du couplage C-O entre un dihalogénure vinylique et le
2-phényléthanol (142)



Entrée	R	Solvant	Temps (h)	Produit	Rendement isolé (%)
1	H	1,4-Dioxane	48	143	16
2	H	Toluène	24	143	25
3	<i>n</i> -Pent	1,4-Dioxane	48	144	10
				145	11
4	<i>n</i> -Pent	Toluène	48	144	13
				145	5

Suite à ces tests, nous avons décidé d'opter pour l'utilisation du (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) comme partenaire électrophile pour l'optimisation du couplage C-O. Bien que ce dernier donne un rendement inférieur (rendement combiné **144** + **145** = 18%) au (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) dans le toluène (25%), il nous a paru intéressant de pouvoir étudier, parallèlement à l'optimisation, l'effet de la variation des conditions sur le ratio entre les produits de couplages formés **144** et **145**.

4.4 Optimisation du couplage C-O avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**)

Dans notre comparaison entre le cuivre et le palladium (section 2.2), nous avons soulevé que les processus catalysés par le cuivre sont dépendants de l'optimisation de tous les composants du système catalytique. [50] Pour cette raison, le choix de chacun des réactifs a d'abord été étudié, suivi des différentes quantités mises en réaction. L'optimisation a été effectuée par le biais de rendements CPG-SM (avec l'anisole comme standard interne), qui est une méthode beaucoup plus rapide que

l'utilisation de rendements isolés. Les conditions réactionnelles de départ utilisées pour effectuer l'optimisation sont présentées au Schéma 4.5. Les réactions ont toujours été effectuées sur une échelle d'environ 75 mg de diiodure. Un fois un paramètre optimisé, celui-ci était conservé pour les étapes suivantes.

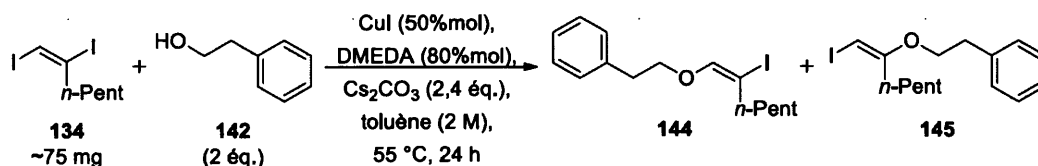


Schéma 4.5 : Conditions de base pour l'optimisation du couplage C-O avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**)

4.4.1 Optimisation de la source de cuivre

Le premier paramètre à être optimisé fut la source de cuivre. Avant de procéder toutefois, un essai en bullant de l'azote dans le mélange réactionnel avant réaction a été effectué. Le bullage de mélanges réactionnels avec un gaz inerte est souvent employé lors de réaction de couplage afin d'éviter la présence d'oxygène pouvant nuire à la réaction (ex. par oxydation du métal). Dans notre cas, l'essai avec le bullage donnait un résultat de 17% alors qu'un essai sans bullage donnait plutôt 33%. Cette diminution du rendement semble toutefois être due aux désavantages pratiques d'un bullage effectué sur une faible quantité de produit tels que l'évaporation du solvant (seulement 0,1mL) et la projection de réactifs sur les parois du vial de réaction. L'optimisation du couplage s'effectuera donc sans ce paramètre.

Les différents catalyseurs de cuivre testés sont utilisés sans purification. En raison de leur caractère hygroscopique, ceux-ci sont toutefois conservés dans un dessiccateur. Les résultats de l'optimisation de la source de cuivre sont rapportés dans l'histogramme empilé de la Figure 4.1. Dans celui-ci, la barre gris foncé correspond au rendement des deux produits de couplage **144** et **145**, alors que la barre gris pâle au-dessus indique la proportion de diiodure de départ **134** récupéré. Ces éléments se rapportent au pourcentage sur de l'axe des ordonnées à gauche de la figure. Pour une

question de clarté, les rendements inférieurs à 5% sont fixés à 5% sur l'histogramme. L'encadré noir quant à lui correspond au ratio des produits **144** et **145** et se rapporte à l'axe des ordonnées à droite. Si l'on prend, par exemple, le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ le rendement obtenu en produit de couplage est de 9% et 10% du diiodure de départ a été récupéré, ce qui signifie que 81% du substrat **134** s'est dégradé avant ou après avoir mené aux produits de couplage. La sélectivité **144/145** est de 3,9 : 1, ce qui signifie que le produit **144**, issu du couplage de l'alcool sur l'iode le moins encombré, est favorisé.

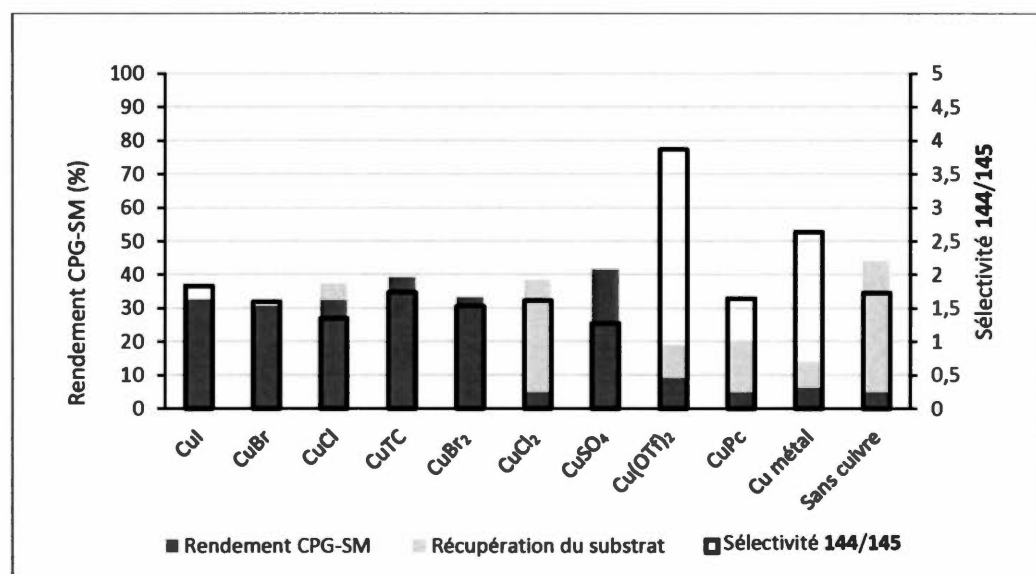


Figure 4.1 : Résultats de l'optimisation de la source de cuivre lors du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

Plusieurs sources de cuivre (I) et (II) semblent fonctionner avec des rendements comparables. Une baisse de rendement est cependant observée lors de l'utilisation d'une source de cuivre (0), du cuivre métallique dans notre cas (<5%). L'essai effectué sans cuivre, fonctionnant à peine (<5%), prouve que la réaction effectuée correspond bel et bien à un couplage catalysé par le cuivre et ne procède pas via un simple processus de substitution nucléophile. Il est aussi possible de noter que dans tous les essais, la récupération du substrat de départ est faible ou nulle et ce malgré les faibles

rendements. Cela indique que notre système catalytique ou un élément de celui-ci est délétère pour les réactifs ou les produits en réaction.

Tout comme les halogénures de cuivre (I) fonctionnent de façon similaire (31-33%), il est généralement attendu que les halogénures de cuivre (II) aient des résultats semblables entre eux. Il est donc surprenant de constater que la réaction catalysée par CuCl_2 ne fonctionne pratiquement pas (<5%) alors que 33% de rendement est obtenu avec CuBr_2 . Des essais ont été refaits afin de s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un résultat isolé ou d'une erreur de manipulation, mais les mêmes rendements ont été obtenus.

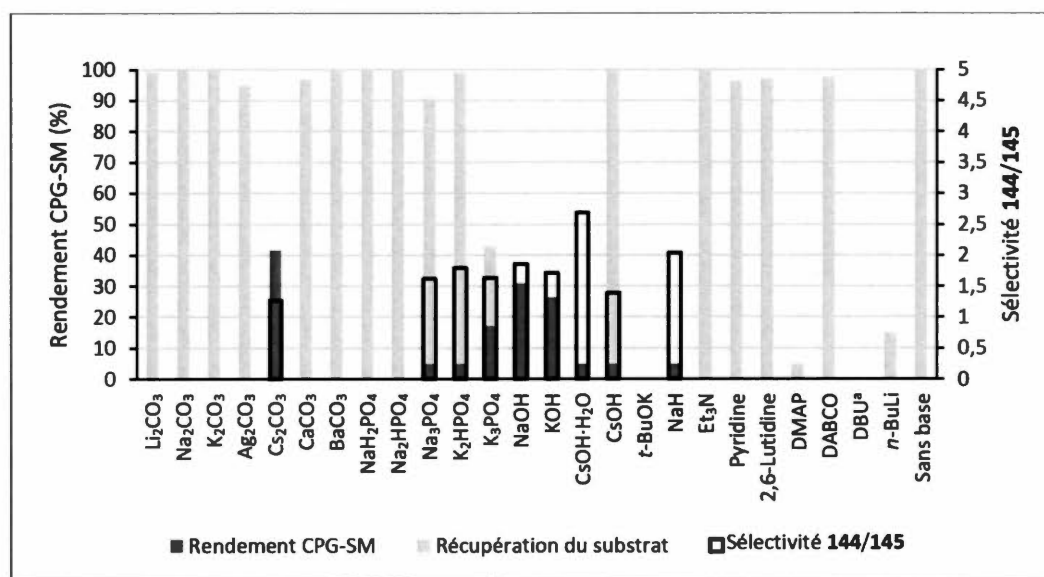
CuPc est l'acronyme utilisé pour désigner le complexe de phtalocyanine de cuivre (II). Ce dernier n'a pas pu mener efficacement à la formation des éthers d'énol désirés (<5%). Cela est probablement attribuable à la très faible solubilité de ce réactif dans la majorité des solvants. En effet, dans le toluène par exemple, soit notre solvant de réaction, la concentration en CuPc d'une solution saturée n'est que de $3,25 \cdot 10^{-7} \text{ mol/kg}$. [116]

Le meilleur résultat, de 42%, a été obtenu avec le CuSO_4 . Compte tenu de nos travaux antérieurs et de ce que l'on retrouve dans la littérature, il est surprenant qu'une source de cuivre (II) fournisse un meilleur résultat que les sources de cuivre (I), malgré que cette différence soit faible. De plus, rappelons-nous que le cuivre (II) peut se dismuter dans le milieu réactionnel pour former du cuivre (I). Le CuSO_4 est donc conservé pour l'optimisation subséquente.

En ce qui concerne la sélectivité **144/145**, celle-ci varie peu d'une source de cuivre à l'autre excepté pour le triflate de cuivre (II) ou celle-ci est environ deux fois plus grande (3,9 : 1) que toutes les autres sources de cuivres. Le rendement de cette réaction est toutefois très faible (9%).

4.4.2 Optimisation de la base

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'optimisation de la base. Une grande quantité de bases inorganiques et organiques, fortes et faibles, ont été testées, mais bien peu ont mené à la formation des β -iodoéthers d'énol **144** et **145** (Figure 4.2).



^a Le signal du DBU en CPG-SM est superposé à celui du diiodure de départ

Figure 4.2 : Résultats de l'optimisation de la base lors du couplage entre le (E)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

Parmi les carbonates testés, seul le carbonate de césium permet d'effectuer la réaction de couplage. Dans les autres cas, il est possible d'affirmer que rien ne se produit puisque la totalité ou presque du diiodure de départ est récupérée après réaction. Comme dans le cas du Cs₂CO₃ seul 42% de rendement est obtenu et aucune récupération du substrat n'est observé, cela nous amène à penser que les produits de couplage formés sont instables dans le milieu réactionnel. Leur dégradation après formation pourrait en effet expliquer le résultat obtenu. La supériorité du contre-ion césium dans cette catégorie de base est probablement due à sa plus grande solubilité en milieu organique. En effet, le caractère mou du cation de césium rend le Cs₂CO₃ plutôt soluble dans les solvants organiques comparativement aux autres carbonates.

[117] C'est d'ailleurs pour cette raison que cette base est devenue si populaire dans la chimie des couplages.

Une situation semblable est rencontrée avec les phosphates où le seul à fonctionner, avec un rendement de 17%, est le phosphate de potassium tribasique alors que Na_3PO_4 et K_2HPO_4 ne donnent que des traces de produit.

L'utilisation de NaOH et de KOH, des bases relativement fortes, a permis d'obtenir des rendements de 31% et 26% respectivement. Bien qu'inférieurs au rendement optimal (42%), ces résultats sont tout de même intéressants puisque ces petites bases (40,00 g/mol et 56,11 g/mol) permettent d'utiliser des masses nettement inférieures à celle nécessaire pour le carbonate de césium (325,82 g/mol). Cet aspect n'est pas à négliger puisque ces bases minérales sont peu solubles dans des solvants peu polaires tel que le toluène. Il arrive donc que cet excès de solide non solubilisé nuise à l'agitation du mélange réactionnel et par le fait même à la réaction. Les sélectivités obtenues pour ces bases (1,7 à 1,9 : 1) sont légèrement supérieures à celle obtenue avec le carbonate de césium (1,3 : 1).

Ces résultats nous ont poussés à essayer l'hydroxyde de césium combinant le cation et l'anion des bases fonctionnant le mieux jusqu'à présent. N'ayant, en premier lieu, que l'hydroxyde de césium hydraté à notre disposition nous avons d'abord effectué un essai avec cette base. Celle-ci ne donne que des traces de produit de couplage en plus de complètement dégrader le diiodure de départ **134**. Ce phénomène est vraisemblablement dû à la présence d'eau puisqu'un essai ultérieur avec du CsOH anhydre, sans permettre d'augmenter le rendement, a mené à une récupération quantitative du (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène.

L'utilisation de bases encore plus fortes, telles que le *tert*-butoxyde de potassium ou le NaH, a plutôt mené à une dégradation des produits en réaction. Les bases organiques, Et_3N , pyridine, 2,6-lutidine, DMAP, DABCO, DBU et *n*-BuLi, pour leur part, n'ont pas permis d'effectuer le couplage (rendement = 0%). Enfin, un essai effectué

en absence de base permet de confirmer le rôle essentiel de ce réactif dans la réaction de couplage. Au terme de cette optimisation, c'est donc le carbonate de césium qui est conservé lors des essais subséquents.

4.4.3 Optimisation du ligand

Nous avons ensuite procédé à l'optimisation du ligand en testant une variété de composés *N,N*-, *N,O*- et *O,O*-bidentates. Ceux-ci sont parmi les plus souvent rencontrés dans les réactions de couplage croisé catalysées par le cuivre pour la formation de liens C-hétéroatome. [50] Quelques composés *P,P*-bidentates, plus fréquemment rencontrés dans les couplages catalysés par le palladium, ont aussi été explorés. Les structures de tous les ligands sont présentées sous l'histogramme à la Figure 4.3.

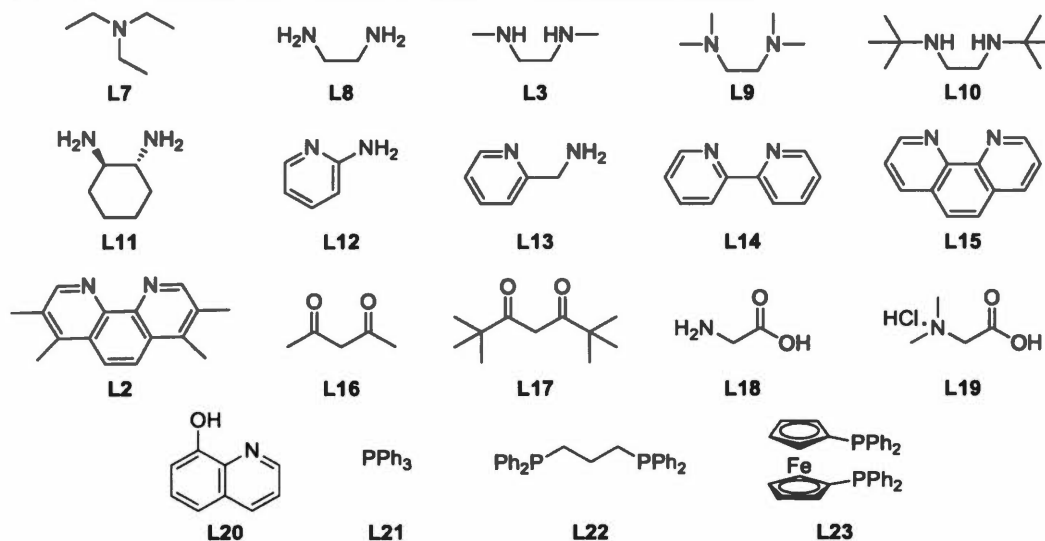
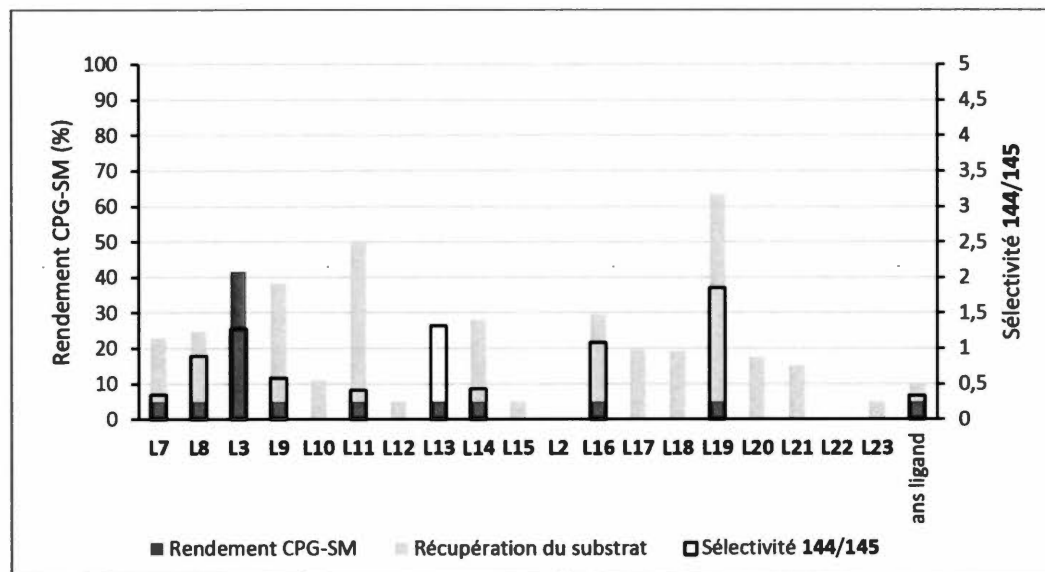


Figure 4.3: Résultats de l'optimisation du ligand lors du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)

À la vue de ces résultats, il apparaît clairement que le ligand est le paramètre le plus capricieux de notre couplage C-O. En premier lieu, la triéthylamine (L7) est le seul ligand aminé monodentate à avoir été testé. Alors que son utilisation comme base n'avait mené qu'à une récupération quantitative du substrat de départ, son utilisation comme ligand mène à des traces de produit de couplage avec une récupération du

diiodure de seulement 18%. Ce résultat suggère que le Cs_2CO_3 serait entre autres responsable de la dégradation des produits de réaction.

Parmi les ligands diamminés aliphatiques, seul le DMEDA (L3) permet de façon efficace la formation des β -iodovinyléthers 144 et 145. Certains ligands diamminés aliphatiques ou hétéroaromatiques ont toutefois mené à des traces de produit de couplage (tous <5%). Deux ligands *O,O*-bidentates, L16 et L17, ont été testés mais sans succès (<5% et 0%). Pour ce qui est des ligands *N,O*-bidentates, seul la *N,N*-diméthylglycine (L19) a montré la présence de produit de couplage, mais toujours avec moins de 5%. Les essais avec les ligands phosphorés L21, L22 et L23 ont fourni des résultats nuls. Un essai sans ligand (<5%) a aussi permis de montrer que la réaction ne pouvait pas être effectuée efficacement sans ce paramètre. En effet, comme nous l'avons vue précédemment (section 2.3.1), ce dernier est entre autres indispensable pour aider solubiliser le cuivre dans le milieu organique. [58]

Il est possible de noter que malgré ces rendements pratiquement nuls, la récupération du diiodure de départ est généralement faible. Encore une fois, cela semble indiquer que les conditions réactionnelles sont effectivement délétères aux produits de réaction ou encore au substrat de départ.

Bien que l'on observe ici une inversion de la sélectivité pour plusieurs ligands (L7, L8, L9, L11 et L14), ces résultats, ayant été calculés à partir de quantités très faibles (<5% de rendement), apparaissent peu représentatifs. Le seul ligand efficace étant le DMEDA (L3), celui-ci est conservé pour la suite de l'optimisation.

4.4.4 Optimisation du solvant

Le dernier paramètre à optimiser pour le couplage C-O était le solvant de réaction. Les solvants testés, présentés à la Figure 4.4, ont été classés par ordre de polarité de l'hexane, le moins polaire, jusqu'à l'eau, le plus polaire, selon les données du *Handbook of organic solvent properties*. [118] Il est toutefois important de noter que

plusieurs tables de polarité trouvées dans la littérature peuvent classer ces solvants de façon différente. Plutôt que de réaliser un essai sans solvant, nous avons effectué un essai en substituant le solvant de réaction par l'alcool de couplage **142** en augmentant la quantité de ce dernier.

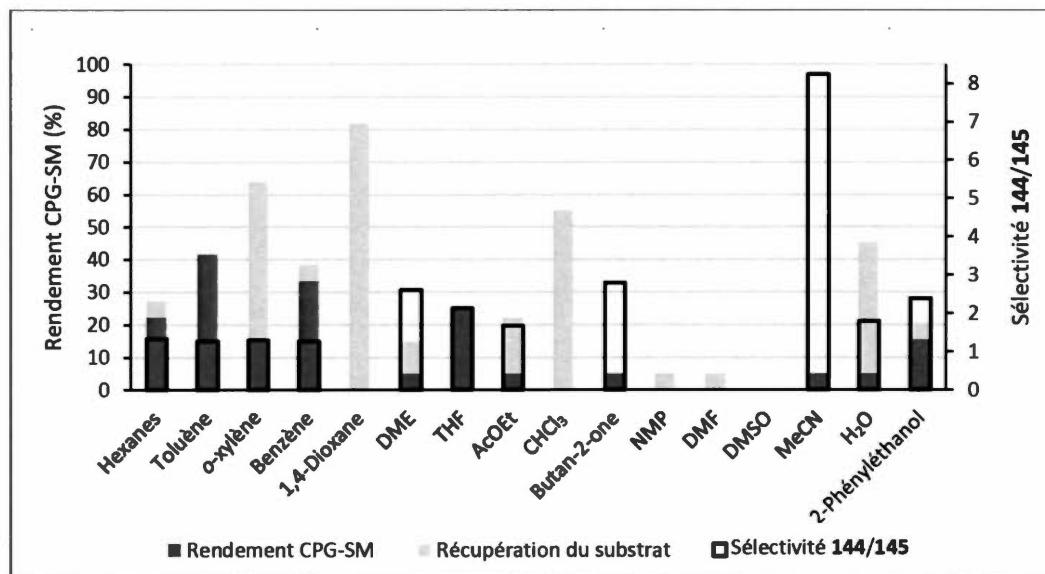


Figure 4.4 : Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

Les solvants peu polaires ont généralement mieux fonctionné pour la réaction de couplage. Le toluène et le benzène ont donné les meilleurs rendements : 42% et 33% respectivement. L'hexane, le xylène et le THF ont quant à eux offert des rendements légèrement inférieurs (15-25%). Les autres solvants, majoritairement plus polaires n'ont pas permis d'effectuer le couplage ou n'ont mené qu'à des traces de produit (5% et moins). La réaction dans le phényléthanol a tout de même fonctionné avec 16% de rendement. Un fort excès de nucléophile ne semble donc pas complètement tuer la réaction.

L'une des impuretés fréquemment détectées en CPG-SM lors des réactions de couplage est le tétradéca-6,8-diyne (**146**) (Figure 4.5) probablement issu de la

dégradation du (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène en hept-1-yne ou 1-iodohept-1-yne qui procède ensuite à un homocouplage. L'utilisation de solvant polaire, notamment le DMF, le DMSO, le MeCN et le phényléthanol ont mené à la formation d'une quantité plus importante de cette impureté. Cela explique d'ailleurs que <5% du diiodure de départ puisse être récupéré dans ces cas.

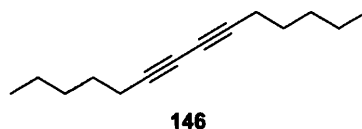


Figure 4.5 : Impureté tétradéca-6,7-diyne observée lors du couplage C-O

Nous avons constaté que l'acétate d'éthyle n'est pas un solvant recommandé pour un couplage C-O. En effet celle-ci a consommé le nucléophile présent en réagissant avec le phényléthanol via une transestérification afin de former l'ester **147** (Figure 4.6).

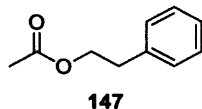


Figure 4.6 : Produit de la transestérification entre le solvant d'acétate d'éthyle et l'alcool de la réaction de couplage

Parmi les solvants ayant fonctionné, une légère augmentation de la sélectivité est observable pour les deux solvants plus polaires, soit le THF (2,1 : 1) et le 2-phényléthanol (alcool de couplage) (2,4 : 1). Une forte augmentation de la sélectivité qui passe à 8,2 : 1 pour l'essai dans l'acétonitrile attire notre attention, mais comme celui-ci n'a fourni que des traces de produit de couplage, ce résultat est peu pertinent.

Le toluène demeurant notre meilleur solvant, il a donc été conservé pour l'optimisation subséquente, soit celle des ratios. À ce point, les paramètres optimaux pour la réaction de couplage C-O sont donc : le CuSO₄, le Cs₂CO₃, le DMEDA et le toluène.

4.4.5 Optimisation du ratio base/alcool

Une fois le choix de chacun des réactifs optimisé, il s'agissait maintenant de modifier les ratios entre les différentes composantes de la réaction. Le premier à être optimisé fut le ratio base/alcool. Les résultats sont rapportés à la Figure 4.7. Cette dernière illustre la variation du rendement en fonction du ratio sous forme d'une courbe. Il est à noter que les sélectivités pour l'ensemble de l'optimisation des ratios et de la concentration qui suivront (sections 4.4.5 à 4.4.9) ont très peu variées (1,2 à 1,9 :1).

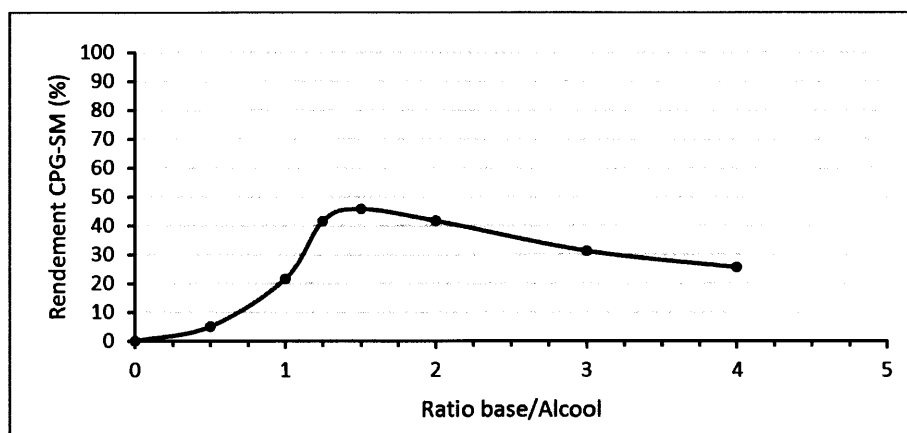


Figure 4.7 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio base/alcool lors de l'optimisation du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (134) et le 2-phényléthanol (142)

Comme la base sert à déprotoner le nucléophile en réaction, on pouvait s'attendre à ce qu'une quantité de base inférieure à la quantité d'alcool ne permette pas d'effectuer efficacement la réaction de couplage. C'est exactement ce que l'on observe ici (<5%). La base doit être présente en quantité au moins stœchiométrique (22%). Une amélioration du rendement est d'ailleurs obtenue avec l'utilisation d'un excès entre 1,25 et 2 éq. par rapport à l'alcool (42-46%). Cependant comme la base est peu soluble dans le toluène et que la solution est déjà sursaturée, une augmentation de cet excès ne fait qu'augmenter la quantité de solide non solubilisé dans le mélange réactionnel qui a de plus en plus de difficulté à agiter d'où la diminution de rendement observée pour les ratios de 3 (31%) et 4 (26%). Le dernier essai effectué avec 4 éq.

ressemblait en effet davantage à une pâte qu'à une solution liquide. Des taux de récupération du diiodure de départ de 100%, 67% et 12% ont été obtenus pour les ratio de 0, 0,5 et 1 respectivement. Le ratio de 1,5, donnant le meilleur résultat, est conservé pour la suite.

4.4.6 Optimisation du ratio alcool/diiiodure

Nous avons ensuite procédé à l'optimisation du ratio entre le 2-phényléthanol (**142**) et le (*E*)-1,2-diiiodohept-1-ène (**134**) en prenant soin de conserver le même ratio base/alcool lors de ces essais. Les rendements présentés sont toujours calculés en fonction du réactif limitant qu'il s'agisse du diiodure ou de l'alcool.

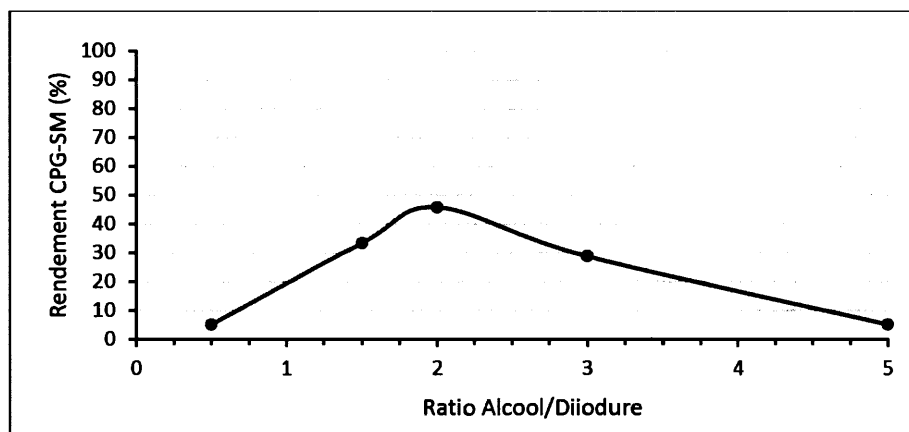


Figure 4.8 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio alcool/diiiodure lors de l'optimisation du couplage entre le (*E*)-1,2-diiiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

Lorsque l'alcool est utilisé comme réactif limitant plutôt que le diiodure (ratio = 0,5), la réaction ne fonctionne pratiquement pas. Le rendement augmente jusqu'à un ratio alcool/diiiodure de 2 éq. puis redescend. Cette chute au-delà de 2 éq. est attribuable au fait qu'une forte concentration de nucléophile dans la réaction de couplage favorise la formation du complexe de cuivre inactif **63**, présenté au Schéma 2.5, où l'atome métallique est emprisonné par deux molécules de nucléophile. Le déplacement de l'équilibre vers ce complexe non réactif est aussi observé à faible concentration de

ligand. C'est pourquoi, comme vous le verrez dans la section qui suit, une augmentation de la quantité de ligand est généralement favorable à la réaction. Dans tous les cas où le diiodure correspond au réactif limitant (ratio > 1), aucune quantité de ce produit n'est récupérée après réaction. Au final, c'est un ratio de 2 qui a été conservé.

4.4.7 Optimisation du ratio ligand/cuivre

La variable optimisée par la suite a été le ratio entre le DMEDA, c'est-à-dire notre ligand, et le cuivre.

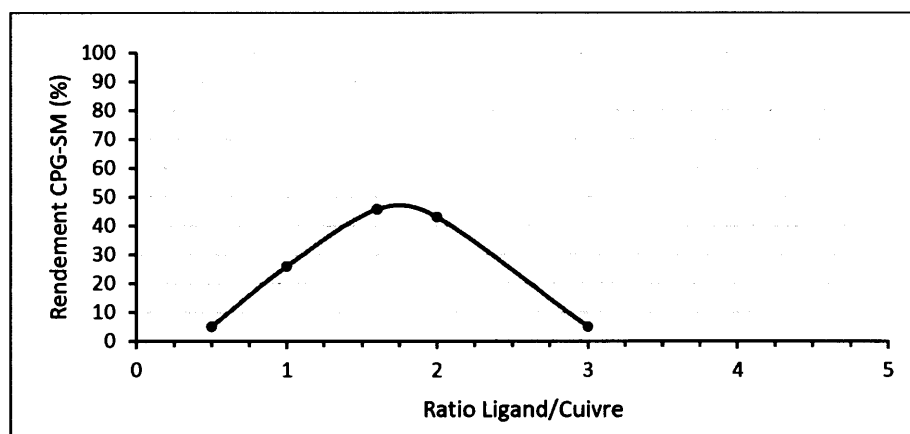


Figure 4.9 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio ligand/cuivre lors de l'optimisation du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

Compte tenu du rôle du ligand dans la réaction de couplage, discuté à la section 2.3.1, il est évident qu'une quantité de ligand inférieure à la quantité de cuivre ne favorise pas la réaction. Un excès de ligand, par exemple à 1,6 ou 2 éq., permet d'augmenter le rendement de réaction (43-46%). À ratio plus élevé par contre le rendement chute drastiquement (<5% pour un ratio de 3). Bien que, comme nous l'avons expliqué, une concentration élevée de ligand favorise la formation du complexe actif et donc permet généralement d'améliorer la réaction, il ne faut pas oublier que tout est une question d'équilibre. Une trop forte concentration de ligand pourrait en effet déplacer l'équilibre,

cette fois, vers la formation d'un complexe où l'atome métallique est trappé par plusieurs molécules de ligand, ce qui l'empêche donc de réagir. Lors de ces essais, seul le ratio L/Cu de 3 nous a permis de récupérer du diiodure de départ non réagi avec 61%. Un ratio ligand/cuivre de 1,6 a été conservé pour le reste de l'optimisation.

4.4.8 Optimisation du ratio cuivre/diiodure

La quantité de catalyseur en réaction, ou le ratio cuivre/diiodure, a ensuite été optimisé tout en conservant le même ratio L/Cu. Les résultats sont rapportés à la Figure 4.10.

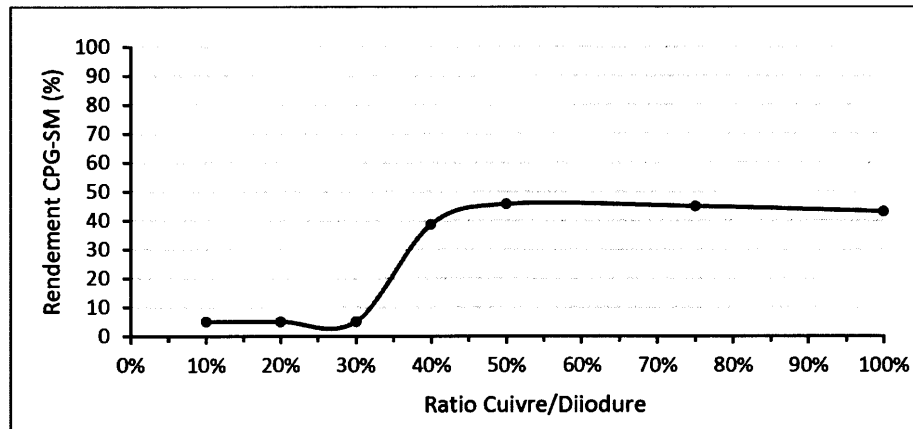


Figure 4.10 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio cuivre/diiodure lors de l'optimisation du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

Une quantité minimum de 40%mol de cuivre est nécessaire pour effectuer la réaction de couplage C-O. Une très faible augmentation de rendement est obtenue avec 50%mol mais la réaction semble avoir atteint un résultat maximum, ce qui est traduit par le plateau observé de 50 à 100%mol sur la Figure 4.10. Il s'agit d'une quantité plutôt élevée pour une réaction catalytique, mais cela coïncide avec les résultats d'optimisation du couplage C-O effectué avec des β -iodoénamides dans notre laboratoire qui nécessite aussi 50%mol de cuivre (Schéma 2.17). Du diiodure de départ n'est récupéré qu'avec les essais à 30%mol et moins (4-59%). Afin de favoriser

le meilleur rendement tout en minimisant la quantité de catalyseur utilisée, 50%mol de cuivre est conservé comme ratio optimal.

4.4.9 Optimisation de la concentration

Le prochain paramètre à être optimisé était la concentration du diiodure de départ dans le solvant de réaction.

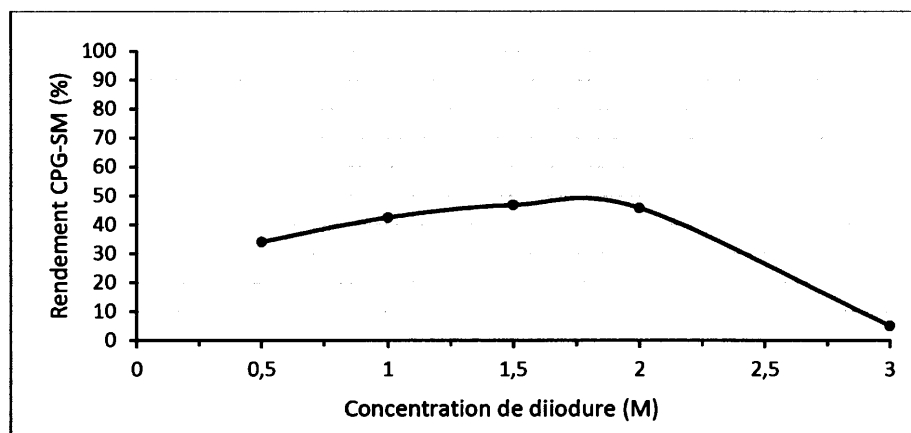


Figure 4.11 : Rendement CPG-SM en fonction de la concentration de diiodure lors de l'optimisation du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**)

On remarque que l'effet de dilution a un moindre impact sur le rendement que l'effet de concentration. Lorsque la réaction est conduite à 3 M, celle-ci ne donne que des traces de produit (<5%). Lorsque des concentrations de 1 ou 0,5 M sont employées, seule une faible diminution du rendement est observée (34-42%). Des résultats équivalents ayant été obtenus pour 1,5 et 2 M (47 et 46%), nous avons décidé de conserver la concentration de 1,5M pour les essais suivants. Ce choix a été effectué en prévision du bullage à l'azote qui sera effectué lors de l'étude de l'étendue de la méthode. Comme cette manipulation engendre toujours une légère perte de solvant nous avons préféré prioriser les conditions plus diluées. Il est aussi possible de noter que les concentrations ayant offert une récupération du substrat sont 0,5 M (24%) et

3 M (76%). Cela n'est pas surprenant puisqu'il s'agit des deux concentrations présentant les plus faibles conversions.

4.4.10 Optimisation de la température

La dernière étape de l'optimisation était d'effectuer des essais à différentes températures et ce pour différents temps de réaction. Les résultats pour les essais à température ambiante (25°C), à 55°C et à 90°C sont rapportés à la Figure 4.12.

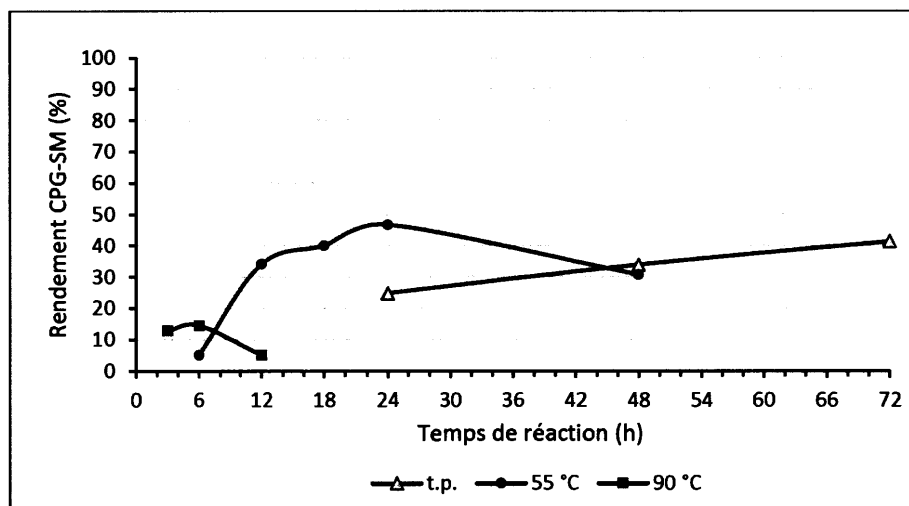


Figure 4.12 : Rendement CPG-SM en fonction du temps de réaction lors de l'optimisation du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**) à différentes températures

À température ambiante (t.p.), après 72 h, un rendement de 41% est obtenu et 28% du diiodure de départ peut être récupéré. Bien qu'incomplète, la réaction n'a pas été testée avec des temps de réaction plus longs, considérant cela comme peu pratique. À 55 °C, il est possible d'affirmer que rien ne se produit dans les 6 premières heures puisque le diiodure de départ est récupéré de façon quantitative. Par la suite, les produits de couplage sont graduellement formés pour atteindre le rendement maximal de 46% après 24 h. Lorsque le temps de réaction est prolongé jusqu'à 48 h, une baisse de rendement est observée (31%), traduisant vraisemblablement la dégradation des

produits de couplage dans le milieu réactionnel. Cet effet avait d'ailleurs déjà été observé avant l'optimisation (conditions présentées au Schéma 4.5) où la réaction, après 24 h, avait offert un rendement de 33% puis un rendement de 15% après 48 h. À 90 °C, les produits de couplage se forment plus rapidement, mais se dégradent aussi beaucoup plus vite. En effet, après 3 h de réaction on observe 13% de rendement, mais seulement une récupération du diiodure de 26%. Après 12 h, plus rien n'est récupéré autant pour le diiodure que les β -iodovinyléthers.

La sélectivité entre les produits **144** et **145** demeurent généralement entre 1,3 et 2,0 : 1. Après 48 h à 55° C cependant, la sélectivité est passée à 2,7 : 1. Cette augmentation pourrait signifier que le produit **145** se dégrade plus rapidement que **144**. Cet effet n'est cependant pas observé pour les autres températures. Notons que les sélectivités obtenues pour ce couplage C-O sont plus faibles que celles observées pour le couplage C-N avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) dans nos travaux antérieurs. Ces dernières pouvaient atteindre un ratio de 7 : 1 en faveur du couplage sur la position la moins encombrée. [20]

Au terme de cette optimisation, les conditions optimales établies sont celles présentées au Schéma 4.6.

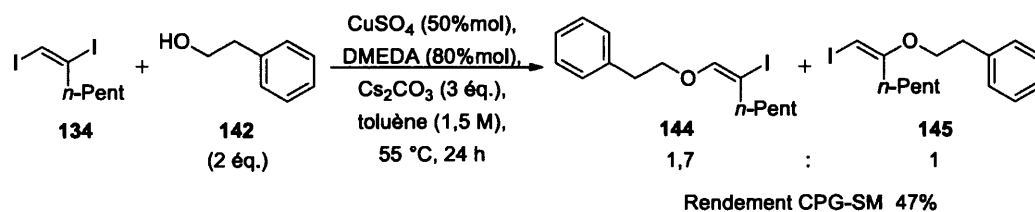


Schéma 4.6 : Conditions optimisées pour le couplage C-O avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**)

4.5 Difficultés à isoler les β -iodovinyléthers

La prochaine étape consistait normalement à tester les conditions optimisées du couplage C-O avec différents alcools afin de vérifier l'étendue et l'efficacité de la

méthode. Cependant, nous nous sommes aperçus, au fil des expériences, que les β -iodovinyléthers, en plus d'être instables en milieu de couplage, sont particulièrement difficiles à isoler. En effet, la purification de la réaction présentée au Schéma 4.6 n'a offert qu'un rendement isolé de 21% alors que 47% était obtenu en GPG-SM. Un autre exemple de cette divergence de rendements est présenté au Schéma 4.7. Cet essai, précédemment effectué avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) (Schéma 4.7), traduit bien ce phénomène : alors qu'un rendement quantitatif avait été calculé en CPG-SM, seul un rendement de 39% a été obtenu après purification. Cette diminution du rendement peut être issu de diverses causes.

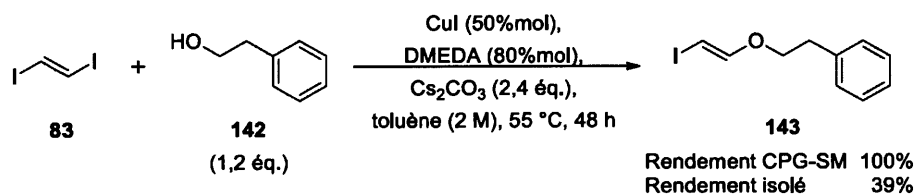


Schéma 4.7 : Différence entre le rendement CPG-SM et le rendement isolé pour le couplage C-O avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**)

Il est connu que les éthers d'énol sont sensibles à l'acidité. Des pertes de produit peuvent donc être encourues lors de la purification sur une colonne de silice et ce malgré les précautions préalablement prises comme le traitement de la colonne à la triéthylamine. Cette sensibilité est d'ailleurs illustrée par le fait que les β -iodovinyl éthers, tels que **143**, **144** et **145**, sont instables dans le chloroforme probablement en raison de la présence d'acide dans ce solvant. Après plusieurs heures dans ce solvant, l'iode de nos composés est substitué par un atome de chlore. Cela a été déterminé par des analyses RMN ^1H et CPG-SM dont un des exemples est présenté aux Figures 4.13 et 4.14. Lors d'une analyse RMN ^1H effectuée dans le chloroforme deutéré, l'apparition de signaux très similaires à notre molécule **143** a été observée. Ceux-ci appartiennent vraisemblablement à une impureté ayant une structure fortement analogue (Figure 4.13). L'analyse CPG-MS subséquente a montré la présence de deux pics de temps de rétention légèrement différents (Figure 4.14), ayant tous deux une masse de 182 et un patron de dégradation identique. Nous en

avons donc conclu qu'il s'agissait en fait des isomères du composé **148**. Pour éviter cette dégradation, la caractérisation des produits de couplage est simplement effectuée avec de l'acétone deutérée. Par contre, cet effet montre nettement une sensibilité de nos produits à l'acidité, ce qui peut engendrer une diminution du rendement lors de la purification sur colonne chromatographique.

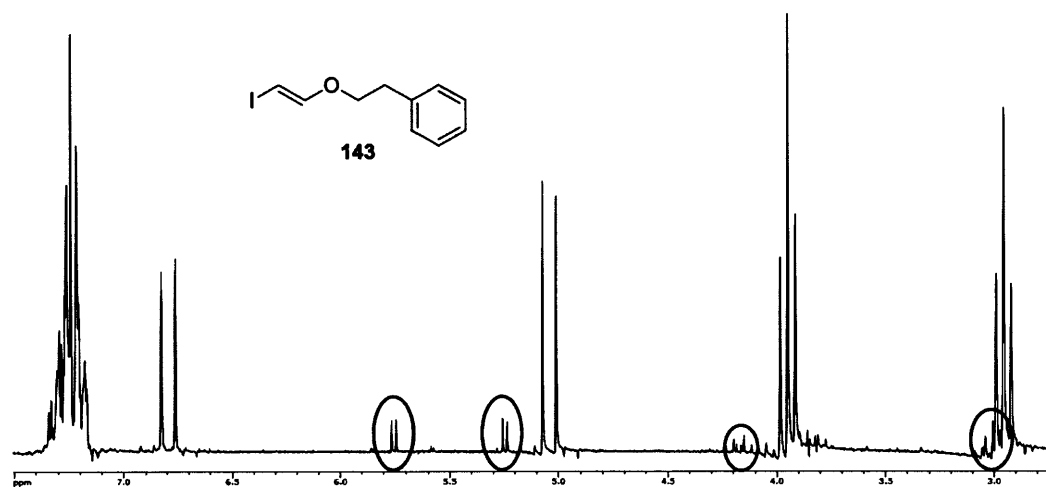


Figure 4.13 : Apparition d'une impureté sur le spectre RMN ¹H du produit **143** dans le CDCl₃

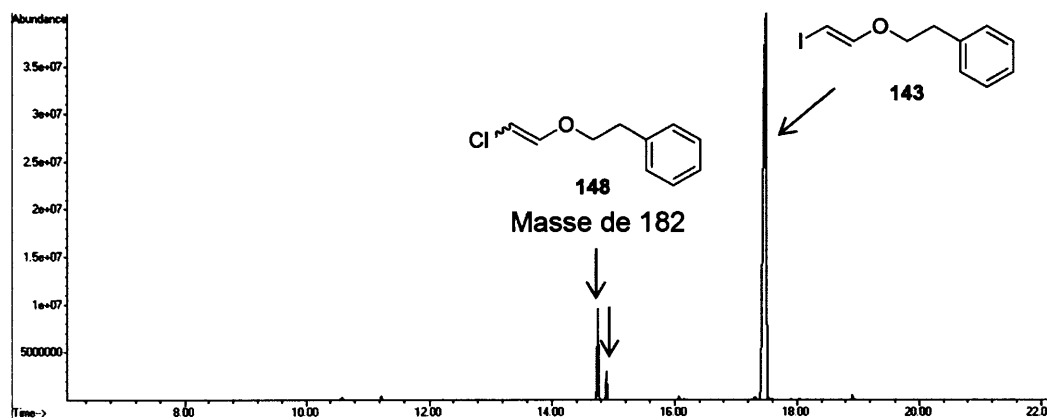


Figure 4.14 : Chromatogramme issu d'une analyse par CPG-SM du produit **143** après avoir été en solution dans le CDCl₃

Outre cette sensibilité à l'acidité, nous avons soupçonné la volatilité des produits d'y être pour quelque chose dans cette perte de rendement. Dans un article de 2010, Miyamoto a préparé des β -halovinyléthers **149** (Figure 4.15) dont le composé **143**. [119] Après réaction, les produits étaient extraits avec du pentane puis concentré sous-vide à 0°C. Bien qu'il ne mentionne pas la raison de cette procédure peu commune, nous supposons que cela était pour limiter l'évaporation des produits. Or, notre réaction nécessite plusieurs étapes d'évaporation, suite à la filtration du couplage puis lors de la purification du produit. Ces étapes peuvent donc aussi être source de pertes au niveau du rendement. L'utilisation de la méthode de Miyamoto n'est cependant pas une solution dans notre cas puisque l'extraction ne nous a pas permis de se débarrasser entièrement des substrats de départ.

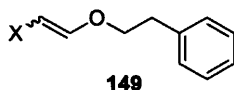


Figure 4.15 : β -Halovinyléthers préparés par Miyamoto

Considérant que le meilleur rendement obtenu avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) est de 47% (rendement CPG-SM) et qu'il existe une forte divergence entre le rendement obtenu en CPG-SM et le rendement isolé, nous avons jugé que ce diiodure n'était pas un choix adéquat pour étudier l'étendue de la méthode optimisée. En effet, ce dernier risque de mener à de très faibles rendements. Sachant que l'utilisation du (*E*)-1,2-diiéthène (**83**) offrait des rendements supérieurs (voir Tableau 4.1), nous avons décidé d'opter pour ce diiodure.

4.6 Optimisation partielle du couplage C-O avec le (*E*)-1,2-diiéthène (**83**)

Avant d'appliquer la procédure optimisée à différents alcools, nous avons jugé bon de réoptimiser le solvant de réaction avec ce diiodure. L'objectif était de vérifier si un solvant plus volatil que le toluène pouvait être utilisé afin de minimiser les pertes de produit lors des étapes d'évaporations. Sachant que la réaction entre le (*E*)-1,2-diiéthène (**83**) et le 2-phényléthanol (**142**) est incomplète après 24 h, nous

avons tout de même utilisé ce temps pour effectuer les essais d'optimisation puisque nous ne cherchions qu'à comparer les solvants entre eux. Le reste des conditions utilisées sont celles de la méthode optimisée présentées au Schéma 4.8.

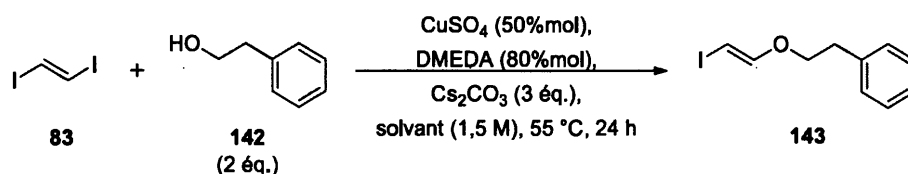


Schéma 4.8 : Conditions réactionnelles pour l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le 2-phényléthanol (142)

4.6.1 Optimisation du solvant

Les mêmes solvants que pour la première optimisation ont été testés en plus du pentane (Figure 4.17). Comme ce dernier a une température d'ébullition de 36 °C, l'essai avec ce solvant a été effectué à reflux plutôt qu'à 55 °C. Lors des essais, nous nous sommes rapidement aperçus de la présence d'un nouveau produit dans plusieurs des bruts de réaction. L'identification de ce dernier a montré qu'il s'agissait du produit 150 (Figure 4.16) issu d'une double réaction de couplage C-O sur le diiodure. La formation de ce produit dans les différents essais a aussi été quantifiée par rendement CPG-SM. Le fait que le produit de double addition n'ait pas été observé auparavant, lors des essais avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (134), peut s'expliquer par la différence d'encombrement stérique entre les deux diiodures de départ. En effet, le produit 134 étant plus encombré que le 1,2-diiodoéthène (83), cette seconde réaction de couplage s'effectue plus difficilement.

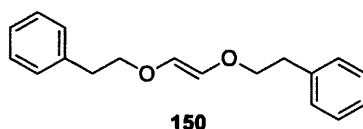
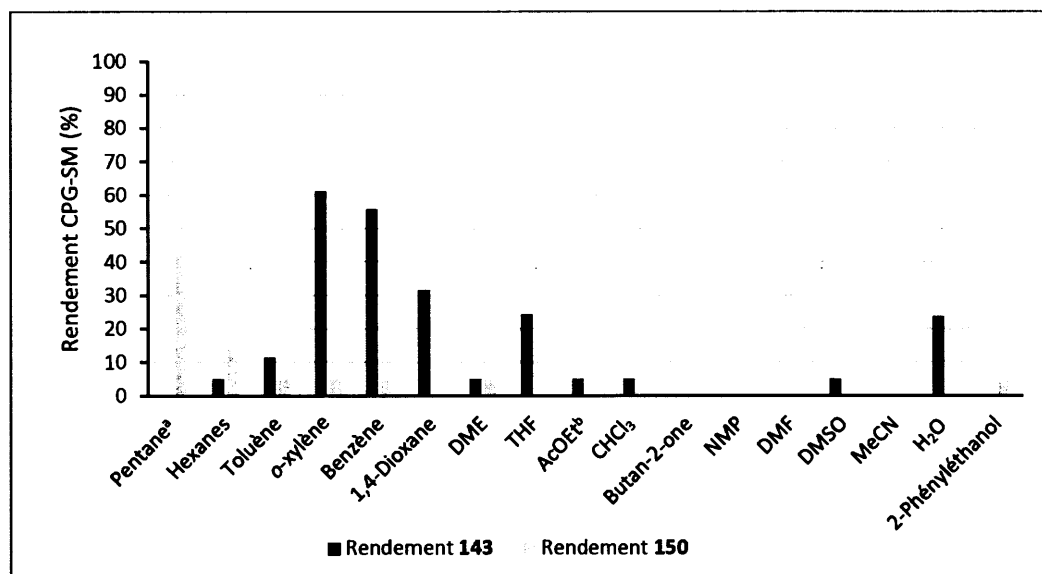


Figure 4.16 : Produit de double addition du couplage C-O sur le (*E*)-1,2-diiodoéthène



^aCouplage effectué à reflux

^bFormation de l'ester **145** (voir section 4.3.6)

Figure 4.17 : Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le 2-phényléthanol (**142**) avec 2 éq. d'alcool

Les solvants non-polaires, tel que le pentane et l'hexane, favorisent la réaction de double addition avec des rendements de 43% et 14% pour la formation du produit **150**. Lorsque la polarité augmente légèrement, de bons rendements sont toutefois obtenus pour la réaction de couplage menant au produit **143**, notamment pour le *o*-xylène et le benzène qui offrent 61% et 56% respectivement.

Lorsque la réaction est effectuée dans l'eau, la formation du produit **151** est détectée (Figure 4.18). Ce dernier provient du produit de couplage C-O **143** ayant subi une hydrogénolyse du lien C-I. Cette réaction, occasionnellement rencontrée dans les couplages effectués dans notre laboratoire, est attribuable à la présence d'eau dans le milieu réactionnel. [114] En effet, le cuivre est connu pour agir comme agent réducteur lors de la déshalogénation réductrice en milieu aqueux. [120] Il n'est donc pas surprenant d'observer **151** lors de cet essai. De plus, ce solvant protique et très polaire permet tout de même la formation de 24% du produit de couplage **143** alors

que d'autres solvants organiques et moins polaire (ex. : Butan-2-one, NMP, DMF, etc.) ne mène à la formation d'aucun produit.

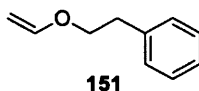


Figure 4.18 : Produit d'hydrogénolyse du composé **143**

En raison de la présence de la réaction de double addition, les solvants les plus prometteurs ont été testés de nouveau, mais cette fois en présence de seulement 1,2 équivalent d'alcool (Figure 4.19).

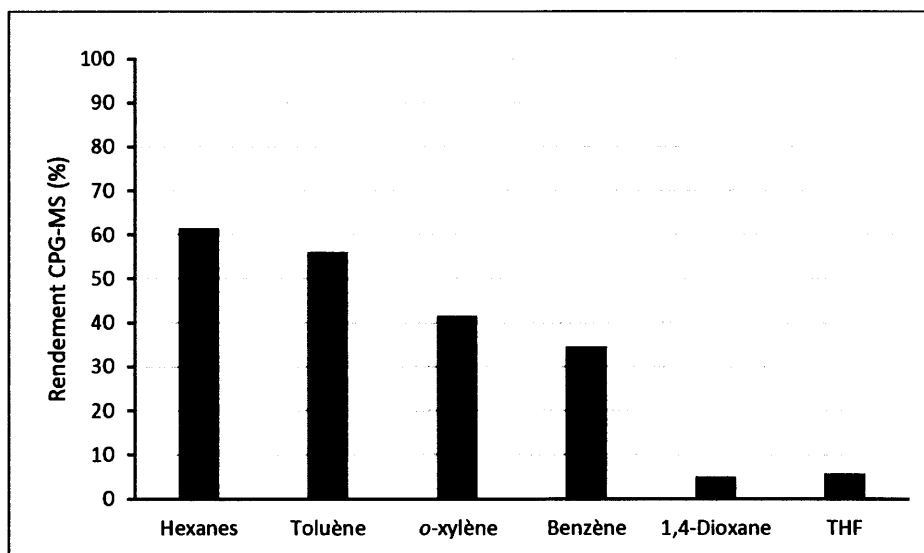


Figure 4.19 : Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le 2-phényléthanol (**142**) avec 1,2 éq. d'alcool

On observe nettement que le rendement de réaction augmente de façon inverse à la polarité du solvant. L'hexane donne ainsi le rendement le plus élevé, soit 61%. L'hexane a une température d'ébullition inférieure au toluène, qui était précédemment utilisé, et parmi les plus basses des différents solvants testés. Nous étions donc

satisfaits de ce résultat qui devrait permettre de minimiser les pertes de produit de couplage lors de l'évaporation.

4.6.2 Test source de cuivre

Le CuI est généralement la meilleure source de cuivre dans les réactions de couplage effectuées dans notre laboratoire. [114, 121] Nous avons donc été surpris de voir le CuSO₄ le surpasser lors de l'optimisation avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**). Nous ne doutons cependant pas de ce résultat qui a d'ailleurs été vérifié de nouveau après l'optimisation. Toutefois, comme le diiodure utilisé n'est plus le même, nous avons préféré tester l'utilisation du CuI avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) (Schéma 4.9). Un rendement CPG-SM de 82% est obtenu ce qui constitue une bonne amélioration du rendement de 61% obtenu avec le CuSO₄. C'est donc le CuI qui sera utilisé dans les conditions optimisées pour l'application du couplage à différents alcools.

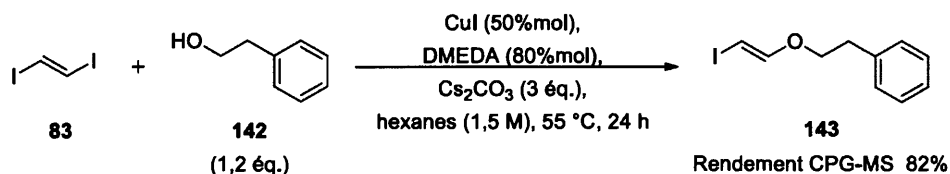
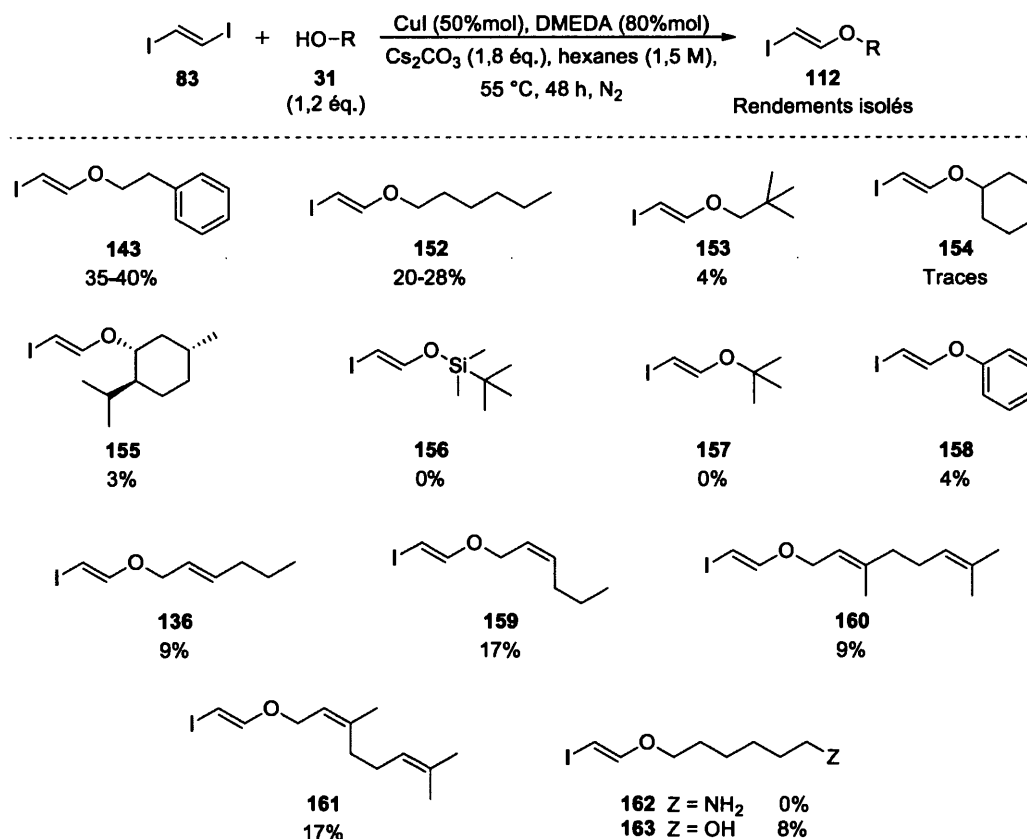


Schéma 4.9 : Couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le 2-phényléthanol (**142**) catalysé par le CuI

4.7 Application de la réaction de couplage à différents alcools

Les conditions finales optimisées pour le couplage C-O ont été utilisées pour le couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et différents alcools **31** (Schéma 4.10). L'objectif de cette étape était d'évaluer la portée et l'efficacité de notre procédure.



Sch\u00e9ma 4.10 : R\u00e9sultats du couplage C-O entre le (*E*)-1,2-diiodo\u00e9th\u00e8ne (**81**) et diff\u00e9rents alcools **30** dans les conditions optimis\u00e9es

Les r\u00e9sultats de couplage obtenus sont majoritairement tr\u00e8s faibles. Les meilleurs rendements ont \u00e9t\u00e9 obtenus pour les produits **143** (35-40%) et **152** (20-28%) respectivement issus des couplages avec le 2-ph\u00e9nyl\u00e9thanol et l'hexanol. L'alcool n\u00e9opentylique, un alcool primaire tr\u00e8s encombr\u00e9, n'a offert que 4% du compos\u00e9 **153**. La r\u00e9action de couplage avec des alcools secondaires a quant \u00e0 elle \u00e0 peine fonctionn\u00e9. Des traces du produit **154**, insuffisantes pour \u00eatre isol\u00e9es, ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9es en CPG-SM et en RMN ¹H, et seulement 3% de rendement a \u00e9t\u00e9 obtenu lors du couplage avec le (-)-menthol (produit **155**). Ces r\u00e9sultats peuvent \u00eatre attribu\u00e9s \u00e0 l'augmentation de l'encombrement st\u00e9rique des alcools secondaires versus primaires. L'obtention de rendements nuls pour les alcools tertiaires va aussi en ce sens. La r\u00e9action de couplage avec le ph\u00e9nol n'a donn\u00e9 que 4% de rendement (produit

158). En plus d'être plus encombrés qu'un alcool primaire, les phénols sont généralement moins nucléophiles ce qui pourrait expliquer ce résultat.

Quatre alcools allyliques ont aussi été testés. Dans tous les cas, aucun produit issu du réarrangement de Claisen de ces molécules n'a été observé suite au couplage. Les isomères *cis* ont offert de meilleurs rendements (17% de 159 et 161) que les isomères *trans* (9% de 136 et 160). Cette tendance est à l'opposé de ce qui avait été observé dans nos travaux antérieurs sur le couplage C-O entre la (*E*)-1-(2-iodovinyl)pyrrolidin-2-one et divers alcools allyliques. [18] Nous n'avons toutefois pas d'explications quant à ces résultats.

La réaction conduite avec un aminoalcool n'a pas mené au produit de couplage 162 (issu d'un C-O), ou même au produit issu d'un C-N. Celle effectuée avec un diol a formé 8% du produit de couplage 163. Des traces du produit de couplage sur les deux alcools 164 (Figure 4.20) ont aussi été observées.

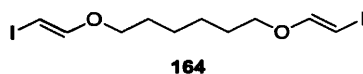


Figure 4.20 : Produit secondaire observé lors du couplage C-O entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le 1,6-hexanediol

Tel que discuté précédemment, les produits de couplage formés sont sensibles. Ceux-ci doivent donc être conservés avec un maximum de précautions. En les conservant en solution dans un solvant inerte, dans notre cas un mélange d'hexanes, en présence de d'une base (K_2CO_3) au congélateur, les produits n'ont montré aucune trace de dégradation après plusieurs mois.

Si l'on retourne voir les premiers tests effectués dans ce projet, il est possible de comparer le couplage C-O avant et après optimisation. En effet, lorsque le couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le (*E*)-hex-2-énoI (134) a été effectué lors de la première inversion de séquence, le rendement obtenu pour le produit 136 était de 9% (voir Schéma 4.3), soit exactement le même résultat que ce qui a été obtenu après

optimisation (136, Schéma 4.10). Il apparaît donc que l'optimisation effectuée n'a pas permis d'améliorer la réaction de couplage C-O. Comme en témoignent les piètres résultats obtenus la réaction demeure difficile à effectuer et les produits difficiles à isoler sans perte. N'ayant pas réussi à améliorer ce premier point, nous nous sommes concentrés sur le second. Diverses solutions pour palier à la sensibilité et à la volatilité des produits de couplage C-O ont donc été envisagées.

4.8 Solutions envisagées aux problèmes du couplage C-O

4.8.1 Préparation d'un diiodure de masse moléculaire plus élevée

En premier lieu, nous avons envisagé l'utilisation d'un diiodure plus volumineux, plus lourd, rendant ainsi les β -iodoéthers d'énol issus d'un couplage C-O peu volatils. S'inspirant des iodoéthers d'énol préparés par le groupe de Xie (voir Schéma 3.2), nous avons décidé d'utiliser le diiodure **167** (Tableau 4.2) pour notre réaction de couplage. La préparation de l'alcyne correspondant **166** a d'abord été effectuée via un couplage de Sonogashira en utilisant la méthode présentée par Cox (Schéma 4.11). [122] Les deux essais effectués ont mené à d'excellents rendements, équivalents à celui présenté dans l'article de référence.

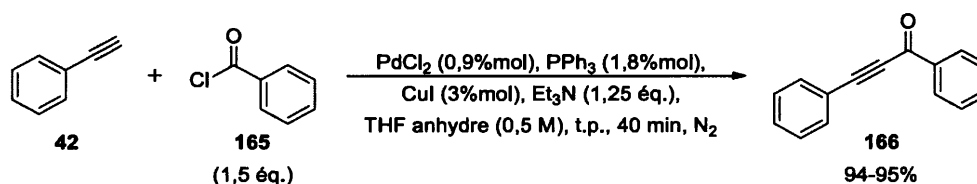


Schéma 4.11 : Synthèse de la 1,3-diphénylprop-2-yn-1-one (**166**) via un couplage de Sonogashira par la méthode de Cox

La diiodation du composé **166** a ensuite été entreprise (Tableau 4.2). La méthode généralement utilisée avec succès dans notre laboratoire (entrée 1) n'a mené à la formation d'aucun produit de diiodation. Nous avons d'abord tenté de changer le solvant de réaction, l'acétonitrile, pour le benzonitrile (entrée 2), mais sans succès. Des méthodes de diiodation variées retrouvées dans la littérature ont ensuite été

testées (entrées 3 à 5), mais dans tous les cas la formation du diiodure **167** n'a jamais fonctionnée. Les conditions de l'entrée 1 n'ont été explorées qu'avec une ynone terminale, les conditions des entrées 3 et 4 avaient toutefois été testées avec des yrones internes. L'insuccès de nos tentatives peut s'expliquer par le fait qu'aucune de ces méthodes n'a été utilisée sur un composé aussi encombré que **166**. La synthèse d'un nouveau diiodure n'a donc pas été poussée plus loin.

Tableau 4.2
Diiodation de la 1,3-diphénylprop-2-yn-1-one (**166**) via différentes procédures



Entrée	Conditions	Rendement (%)	Référence
1	I ₂ (1,5 éq.), Cul (5%mol), MeCN (0,8 M), reflux, 5 h	0	[115]
2	I ₂ (1,5 éq.), Cul (5%mol), PhCN (0,8 M), reflux, 5 h	0	[115]
3	I ₂ (1,15 éq.), NaI (3,08 éq.), CH ₂ Cl ₂ (0,16 M), t.p., 24 h	0	[123]
4	I ₂ (1,05 éq.), H ₂ O ₂ (5 éq.), THF (0,2 M), t.p., 24 h	0	[124]
5	I ₂ (1,05 éq.), FeCl ₃ ·6H ₂ O (2,1 éq.), MeCN (0,2 M), t.p., 24 h	0	[125]

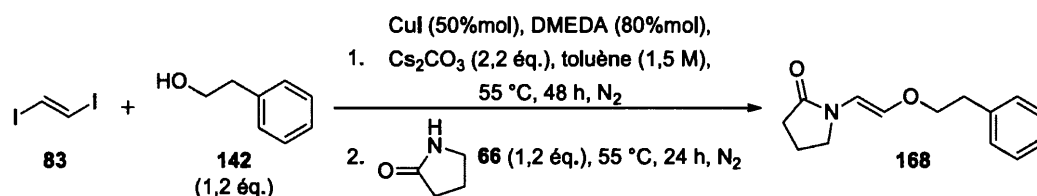
4.8.2 Synthèse directe du β-alkoxyénamide **168** par couplage C-O et C-N monotope

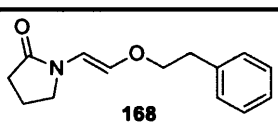
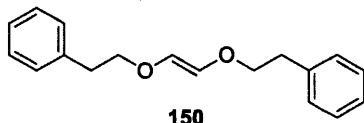
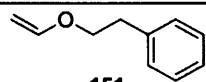
L'autre solution envisagée était la fonctionnalisation directe du β-iodovinyl éther issu du premier couplage C-O par un processus monotope. Cela évite d'avoir à isoler le premier produit de couplage, ce qui manifestement engendrait des pertes, et permet d'obtenir un produit beaucoup plus stable au terme de la procédure.

Une séquence de couplages C-O puis C-N a été effectuée dans les conditions optimisées dans le présent projet pour le couplage C-O et qui sont présentées au Tableau 4.3. Au terme de la réaction trois produits ont été isolés. Le produit désiré **168** est obtenu avec 26% de rendement. Le produit de double addition C-O **150** est lui aussi obtenu avec un rendement de 9%. Le produit **151** quant à lui, isolé avec 8% de rendement, correspond au produit d'hydrogénolyse de **143**. La formation de celui-ci suggère la présence d'eau dans notre mélange réactionnel (voir section 4.6.1).

La somme de ces rendements est de 43%. Comme tous les produits isolés découlent d'une réaction sur le β -iodovinyléther correspondant (**143**), il est possible d'affirmer que le rendement de la première réaction de couplage (C-O) a été d'au moins 43%. Cette valeur est très semblable au rendement obtenu lorsque le produit de couplage **143** était simplement isolé (Schéma 4.10).

Tableau 4.3
Résultats du couplage C-O et C-N par processus monotope à partir du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**)



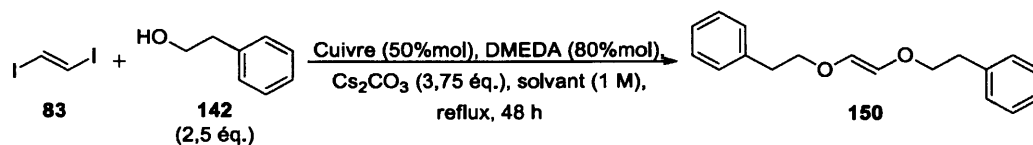
Produit isolé	Rendement à partir de 83 (%)
 168	26
 150	9
 151	8

4.8.3 Synthèse directe du dialkoxyéthylène **150** par double couplage C-O

Dans nos travaux antérieurs, les couplages C-N effectués avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) sur des amides et des carbamates n'ont jamais mené au produit de double substitution. À la lumière des résultats présentés dans les schémas précédents, il est possible de constater que cette réaction est réalisable dans le cas du couplage C-O. Dans le but de vérifier si de meilleurs rendements pouvaient être obtenus avec le double couplage comparativement au monocouplage, différents essais ont été effectués en faisant varier la source de cuivre, le solvant et la température (Tableau 4.4). Les meilleurs rendements pour la synthèse du dialkoxyéthylène **150** sont obtenus à reflux dans le pentane (36% avec CuI, 35% avec CuSO₄) (entrées 1 et 5). L'utilisation de solvants ayant une température d'ébullition plus élevée, tel que l'hexane (entrées 2, 3 et 6) et le toluène (entrée 4), provoque une diminution du rendement (28% et moins).

Les résultats atteints pour la réaction de double addition (jusqu'à 36%) ne parviennent pas à dépasser les rendements de 35-40% obtenus pour la synthèse du produit de monocouplage **143**. Il est toutefois possible de noter que, comparativement au β -iodovinyl éther **143**, la synthèse du dialkoxyéthylène **150** ne présente pas une grande différence (<10%) entre les rendements CPG-SM et isolés. Ces écarts sont en effet considérés comme acceptables et sont attribuables aux erreurs sur l'appareil et sur la méthode.

Tableau 4.4
 Résultats de la réaction de double couplage C-O sur le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**)



Entrée	Cuivre	Solvant	Température (°C)	Rendement CPG-SM (%)	Rendement isolé (%)
1	CuSO ₄	Pentane	36	25	35
2	CuSO ₄	Hexanes	68	–	25 ^a
3	CuSO ₄	Hexanes	68	<5	11
4	CuSO ₄	Toluène	110	0	0
5	CuI	Pentane	36	29	36
6	CuI	Hexanes	68	22	28

^aConcentration de 1,5M

Durant ces essais de double addition, nous avons noté que, tout comme les β -iodovinyléthers, le dialkoxyéthylène formé est instable dans le chloroforme. En effet, probablement en raison de l'acidité présente dans ce solvant, une isomérisation du composé a été observée lorsque ce dernier est demeuré plusieurs heures en solution dans le CDCl₃. La Figure 4.21 montre l'apparition de signaux fortement similaires à notre composé **150** lors d'un RMN ¹H effectué dans ce solvant. La Figure 4.22, quant à elle, montre deux pics ayant une masse de 268 (masse de **150** et **169**) sur le chromatogramme d'une analyse CPG-SM effectuée sur la solution de **150** dans le chloroforme suite à l'analyse RMN.

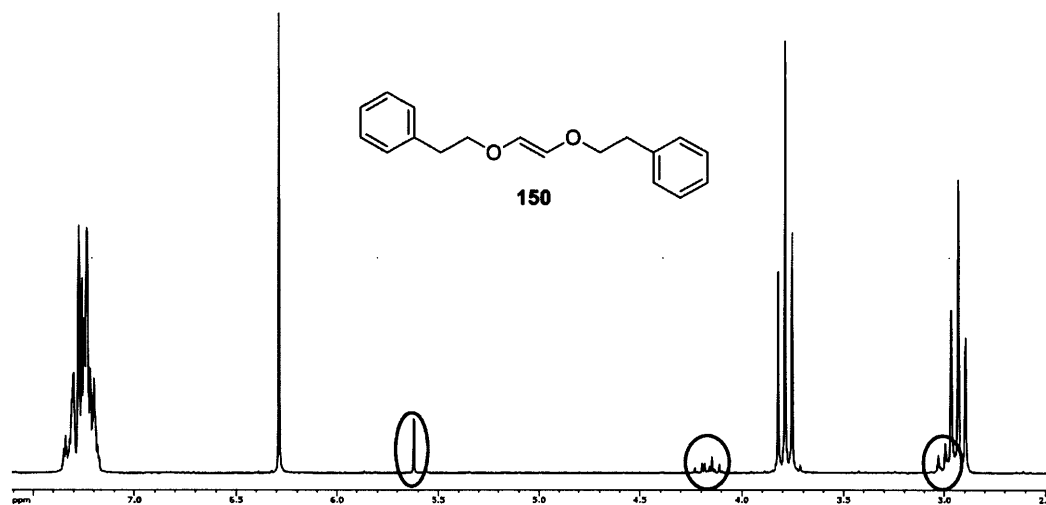


Figure 4.21 : Apparition d'une impureté sur le spectre RMN ^1H du produit **150** dans le CDCl_3

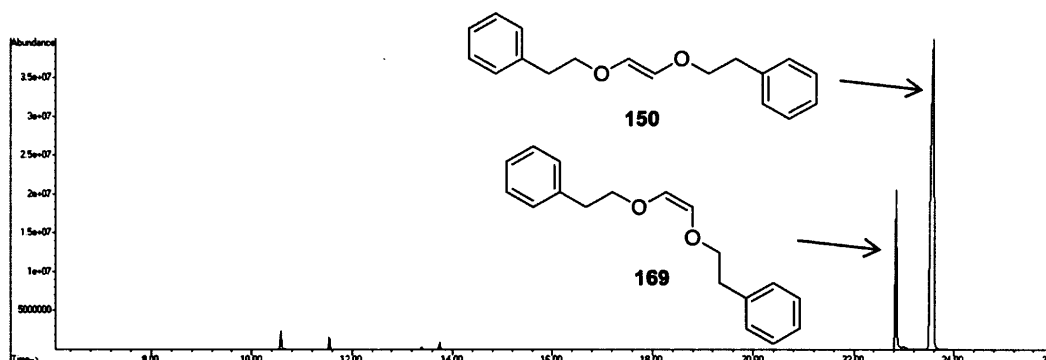


Figure 4.22 : Chromatogramme issu d'une analyse par CPG-SM du produit **150** après avoir été en solution dans le CDCl_3

4.9 Conclusion Partie 1

Le couplage entre un diiodure vinylique et un alcool s'est avéré être une réaction difficile à réaliser et menant à des produits sensibles. Malgré une optimisation complète des conditions de couplage, via près de 150 essais, les rendements de cette réaction avec une variété d'alcools sont très faibles. Il s'est avéré que les β -iodovinyl éthers se dégradent dans le milieu de couplage, sont sensibles à l'acidité en plus d'être volatils. La fonctionnalisation directe, par un processus monotope, du produit

de couplage C-O n'a pas permis d'obtenir des rendements plus élevés que pour cette première étape effectuée seule.

Les difficultés rencontrées avec le couplage C-O dans les études antérieures menées par notre groupe semblent bel et bien attribuables à la réaction même et non à sa position dans la séquence réactionnelle (2^e couplage). De plus l'inversion des couplages C-N et C-O dans l'outil de synthèse a vraisemblablement un impact négatif sur la réaction de couplage à l'alcool et, par le fait même, sur la séquence réactionnelle.

**PARTIE 2 – β -IODOVINYLLATION DE CARBAZATES ET D'HYDRAZIDES
CATALYSÉE PAR LE CUIVRE**

CHAPITRE V

LES RÉACTIONS DE COUPLAGE IMPLIQUANT DES CARBAZATES ET DES HYDRAZIDES

5.1 Objectif

Avant d'entamer la seconde partie de ce projet, il convient d'abord de se rappeler l'objectif de celle-ci. Dans les travaux antérieurs effectués par notre groupe, l'outil de synthèse mis au point pour la préparation de précurseurs d'acides aminés non naturels a été exploré avec divers amides et carbamates. [18, 19, 21] Dans le but d'étendre la portée de notre méthode et d'en faire un outil général, nous visons ici à optimiser et étudier l'application de la séquence réactionnelle à de nouvelles familles de composés azotés. En raison de l'intérêt pharmaceutique de ces motifs, de leur utilisation connue dans les réactions de couplage et de l'avantage qu'ils apportent à notre objectif de synthèse (voir Section 1.3.2), nous avons choisi de nous intéresser aux hydrazides (**170**, R = alkyle ou aryle) et aux carbazates (**170**, R = O-alkyle ou O-aryle) comme partenaire nucléophile de couplage (Figure 5.1).

5.2 Généralités sur les hydrazides et les carbazates et application dans les réactions de couplage

Les hydrazides et les carbazates sont des composés chimiques d'une grande valeur dans le domaine médical en raison de leur activité biologique. [126, 127] L'un des membres célèbres de la famille des hydrazides est d'ailleurs l'isoniazide qui est utilisé

comme antibiotique de premier choix pour la prévention et le traitement de la tuberculose. [128] Ces composés présentent aussi un intérêt en synthèse organique. Ils sont notamment utilisés dans des réactions de type Ugi [129, 130] ainsi que pour la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles azotés [126]. De plus, ceux-ci peuvent être utilisés comme organocatalyseurs lors de diverses réactions chimiques [131, 132] et même comme ligand lors de réactions de couplage [133].

L'utilisation d'hydrazides ou de carbazates comme substrat dans une réaction peut toutefois représenter un défi en raison de la régiosélectivité entre les deux azotes présents dans ces groupements (Figure 5.1). L'azote directement lié au carbonyle correspond à la position *N* alors que le second azote, le plus éloigné du carbonyle, correspond à la position *N'*. Dans le cas d'une réaction de couplage, lorsque celle-ci se produit à la position *N* on obtient le produit dit d'amidation. Lorsque le couplage se produit plutôt à la position *N'*, on obtient dans ce cas le produit dit d'amination. Chacune des positions présente des avantages pour la réaction de couplage. Au niveau électronique, le proton en *N* est plus acide que ceux en *N'*, alors que l'azote *N'* lui est plus nucléophile que l'azote *N*. Au niveau stérique, pour un composé non substitué tel que **170**, *N'* est légèrement moins encombré que *N*.

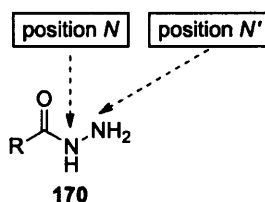


Figure 5.1 : Groupement fonctionnel hydrazide (R = alkyle, aryle) ou carbazate (R = O-alkyle, O-aryle)

Dans la littérature, la majorité des procédures de couplage avec des hydrazides ou des carbazates sont exclusives à une position ou à l'autre. On retrouve tout de même quelques exemples où la réaction mène à un mélange de produits. [134-136] Malgré la compétition évidente entre les deux positions de couplage, très peu de

commentaires sont faits concernant cet aspect dans les publications. D'ailleurs, les quelques explications que l'on retrouve sont souvent exclusivement stériques.

L'utilisation des hydrazides et des carbazates comme partenaire de couplage est assez récente (moins de 20 ans) et les premiers semblent avoir suscité moins d'intérêt que les seconds. Pour chacun, il est possible de trouver des exemples de couplage à chacune des positions (*N* et *N'*) autant avec catalyse au cuivre qu'au palladium. Plusieurs travaux vous seront présentés dans les sections suivantes pour illustrer chacune de ces situations.

5.2.1 Réactions de couplage impliquant des carbazates

En 1999, Skerlj est le premier à rapporter une réaction de couplage catalysée par le palladium entre un carbazate **171** et différents bromures d'aryle **172** (Schéma 5.1). [134] Il observe que les bromures substitués en *para* et/ou en *méta* permettent de former les produits d'amidation **173** alors que ceux portant un groupement en *ortho* mènent plutôt aux produits d'amination **174**. Son hypothèse pour expliquer cette régiosélectivité est que le complexe de Pd(II) issu de l'addition oxydante sur le bromure d'aryle se coordonne d'abord à l'azote le plus nucléophile (*N'*) du carbazate. Ensuite, il envisage que la perte de HBr, en présence d'une base, soit combinée à un réarrangement intramoléculaire dans lequel le palladium serait transféré sur l'azote *N*. L'élimination réductrice subséquente mènerait ainsi au produit d'amidation **173**. Or en présence d'un groupement en *ortho* sur l'aromatique, le réarrangement intramoléculaire du complexe de Pd(II) serait stériquement empêché. La perte de HBr suivie de l'élimination réductrice mènerait dans ce cas au produit d'amination **174**.

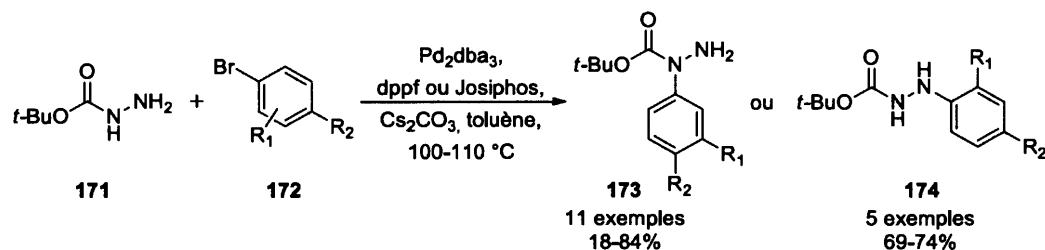


Schéma 5.1 : Premiers exemples d'arylation de carbazates par couplage catalysé par le palladium

5.2.1.1 Couplage sur la position N

En 2007 et 2013, les groupes de Valdés [137] et Hertweck [138] respectivement ont utilisé les couplages au palladium afin d'effectuer l'amidation de bromures vinyliques **175** à l'aide du carbamate de *tert*-butyle (**171**) (Schéma 5.2). Valdés a aussi montré que des chlorures vinyliques pouvaient mener aux produits de couplage **176** avec des rendements comparables.

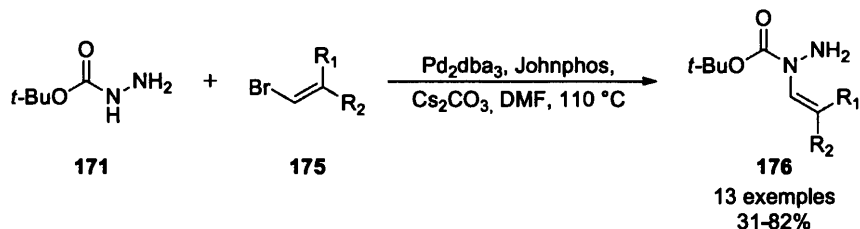


Schéma 5.2 : N-Vinylation de carbazates par couplage catalysé par le palladium

Les autres exemples de couplages de carbazates à la position N sont principalement effectués par catalyse au cuivre. L'un des systèmes catalytiques les plus employés est présenté au Schéma 5.3. Il permet la réaction de divers carbazates **177** avec une variété d'halogénures aromatiques **178**. [135, 139-143] Il est important de noter que parmi tous les halogénures testés, un seul porte un groupement en *ortho* (fluor) sur le cycle aromatique. C'est d'ailleurs ce composé qui a mené au plus faible rendement de 22%. [140] La réaction a été effectuée autant avec des halogénures portant des groupements électroattracteurs que des groupements électrodonneurs. En 2008,

Kwong utilisait ce même système catalytique en remplaçant la phénanthroline par l'acide picolinique pour effectuer l'arylation du carbazate de *tert*-butyle avec des rendements allant de 28 à 73% (12 exemples). [144]

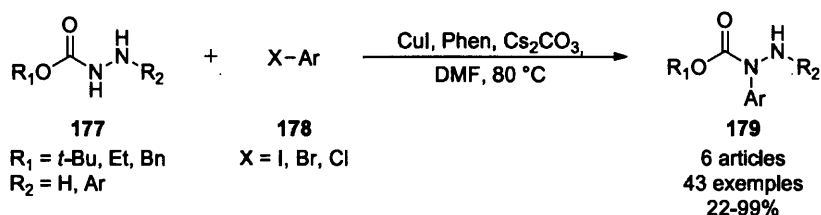


Schéma 5.3 : *N*-Arylation de carbazates par couplage catalysé par le cuivre

Diverses conditions réactionnelles sans ligand furent développées pour le même type de réaction. Cela peut s'expliquer par le fait que les carbazates, tout comme les hydrazides, peuvent eux-mêmes servir de ligand au cuivre dans les réactions de couplage. [133] En 2009, le groupe de Ma s'aperçut que contrairement à la réaction de couplage entre le carbazate de *tert*-butyle et des bromures aromatiques, l'utilisation d'iodures aromatiques, dans leurs conditions de couplage, ne nécessitait pas la présence de ligand. [136] En 2014, le même groupe publia un article dans lequel ce système catalytique sans ligand était cette fois appliqué au couplage avec des halogénures vinyliques (Schéma 5.4). Différents carbazates non substitués **180** ont été couplés autant à des bromures qu'à des iodures vinyliques **181** avec de bons rendements. [145]

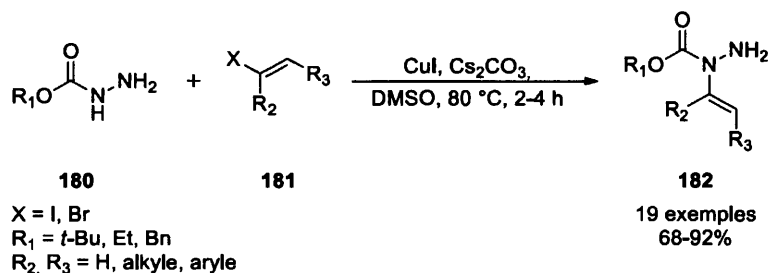


Schéma 5.4 : *N*-Vinylation de carbazates par couplage au cuivre sans ligand selon la méthode de Ma

5.2.1.2 Couplage sur la position N'

Les méthodes de synthèse pour effectuer le couplage sur la position N' se font davantage à l'aide de catalyse au palladium. À notre connaissance tous les exemples retrouvés dans la littérature ont été effectués avec des halogénures ou triflates aromatiques. De plus, le couplage à cette position semble devoir être « forcé ». En effet, la grande majorité des exemples ont été faits avec des carbazates N -substitués (exempt de H) ne laissant donc que la position N' libre pour le couplage. Lorsque ce n'était pas le cas, c'est plutôt un halogénure encombré (groupements en *ortho*) qui était utilisé. L'un des systèmes catalytiques au palladium utilisé par de nombreux groupes est présenté au Schéma 5.5. [146-148]

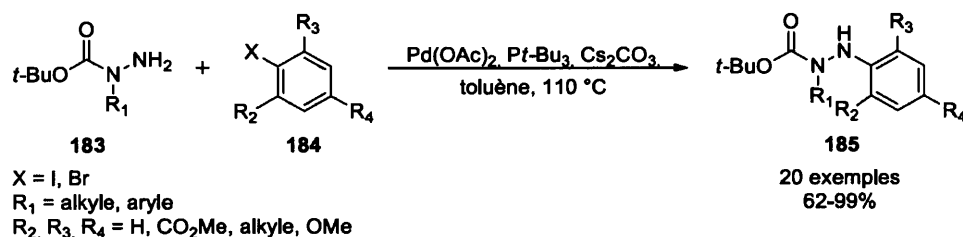


Schéma 5.5 : N' -Arylation de carbazates par couplage catalysé par le palladium

En 2004, le groupe de Mäeorg publia ses travaux sur les premiers couplages catalysés par le cuivre entre des carbazates **186** et le bismuthane **187** (Schéma 5.6). [149] Les carbazates testés portent un substituant à la position N et un autre à la position N' , il ne reste donc qu'une seule position de couplage disponible. Bien que peu de produits aient été testés, de très bons rendements ont été obtenus.

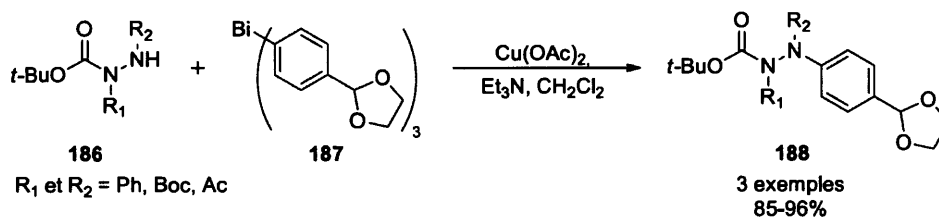


Schéma 5.6 : Couplage catalysé par le cuivre entre le bismuthane **187** et divers carbazates selon la méthode de Mäeorg

Plusieurs articles présentent une utilisation des couplages au cuivre et au palladium en séquence afin de substituer chacune des positions du carbazate. [150-156] Un exemple du groupe de Chen, publié en 2014, est présenté au Schéma 5.7. [151] Dans un premier temps, le couplage au cuivre permet d'obtenir le produit d'amidation **190**. Le couplage subséquent, catalysé par le palladium, permet ensuite d'obtenir le produit d'amination **192**, seul produit possible.

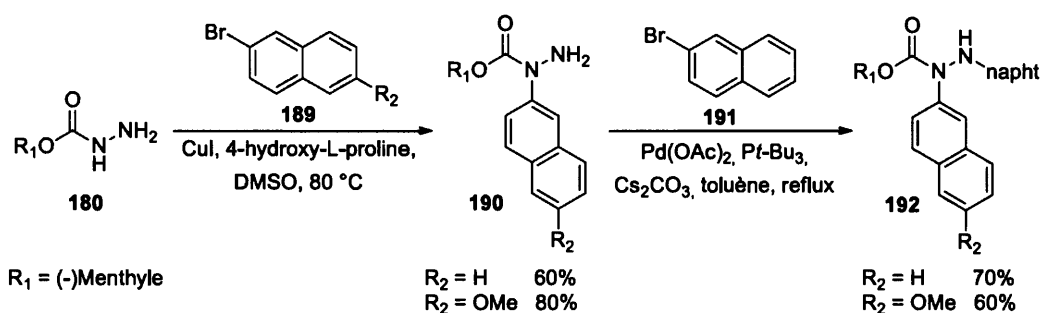


Schéma 5.7 : Double arylation du carbazate de menthyle par une séquence de couplage au cuivre puis au palladium

5.2.1.3 Couplage sur des dicarbazates

Certains chercheurs se sont plutôt intéressés à l'utilisation de dicarbazates (ex. : **193** et **195**), évitant ainsi tout problème de régiosélectivité. Alors que les couplages au palladium sur ces composés semblent s'être limités aux halogénures d'aryles, on retrouve plusieurs exemples intra et intermoléculaires catalysés par le cuivre avec des halogénures vinyliques. Shipman a entre autres rapporté la synthèse de 3-alkylidène-1,2-diazetidines **194** par couplage intramoléculaire de dicarbazates **193** portant un iodure ou un bromure vinylique (Schéma 5.8). [157] Dans cet article, le premier exemple de couplage entre un carbazate et un diiodure vinylique (**193**, X = R₂ = I) fut aussi présenté. Ce composé mena cependant à la formation du pyrazole correspondant (couplage sur I en position R₂) avec un rendement de 94%. Parmi les exemples intermoléculaires on retrouve entre autres les travaux de Buchwald, qui après avoir ardemment travaillé sur les couplages avec des amides et des carbamates, s'est intéressé aux carbazates. Dans un article de 2007, il présente la

réaction catalysée par le cuivre entre le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) et des iodures vinyliques **196** pour la formation de produits **197** avec de bons rendements (Schéma 5.9). [66]

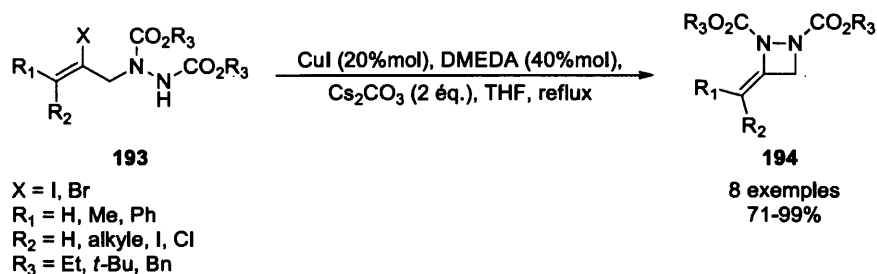


Schéma 5.8 : Synthèse de 3-alkylidène-1,2-diazetidines **194** par couplage intramoléculaire de dicarbazates catalysé par le cuivre selon la méthode de Shipman

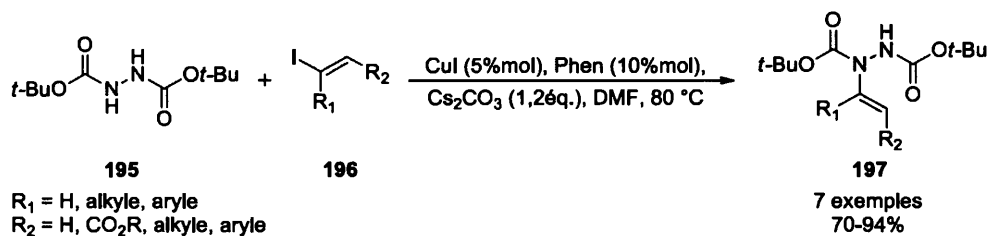


Schéma 5.9 : Vinylation du dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) par couplage catalysé par le cuivre selon la méthode de Buchwald

5.2.2 Réactions de couplage impliquant des hydrazides

Tel que mentionné précédemment, on retrouve moins de publications concernant les réactions de couplage avec des hydrazides qu'avec des carbazates. Un fait intéressant est que, contrairement à ces derniers, les hydrazides présentent davantage de procédures pour la synthèse des composés d'amination (couplage en *N'*) que pour les composés d'amidation (couplage en *N*). Un survol de la littérature permet aussi de remarquer qu'aucune procédure de couplage entre des hydrazides et des halogénures vinyliques n'a encore été présentée à ce jour. Les exemples rencontrés se limitent aux halogénures d'aryle.

À notre connaissance, le premier article dans lequel on retrouve des réactions de couplage entre un hydrazide et un halogénure d'aryle a été présenté par Buchwald en 2001. [135] Ce dernier travaillait alors sur la *N*-arylation de carbazates par couplage au cuivre. Au cours de ses travaux, il s'aperçut que l'utilisation de l'iodure d'aryle *ortho*-substitué **65**, plutôt que de mener exclusivement au produit d'amidation **198**, menait à un mélange des régioisomères **198** et **199** (Schéma 5.10). Dans son investigation sur ce phénomène, il nota que l'utilisation du benzhydrazide (**170**, R = Ph) à la place du carbazate de *tert*-butyle (**170**, R = *Ot*-Bu), dans les mêmes conditions de couplage, favorisait plutôt le produit d'amination **199**.

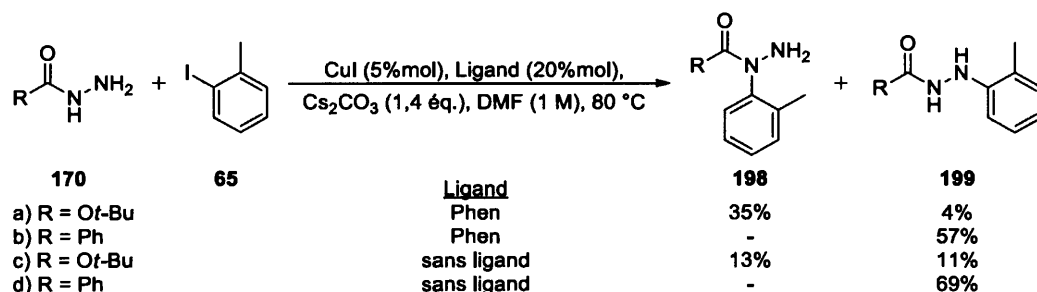


Schéma 5.10 : Comparaison de la régiosélectivité de l'arylation d'un hydrazide ou d'un carbazate par couplage au cuivre présentée par Buchwald

5.2.2.1 Couplage sur la position *N*

Les exemples de couplage à la position *N* ont majoritairement été effectués sur des composés doublement substitués en *N'* ne laissant ainsi qu'une seule possibilité de couplage. Les réactions sur ces produits peuvent être effectuées par catalyse au palladium ou au cuivre avec des rendements comparables (Schémas 5.11 et 5.12). Sibi (méthode A) [158] et Golden (méthode B) [159] se sont intéressés au couplage intermoléculaire de pyrazolidinones **200** avec des bromopyridines ou pyrimidines **201** pour obtenir les produits d'amidation **202** (Schéma 5.11). Dans les travaux de Golden, utilisant la catalyse au cuivre (méthode B), le produit secondaire, principal responsable des baisses de rendement pour certains substrats, correspond en fait au produit de *O*-arylation sur le groupement carbonyle. Le groupe de Katayama a quant à lui présenté le couplage intramoléculaire d'hydrazides **203** par catalyse au palladium

(méthode A) pour la formation des composés **204** (Schéma 5.12). [160] Quelques années plus tard, ils développèrent une méthode de couplage par catalyse au cuivre (méthode B) pour ce même type de produit. [161]

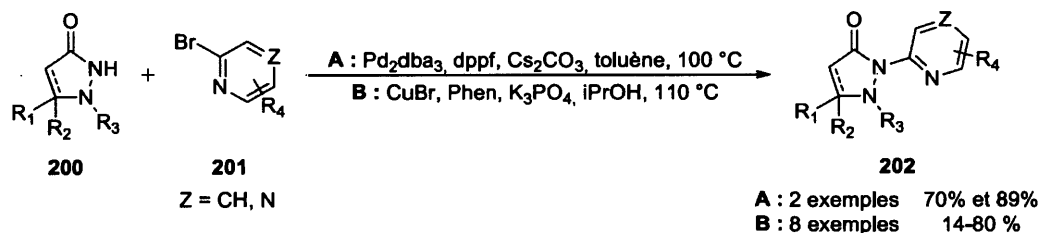


Schéma 5.11 : *N*-Arylation de pyrazolidinones **200** par couplage au palladium selon la méthode de Sibi (A) et par couplage au cuivre selon la méthode de Golden (B)

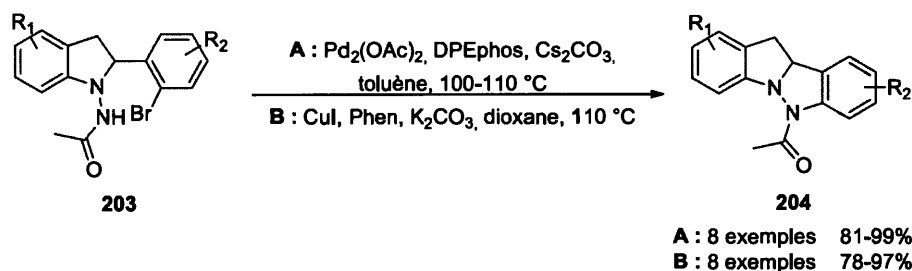


Schéma 5.12 : *N*-Arylation d'hydrazides par couplage intramoléculaire catalysé par le cuivre ou le palladium selon les méthodes de Katayama

L'utilisation de l'hydrazide **205** (Schéma 5.13) est particulièrement intéressante puisque celui-ci présente deux positions de couplage non équivalentes. Il s'agit du seul exemple, retrouvé dans la littérature, où le couplage s'effectue à la position *N* sur un tel substrat. Dans leurs travaux sur la réaction de Golberg induite par des acides aminés, Guo et Liu ont soumis l'hydrazide **205** au couplage avec l'iodobenzène (**206**) en présence de trois acides aminés différents agissant comme ligand (Schéma 5.13). [162] La réaction donne exclusivement le produit d'amidation **207** avec de très bons rendements.

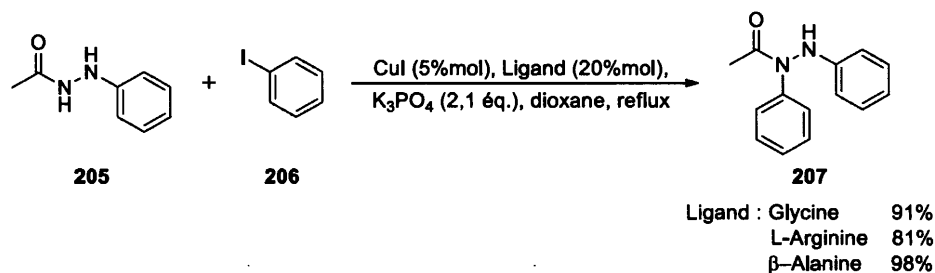


Schéma 5.13 : *N*-Arylation du *N'*-phénylacéthhydrazide (**205**) par couplage au cuivre en présence de divers acides aminés selon la méthode de Guo et Liu

5.2.2.2 Couplage sur la position *N'*

On retrouve peu de publications utilisant le palladium pour le couplage en *N'* sur des hydrazides. L'un de ces exemples a été présenté par le groupe de Reichelt en 2010. Une variété d'hydrazides non substitués **170** ont été couplés à la 2-chloropyridine (**208**) avec des rendements modestes à très bons (Schéma 5.14). [163] Le produit d'amidation n'a jamais été détecté lors de leurs expériences, mais une optimisation des conditions a toutefois été nécessaire afin de minimiser la formation du produit de double amination (i.e. *N',N'*-disubstitué).

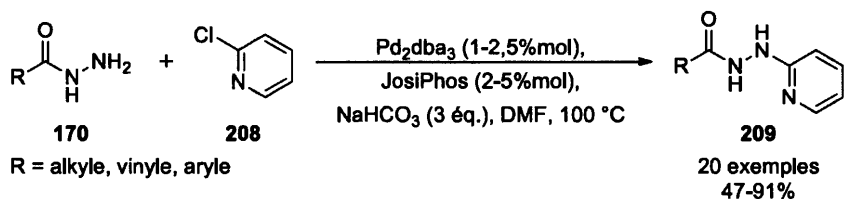


Schéma 5.14 : *N'*-Arylation d'hydrazides **170** par couplage catalysé par le palladium selon la méthode de Reichelt

Le groupe de Wang s'est longuement intéressé à la combinaison entre une réaction de couplage et une cyclisation afin de former des hydrazides polycycliques tels que **212**. Pour ce faire, la réaction est effectuée entre des hydrazides **210** portant un groupement amino et des halogénures d'aryle **211** portant un aldéhyde (Schéma 5.15) dans des conditions de couplage au cuivre. [164, 165] Leurs études semblent montrer

que la cyclisation (issue d'une condensation entre le N de l'hydrazide, le NH₂ aromatique et l'aldéhyde), induite par le cuivre, procède avant la réaction de couplage.

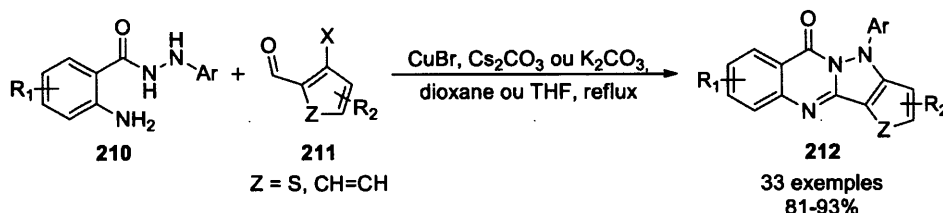


Schéma 5.15 : Réaction de couplage et cyclisation d'hydrazides **210** avec des halogénures d'aryle **211** selon la méthode de Wang

En 2012, Ma et ses co-auteurs ont publié leurs travaux sur la synthèse d'hydrazides *N',N'*-disubstitués **215** par couplage au cuivre à partir d'hydrazides *N'*-substitués **213** et d'iodures d'aryle **214** (Schéma 5.16). [127] Les premiers tests, effectués avec et sans la 4-hydroxy-L-proline, ont rapidement montrés que la présence du ligand dans ces conditions réactionnelles n'était pas nécessaire. Des iodures d'aryle portant autant des groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs aux trois positions de substitution possibles ont été testés.

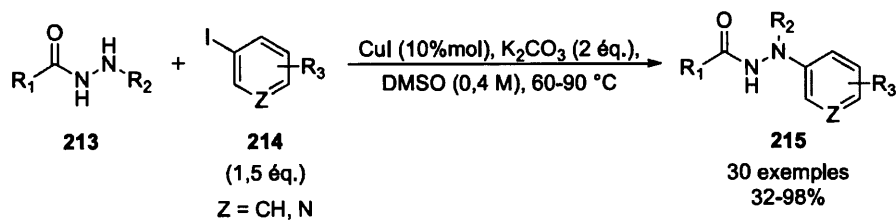
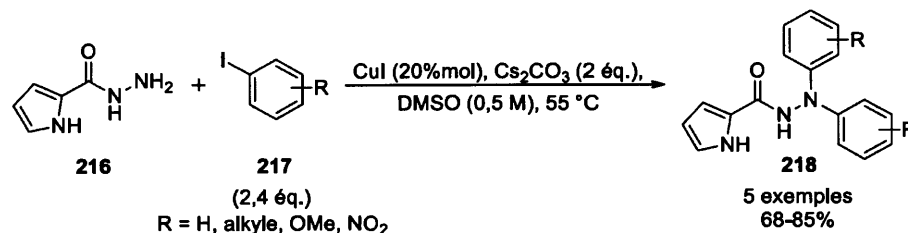


Schéma 5.16 : *N'*-Arylation d'hydrazides *N'*-substitués **213** par couplage catalysé par le cuivre selon la méthode de Ma

Wan et Zhu se sont aussi intéressés à la préparation d'hydrazides *N',N'*-disubstitués **218** (Schéma 5.17). Ceux-ci ont plutôt procédé par une double arylation de l'hydrazide non substitué **216** tel que présenté au Schéma 5.17. [133] Le système catalytique utilisé est similaire à celui présenté par Ma quelques années plus tôt (Schéma 5.16).



Sch\u00e9ma 5.17 : Double arylation en *N'* de l'hydrazide **216** par couplage catalys\u00e9 par le cuivre selon la m\u00e9thode de Wan et Zhu

\u00c0 partir de ce que l'on retrouve dans la litt\u00e9rature, il est possible d'affirmer que, de fa\u00e7on g\u00e9n\u00e9rale, lorsque deux positions de couplages non \u00e9quivalentes sont disponibles, le couplage s'effectue \u00e0 la position *N* s'il s'agit d'un carbazate et \u00e0 la position *N'* s'il s'agit d'un hydrazide. Dans le cas des carbazates, les exemples faisant exception \u00e0 cette r\u00e8gle ont utilis\u00e9 l'encombrement st\u00e9rique du partenaire \u00e9lectrophile pour diriger le couplage en *N'*. Dans le cas des hydrazides, le seul exemple faisant exception \u00e0 cette r\u00e8gle est celui pr\u00e9sent\u00e9 par Guo et Liu illustr\u00e9 au Sch\u00e9ma 5.13. On remarque aussi que les couplages avec des halog\u00e9nures vinyliques ont \u00e9t\u00e9 peu explor\u00e9s avec les carbazates et pas du tout avec les hydrazides.

Nous nous sommes donc inspir\u00e9s des diff\u00e9rentes proc\u00e9dures pr\u00e9sent\u00e9es ainsi que des m\u00e9thodes d\u00e9velopp\u00e9es au sein de notre laboratoire pour optimiser et \u00e9tudier la r\u00e9action de couplage entre un dihalog\u00e9nure vinylique et un carbazate ou un hydrazide.

CHAPITRE VI

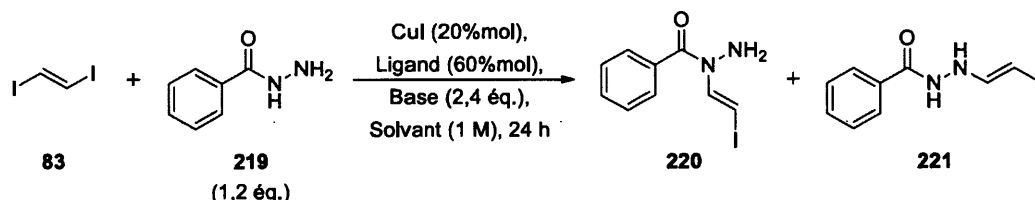
RÉSULTATS

La stratégie pour mener à bien la deuxième partie de ce projet était similaire à celle de la partie 1. La première étape consistait à optimiser la réaction de couplage entre un diiodure vinylique et un hydrazide ou un carbazate pour ensuite appliquer cette méthode à différents composés de ces deux familles. La dernière étape consistait à fonctionnaliser le produit de couplage modèle par le biais d'une variété de réactions de couplage croisé afin de montrer la polyvalence de ce type de composés.

6.1 Tests préliminaires

En premier lieu, différents essais de couplage ont été effectués afin de déterminer les produits et les conditions de départ qui seraient utilisés pour l'optimisation. Comme cela a été soulevé dans le chapitre précédent, l'utilisation d'un hydrazide devrait favoriser le couplage sur la position *N'*. Dans le cadre du présent projet, c'est à cette position que nous désirons effectuer la réaction (voir Schéma 1.7). C'est pourquoi un hydrazide a été sélectionné pour les premiers tests préliminaires. La réaction entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le benzhydrazide (**219**) a d'abord été effectuée dans des conditions de couplage C-N développées par notre groupe (Tableau 6.1, entrée 1). [21] Nous avons ensuite fait varier quelques paramètres en s'inspirant des différentes conditions présentées au chapitre 5.

Tableau 6.1
Tests préliminaires du couplage catalysé par le CuI entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le benzhydrazide (219)



Entrée	Ligand	Base	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)
1	DMEDA (L3)	Cs ₂ CO ₃	THF	55	0
2			DMF	55	Traces
3			1,4-Dioxane	55	4
4				90	–
5		K ₂ CO ₃	1,4-Dioxane	55	7
6				90	0
7	Phen (L15)	K ₂ CO ₃	1,4-Dioxane	55	Traces

Les essais des entrées 1 et 2 n'ont pas permis d'effectuer la réaction de couplage efficacement (0% et traces). Un seul produit de couplage a pu être isolé suite aux réactions dans les conditions des entrées 3 et 5 (4% et 7%). L'analyse RMN ¹H ne nous a toutefois pas permis de confirmer de quel régioisomère il s'agissait. Des analyses subséquentes n'ont pas pu être effectuées puisque le produit s'est dégradé dans le chloroforme deutéré dans les heures suivantes. Une augmentation de la température dans ces deux cas (entrées 4 et 6), ne permet pas d'améliorer le résultat. La réaction utilisant la phénanthroline plutôt que le DMEDA comme ligand n'a quant à elle mené qu'à des traces de produit (entrée 7).

Suite aux nombreuses difficultés rencontrées dans la partie 1 de ce mémoire, nous savions qu'il serait préférable de travailler avec un produit stable pour les étapes

d'optimisation. Nous avons donc dirigé notre attention vers l'utilisation de carbazates pour lesquels on retrouve d'ailleurs beaucoup plus d'exemples dans la littérature (voir chapitre 5). Le choix d'un composé symétrique a aussi été priorisé. La régio-sélectivité de la réaction sera plutôt étudiée en même temps que l'étendue de la méthode. Des essais ont donc été effectués pour le couplage entre le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) et chacun des diiodures modèles (**83** et **134**) (Schéma 6.1).

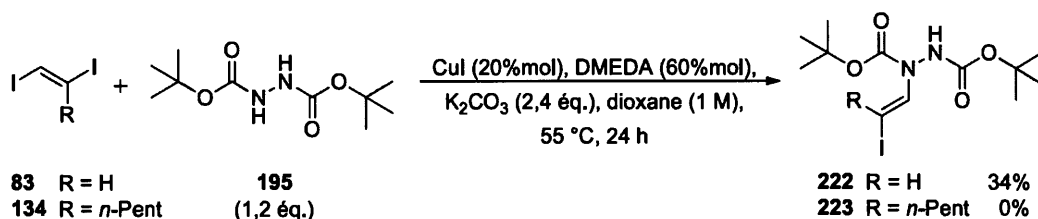
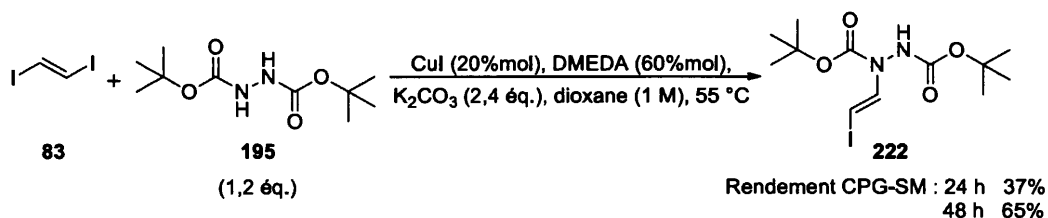


Schéma 6.1 : Réaction de couplage entre des diiodures vinyliques et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Alors que la réaction avec le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) n'a pas fonctionné, celle avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) a offert un rendement de 34%. La réaction n'était cependant pas complète. Il est aussi possible de noter que les bruts de réaction ne contenaient que les substrats de départ et le produit de couplage formé. Cela n'était pas du tout le cas pour les essais effectués avec le benzhydrazide (**219**) (Tableau 6.1) où un grand nombre de produits secondaires étaient observables en CCM et en CPG-SM. Le produit de couplage **222** s'est aussi avéré être beaucoup plus stable que le produit **220** ou **221** isolé précédemment. En effet, aucune dégradation n'est observée qu'il soit conservé à froid ou à température ambiante.

L'optimisation sera donc effectuée sur le couplage entre les produits **83** et **195**. Un dernier test a aussi été mené afin de déterminer si l'optimisation allait être réalisée avec un temps de réaction de 24 h ou 48 h (Schéma 6.2). Un meilleur rendement est obtenu après 48 h de réaction et la transformation n'est toujours pas complète. Cela laisse donc place à amélioration. Les conditions présentées au Schéma 6.2 avec un temps de 48 h seront donc utilisées comme conditions de départ pour l'optimisation.



Sch\u00e9ma 6.2 : Conditions de base pour l'optimisation du couplage C-N entre le (*E*)-1,2-diiodo\u00e9th\u00e8ne (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

6.2 Optimisation du couplage C-N

L'optimisation a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e par le biais de rendements CPG-SM (avec l'ac\u00e9tanilide comme standard interne) tout comme pr\u00e9c\u00e9demment. Le (*E*)-1,2-diiodo\u00e9th\u00e8ne (**83**) est un solide volatil qui se sublime facilement, sa r\u00e9cup\u00e9ration apr\u00e8s r\u00e9action n'a donc pas \u00e9t\u00e9 quantifi\u00e9e puisqu'elle est fauss\u00e9e par cet effet. Les r\u00e9actions ont ici \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es sur une \u00e9chelle d'environ 100 mg de diiodure de d\u00e9part. Sur les graphiques qui seront pr\u00e9sent\u00e9es dans les sections suivantes, pour une question de clart\u00e9, les rendements inf\u00e9rieurs \u00e0 5% sont fix\u00e9s \u00e0 5%. Un fois un param\u00e8tre optimis\u00e9, celui-ci \u00e9tait conserv\u00e9 pour les \u00e9tapes suivantes.

6.2.1 Optimisation de la source de cuivre

Nous avons commenc\u00e9 par faire varier la source de cuivre dans la r\u00e9action de couplage. Quelques sources de cuivre (I) et une source de cuivre (II) ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es. Les r\u00e9sultats de ces essais sont pr\u00e9sent\u00e9s \u00e0 la Figure 6.1.

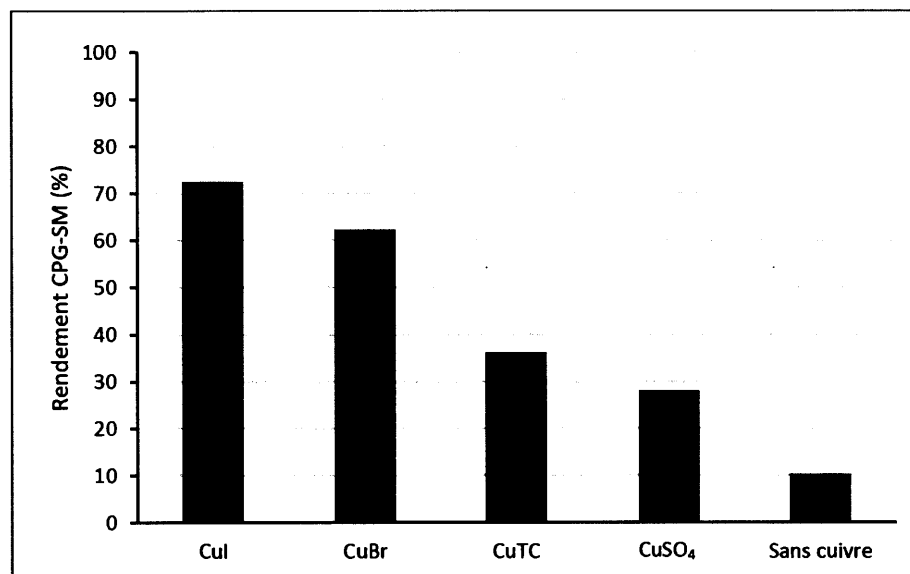
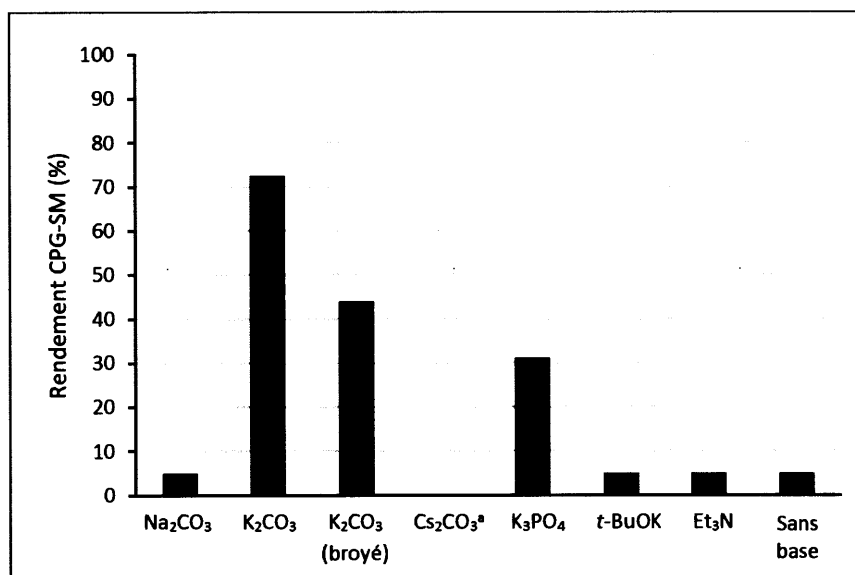


Figure 6.1 : Résultats de l'optimisation de la source de cuivre lors du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Le CuI a fourni le meilleur résultat, soit 73%, légèrement supérieur au CuBr (62%), alors que le CuTC a mené à un rendement deux fois plus faible (36%). Malgré ce résultat, aucun diiodure résiduel n'a été observé dans le brut de cet essai. Le CuSO₄ quant à lui fonctionne encore moins bien que les sources de cuivre (I) avec seulement 28% de rendement. L'essai effectué sans cuivre a légèrement fonctionné avec un rendement de 10%. Cette faible proportion peut être attribuable à une réaction de substitution nucléophile, mais la réaction demeure inefficace sans catalyseur. C'est le CuI, offrant le meilleur rendement, qui a été conservé pour l'optimisation suivante.

6.2.2 Optimisation de la base

Le second paramètre à être optimisé fut la base (Figure 6.2). Nous nous sommes concentrés sur les bases rencontrées dans la littérature pour les couplages au cuivre avec des carbazates ou des hydrazides.



*Testé à deux reprises

Figure 6.2 : Résultats de l'optimisation de la base lors du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Parmi les essais effectués, seul le carbonate de potassium (73%) et le phosphate de potassium tribasique (31%) ont permis d'effectuer la réaction, les autres bases n'offrant que des traces de produit de couplage (5% et moins). Le K₂CO₃ à notre disposition était sous forme de petites billes et non de poudre. Comme cette base est peu soluble dans le dioxane, nous supposons que la quantité de base disponible lors de la réaction correspond seulement à la surface spécifique de ces billes en contact avec le milieu réactionnel. Un essai a donc été effectué en broyant celui-ci, ce qui permet d'obtenir une poudre uniforme et optimise ainsi la surface spécifique pouvant réagir. Une diminution du rendement à 44% a été observée. Cela peut toutefois être dû à une trop grande augmentation de la quantité de base maintenant accessible à la réaction. Notons aussi que la présence de base est indispensable au bon fonctionnement de la réaction qui n'offre que 5% de rendement lors d'un essai sans ce paramètre. Le résultat supérieur offert par l'utilisation de K₂CO₃ (non-broyé) en fait ainsi la base conservée pour la suite de l'optimisation.

6.2.3 Optimisation du ligand

Divers ligands, dont les structures sont présentées sous l'histogramme de la Figure 6.3, ont ensuite été testés.

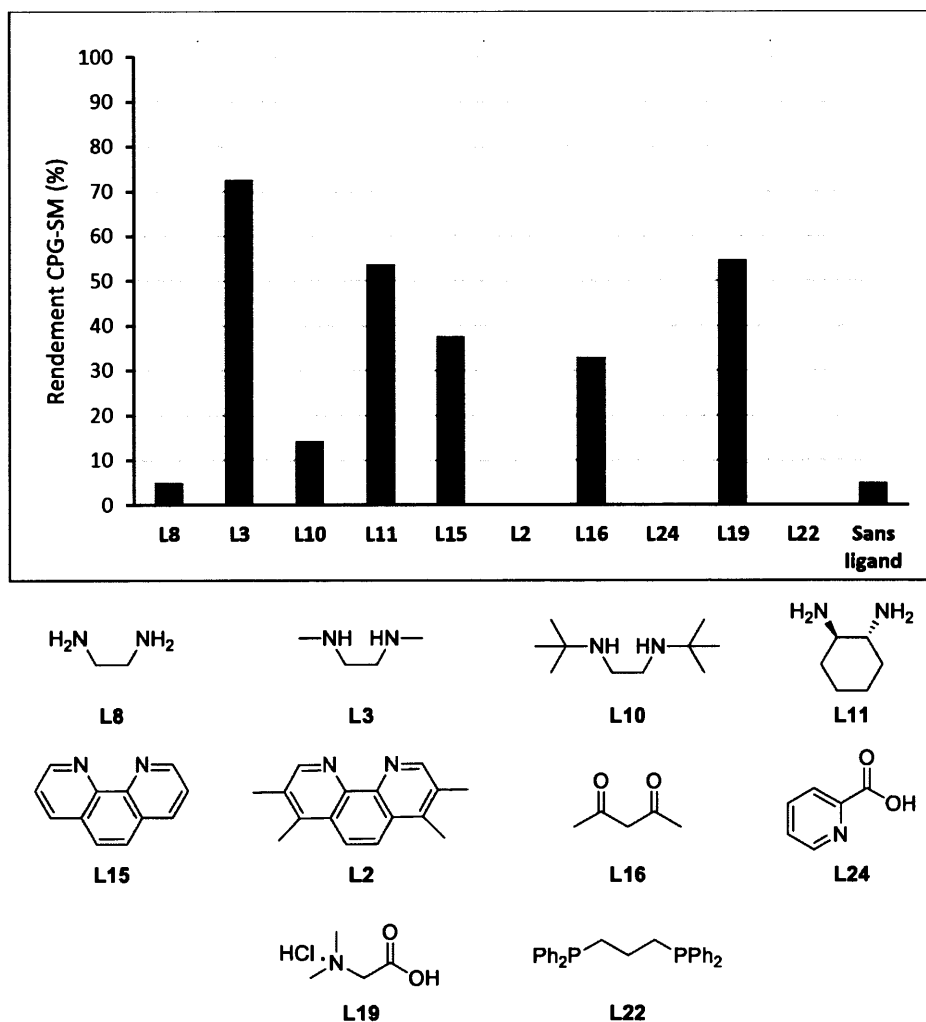


Figure 6.3: Résultats de l'optimisation du ligand lors du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (195)

Parmi les ligands diaminés aliphatiques, L3 et L11 se sont avérés être les plus efficaces avec 73% et 54% respectivement. Il est surprenant de constater que

l'utilisation de l'EDA (L8), ayant une structure similaire à ces deux derniers, ne présente que des traces (<5%) de produit de couplage. Un ligand beaucoup plus encombré tel que L10 mène quant à lui à la formation de seulement 14% de produit. Les deux ligands diamminés hétéroaromatiques testés sont des phénanthrolines (L15 et L2). L15, fréquemment rencontré dans ce type de couplage, offre un rendement de 38%. L2, en revanche, est plus encombré et ne permet pas du tout la formation du produit de couplage 222.

Les ligands O,O ont prouvé leur efficacité pour les réaction d'arylation catalysée par le cuivre, bien qu'ils soient moins populaires que les ligands N,N. [48, 49] On les rencontre toutefois peu pour les réactions de vinylation. Le seul ligand O,O utilisé ici, L16, fonctionne, mais n'offre qu'un rendement de 33%. Alors que l'acide picolinique (L24) ne fonctionne tout simplement pas, l'autre ligand N,O testé L19 permet d'obtenir le deuxième meilleur rendement (55%) parmi tous les ligands. Les ligands phosphorés ne sont pratiquement jamais utilisés dans la chimie du cuivre, s'appliquant davantage à celle du palladium. Il n'est donc pas étonnant de noter un résultat nul pour l'essai avec le dppp (L22).

Comme cela avait été souligné au chapitre 3, les carbazates ou hydrazides peuvent eux-mêmes servir de ligand au cuivre. [133] C'est d'ailleurs pour cette raison qu'on retrouve de nombreuses procédures de couplage au cuivre sans ligand pour ces composés. Pour la réaction utilisée dans le présent projet, qui emploie des conditions très similaires à celles retrouvées dans la littérature, un essai en absence de ligand s'est toutefois avéré inefficace (<5%). En étudiant plus attentivement les exemples de la littérature, on note que les méthodes sans ligand pour les carbazates n'ont, jusqu'à présent, été utilisées que pour des composés non substitués (i.e. $\text{NH}_2\text{NHCO}_2\text{R}$) ce qui n'est pas notre cas ici. Cette différence pourrait expliquer un résultat aussi faible. Le reste de l'optimisation a été effectuée avec le DMEDA (L3) qui offrait le meilleur résultat.

6.2.4 Optimisation du solvant

Les solvants testés sont rapportés à la Figure 6.4 en ordre croissant de polarité. [118]

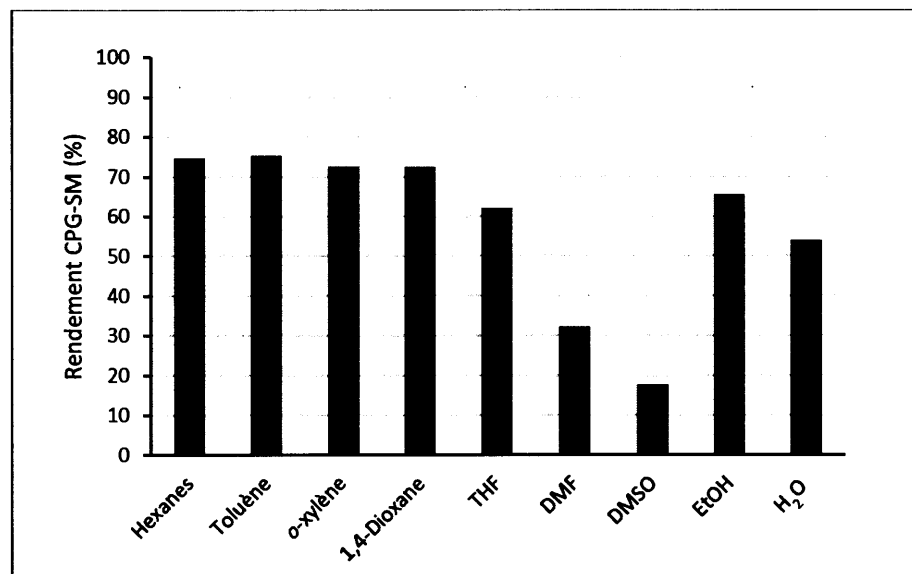


Figure 6.4 : Résultats de l'optimisation du solvant lors du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Ces résultats indiquent nettement que le solvant est un paramètre qui influence peu la réaction de couplage. Celle-ci fonctionne autant dans un solvant aussi peu polaire que l'hexane que dans l'eau, elle très polaire. Cette tendance représente un atout puisque le solvant pourrait éventuellement être modulé en fonction de la polarité des produits à mettre en réaction. Certains carbazates ou hydrazides sont en effet très polaires (ex. phtalhydrazide).

L'hexane, le xylène, le toluène et le dioxane offrent les meilleurs résultats de façon équivalente (73-75%). Le THF et l'éthanol offrent des rendements légèrement inférieurs de 62% et 66% respectivement. Parmi les solvants polaires fréquemment rencontrés pour les réactions de couplage, nous retrouvons entre autres le DMSO et le DMF. Or l'efficacité de ces solvants dans la réaction optimisée dans ce projet est bien moindre comparativement aux autres essais (32% et 18%).

Le fait que la réaction puisse avoir lieu dans l'eau, qui plus est avec un rendement fort appréciable (54%), indique que sa présence ne nuit pas à la réaction. Celle-ci n'a donc pas besoin de se dérouler en milieu strictement anhydre. Ce résultat est aussi un aspect prometteur pour le développement de procédures plus respectueuses de l'environnement.

Les hydrazides et les carbazates sont des composés assez polaires indifféremment des substituants organiques qu'ils peuvent porter. Le dioxane, qui est le solvant le plus polaire parmi nos meilleurs joueurs, a donc été conservé pour la suite. Les paramètres optimaux établis jusqu'à présent et qui seront utilisés pour l'optimisation des ratios sont les suivants : CuI, K₂CO₃ non broyé, DMEDA et dioxane.

6.2.5 Optimisation des ratios et de la concentration

Il s'agissait maintenant de modifier les différents ratios entre les paramètres de la réaction du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) avec le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**). Le ratio base/carbazate, carbazate/diiodure, ligand/cuivre et cuivre/diiodure ont tous été optimisés de la même façon que présenté dans la partie 1 du présent document. Les résultats obtenus ne sont pas présentés ici puisque, comme il vous le sera démontré plus loin, ceux-ci n'étaient pas significatifs. Après avoir effectué ces 17 essais, l'optimisation suivante était celle de la concentration de diiodure en réaction. Lors de ces tests, nous avons pu noter une divergence non négligeable entre le résultat obtenu pour 1 M (61%) et ce qui avait été précédemment atteint pour cette même concentration (83%) lors de l'optimisation des ratios (Tableau 6.2, entrée 2, essais 1 et 2). Une autre série d'essais pour 3 des concentrations testées a donc été effectuée (essais 3). Les rendements, présentés au Tableau 6.2, montrent sans équivoque que nos résultats ne sont pas reproductibles. En effet, pour une concentration de 1 M, les rendements obtenus sont 83%, 61% et 0%.

Tableau 6.2
Résultats de l'optimisation de la concentration de diiodure lors du couplage entre le
(*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (195)

Entrée	Concentration (M)	Rendement CPG-SM (%)		
		Essais 1 ^a	Essais 2 ^b	Essais 3 ^c
1	0,5	–	77	68
2	1	83	61	0
3	1,5	–	9	74
4	2	–	28	–

^a Résultats obtenus lors des optimisations précédentes

^b Essais effectués lors de l'optimisation de la concentration

^c Essais supplémentaires effectués pour vérifier la reproductibilité des résultats

6.2.6 Investigation sur la reproductibilité des résultats

Une investigation pour déterminer la source du problème de reproductibilité a été effectuée. La première hypothèse explorée fut que la présence d'oxygène dans la réaction nuisait à celle-ci. Comme il ne s'agit pas d'un paramètre contrôlé, cela coïncide avec le fait que la diminution de rendement n'est pas constante. Trois essais de couplage dans des conditions les plus identiques possibles ont été effectués parallèlement en purgeant le mélange réactionnel avec de l'azote avant la réaction. Les résultats obtenus pour ce triplicata sont présentés aux entrées 1, 2 et 3 du Tableau 6.3. Bien que la variation entre les rendements soit moins drastique que précédemment (59%, 72% et 52%) celle-ci demeure significative. Le problème ne proviendrait donc pas de la présence d'oxygène.

Tableau 6.3
 Tests de reproductibilité des résultats pour le couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (195) avec bullage à l'azote

Entrée	Rendement CPG-SM (%)	
	Analyse 1	Analyse 2
1	59	62
2	72	74
3	52	52

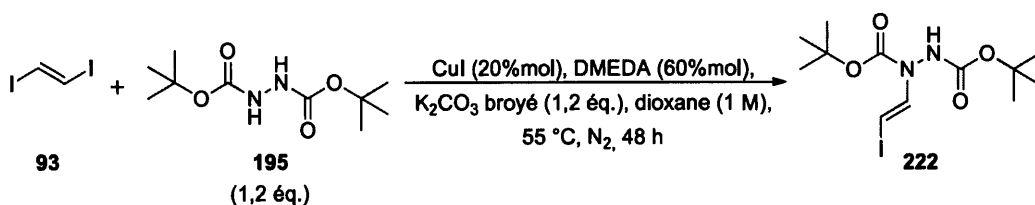
Notre seconde hypothèse était que notre appareil d'analyse, soit le CPG-SM, était en cause. Les échantillons des trois essais précédemment effectués avec le bullage à l'azote ont donc été analysés une deuxième fois. Comme on le note dans le Tableau 6.3, la différence entre l'analyse 1 et l'analyse 2 pour chacune des entrées est très faible (variation de 0-3%). Le CPG-SM a donc été exclu de la liste des suspects.

L'hypothèse suivante était que la base utilisée (K_2CO_3), ou plutôt sa forme, était responsable du problème de reproductibilité. En effet, nous avons mentionné précédemment que le K_2CO_3 utilisé était sous forme de petites billes et, qu'en raison de sa très faible solubilité, la quantité de base accessible à la réaction correspondait selon nous à la surface spécifique de ces billes. Or, nous pouvons facilement constater que la grosseur de celles-ci n'est pas uniforme. La surface spécifique de base accessible n'est donc pas la même d'un essai à l'autre. Pour vérifier cette hypothèse, du K_2CO_3 a été broyé en une poudre uniforme et séché pour éliminer l'insertion d'eau qui aurait pu se produire durant le broyage. Trois essais identiques n'utilisant que 1,2 éq. de K_2CO_3 broyé ont ensuite été effectués (Tableau 6.4). Les rendements obtenus présentent une variation de moins de 5% entre eux (56-61%) ce qui est négligeable et attribuable aux manipulations et à la méthode d'analyse. Pour obtenir une deuxième confirmation, les rendements ont aussi été calculés par RMN 1H , toujours avec l'acétanilide comme standard interne, et n'ont montré qu'une faible variation (63-65%). L'obtention de rendements légèrement supérieurs (de 4-9%) pour

l'analyse RMN versus l'analyse CPG-SM peut être due au fait que les conditions d'acquisition de la RMN n'avaient pas été optimisées pour effectuer cette mesure.

Tableau 6.4

Tests de reproductibilité des résultats pour le couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (195) avec du K_2CO_3 broyé



Entrée	Rendement CPG-SM (%)	Rendement RMN (%)
1	56	65
2	58	63
3	61	65

Il apparaît donc que c'est l'utilisation d'une base dont les particules étaient de grosseur variable qui provoquait la non-reproductibilité des résultats. Il est probable que cette conclusion en surprenne plus d'un. L'importance de ce paramètre, qui manquait à notre connaissance auparavant, n'est cependant pas inconnu dans la chimie des couplages. En effet, dans une revue sur les couplages catalysés par le cuivre, Evano et Blanchard avaient justement rapporté, qu'en ce qui concernait l'influence de la base, la qualité et la taille des particules des bases inorganiques peuvent avoir un impact considérable sur les rendements et la cinétique des réactions. [48]

Cette variabilité a certainement eu un impact sur les résultats précédents. Nous considérons cependant que cet effet a été accentué lorsque la quantité de base est passée de 2,4 à 4 éq. lors de l'optimisation des ratios. Nous avons donc décidé de recommencer l'optimisation de tous les ratios sans toutefois refaire celle de chacun des réactifs. Lors de ces essais nous avons utilisé du K_2CO_3 broyé et nous avons purger le mélange réactionnel avec de l'azote avant chaque réaction.

6.2.7 Optimisation du ratio base/carbazate

Le premier ratio à être optimisé fut base/carbazate. Les résultats obtenus sont rapportés à la Figure 6.5 sous la forme d'une courbe de la variation du rendement en fonction du ratio.

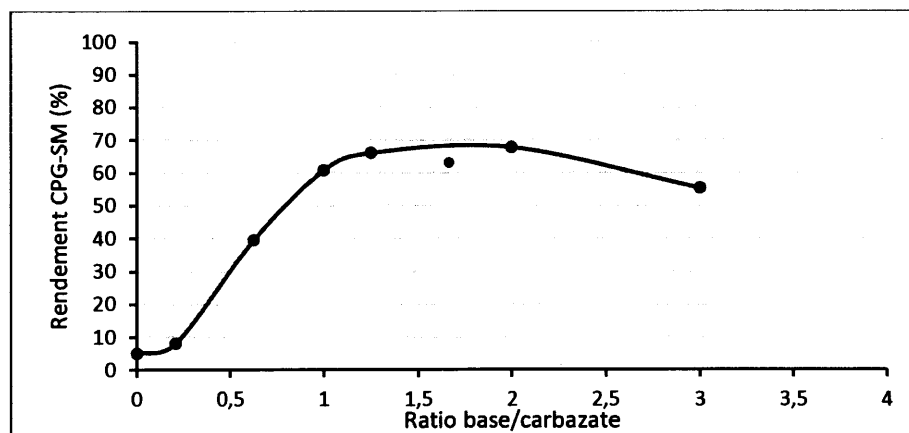


Figure 6.5 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio base/carbazate lors de l'optimisation du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Tel qu'on pouvait s'y attendre, un ratio inférieur à 1 n'est pas efficace pour la formation du produit de couplage **222**. En effet, les ratios de 0,63, 0,21 et 0 testés n'ont offert que des rendements de 39% et moins. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de base mène quant à elle à un rendement de 61%. Un excès de celle-ci par rapport au carbazate ne permet qu'une très faible amélioration du résultat qui reste relativement stable (63-68%) jusqu'à un ratio de 3. Pour cette valeur, une légère diminution est alors observée (55%). Afin de favoriser un rendement optimal pour une quantité minimum de réactif, nous avons opté pour un ratio base/carbazate de 1,25 pour les essais suivants.

6.2.8 Optimisation du ratio carbazate/diodure

L'optimisation du ratio entre le nucléophile (carbazate) et l'électrophile (diodure) de la réaction a ensuite été effectuée en prenant soin de conserver le ratio base/carbazate stable (Figure 6.6). Les rendements présentés sont toujours calculés en fonction du réactif limitant qu'il s'agisse du diiodure ou du carbazate.

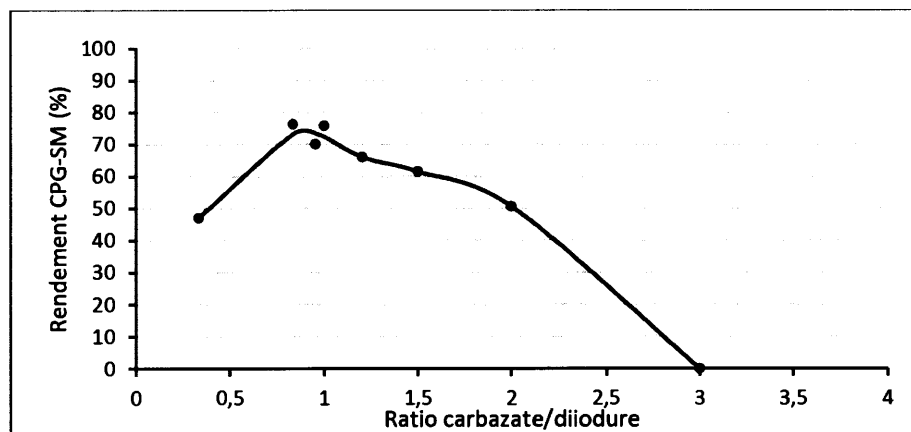


Figure 6.6 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio carbazate/diodure lors de l'optimisation du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Les résultats obtenus, présentés à la Figure 6.6, montrent que la formation du produit de couplage **222** est davantage favorisée avec un excès de diiodure (ratio < 1) qu'avec un excès de carbazate (ratio > 1). Si on regarde les valeurs extrêmes, l'utilisation de 3 fois plus de diiodure que de carbazate (ratio de 0,33) offre un rendement de 47% alors que l'utilisation de 3 éq. de carbazate par rapport au diiodure fournit un résultat nul. Comme une présence importante de nucléophile nuit à la formation du complexe actif de la réaction de couplage (voir sections 4.4.6), il n'est pas surprenant qu'un excès de celui-ci ait un impact plus important qu'un excès du partenaire électrophile. Des ratios entre 0,83 et 1 mènent aux meilleurs résultats de façon comparable (70-76%).

Un excès de diiodure ne nuit pas à la réaction mais ne semble pas nécessaire non plus. Nous avons donc opté pour minimiser les quantités de produits en réaction en n'utilisant qu'un faible excès de diiodure par rapport au carbazate (ratio de 0,95 ici) pour la suite.

6.2.9 Optimisation du ratio ligand/cuivre

Nous avons ensuite fait varier le ratio ligand sur cuivre. Les résultats de cette optimisation sont présentés à la Figure 6.7.

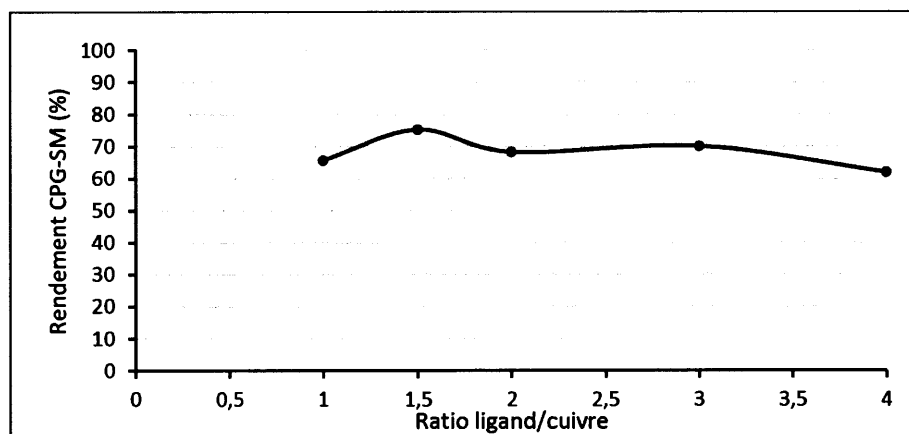


Figure 6.7 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio ligand/cuivre lors de l'optimisation du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

La valeur de ce ratio a vraisemblablement très peu d'influence sur l'efficacité de la réaction de couplage optimisée ici. Une légèrement augmentation du rendement est visible lorsqu'on passe d'un ratio de 1 (66%) à 1,5 (75%). Le résultat demeure ensuite constant (68% et 70%) jusqu'à un ratio de 4, où l'excès de ligand commence à engendrer une très faible perte de rendement (62%). Comme il offre un résultat légèrement plus élevé, le ratio ligand/cuivre de 1,5 a été conservé pour la suite.

6.2.10 Optimisation du ratio cuivre/carbazate

La quantité de catalyseur en réaction était le paramètre suivant à optimiser tout en s'assurant de conserver le même ratio ligand/cuivre. Comme le limitant de la réaction est désormais le carbazate, la quantité de catalyseur est exprimée sous la forme du ratio Cu/carbazate (Figure 6.8).

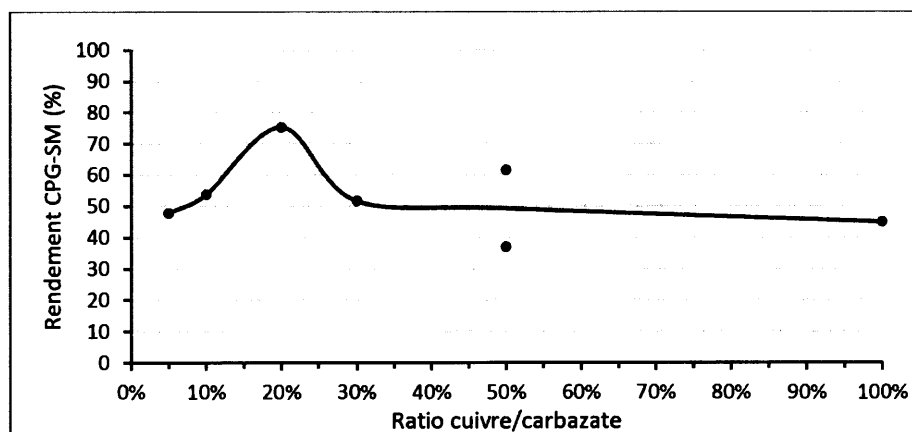


Figure 6.8 : Rendement CPG-SM en fonction du ratio cuivre/carbazate lors de l'optimisation du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Des quantités de 5 et 10%mol apparaissent insuffisantes pour un fonctionnement optimal de la réaction, n'offrant des rendements que de 48% et 54% respectivement. L'utilisation de 20%mol de catalyseur permet quant à lui d'atteindre un résultat de 75% alors qu'au-delà de ce ratio le rendement diminue pour former un plateau (45-52%). Deux essais effectués avec 50%mol de cuivre ont donné des rendements assez différents, soit 37% et 62%. Cette divergence inexplicable semble toutefois être un cas isolé puisque des essais effectués en duplicata lors de l'optimisation subséquente (concentration) n'ont présenté qu'une variation négligeable. Le ratio cuivre/carbazate de 20%mol, offrant le meilleur rendement, est conservé pour l'optimisation suivante.

6.2.11 Optimisation de la concentration

Nous en sommes maintenant à l'optimisation de la concentration de carbazate, notre limitant, dans le solvant de réaction (Figure 6.9).

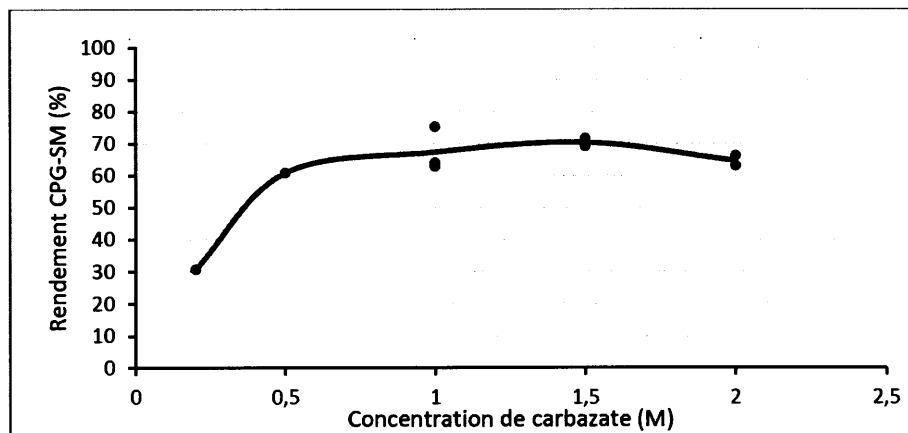


Figure 6.9 : Rendement CPG-SM en fonction de la concentration de carbazate lors de l'optimisation du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Une concentration de 0,25 M est trop diluée et ne mène qu'à la formation de 31% du produit de couplage **222**. Les concentrations supérieures testées offrent toutes des résultats similaires : 61% à 0,5 M, 63-64% à 1 M, 69-72% à 1,5 M et 63-66% à 2 M. Les rendements calculés pour les deux essais à 1 M sont toutefois légèrement inférieurs au rendement précédemment obtenu avec cette concentration qui était de 75%. En raison de ce précédent résultat, nous avons préféré opter pour 1 M comme concentration optimale.

6.2.12 Optimisation de la température

La dernière étape était l'optimisation de la température de couplage. Pour ce faire, plusieurs essais de différents temps de réaction ont été effectués à trois températures : 25 °C (t.p.), 55 °C et 90 °C (Figure 6.10).

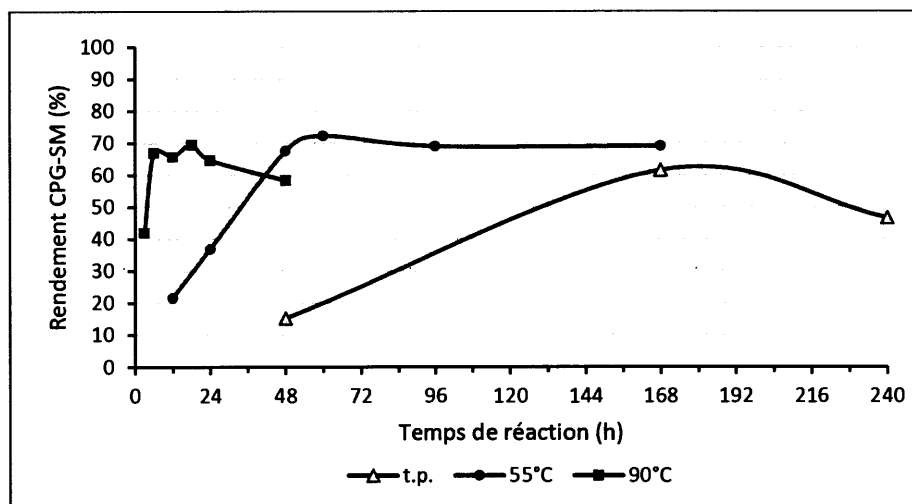


Figure 6.10 : Rendement CPG-SM en fonction du temps de réaction lors de l'optimisation du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbamate de di-*tert*-butyle (**195**) à différentes températures

À t.p., la réaction est très lente et n'offre que 15% du produit de couplage après 48 h de réaction. Il faut attendre une semaine (168 h) pour atteindre un rendement de 62%. En laissant les produits réagir pendant 10 jours (240 h) aucune amélioration n'est observée, le résultat diminue même à 47%. À 55 °C, le rendement maximal est atteint après 60 h de réaction (72%). Ce résultat est toutefois à peine plus élevé que celui observé après 48 h (68%). On note d'ailleurs que ce rendement demeure constant jusqu'à 7 jours à cette température (69%). Cela traduit une bonne stabilité du produit **222** en milieu de couplage. À 90 °C la réaction est nettement plus rapide donnant un rendement de 67% après 6 h seulement. Le résultat demeure ensuite stable jusqu'à 24 h de réaction (65-70%). Une faible baisse du rendement s'observe pour un temps de 48 h à cette température (58%).

Il est possible de noter que pour tous les essais effectués, la réaction ne parvient pas à aller à complétion, il reste toujours du carbamate qui n'a pas réagi et ce même après un temps aussi long que 10 jours. Le rendement maximal de la réaction semble bloqué autour de 70% peu importe la température.

Nous avons soulevé à quelques reprises que le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) était un produit volatil. Nous avons donc voulu vérifier si cela avait un effet sur le rendement à plus haute température. Par exemple, si le diiodure **83** en réaction s'épuise avant le carbazate (réactif limitant) cela va nécessairement nuire au résultat. Un essai de 6 h de réaction à 90 °C a donc été effectué en utilisant un excès de diiodure de 1,2 éq. (Schéma 6.3). Rappelons que cet excès n'influençait pas le rendement à 55 °C (Figure 6.6). Un rendement CPG-SM de 68% est obtenu pour ce nouvel essai. L'augmentation de la quantité d'électrophile n'a par conséquent eu aucun impact sur le rendement de réaction à 90 °C, qui était déjà de 67% pour 1,05 éq.

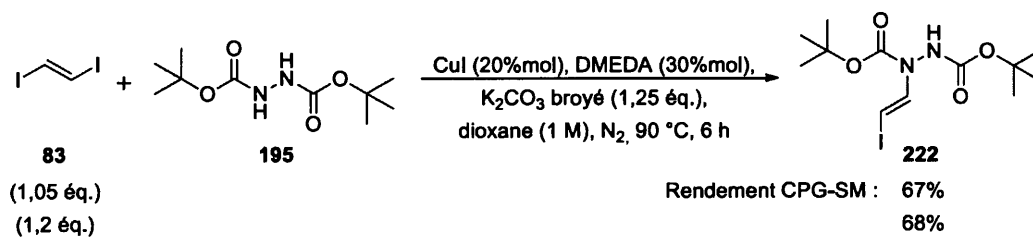
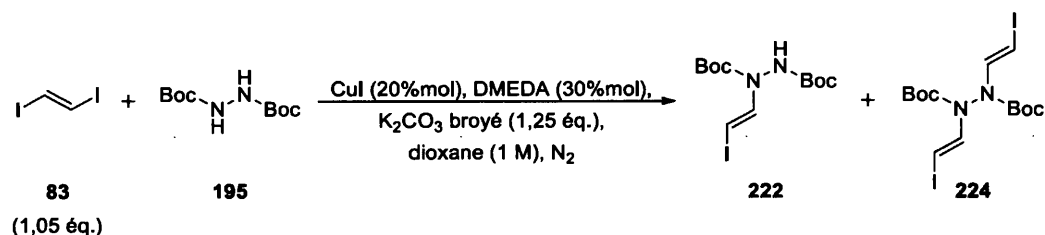


Schéma 6.3 : Résultats du couplage entre (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) avec différentes quantités du diiodure **83**

Au terme de cette optimisation, les conditions optimales établies pour la réaction de couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) sont celles présentées au Tableau 6.5. Les essais pour les conditions optimales à 55 °C (entrée 1) et 90 °C (entrée 2) ont aussi été purifiés pour obtenir les rendements isolés. Lors de cette purification un produit secondaire a été récupéré. Ce dernier est identifié comme étant le produit de double couplage **224** issu de la réaction sur les deux azotes du dicarbazate **195**. Les rendements isolés pour le produit de couplage **222** sont très près de ceux qui avait été calculés en CPG-SM. Un essai effectué à reflux (101 °C) (entrée 3, Tableau 6.5) a montré que la réaction était aussi efficace dans ces conditions (65% isolé après 8 h) bien qu'elle ne fût pas plus rapide qu'à 90 °C. Ce dernier essai, utilisant 1 g de diiodure plutôt que 0,1 g (utilisé lors de l'optimisation), a permis de montrer que la réaction de couplage pouvait s'effectuer sur échelle de grandeur environ 10 fois plus élevée.

Tableau 6.5
 Résultats du couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (195) dans les conditions optimisées à différentes températures



Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Temps (h)	Rendement CPG-SM (%)		Rendement isol\u00e9 (%)	
			222	222	222	224
1	55	48	68	66	15	
2	90	6	67	70	10	
3 ^a	reflux (101)	8	55	65	7	

^aEssai effectu\u00e9 sur 1 g de diiodure plut\u00f4t que 0,1 g

6.2.13 Deuxi\u00eame optimisation du ligand

\u00c0 la section 2.3.1, il a \u00e9t\u00e9 expos\u00e9 que le ligand jouait un r\u00f4le important au niveau de la chimio et de la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action de couplage. La variation de ce param\u00e8tre peut donc \u00eatre un moyen efficace de diriger la r\u00e9action sur la position *N* ou *N'* de notre nucl\u00e9ophile. Compte tenu de la non-reproductibilit\u00e9 de nos r\u00e9sultats au d\u00e9but de l'optimisation (due \u00e0 la forme de la base), nous avons d\u00e9cid\u00e9 d'effectuer de nouveau l'optimisation du ligand. Cela avait pour objectif de d\u00e9terminer quels ligands pourraient \u00eatre une bonne alternative au DMEDA. Ces essais ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9s dans les conditions optimis\u00e9es (Tableau 6.5) \u00e0 55 °C pour 48 h de r\u00e9action. Leurs r\u00e9sultats sont rapport\u00e9s dans l'histogramme de la Figure 6.11.

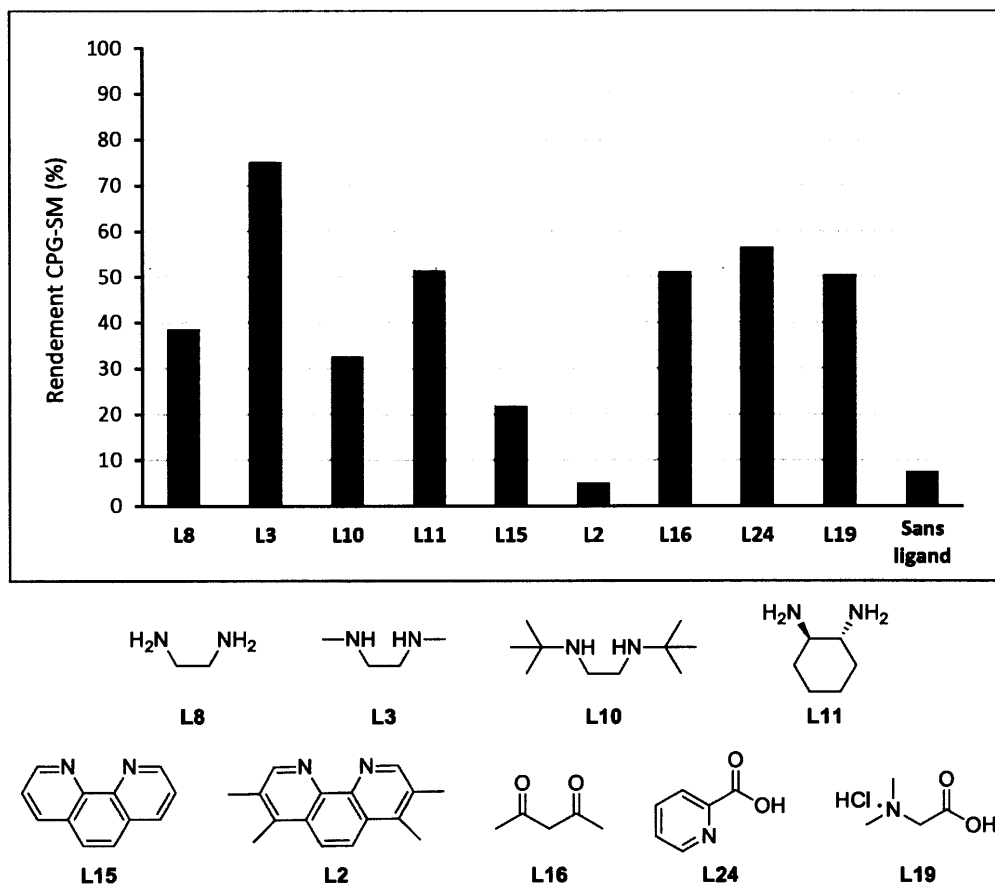


Figure 6.11 : Couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) dans les conditions optimisées avec différents ligands

Comparativement à l'optimisation précédente où l'EDA (**L8**) avait à peine fonctionné, un rendement de 39% est observé ici pour ce ligand. Un résultat deux fois plus élevé est aussi obtenu pour **L10** qui permet maintenant la formation de 33% du produit de couplage **222**. L'utilisation de la pentane-2,6-dione (**L16**) est quant à elle passée de 33% à 51% de rendement. Une autre différence notable entre ces résultats et ceux obtenus à la première optimisation (section 6.2.3) concerne l'acide picolinique (**L24**). Ce dernier n'avait pas permis d'effectuer la réaction de couplage auparavant, mais un nouvel essai dans les conditions optimisées a permis d'obtenir 56%. Celui-ci se révèle donc être une bonne alternative au DMEDA.

6.3 Préparation des carbazates et hydrazides modèles

Avant de pouvoir procéder à l'évaluation de la portée de notre méthode de couplage, nous avons d'abord effectué la synthèse d'une variété de carbazates et d'hydrazides. Nous avons préparé des carbazates symétriques, non substitués (R-NH-NH₂), substitués en *N'* et substitués en *N*. Pour les hydrazides, un seul dérivé a été préparé et ce dernier est substitué en *N'*. La méthode la plus courante pour la synthèse de ces composés est l'acylation d'hydrazines à l'aide d'un dicarbonate, d'un anhydride, d'un chloroformate ou d'un chlorure d'acyle.

Le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**), utilisé pour la phase d'optimisation, est un produit commercial, mais celui-ci a aussi été préparé au cours du projet. Une méthode inspirée de la littérature a été utilisée et a permis d'obtenir 42% de rendement (Schéma 6.4). Le principal produit secondaire de la réaction était le produit de monoaddition. Le rendement modeste s'explique entre autres par le fait que le dicarbonate utilisé s'était dégradé avec le temps et était contaminé avec du *tert*-butanol.

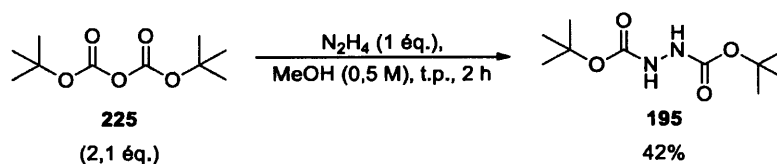
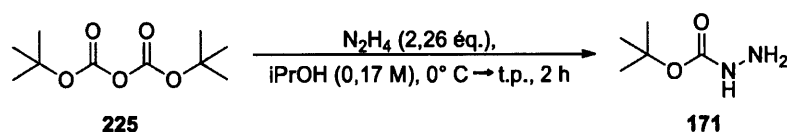


Schéma 6.4 : Synthèse du dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**)

Le groupe de Dennis Hall a utilisé la procédure présentée au Tableau 6.6 pour préparer le carbazate de *tert*-butyle (**171**) avec un rendement quasi-quantitatif (97%) sans étape de purification. [166] Nous avons donc décidé d'employer cette méthode efficace pour préparer ce même produit (**171**). Nos essais ont cependant mené à une certaine quantité de produit disubstitué **195**, ce qui nous a obligé à effectuer une purification par chromatographie sur colonne pour chacune des entrées du Tableau 6.6. Au fil de nos essais, nous avons pu noter que la réaction était très sensible à la vitesse d'ajout du dicarbonate sur l'hydrazine. Un ajout trop rapide, même au goutte

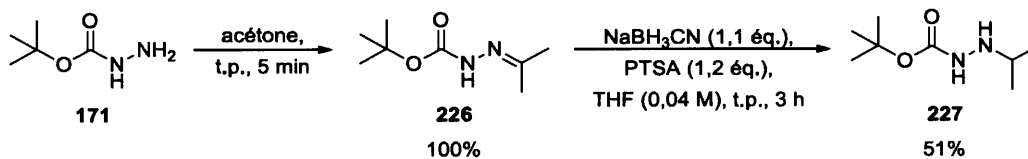
à goutte, diminue rapidement le rendement de réaction (45% et 53%) (entrées 1 et 2). En faisant particulièrement attention à cet aspect, de bons rendements ont été obtenus (86% et 90%) (entrées 3 et 4).

Tableau 6.6
Synthèse du carbazate de *tert*-butyle (171)



Entr\u00e9e	Vitesse d'ajout de 225	Rendement (%)
1	Lent	45%
2	Lent	53%
3	Tr\u00e8s lent	86%
4	Tr\u00e8s lent	90%

Tout \u00e0 fait accidentellement, nous avons observ\u00e9 que le carbazate de *tert*-butyle (171) solubilis\u00e9 dans l'ac\u00e9tone \u00e0 temp\u00e9rature ambiante formait presque instantan\u00e9ment l'hydrazone correspondante 226 de fa\u00e7on quantitative (Sch\u00e9ma 6.5). Afin de former un d\u00e9riv\u00e9 *N'*-alkyl\u00e9 du carbazate de *tert*-butyle, nous avons utilis\u00e9 une m\u00e9thode de r\u00e9duction propos\u00e9e par Wang et Liu. [167] Un rendement modeste de 51% est obtenu pour le produit 227. En revisitant les conditions de cette r\u00e9duction, nous avons not\u00e9 que celle-ci avait \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e dans un milieu dix fois trop dilu\u00e9. Cette erreur humaine est probablement la source du rendement peu \u00e9lev\u00e9 obtenu.



Sch\u00e9ma 6.5 : Synth\u00e8se du *N'*-isopropylcarbazate de *tert*-butyle (227) par condensation puis r\u00e9duction

Un second modèle de carbazate *N'*-substitué a été préparé à partir de la phénylhydrazine en s'inspirant d'une procédure employée par Mojtahedi pour la préparation du produit **229**. [168] En n'utilisant qu'un équivalent de dicarbonate et en laissant réagir 25 minutes, il obtenait 88% de rendement. Nous avons obtenu un résultat comparable en moins de 10 minutes en utilisant plutôt 1,43 éq. de dicarbonate **225** (Schéma 6.6). Seule une faible quantité du produit disubstitué a été détecté par CPG-SM.

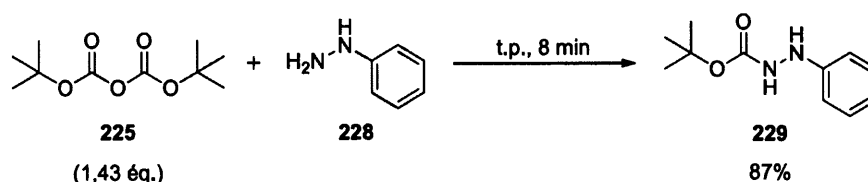


Schéma 6.6 : Synthèse du *N'*-phénylcarbazate de *tert*-butyle (**229**)

Nous avons aussi voulu préparer un carbazate présentant une portion *O*-alkyle différente. Le dicarbazate de diéthyle (**231**) et le carbazate d'éthyle (**233**) ont donc été synthétisés. En 2006, Wang a préparé le composé **231** via la procédure présentée au Schéma 6.7. [169] Au terme de la réaction, Wang obtenait un solide qui était filtré et lavé avec de l'eau puis de l'éthanol pour obtenir 52% de rendement. Lorsque nous avons effectué cette expérience, nous avons constaté que le lavage à l'éthanol, même très froid, occasionnait une forte perte de produit dans le filtrat. Nous avons donc opté pour une recristallisation du produit dans l'eau, ce qui nous a permis d'obtenir un rendement de 79%, supérieur à ce qui est rapporté dans la littérature.

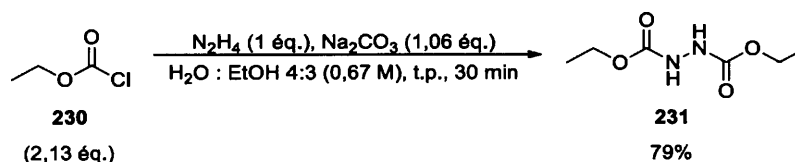


Schéma 6.7 : Synthèse du dicarbazate de diéthyle (**231**)

Le carbazate d'éthyle (**233**) a quant à lui été préparé via une procédure employée par Xu dans une publication de 2013 (Schéma 6.8). [170] Le rendement obtenu dans le cadre du présent projet (66%) est inférieur à celui obtenu par les auteurs (87%).

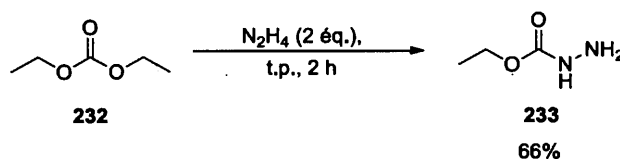


Schéma 6.8 : Synthèse du carbazate d'éthyle (**233**)

Afin d'évaluer si notre méthode de couplage avec un carbazate pouvait être forcée à la position *N'*, nous avons voulu préparer le composé **237**, présenté au Tableau 6.7. Pour ce faire nous avons utilisé l'une des rares méthodes qui ne procède pas via une réaction de couplage. La stratégie empruntée dans le présent projet, présentée au Schéma 6.9 et au Tableau 6.7, correspond à celle proposée par Boeckman en 2001. [171] Le benzaldéhyde (**234**) est utilisé comme groupement protecteur afin de bloquer le NH_2 de la phénylhydrazine (**228**) en formant une hydrazone **235** (84%). L'addition du chloroformate s'effectue ensuite sur le NH (66%). Une hydrolyse permet de cliver l'hydrazone **236** pour retirer le groupement protecteur. Cette dernière étape, effectuée dans les mêmes conditions que Boeckman (entrée 1, Tableau 6.7), n'a toutefois pas permis la formation du produit **237**. Une augmentation du temps de réaction, de la température et de la quantité d'acide (entrées 2 et 3) ne sont pas parvenues du tout à transformer l'hydrazone **236**. Des essais avec une solution aqueuse d'acétique acétique (entrées 4 et 5) ont donné le même résultat. Étant à la fin du projet, nous n'avons pas eu le temps d'explorer d'autres méthodes. Nous envisageons toutefois d'effectuer ce clivage par hydrogénation catalytique pour obtenir le composé **237**.

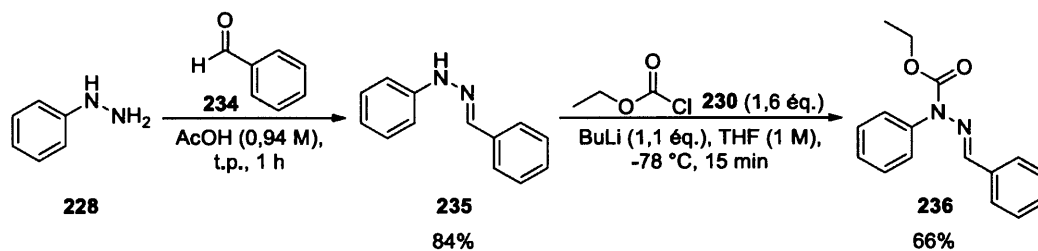
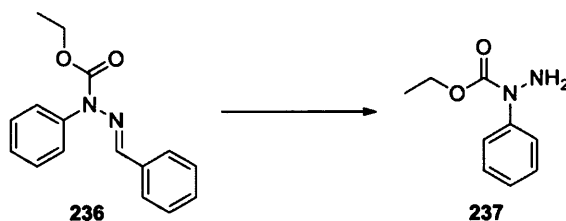


Schéma 6.9 : Synthèse du composé 236 à partir de la phénylhydrazine (228)

Tableau 6.7
R\u00e9sultats de l'hydrolyse acide de l'hydrazone 236 dans diff\u00e9rentes conditions



Entr\u00e9e	Conditions	Temp\u00e9rature (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	HCl 10% aq. : EtOH 1 : 2 (0,2 M)	40	6	0
2	HCl 10% aq. : EtOH 1 : 2 (0,2 M)	70	21	0
3	HCl 20% aq. : EtOH 1 : 2 (0,2 M)	Reflux	4	0
4	AcOH : H ₂ O 1 : 3 (0,2 M)	Reflux	3,5	0
5	AcOH : H ₂ O 1 : 3 (0,2 M)	t.p.	14 jours	0

Une certaine quantit\u00e9 de l'hydrazone 236 a plut\u00f4t \u00e9t\u00e9 soumis \u00e0 une r\u00e9duction en utilisant la m\u00eame m\u00e9thode que pr\u00e9c\u00e9demment (voir sch\u00e9ma 6.5). [167] Le carbamate 238 fut obtenu avec un excellent rendement (Sch\u00e9ma 6.10).

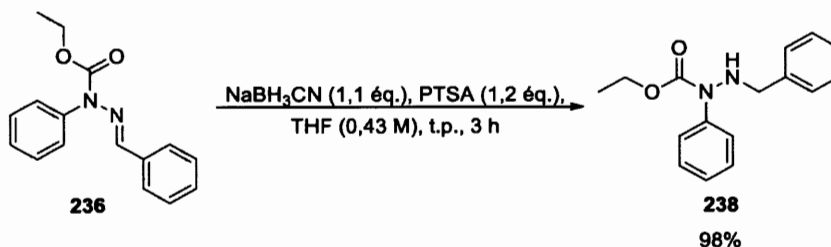


Schéma 6.10 : Synthèse du carbazate **238** par réduction de l'hydrazone **236**

La méthode de Wu pour la préparation de *N'*-alkylhydrazides a été employée pour synthétiser l'hydrazide **239** (Schéma 6.11). [172] Lors d'un premier essai, l'hydrazone intermédiaire a été purifiée avant de procéder à la réduction. Un rendement de 32% sur deux étapes a alors été obtenu. Un deuxième essai, où le brut de la première étape a directement été utilisé pour la seconde étape de réaction a fourni un résultat légèrement supérieur de 40%.

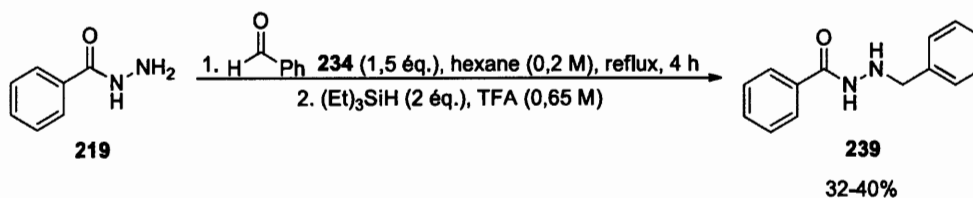
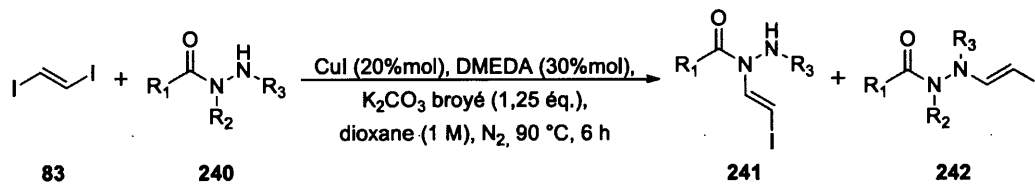


Schéma 6.11 : Synthèse du *N'*-benzylbenzhydrazide (**239**) par condensation et réduction selon la méthode de Wu

6.4 Application de la réaction de couplage à différents carbazates et hydrazides

Maintenant que nous avons en main plusieurs modèles de carbazates et d'hydrazides, la prochaine étape consistait à vérifier l'étendue de notre méthode optimisée en l'appliquant à ces différents composés. Faute de temps, les modèles préparés n'ont toutefois pas tous été testés. Les réactions, toujours avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**), ont été effectuées à 90 °C avec un temps de réaction de 6 h. Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 6.8.

Tableau 6.8
 Résultats du couplage C-N du (*E*)-1,2-diiodoéthène (83) avec plusieurs modèles de carbazates ou hydrazides 240 dans les conditions optimisées

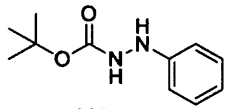
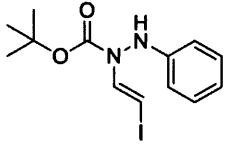
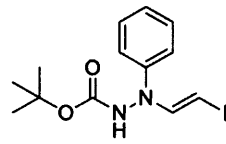
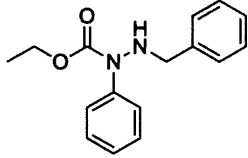
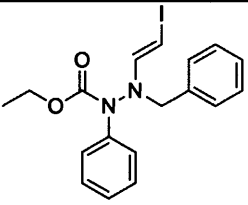
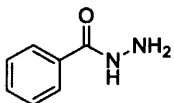
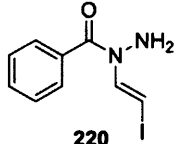
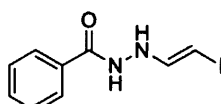


R₁ = O-alkyle, Ph

R₂ = H, Ph

R₃ = H, Bn, Ph, CO₂R

Entrée	Substrat	Produits Rendement isolé (%)
1 ^a		 222 70%
2 ^b		 243 69%
3		 244 21% 245 traces
4		 246 32% 247 2%

Entrée	Substrat	Produits	
		Rendement isolé (%)	
5	 229	 248	ou  249
		16%	
6	 238	 250	
		0%	
7	 219	 220 7%	 221 0%

^a 10% du produit de double couplage est isolé

^b 9% du produit de double couplage est isolé

Les deux dicarbazates testés (entrées 1 et 2), **195** et **231**, ont mené à des rendements fortement similaires pour les produits de couplage **222** et **243** (69-70%). Notons qu'ils ont aussi mené à la formation des produits de double addition avec 9-10%. Les carbazates non substitués (R-NH-NH₂) (entrées 3 et 4) ont mené à des rendements beaucoup plus faibles (19-32%). Bien que le produit du couplage sur la position *N'* soit observé (traces et 2%), le produit du couplage sur la position *N* est favorisé dans les deux cas. Cette sélectivité correspond d'ailleurs à ce que l'on retrouve dans la littérature pour les couplages impliquant des carbazates effectués autant avec des halogénures aromatiques que vinyliques (voir Section 5.2.1). Les deux régioisomères sont facilement différenciables en RMN ¹H puisque le composé d'amination (ex. **245**

ou **247**) présente deux signaux NH distincts alors que le composé d'amidation (ex. **244** ou **246**) présente un seul signal NH₂. En plus d'offrir de moins bons rendements, les produits de couplages aux entrées 3 et 4 sont peu stables comparativement aux produits de couplage sur les dicarbazates correspondants (entrées 1 et 2). En effet, une dégradation des produits **244** et **246**, conservés au réfrigérateur, a été notée après moins de 3 mois. Fait intéressant, cette dégradation n'a toutefois pas été observée chez le produit **247** issu du couplage à la position *N'*.

Un seul produit de couplage a été isolé lors de la réaction avec le carbazate **229** substitué en *N'* (16%) (entrée 5). Malgré une analyse complète du produit, nous ne sommes pas parvenus à identifier de quel régioisomère, **248** ou **249**, il s'agissait. Les deux composés présentent chacun un signal NH mobile ce qui rend difficile l'identification. Le clivage du lien N-N, par hydrogénation catalytique ou réduction radicalaire, suivi de l'analyse des fragments obtenus fut envisagé afin de pouvoir identifier le composé. Malheureusement, nous avons manqué de temps pour effectuer cette réaction. La tentative de couplage sur le carbazate **238** (entrée 6) où une seule position de couplage, soit la *N'*, est disponible n'a mené à la formation d'aucun produit après les 6 heures de réactions.

Notre exploration des couplages avec des hydrazides s'est, pour l'instant, limitée à la réaction avec le benzhydrazide (**219**). Seul le produit de couplage en position *N* (**221**) a été isolé, avec un très faible rendement (7%), suite à la réaction. La structure de ce produit a été confirmée par la présence d'un signal NH₂ en RMN ¹H. Ce résultat est contraire à la tendance observée dans la littérature concernant les couplages entre un hydrazide et un halogénure d'aryle (voir Section 5.2.2) pour lesquels le produit d'amination était généralement formé. Notons toutefois qu'aucun résultat concernant ce couplage avec un halogénure vinylique n'a encore été publié.

À la vue des résultats obtenus jusqu'à présent, la β -iodovinylation de carbazates et d'hydrazides semble s'additionner préférentiellement en *N* dans tous les cas (entrées 3, 4 et 7). Cette sélectivité est à l'opposé de ce qui était désiré dans l'objectif de départ.

De plus, excepté pour les dicarbazates (entrées 1 et 2), les rendements obtenus sont plutôt faibles.

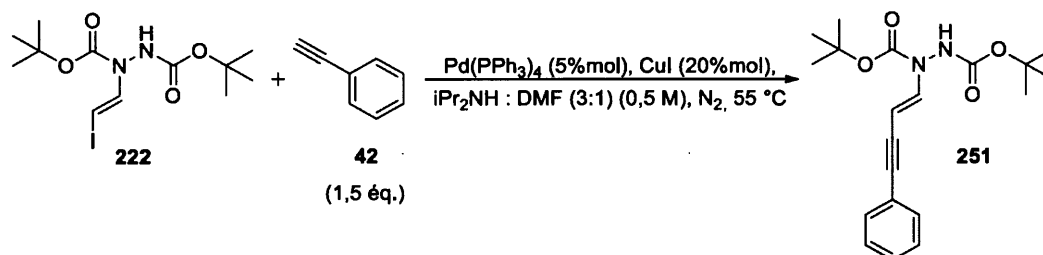
6.5 Fonctionnalisation du *N*-((*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyl (**222**)

Dans le but de montrer l'intérêt synthétique et la polyvalence de composés *N*-(β -iodoène)carbazates, la dernière étape de ce projet consistait à fonctionnaliser notre produit de couplage modèle **222**. Cette fonctionnalisation a été effectuée via une variété de réactions de couplage croisé.

6.5.1 Couplages catalysés par le palladium

Dans un premier temps, nous avons exploré divers couplages catalysés par le palladium pour la formation de nouveaux liens C-C. La première réaction testée fut le couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène (**42**). Les conditions utilisées sont présentées dans le Tableau 6.9. [173] Lors des deux essais, la réaction, plutôt rapide, était complète dès le premier suivi (2 et 3 h). Lors du premier essai (entrée 1), un rendement de 74% de produit pur a été obtenu suite à la purification par chromatographie sur colonne. Une portion du produit final contaminée par une impureté a cependant aussi été récupéré séparément. Lors du second essai (entrée 2), le produit a pu être entièrement isolé pour offrir, cette fois, 82% de rendement.

Tableau 6.9
 Résultats du couplage de Sonogashira sur le *N*-(β-iodoène)carbazate **222**

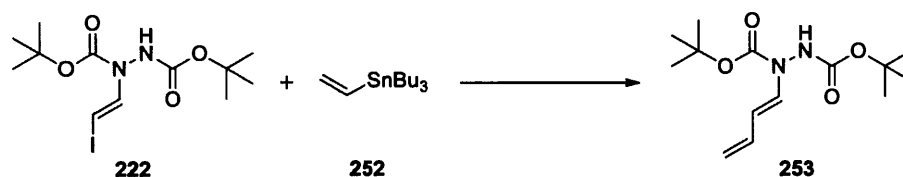


Entrée	Temps (h)	Rendement (%)
1	3	74
2	2	82

Nous avons ensuite entrepris d'effectuer un couplage de Stille avec le tributylstannane **252**. Lors de la purification du premier essai (entrée 1, Tableau 6.10), effectuée par chromatographie sur colonne, une impureté a migré conjointement au produit de couplage, d'où l'indication d'un rendement de <45%. La formation de **222** dans le DMF n'étant pas efficace, nous nous sommes demandé si la réaction de ce produit dans ce même solvant ne serait pas aussi affectée. Un deuxième essai a donc été fait en ne modifiant que le solvant de réaction (entrée 2). Au premier suivi, après 3,5h, nous avons noté que la réaction était déjà complète. La même situation s'est produite lors de la purification : l'impureté inconnue, toujours présente, n'a pas pu être séparée du produit de couplage. Un rendement presque identique au premier essai a été obtenu (<47%). Dans l'optique d'améliorer ce rendement et d'éliminer cette impureté nous avons testé de nouvelles procédures pour le Stille. Dans les conditions de l'entrée 3, la réaction, même effectuée à température ambiante, est complète en 1 h de réaction seulement (n'a été arrêtée qu'après 2 h). Cela traduit bien la réactivité du composé **222**. L'impureté nous causant problème était cependant toujours présente et un résultat similaire a été obtenu (<43%). Les dernières conditions testées, à l'entrée 4, n'ont toujours pas permis d'éliminer cette fameuse impureté. Une chromatographie sur une colonne plus longue en utilisant une élution très lente, nous a toutefois permis

d'isoler de façon pur 37% du produit de couplage **253**. Une portion de ce dernier a aussi été récupérée en mélange impur.

Tableau 6.10
Résultats du couplage de Stille sur le *N*-(β -iodoène)carbazate **222** dans diverses conditions

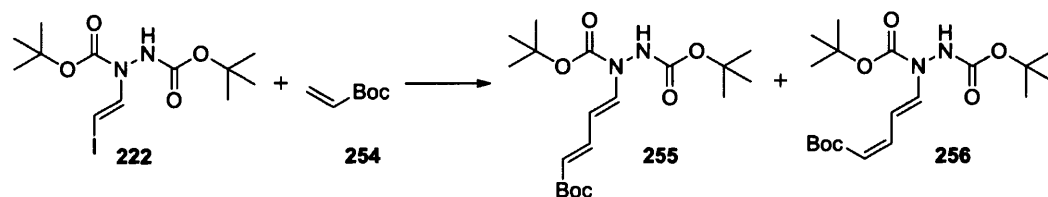


Entrée	Conditions	Rendement (%)	Référence
1	252 (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (10%mol), Cul (10%mol), KF (2,4 éq.), DMF (0,5 M), N ₂ , 55 °C, 24 h	<45	[174]
2	252 (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (10%mol), Cul (10%mol), KF (2,4 éq.), dioxane (0,5 M), N ₂ , 55 °C, 3,5 h	<47	[174]
3	252 (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (10%mol), CuCl (2 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.), THF (1 M), N ₂ , t.p., 2 h	<43	[175]
4	252 (1,5 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (5%mol), LiCl (2,6 éq.), DMF (0,1 M), N ₂ , 80 °C, 2 h	37	[176]

Nous nous sommes aussi intéressés au couplage de Heck avec l'acrylate de *tert*-butyle (**254**). Les résultats de ces essais sont présentés au Tableau 6.11. Lors de notre premier essai (entrée 1), nous avons noté que le liaison double de la portion acrylate du produit de couplage **255** s'isomérisait en milieu acide (forme **256**). Nous avons donc modifié la procédure en éliminant le lavage acide lors de l'extraction et en traitant la colonne chromatographique à la triéthylamine avant purification (entrée 2). Cela nous a permis de passer de 18% de rendement avec une sélectivité **255/256** de 3,9 : 1 à 27% avec une sélectivité de 5,7 : 1. Ces faibles résultats nous ont poussé à

explorer d'autres procédures de couplage. Les conditions utilisées par le groupe de Gouault (entrée 3), n'ont tout simplement pas fonctionné avec notre composé **222** qui a été consommé, mais qui n'a pas mené au produit de couplage désiré (**255**). Un dernier essai dans les conditions présentées à l'entrée 4 du Tableau 6.11, nous a permis d'améliorer notre rendement en obtenant 42% avec une sélectivité **255/256** de 13 : 1.

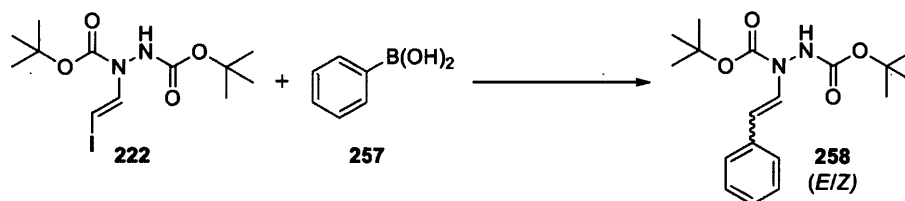
Tableau 6.11
Résultats du couplage de Heck sur le *N*-(β -iodoène)carbazate **222** dans diverses conditions



Entrée	Conditions	Rendement (%)	Sélectivité 255/256	Référence
1	254 (3 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (5%mol), Et ₃ N (3 éq.), MeCN (1 M), N ₂ , 55 °C, 1,75-4 h	18	3,9 : 1	[177]
2		27	5,7 : 1	
3	254 (2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (10%mol), Et ₃ N (2 éq.), DMF (0,2 M), N ₂ , 110 °C, 1 h	0	0	[178]
4	254 (2 éq.), Pd(OAc) ₂ (10%mol), PPh ₃ (20%mol), Ag ₂ CO ₃ (2 éq.) KCl (2 éq.), THF (0,03 M), N ₂ , reflux, 12 h	42	15,4 : 1	[179]

Pour ce qui est du couplage de Suzuki avec l'acide phénylboronique (**257**), dont les résultats sont présentés dans le Tableau 6.12, celui-ci s'est montré infructueux. Les deux essais effectués ont mené à un mélange des isomères *cis* et *trans* qui n'ont pas pu être entièrement purifiés, d'où l'indication des rendements de <28%.

Tableau 6.12
 Résultats du couplage de Suzuki sur le *N*-(β-iodoène)carbazate **222** dans diverses conditions



Entrée	Conditions	Rendement (%)	Référence
1	257 (2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (5%mol), K ₂ CO ₃ (3 éq.), DME : H ₂ O (4 :1) (0,1 M), N ₂ , 55 °C, 23 h	<28 ^a	[180]
2	257 (1,5 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (6%mol), K ₃ PO ₄ (2 éq.), Dioxane : H ₂ O (9 :1) (0,67 M), N ₂ , 80 °C, 2 h	<28 ^a	[181]

^a Faible présence d'une impureté dans le produit isolé

Dans le but d'éviter la formation de cette impureté impossible à séparer de **258** et d'obtenir un produit pur avec un meilleur rendement que ce que permet le couplage de Suzuki, nous nous sommes tournés vers une autre méthode. L'ajout d'un phényle sur le *N*-(β-iodoène)carbazates **222** peut aussi s'effectuer via un couplage avec le triphénylbismuth (**259**) (Schéma 6.12). Les conditions utilisées pour cette réaction sont celles développés par le groupe de Rao. [182] Le premier essai effectué, nous a permis d'obtenir 33% du produit de couplage **258**. Pour une raison inconnue, notre deuxième essai a plutôt mené à un rendement beaucoup plus faible (9%).

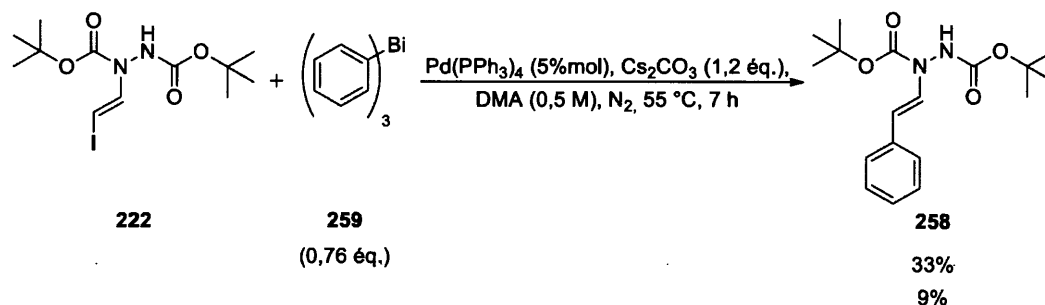
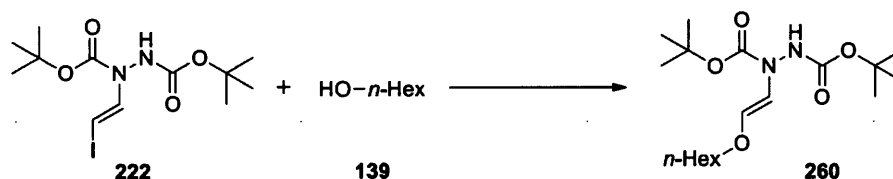


Schéma 6.12 : Couplage du *N*-(β -iodoène)carbazate **222** avec le triphénylbismuth (**259**) catalysé par le palladium

6.5.2 Couplages catalysés par le cuivre

Certaines réactions catalysées par le cuivre ont aussi été testées pour la formation de liens C-hétéroatome. En lien avec l'outil de synthèse développé par notre groupe, nous avons d'abord exploré le couplage C-O. Les deux essais effectués avec l'hexanol (**139**) n'ont pas mené à la formation du produit de couplage **260** (Tableau 6.13). Les conditions optimisées dans le présent projet pour le couplage C-N ayant mené à la formation du composé **222** ont d'abord été testées (entrée 1). Cela permettait par la même occasion de vérifier si un processus de couplages C-N et C-O monotope était envisageable. Ces conditions ne se sont toutefois pas avérées efficace puisqu'après 48 h de réaction seul une faible transformation du composé de départ **222** s'était effectuée et le composé **260** ne s'était pas formé. Des conditions développées par notre groupe ont ensuite été testées (entrée 2). [21] Contrairement au premier essai, le produit **222** a ici été consommé dans les 12 premières heures de réaction. Cependant, le produit de couplage **260** n'a pas été détecté par analyses CPG-SM et RMN ^1H du produit brut.

Tableau 6.13
 Résultats du couplage C-O catalysé par le cuivre sur le *N*-(β-iodoène)carbazate **222**
 dans diverses conditions



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	139 (1,05 éq.), CuI (20%mol), DMEDA (30%mol), K ₂ CO ₃ broyé (1,31 éq.), dioxane (1 M), N ₂ , 55 °C, 48 h	0
2	139 (2 éq.), CuI (30%mol), DMEDA (45%mol), Cs ₂ CO ₃ (4 éq.), toluène (2 M), N ₂ , 55 °C, 12 h	0

Un couplage C-N a aussi été testé avec la 2-pyrrolidinone (**66**) (Schéma 6.13) dans les même conditions que l'entrée 2 du couplage C-O. [21] Un premier suivi effectué seulement après 12 h indique que la réaction est complète. Un bon rendement de 85% du produit **261** est obtenu.

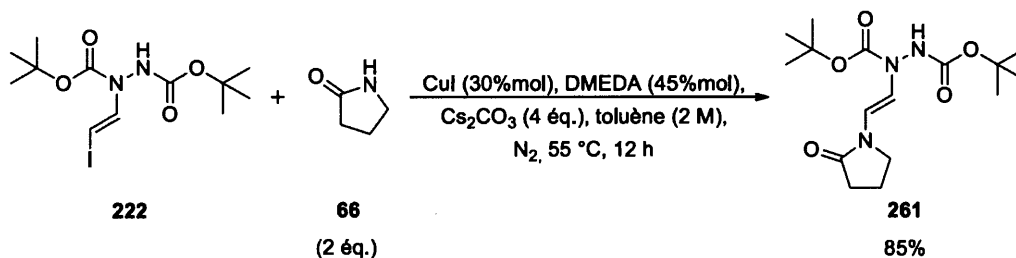
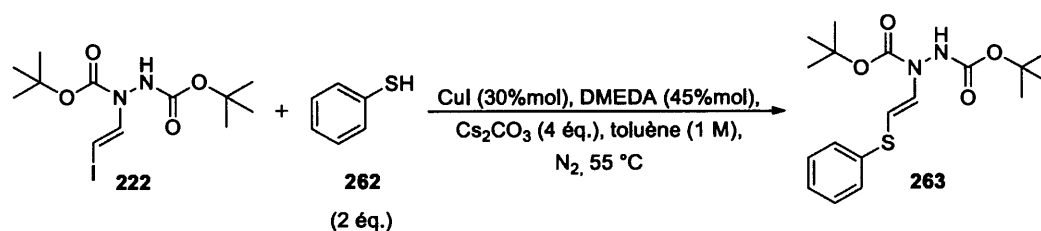


Schéma 6.13 : Couplage C-N catalysé par le cuivre entre le *N*-(β-iodoène)carbazate **222** et la 2-pyrrolidinone (**66**)

La dernière fonctionnalisation effectuée correspond à un couplage C-S catalysé par le cuivre avec le thiophénol (**262**). Les conditions développées par notre groupe ont encore ici été utilisées. [21] Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 6.14. Un premier essai (entrée 1) a fourni un rendement de 60% du produit **263**, mais la réaction n'était pas complète après 20 h. 38% du substrat de départ a d'ailleurs pu être

recupéré. Le principal produit secondaire formé correspond au disulfure **264** (Figure 6.12) généré via un homocouplage oxydatif du thiophénol (**262**). Nous avons pu calculer que 21% du produit **262** avait été consommé par cette réaction secondaire. Même s'il reste suffisamment de thiophénol en excès, cela a pu nuire à la réaction de couplage désiré puisque cette réaction secondaire séquestre une partie du catalyseur de cuivre. Un deuxième essai a permis d'obtenir une nette amélioration avec 84% de rendement (entrée 2). La réaction, arrêtée après 5 h, n'était pas tout à fait complète (8% de **222** récupéré) bien que beaucoup plus avancée que lors du premier essai. Notez que cette fois seul 8% du thiophénol (**262**) a été consommé par la réaction d'homocouplage oxydatif. Nous soupçonnons que l'ordre d'ajout des réactifs ait un impact sur le taux de produit secondaire **264** formé. En effet, la seule différence au niveau de la procédure entre les essais 1 et 2 est que lors du second essai (entrée 2, Tableau 6.14), le thiophénol a été ajouté au mélange réactionnel en tout dernier.

Tableau 6.14
Couplage C-S catalysé par le cuivre entre le *N*-(β -iodoène)carbazate **222** et le thiophénol (**262**)



Entrée	Temps (h)	Rendement (%)	Récupération 222 (%)
1	20	60	38
2	5	84	8

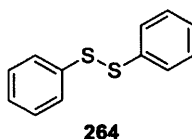


Figure 6.12 : Disulfure de diphényl (**264**) issue de l'homocouplage oxydatif du thiophénol (**262**)

La fonctionnalisation a permis de montrer que le *N*-(β -iodoène)carbazate modèle (222) était assez réactif vis-à-vis des différentes réactions de couplage effectuées. Les réactions sont généralement complètes en moins de 12 h à des températures chauffées peu élevées (55 °C). Les couplages catalysés par le palladium ont offert des rendements modestes excepté pour le Sonogashira qui a bien fonctionné avec 82% de rendement. Les couplages au cuivre ont quant à eux mené à de très bons rendements (84-85%) sauf pour le C-O qui n'a simplement pas fonctionné.

6.6 Conclusion Partie 2

Les premiers exemples intermoléculaires de couplage catalysés par un métal de transition entre un dihalogénure vinylique et un carbazate ou un hydrazide ont pu être rapportés dans cette section du présent projet. L'optimisation de la réaction entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène et le dicarbazate de di-*tert*-butyle nous a entre autres fait prendre conscience que la taille et l'uniformité des particules de base inorganique ont un impact particulièrement important sur la réaction de couplage.

La réaction avec des dicarbazates a offert de bons rendements (69-70%) alors que des résultats faibles ont été obtenus pour les couplage avec les autres dérivés de carbazates testés jusqu'à présent (0-34%). Le couplage sur la position *N* est fortement favorisé pour ces composés. L'essai avec le benzhydrazide qui a mené à un faible rendement (7%) a lui aussi favorisé la réaction sur la position *N*. Les produits de couplages présentant un NH₂ terminal se sont avérés être instables même lorsqu'ils sont conservés au froid.

La fonctionnalisation d'un composé *N*-(β -iodoène)carbazate a démontré que l'iode vinylique de ces molécules pouvait aisément être substitué par une variété de groupements fonctionnels via des réactions de couplage catalysées par des métaux de transition avec des rendements modestes à très bons (33-85%).

CHAPITRE VII

CONCLUSION GLOBALE ET PERSPECTIVES FUTURES

Il y a plusieurs années, notre groupe de recherche a développé un outil de synthèse menant, entre autres, à la préparation de précurseurs d'acides aminés non-naturels. La méthode proposée utilise la chimie du cuivre pour effectuer deux couplages successifs, C-N puis C-O, suivis d'un réarrangement de Claisen. Le projet présenté dans cet ouvrage a permis d'étudier deux aspects de cet outil de synthèse : l'ordre de la séquence réactionnelle et l'application de la première étape (C-N) à de nouvelles familles de composés azotés.

Lors de la première partie de cette étude, l'inversion des couplages C-N et C-O nous a permis de préparer des β -iodovinyl éthers par couplage entre un diiodure vinylique et un alcool. Nous avons d'abord effectué une optimisation minutieuse de la réaction entre le (*E*)-1,2-diiodohept-1-ène (**134**) et le 2-phényléthanol (**142**) en testant une variété de composés pour chacun des paramètres (cuivre, base, ligand, solvant) ainsi que différents ratios entre ces composants. Ce travail s'étalant sur près de 150 essais n'a pas permis d'améliorer le couplage C-O. En effet, l'une des réactions effectuées avant et après optimisation nous a donné exactement le même rendement isolé (9% de **136**, Schéma 4.3 et Schéma 4.10). En plus d'être une réaction difficile à réaliser, nous avons noté que les produits formés suite au couplage C-O étaient sensibles. Les rendements obtenus lors de l'optimisation traduisent vraisemblablement une instabilité des produits de couplages dans le milieu réactionnel (diminution du

rendement avec des temps de réaction plus longs). Ces derniers se sont aussi avérés être sensibles à l'acidité et volatils.

L'application de la méthode optimisée au couplage entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et divers alcools n'a mené qu'à des rendements très faibles (0-40%, Schéma 4.10). La fonctionnalisation du β -iodovinyl éther **143** par un processus monotope, C-O puis C-N, a seulement permis d'obtenir un rendement comparable à celui de cette première étape effectuée seule (43% vs 40%). Nous avons aussi observé que le couplage C-O sur un diiodure vinylique peu encombré, tel que **83**, pouvait procéder à une double addition, ce qui n'avait jamais été observé pour le couplage C-N dans les études antérieures. La réaction de double couplage C-O n'a toutefois pas permis d'obtenir un meilleur résultat que le monocouplage (36% vs 40%).

Un essai de l'inversion du couplage C-O et C-N dans l'outil de synthèse fait passer le rendement sur deux étapes de 83% à 4%. L'utilisation du couplage C-O comme première étape a vraisemblablement un impact négatif sur la réaction de couplage à l'alcool et, par le fait même, sur la séquence réactionnelle. L'ordre de réaction initialement établi, C-N puis C-O, apparaît donc être le seul choix efficace pour obtenir des β -alkoxyamides via notre outil de synthèse.

La deuxième partie de cette étude avait pour but d'optimiser et d'étudier l'application de la séquence réactionnelle aux carbazates et aux hydrazides. Chacun des paramètres de la réaction du couplage C-N entre le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) et le dicarbazate de di-*tert*-butyle (**195**) ont d'abord été optimisés via, ici aussi, près de 150 essais. La réaction s'avère tout aussi efficace à 55 °C, à 90 °C ou à reflux dans le dioxane (101 °C) sur une échelle de 0,1 à 1 g de diiodure de départ (65-70%, Tableau 6.5).

Nous avons ensuite préparé une variété de carbazates et d'hydrazides modèles avec des rendements modestes à excellents en utilisant des méthodes variées retrouvées dans la littérature. Nous avons utilisé certains de ces modèles pour vérifier la portée

de notre méthode optimisée pour le couplage C-N avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**83**) (Tableau 6.8). Les dicarbazates ont offert de bons rendements (69-70%) alors que les carbazates non substitués ou substitués en *N'* n'ont offert que de faibles rendements (16-34%). L'essai avec le benzhydrazide a lui aussi mené à un faible rendement de 7%. Les résultats obtenus jusqu'à présent ont montré que la β -iodovinylation autant sur des carbazates que sur des hydrazides est favorisée à la position *N*.

Enfin, nous avons exploré la fonctionnalisation du *N*-(β -iodoène)carbazate modèle **222**. Ce dernier a fait preuve d'une réactivité élevée vis-à-vis des réactions de couplages catalysés par des métaux de transition. Les processus catalysés par le palladium ont permis d'introduire une variété de groupements carbonés avec des rendements modestes à bons (33-82%). Les couplages C-S et C-N catalysés par le cuivre ont permis de former des composés insaturés doublement substitués par des hétéroatomes avec de bons rendements de 84% et 85%. Les quelques tests effectués pour le couplage C-O, deuxième étape de notre outil de synthèse, n'ont toutefois pas fonctionnés.

Nous n'avons évidemment pas pu tout couvrir lors de la seconde partie de ce projet et certaines perspectives demeurent à explorer. Tout d'abord, une plus grande variété et une plus grande quantité de substrats, notamment plus d'hydrazides, devraient être testées avec la méthode optimisée. Nous avons déjà envisagé l'utilisation d'un carbazate portant un motif $\text{NH}_2\text{NRCO}_2\text{R}$, mais nous n'avons pas pu compléter la synthèse de ce dernier. Un dihydrazide serait aussi un composé intéressant à tester afin de comparer son efficacité avec les dicarbazates. L'utilisation d'un ligand différent ou de conditions sans ligand pour le couplage avec un carbazate non substitué pourrait permettre de vérifier s'il est possible d'influencer la régiosélectivité de la réaction de couplage. De plus, il est évident que la structure exacte du produit de couplage issu de la réaction avec le carbazate substitué en *N'* **229** devrait être déterminée. La méthode envisagée était d'effectuer le clivage du lien N-N et d'analyser les produits obtenus.

Les couplages intermoléculaires entre des dihalogénures vinyliques et des carbazates ou hydrazides n'ayant jamais été rapporté jusqu'à ce jour, nous trouvons important d'effectuer aussi un essai par catalyse au palladium pour l'un des carbazates testés. En dernier lieu, afin de continuer la séquence réactionnelle, nous devrions trouver des conditions fonctionnelles pour effectuer un couplage C-O sur un *N*-(β -iodoène)carbazate.

CHAPITRE VIII

PARTIE EXPÉRIMENTALE

8.1 Remarques générales

Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez Sigma-Aldrich ou VWR et ont été utilisés sans purification. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques d'aluminium recouvertes de 200 μm de gel de silice de la compagnie Silicycle et contenant le révélateur F-254. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, iode solide, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA).

Les purifications par chromatographies éclair sur colonne ont été réalisées avec de la silice Silicycle 230-400 mesh (40-63 microns) et l'élution a été effectuée avec des solvants préalablement distillés. Certains des produits formés sont sensibles et peuvent se dégrader au contact des sites acides de la silice. Dans ces cas, la colonne a été prétraitée à la triéthylamine (Et_3N) afin de neutraliser ces sites acides. Le traitement consiste à faire une suspension de la silice dans une solution de Et_3N 1% dans l'hexane. Après préparation de la colonne, cette dernière est lavée avec l'éluant le plus polaire qui sera utilisé pour l'élution, afin d'évacuer la triéthylamine restante. Lors de la purification de réactions contenant des résidus d'organoétain, le mélange a plutôt été élué à travers une phase stationnaire composée de 10% massique de carbonate de potassium anhydre et de silice. La basicité de l'additif K_2CO_3 permet une meilleure séparation entre les produits organiques et les composés d'étain, qui

migrent avec le front de solvant (hydrure d'organoétain) ou restent piégés dans la phase stationnaire (halogénures ou oxyde d'organoétain). [183]

Tous les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués avec un appareil Varian de 200 MHz. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm (δ) par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des spectres RMN ^1H a été décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), td (triplet de doublet), q (quadruplet), quint. (quintuplet), sx (sextuplet), sp (septuplet) et m (multiplet). Lorsque deux signaux sont superposés en raison d'un déplacement similaire ou d'un dédoublement dû à la présence de deux atropisomères distincts, les abréviations suivantes ont aussi été utilisées : 2 s (deux singulets), 2 t (deux triplets) et 2 q (deux quadruplets).

Les spectres infrarouges (IR) des liquides et des solides ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre FTIR Thermo Scientific Nicolet is10. Les liquides et les solides étaient déposés directement sur la pointe de diamant de l'appareil. Les bandes d'absorption ont été rapportées en cm^{-1} . L'intensité des signaux en IR a été décrite par les abréviations suivantes : i (intense), m (moyen) et f (faible).

Les chromatographies en phase gazeuse couplées à un spectromètre de masse à basse résolution (CPG-SM) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 6890N avec détecteur de masse à impact électronique. Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur deux appareils et avec différentes techniques d'ionisation. L'appareil #1, de marque Agilent Technologies, utilise un système de chromatographie liquide à haute pression 1200 (CLHP) couplé à un détecteur Q-TOF 6210 et utilisant l'ionisation par électronébuliseur (ESI). L'appareil #2 est un spectromètre de masse TOF d'Agilent Technologies utilisant l'ionisation par électronébuliseur ou l'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI). La différence entre la masse calculée et la masse trouvée est indiquée comme déviation et elle s'exprime en ppm.

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Electrothermal IA9100 et sont rapportés sans correction.

8.2 Modes opératoires

(*E*)-1,2-Diiodoéthène (**83**)



Peser un excédent d'alumine (Al_2O_3) et placer celle-ci dans une étuve à 200 °C durant une nuit entière afin de l'activer. Dans un ballon de 1 L, placer 30,5361 g de I_2 (120,3 mmol), 42,9377 g d'alumine activée (421,1 mmol) et 500 mL d'hexanes. Agiter la solution à température ambiante. Appliquer un bullage d'acétylène gazeux à la solution durant 15 min, puis laisser agiter 1 h. Appliquer un second bullage d'acétylène gazeux à la solution durant 15 min, puis laisser agiter 1 h. Appliquer un troisième et dernier bullage d'acétylène gazeux à la solution durant 15 min. Bien sceller le montage et laisser agiter jusqu'au lendemain. Effectuer cette séquence de trois bullages une fois par jour durant trois jours consécutifs. Au terme de la dernière nuit d'agitation (4^e jour), filtrer le mélange réactionnel par gravité en rinçant avec de l'hexane. Concentrer sous vide. Transférer dans une ampoule à extraction avec 100 mL d'hexanes et 25 mL d'AcOEt. Effectuer deux lavages avec 75 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturée. Sécher la phase organique sur MgSO_4 , filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant. On obtient 17,6723 g du produit **83** pur.

52% (17,6723 g)

Solide blanc

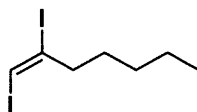
Point de fusion : 70,5-72,0 °C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 7,09 (2H, s, ICHCHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 80,1 (ICHCHI)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3056 (f, C-H alcéniques), 1594 (f, C=C alcène)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [21]

(E)-1,2-Diiodohept-1-ène (134)

Dans un ballon de 50 mL, placer 1,4700 g d'hept-1-yne (15,29 mmol) dans 19,1 mL d'acétonitrile distillé. Ajouter 5,8167 g de I₂ (22,92 mmol) et 0,1456 g de CuI (0,765 mmol). Surmonter le ballon d'un condenseur puis agiter à reflux durant 5 h. Ramener à température ambiante et ajouter 25 mL d'une solution de thiosulfate de sodium (Na₂S₂O₃) saturée. Laisser agiter durant une nuit entière. Transférer dans une ampoule à extraction. Ajouter 60 mL d'hexanes et 20 mL d'éther diéthylique (Et₂O) puis extraire. Laver la phase organique avec 50 mL additionnels de Na₂S₂O₃ saturée puis avec 80 mL d'une solution de NaCl saturée. Sécher la phase organique sur CaCl₂, filtrer par gravité et concentrer sous vide. On obtient 5,2853 g du produit **134** sans purification supplémentaire.

99% (5,2853 g)

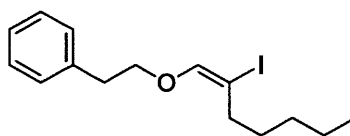
Huile jaune

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 0,92 (3H, t, J = 6,8, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1,23-1,45 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1,48-1,63 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2,50 (2H, t, J = 7,3, CH=C-CH₂), 6,80 (1H, s, CH=C-CH₂)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 14,1 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 22,6 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 27,9 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 30,4 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 44,7 (CH₂-C=CH), 79,1 (CH₂-C=CH), 104,6 (CH₂-C=CH)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3057 (m, C-H alcénique), 2980, 2937 et 2899 (m-f, C-H aliphatiques), 1713 (i, C=C alcène), 1255 (i), 1183 (i), 1016 (i)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [184]

(E)-2-((2-iodohept-1-én-1-yl)oxy)éthyl)benzène (144)

Dans un tube vissable, placer 0,2019 g du produit **134** (0,557 mmol), 0,0825 mL de phényléthanol **142** (0,0842 g, 0,689 mmol), 0,0553 g de CuI (0,290 mmol), 0,050 mL de DMEDA (0,041 g, 0,465 mmol), 0,4512 g de Cs₂CO₃ (1,385 mmol) et 0,2875 mL de THF. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 48 h. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le tube à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-25%) comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine. On obtient 20,2 mg du produit **144** pur et 22,0 mg du produit **145** pur.

10% (20,2 mg)

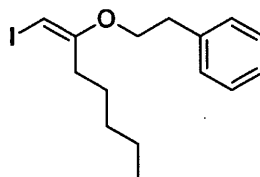
Huile incolore

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 0,92 (3H, t, J = 6,7, (CH₂)₃-CH₃), 1,20-1,52 (6H, m, (CH₂)₃-CH₃), 2,38 (2H, t, J = 7,0, CH=C-CH₂), 2,93 (2H, t, J = 7,0, O-CH₂-CH₂), 3,97 (2H, t, J = 7,0, O-CH₂-CH₂), 6,44 (1H, s, CH=C-CH₂), 7,20-7,37 (5H, m, ArH)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 14,1 (CH₂-CH₂-CH₃), 22,4 (CH₂-CH₂-CH₃), 28,4 (CH=C-CH₂-CH₂), 30,5 (CH₂-CH₂-CH₃), 33,8 (CH=C-CH₂-CH₂), 36,3 (O-CH₂-CH₂), 73,0 (O-CH₂-CH₂), 82,6 (CH=C-CH₂-CH₂), 126,5 (Ar C₄), 128,5 et 129,0 (Ar C₂ et C₃), 137,8 (Ar C₄), 149,0 (CH=C-CH₂-CH₂)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3086, 3063 et 3028 (f, C-H aromatiques et alcéniques), 2954, 2926, 2970 et 2857 (i-m, C-H aliphatiques), 1638 (m, C=C alcène), 1496 et 1454 (i-m, C=C aromatiques), 1152-1119 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée *m/z* = 345,0713 [M+H]⁺ et masse calculée pour C₁₅H₂₁IO + H = 345,071 (déviation = 0,91 ppm)

(E)-2-((1-iodohept-1-én-2-yl)oxy)éthyl)benzène (145)

On obtient 22,0 mg du produit **145** lors de la réaction de couplage décrite pour le composé **144**.

11% (22,0 mg)

Huile incolore

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,89 (3H, t, J = 6,6, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,20-1,38 (4H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,48 (2H, quint., J = 7,3, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2,40 (2H, t, J = 7,5, $\text{CH}=\text{C-CH}_2$), 2,98 (2H, t, J = 6,8, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,90 (2H, t, J = 6,8, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 4,83 (1H, s, $\text{CH}=\text{C-CH}_2$), 7,18-7,35 (5H, m, ArH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 26,5 ($\text{CH}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 31,2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 35,1 ($\text{CH}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 35,4 ($\text{CH}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 43,8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 68,3 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 126,5 (Ar C4), 128,4 et 128,9 (Ar C2 et C3), 138,2 (Ar C1), 162,0 ($\text{CH}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$)

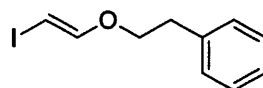
IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3091, 3063 et 3028 (f, C-H aromatiques et alcéniques), 2954, 2926, 2869 et 2855 (i-m, C-H aliphatiques), 1604 (i, C=C alcène), 1465 et 1454 (f, C=C aromatiques), 1152 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 345,0706$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IO} + \text{H} = 345,071$ (déviation = 1,11 ppm)

Procédure générale pour la préparation des β -iodovinyléthers **136**, **143** et **152** à **163** par couplage au cuivre :

Dans un tube vissable, placer le diiodure (1,0 éq.), l'alcool (1,2 éq.), le CuI (50%mol), le DMEDA (80%mol), le Cs₂CO₃ (1,8 éq.) et l'hexane (1,5 M). Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 48 h. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le tube à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide.

(*E*)-(2-((2-Iodovinyl)oxy)éthyl)benzène (**143**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

35% (86,0 mg)

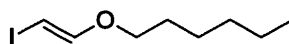
Huile incolore

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 2,99 (2H, t, J = 6,9, O-CH₂-CH₂), 3,98 (2H, t J = 6,9, O-CH₂-CH₂), 5,08 (1H, d, J = 12,7, CH=CH-O), 6,83 (1H, d, J = 12,7, CH=CH-O), 7,19-7,38 (5H, m, ArH)

RMN ¹³C, δ (ppm, acétone-d₆) : 35,1 (CH₂-CH₂-Ph), 47,8 (CH=CH-O), 69,6 (CH₂-CH₂-Ph), 126,3 (Ar C₄), 128,3 (Ar C₂), 128,9 (Ar C₃), 138,2 (Ar C₁), 154,4 (CH=CH-O),

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3086, 3064 et 3026 (f, C-H aromatiques et alcéniques), 2922 et 2871 (f, C-H aliphatiques), 1615 et 1595 (i, C=C alcène), 1495 et 1453 (f, C=C aromatiques), 1141 (i, C-O-C)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [185]

(E)-1-((2-Iodovinyl)oxy)hexane (152)

Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

28% (62,8 mg)

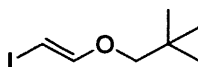
Huile incolore

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,88 (3H, t, J = 6,6, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,17-1,42 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,64 (2H, quint., J = 7,0, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,73 (2H, t, J = 6,5, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5,01 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH}=\text{CH-O}$), 6,81 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH}=\text{CH-O}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 25,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 28,9 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 31,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 47,7 ($\text{CH}=\text{CH-O}$), 69,2 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 154,6 ($\text{CH}=\text{CH-O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3091 (f, C-H alcéniques), 2951, 2928, 2868 et 2858 (i, C-H aliphatiques), 1616 et 1597 (i, C=C), 1140 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 254,01746$ $[\text{M}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO} = 254,01621$ (déviation = 4,93 ppm)

(E)-1-((2-Iodovinyl)oxy)-2,2-diméthylpropane (153)

Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

4% (8,9 mg)

Huile incolore

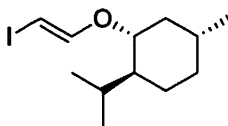
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 0,93 (9H, s, CH_3), 3,48 (2H, s, CH_2), 5,19 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 6,93 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 25,7 ($\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,2 ($\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47,1 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 78,6 ($\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155,1 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3091 (f, C-H alcéniques), 2956, 2903 et 2867 (i-m, C-H aliphatiques), 1616 et 1597 (i, C=C), 1141 (i, C-O-C)

SMHR : Non disponible, produit instable.

(E)-2-Iodo-1-((-)-menthoxy)éthène (155)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

3% (8,1 mg)

Huile incolore

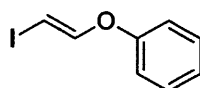
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 0,79 (3H, d, J = 7,0, CH_3 du iPr), 0,83-0,88 (1H, m, iPr-CH- CH_2 - CH_2), 0,89 (3H, d, J = 3,8, CH- CH_3), 0,92 (3H, d, J = 3,3, CH_3 du iPr), 0,95-1,00 (1H, m, iPr-CH-CH- CH_2), 1,01-1,19 (1H, m, iPr-CH- CH_2 - CH_2), 1,22-1,37 (1H, m, iPr-CH), 1,37-1,59 (1H, m, CH- CH_3), 1,59-1,75 (2H, m, iPr-CH- CH_2 - CH_2), 1,95-2,15 (3H, m, CH du iPr et iPr-CH-CH- CH_2), 2,80 (H_2O), 3,78 (1H, td, J = 4,3 et J = 10,6, CH=CH-O-CH), 5,22 (1H, d, J = 12,5, CH=CH-O-CH), 6,85 (1H, d, J = 12,5, CH=CH-O-CH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 15,8 (CH_3 du iPr), 20,0 (CH_3 du iPr), 21,4 (CH- CH_3), 23,3 (iPr-CH- CH_2 - CH_2), 25,8 (CH du iPr), 31,1 (CH- CH_3), 34,1 (iPr-CH- CH_2 - CH_2), 40,9, 47,7 et 48,4 (iPr-CH-CH- CH_2 et CH=CH-O-CH), 80,5 (CH=CH-O-CH), 154,1 (CH=CH-O-CH)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3076 (f, C-H alcéniques), 2954, 2922 et 2869 (i, C-H aliphatiques), 1613 et 1593 (m, C=C alcène), 1130 (i, C-O-C)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [94]

(*E*)-((2-Iodovinyl)oxy)benzène (**158**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

4% (8,1 mg)

Huile incolore

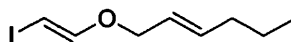
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 5,84 (1H, d, J = 12,2, $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 7,05-7,31 (3H, m, ArH *ortho* et *para*), 7,18 (1H, d, J = 12,3, $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 7,30-7,52 (2H, m, ArH *mé**t**a*)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 57,4 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 116,8 (Ar C2), 123,7 (Ar C4), 129,9 (Ar C3), 150,4 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 156,1 (Ar C1)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3210, 3070 et 3035 (f, C-H aromatiques et alcéniques), 1589 (i, C=C alcène), 1490 (i, C=C aromatiques), 1221 (i, C-O-C), 1094 (m, C-O-C)

SMHR : Non disponible, produit instable.

(*E*)-1-(((*E*)-2-Iodovinyl)oxy)hex-2-ène (**136**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

9% (20,3 mg)

Huile jaune

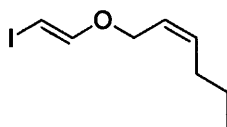
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 0,90 (3H, t, J = 7,3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,41 (2H, sx, J = 7,3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,96-2,15 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 4,30 (2H, d, J = 5,9, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 5,23 (1H, d, J = 12,7, CH=CH-O), 5,52-5,70 (1H, m, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 5,70-5,90 (1H, m, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 6,87 (1H, d, J = 12,7, CH=CH-O)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 13,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 21,9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 34,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 48,0 (CH=CH-O), 69,8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 124,8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 135,4 ($\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 154,2 (CH=CH-O)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3090 (f, C-H alcéniques), 2957, 2926 et 2870 (i, C-H aliphatiques), 1615 et 1596 (i, C=C), 1137 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 253,00815$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O} + \text{H} = 253,00838$ (déviation = 0,91 ppm)

(Z)-1-(((E)-2-Iodovinyl)oxy)hex-2-ène (159)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

17% (38,0 mg)

Huile incolore

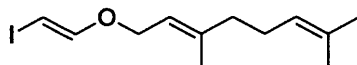
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 0,90 (3H, t, J = 7,3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,40 (2H, sx, J = 7,3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2,09 (2H, q, J = 6,9, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 4,42 (2H, d, J = 5,6, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 5,25 (1H, d, J = 12,7, CH=CH-O), 5,49-5,71 (2H, m, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}$), 6,88 (1H, d, J = 12,7, CH=CH-O)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 13,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22,3 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 29,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 47,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH-O}$), 64,8 ($\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}=\text{CH}$), 124,4 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 134,2 ($\text{O-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 154,2 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H-O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3089 et 3020 (f, C-H alcéniques), 2958, 2928 et 2870 (m, C-H aliphatiques), 1615 et 1596 (i, C=C), 1133 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 253,0078$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{IO} + \text{H} = 253,0084$ (déviation = 2,31 ppm)

(*E*)-1-(((*E*)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (**160**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

9% (24,5 mg)

Huile incolore

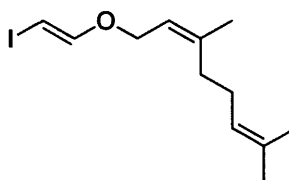
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 1,60 (3H, s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\underline{\text{C}}\text{H}_3$ *trans*), 1,67 et 1,70 (6H, deux s, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}_3$ *cis*), 2,03-2,19 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 4,37 (2H, d, J = 6,7, $\text{O-CH}_2\text{-CH}=\text{C-CH}_3$), 5,08-5,14 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 5,22 (1H, d, J = 12,7, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH-O}$), 5,36 (1H, td, J = 6,7 et J = 1,0, $\text{O-CH}_2\text{-CH}=\text{C-CH}_3$), 6,88 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H-O}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 15,6 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}=\text{C-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}_3$ *cis*), 24,9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\underline{\text{C}}\text{H}_3$ *trans*), 26,1 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 39,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 47,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH-O}$), 65,7 ($\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}=\text{C-CH}_3$), 119,3 ($\text{O-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C-CH}_3$), 123,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 131,2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 141,1 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 154,4 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H-O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3090 (f, C-H alcéniques), 2966, 2915 et 2855 (m, C-H aliphatiques), 1614 et 1596 (i, C=C), 1140 et 1121 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 307,05566$ $[M+H]^+$ et masse calculée pour $C_{12}H_{19}IO + H = 307,05533$ (déviaton = 1,06 ppm)

(Z)-1-(((E)-2-Iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (**161**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

17% (47,5 mg)

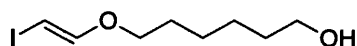
Huile jaune pâle

RMN 1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 1,61 (3H, s, $CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$ *cis*), 1,67 (3H, s, $CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$ *trans*), 1,76-1,79 (3H, m, O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 2,07-2,15 (4H, m, $CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$), 2,79 (H₂O), 4,35 (2H, d, J = 6,8, O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 5,03-5,18 (1H, m, $CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$), 5,21 (1H, d, J = 12,7, $CH=CH-O$), 5,37 (1H, td, J = 6,8 et J = 1,4, O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 6,87 (1H, d, J = 12,7, $CH=CH-O$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 16,8 ($CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$ *cis*), 22,6 (O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 25,0 ($CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$ *trans*), 26,3 ($CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$), 31,9 ($CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$), 47,6 ($CH=CH-O$), 65,5 (O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 120,0 (O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 123,7 ($CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$), 131,5 ($CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)CH_3$), 141,5 (O- $CH_2-CH=C-CH_3$), 154,4 ($CH=CH-O$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3090 (f, C-H alcéniques), 2967, 2915 et 2858 (m, C-H aliphatiques), 1614 et 1596 (m, C=C), 1135 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 307,05422$ $[M+H]^+$ et masse calculée pour $C_{12}H_{19}IO + H = 307,05533$ (déviaton = 3,62 ppm)

(E)-6-((2-Iodovinyl)oxy)hexan-1-ol (163)

Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-20%) comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine.

9% (20,6 mg)

Huile incolore

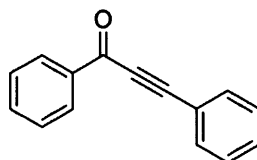
RMN ^1H , δ (ppm, acétone- d_6), J (Hz) : 1,26-1,42 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 1,44-1,56 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 1,57-1,73 (2H, m, $\text{CH=CH-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,40 (1H, sl, OH), 3,53 (2H, t, J = 5,9, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3,81 (2H, t, J = 6,4, $\text{CH=CH-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 5,19 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH=CH-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 6,89 (1H, d, J = 12,7, $\text{CH=CH-O-CH}_2\text{-CH}_2$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6) : 25,4 et 25,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 28,9 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 32,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 47,3 (CH=CH-O), 61,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 68,9 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 154,7 (CH=CH-O)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3352 (m, OH), 3092 (f, CH alcéniques), 2929 et 2860 (i, CH aliphatiques), 1615 (i, C=C), 1145 (i, C-O-C)

SMHR (APCI) : masse trouvée $m/z = 271,01871$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}_2 + \text{H} = 271,01895$ (déviation = 0,9 ppm)

1,3-Diphénylprop-2-yn-1-one (166)



Dans un ballon de 10mL sous azote, placer 0,0040 g de PdCl₂ (0,023 mmol), 0,0117 g de PPh₃ (0,045 mmol) et 0,0140 g de CuI (0,074 mmol). Ajouter 4,9 mL de THF anhydre, 0,4275 mL de chlorure de benzoyle (0,5173 g, 3,680 mmol) et 0,270 mL de phénylacétylène (0,2511 g, 2,453 mmol). Agiter à température ambiante durant 1 min. Ajouter 0,4275 mL de Et₃N (0,3104 g, 3,067 mmol) et agiter 40 min à température ambiante. Transférer dans une ampoule à extraction avec 30 mL d'éther diéthylique. Laver la phase organique avec 30 mL d'eau. Extraire la phase aqueuse avec 3 portions de 30 mL de DCM. Combiner les phases organiques et sécher sur Na₂SO₄. Filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-2%) comme éluant. On obtient 0,4829 g du produit 166 pur.

95% (0,4829 g)

Huile jaune

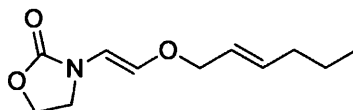
RMN ¹H, δ (ppm, acétone-d₆), J (Hz) : 7,48-7,65 (5H, m, C≡C-ArH), 7,68-7,73 (1H, m, (C=O)ArH *para*), 7,73-7,82 (2H, m, (C=O)ArH *mé*ta), 8,25 (2H, d, J = 7,3, (C=O)ArH *ortho*),

RMN ¹³C, δ (ppm, acétone-d₆) : 86,4 (C(=O)-C≡C), 92,2 (C(=O)-C≡C), 119,8 (≡C-Ar C1), 128,9, 129,0 et 129,2 (≡C-Ar C3 et C(=O)-Ar C2 et C3), 131,1 (≡C-Ar C4), 133,0 (≡C-Ar C2), 134,3 (C(=O)-Ar C4), 136,9 (C(=O)-Ar C1), 177,0 (C(=O)-C≡C)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3082, 3062 et 3033 (f, CH aromatiques), 2196 (i, C≡C), 1638 (i, C=O), 1489 et 1449 (f, C=C aromatiques), 1284 (m), 686 (m, C-H aromatiques)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [186]

N-((*E*)-2-((*E*)-Hex-2-èn-1-yloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (**138**)



Dans un tube vissable, placer 0,0354 g du produit **136** (0,140 mmol), 0,0171 g d'oxazolidinone (0,196 mmol), 0,0035 g de CuI (0,018 mmol), 0,0030 mL de DMEDA (0,0025 g, 0,028 mmol), 0,0915 g de Cs₂CO₃ (0,281 mmol) et 0,070 mL de THF. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 24 h. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le tube à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-20%) comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine. On obtient 12,3 mg du produit **138** pur.

41% (12,3 mg)

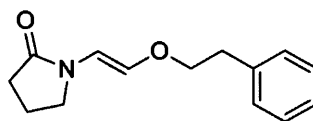
Huile jaune pâle

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 0,90 (3H, t, J = 7,3, CH₂-CH₂-CH₃), 1,41 (2H, sx, J = 7,4, CH₂-CH₂-CH₃), 2,04 (2H, q, J = 7,1, CH₂-CH₂-CH₃), 3,60 (2H, dd, J = 9,0 et 7,1, O-CH₂-CH₂-N), 4,15 (2H, dd, J = 6,0 et 0,8, O-CH₂-CH=CH), 4,41 (2H, dd, J = 9,0 et 7,1, O-CH₂-CH₂-N), 5,49-5,83 (2H, m, O-CH₂-CH=CH), 6,17 (1H, d, J = 12,0, N-CH=CH-O), 6,42 (1H, d, J = 12., N-CH=CH-O)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 13,6 (CH₂-CH₂-CH₃), 22,1 (CH₂-CH₂-CH₃), 34,3 (CH₂-CH₂-CH₃), 43,2 (O-CH₂-CH₂-N), 62,0 (O-CH₂-CH₂-N), 71,2 (O-CH₂-CH=CH), 108,5 (N-CH=CH-O), 124,6 (N-CH=CH-O), 135,4 et 136,1 (O-CH₂-CH=CH), 155,6 (C=O)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 2959-2871 (i, CH, aliphatique), 1686 (i, C=C)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [18]

(E)-1-(2-Phénoxyvinyl)pyrrolidin-2-one (168)

Dans un tube vissable, placer 0,2502 g de *E*-1,2-diiodoéthène **83** (0,894 mmol), 0,1275 mL de phényléthanol **142** (0,1301 g, 1,065 mmol), 0,0852 g de CuI (0,447 mmol), 0,0775 mL de DMEDA (0,0635 g, 0,720 mmol), 0,6411 g de Cs₂CO₃ (1,968 mmol) et 0,6 mL de toluène. Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 48 h. Ramener à température ambiante. Ajouter 0,0825 mL de 2-pyrrolidinone (0,0924 g, 1,086 mmol). Buller le mélange réactionnel avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Agiter à 55 °C durant 24 h. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le tube à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-50%) comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine. On obtient 53,9 mg du produit **168** pur.

26% (53,9 mg)

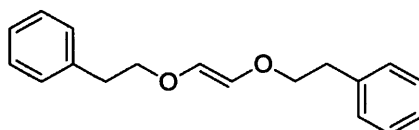
Huile jaune

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 2,16-1,96 (2H, m, CH₂-CH₂-C=O), 2,33-2,28 (2H, m, CH₂-CH₂-C=O), 2,95 (2H, t, J = 6,8, O-CH₂-CH₂), 3,38 (2H, t, J = 7,0, CH₂-N-C=O), 3,91 (2H, t, J = 6,8, O-CH₂-CH₂), 6,41 (1H, d, J = 12,1, N-CH=CH-O), 6,61 (1H, d, J = 12,1, N-CH=CH-O), 7,16-7,35 (5H, m, ArH)

RMN ¹³C, δ (ppm, acétone-d₆) : 17,3 (CH₂-CH₂-C=O), 30,0 (CH₂-CH₂-C=O), 35,4 (O-CH₂-CH₂), 45,1 (CH₂-N-C=O), 70,9 (O-CH₂-CH₂), 108,2 (N-CH=CH-O), 126,1 (Ar C4) 128,2 (Ar C2), 128,9 (Ar C3), 136,0 (Ar C1), 138,6 (N-CH=CH-O), 171,4 (O=C-N)
 IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3088, 3063 et 3027 (f, C-H aromatiques et alcéniques), 2927 et 2873 (f, C-H aliphatiques), 1678 (i, C=O lactame et C=C alcène), 1495 et 1461 (f, C=C aromatiques), 1413 (m), 1293 (m, C-N lactame), 1167 (m, C-O-C)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 232,13326$ $[M+H]^+$ et masse calculée pour $C_{14}H_{17}NO_2 + H = 232,13321$ (déviation = 0,24 ppm)

(E)-1,2-Diphénéthoxyéthène (150)



Dans un ballon réactionnel, placer 0,3001 g du (*E*)-1,2-diiodoéthène **83** (1,072 mmol), 0,3225 mL de phényléthanol **142** (0,3290 g, 2,693 mmol), 0,1021 g de CuI (0,536 mmol), 0,0925 mL de DMEDA (0,0758 g, 0,859 mmol), 1,3100 g de Cs_2CO_3 (4,021 mmol) et 1,07 mL de pentane. Surmonter le ballon d'un condenseur, puis agiter à reflux durant 48 h. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le ballon à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant une solution 5% Et_2O dans l'hexane comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine. On obtient 0,1047 g du produit **150** pur.

36% (0,1047 g)

Solide blanc

Point de fusion : 37,7-39,4 °C

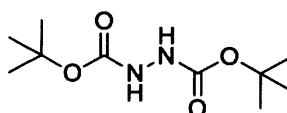
RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz) : 3,03 (4H, t, J = 7,1, (=CH-O-CH $\underline{2}$ -CH $\underline{2}$ -Ph) $_2$), 3,89 (4H, t, J = 7,1, (=CH-O-CH $\underline{2}$ -CH $\underline{2}$ -Ph) $_2$), 6,41 (2H, s, (=CH-O-CH $\underline{2}$ -CH $\underline{2}$ -Ph) $_2$), 7,46-7,28 (10H, m, ArH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$) : 36,0 ((=CH-O-CH $\underline{2}$ -CH $\underline{2}$ -Ph) $_2$), 72,1 ((=CH-O-CH $\underline{2}$ -CH $\underline{2}$ -Ph) $_2$), 126,5 (Ar C4), 128,5 (Ar C2), 129,0 (Ar C3), 134,4 ((=CH-O-CH $\underline{2}$ -CH $\underline{2}$ -Ph) $_2$), 138,4 (Ar C1)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3084, 3063 et 3027 (f, C-H aromatiques et alcéniques), 2921 et 2866 (f, C-H aliphatiques), 1496 et 1454 (f, C=C aromatiques), 1603 (f, C=C), 1152 (i, C-O-C)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 269,15267$ $[M+H]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H} = 269,15361$ (déviation = 3,48 ppm)

N-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**195**)



Dans un ballon de 25 mL, placer 0,395 mL d'hydrazine aqueuse 35%*m/V* (0,138 g, 4,31 mmol) et 8,63 mL de MeOH. En agitant, ajouter goutte à goutte 1,5 mL de dicarbonate de di-*tert*-butyle (1,4 g, 9,1 mmol). Laisser agiter à température ambiante durant 2,5 h. Concentrer sous vide. Dissoudre le produit obtenu dans le DCM et sécher sur MgSO_4 . Filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange hexanes et chloroforme. On obtient 0,4239 g du produit **195** sans purification supplémentaire.

42% (0,42339 g)

Solide blanc

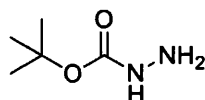
Point de fusion : 121,3-123,3 °C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,47 (18H, s, CH_3), 6,19 (2H, sl, NH),

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155,7 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3308 (i, NH), 2987 et 2935 (f, CH aliphatiques), 1736 et 1698 (i, C=O), 1480 (m, bande amide II), 1366 (m, CH aliphatiques), 1243 (m, bande amide IV), 1150 (i, C-N)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [187]

Carbazate de *tert*-butyle (171)

Dans un ballon de 100 mL, placer 2,1 mL d'hydrazine aqueuse 35%*m/V* (0,735 g, 22,93 mmol) et 60 mL d'isopropanol. Amener la solution à 0 °C. En agitant, ajouter goutte à goutte 2,3 mL de dicarbonate de di-*tert*-butyle (2,2 g, 9,1 mmol). Attention, une addition trop rapide diminue le rendement de réaction. Ramener à température ambiante et laisser agiter 2 h. Concentrer sous vide. Dissoudre le produit obtenu dans le DCM et sécher sur MgSO₄. Filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (20-30%) comme éluant. On obtient 1,1932 g du produit **171** pur.

90% (1,1932 g)

Solide blanc

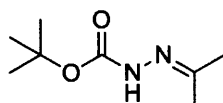
Point de fusion : 38,7-40,9 °C

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 1,45 (9H, s, CH₃), 3,66 (2H, sl, NH₂), 5,85 (1H, sl, NH)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 28,3 (C(CH₃)₃), 80,5 (C(CH₃)₃), 158,0 (C=O)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3374 et 3324 (i-m, NH), 2981 et 2934 (m-f, CH aliphatiques), 1692 (i, C=O), 1628 (i, NH₂), 1500 (i, bande amide II), 1366 (m, CH aliphatiques), 1288 (i, bande amide IV), 1165 (i, C-N), 1067 (i)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [188]

N'-(Propan-2-ylidène)carbazate de *tert*-butyle (226)

Dissoudre 1,1407 g de carbazate de *tert*-butyle 171 (8,631 mmol) dans l'acétone. Agiter à température ambiante durant 5 minutes. Concentrer sous vide. On obtient 1,4865 g du produit 226 (8,631 mmol) sans purification supplémentaire.

Quantitatif (1,4865 g)

Solide blanc

Point de fusion : 85,7-87,2 °C

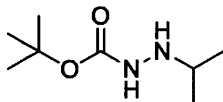
RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 1,33 et 1,35 (9H, 2 s, CO₂C(CH₃)₃), 1,68 et 1,70 (3H, 2 s, N=C(CH₃)CH₃ *cis*), 1,85 et 1,86 (3H, 2 s, N=C(CH₃)CH₃ *trans*), 7,60 (1H, sl, NH)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 16,0 (N=C(CH₃)CH₃ *cis*), 25,2 (N=C(CH₃)CH₃ *trans*), 28,1 (CO₂C(CH₃)₃), 80,5 (CO₂C(CH₃)₃), 149,8 (N=C(CH₃)CH₃), 153,0 (CO₂C(CH₃)₃)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3243 (m, NH), 2980 et 2920 (m-f, CH aliphatiques), 1708 (i, C=O), 1648 (f, C=N), 1527 (i, bande amide II), 1362 (m, CH aliphatiques), 1243 (i, bande amide IV), 1175-1146 (i), 1047 (m)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [189]

N'-(Isopropyl)carbazate de *tert*-butyle (227)



Dans un ballon de 250 mL, dissoudre 0,7000 g de l'hydrazone 226 (4,065 mmol) et 0,2810 g de NaBH₃CN (4,472 mmol) dans 70 mL de THF. En agitant, ajouter goutte à goutte une solution de 0,8405 g d'acide paratoluènesulfonique (4,881 mmol) dans 24 mL de THF. Agiter à température ambiante durant 3 h. Transférer le mélange réactionnel dans une ampoule à extraction avec 125 mL d'AcOEt. Laver la phase organique avec 80 mL de bicarbonate de soude (NaHCO₃) saturée puis avec 80 mL de NaCl saturée. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le

produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (20-30%) comme éluant. On obtient 0,3578 g du produit **227** pur.

51% (0,3578 g)

Solide blanc

Point de fusion : 111,1-112,4 °C

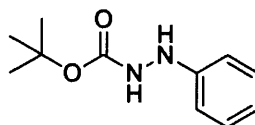
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,94 (6H, d, J = 6,3, $\text{NH-CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1,38 (9H, s, $\text{NH-CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 3,06 (1H, sp, J = 6,2, $\text{NH-CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 4,12 (1H, sl, $\text{NH-CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 6,64 (1H, sl, $\text{NH-CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 16,6 ($\text{NH-CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 18,6 ($\text{NH-CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 28,0 ($\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 58,9 ($\text{NH-CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 84,8 ($\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 155,5 ($\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3238, 3138 et 3120 (m, NH), 2983 et 2951 (m-f, CH aliphatiques), 1702 (i, C=O), 1515 (m, bande amide II), 1369 (m, CH aliphatiques), 1294-1257 (m, bande amide IV), 1154-1133 (i), 1099 (m)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [190]

N'-Phénylcarbazate de *tert*-butyle (**229**)



Dans un ballon de 10 mL, mettre 2,40 mL de dicarbonate de di-*tert*-butyle (2,28 g, 10,45 mmol). En agitant à température ambiante, ajouter lentement 0,71 mL de phénylhydrazine (0,78 g, 7,21 mmol). Attention à ne pas faire augmenter la température du mélange réactionnel lors de l'ajout. Laisser agiter 8 min à température ambiante. Dissoudre le solide formé dans le DCM. Sécher sur MgSO_4 , filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange hexanes et éther diéthylique. On obtient 1,3076 g du produit **229** pur.

87,1% (1,3076 g)

Solide blanc

Point de fusion : 88,5-90,8 °C

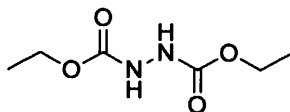
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,46 (9H, s, CH_3), 5,77 (1H, sl, NH-Ph), 6,43 (1H, sl, $(\text{C=O})\text{-NH}$), 6,78-6,92 (3H, m, ArH *ortho* et *para*), 7,18-7,28 (2H, m, ArH *mé*ta)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 28,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113,0 (Ar C2), 120,5 (Ar C4), 129,1 (Ar C3), 148,5 (Ar C1), 156,5 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3351 et 3280 (i, NH), 3054, 3029 et 3005 (f, CH aromatiques), 2977 et 2932 (m, CH aliphatiques), 1697 (i, C=O), 1604 (m, C=C aromatiques), 1533 (m, bande amide II), 1364 (m, CH aliphatiques), 1244 (i, bande amide IV), 1147 (i)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [191]

N'-(Éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (231)



Dans un ballon de 10 mL, solubiliser 0,430 mL d'hydrazine aqueuse 35%*m/V* (0,151 g, 4,70 mmol) dans 3 mL d'EtOH. Mettre le ballon dans un bain de glace afin de maintenir la température entre 15 et 20 °C. En agitant, ajouter goutte à goutte 0,48 mL de chloroformate d'éthyle (5,020 mmol). Toujours goutte à goutte, ajouter simultanément un autre 0,48 mL de chloroformate d'éthyle (5,020 mmol) et une solution de 0,5322 g de Na_2CO_3 dans 4 mL d'eau. Laisser agiter 30 min à température ambiante. Filtrer sur Büchner. Laver le solide successivement avec 10 mL d'eau, 10 mL d'EtOH et 5 mL d'éther diéthylique. Du produit étant passé dans le filtrat lors des lavages, ce dernier est concentré sous vide afin de retirer l'éthanol et l'éther diéthylique (afin qu'il ne reste que de l'eau). Le produit cristallise lors du refroidissement graduel du mélange récupéré. Le solide obtenu est filtré sur Büchner et lavé à l'eau froide. Le solide est

séché le plus possible sur Büchner, réuni avec le premier solide récupéré puis mis à sécher sur la pompe à vide. On obtient 0,6552 g du produit **231** pur.

79% (0,6552 g)

Solide blanc

Point de fusion : 131,3-132,5 °C

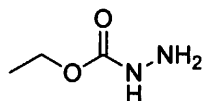
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,27 (6H, t, J = 7,1, CH_3), 4,21 (4H, q, J = 7,1, CH_2), 6,54 (2H, sl, NH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,4 (CH_3), 62,3 (CH_2), 156,6 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3240 et 3041 (i, NH), 2991, 2940 et 2916 (m-f, CH aliphatiques), 1744 et 1694 (i, $\text{C}=\text{O}$), 1529 (i, bande amide II), 1229 (i, bande amide IV), 1065 (m)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [192]

Carbazate d'éthyle (233)



Dans un ballon de 25 mL, placer 5,82 mL de carbonate de diéthyle (5,67 g, 48,0 mmol) et 4,40 mL d'hydrazine aqueuse 35% m/V (1,54 g, 48,0 mmol). Surmonter le ballon d'un condenseur et agiter à température ambiante durant 4 h. Le produit brut est purifié par distillation sous vide. On obtient 3,3227 g du produit **233** pur.

66% (3,3227 g)

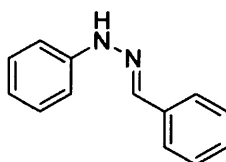
Huile beige

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,21 (3H, t, J = 7,1, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,75 (1H, sl, NH-NH_2), 4,11 (2H, q, J = 7,1, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 6,38 (1H, sl, NH-NH_2)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 14,5 (CH_3), 61,5 (CH_2), 157,4 et 158,9 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3333 (i, NH), 2983 (m, CH aliphatiques), 1701 (i, C=O), 1635 (m, NH₂), 1507 (m, bande amide II), 1275 (i, bande amide IV), 1062 (m)

(E)-1-Benzylidène-2-phénylhydrazine (235)



Dans un ballon de 100 mL, placer 4,8 mL de benzaldéhyde (4,99 g, 47,04 mmol), 4,625 mL de phénylhydrazine (5,088 g, 47,05 mmol) et 50 mL d'acide acétique. Agiter à température ambiante durant 1 h. Filtrer le solide formé sur Büchner. Laver le solide avec de l'acide acétique puis avec de l'eau. Laisser sécher le plus possible sur Büchner. On obtient 7,7437 g du produit **235** sans purification supplémentaire.

84% (7,7437 g)

Solide jaune pâle

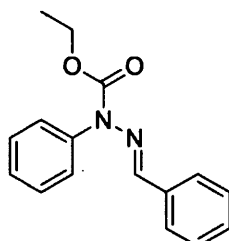
Point de fusion : 153,0-155,0 °C

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 6,91 (1H, t, J = 7,2, NH-ArH *para*), 7,14 (2H, d, J = 8,6, NH-ArH *ortho*), 7,24-7,47 (5H, m, NH-ArH *mé*ta et CH-ArH *mé*ta et *para*), 7,47-7,78 (4H, m, NH et CH-ArH *ortho*)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 112,8 (NH-Ar C₂), 120,1 (NH-Ar C₄), 126,2 (CH-Ar C₃), 128,4 (CH-Ar C₄), 128,6 (CH-Ar C₂), 129,3 (NH-Ar C₃), 135,3 (CH-Ar C₁), 137,3 (CH-Ar), 144,7 (NH-Ar C₁)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3312 (f, NH), 3056 et 3028 (f, CH aromatiques), 1592 (m, C=N), 1493 (m), 1258 (m), 1133 (m, C-N)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [193]

N'-((*E*)-Benzylidène)-*N*-phénylcarbazate d'éthyle (**236**)

Dans un ballon de 100 mL, solubiliser 5 g d'hydrazone **235** (25,48 mmol) dans 25,5 mL de THF. Abaisser la température à -78 °C. Ajouter, goutte à goutte, 19,6 mL de BuLi 1,43 M fraîchement dosé (28,03 mmol). Agiter durant 15 min. Ajouter 3,9 mL de chloroformate d'éthyle (4,4 g, 41 mmol). Ramener le mélange réactionnel à température ambiante. Ajouter 50 mL d'eau pour parachever la réaction. Transférer dans une ampoule à extraction et extraire avec 3 portions de 30 mL d'AcOEt. Combiner les phases organiques et laver avec 50 mL d'eau. Sécher la phase organique sur MgSO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange hexanes et acétone. On obtient 6,1219 g du produit **236** pur.

66% (6,1219 g)

Solide blanc

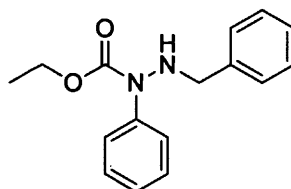
Point de fusion : 94,8-97,1 °C

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 1,30 (3H, 2 t, J = 7,1, CH₃CH₂O), 4,31 (2H, 2 q, J = 7,1, CH₃CH₂O), 7,19-7,39 (6H, m, N-ArH *mé*ta et *para* et CH-ArH *mé*ta et *para*), 7,39-7,71 (5H, m, N-ArH *ortho* et CH-ArH *ortho*)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 14,6 (CH₃CH₂O), 62,7 (CH₃CH₂O), 127,4, 128,5 129,2, 129,3 129,7 et 130,1 (N-Ar C₂, C₃ et C₄ et CH-Ar C₂, C₃ et C₄), 134,3 (CH-Ar C₁), 136,7 (N-Ar C₁), 143,1 (CH-Ar), 154,1 (C=O)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3076-3000 (f, CH aromatiques), 2975, 2930 et 2915 (f, CH aliphatiques), 1730 (i, C=O), 1243 (m, bande amide IV), 1040 (f)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [194]

N'-Benzyl-N-phénylcarbazate d'éthyle (238)

Dans un ballon de 10 mL, dissoudre 0,7000 g de l'hydrazone **236** (2,609 mmol) et 0,1803 g de NaBH₃CN (2,870 mmol) dans 4,5 mL de THF. En agitant, ajouter goutte à goutte une solution de 0,5391 g d'acide paratoluènesulfonique (3,131 mmol) dans 1,5 mL de THF. Agiter à température ambiante durant 3 h. Transférer le mélange réactionnel dans une ampoule à extraction avec 50 mL d'AcOEt. Laver la phase organique avec 30 mL de NaHCO₃ saturée puis avec 30 mL de NaCl saturée. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-10%) comme éluant. On obtient 0,6922 g du produit **238** pur.

98% (0,6922 g)

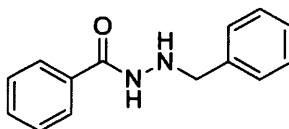
Huile incolore

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 1,32 (3H, t, J = 7,1, O-CH₂-CH₃), 4,07 (2H, s, CH₂-ArH), 4,27 (2H, q, J = 7,1, O-CH₂-CH₃), 5,04 (1H, sl, NH), 7,18 (1H, q, J = 7,0, N-ArH *para*), 7,24-7,56 (9H, m, CH₂-ArH et N-ArH *ortho* et *mé*ta)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃) : 14,6 (O-CH₂-CH₃), 54,7 (CH₂-Ar), 62,4 (O-CH₂-CH₃), 124,0 et 125,2 (N-Ar C₄ et CH₂-Ar C₄), 127,6, 128,4 et 129,2 (N-Ar C₂ et C₃ et CH₂-Ar C₂ et C₃), 137,0 (N-Ar C₁), 141,5 (CH₂-Ar C₁), 155,4 (C=O)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3302-3243 (f, NH), 3063 et 3030 (f, CH aromatiques), 2981, 2932, 2907 et 2870 (f, CH aliphatiques), 1692 (i, C=O), 1596 (m), 1500 (m), 1371 (m, CH aliphatiques), 1321-1376 (i), 1251 (m, bande amide IV), 1138 (m, C-N), 1053 (m)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [194]

N'-Benzylbenzhydrazide (239)

Dans un ballon de 50 mL, placer 0,61 mL de benzaldéhyde (0,63 g, 6,0 mmol) et 20 mL d'hexanes. Ajouter 0,5447 g de benzhydrazide (4,001 mmol) à l'aldéhyde en solution. Surmonter le ballon d'un condenseur et agiter à reflux durant 4 h. Ramener le mélange réactionnel à température ambiante. Filtrer sur Büchner et laver le solide formé avec de l'hexane. Placer le solide formé dans un vial de 20 mL avec 2,25 mL d'acide trifluoroacétique (3,35 g, 29,4 mmol). Ajouter 0,47 mL de triéthylsilane (0,34 g, 2,9 mmol). Agiter à 0 °C durant 4 h. Transférer dans une ampoule à extraction. Acidifier le mélange réactionnel avec 60 mL d'une solution aqueuse 10% d'acide chlorhydrique. Laver la phase aqueuse avec deux portions de 60 mL d'hexanes. Basifier prudemment la phase aqueuse en ajoutant 4,0396 g de KOH. Laver la phase aqueuse avec 4 portions de 80 mL de DCM. Combiner les phases organiques et sécher sur MgSO₄. Filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (20-40%) comme éluant. On obtient 0,7860 g du produit **239**, mais ce dernier n'est pas pur. Le produit est donc recristallisé dans un mélange hexanes et AcOEt pour obtenir 0,3575 g du produit **239** pur.

40% (0,3575 g)

Solide blanc

Point de fusion : 113,4-117,3 °C

RMN ¹H, δ (ppm, acétone-d₆), J (Hz) : 3,99 (2H, s, CH₂), 7,18-7,31 (3H, m, C(=O)-ArH *mé*ta et *para*), 7,33-7,49 (5H, m, CH₂-ArH), 7,79-7,84 (2H, m, C(=O)-ArH *ortho*)

RMN ¹³C, δ (ppm, acétone-d₆) : 55,4 (CH₂), 127,1, 128,2, 128,3 et 128,8 (C(=O)-Ar C2 et C3 et CH₂-Ar C2, C3 et C4), 131,3 (C(=O)-Ar C4), 133,4 (C(=O)-Ar C1), 138,4 (CH₂-Ar C1), 166,2 (C=O)

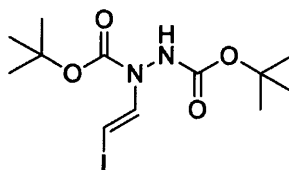
IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3282 et 3239 (m, NH), 3057 (f, CH aromatiques), 2904 et 2864 (f, CH aliphatiques), 1633 (m, C=O), 1532 (m, bande amide II)

Ces données sont identiques à celles de la littérature. [172]

Procédure générale pour la préparation des carbazates et hydrazides iodovinylés 222, 224, 243 à 249 et 221 par couplage au cuivre

Dans un tube vissable, placer le carbazate ou l'hydrazide (1,0 éq.), le diiodure (1,05 éq.), le CuI (20%mol), le DMEDA (30%mol), le K_2CO_3 (1,25 éq.) et le dioxane (1 M). Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 90 °C durant 6 h. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le tube à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide.

***N*-((*E*)-2-Iodovinyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (222)**



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-10%) comme éluant. On obtient 96,2 mg du produit 222 et 10,1 mg du produit 224.

70% (96,2 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 117,2-118,6 °C

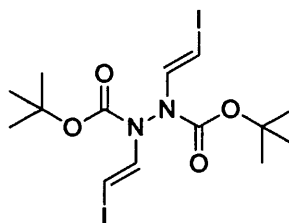
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,41 (18H, s, CH_3), 5,44 (1H, d, J = 13,3, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 6,74 (1H, sl, NH), 7,19-7,61 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 28,0 et 28,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 52,4 et 52,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{N}$), 82,0 ($\text{NH}-\text{CO}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 83,0 et 83,8 ($\text{N}-\text{CO}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 136,2 et 136,5 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}$), 150,7 et 151,0 ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153,9 et 154,5 ($\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3289 (m, N-H), 3095 et 3008 (f, CH alcéniques), 2980 et 2932 (f, CH aliphatiques), 1719 (i, C=O), 1623 (f, C=C) 1492 (m, bande amide II), 1363 (m, CH aliphatiques), 1314 (i), 1249 (m, bande amide IV), 1147 (i)

SMHR (ESI): masse trouvée $m/z = 384,0546$ $[\text{M}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4 = 384,0546$ (déviation = 0,03 ppm)

N,N'-Bis((*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**224**)



Produit secondaire isolé lors de la purification du produit **222**.

10% (10,1 mg)

Huile incolore

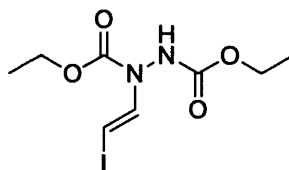
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 1,42 et 1,51 (18H, 2 s, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 5,22 (2H, d, J = 13,6, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{N}$), 7,19-7,50 (2H, m, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 3 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 27,9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 52,2, 52,5 et 52,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{N}$), 83,6 et 84,5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 133,5 et 134,2 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}$), 148,6 et 149,8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3086 (f, CH alcéniques), 2978, 2930 et 2850 (f, CH aliphatiques), 1729 (i, C=O), 1617 (f, C=C), 1368 (m, CH aliphatiques), 1312 (i), 1257 (m), 1146 (i)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 558,95739$ $[M+Na]^+$ et masse calculée pour $C_{14}H_{22}I_2N_2O_4 + Na = 558,95611$ (déviaton = 2,29 ppm)

N-((*E*)-2-Iodovinyl)-*N'*-(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (**243**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-30%) comme éluant. On obtient 0,1162 g du produit **243** et 12,0 mg du produit **264**.

69% (0,1162 g)

Solide blanc

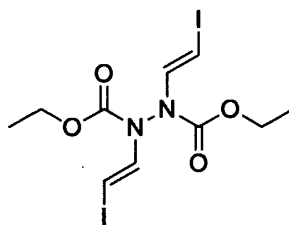
Point de fusion : 56,3-60,1 °C

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz) : 1,15-1,31 (6H, m, CH_3), 4,11-4,28 (4H, m, CH_2), 5,55 (1H, d, J = 13,3, $CH=CH-N$), 6,62 (1H, sl, NH), 7,35-7,62 (1H, m, $CH=CH-N$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 14,4 (CH_3-CH_2-O), 53,6 ($CH=CH-N$), 62,6 ($N-CO_2-CH_2-CH_3$), 63,6 et 64,0 ($NH-CO_2-CH_2-CH_3$), 135,9 ($CH=CH-N$), 152,3 ($N-CO_2-CH_2-CH_3$), 155,5 ($NH-CO_2-CH_2-CH_3$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3285 (m, NH), 3090 (f, CH alcéniques), 2981, 2936 et 2903 (f, CH aliphatiques), 1713 (i, C=O), 1620 (m, C=C), 1509 (f, amide bande II), 1375 (m, CH aliphatiques), 1302 (i), 1236 (i, amide bande IV), 1182 (m)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 328,9994$ $[M+H]^+$ et masse calculée pour $C_8H_{13}IN_2O_4 + H = 328,9993$ (déviaton = 0,45 ppm)

***N,N'*-Bis(*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (265)**

Produit secondaire isolé lors de la purification du produit 243.

9% (12,0 mg)

Solide blanc

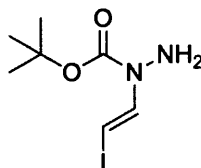
Point de fusion : 108,4-110,6 °C

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 1,04-1,40 (6H, m, CH₃), 4,08-4,38 (4H, m, CH₂), 5,34 (2H, d, J =13,56, CH=CH-N), 7,29-7,60 (2H, m, CH=CH-N)

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 14,3 (CH₃), 53,4 et 53,9 (CH=CH-N), 63,9 et 64,4 (CH₂), 76,4 et 77,0 (CH=CH-N), 133,3 (C=O)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3085 (f, CH alcéniques), 2980, 2930 et 2855 (CH aliphatiques), 1732 (i, C=O), 1617 (m, C=C), 1371 (m, CH aliphatiques), 1307 (i), 1265 (i, amide bande IV), 1183 (m)

SMHR (ESI) : masse trouvée *m/z* = 480,9123 [M+H]⁺ et masse calculée pour C₁₀H₁₄I₂N₂O₄ + H = 480,9116 (déviation = 1,57 ppm)

***N*-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate de *tert*-butyle (244)**

Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-30%) comme éluant.

21% (30,0 mg)

Huile jaune

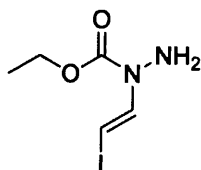
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,50 (9H, s, CH_3), 3,97 (2H, sl, NH_2), 5,67 (1H, d, J = 13,1, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 7,37 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 28,2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CH}$), 52,5 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 83,0 ($(\text{CH}_3)_3\text{CH}$), 137,2 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 152,3 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3342 (f, NH), 3099 (f, CH aliphatiques), 2977 et 2931 (f, CH aliphatiques), 1702 (i, C=O), 1635 (m, NH_2), 1597 (f, C=C), 1368 (m, C-H aliphatiques), 1304 (m), 1282 (m), 1253 (m, bande amide IV), 1151 (i)

SMHR : Non disponible, produit instable.

N-((*E*)-2-Iodovinyl)carbazate d'éthyle (**246**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-30%) comme éluant. On obtient 41,2 mg du produit **246** et 3,0 mg du produit **247**.

32% (41,2 mg)

Solide jaune

Point de fusion : 56,8-59,1 °C

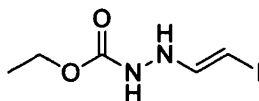
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,30 (3H, t, J = 7,1, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,0 (2H, sl, NH_2), 4,23 (2H, q, J = 7,1, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 5,73 (1H, d, J = 13,1, $\text{CH}=\text{CH-N}$), 7,41 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH-N}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 53,5 ($\text{CH}=\text{CH-N}$), 63,3 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 136,8 ($\text{CH}=\text{CH-N}$), 153,6 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3341 (f, NH), 3096 (f, CH alcéniques), 2980, 2932 et 2909 (f, CH aliphatiques), 1701 (i, C=O), 1635 (m, NH_2), 1597 (f, C=C), 1373 (m, CH aliphatiques), 1303 (m), 1270 (i, amide bande IV), 1171 (m)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 256,97782$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} = 256,97815$ (déviation = 1,27 ppm)

N'-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate d'éthyle (**247**)



Produit isolé lors de la purification du produit **246**.

2% (3,0 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 96,9 °C (dégradation)

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,25 (3H, t, J = 7,0, CH_3), 1,57 (1H, sl, $\text{CH}=\text{CH-NH}$), 4,17-4,34 (2H, m CH_2), 5,34 (1H, d, J = 13,6, $\text{CH}=\text{CH-NH}$), 7,28-7,58 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH-NH}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 14,3 (CH_3), 53,5 et 53,9 ($\text{CH}=\text{CH-NH}$), 63,9 et 64,4 (CH_2), 133,3 et 133,5 ($\text{CH}=\text{CH-NH}$), 151,3 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3085 (f, CH alcéniques), 2980, 2926 et 2853 (f, CH aliphatiques), 1735 (i, C=O), 1617 (f, C=C), 1373 (m, CH aliphatiques), 1310 (i), 1268 (i, amide bande IV), 1184 (m)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 256,9783$ $[M+H]^+$ et masse calculée pour $C_5H_9IN_2O_2 + H = 256,9781$ (déviation = 0,6 ppm)

N ou *N'*-((*E*)-2-Iodovinyl)-*N'*-(phényl)carbazate de *tert*-butyle (248 ou 249)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-10%) comme éluant.

16% (29,0 mg)

Solide blanc

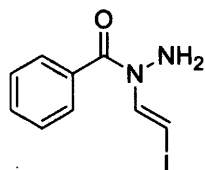
Point de fusion : 65,1-66,7 °C

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz) : 1,06-1,64 (9H, m, CH_3), 5,67 (1H, d, J = 13,2, $CH=CH-N$), 5,96 (1H, sl, NH), 6,71 (2H, d, J = 7,7, ArH *ortho*), 6,88-6,96 (1H, m, ArH *para*), 7,16-7,31 (2H, m, ArH *mé*ta), 7,51-7,69 (1H, m, $CH=CH-N$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$) : 28,0 ($C(CH_3)_3$), 53,7 ($CH=CH-N$), 83,4 ($C(CH_3)_3$), 113,2 (Ar C2), 121,5 (Ar C4), 129,2 (Ar C3), 136,6 (Ar C1), 146,5 ($CH=CH-N$), 151,6 ($C=O$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3331 (m, NH), 3091 et 3057 (f, CH alcéniques et aromatiques), 2978 et 2932 (m-f, CH aliphatiques), 1715 (i, $C=O$), 1602 (m, $C=C$), 1497, (m, bande amide II), 1369 (m, CH aliphatiques), 1302 (i), 1152 (i)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 383,02415$ $[M+Na]^+$ et masse calculée pour $C_{13}H_{17}IN_2O_2 + Na = 383,02269$ (déviation = 3,8 ppm)

***N'*-((*E*)-2-Iodovinyl)benzhydrazide (221)**

Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-20%) comme éluant.

7% (10,2 mg)

Huile jaune

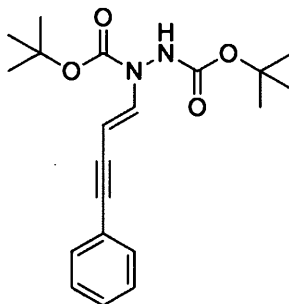
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 4,48 (2H, sl, $\text{NH}_2\text{-N-CH=CH}$), 5,99 (1H, d, J = 12,8, $\text{NH}_2\text{-N-CH=CH}$), 7,10-7,35 (1H, sl, $\text{NH}_2\text{-N-CH=CH}$), 7,42-7,57 (5H, m, ArH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 55,8 (N-CH=CH), 128,2 et 128,7 (Ar C2 et C3), 131,2 (Ar C4), 133,0 (Ar C1), 137,9 (N-CH=CH), 168,2 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3325-3224 (f, NH), 3091-3060 (f, CH alcéniques et aromatiques), 1623 (i, C=O), 1591 (i, C=C), 1368 (m), 1291 (m)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 288,98358$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2\text{O} + \text{H} = 288,98323$ (déviation = 1,19 ppm)

N-((*E*)-4-Phénylbut-1-én-3-yne)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**251**)



Dans un tube vissable, placer 0,1500 g du produit **222** (0,390 mmol), 0,065 mL de phénylacétylène (0,060 g, 0,59 mmol), 0,0149 g de CuI (0,078 mmol), 0,0226 g de Pd(PPh₃)₄ (0,020 mmol), 0,585 mL de diisopropylamine et 0,195 mL de DMF. Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 2 h. Transférer dans une ampoule à extraction et extraire avec 30 mL d'eau et 20 mL d'AcOEt. Laver la phase aqueuse avec 20 mL additionnel d'AcOEt. Combiner les phases organiques et laver avec 25 mL d'une solution aqueuse de HCl 1 M. Sécher sur MgSO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-5%) comme éluant. On obtient 0,1144 g du produit **251** pur.

82% (0,1144 g)

Solide orange

Point de fusion : 51,0 °C (dégradation)

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 1,48 et 1,51 (18H, 2 s, CH₃), 5,40 (1H, d, J = 14,0, CH=CH-N), 6,53 (1H, sl, NH), 7,21-7,30 (3H, m, ArH *mé*ta et *para*), 7,33-7,63 (3H, m, ArH *ortho* et CH=CH-N)

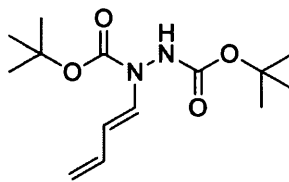
RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 28,1 (CH₃), 82,2 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 83,3 et 84,0 (N-CO₂C(CH₃)₃), 86,9 (C≡C-Ph), 88,6 (CH=CH-N), 89,0 (C≡C-Ph), 123,8 (Ar C1),

217,6 (Ar C4), 128,2 (Ar C3), 131,2 (Ar C2), 136,8 et 137,2 (CH=CH-N), 151,0 (N-CO₂C(CH₃)₃), 153,8 (NH-CO₂C(CH₃)₃)

IR (pur), ν (cm⁻¹): 3301 (f, NH), 3092 (f, CH alcéniques), 2979 et 2933 (f, CH aliphatiques), 2200, (f, C≡C), 1727 (i, C=O), 1634 (m, C=C), 1490 (m, bande amide II), 1367 (i, CH aliphatiques), 1296 (i), 1241 (i, bande amide IV), 1147 (i)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 358,1905$ [M]⁺ et masse calculée pour C₂₀H₂₆N₂O₄ = 358,1893 (déviation = 3,37 ppm)

N-((*E*)-Buta-1,3-diène-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**253**)



Dans un ballon de 10 mL, placer 0,1500 g du produit **222** (0,390 mmol), 0,170 mL de vinyltributylétain (0,184 g, 0,582 mmol), 0,0226 g de Pd(PPh₃)₄ (0,020 mmol), 0,0434 g de LiCl (1,024 mmol) et 3,9 mL de DMF. Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 80 °C durant 2 h. Transférer dans une ampoule à extraction avec 25 mL d'AcOEt. Laver la phase organique avec 2 portions de 20 mL d'eau puis avec 20 mL d'une solution de NaCl saturée. Sécher sur MgSO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur une phase stationnaire composée de 10% massique de K₂CO₃ et de silice en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (5-10%) comme éluant. On obtient 41,5 mg du produit **253** pur.

37% (41,5 mg)

Solide beige

Point de fusion : 70,0-74,2 °C

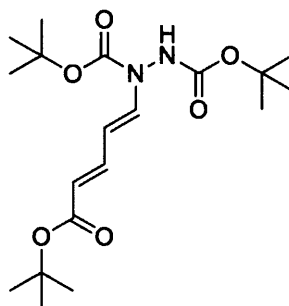
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,47 (18H, s, CH_3), 4,90 (1H, d, J = 10,3, N-CH=CH-CH=C(H)H *cis*), 5,05 (1H, d, J = 16,5, N-CH=CH-CH=C(H)H *trans*), 5,79 (1H, dd, J = 13,6 et 10,8, N-CH=CH-CH=CH₂), 6,21-6,40 (2H, m, NH-N-CH=CH-CH=CH₂), 6,84-7,23 (1H, m, N-CH=CH-CH=CH₂)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 28,0 et 28,1 (CH_3), 81,2 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 82,7 et 83,3 (N-CO₂C(CH₃)₃), 110,6 (CH₂=CH-CH=CH-N), 113,7 (CH₂=CH-CH=CH-N), 129,6 et 130,0 (CH₂=CH-CH=CH-N), 134,4 (CH₂=CH-CH=CH-N), 151,9 (N-CO₂C(CH₃)₃), 153,9 et 154,4 (NH-CO₂C(CH₃)₃)

IR (pur), ν (cm⁻¹) : 3287 (m, NH), 3007 (f, CH alcéniques), 2979 et 2934 (m, CH aliphatiques), 1716 (i, C=O), 1651 (m, C=C), 1505 (f, bande amide II), 1367 (m, CH aliphatiques), 1317 (i), 1281 (m), 1247 (m, bande amide IV), 1147 (i)

SMHR (ESI) : masse trouvée m/z = 284,1753 [M]⁺ et masse calculée pour C₁₄H₂₄N₂O₄ = 284,1736 (déviation = 5,84 ppm)

N-((1*E*,3*E*)-5-(*tert*-Butoxy)-5-oxopenta-1,3-diène-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**255**)



Dans un ballon de 25 mL, placer 0,0088 g de Pd(OAc)₂ (0,039 mmol), 0,0205 g de PPh₃ (0,078 mmol), 0,2153 g de Ag₂CO₃ (0,781 mmol), 0,0583 g de KCl (0,782 mmol) et 13 mL de THF. Agiter à température ambiante durant 15 min. Ajouter 0,1500 g du produit **222** (0,390 mmol) et 0,1125 mL d'acrylate de *tert*-butyle (0,0993 g,

0,775 mmol). Surmonter le ballon réactionnel d'un condenseur et chauffer à reflux durant 12 h. Ramener à température ambiante. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le ballon à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (5-10%) comme éluant sur un gel de silice traité avec 1% de triéthylamine. On obtient 58,6 mg du produit **255** pur.

39% (58,6 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 56,0-57,9 °C

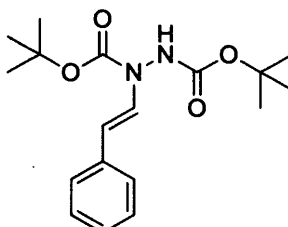
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,47 (18H, s, CH_3 NBoc et NHBoc), 1,50 (9H, s, CH_3 Boc-acrylate), 5,69 (1H, d, J = 15,3, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5,87 (1H, dd, J = 13,3 et J = 11,7, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 6,13-6,53 (1H, m, NH), 7,22 (1H, dd, J = 15,3 et J = 11,7, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 7,13-7,54 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 27,9, 28,1 et 28,2 (CH_3), 79,8 ($\text{NH}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82,1 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83,6 et 84,9 ($\text{N}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 105,0 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 119,7 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 135,4-136,5 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 142,2 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 151,4 ($\text{N}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153,5-154,5 ($\text{NH}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 166,7 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3295 (m, NH), 3090 (f, CH alcéniques), 2979 et 2934 (m, CH aliphatiques), 1728 (i, C=O carbazate), 1705 (i, C=O acrylate), 1633 (i, C=C), 1367 (i, CH aliphatiques), 1312 (m), 1238 (i, bande amide IV), 1142 (i), 1114 (i)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 407,21699$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ et masse calculée $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{Na} = 407,21526$ (déviation = 4,25 ppm)

N-((*E*)-2-Phényléthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**258**)



Dans un tube vissable, placer 0,1500 g du produit **222** (0,390 mmol), 0,1305 g de triphénylbismuth (0,296 mmol), 0,0226 g de Pd(PPh₃)₄ (0,020 mmol), 0,1526 g de Cs₂CO₃ (0,468 mmol) et 0,78 mL de diméthylacétamide. Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 7 h. Transférer dans une ampoule à extraction avec 30 mL d'AcOEt. Laver la phase organique avec 25 mL d'une solution de HCl 1 M puis avec 25 mL de NaCl saturée. Sécher la phase organique sur MgSO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (0-10%) comme éluant. On obtient 42,5 mg du produit **258** pur.

33% (42,5 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 120,3-121,9 °C

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 1,50 et 1,53 (18H, 2 s, CH₃), 6,10 (1H, d, J = 14,2, CH=CH-N), 6,17-6,52 (1H, m, NH), 7,09-7,20 (1H, m, ArH *para*), 7,20-7,41 (4H, m, ArH *ortho* et *mé*ta), 7,36-7,79 (1H, m, CH=CH-N)

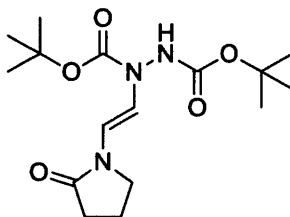
RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 28,1 (CH₃), 81,9 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 82,8 et 83,4 (N-CO₂C(CH₃)₃), 109,4 (CH=CH-N), 125,7 (Ar C3), 126,1 (Ar C4), 126,4 et 127,0 (CH=CH-N), 128,5 (Ar C2), 136,5 (Ar C1), 152,1 (N-CO₂C(CH₃)₃), 153,9 et 154,4 (NH-CO₂C(CH₃)₃)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3294 (m, NH), 3039, 3059 et 3008 (CH, alcéniques et aromatiques), 2978 et 2934 (f, CH aliphatiques), 1717 (i, C=O), 1651 (m, C=C), 1498 (m, bande amide II), 1366 (m, CH aliphatiques), 1300 (i), 1249 (i, bande amide IV), 1152 (i)
 SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 357,17952$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na} = 357,17848$ (déviation = 2,92 ppm)

Procédure générale pour la préparation de **261** et **263** par couplage au cuivre

Dans un tube vissable, placer le produit **222** (1 éq.), le thiol ou l'amide (2 éq.), le CuI (30%mol), le DMEDA (45%mol), le Cs_2CO_3 (4 éq.) et le toluène (1 M pour le thiol et 2 M pour l'amide). Buller la solution avec de l'azote durant environ 1 minute. Fermer hermétiquement. Chauffer en agitant dans un bain d'huile à 55 °C durant 5 h pour le thiol et durant 12 h pour l'amide. Diluer dans le DCM et filtrer sur Büchner en rinçant le tube à plusieurs reprises avec du DCM. Concentrer sous vide.

N-((*E*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthèn-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (**261**)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane (40-50%) comme éluant.

85% (0,1185 g)

Solide blanc

Point de fusion : 133,9-136,1 °C

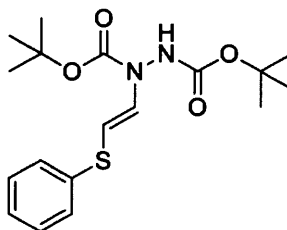
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,43 (18H, s, CH_3), 1,98-2,12 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-C=O}$), 2,42 (2H, t, J = 8,2, $\text{CH}_2\text{-C(=O)-N}$), 3,45 (2H, t, J = 7,0, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-C=O}$), 6,32-6,77 (2H, m, CH=CH-N-NH), 6,85 (1H, d, J = 13,3, CH=CH-N-NH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 17,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-C=O}$), 28,0 et 28,1 (CH_3), 30,9 ($\text{CH}_2\text{-C(=O)-N}$), 45,6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-C=O}$), 81,7 ($\text{NH-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82,5 et 83,0 ($\text{N-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109,9 (CH=CH-N-NH), 114,5 et 115,2 (CH=CH-N-NH), 152,3 ($\text{N-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153,8 et 154,4 ($\text{NH-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 172,7 ($\text{CH}_2\text{-C(=O)-N}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3273 (f, NH), 3114 (f, CH alcéniques), 2979 et 2934 (m, CH aliphatiques), 1711-1673 (i, C=O lactame et C=O carbazate), 1461 (m), 1366 (i, CH aliphatiques), 1314 (i, C-N lactame), 1237 (i, bande amide IV), 1149 (i)

SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 342,20291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H} = 342,20235$ (déviation = 1,64 ppm)

N-((*E*)-2-(Phénylthio)éthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle
(263)



Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'AcOEt dans l'hexane 5% comme éluant.

84% (0,1155 g)

Solide blanc

Point de fusion : 86,1-88,5 °C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 1,47 et 1,49 (18H, 2 s, CH_3), 5,77 (1H, d, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 6,70-6,86 (1H, sl, NH), 7,03-7,14 (1H, m, ArH *para*), 7,17-7,31 (4H, m, ArH *ortho* et *mé*ta), 7,31-7,58 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3), [Note : à cette température, 2 atropisomères sont visibles pour certains signaux] : 28,1 (CH_3), 82,0 ($\text{NH}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 83,1 et 83,9 ($\text{N}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 97,6 et 98,4 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 125,4 (Ar C3), 126,8 (Ar C4), 128,8 (Ar C2), 135,0 et 135,4 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 138,1 (Ar C1), 151,3 ($\text{N}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 153,8 et 154,2 ($\text{NH}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$)

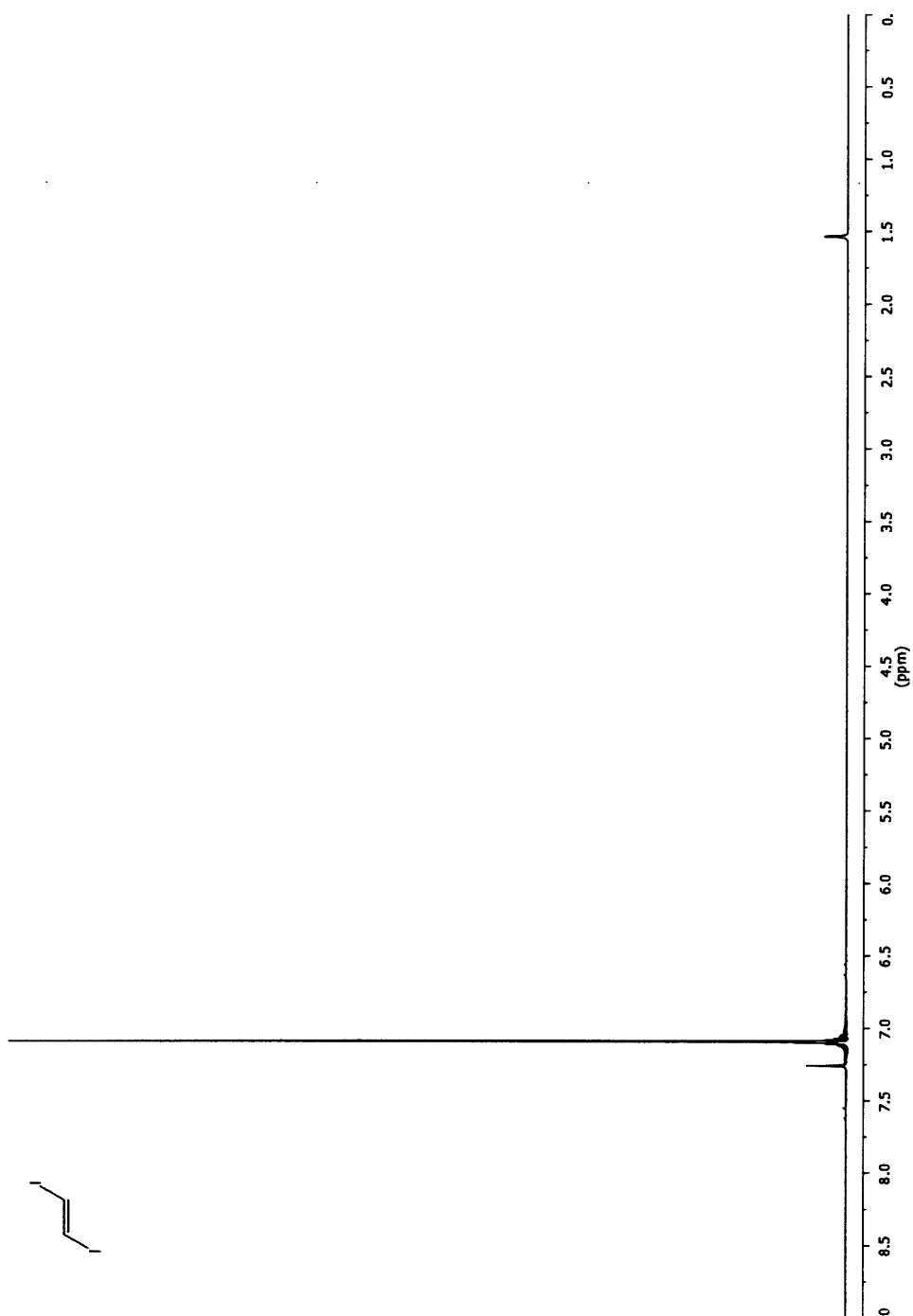
IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3307 (f, NH), 3084 et 3055 (f, CH alcéniques et aromatiques), 2979 et 2933 (m-f, CH aliphatiques), 1713 (i, $\text{C}=\text{O}$), 1621 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1368 (m, CH aliphatiques), 1310 (i), 1284 (m), 1252 (m, bande amide IV), 1148 (i), 732 (m, C-S)

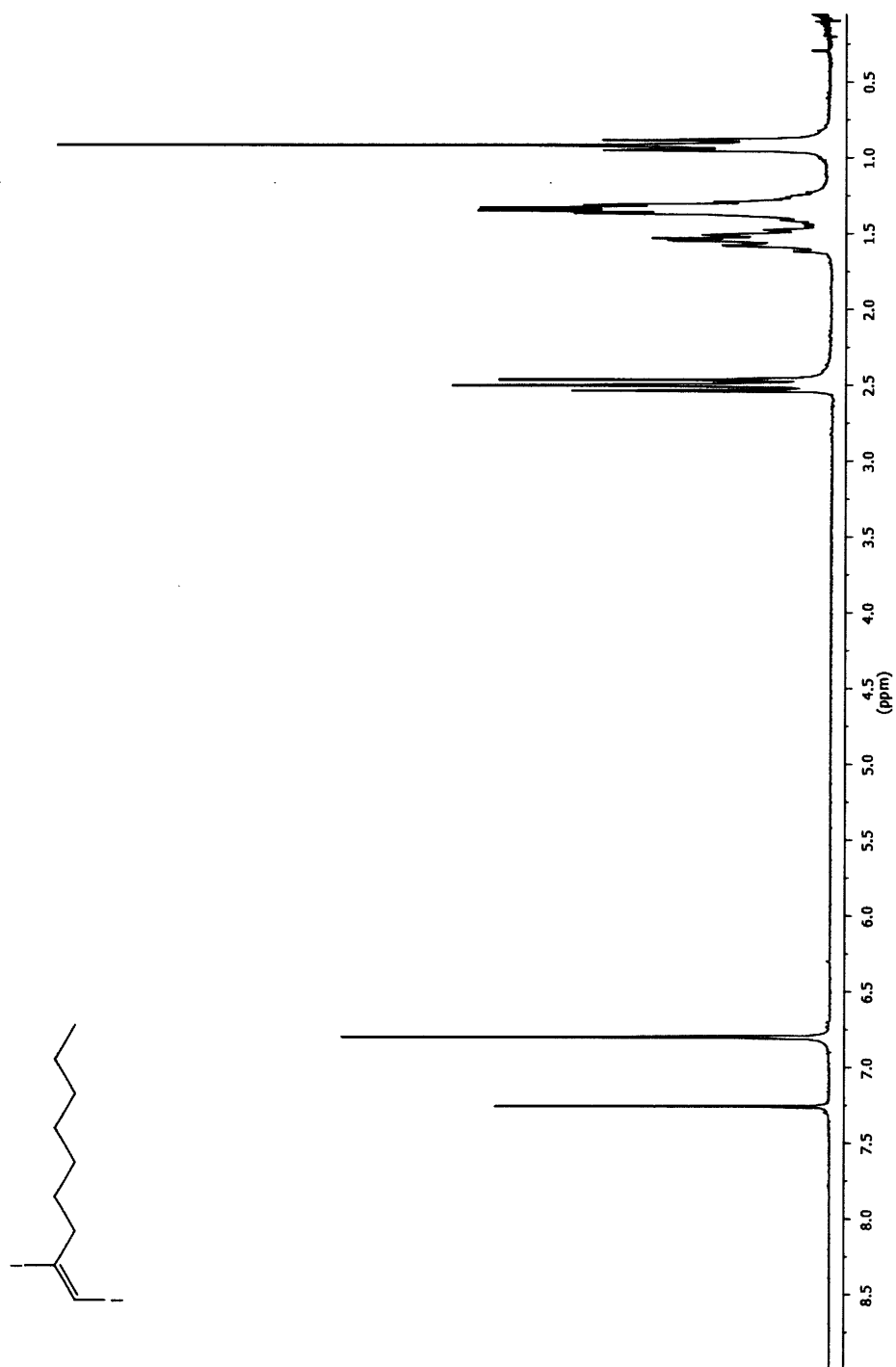
SMHR (ESI) : masse trouvée $m/z = 367,1692$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ et masse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H} = 367,1686$ (déviat[i]on = 1,53 ppm)

ANNEXE A

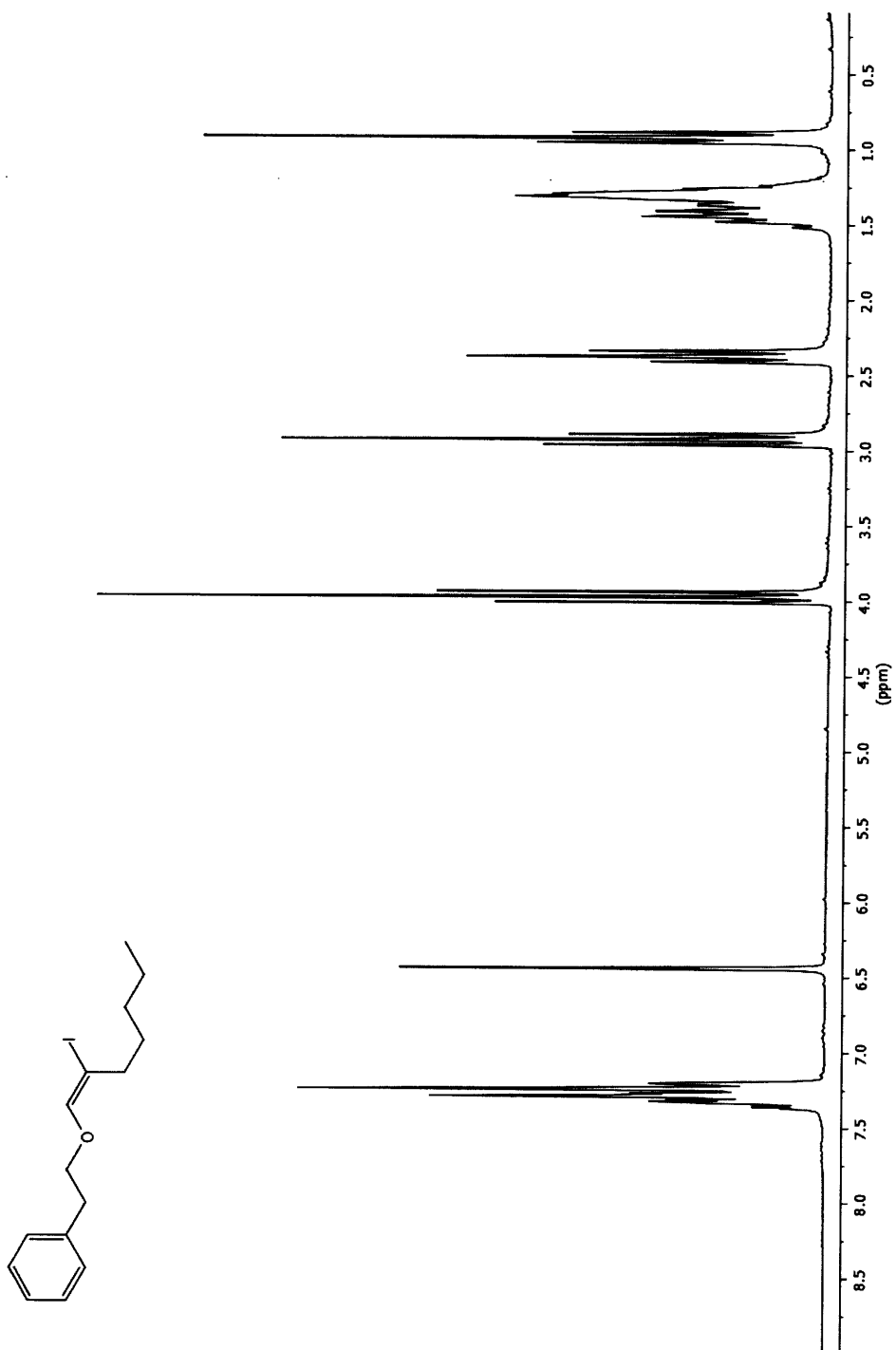
SPECTRES RMN ^1H ET ^{13}C

Les spectres RMN ^1H sont tous présentés selon l'ordre de présentation des composés dans le chapitre 10. Ils sont suivis, dans le même ordre, des spectres RMN ^{13}C . Le solvant utilisé pour la solubilisation de la majorité des produits est le CDCl_3 , ce qui permet d'expliquer le pic à 7,26 ppm dans les spectres de proton et les trois pics situés entre 77 et 80 ppm dans les spectres de carbone. Certains spectres ont été pris dans l'acétone- d_6 , ce qui permet d'expliquer le multiplet à 2,03-2,08 ppm dans les spectres de proton ainsi que le multiplet à 28-30 ppm et le pic à 205 ppm dans les spectres de carbone.

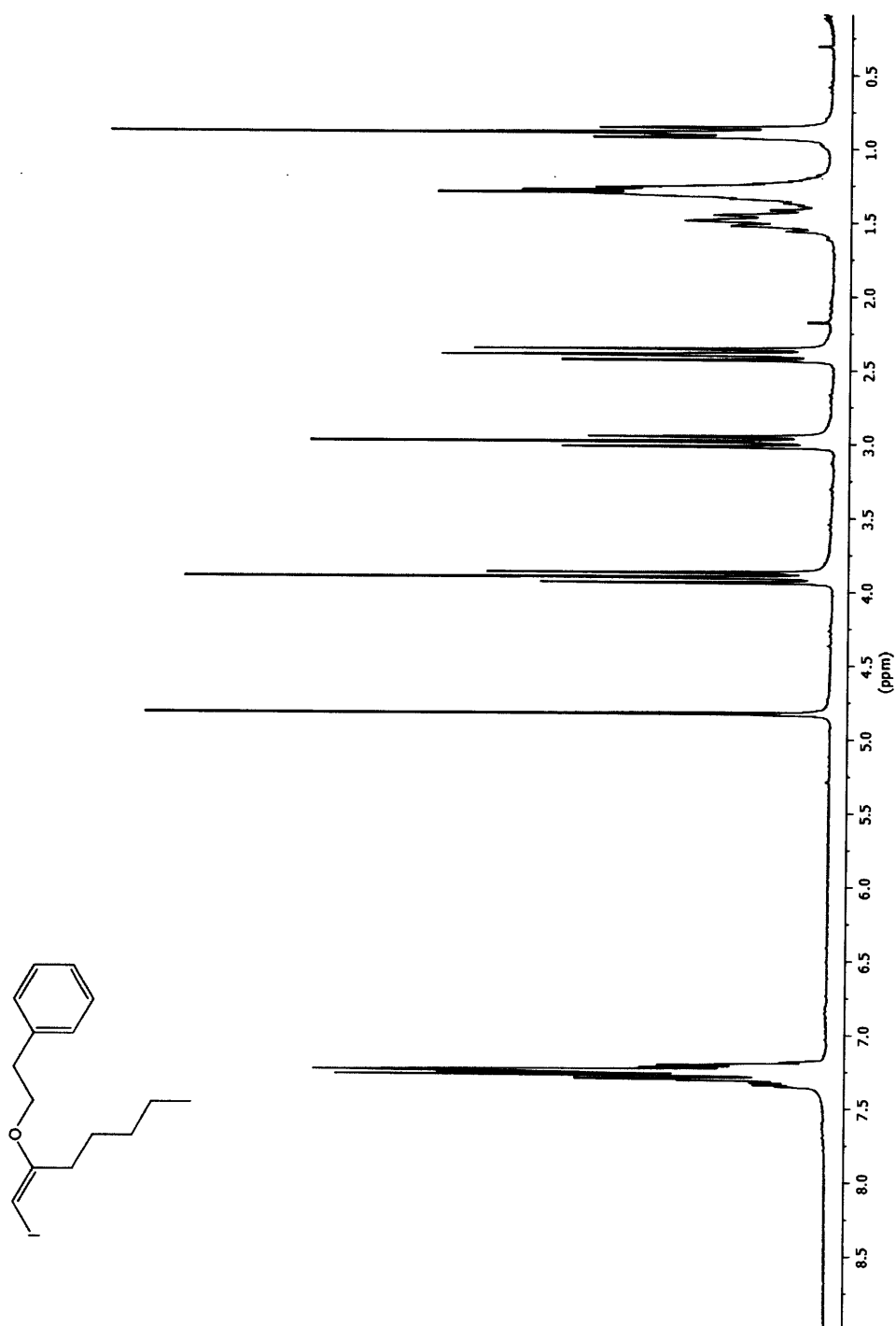
Spectre A.1 (*E*)-1,2-Diiodoéthène (83)

Spectre A.2 (*E*)-1,2-Diiodohept-1-ène (134)

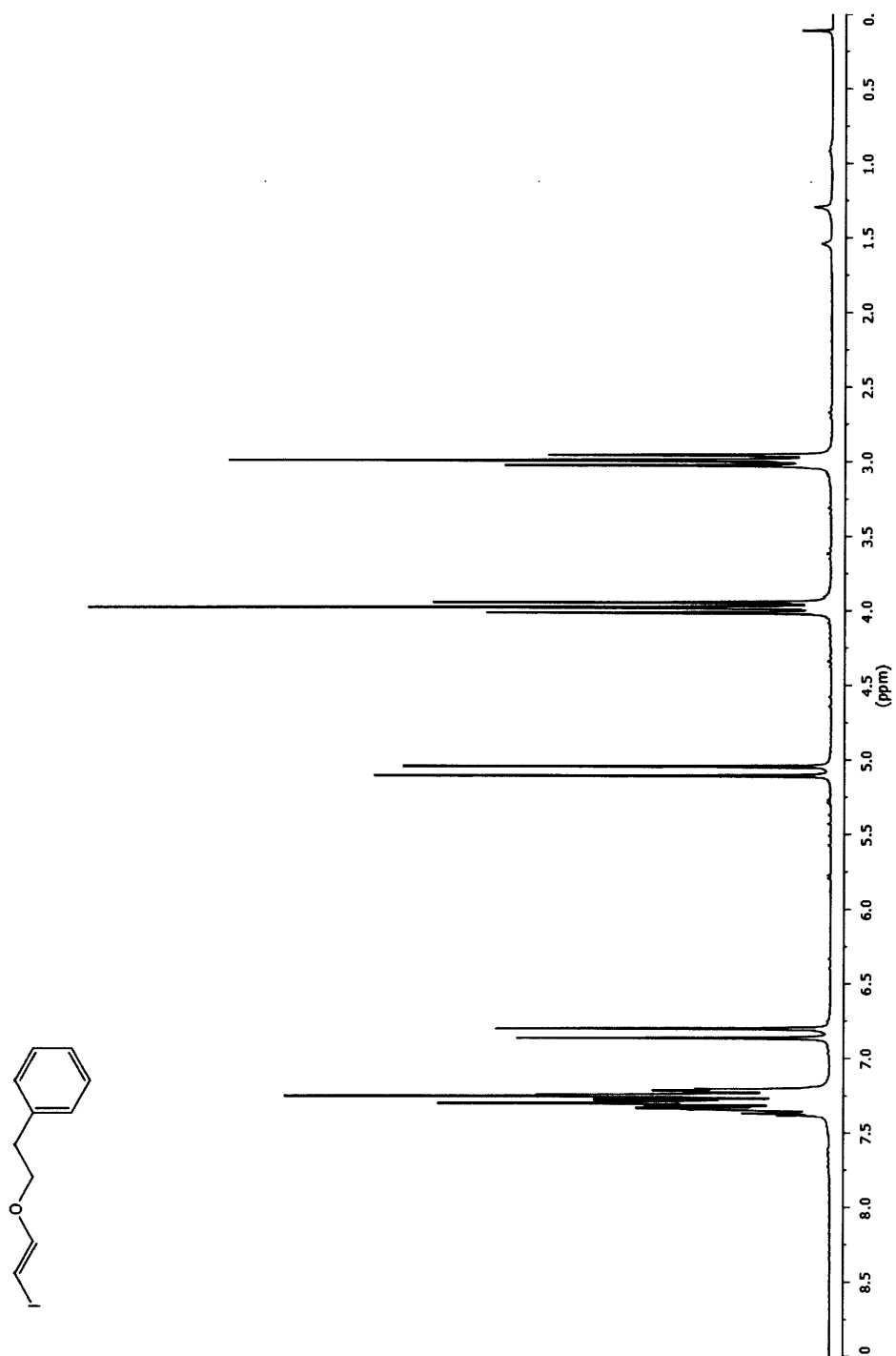
Spectre A.3 (E)-2-((2-iodohept-1-én-1-yl)oxy)éthylbenzène (144)



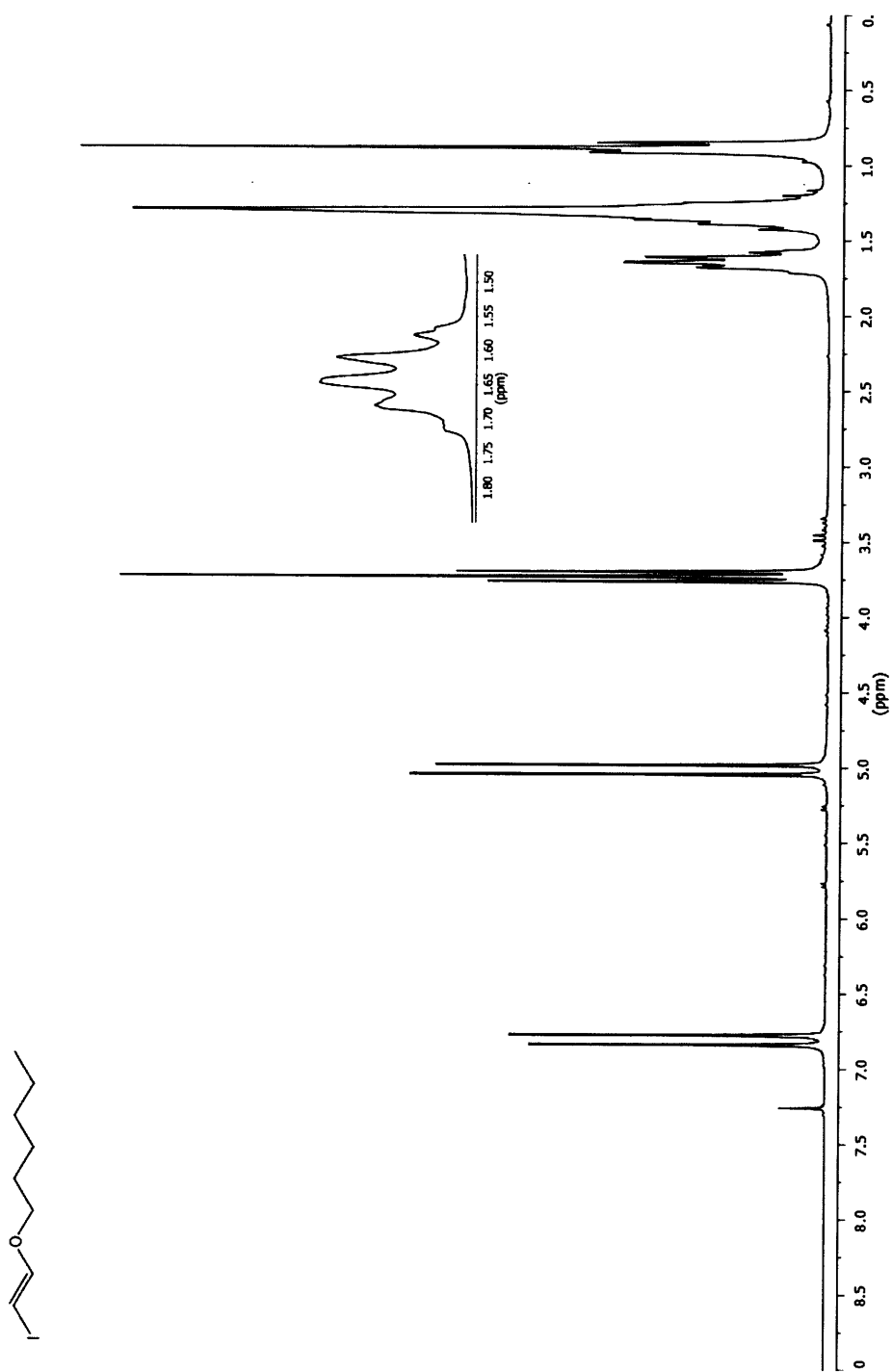
Spectre A.4 (E)-2-((1-iodohept-1-én-2-yl)oxy)éthyl)benzène (145)



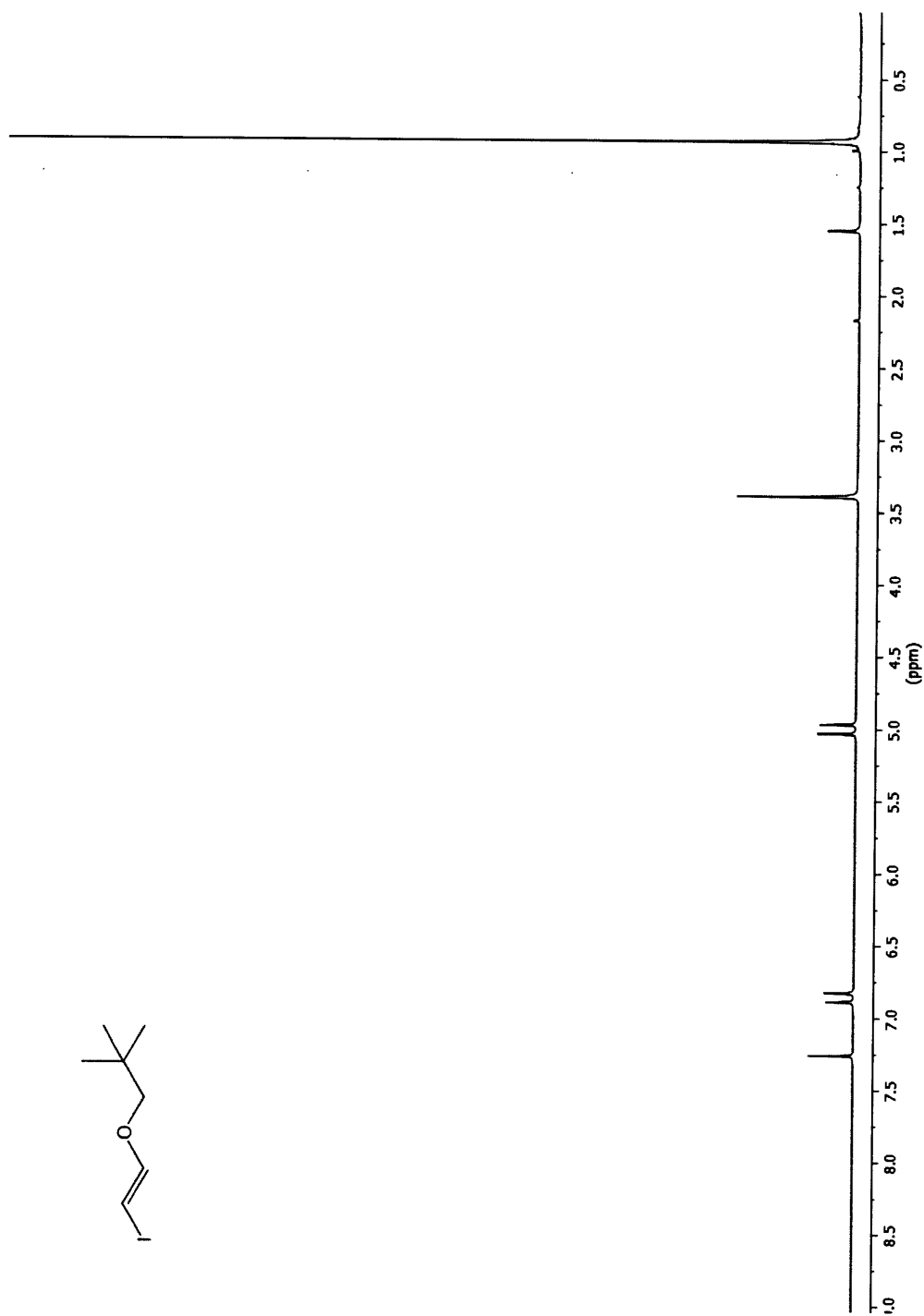
Spectre A.5 (E)-2-((2-Iodovinyl)oxy)éthyl)benzène (143)

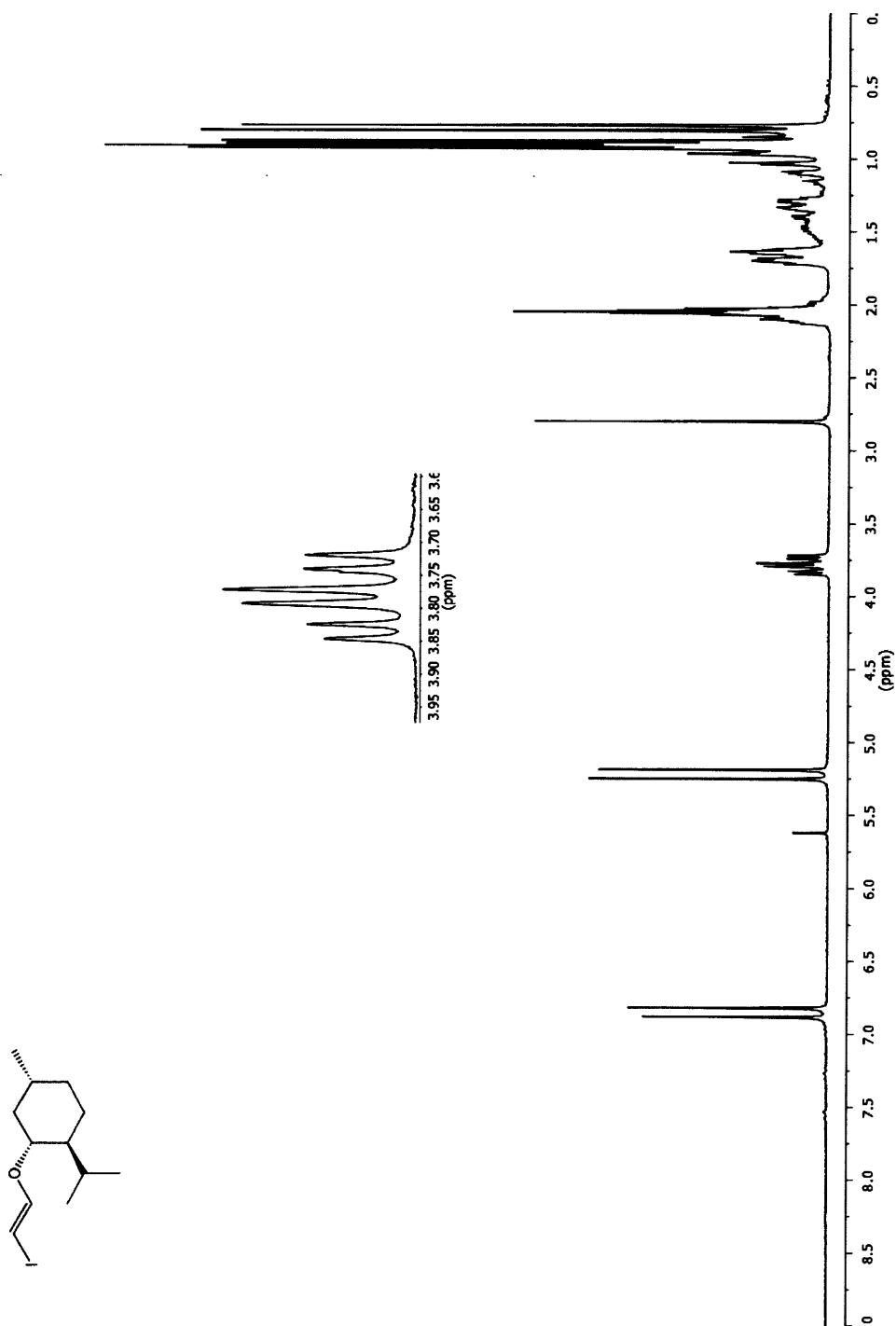


Spectre A.6 (E)-1-((2-iodovinyl)oxy)hexane (152)

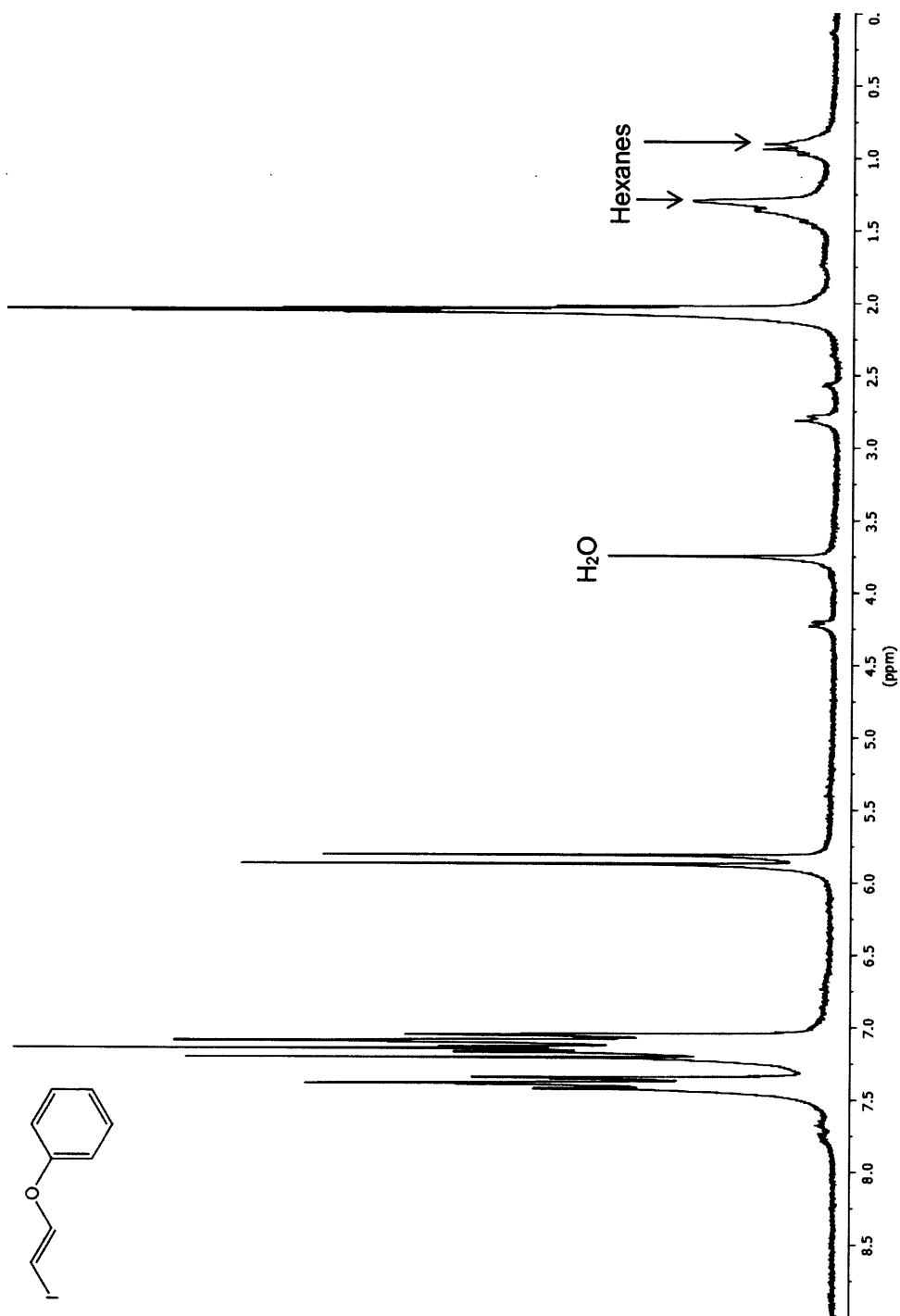


Spectre A.7 (E)-1-((2-iodovinyl)oxy)-2,2-diméthylpropane (153)

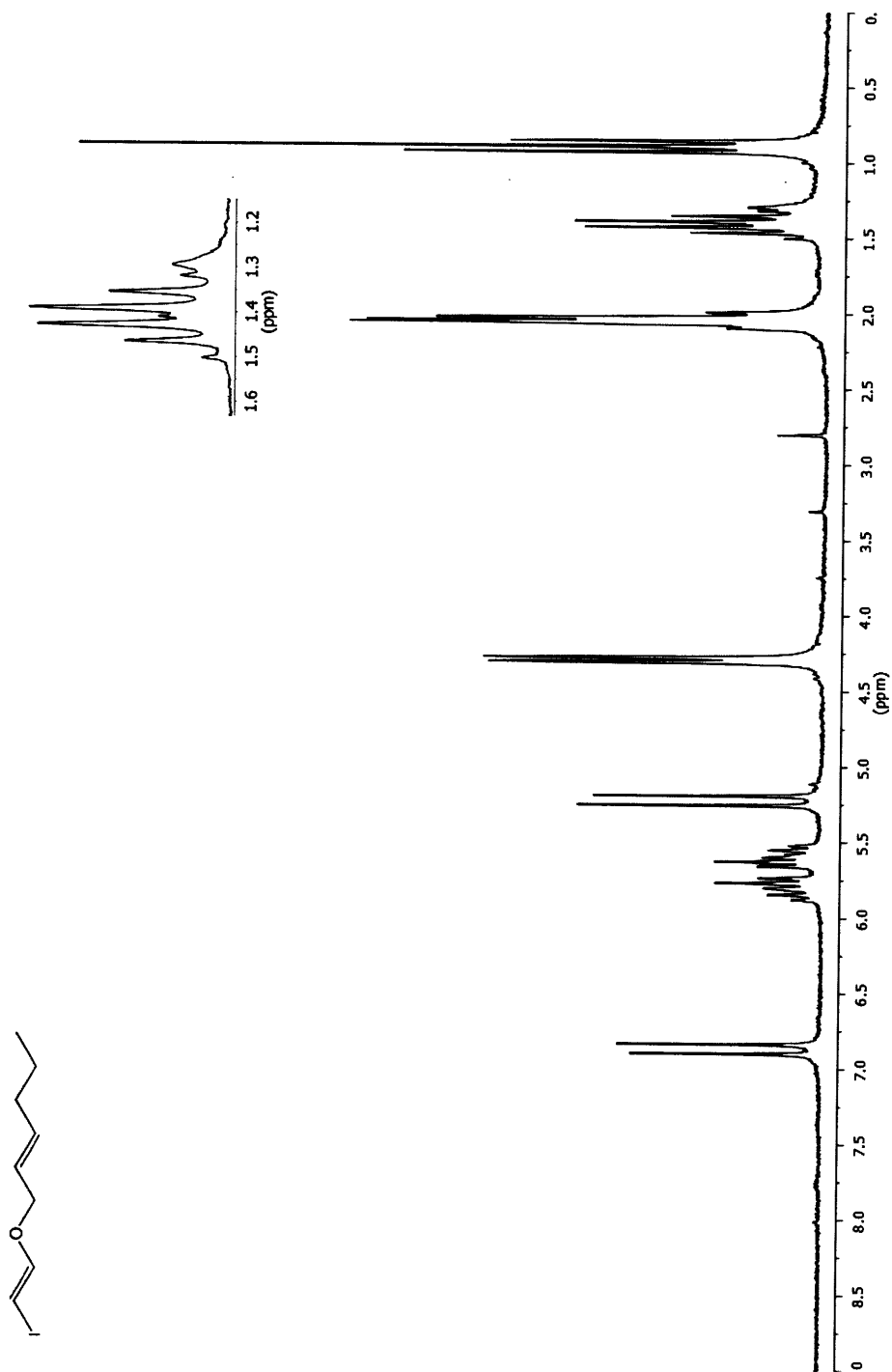


Spectre A.8 (*E*-2-Iodo-1-((-)-menthoxy)éthène (155))

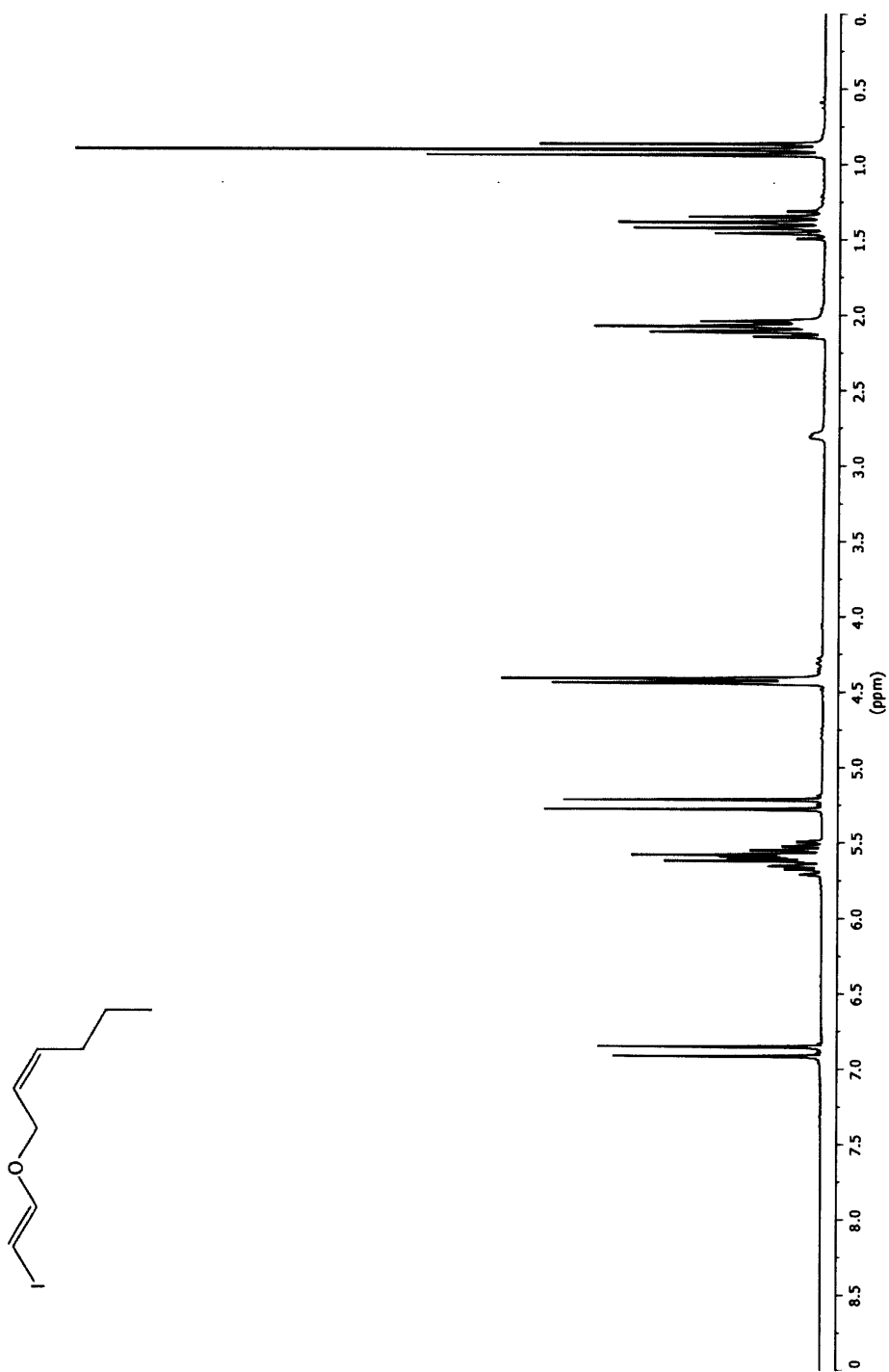
Spectre A.9 (E)-((2-Iodovinyl)oxy)benzène (158)



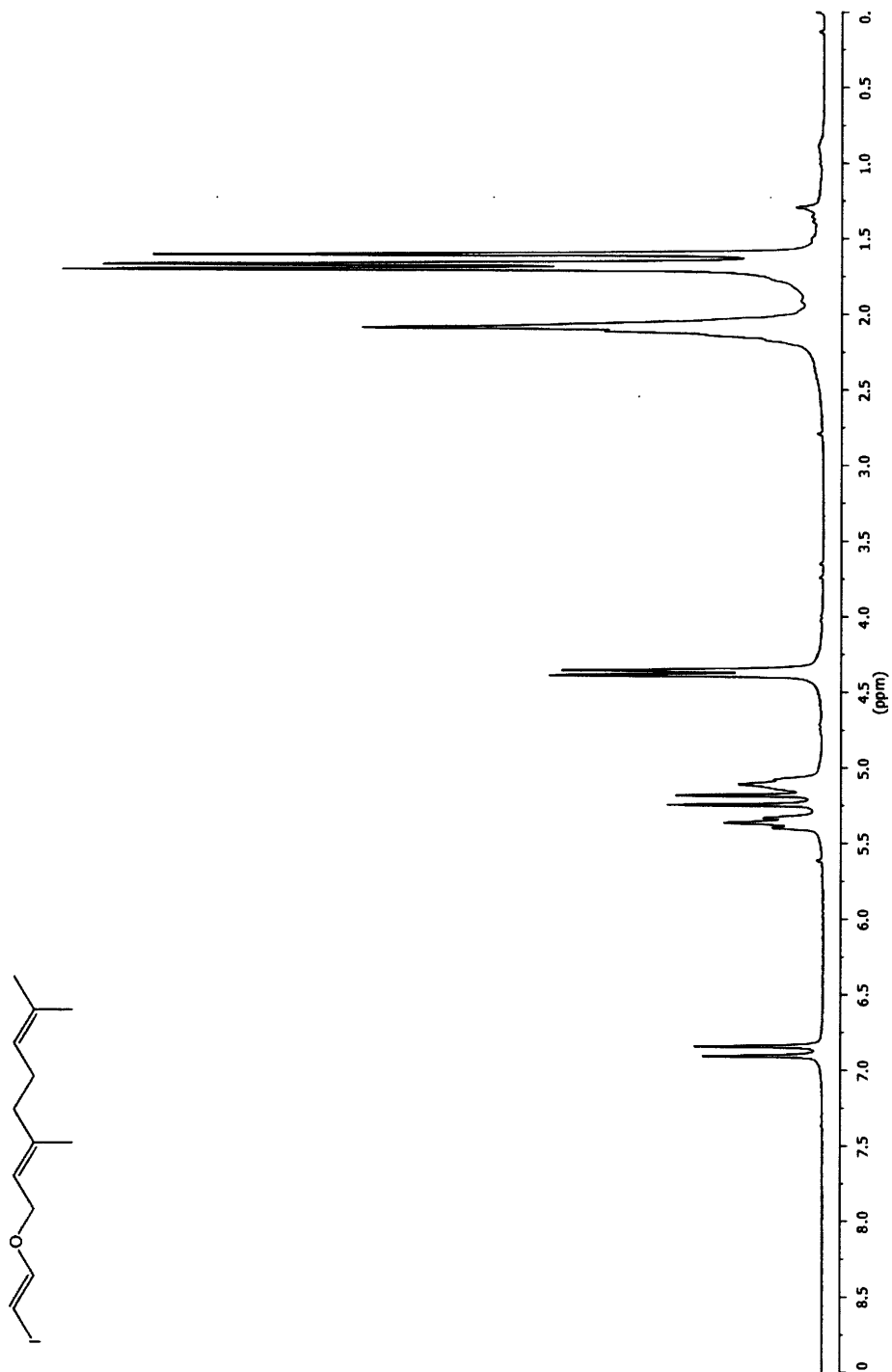
Spectre A.10 (E)-1-(((E)-2-iodovinyl)oxy)hex-2-ène (136)



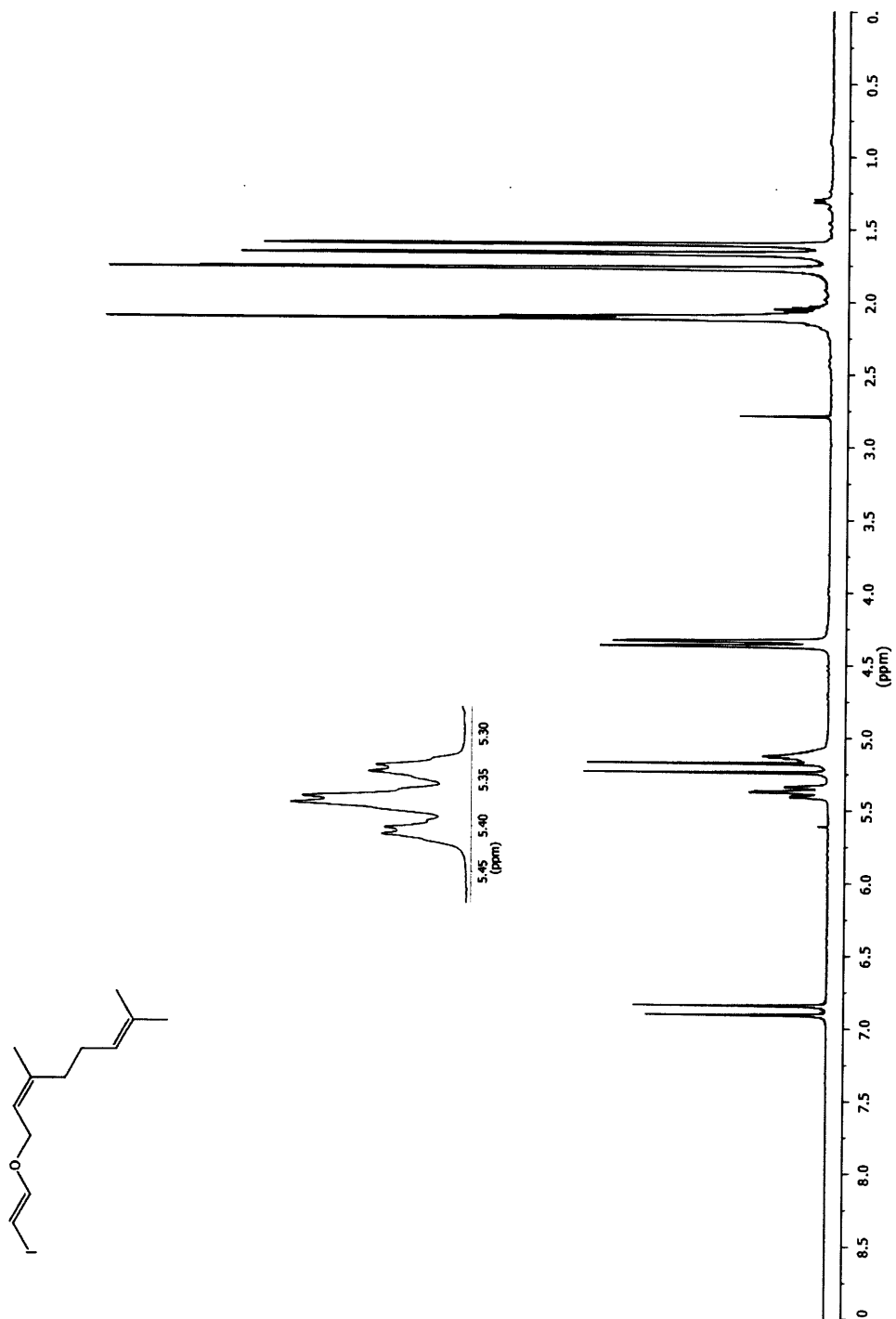
Spectre A.11 (Z)-1-(((E)-2-Iodovinyl)oxy)hex-2-ène (159)



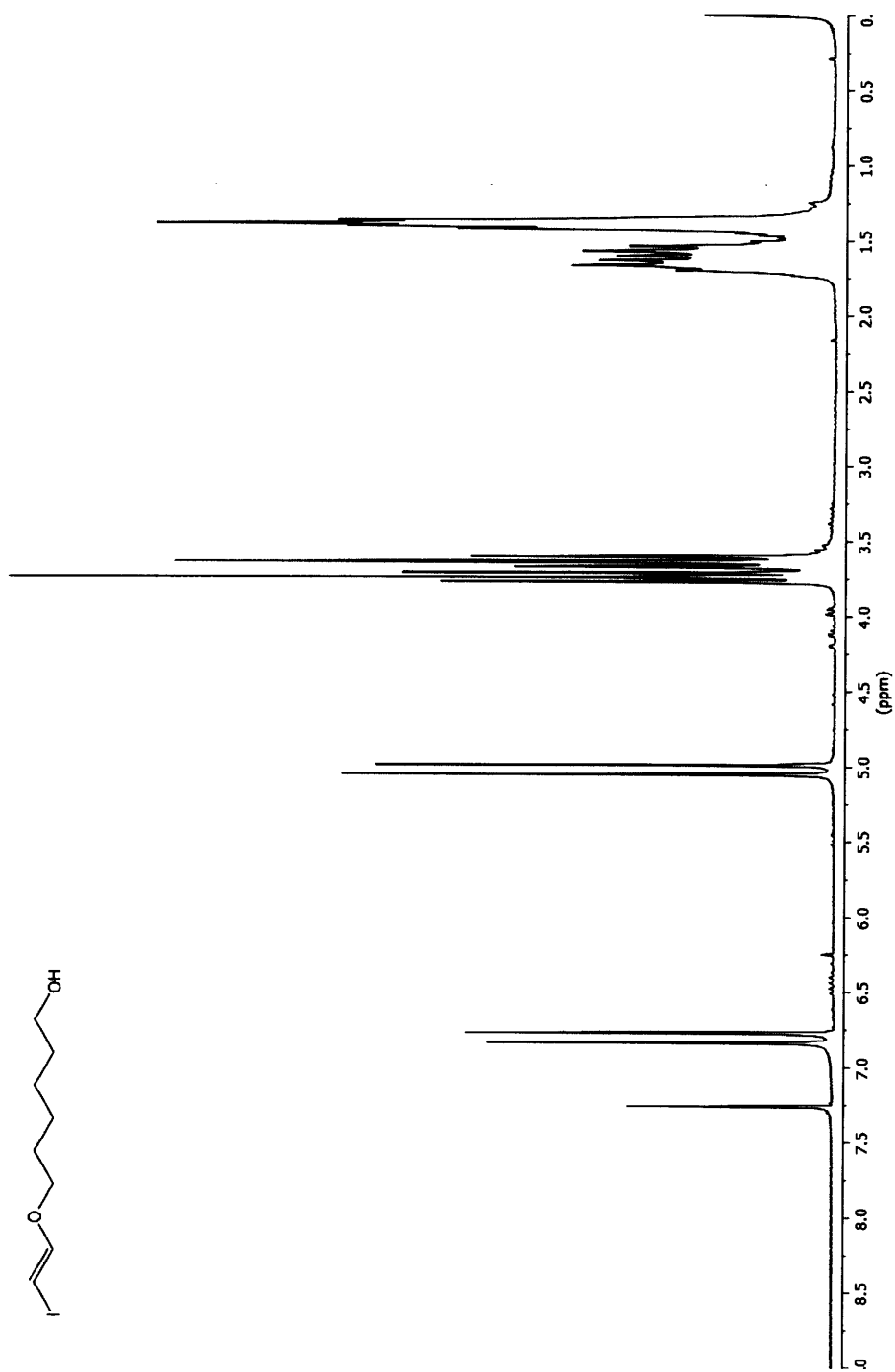
Spectre A.12 (E)-1-(((E)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (160)



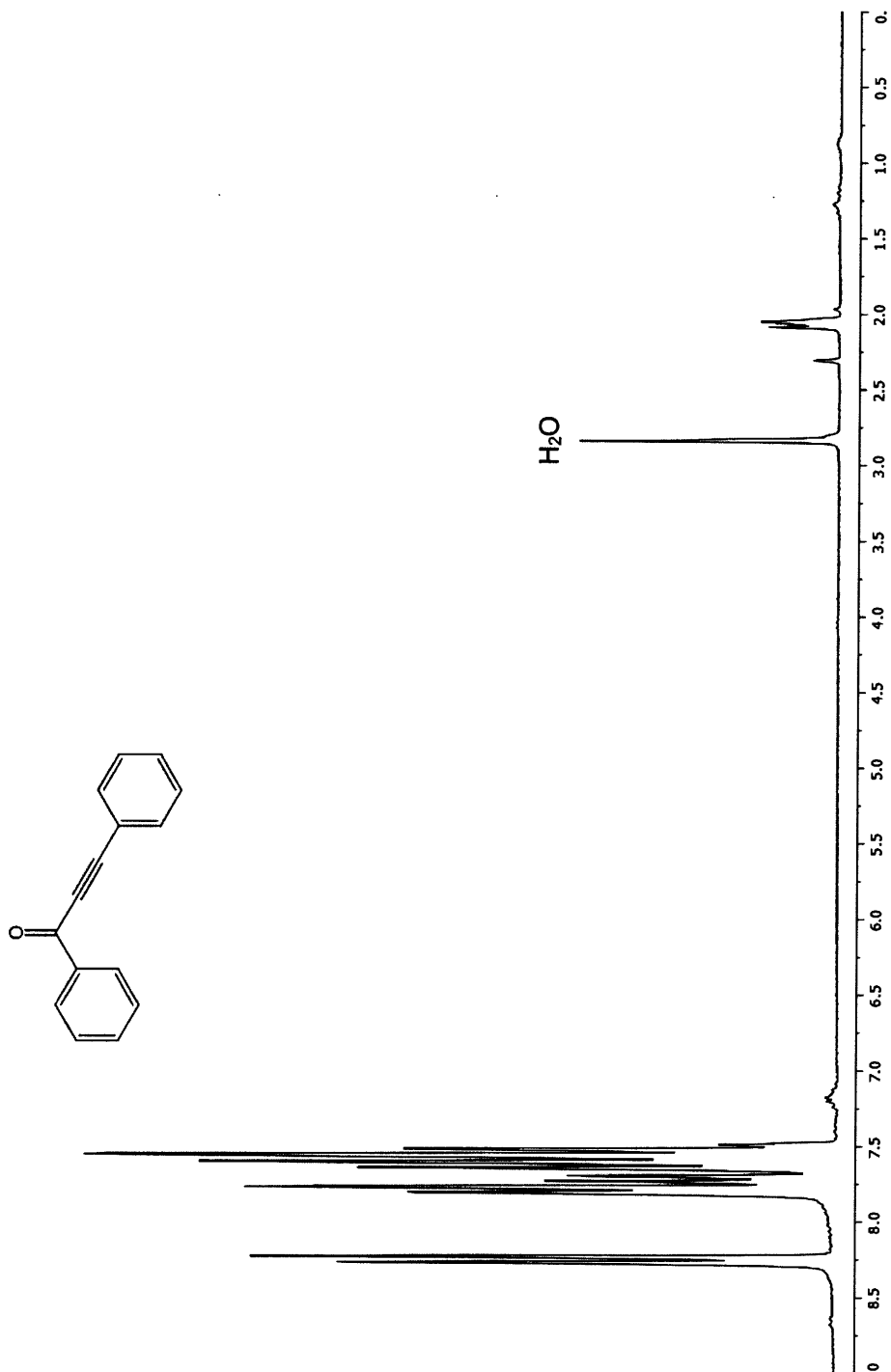
Spectre A.13 (Z)-1-(((E)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (161)

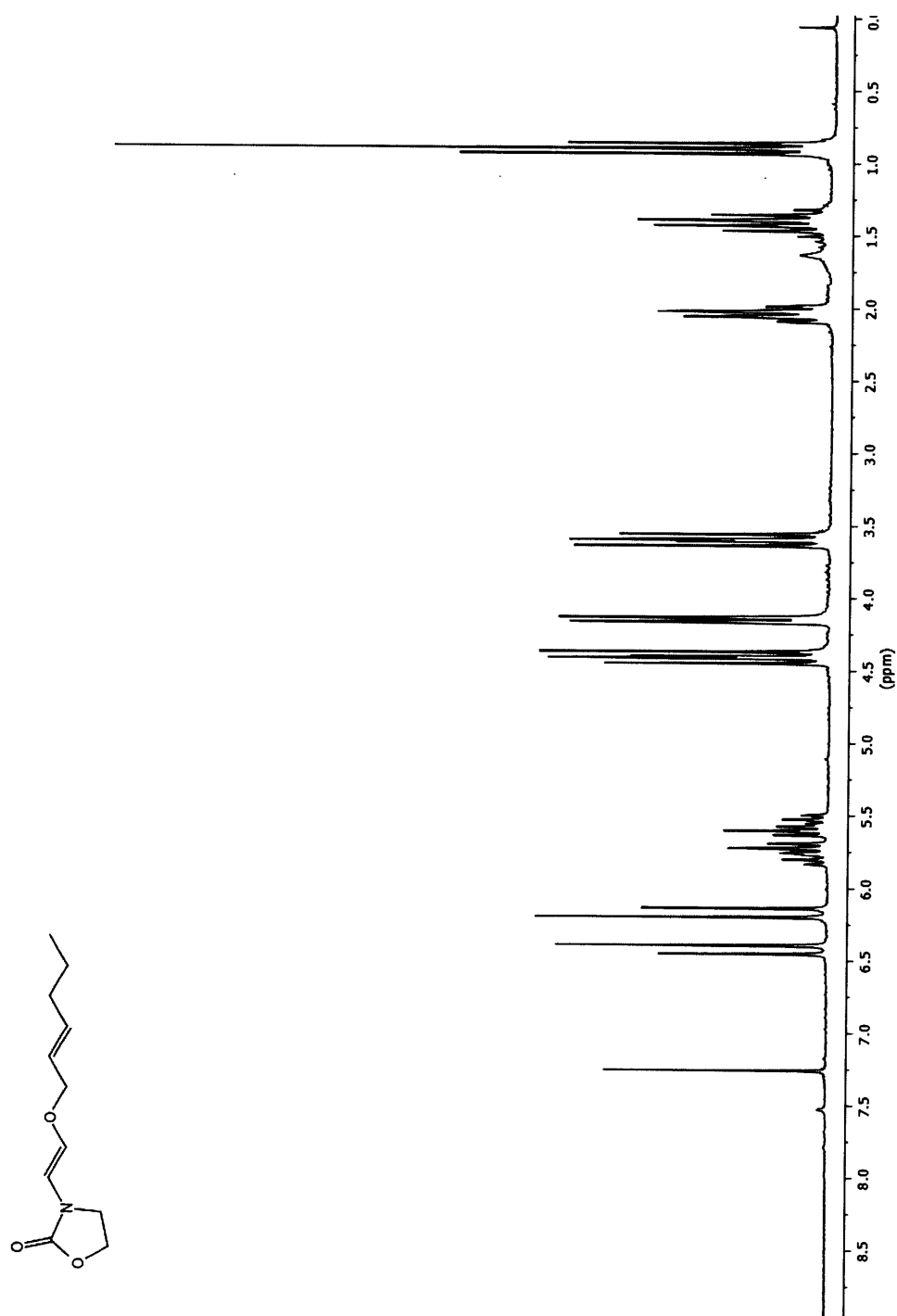


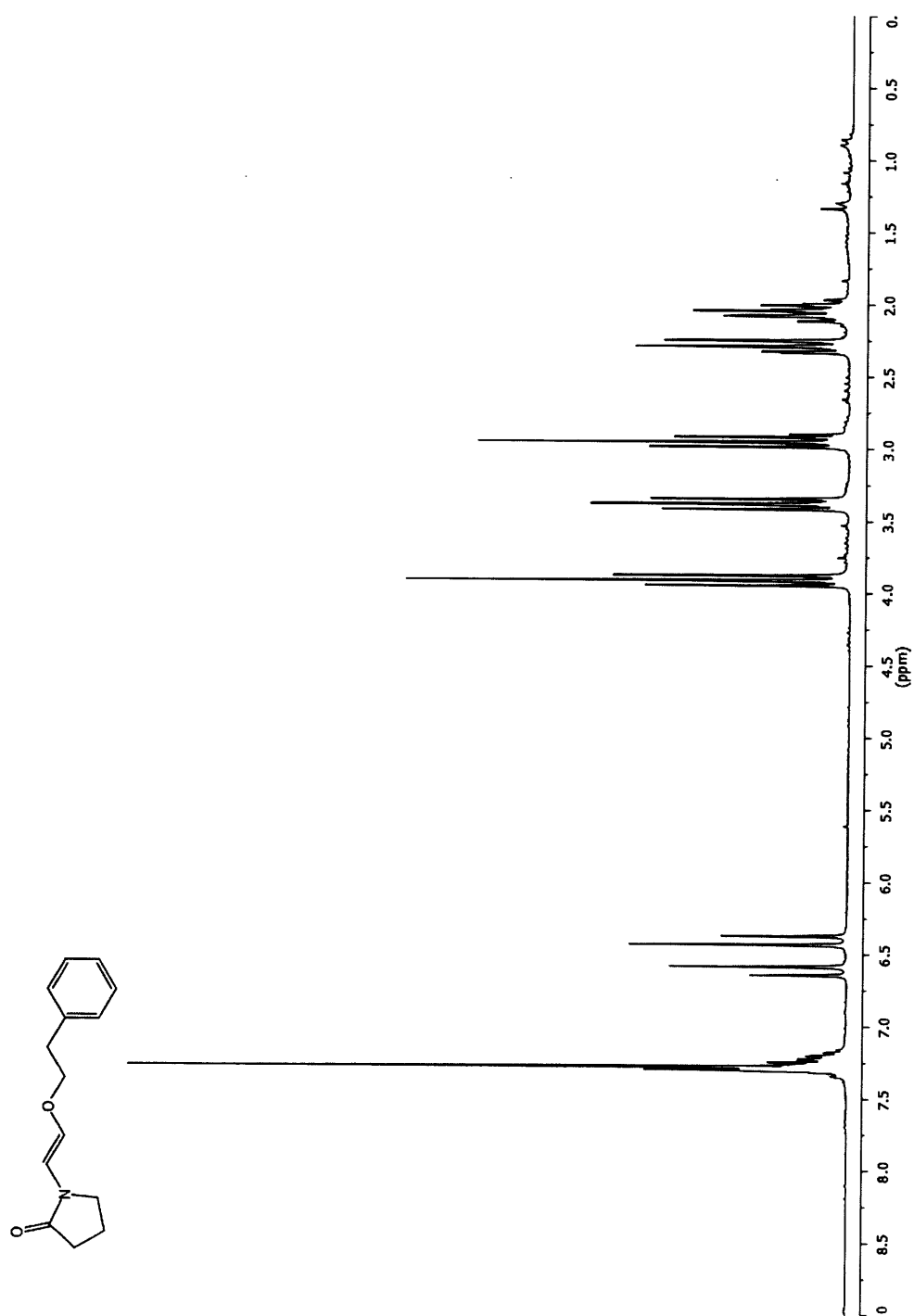
Spectre A.14 (E)-6-((2-iodovinyl)oxy)hexan-1-ol (163)

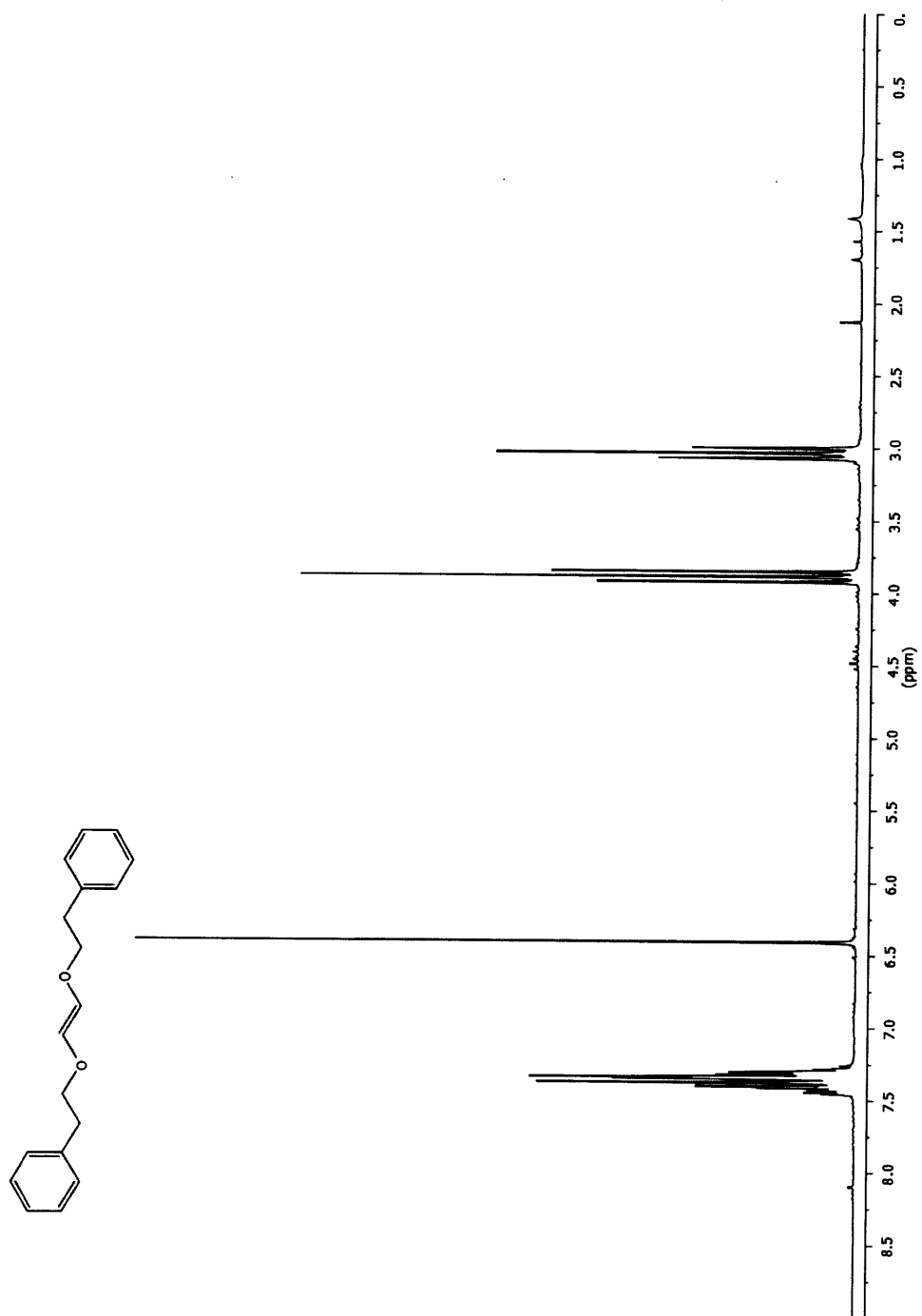


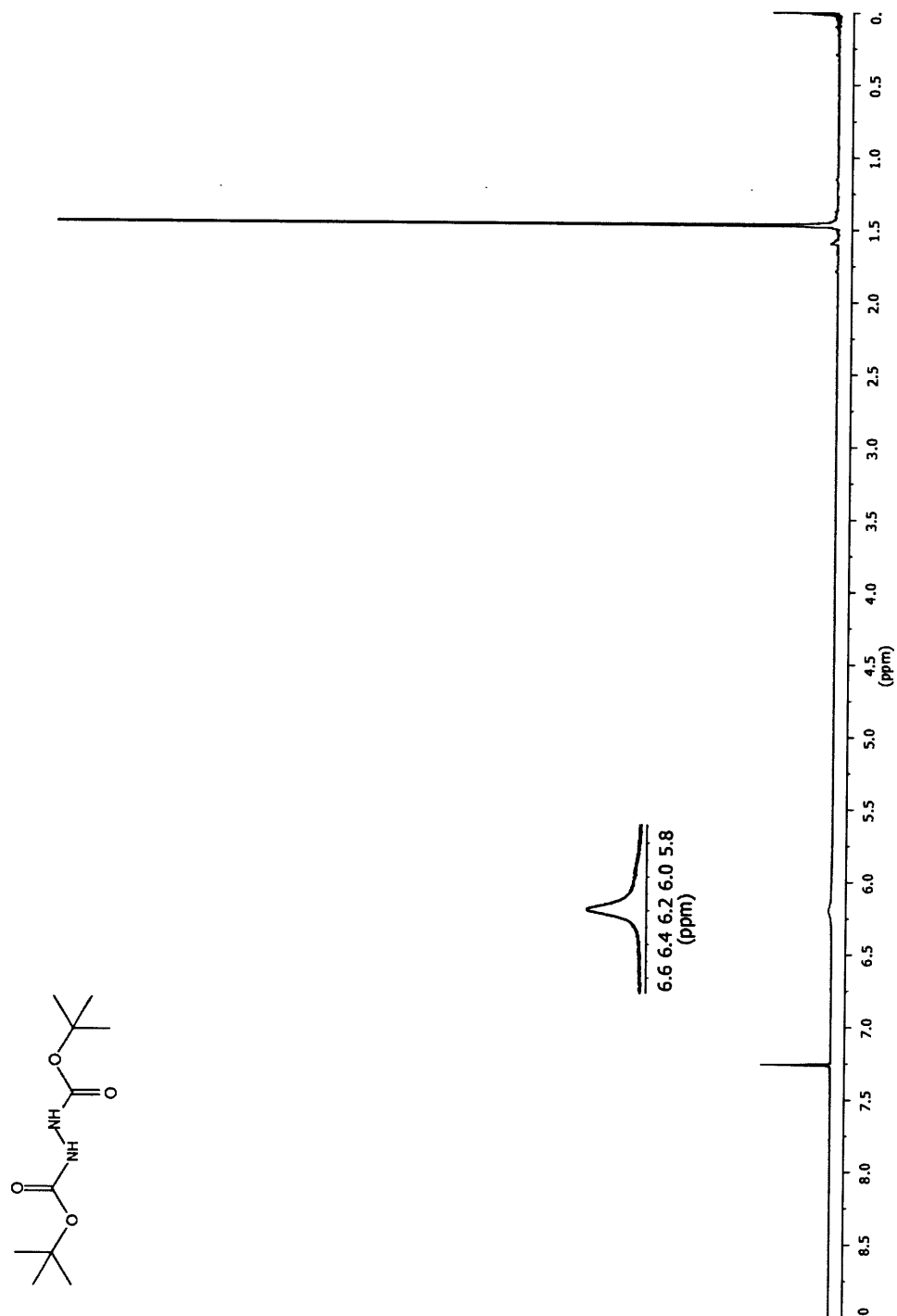
Spectre A.15 1,3-Diphénylprop-2-yn-1-one (166)

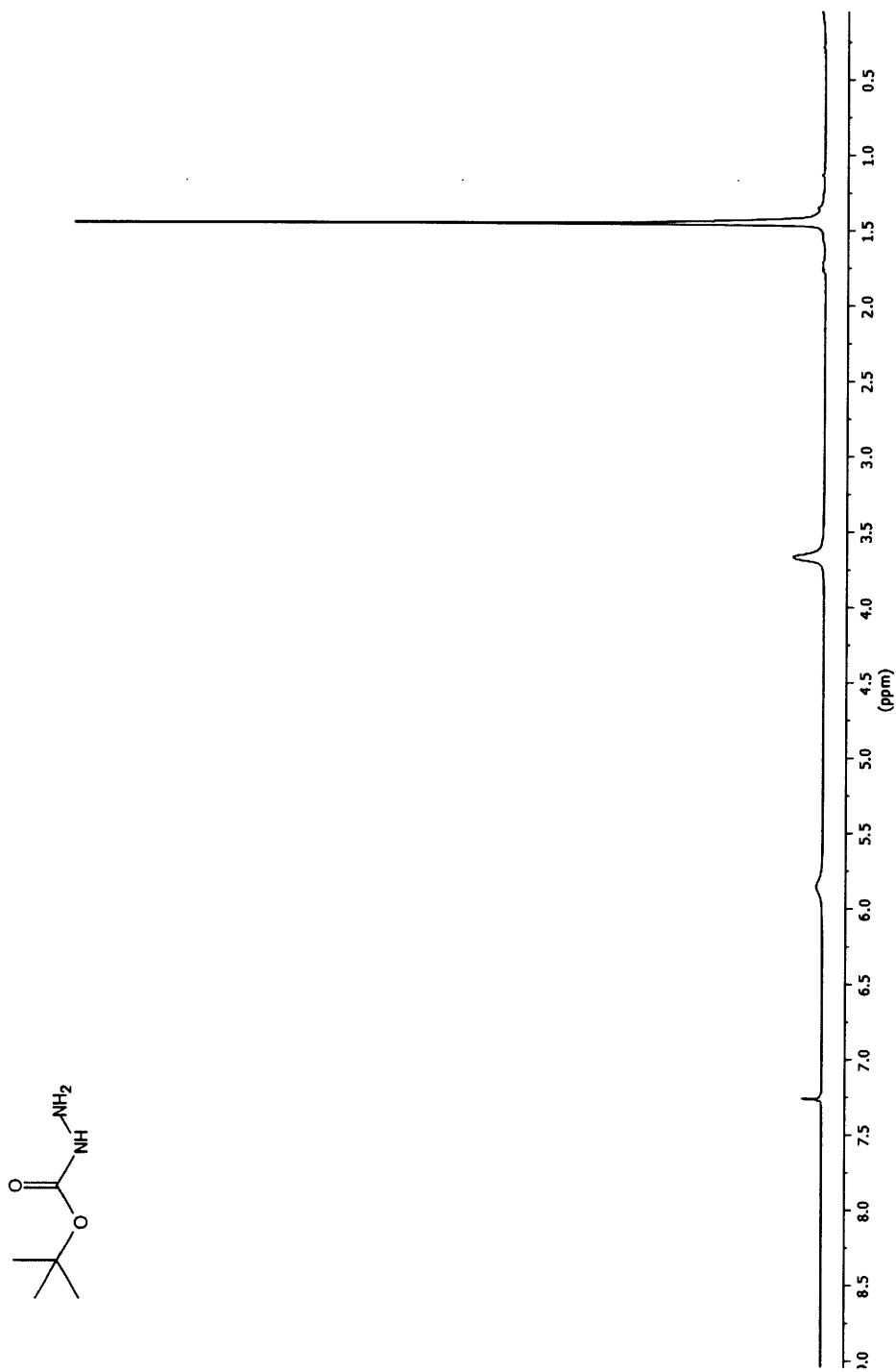


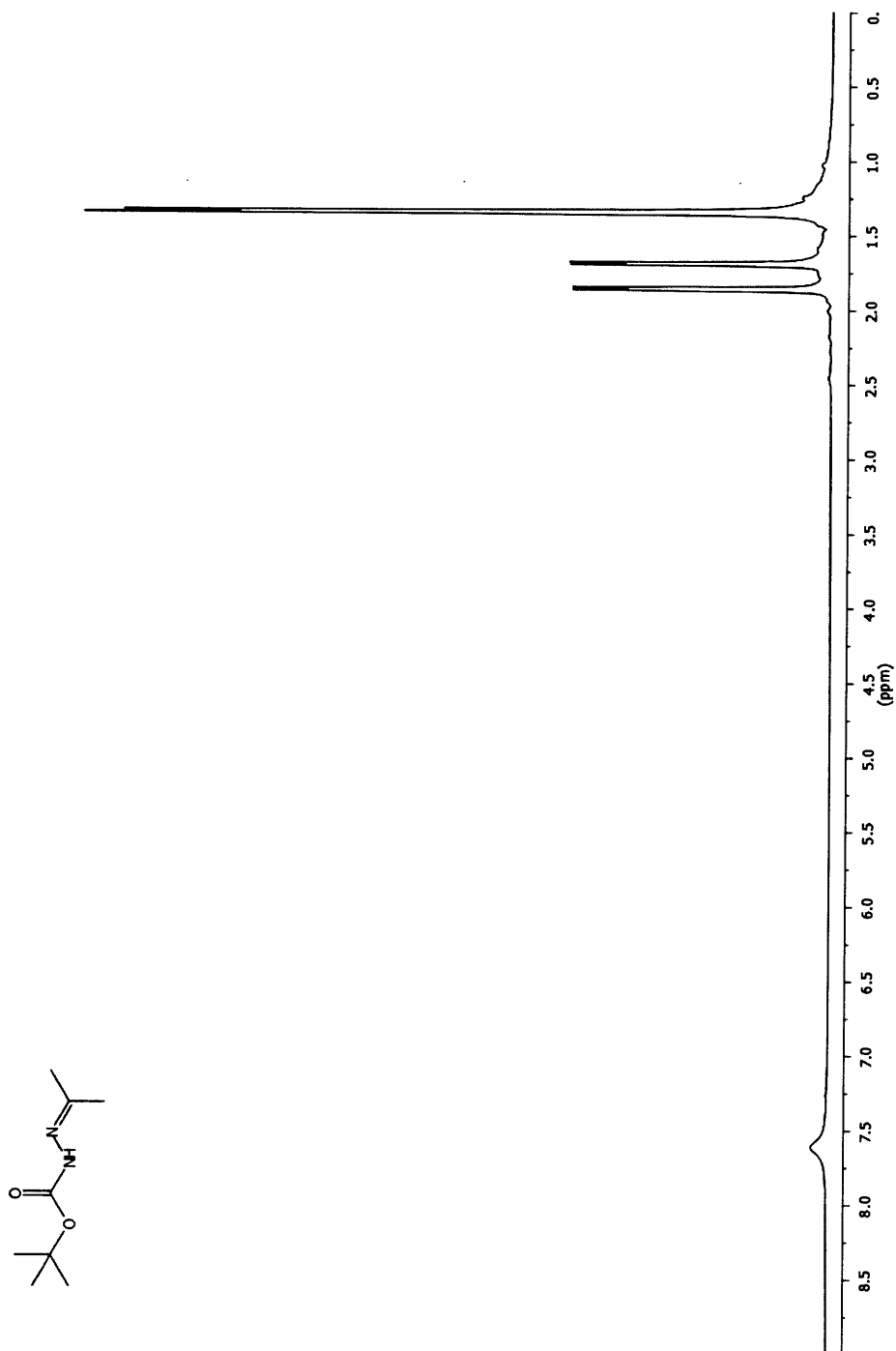
Spectre A.16 *N*-((*E*)-2-((*E*)-Hex-2-èn-1-yloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (138)

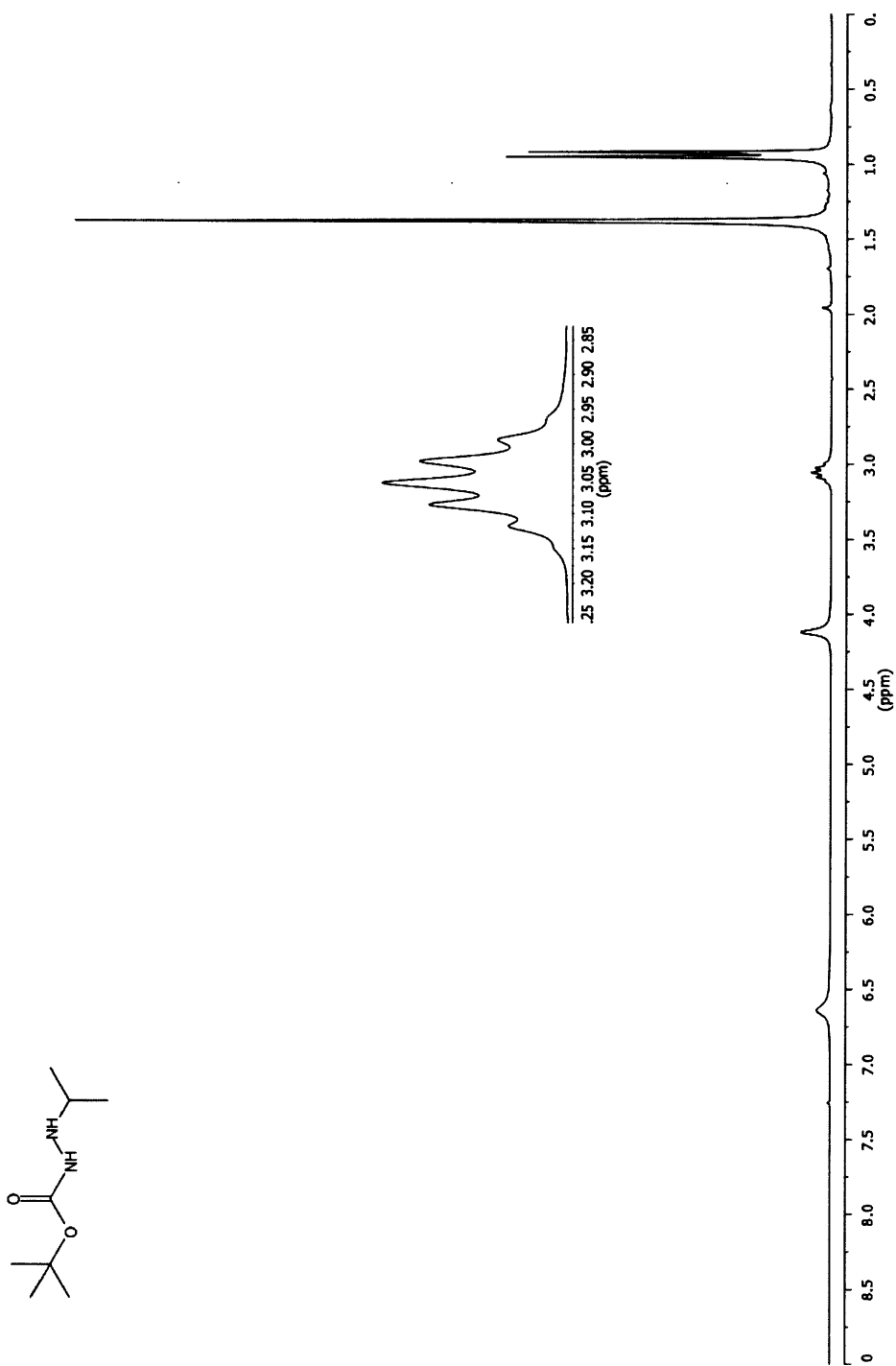
Spectre A.17 (*E*)-1-(2-Phénoxyvinyl)pyrrolidin-2-one (168)

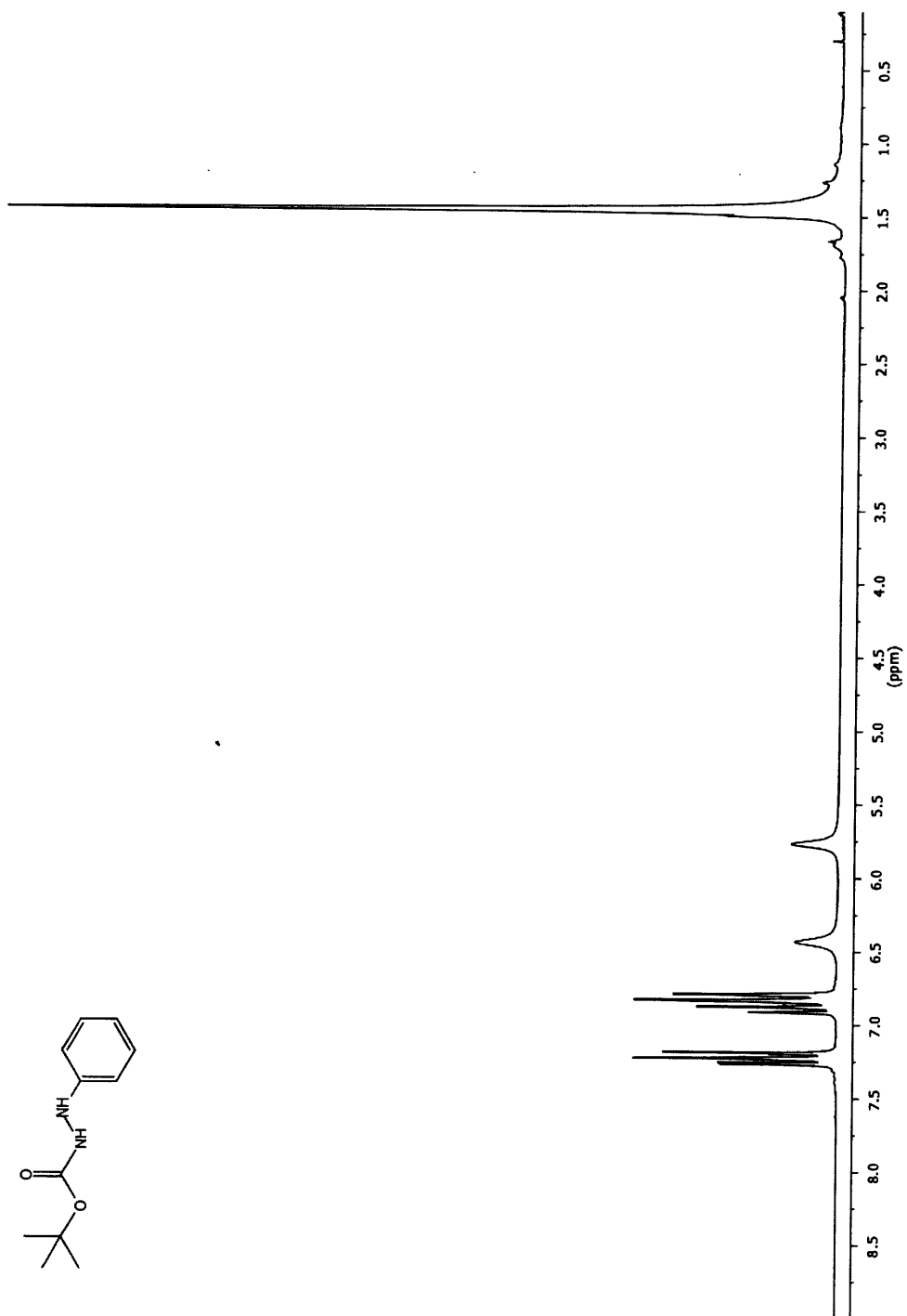
Spectre A.18 (*E*)-1,2-Diphénoxyéthène (150)

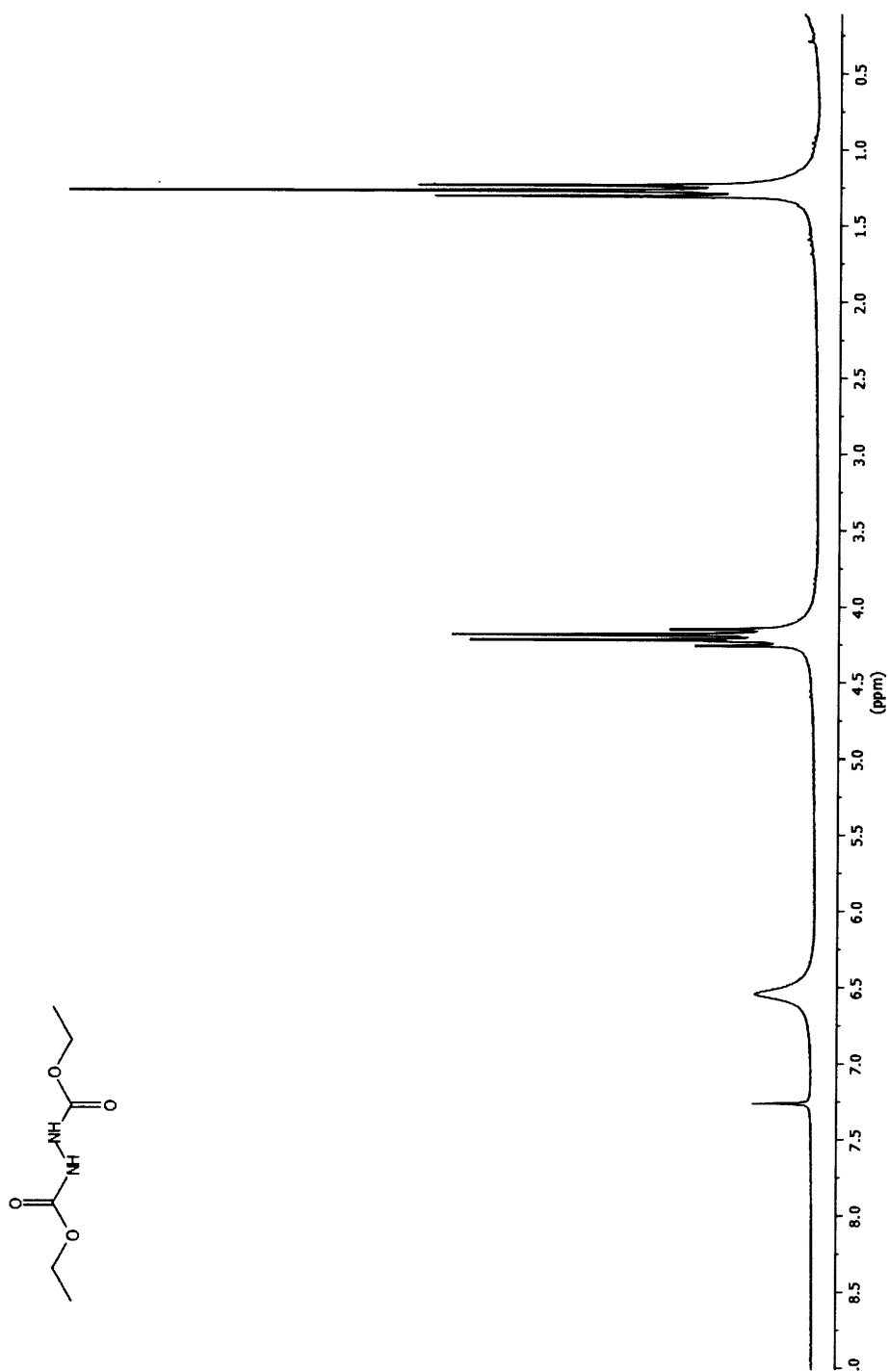
Spectre A.19 *N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (195)

Spectre A.20 Carbazate de *tert*-butyle (171)

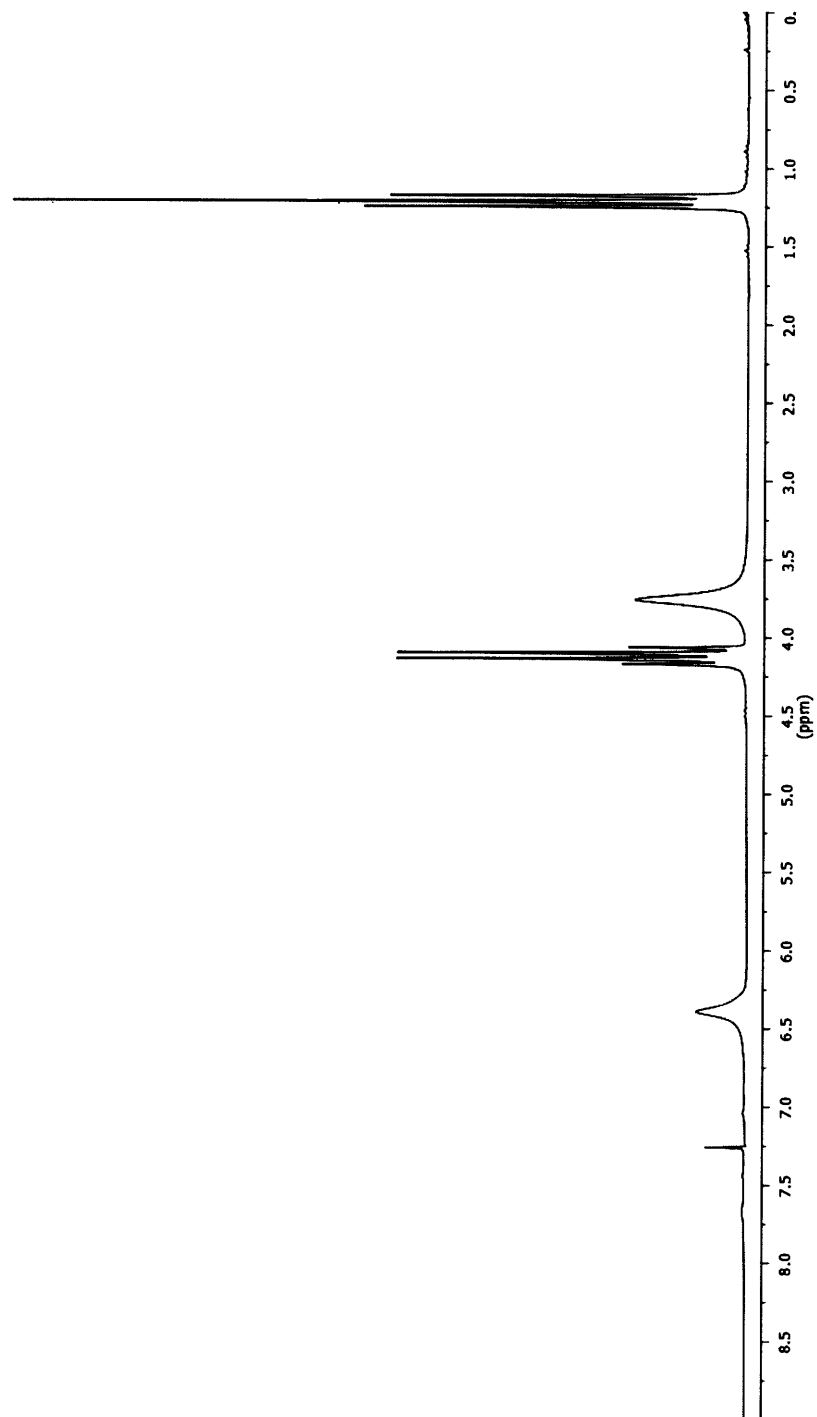
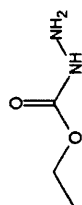
Spectre A.21 *N'*-(Propan-2-ylidène)carbazate de *tert*-butyle (226)

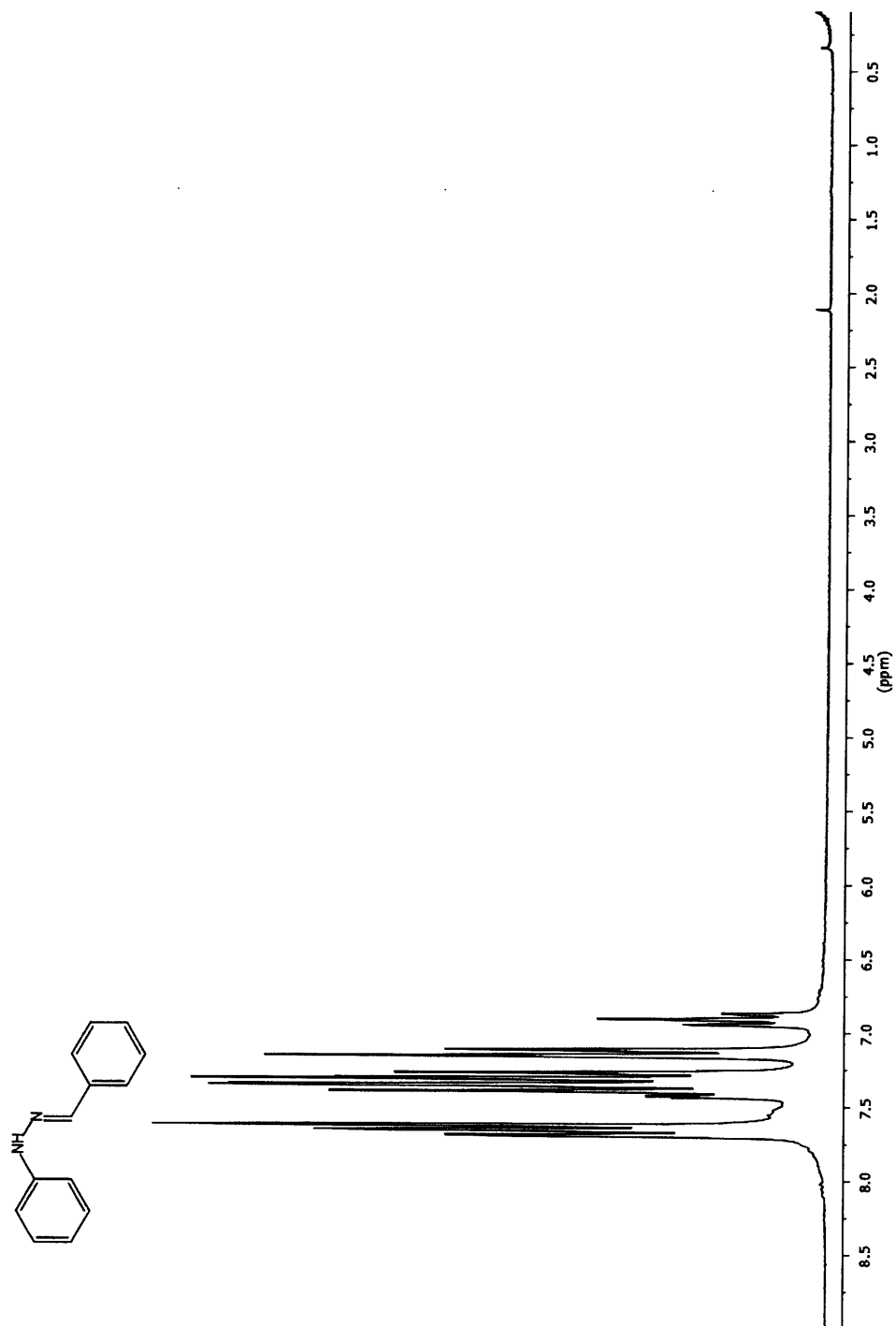
Spectre A.22 *N*-(Isopropyl)carbazate de *tert*-butyle (227)

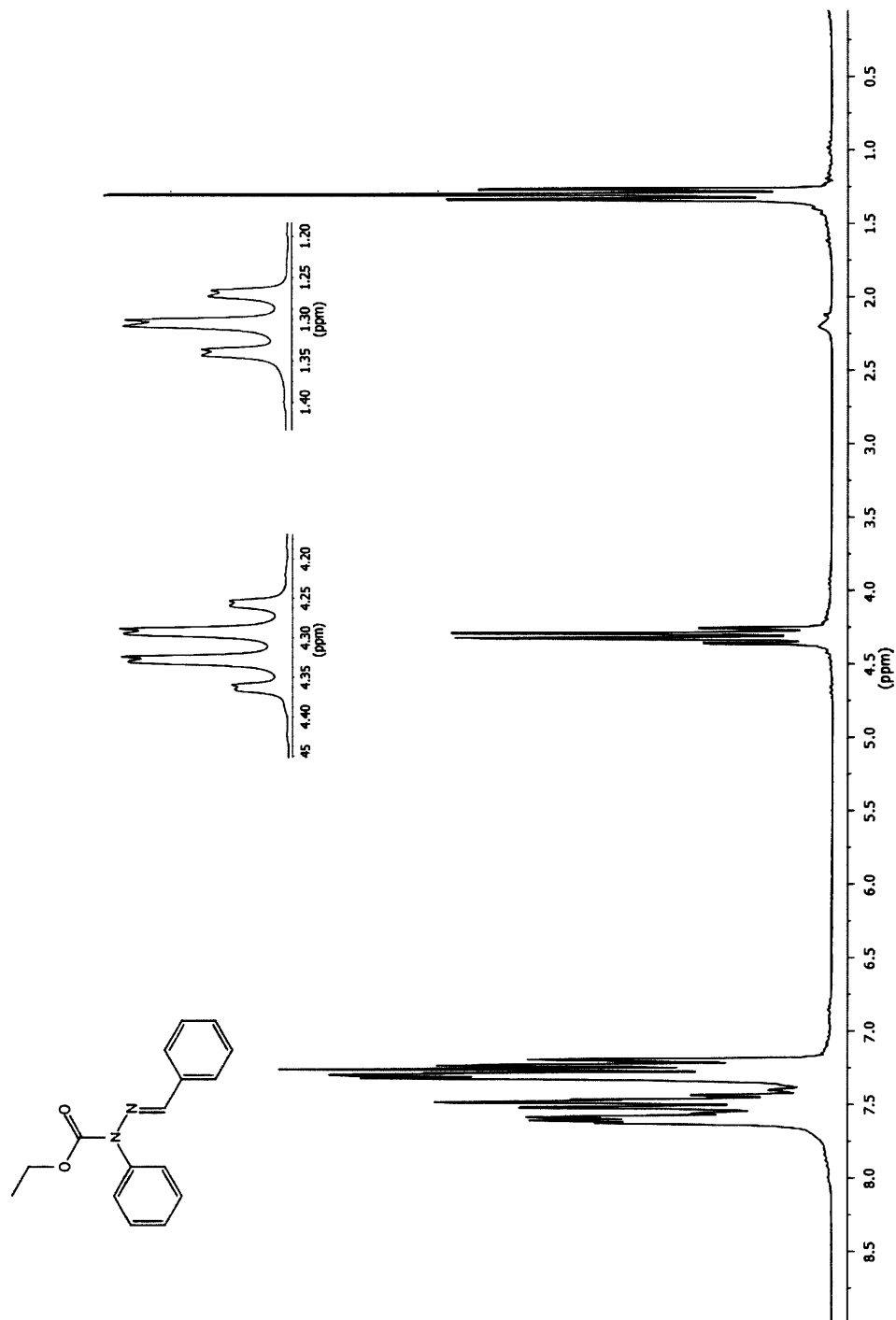
Spectre A.23 *N*'-Phénylcarbazate de *tert*-butyle (229)

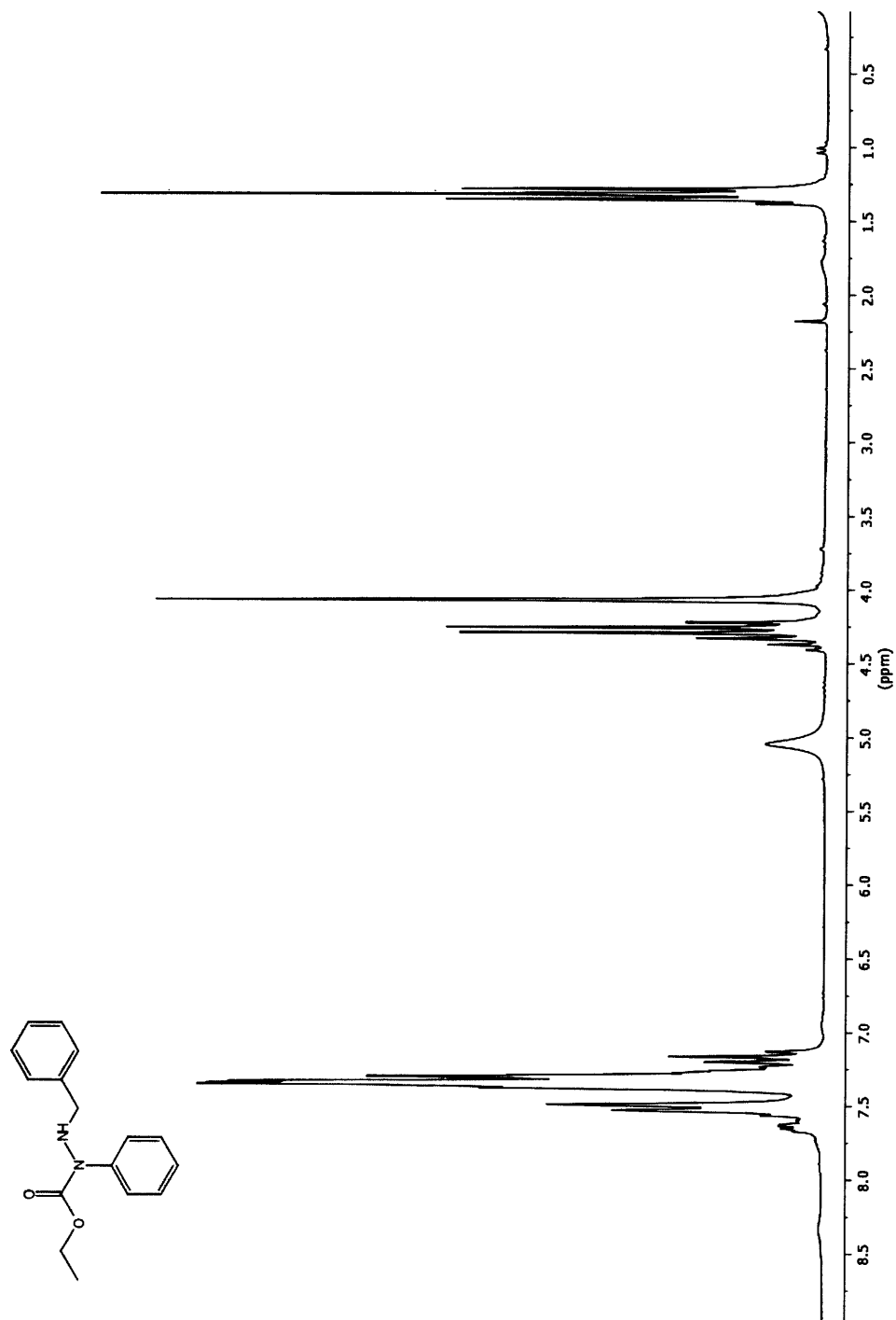
Spectre A.24 *N'*-(Éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (231)

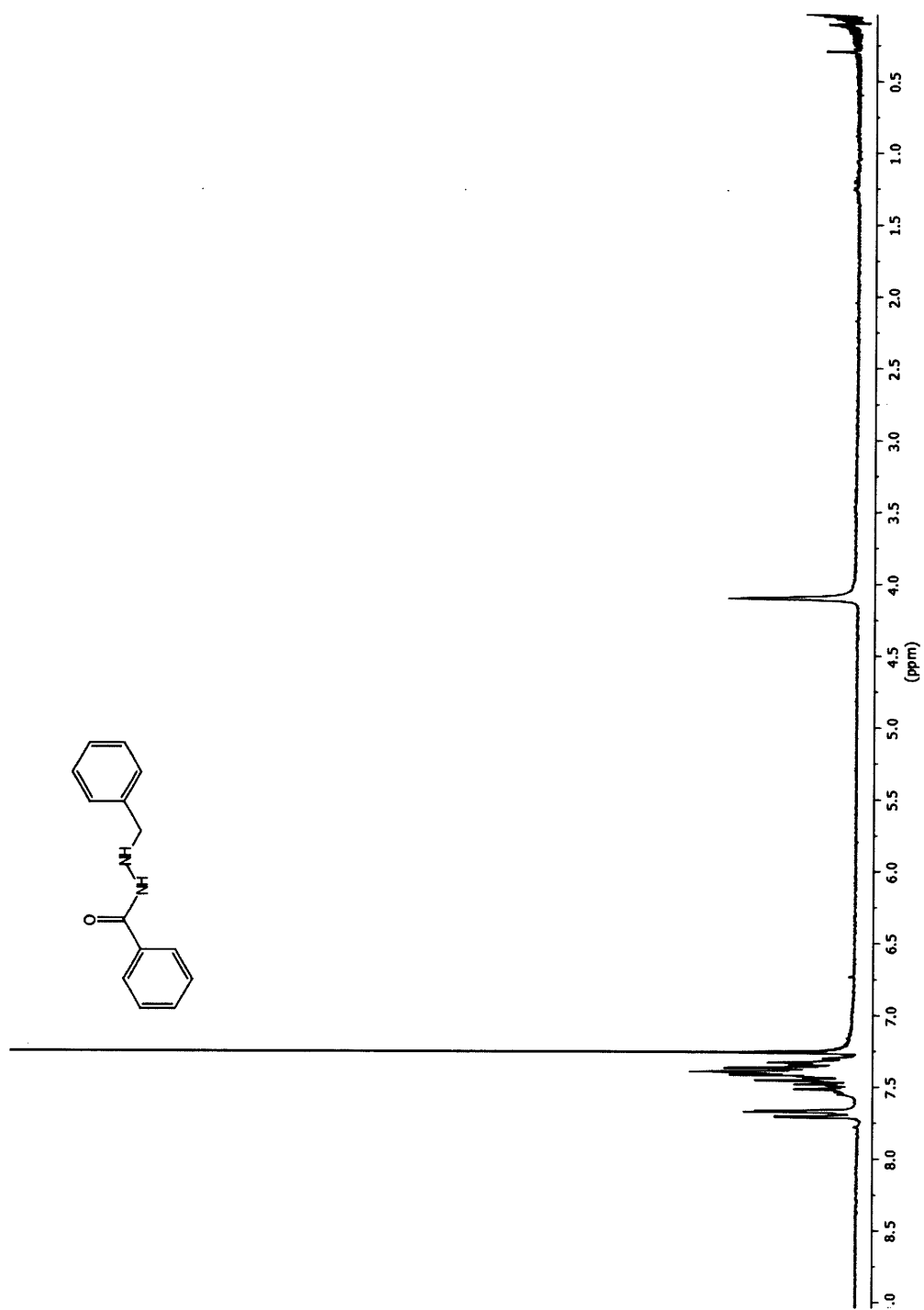
Spectre A.25 Carbazate d'éthyle (233)

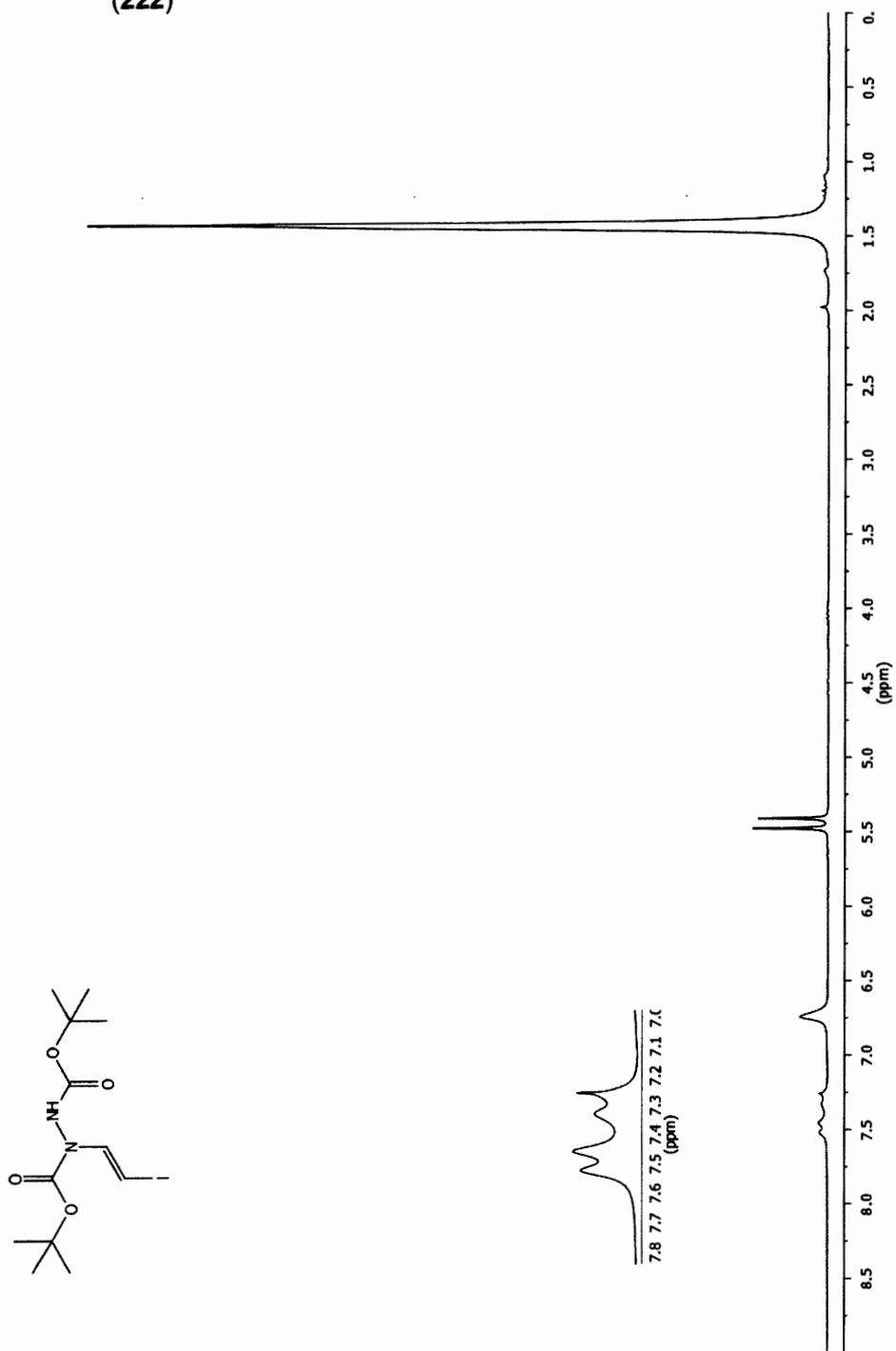


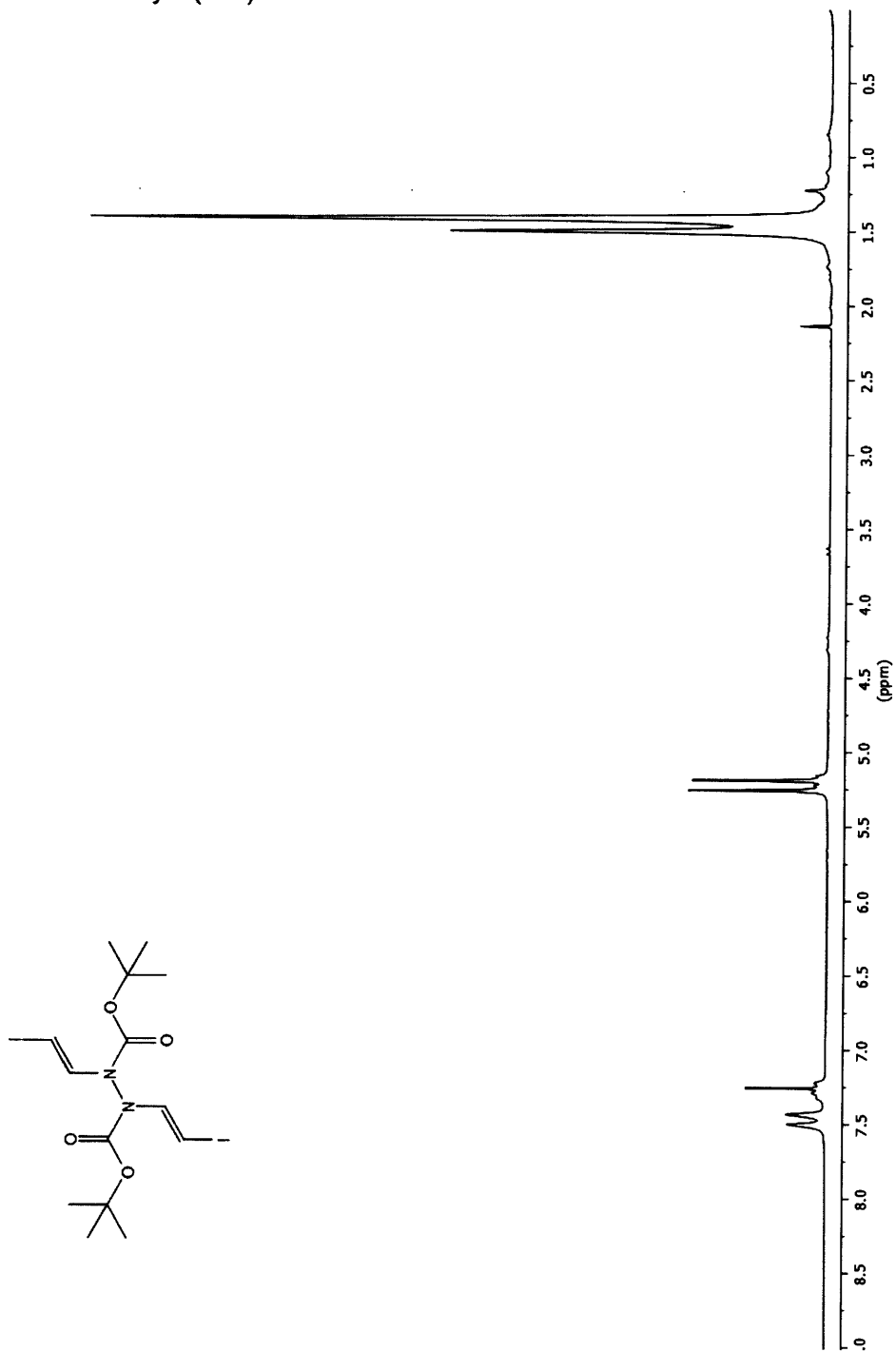
Spectre A.26 (*E*-1-Benzylidène-2-phénylhydrazine (235))

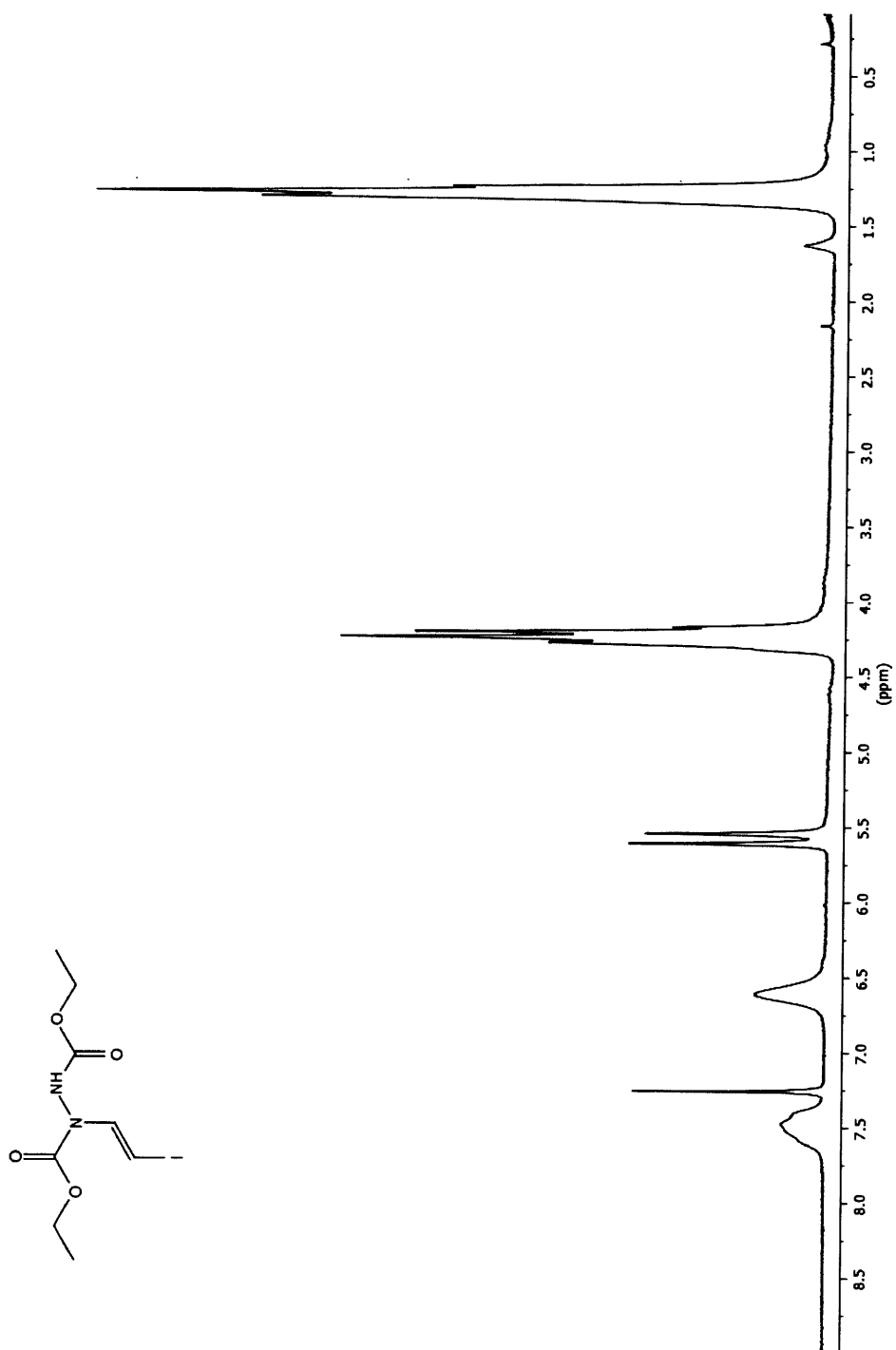
Spectre A.27 *N'*-((*E*)-Benzylidène)-*N*-phénylcarbazate d'éthyle (236)

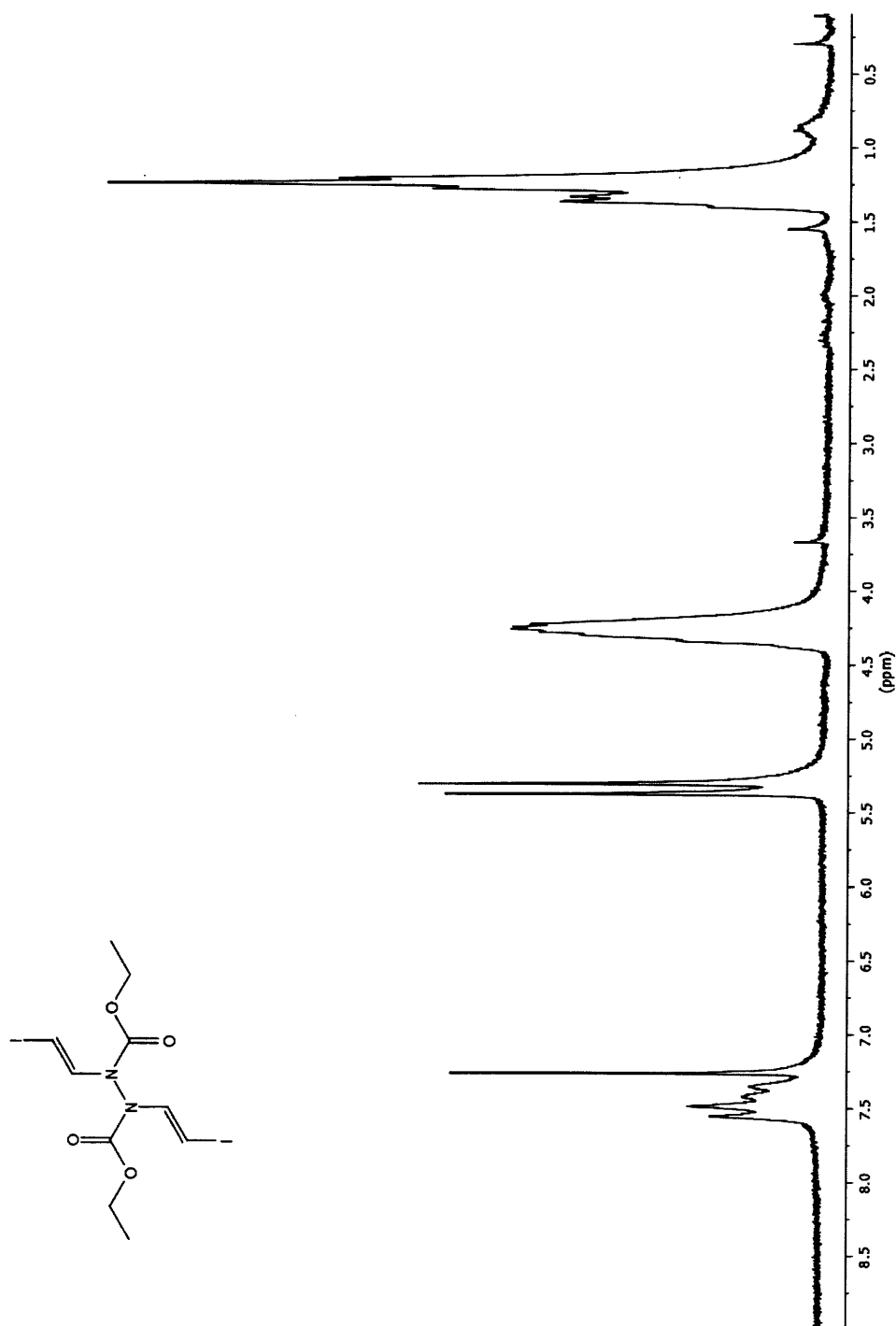
Spectre A.28 *N'*-Benzyl-*N*-phénylcarbazate d'éthyle (238)

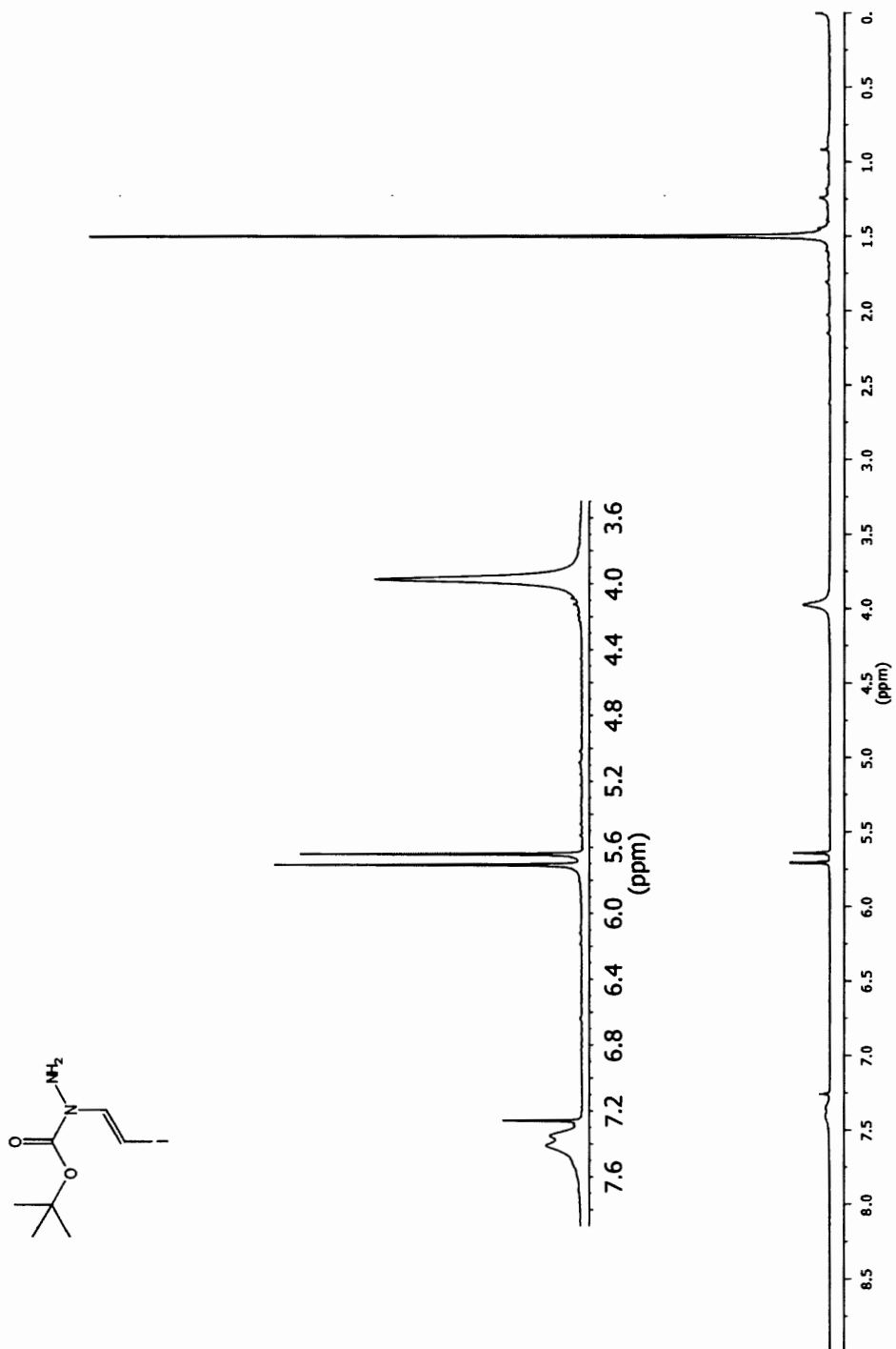
Spectre A.29 *N*'-Benzylbenzhydrazide (239)

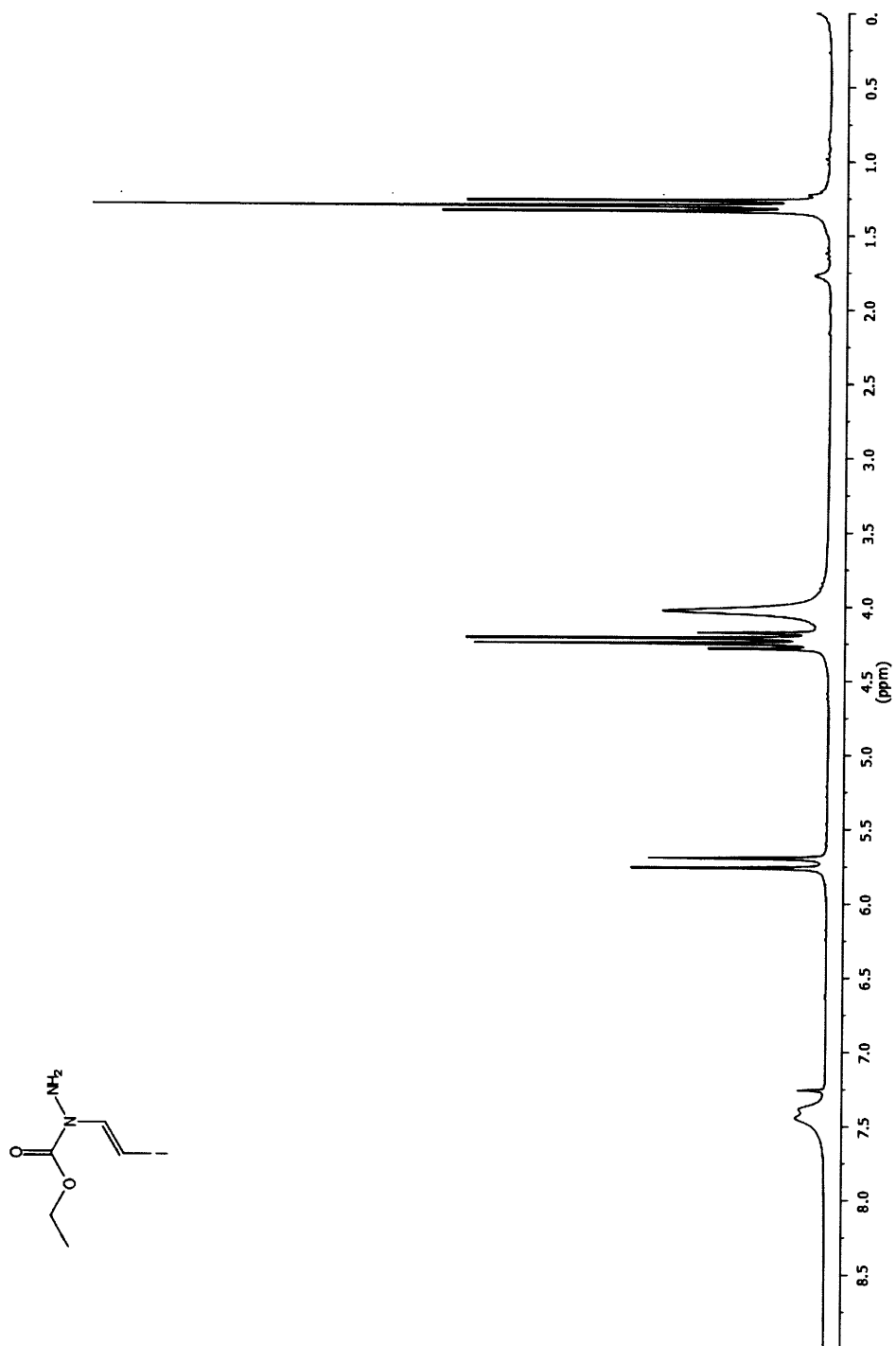
Spectre A.30 *N*-((*E*)-2-Iodovinyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (222)

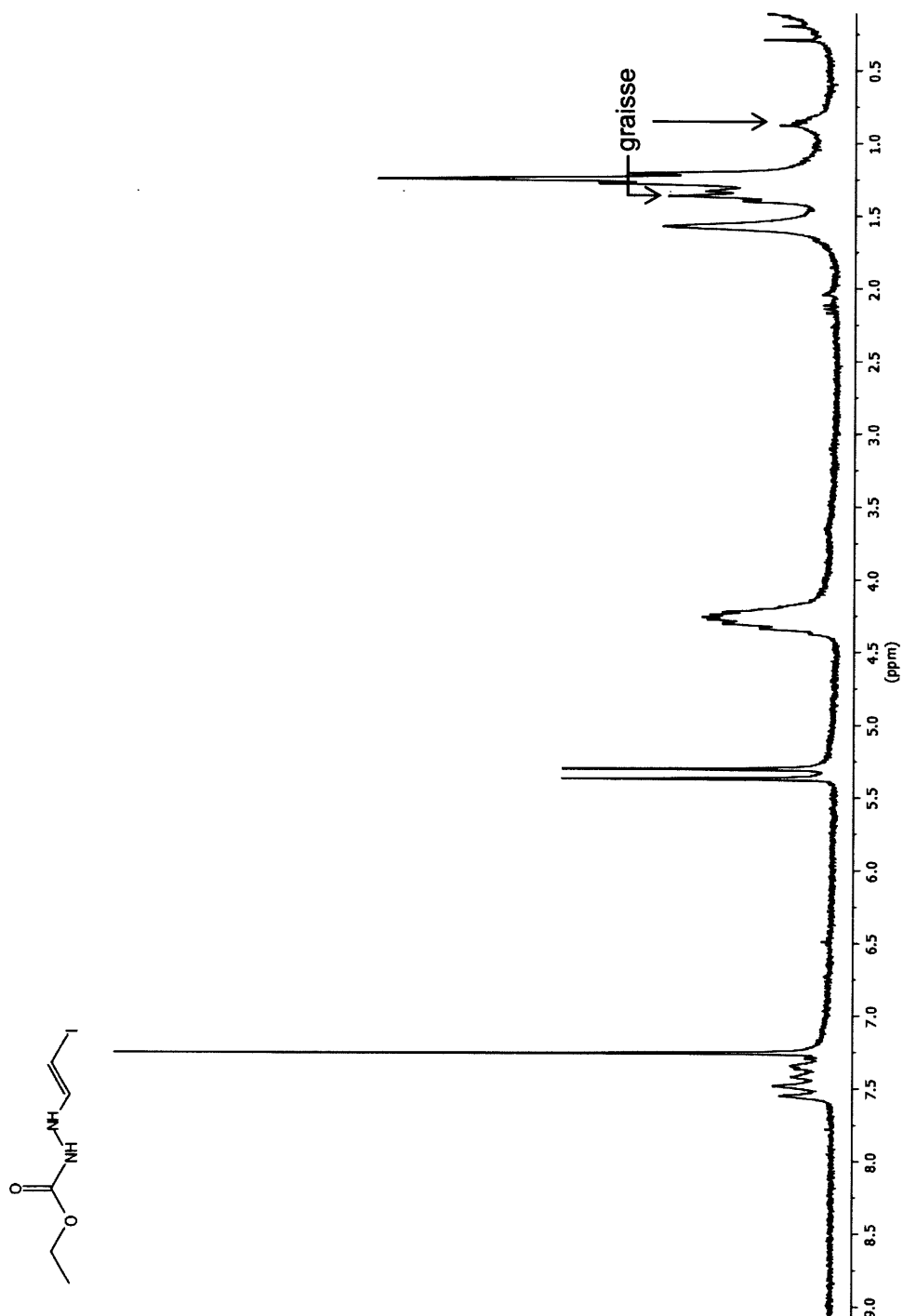
Spectre A.31 *N,N'*-Bis(*E*-2-iodovinyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (224)

Spectre A.32 *N*-((*E*)-2-Iodovinyl)-*N'*-(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (243)

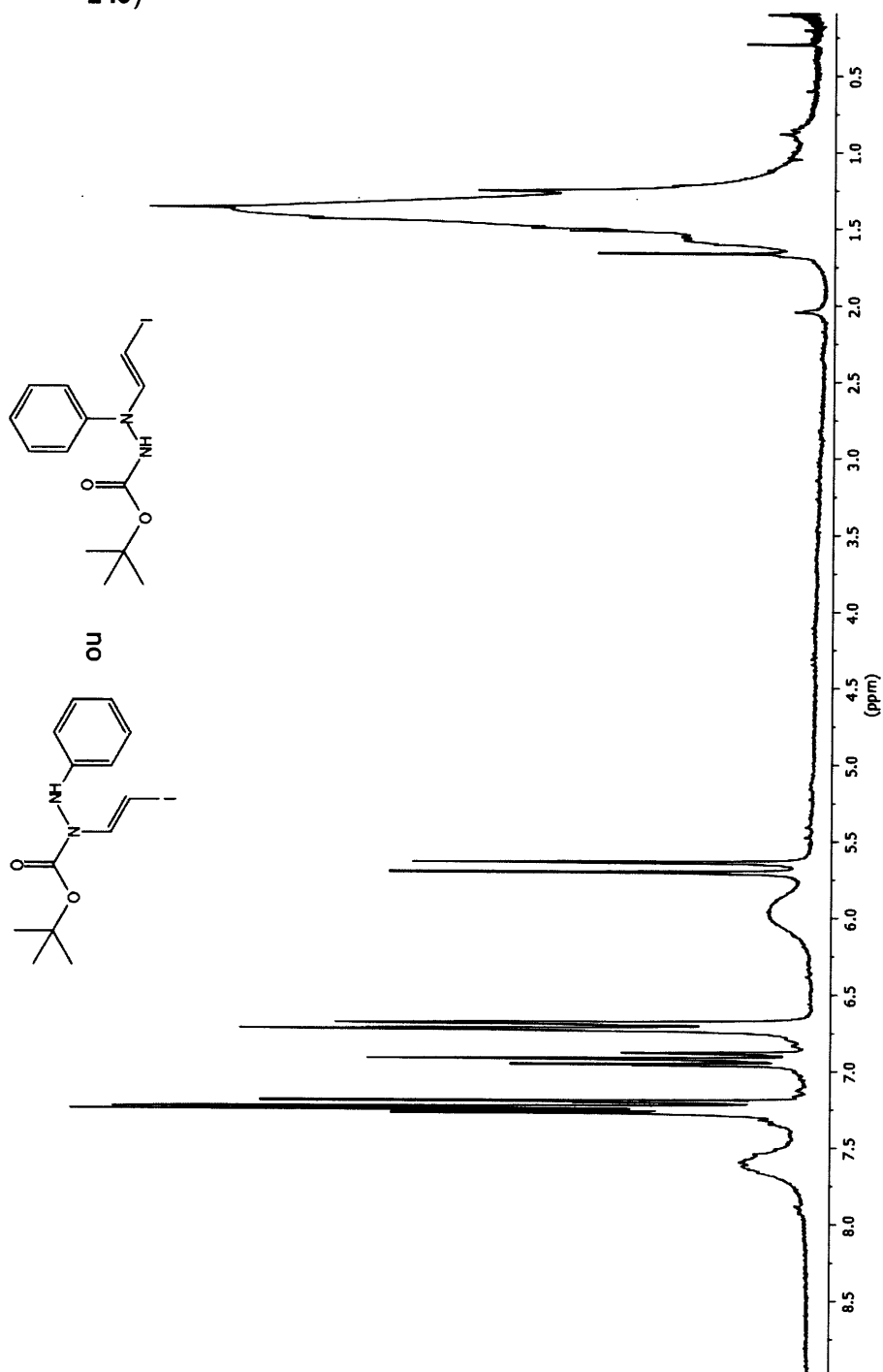
Spectre A.33 *N,N'*-Bis(*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (**265**)

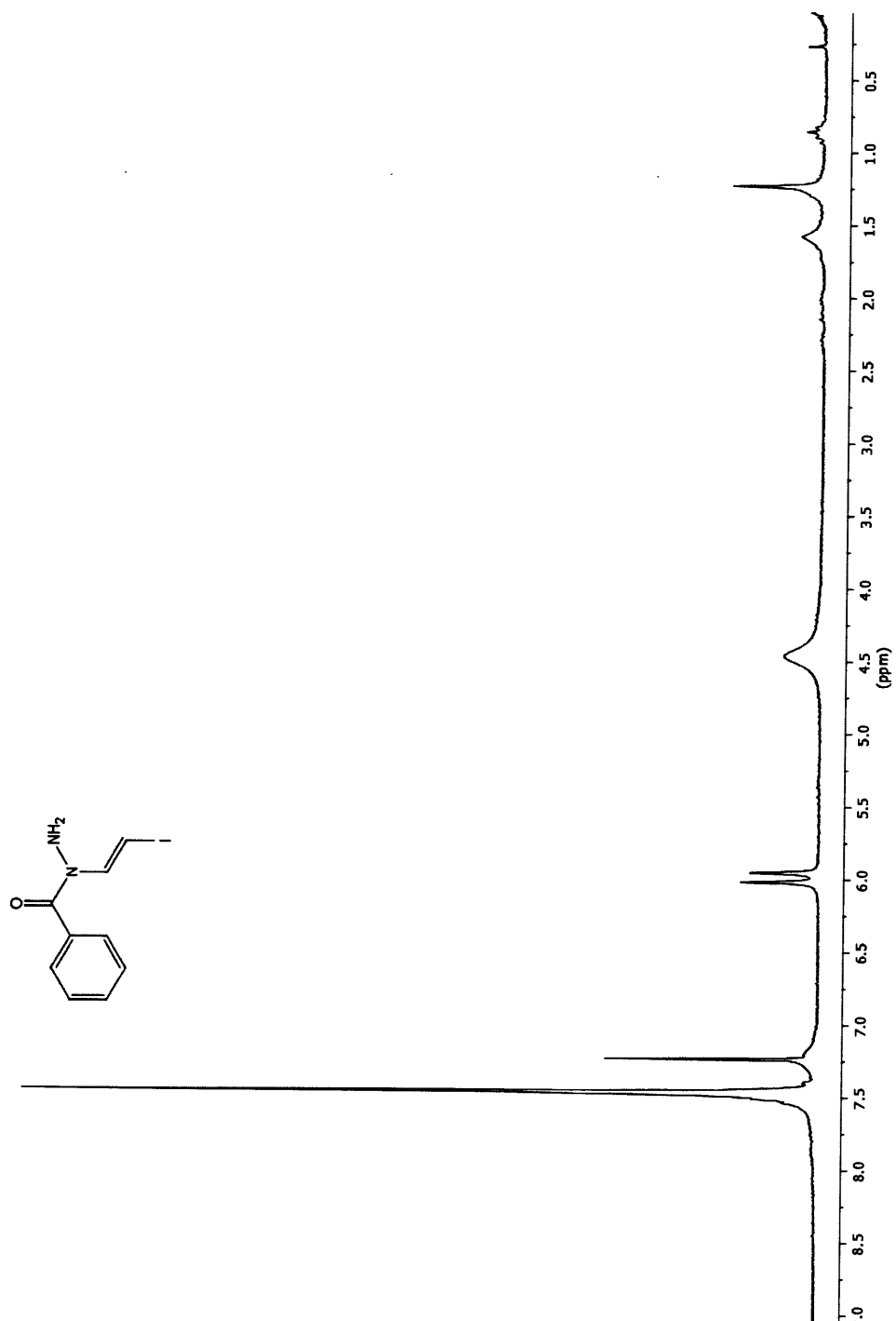
Spectre A.34 *N*-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate de *tert*-butyle (244)

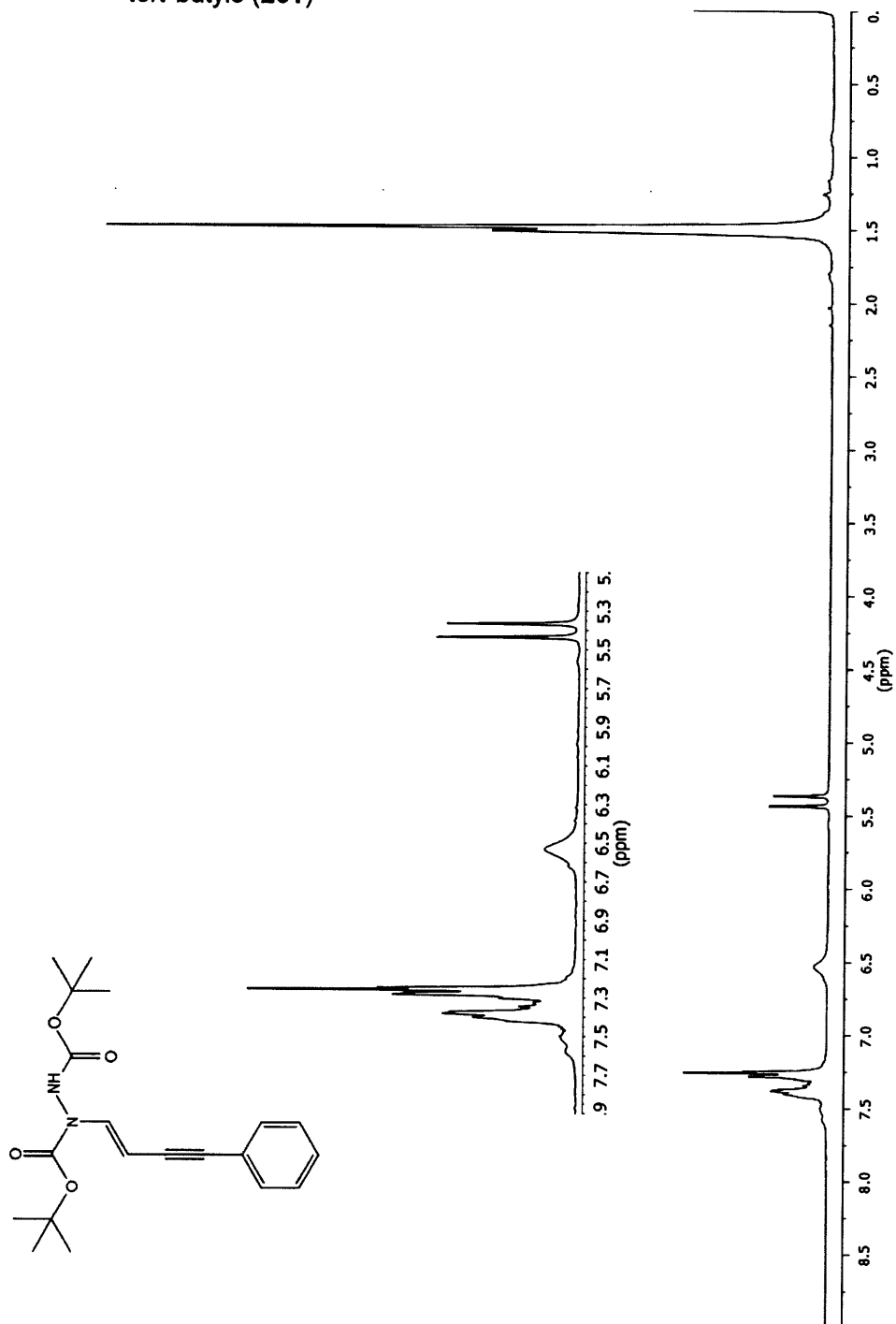
Spectre A.35 *N*-((*E*)-2-Iodovinyl)carbazate d'éthyle (246)

Spectre A.36 *N'*-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate d'éthyle (247)

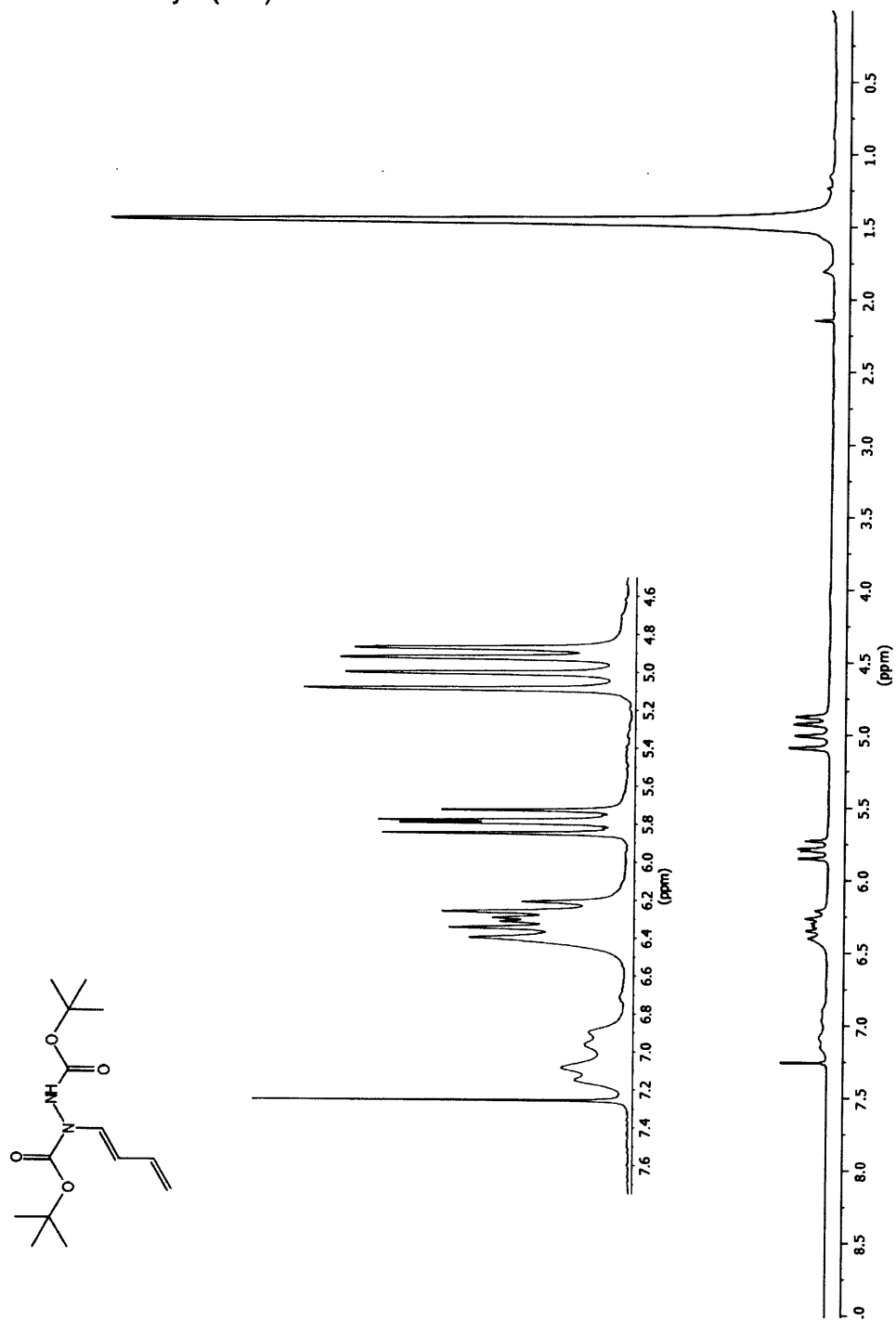
Spectre A.37 *N* ou *N'*-((*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(phényl)carbazate de *tert*-butyle (248 ou 249)



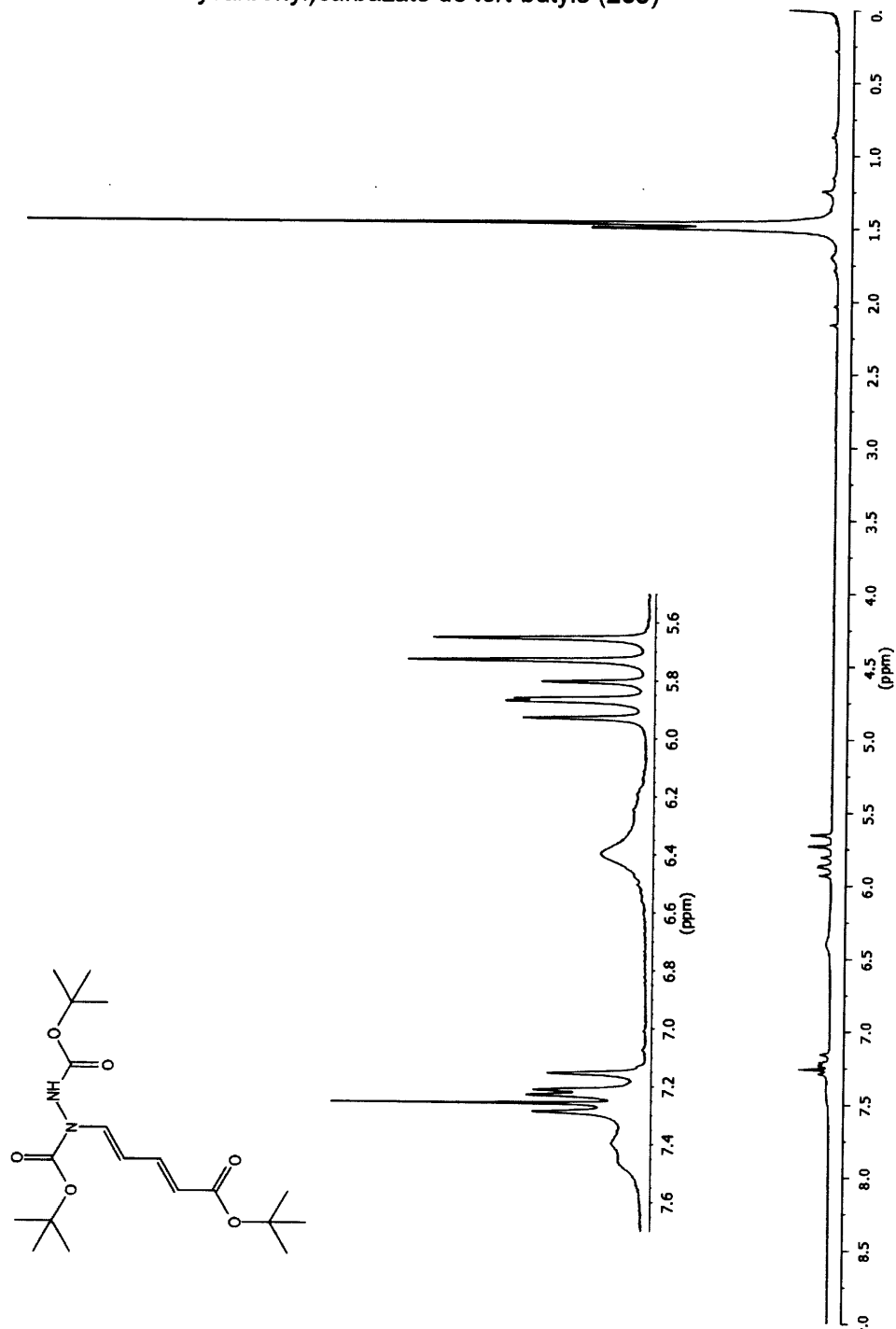
Spectre A.38 *N'*-((*E*)-2-iodovinyl)benzhydrazide (221)

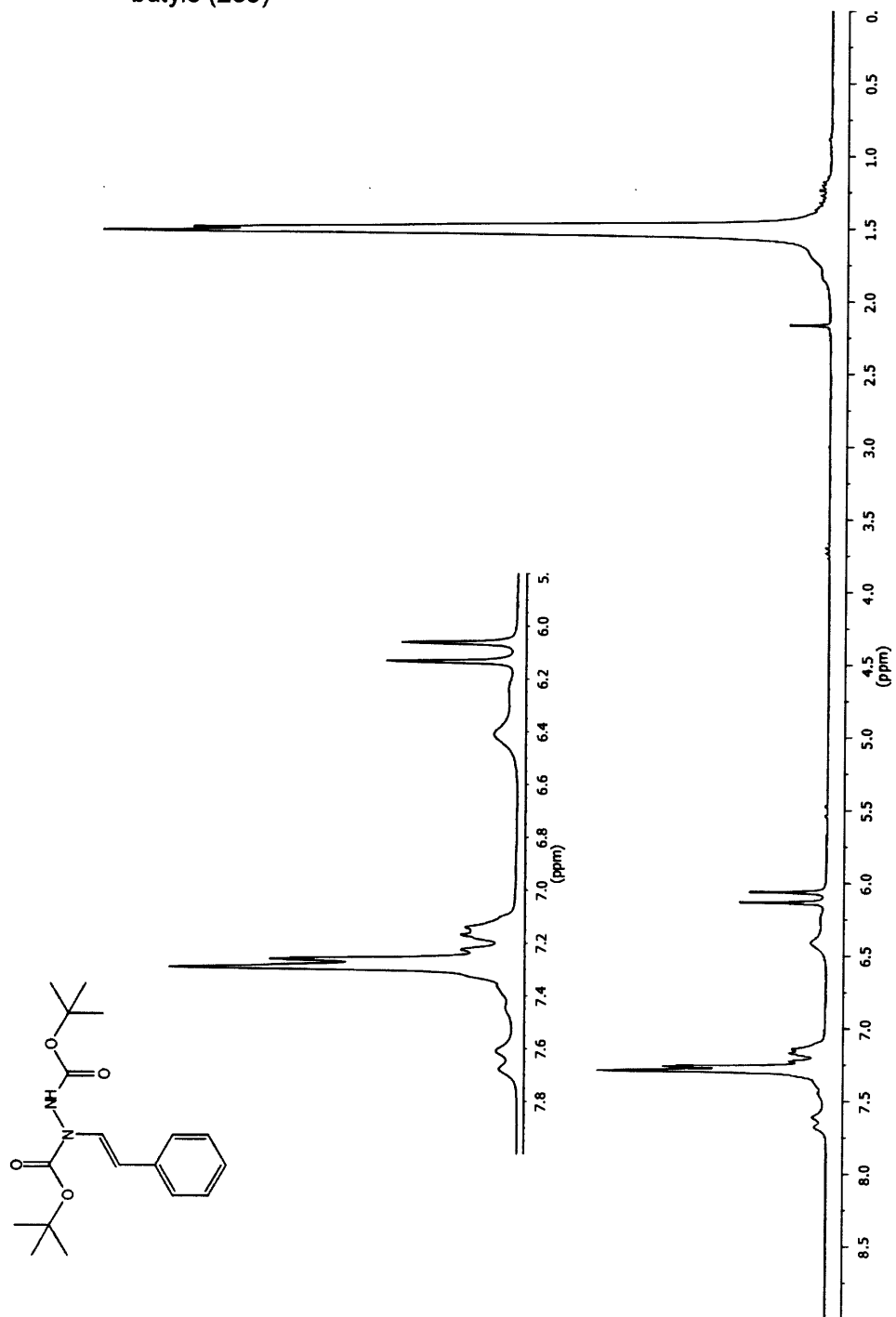
Spectre A.39 *N*-((*E*)-4-Phénylbut-1-én-3-yne)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (251)

Spectre A.40 *N*-((*E*)-Buta-1,3-diène-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (253)

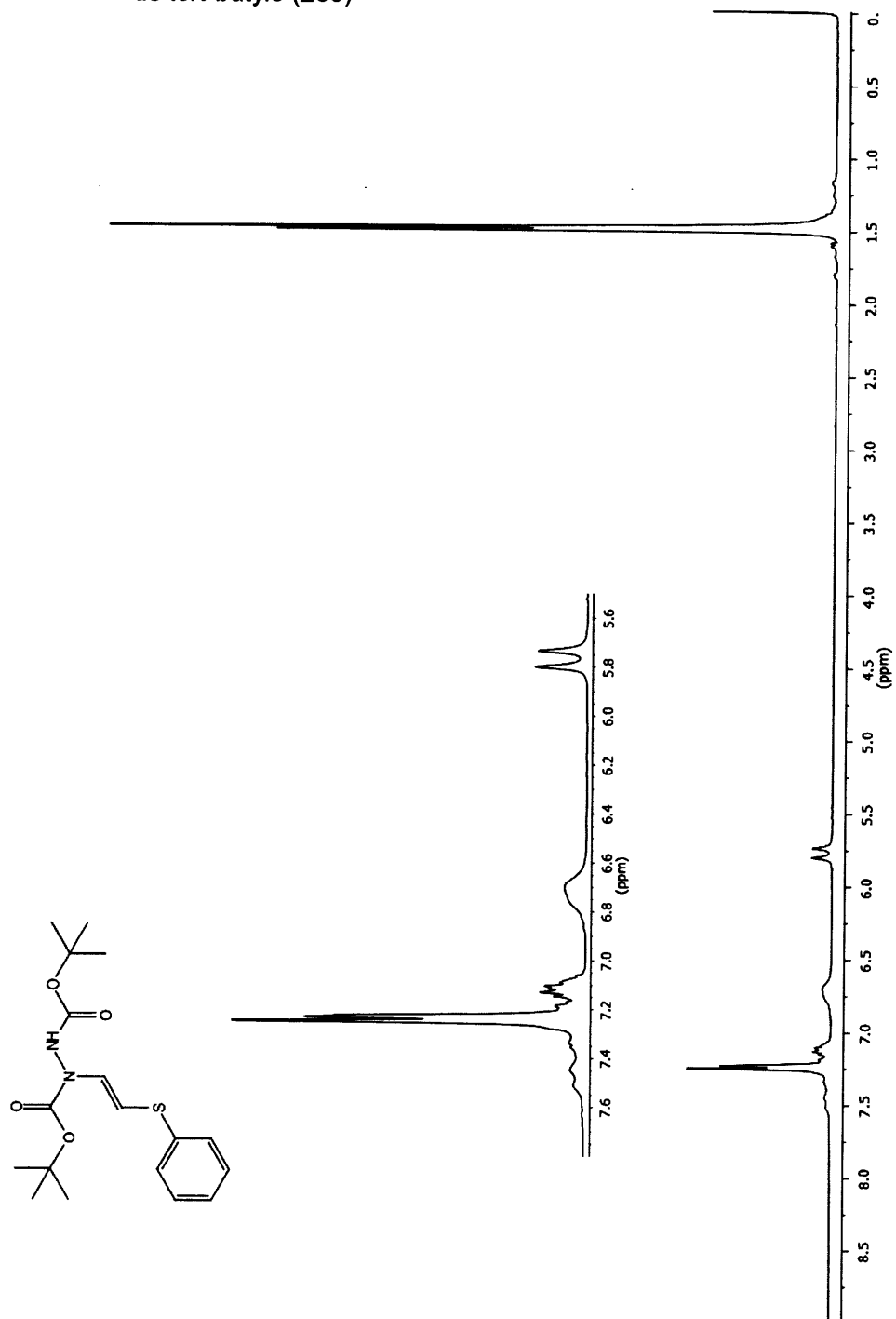


Spectre A.41 *N*-((1*E*,3*E*)-5-(*tert*-Butoxy)-5-oxopenta-1,3-dièn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (255)

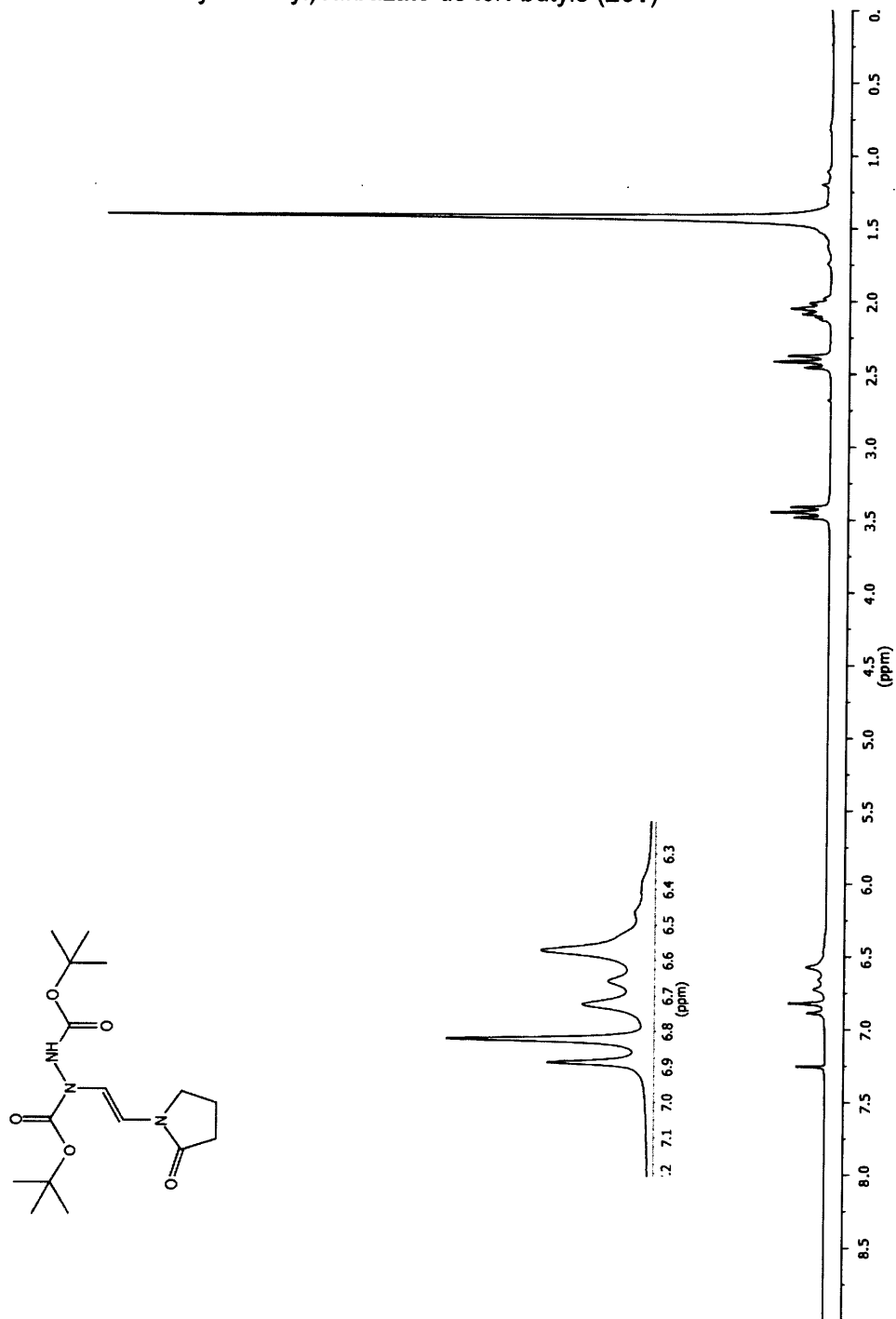


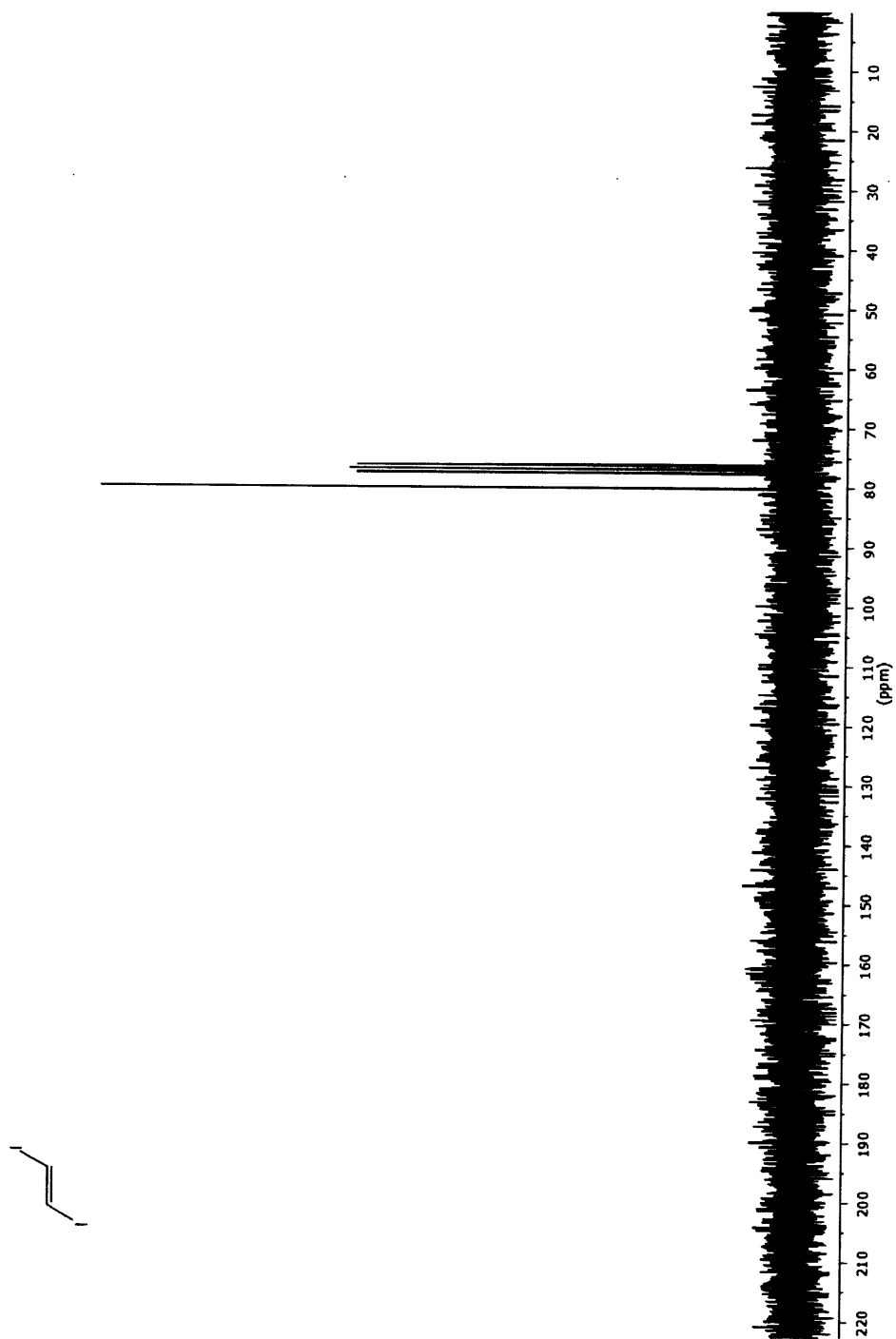
Spectre A.42 *N*-((*E*)-2-Phényléthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (258)

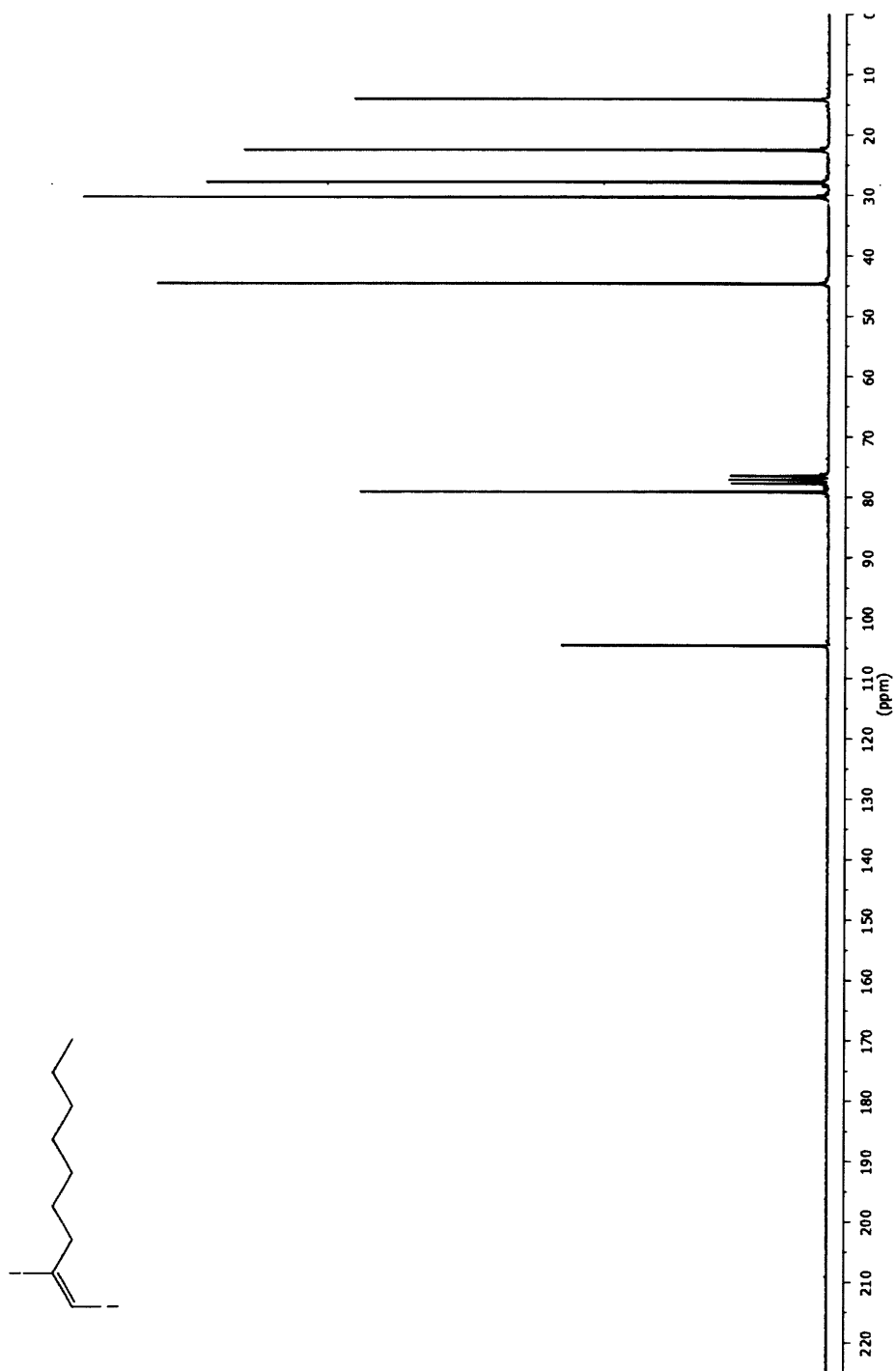
Spectre A.43 *N*-((*E*)-2-(Phénylthio)éthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (263)



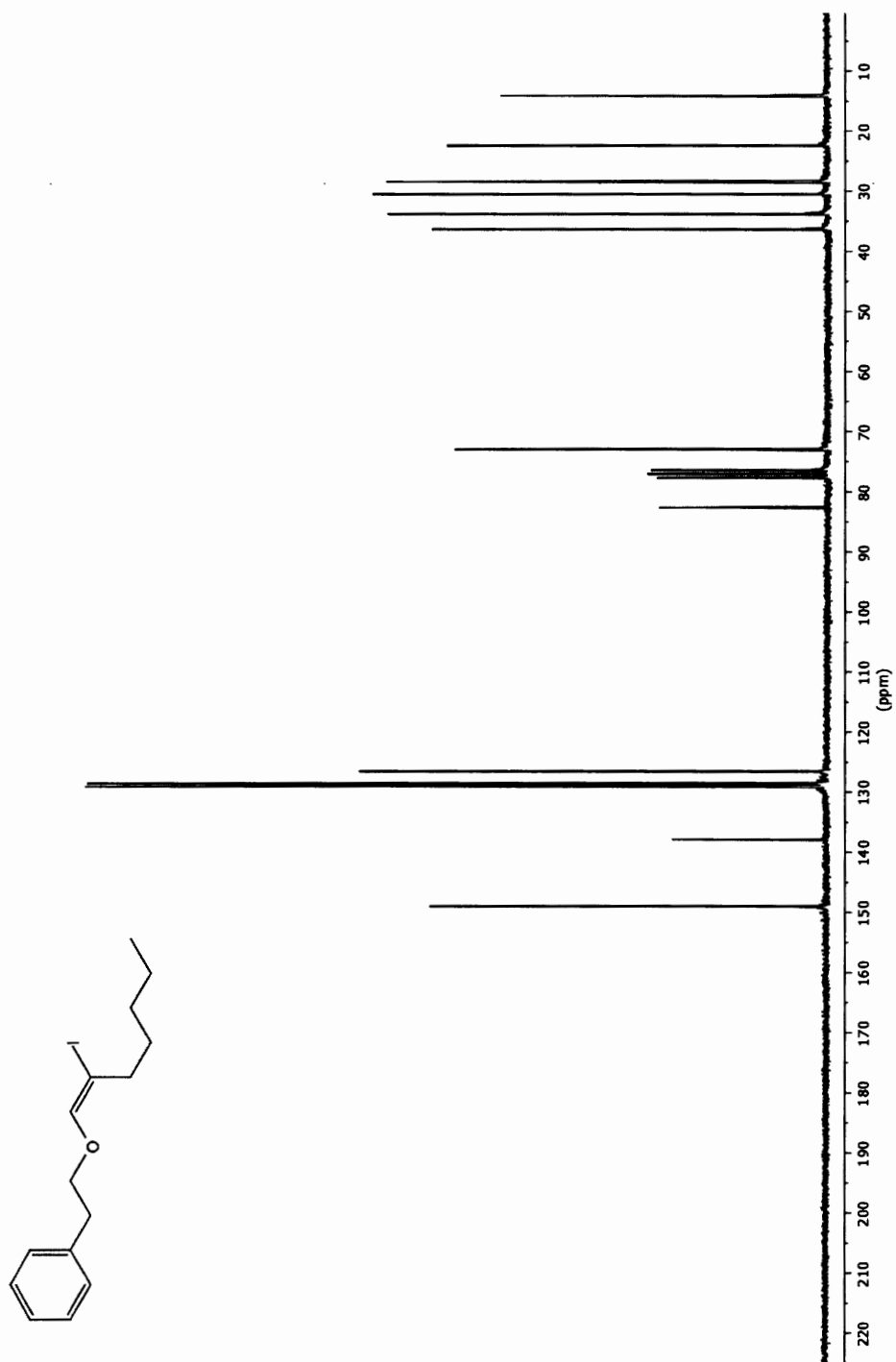
Spectre A.44 *N*-((*E*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (261)

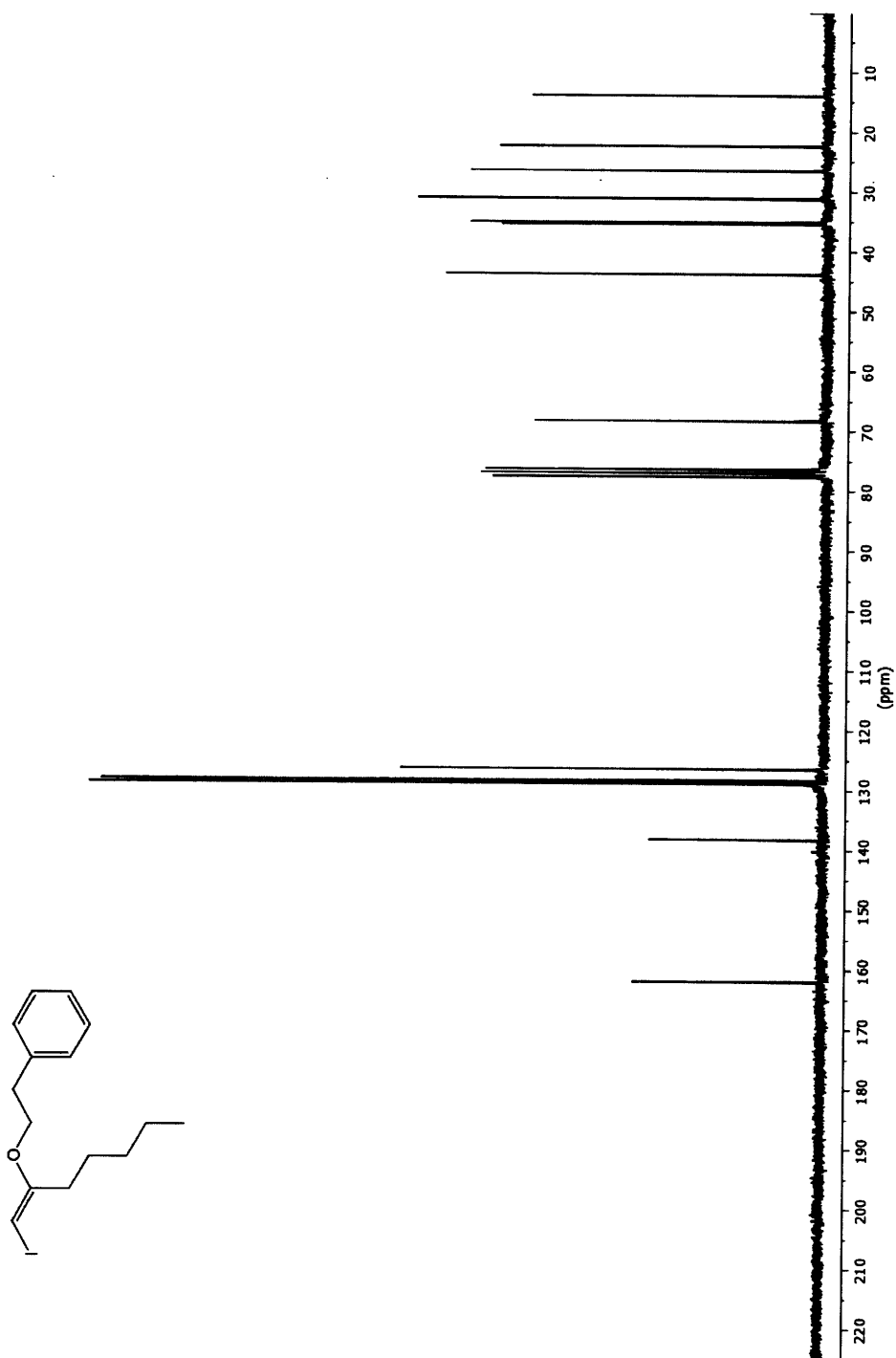


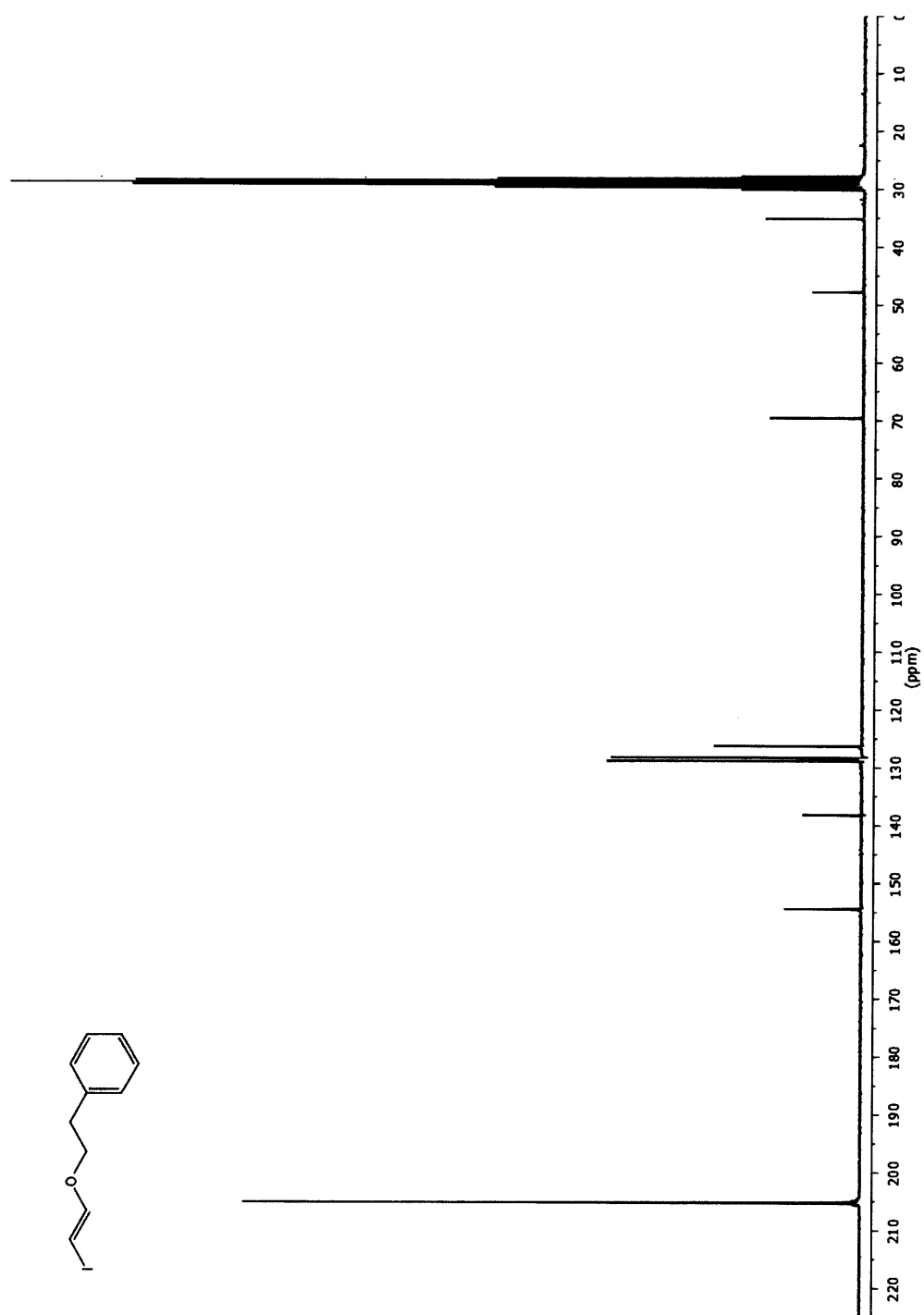
Spectre A.45 (*E*)-1,2-Diiodoéthène (83)

Spectre A.46 (*E*)-1,2-Diiodohept-1-ène (134)

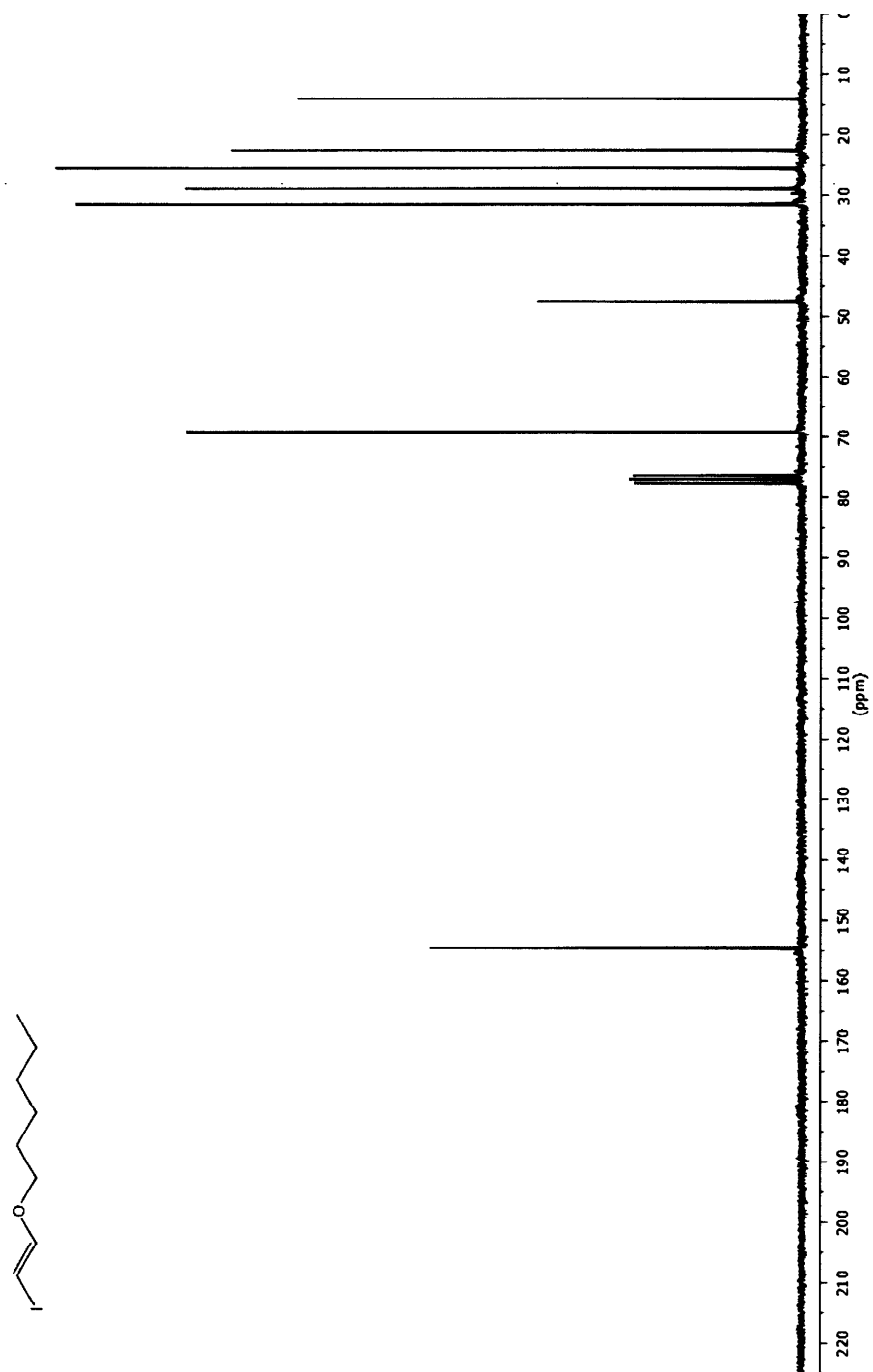
Spectre A.47 (E)-2-((2-iodohept-1-én-1-yl)oxy)éthyl)benzène (144)



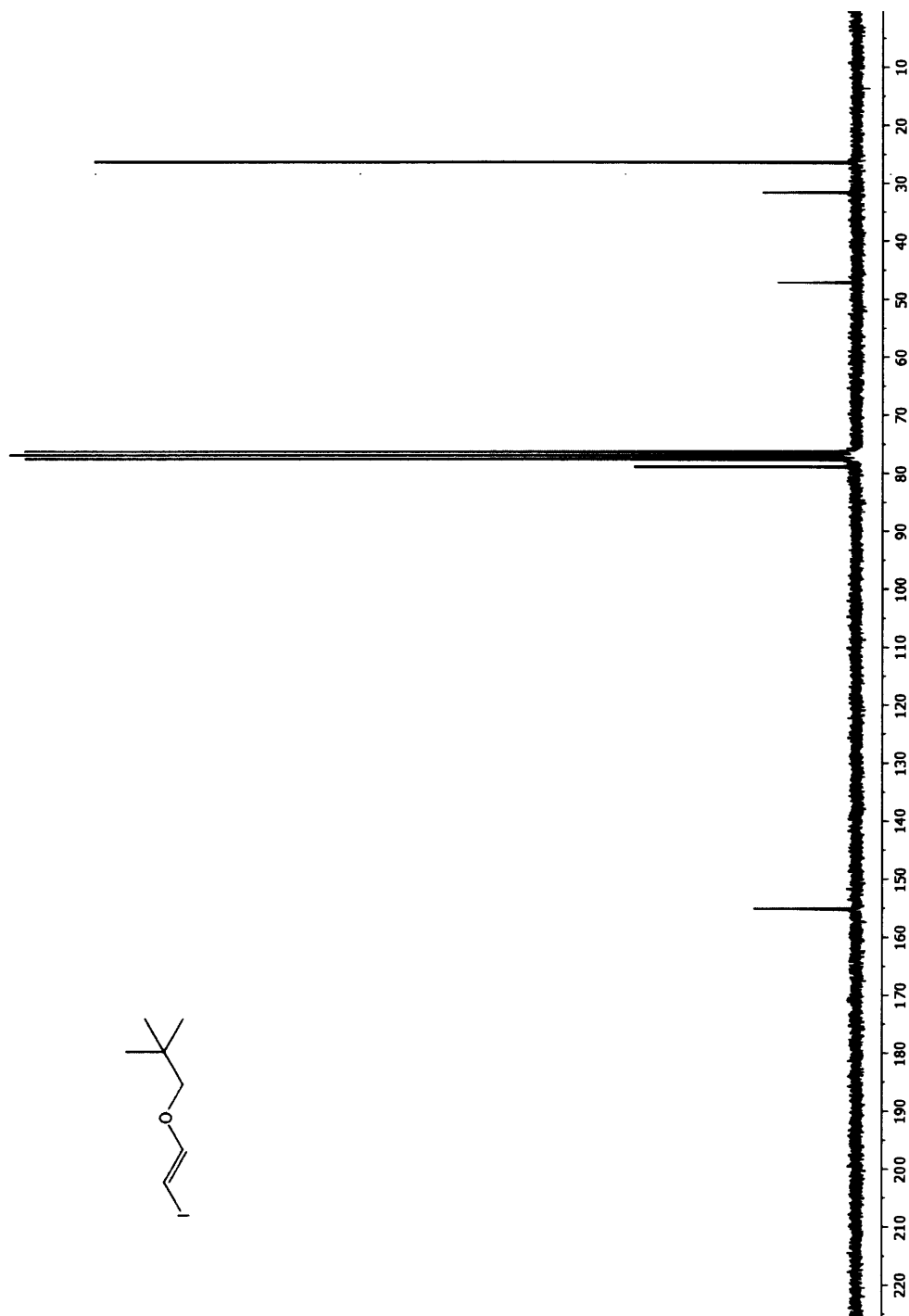
Spectre A.48 (*E*)-(2-((1-iodohept-1-én-2-yl)oxy)éthyl)benzène (145)

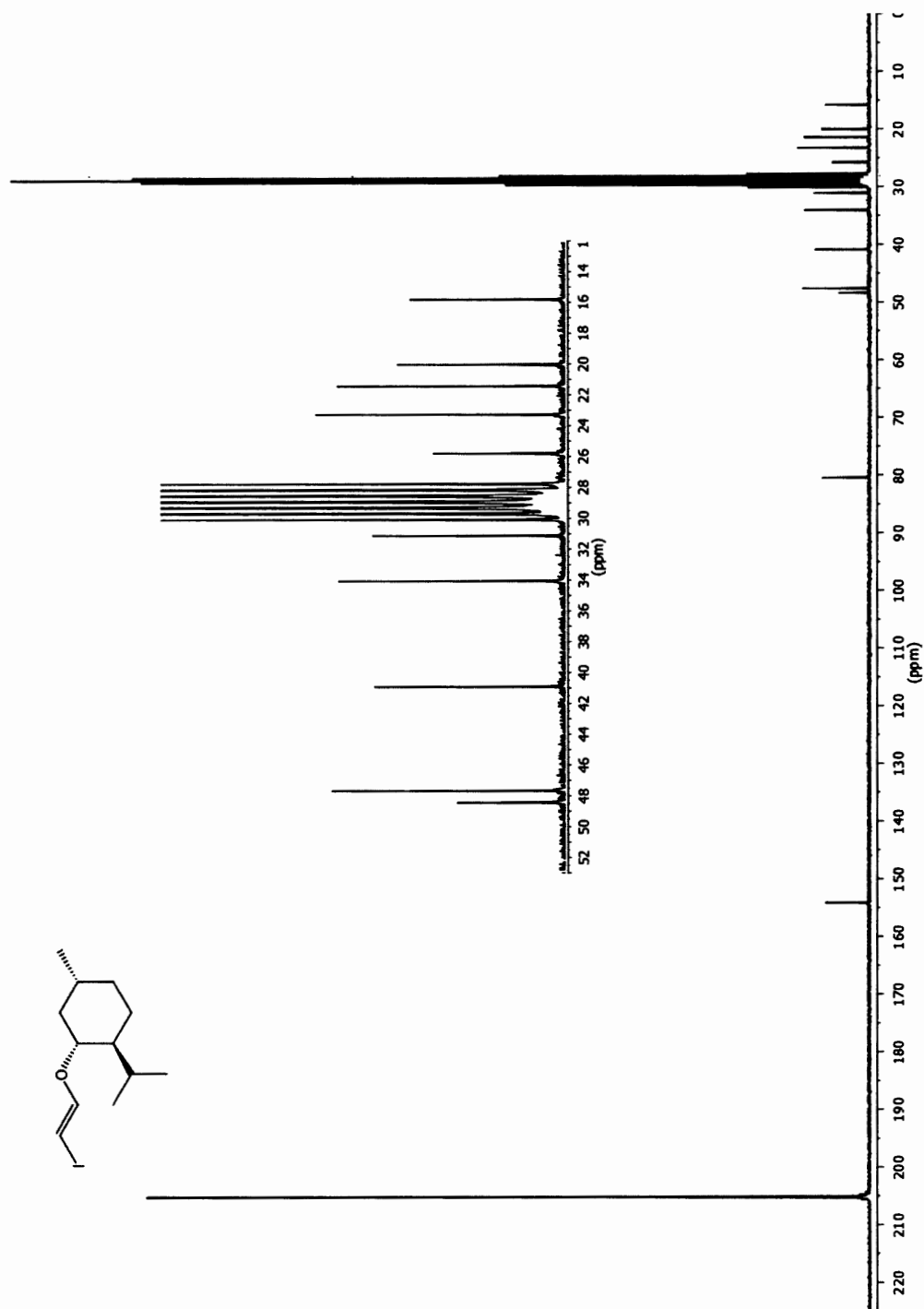
Spectre A.49 (*E*)-(2-((2-iodovinyl)oxy)éthyl)benzène (143)

Spectre A.50 (E)-1-((2-iodovinyl)oxy)hexane (152)

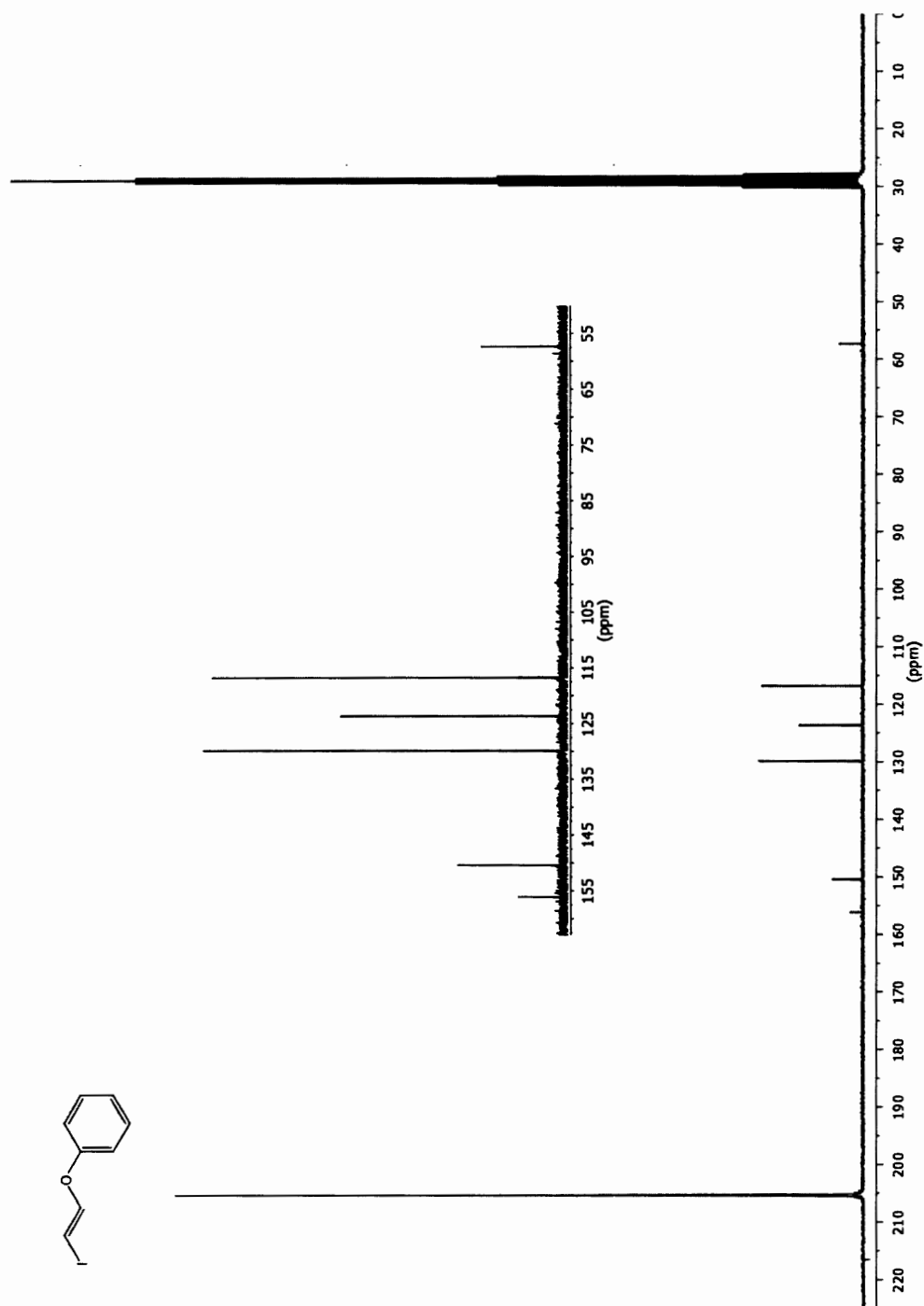


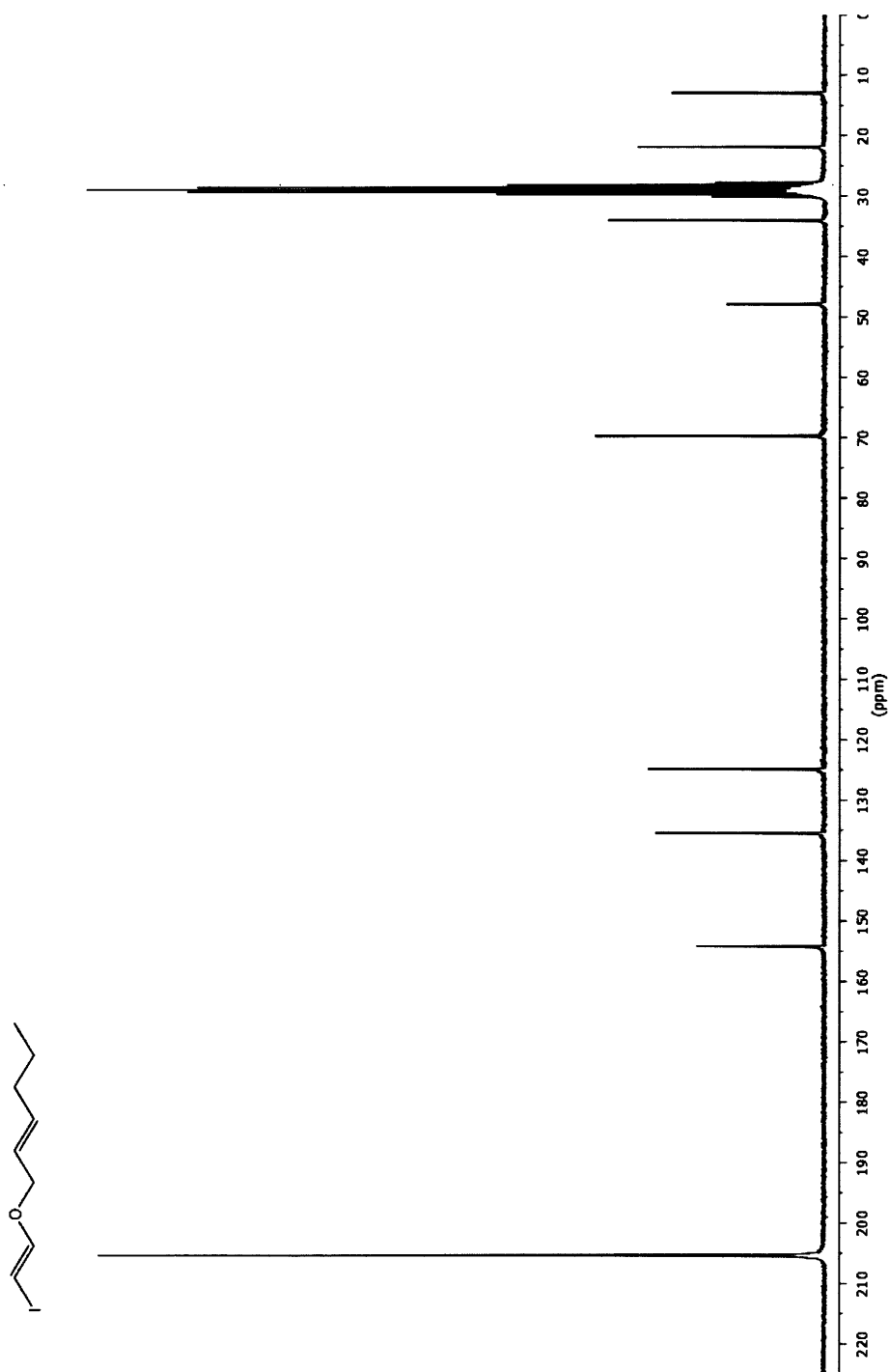
Spectre A.51 (E)-1-((2-iodovinyl)oxy)-2,2-diméthylpropane (153)



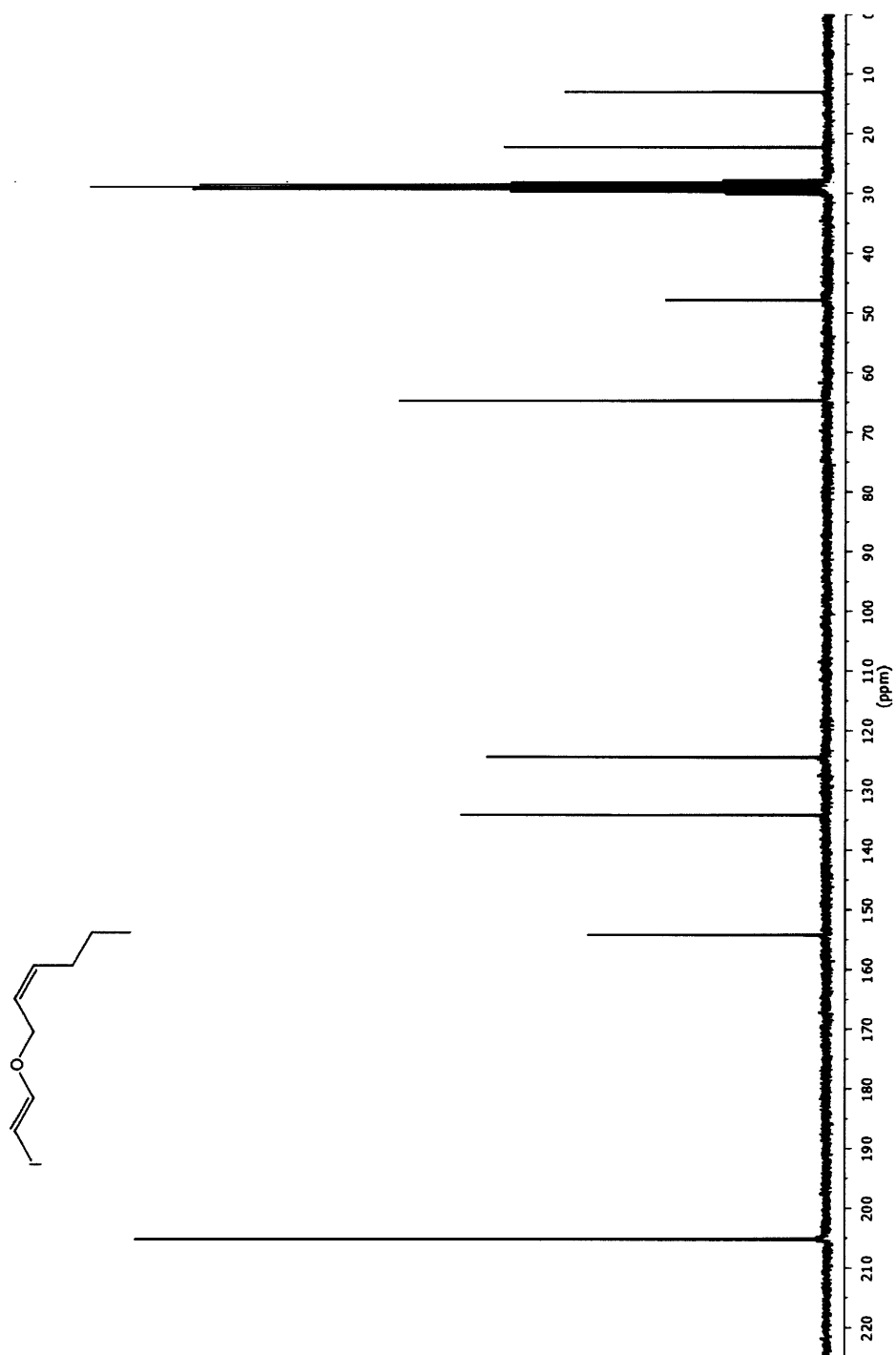
Spectre A.52 (*E*)-2-Iodo-1-((-)-menthoxy)éthène (155)

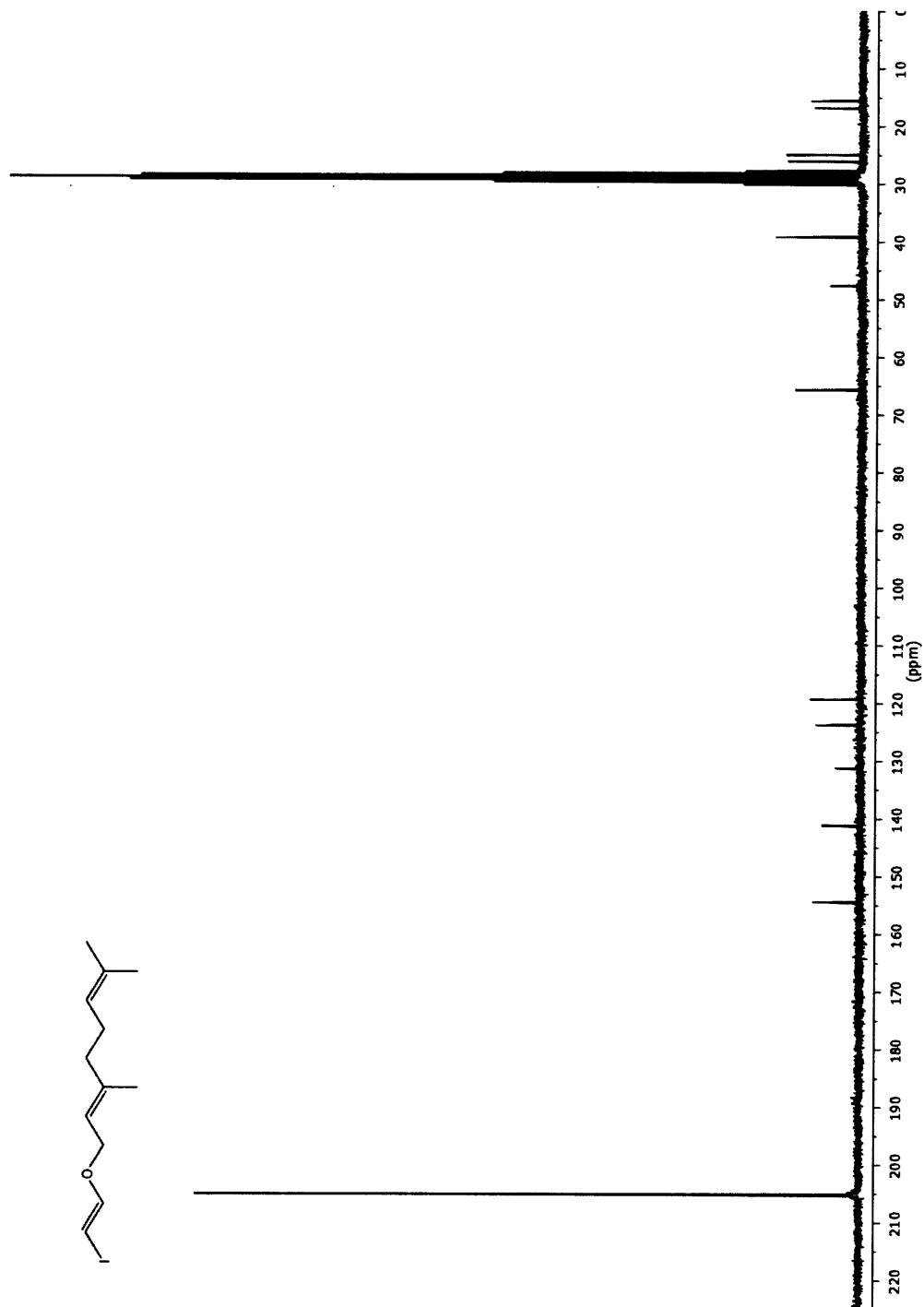
Spectre A.53 (E)-(2-Iodovinyl)oxybenzène (158)



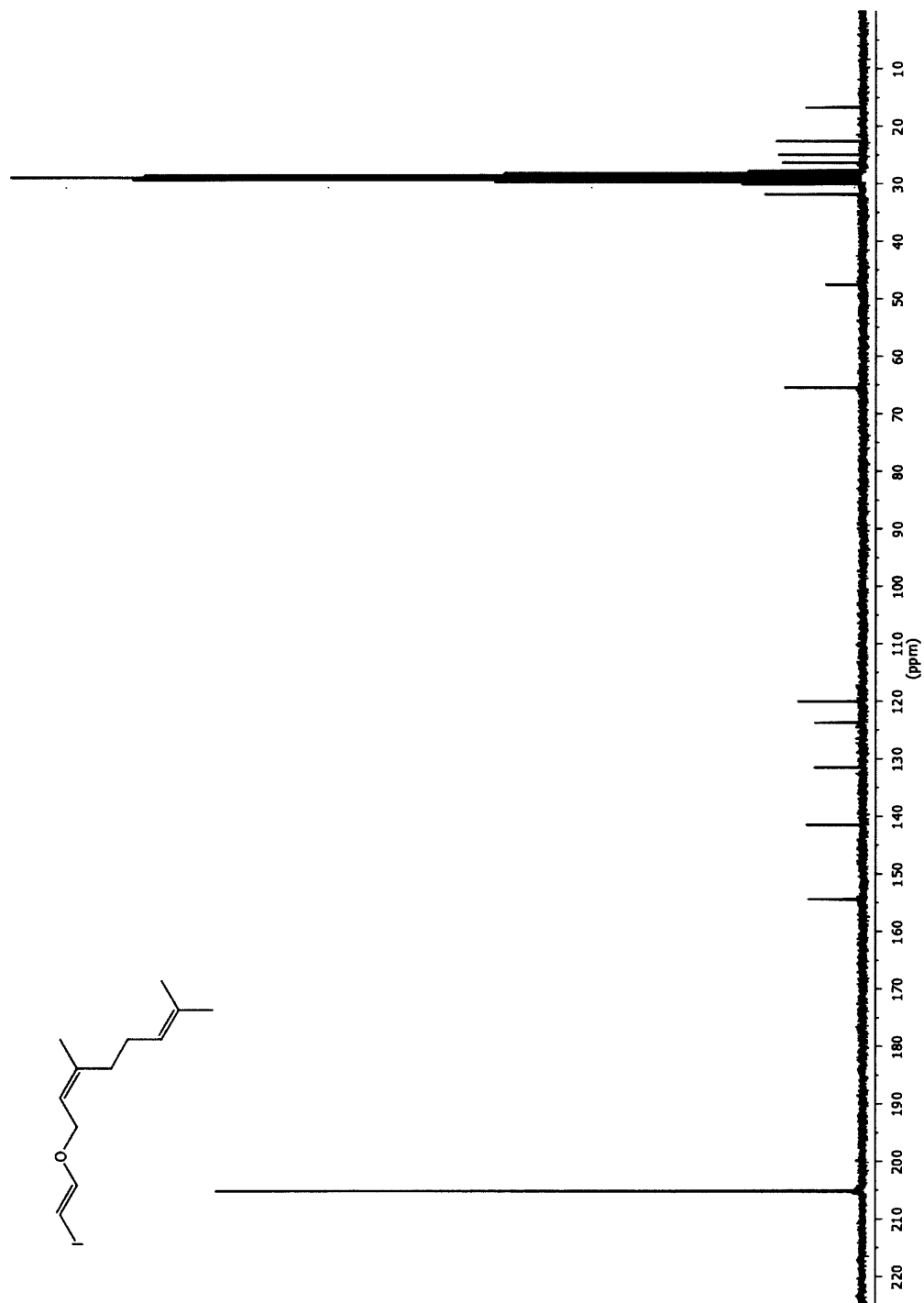
Spectre A.54 (*E*)-1-(((*E*)-2-iodovinyl)oxy)hex-2-ène (136)

Spectre A.55 (Z)-1-(((E)-2-Iodovinyl)oxy)hex-2-ène (159)

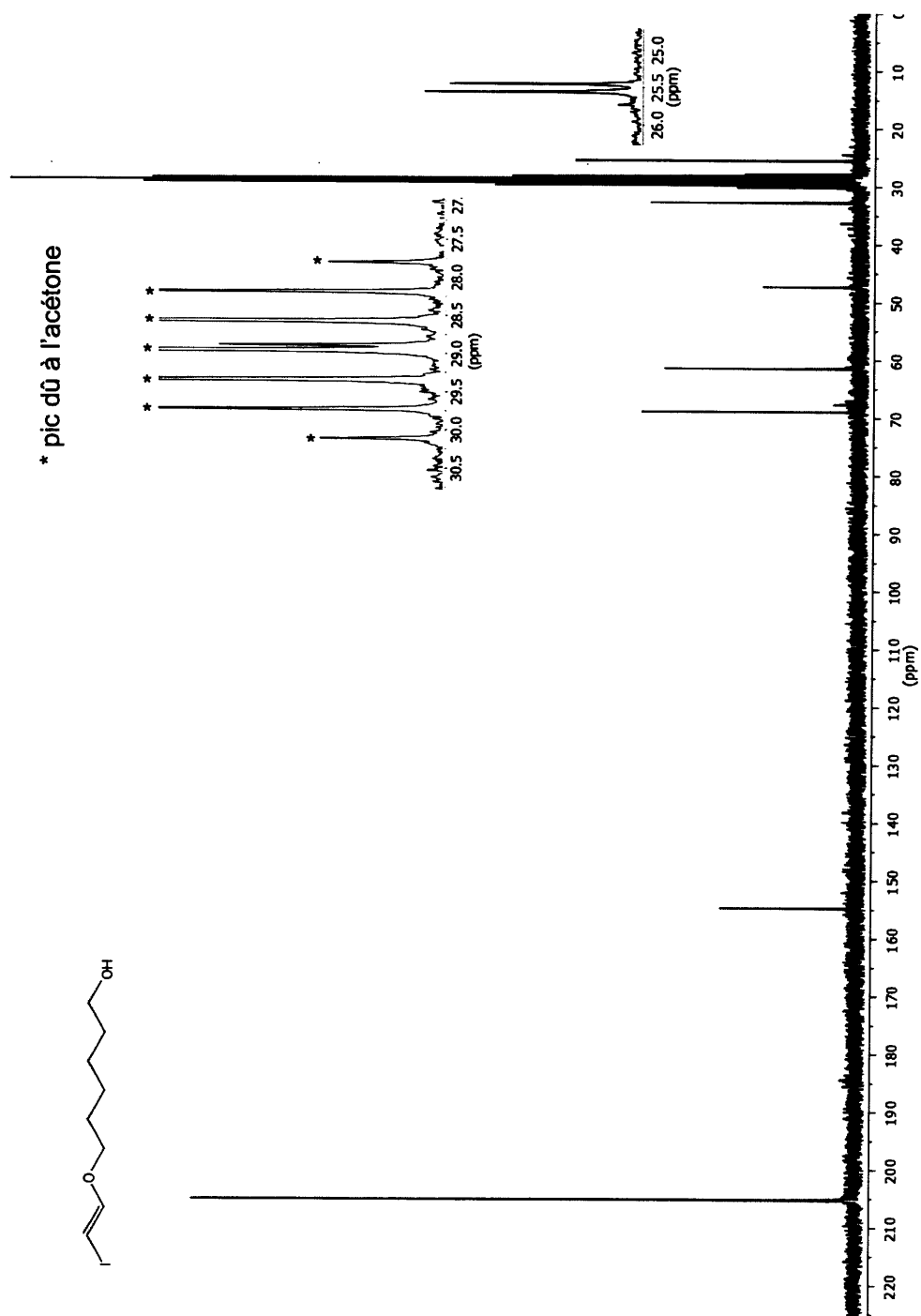


Spectre A.56 (*E*)-1-(((*E*)-2-iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (160)

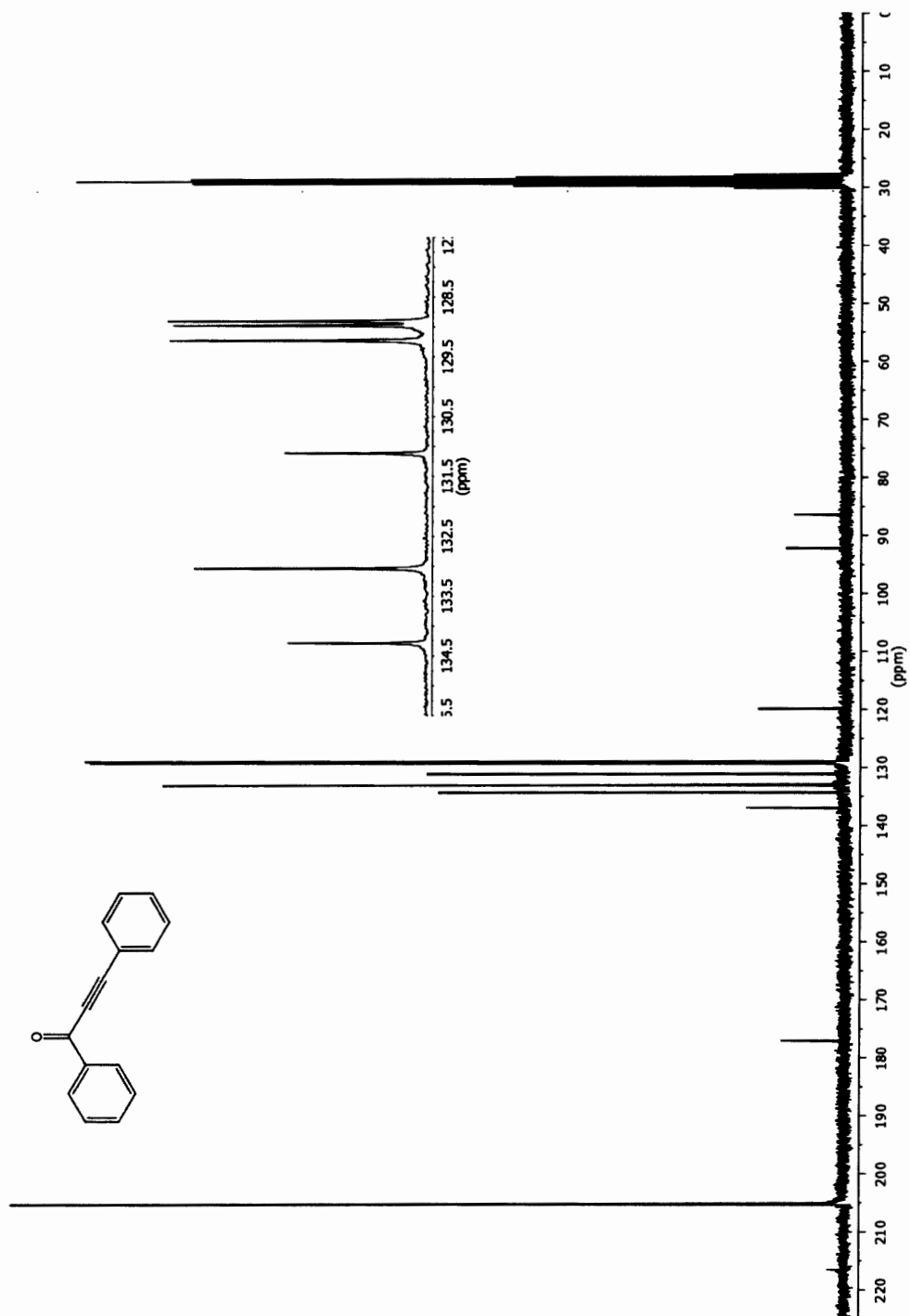
Spectre A.57 (Z)-1-(((E)-2-Iodovinyl)oxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (161)

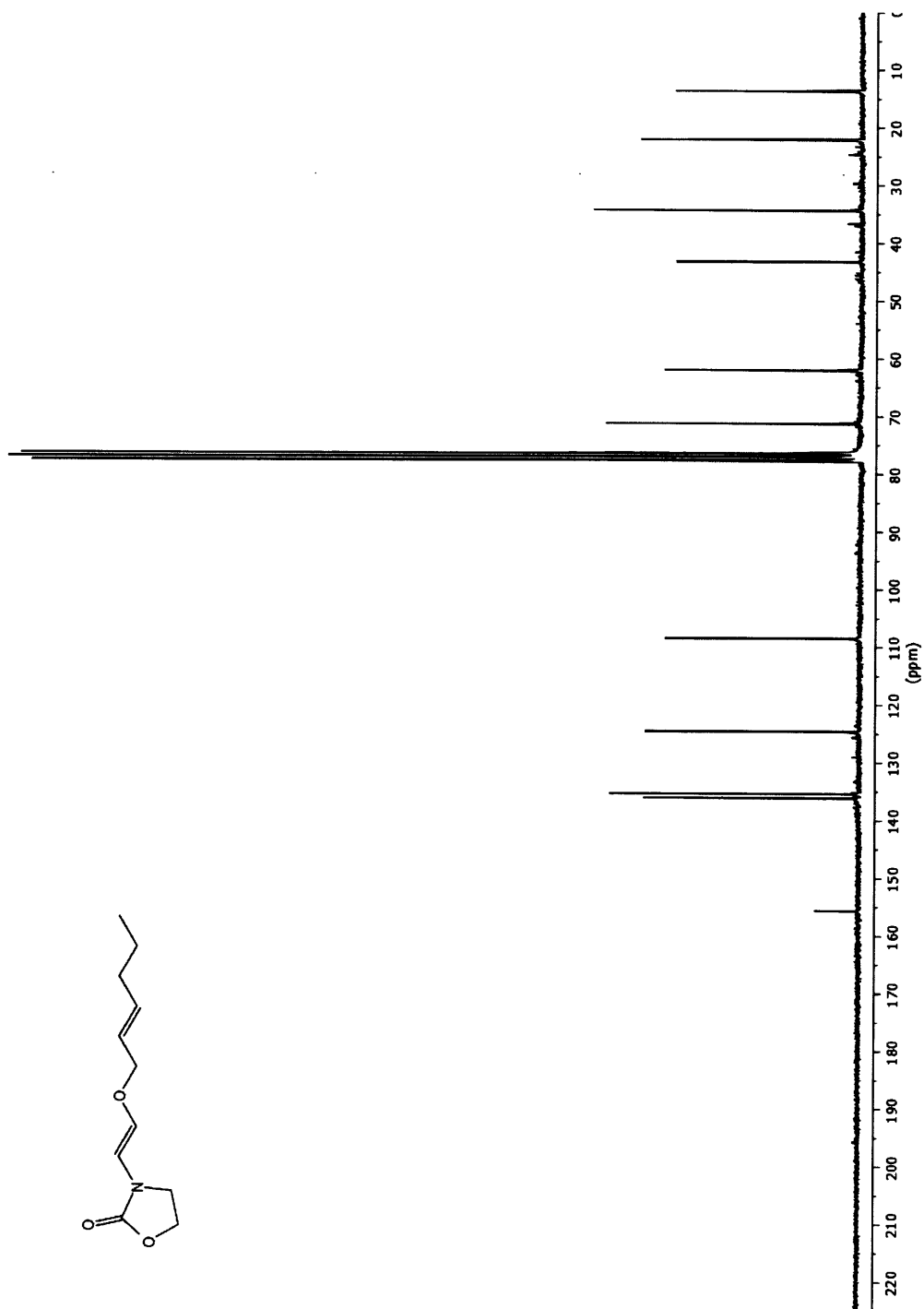


Spectre A.58 (E)-6-((2-Iodovinyl)oxy)hexan-1-ol (163)

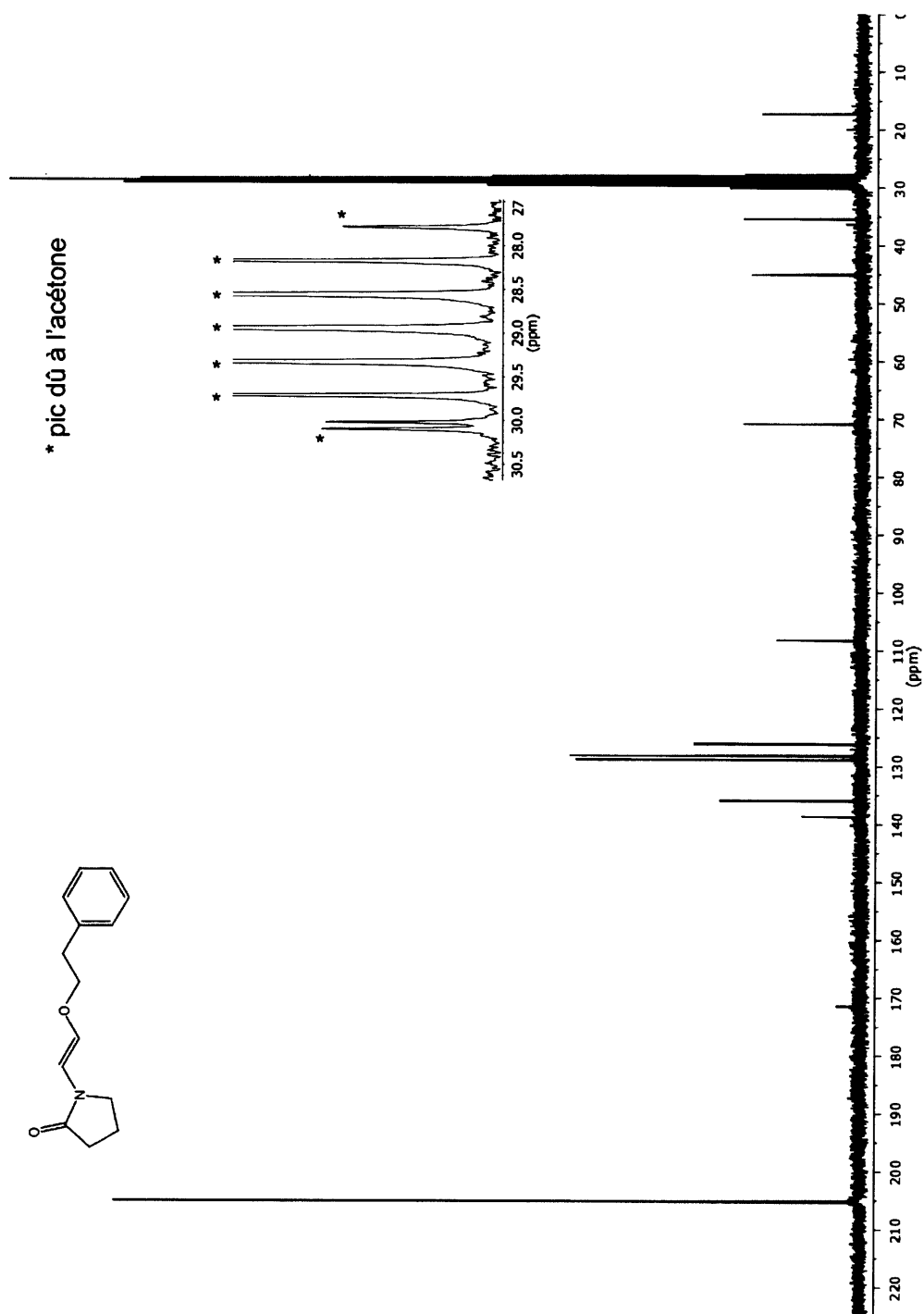


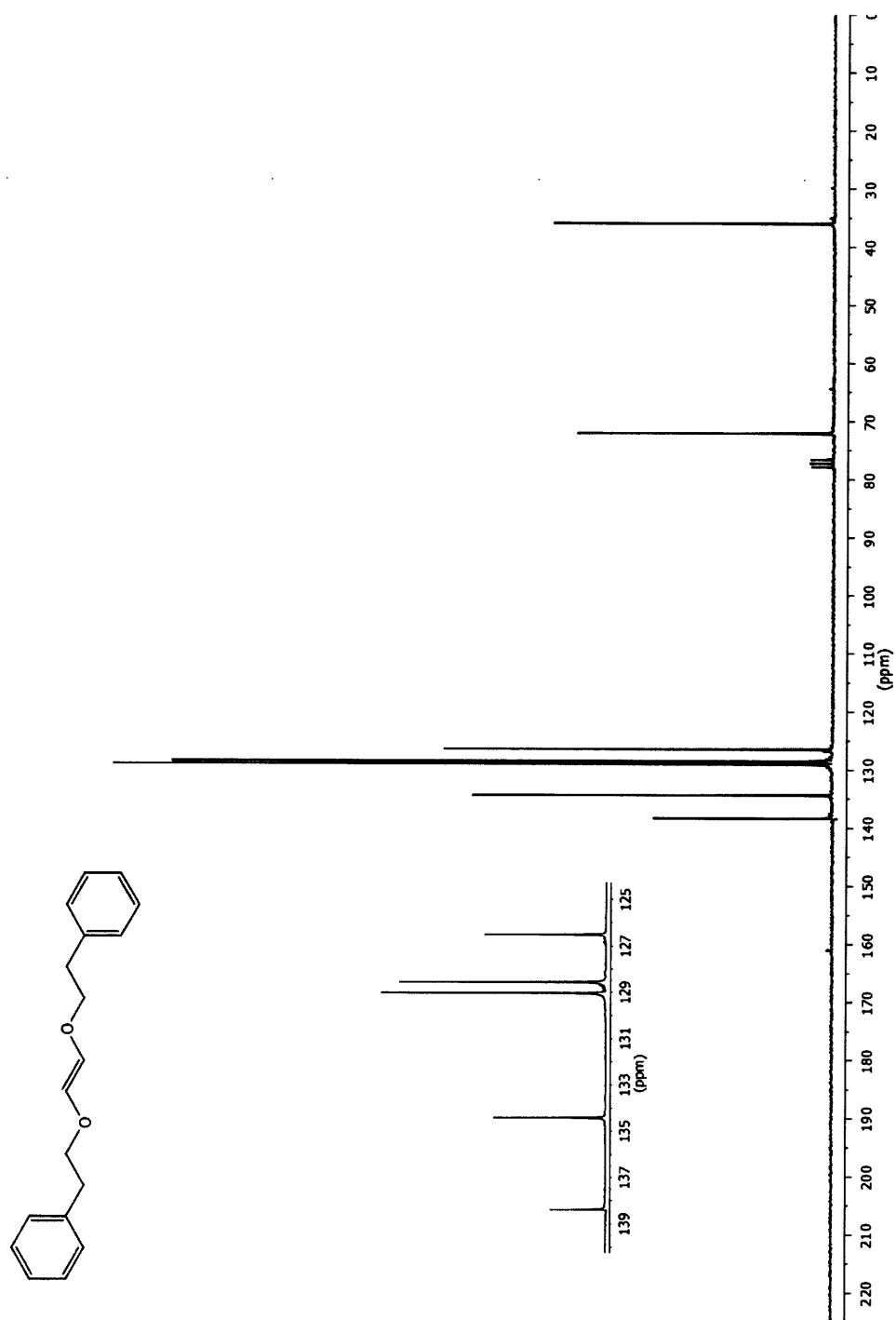
Spectre A.59 1,3-Diphénylprop-2-yn-1-one (166)

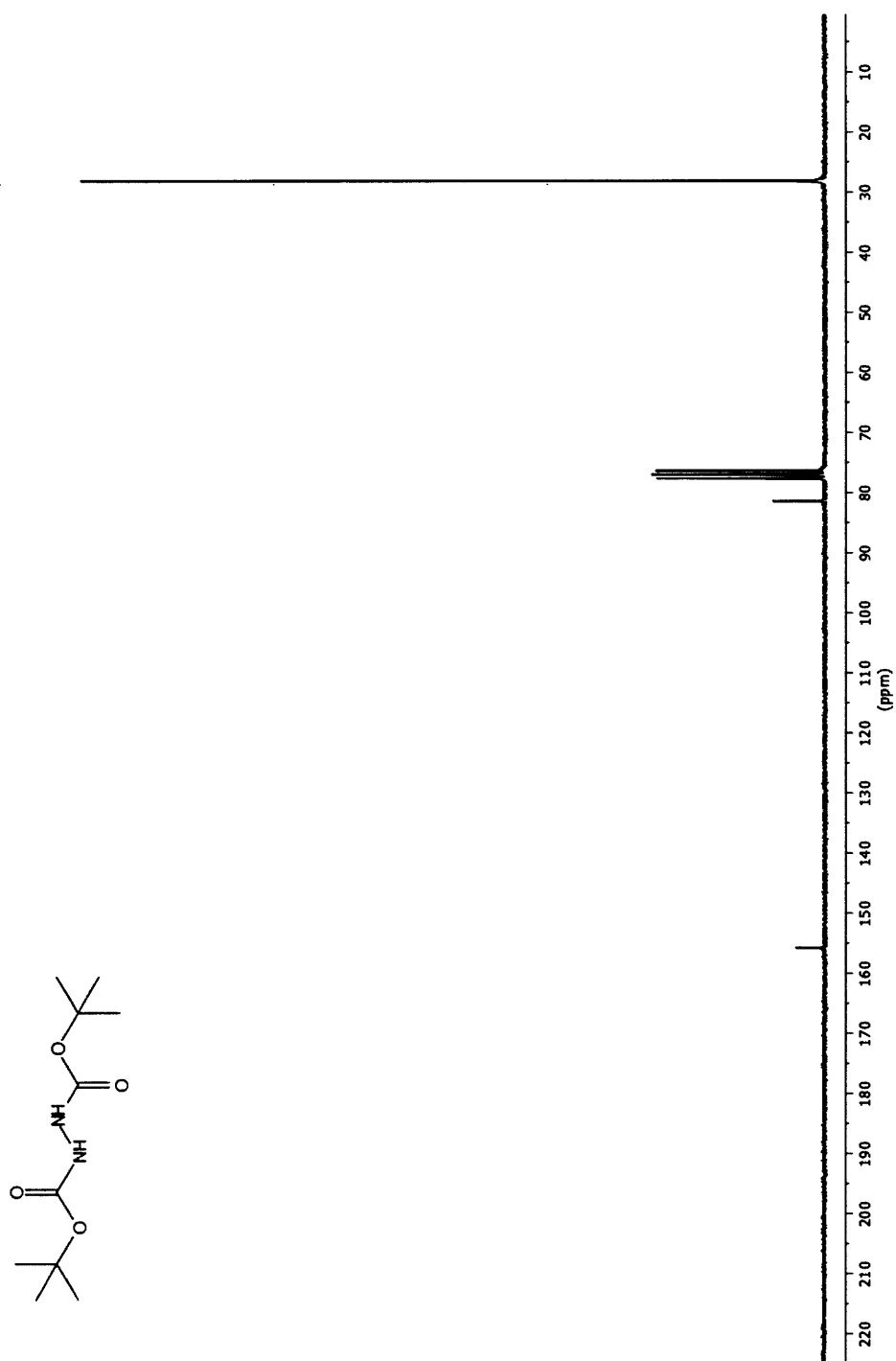


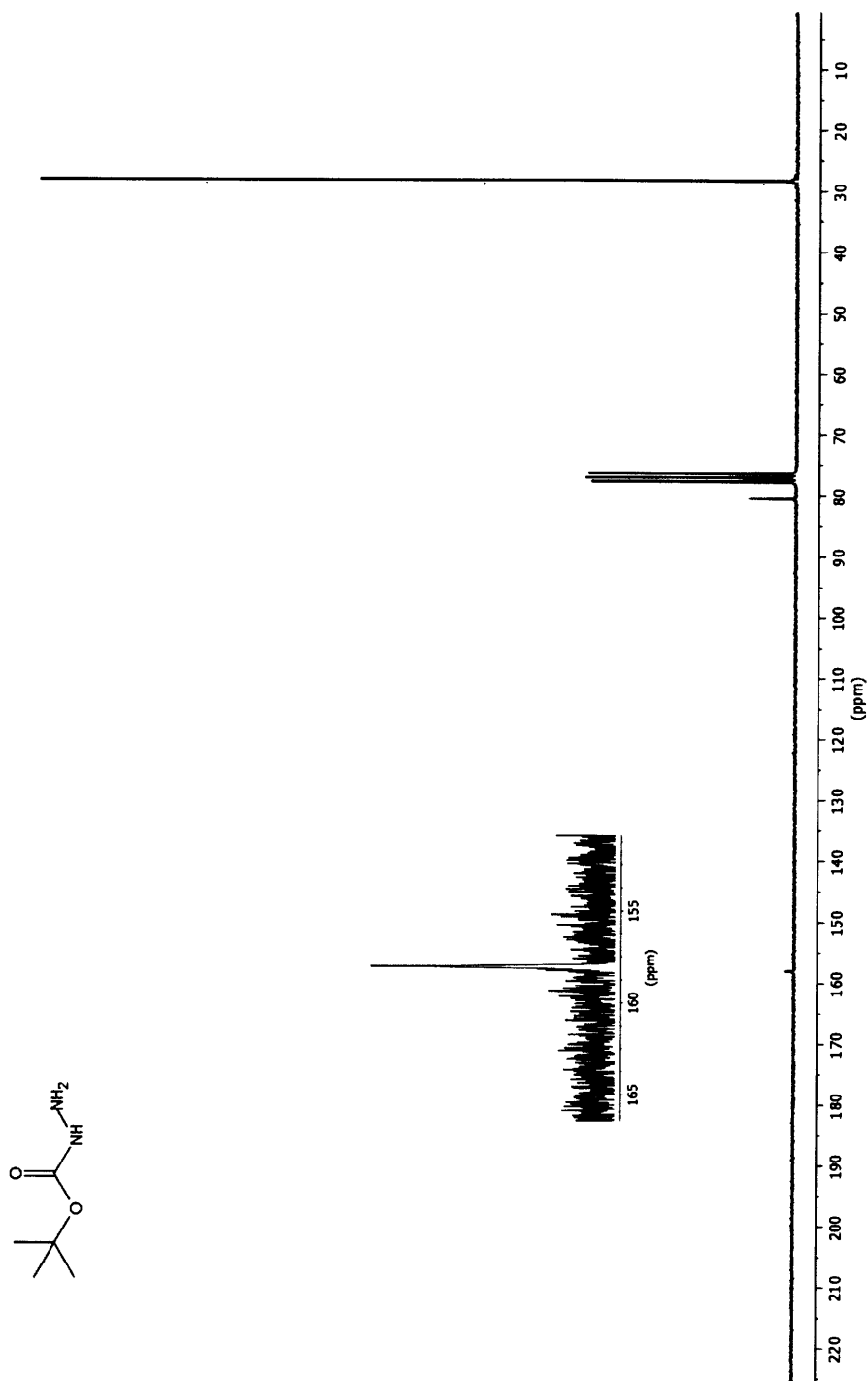
Spectre A.60 *N*-((*E*)-2-((*E*)-Hex-2-èn-1-yloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (138)

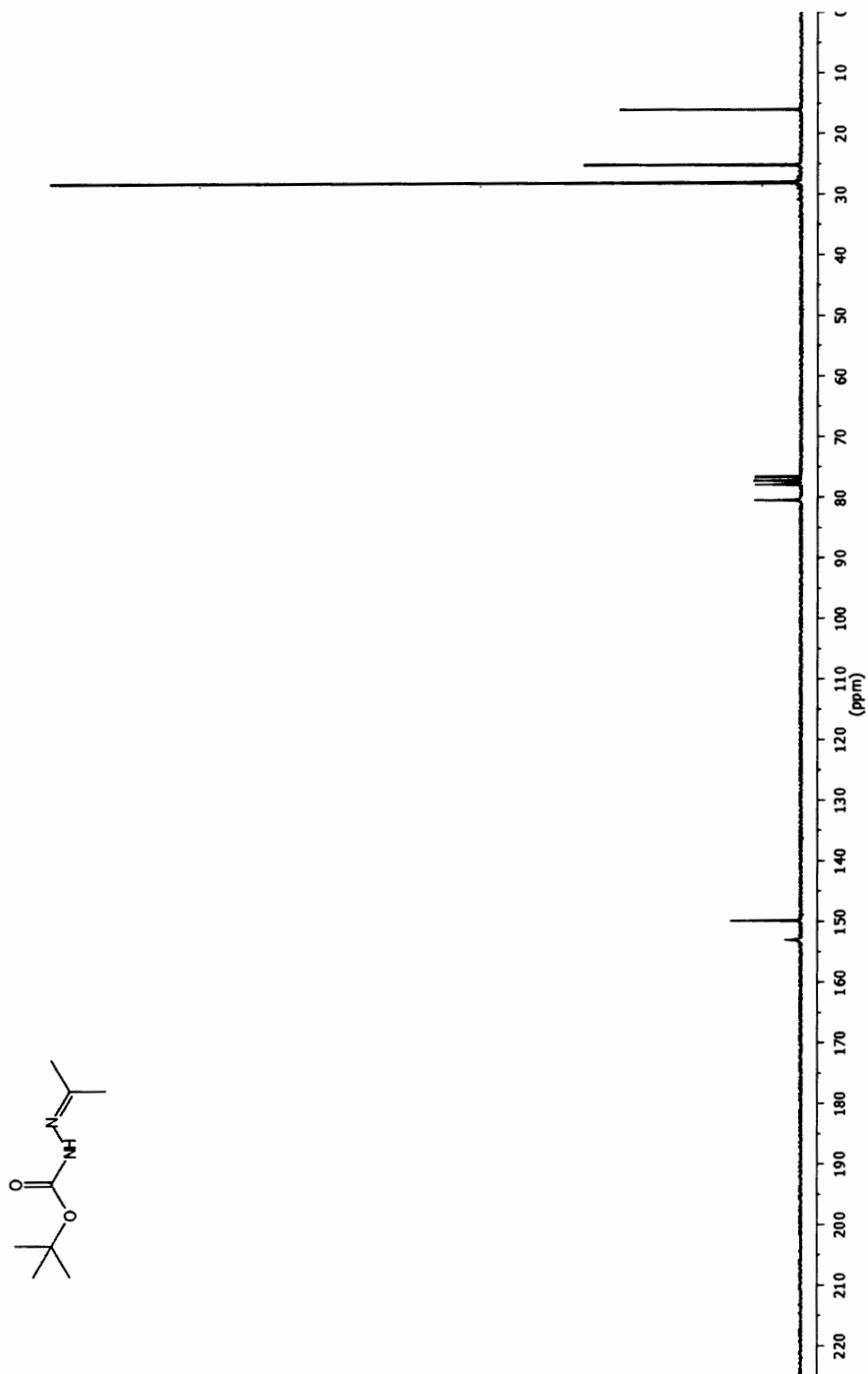
Spectre A.61 (E)-1-(2-Phénoxyvinyl)pyrrolidin-2-one (168)

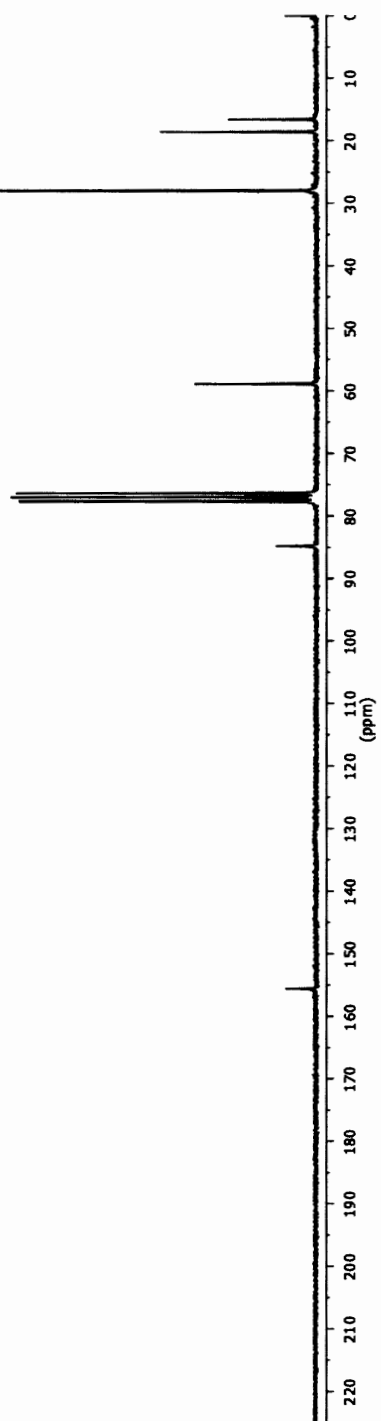
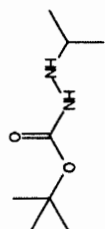


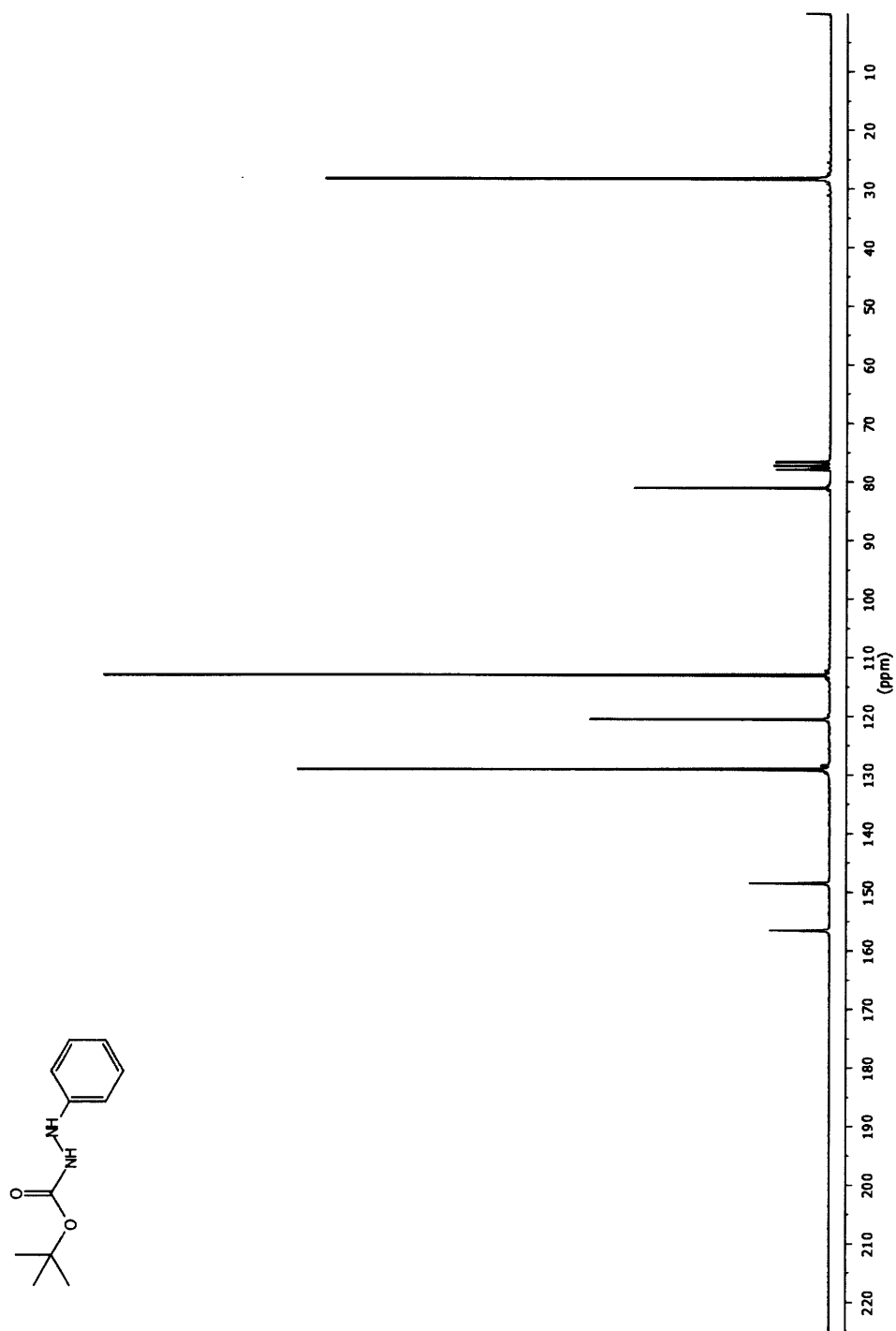
Spectre A.62 (*E*)-1,2-Diphénoxyéthène (150)

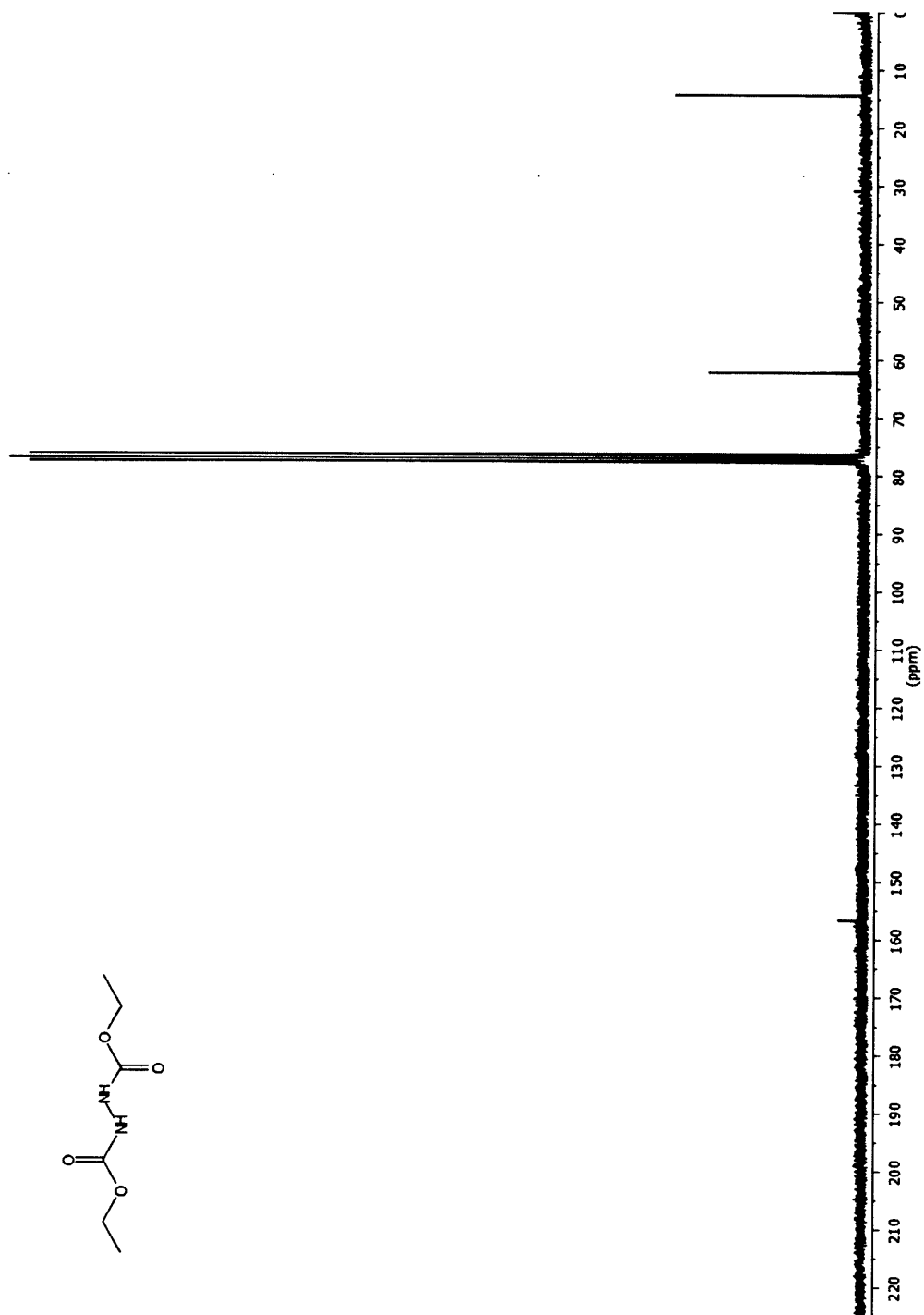
Spectre A.63 *N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (195)

Spectre A.64 Carbazate de *tert*-butyle (171)

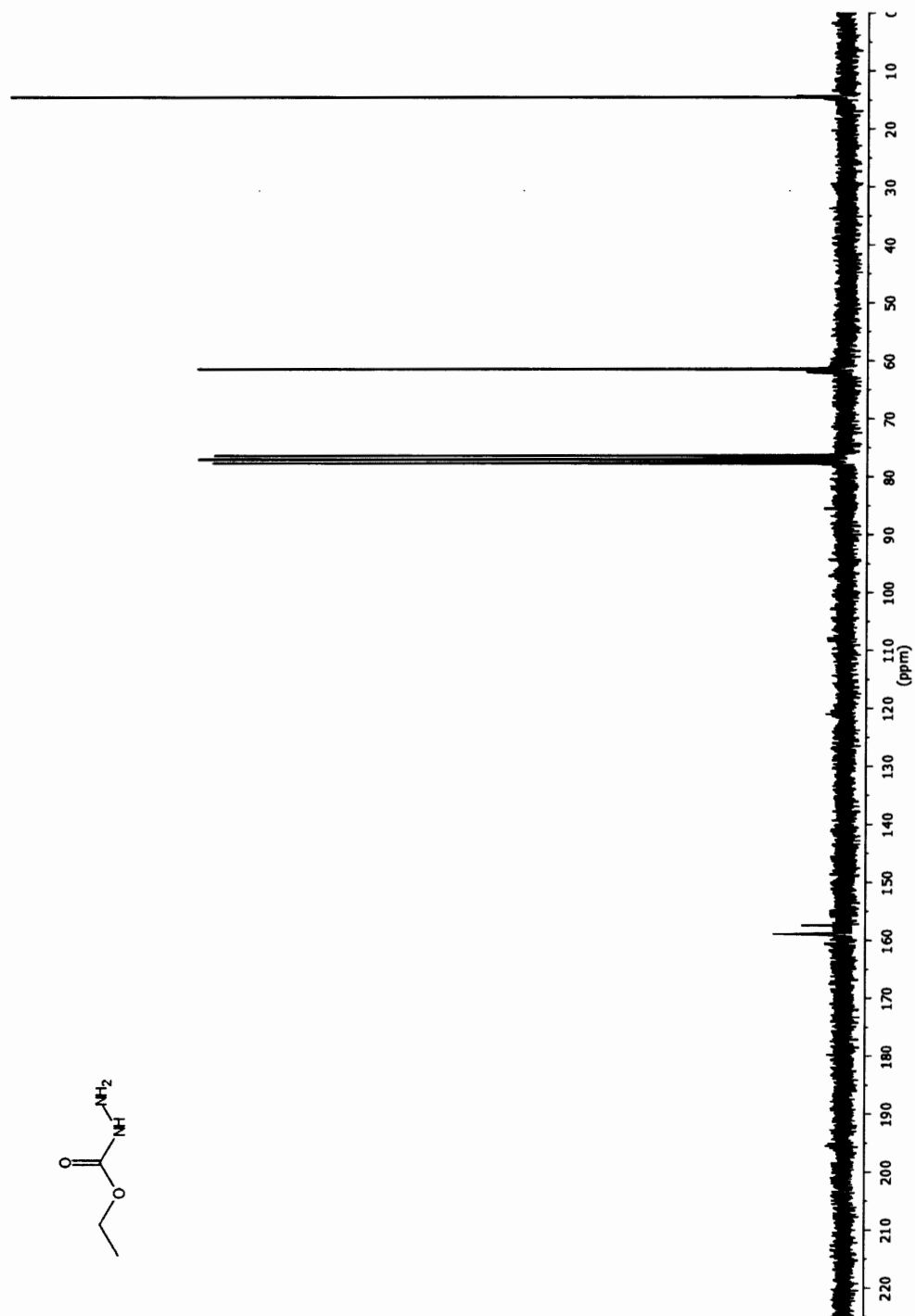
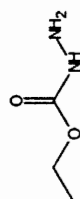
Spectre A.65 *N'*-(Propan-2-ylidène)carbazate de *tert*-butyle (226)

Spectre A.66 *N*-(Isopropyl)carbazate de *tert*-butyle (227)

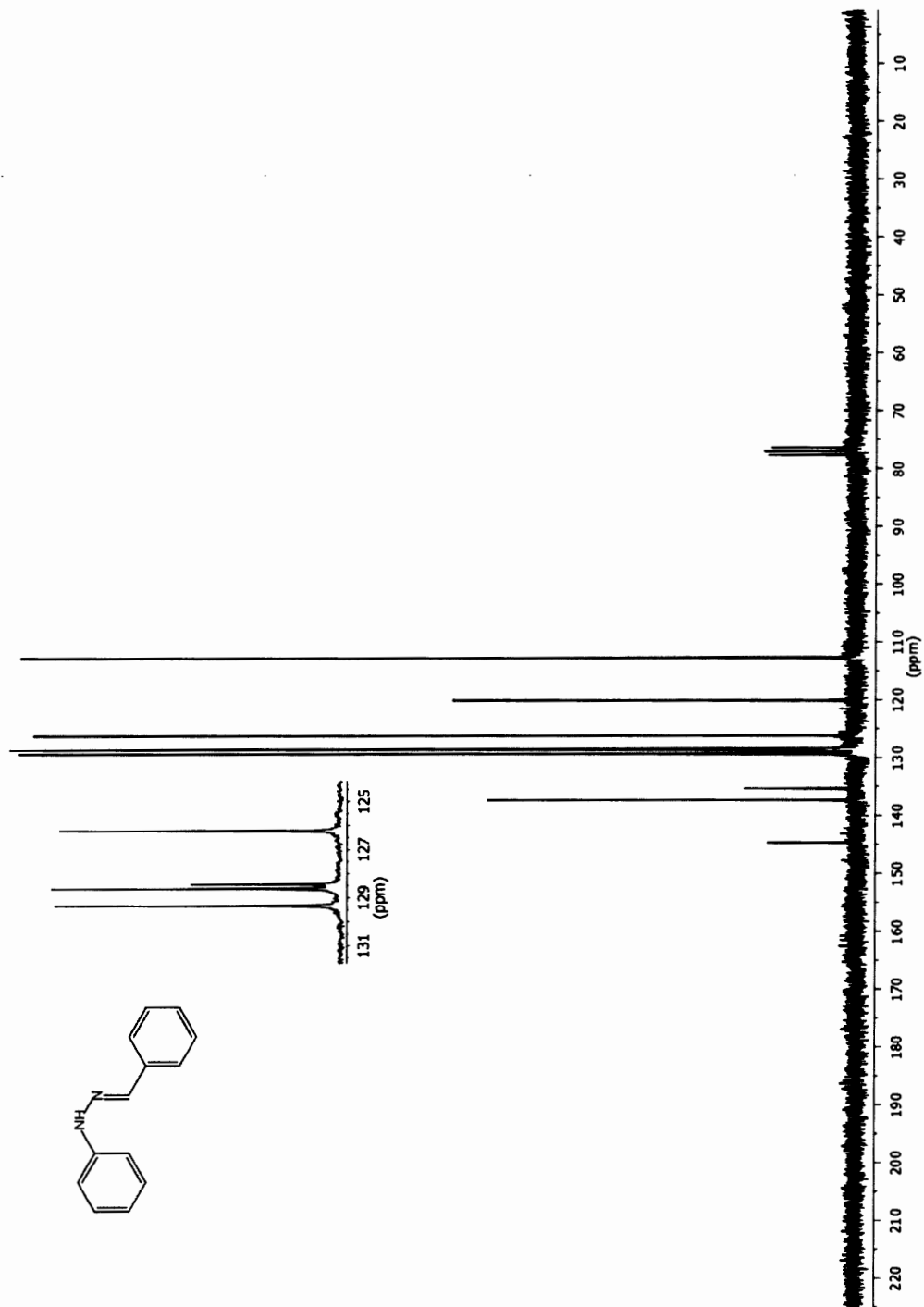
Spectre A.67 *N*'-Phénylcarbazate de *tert*-butyle (229)

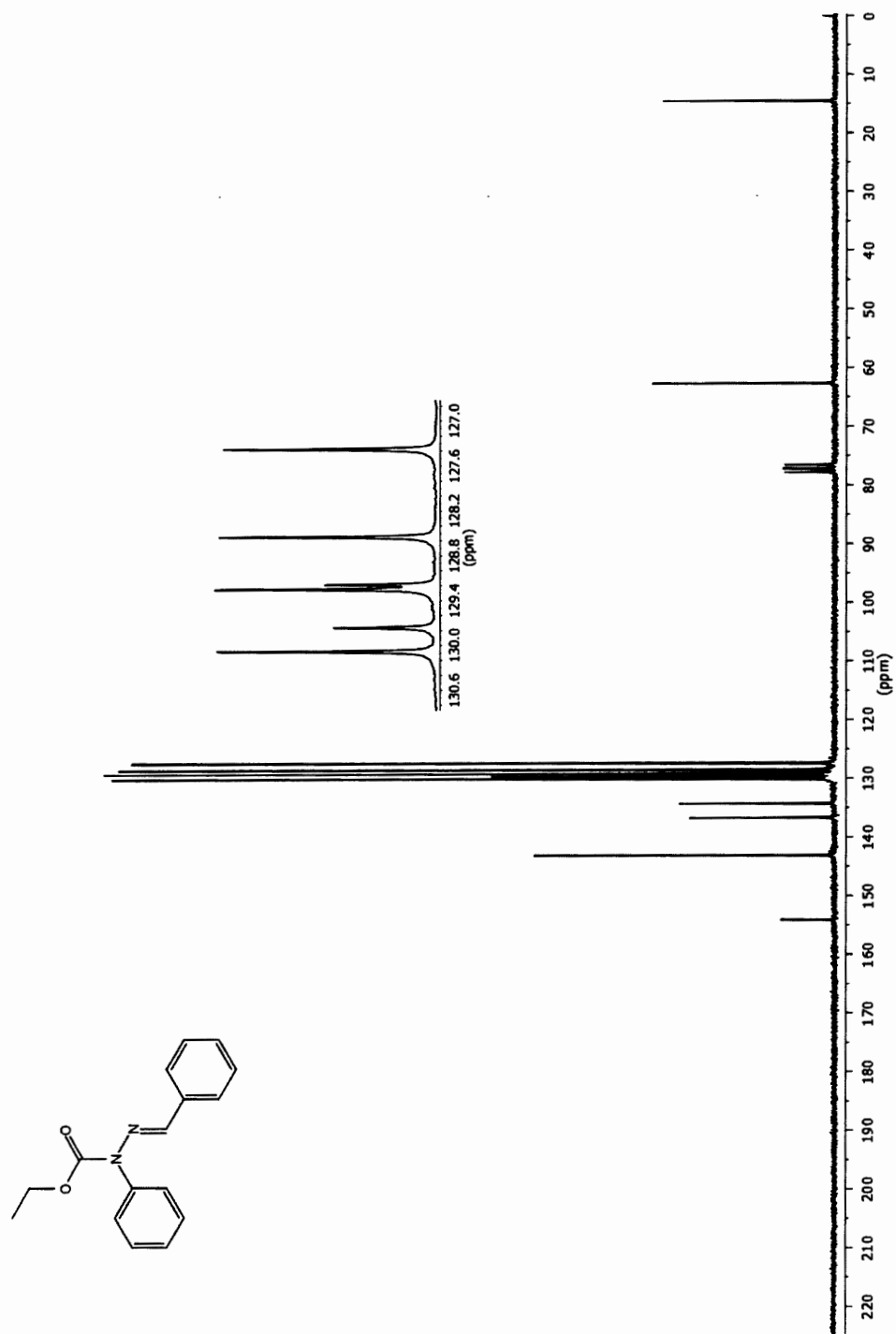
Spectre A.68 *N*'-(Éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (231)

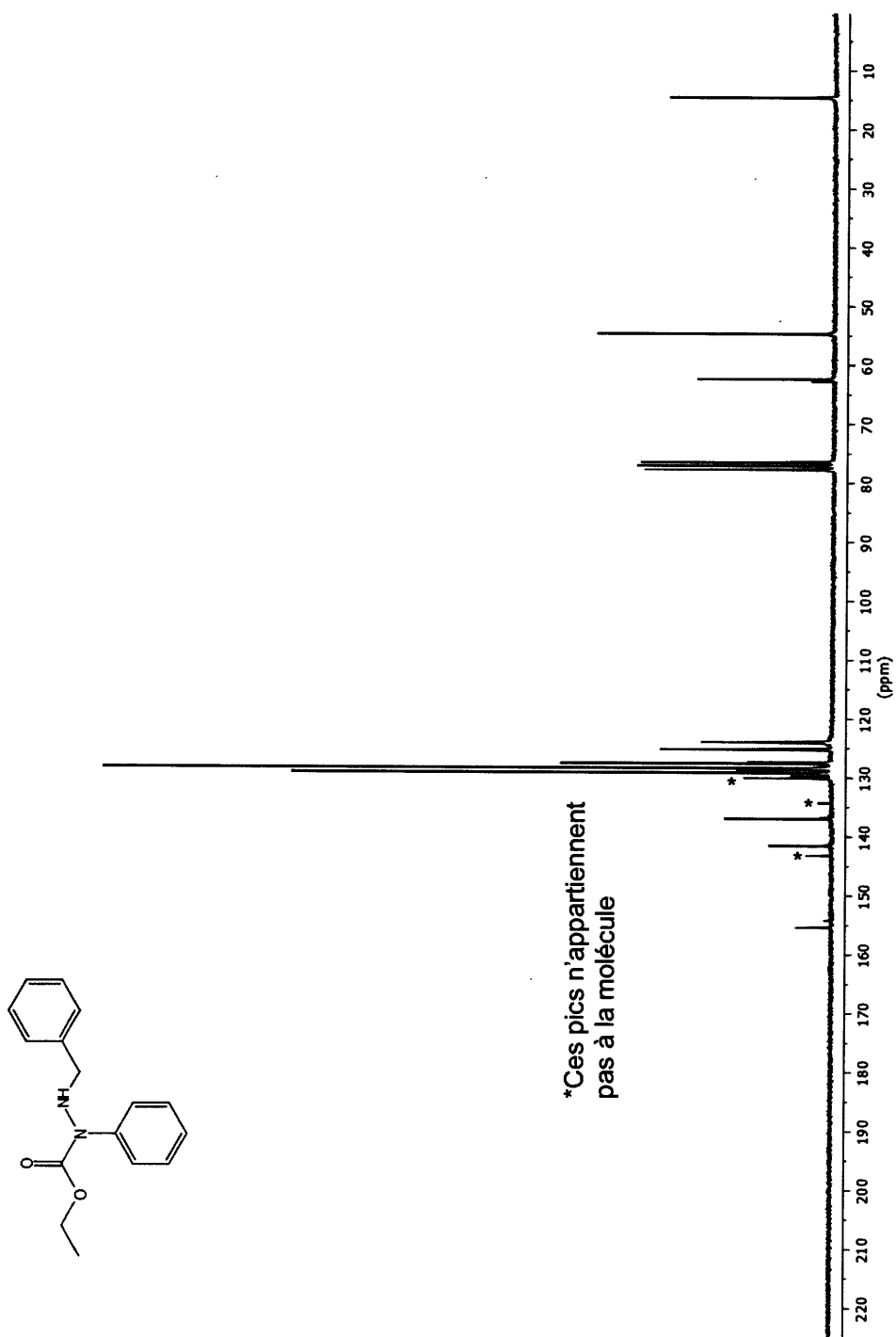
Spectre A.69 Carbazate d'éthyle (233)

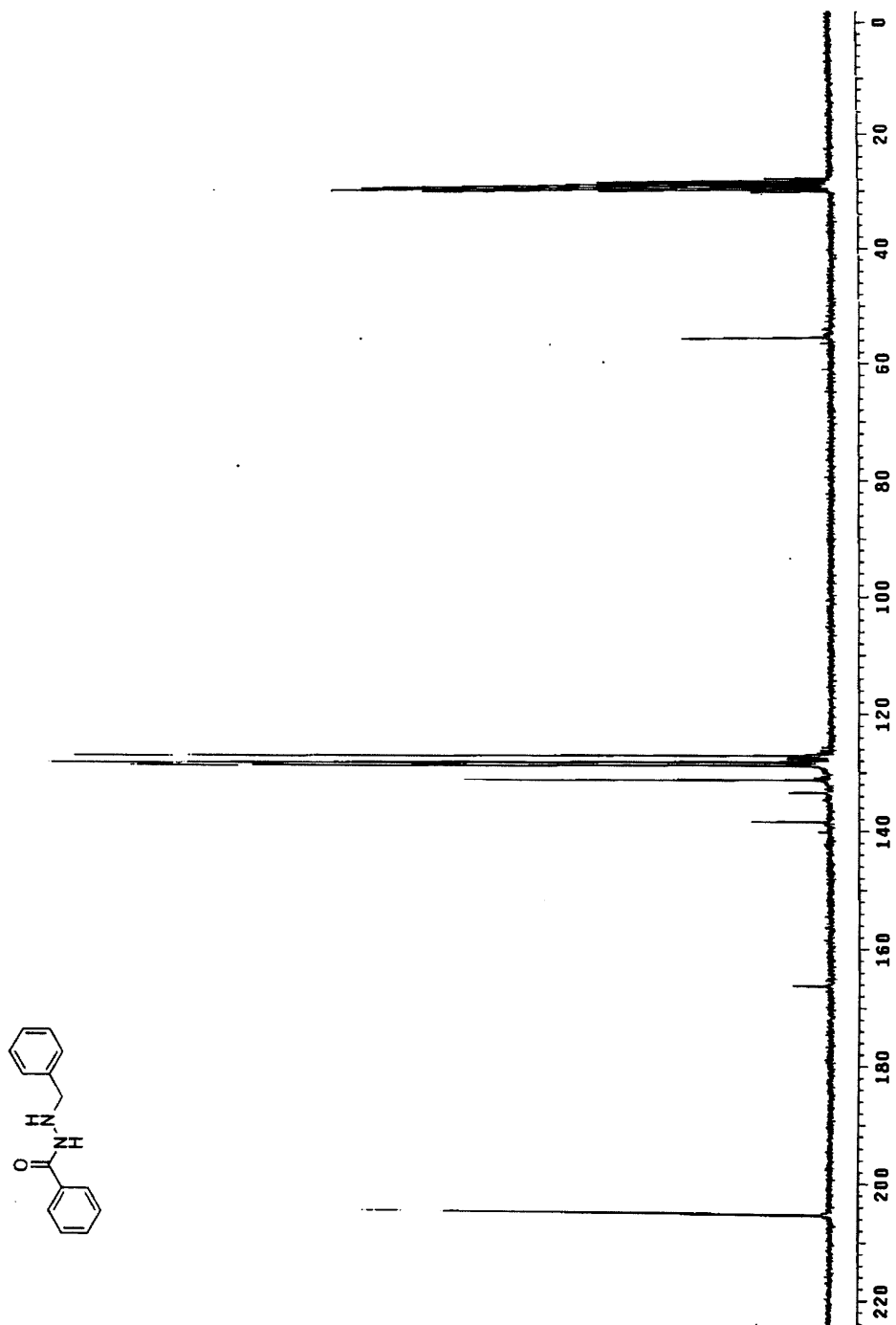


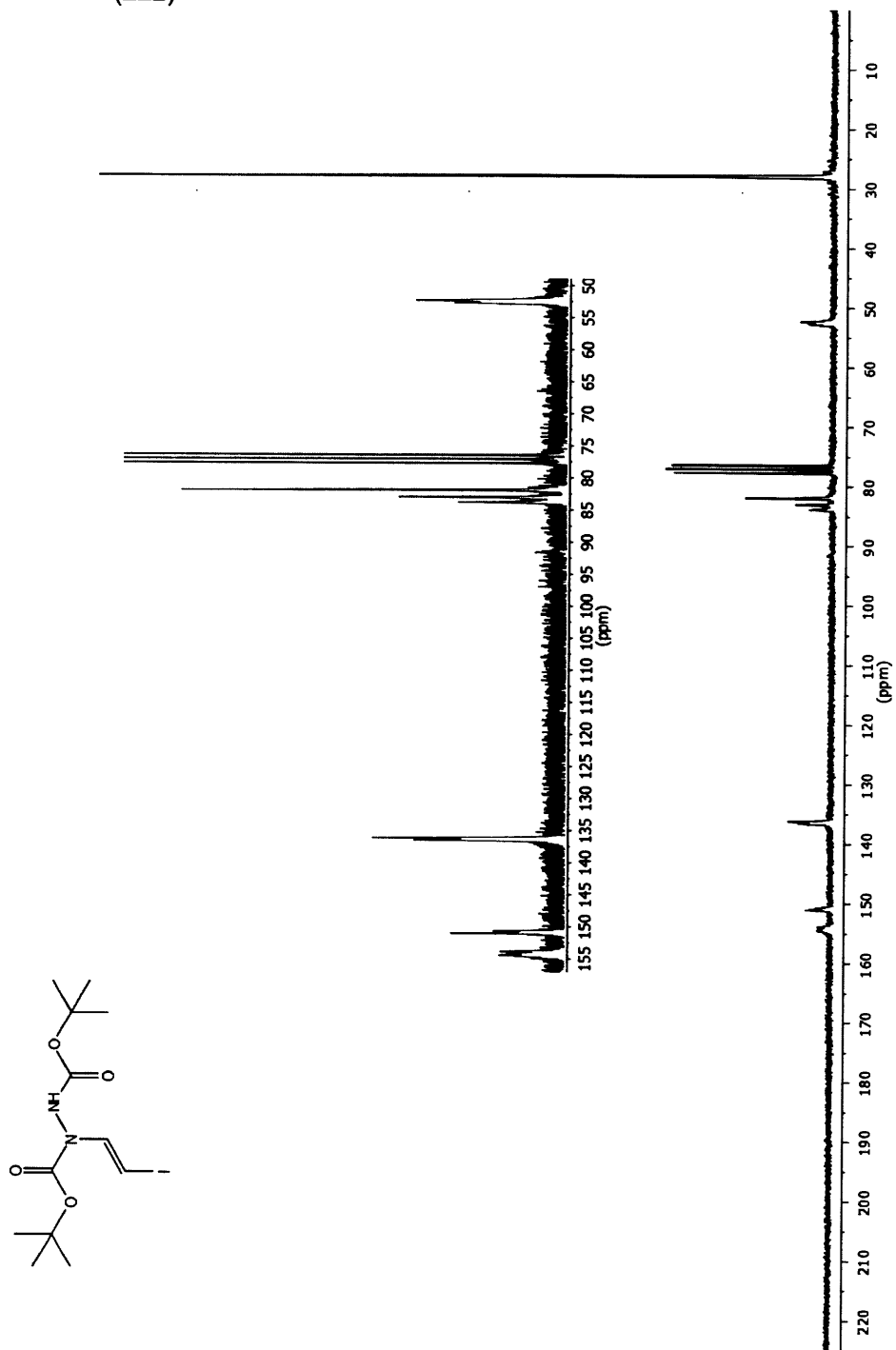
Spectre A.70 (E)-1-Benzylidène-2-phénylhydrazine (235)



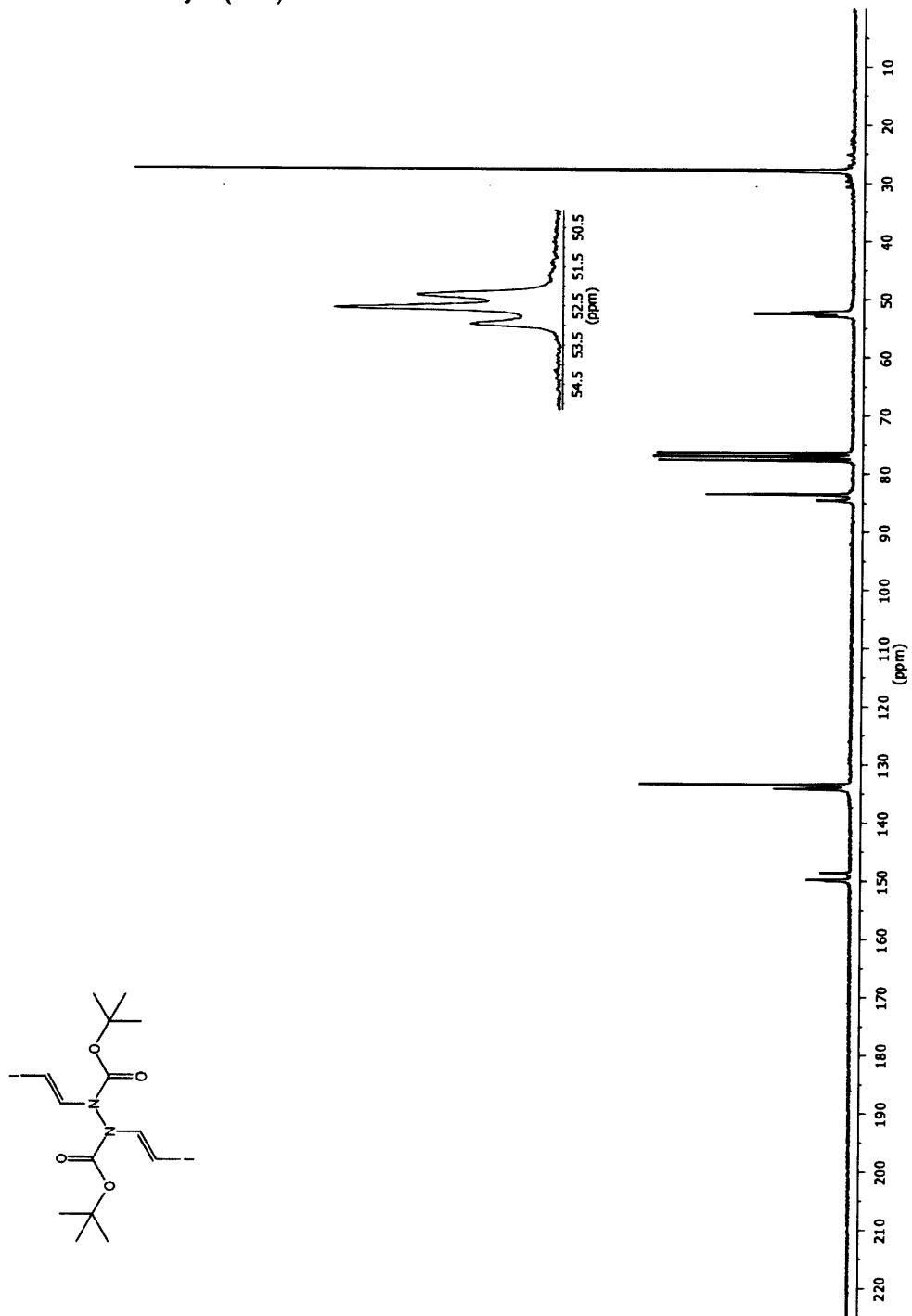
Spectre A.71 *N'*-((*E*)-Benzylidène)-*N*-phénylcarbazate d'éthyle (236)

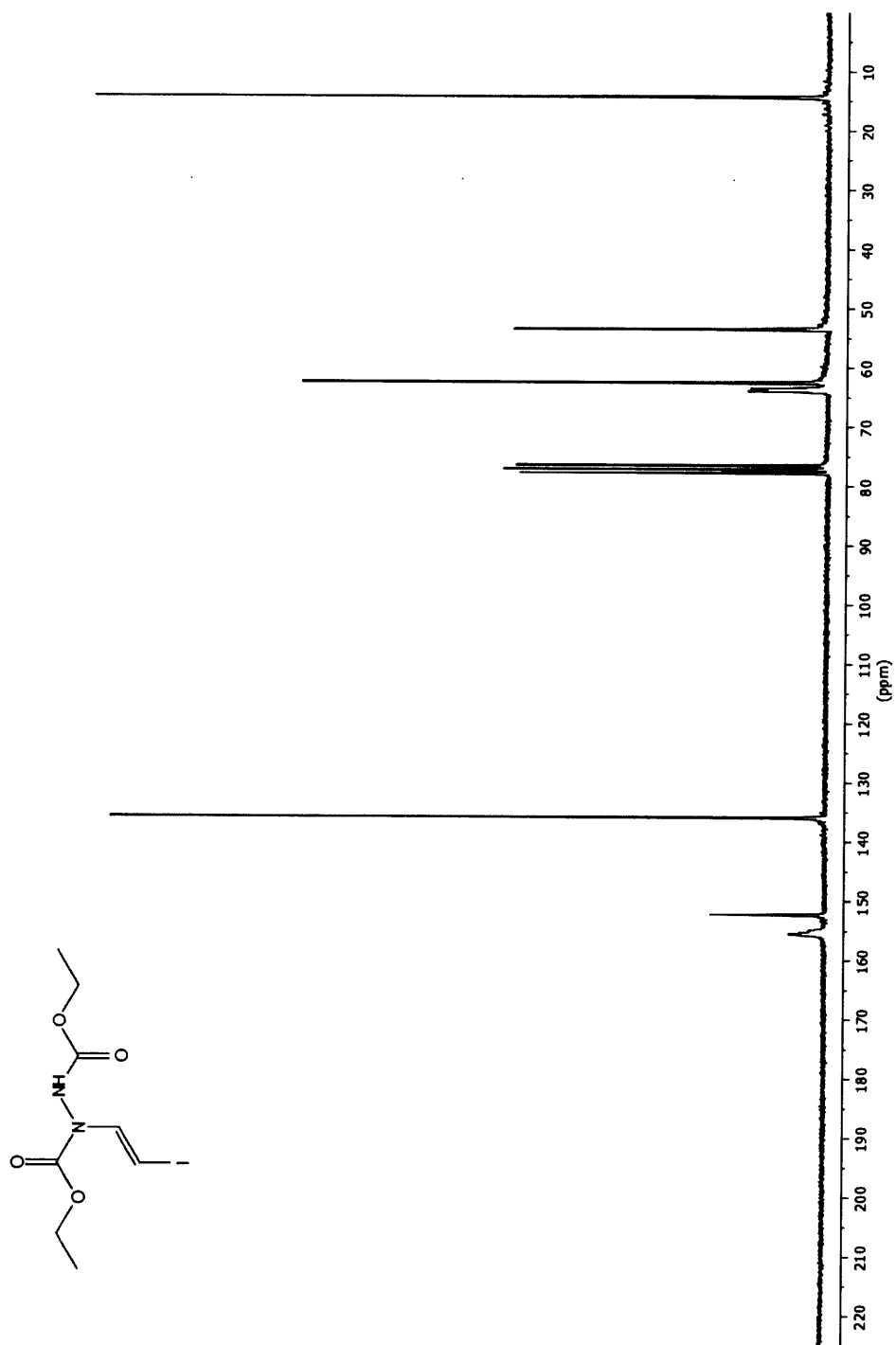
Spectre A.72 *N*-Benzyl-*N*-phénylcarbazate d'éthyle (238)

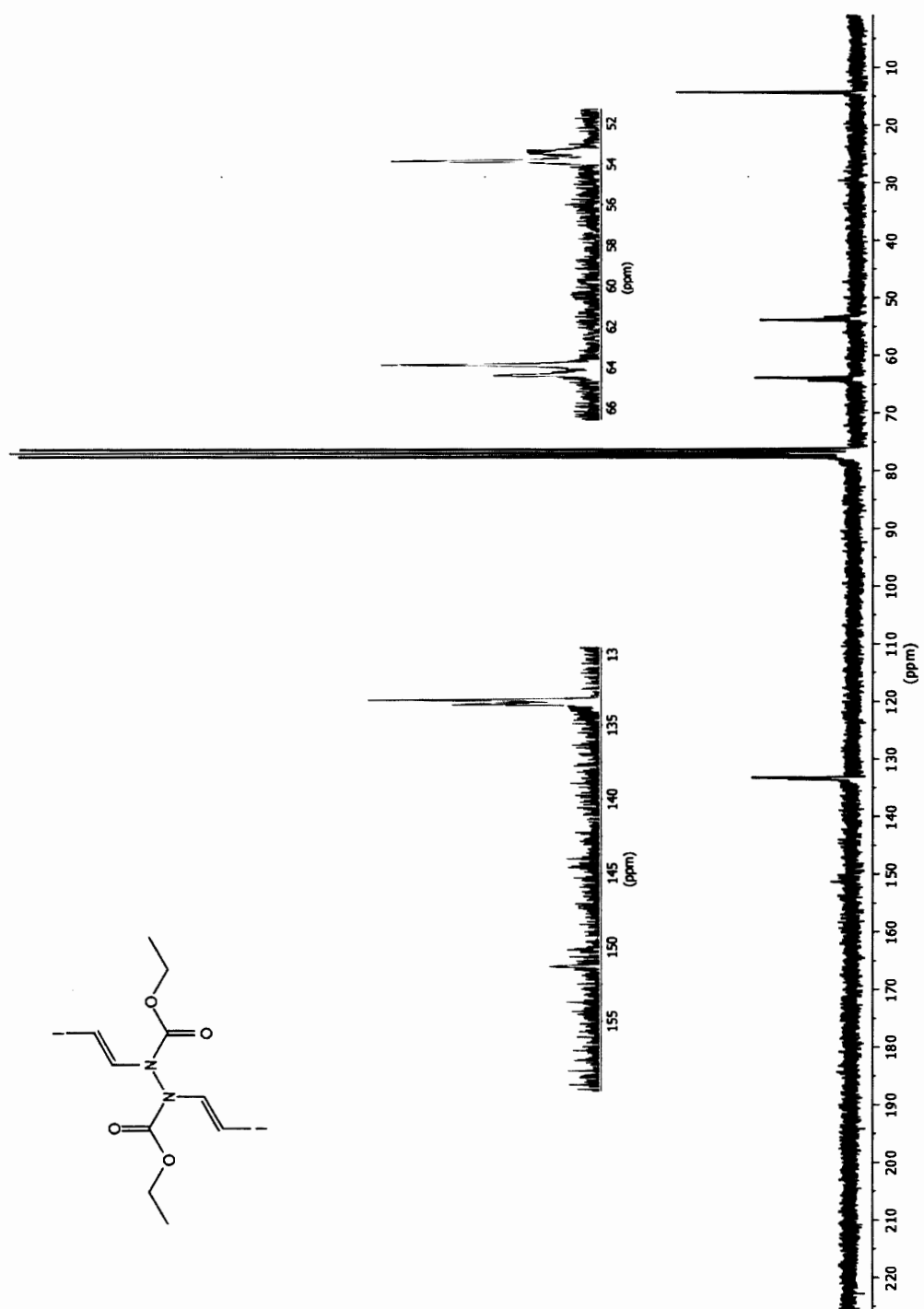
Spectre A.73 *N'*-Benzylbenzhydrazide (239)

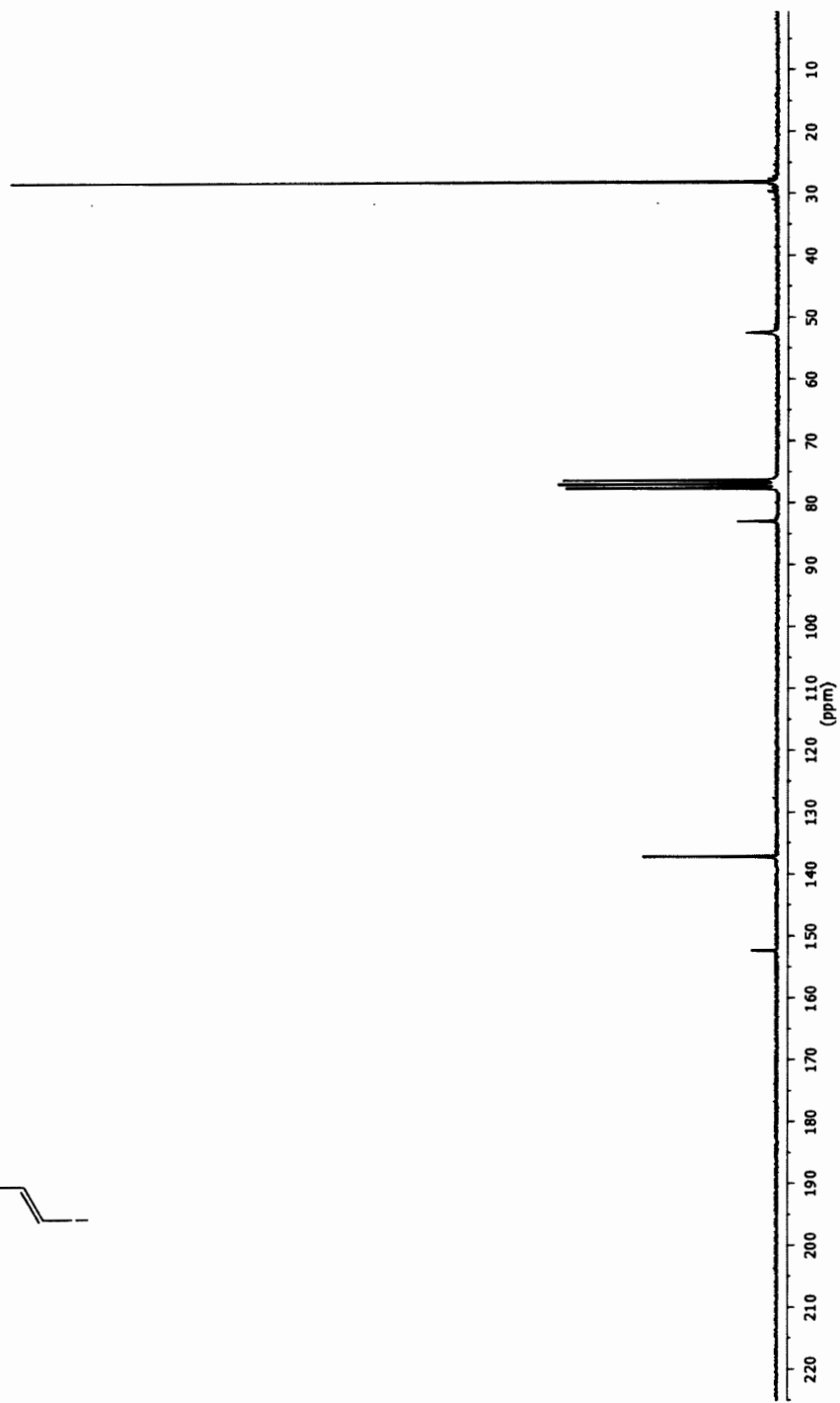
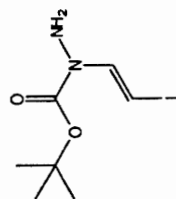
Spectre A.74 *N*-((*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (222)

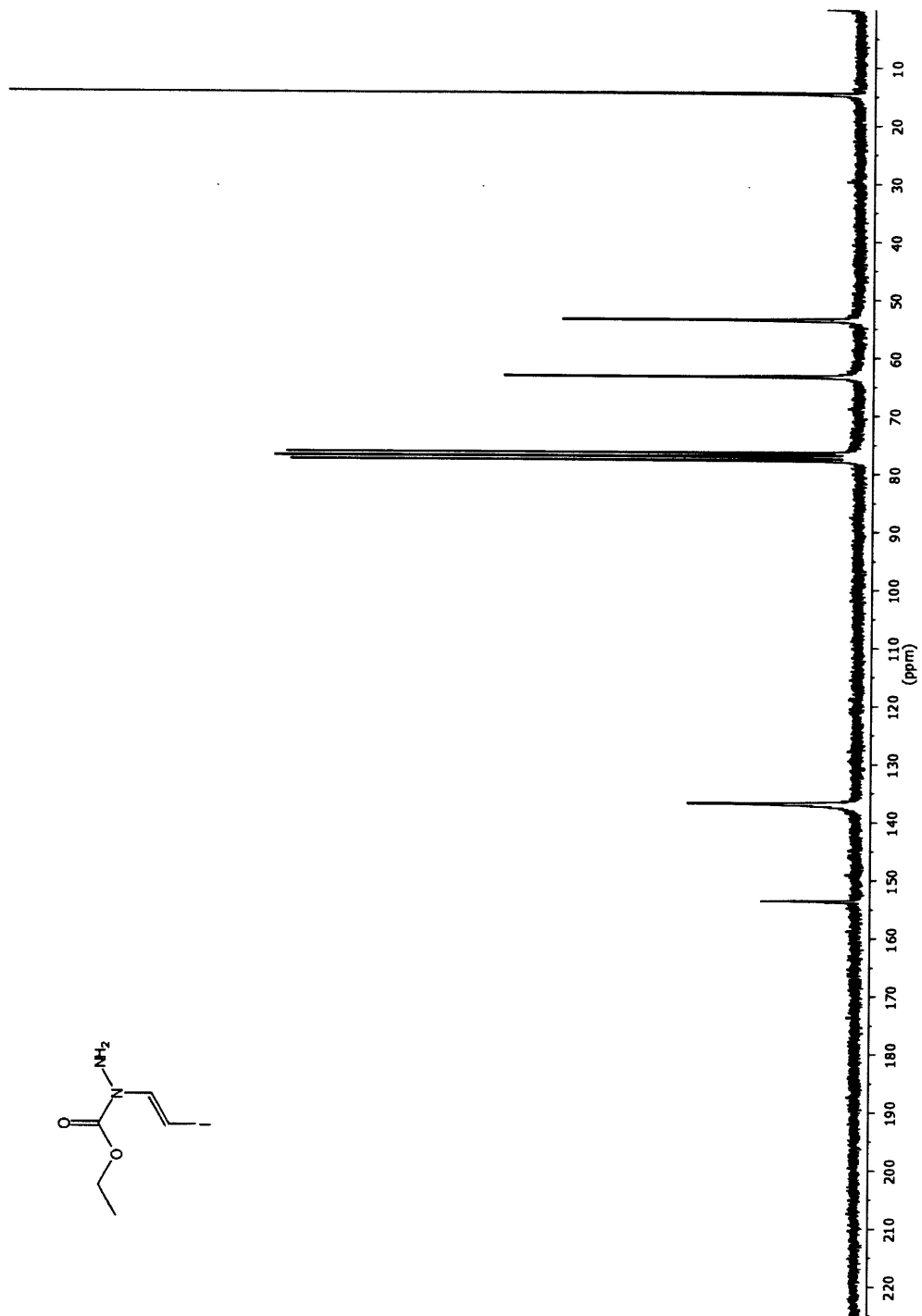
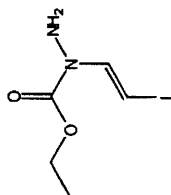
Spectre A.75 *N,N'*-Bis(*E*-2-iodovinyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (224)

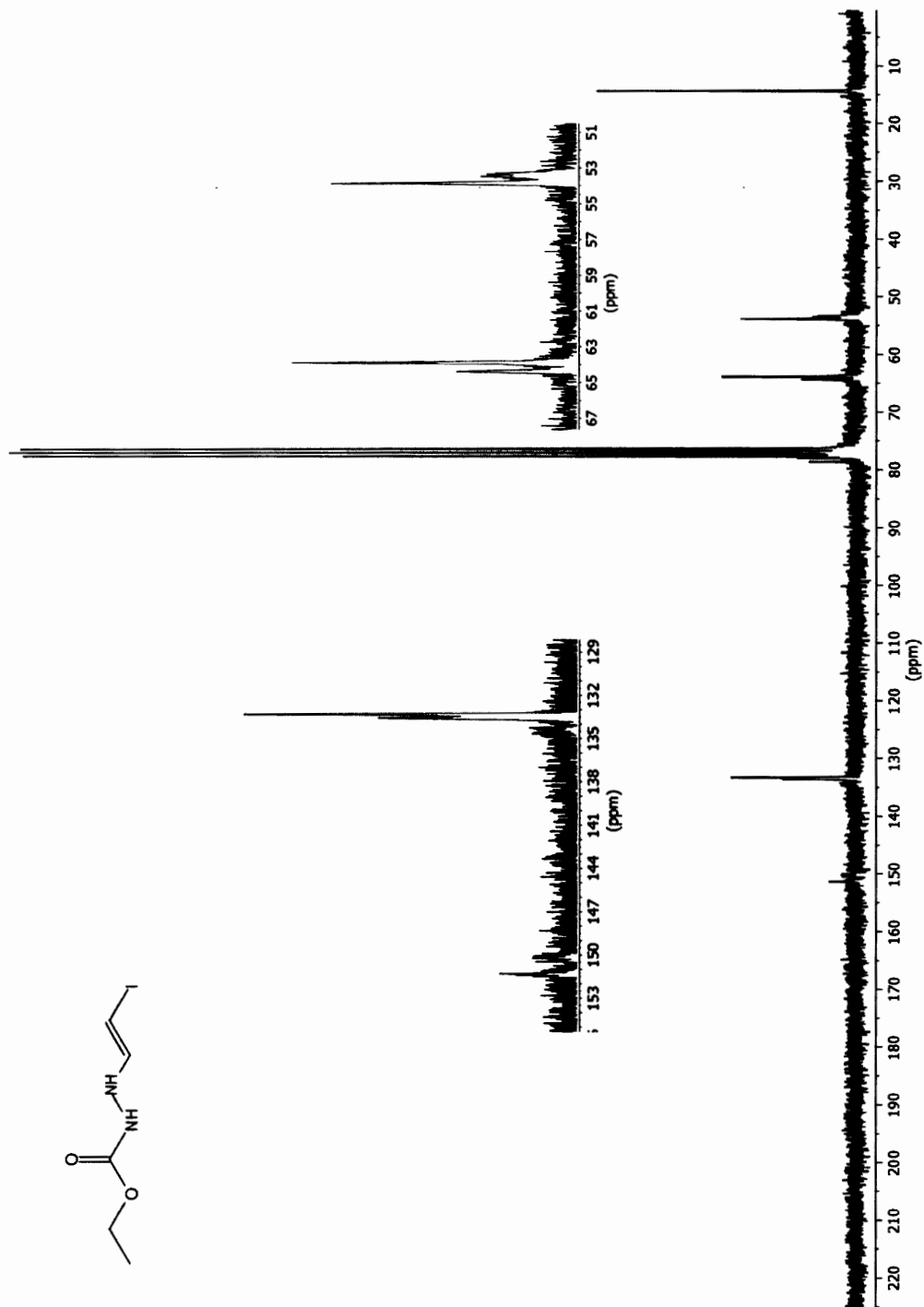


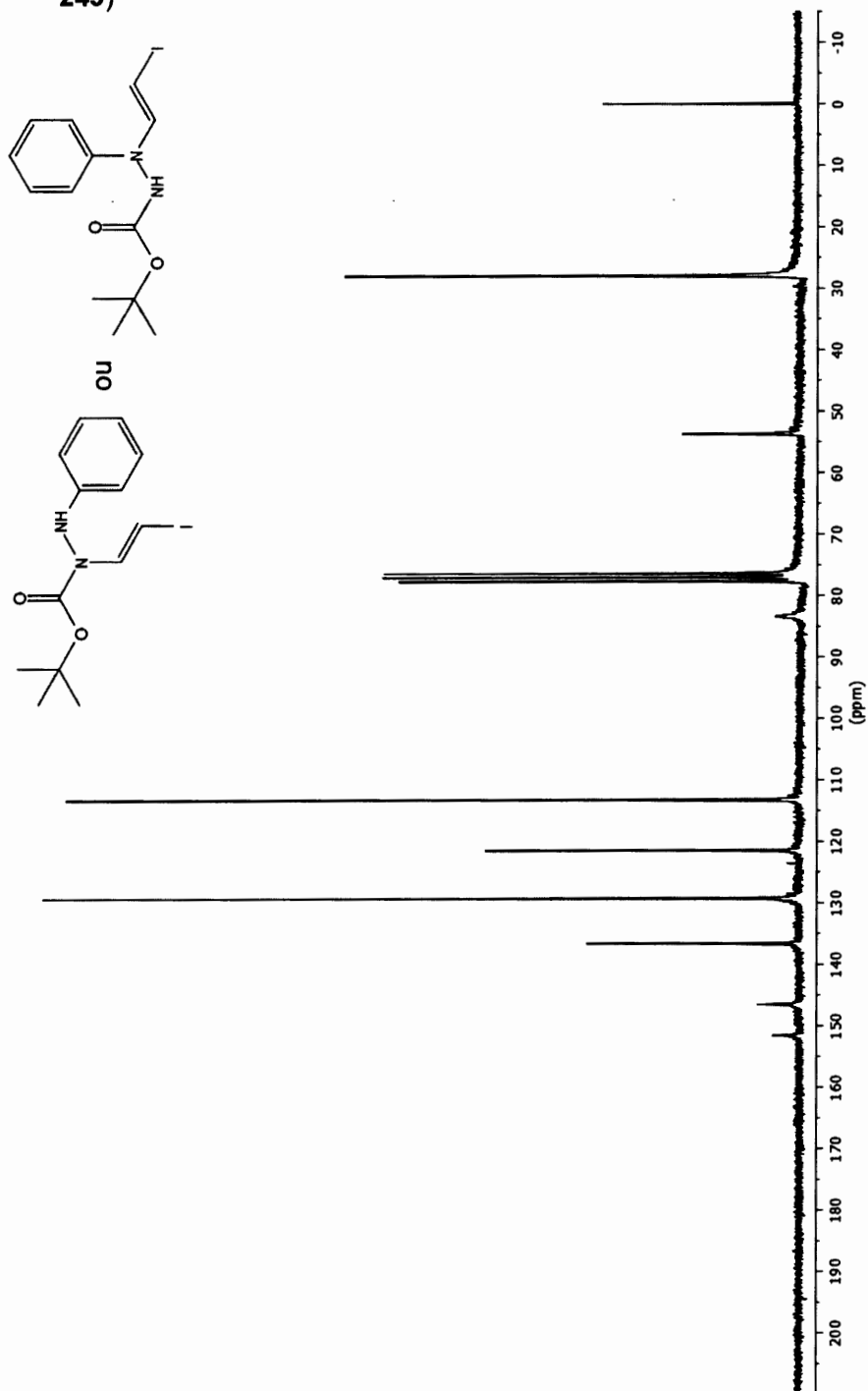
Spectre A.76 *N*-((*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (243)

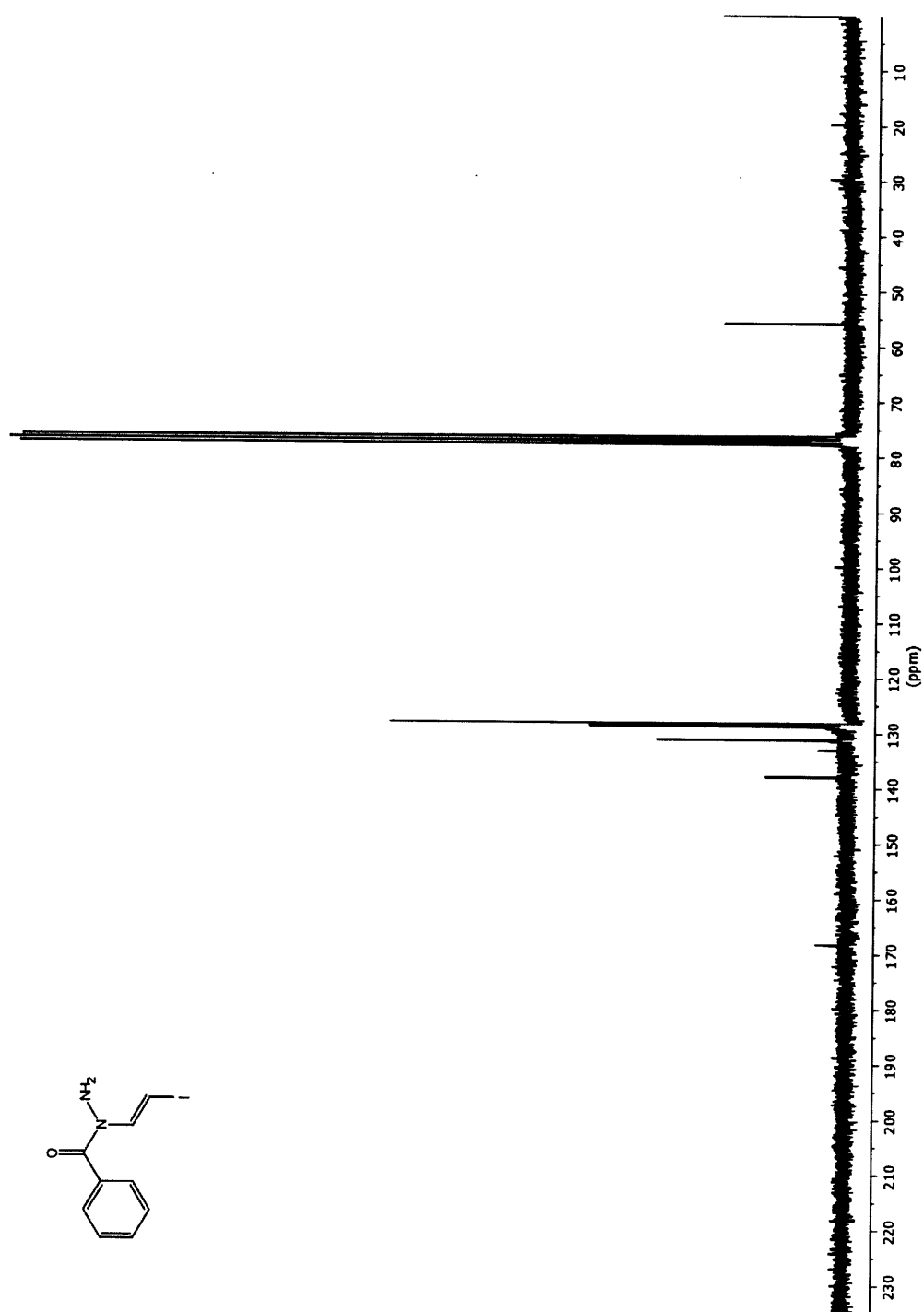
Spectre A.77 *N,N'*-Bis(*E*)-2-iodovinyl)-*N'*-(éthoxycarbonyl)carbazate d'éthyle (265)

Spectre A.78 *N*-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate de *tert*-butyle (244)

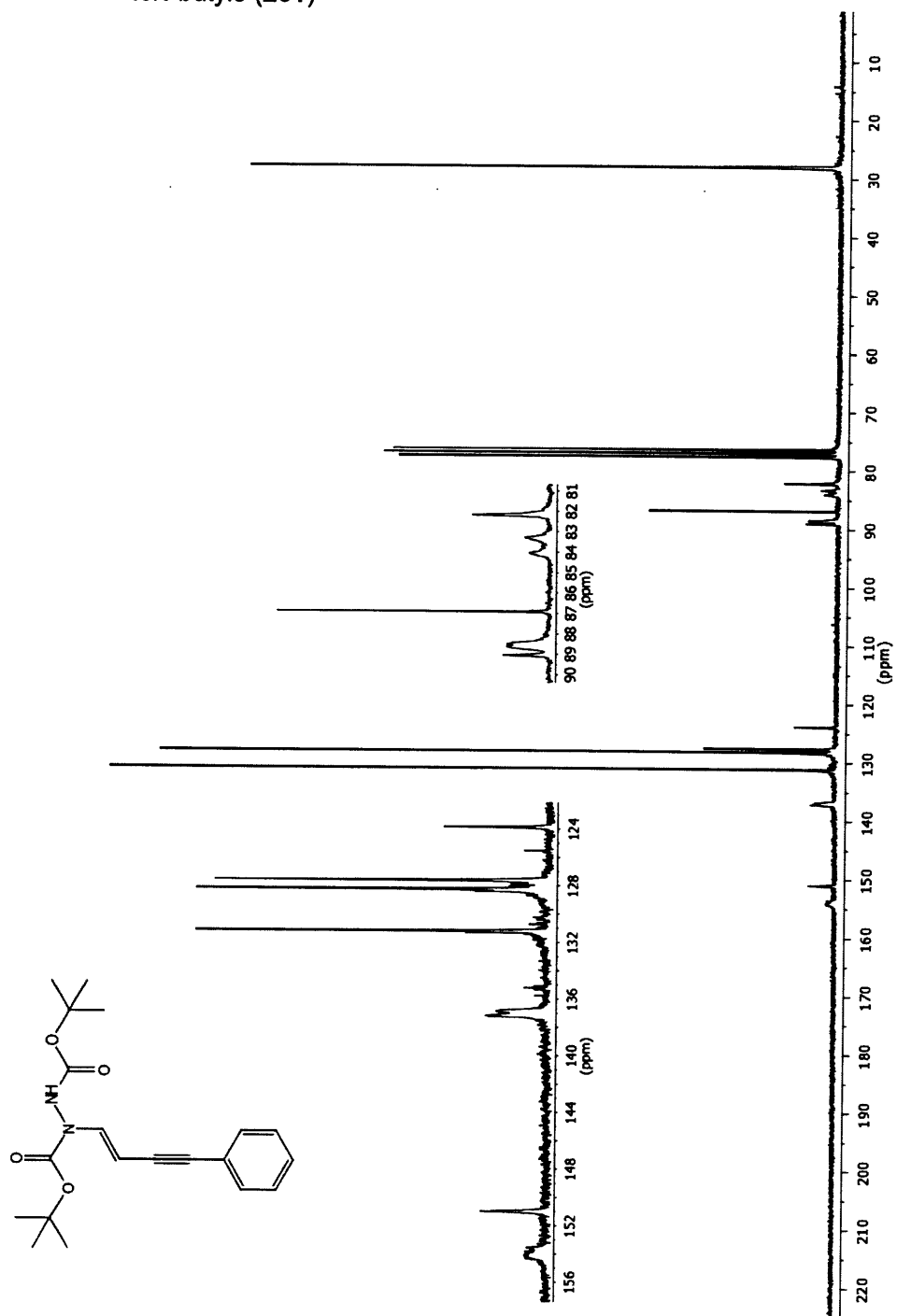
Spectre A.79 *N*-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate d'éthyle (246)

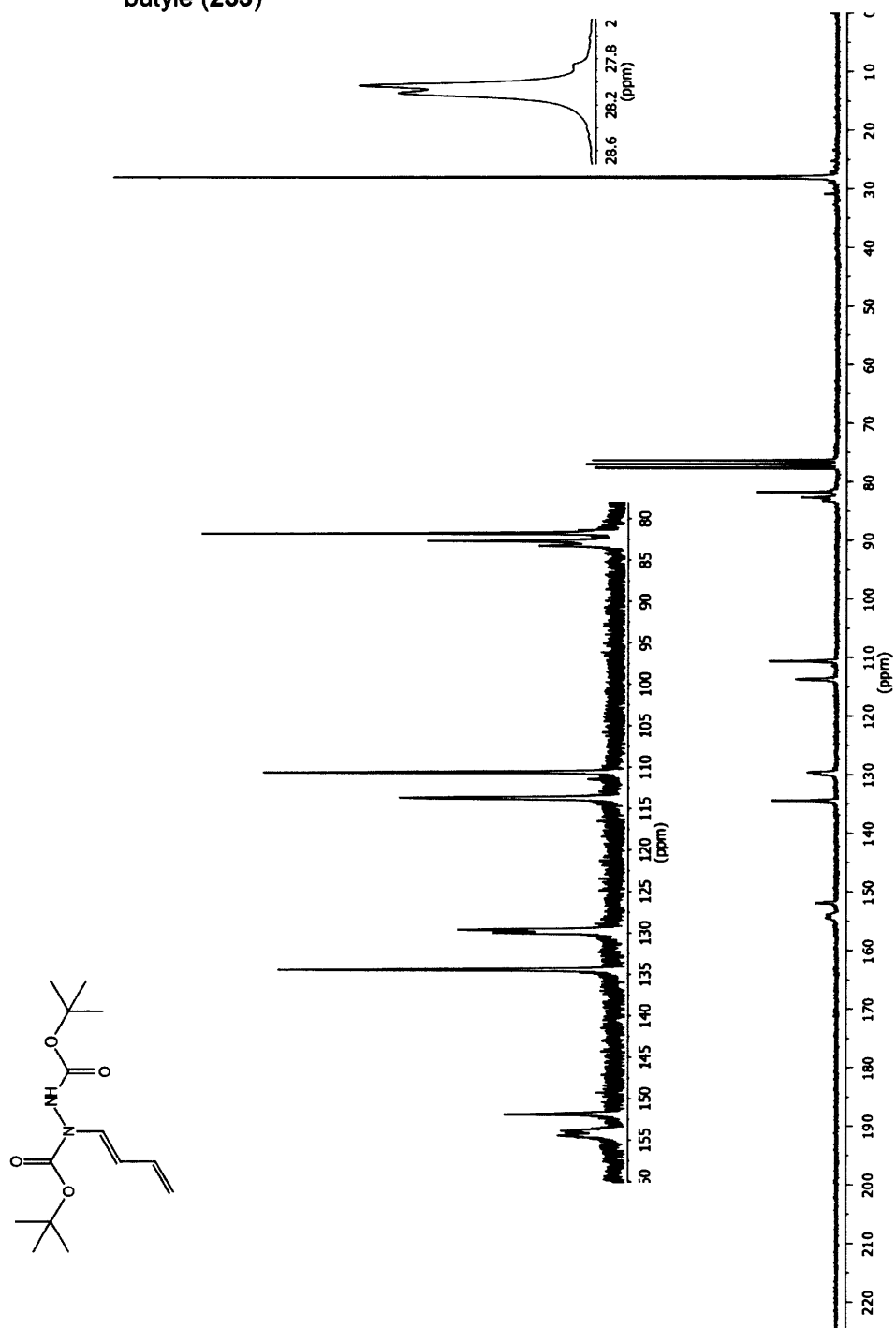
Spectre A.80 *N'*-((*E*)-2-iodovinyl)carbazate d'éthyle (247)

Spectre A.81 *N* ou *N'*-((*E*)-2-Iodovinyl)-*N'*-(phényl)carbazate de *tert*-butyle (248 ou 249)

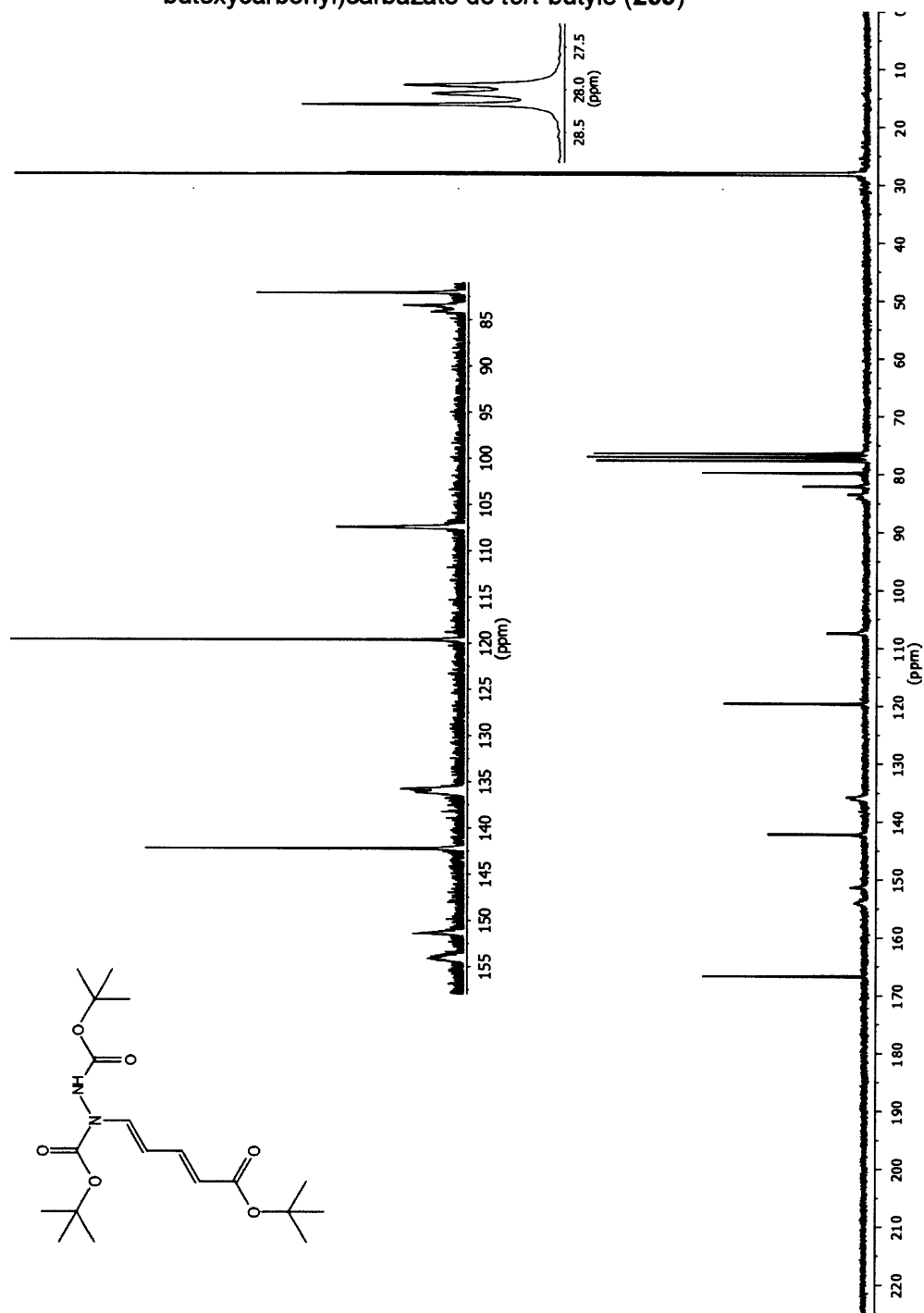
Spectre A.82 *N'*-((*E*)-2-iodovinyl)benzhydrazide (221)

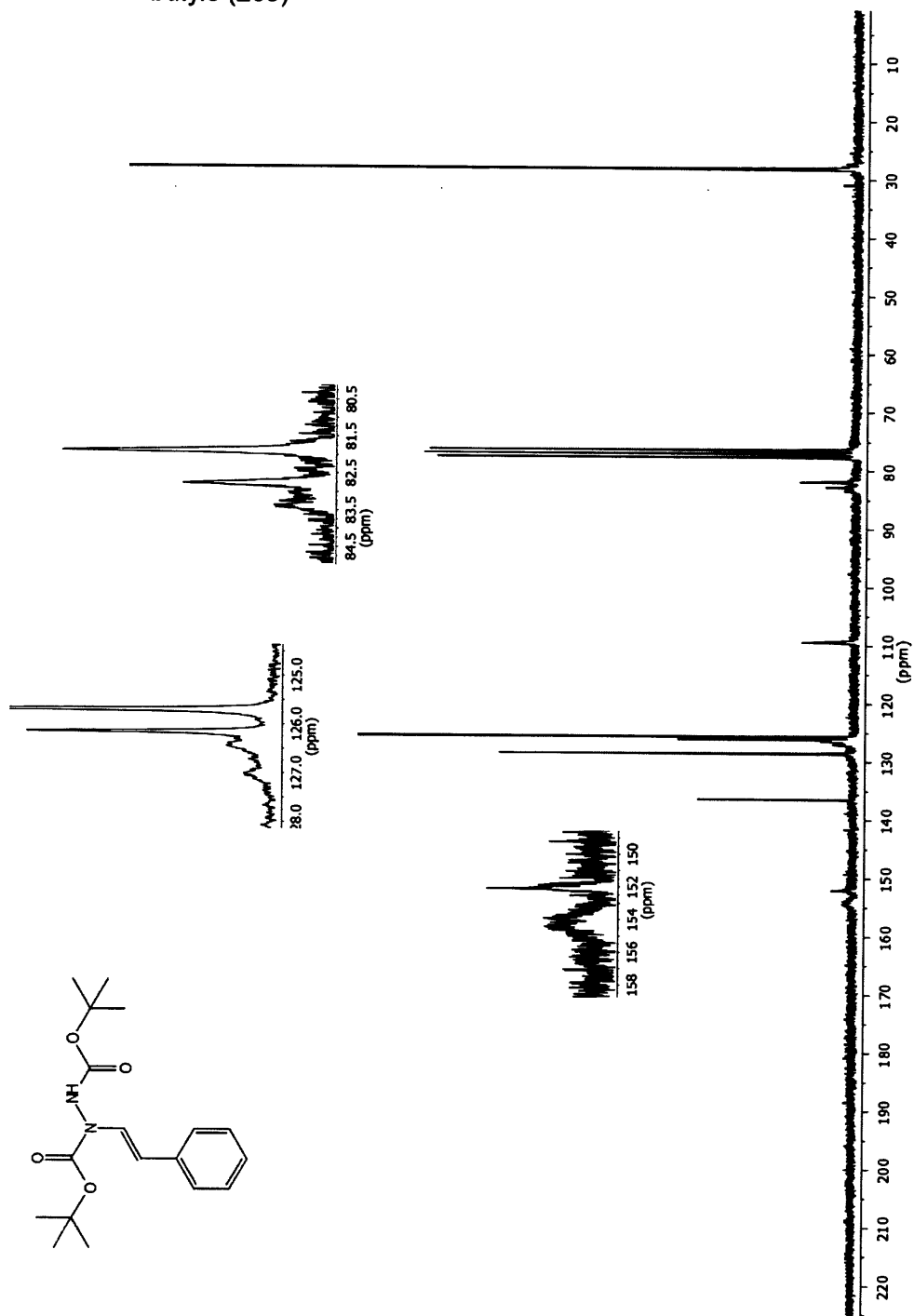
Spectre A.83 *N*-((*E*)-4-Phénylbut-1-én-3-yne)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (251)



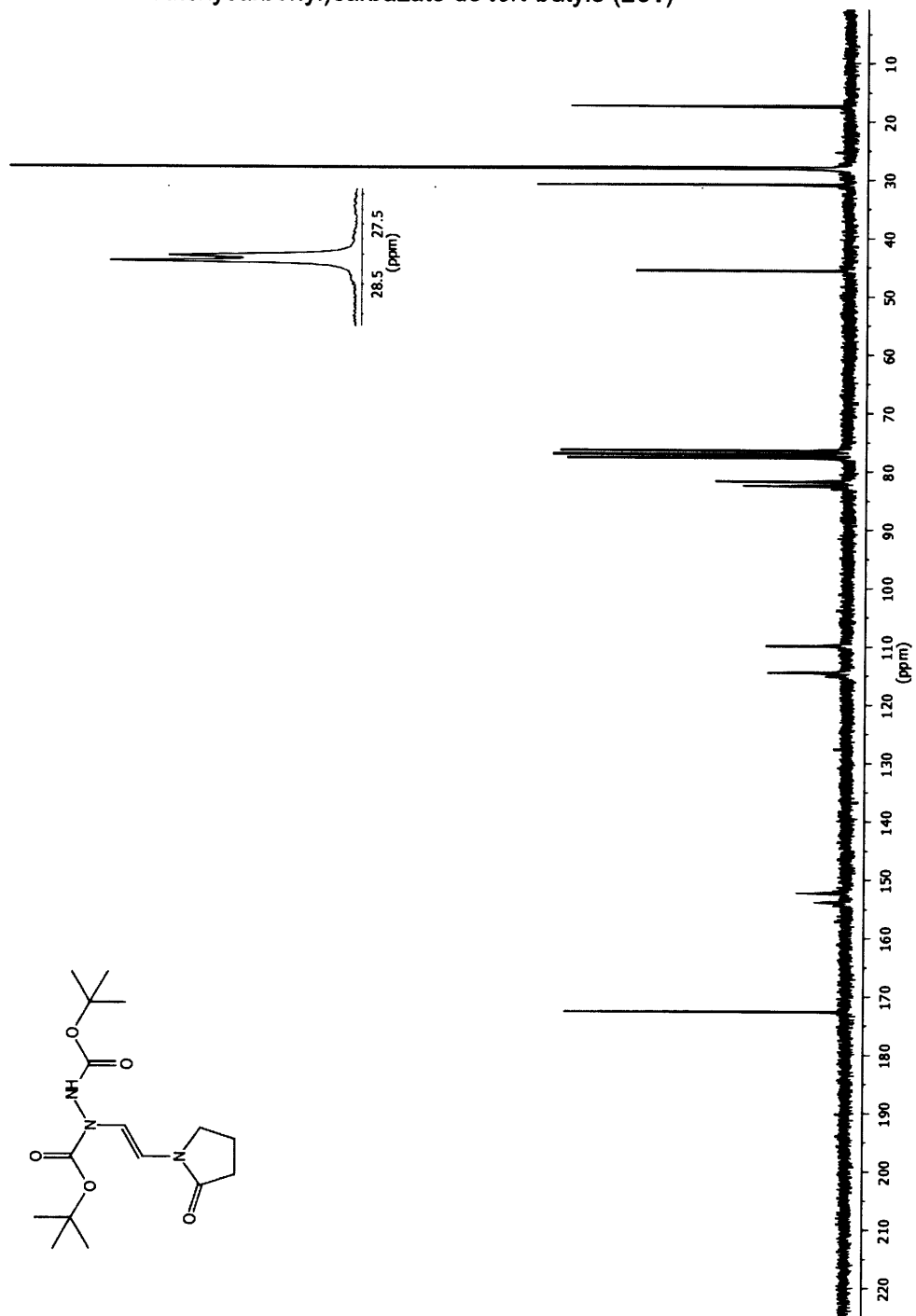
Spectre A.84 *N*-((*E*)-Buta-1,3-dièn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (253)

Spectre A.85 *N*-((1*E*,3*E*)-5-(*tert*-Butoxy)-5-oxopenta-1,3-diène-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (255)



Spectre A.86 *N*-((*E*)-2-Phényléthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (258)

Spectre A.87 *N*-((*E*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (261)



Spectre A.88 *N*-((*E*)-2-(Phénylthio)éthèn-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)carbazate de *tert*-butyle (263)



ANNEXE B

MESURE DES RENDEMENTS PAR CPG-SM

Les différentes phases d'optimisation du présent projet ont été effectuées en utilisant des rendements CPG-SM. Chaque produit quantifié par le biais de cette méthode doit préalablement être étalonné avec un standard interne afin de s'assurer de la linéarité du domaine de grandeur dans lequel les mesures seront effectuées et déterminer l'équation permettant la conversion entre l'intégration obtenue par l'appareil et la quantité réelle de produit injecté. Les produits **134**, **144**, **145**, **143** et **150** utilisés dans la partie 1 ont été étalonnés avec l'anisole comme standard interne. Le produit **222** utilisé dans la partie 2 de notre projet a été étalonné avec l'acétanilide comme standard interne.

Un exemple de la procédure employée suite à une réaction de couplage effectuée dans la partie 2 du présent travail est décrite ici. Le brut de couplage obtenu après concentration sous-vide est reconstitué dans 3 mL d'AcOEt. Dans un vial d'injection, on met 100 μ L d'une solution 0,12 M d'acétanilide dans l'AcOEt et 200 μ L de la solution du brut de couplage. On complète le volume manquant pour remplir le vial avec de l'AcOEt (pas de volume précis). Le vial est injecté et analysé par CPG-SM. Les quantités de produit et de standard injectées sont déterminées pour qu'un rendement de 100% nous donne une valeur située dans la partie supérieure de notre courbe d'étalonnage.

RÉFÉRENCES

1. Gentilucci, L., R. De Marco, and L. Cerisoli, Chemical Modifications Designed to Improve Peptide Stability: Incorporation of Non-Natural Amino Acids, Pseudo-Peptide Bonds, and Cyclization. *Current Pharmaceutical Design* **2010**, *16* (28), p. 3185-3203.
2. Magliery, T.J., Unnatural Protein Engineering: Producing Proteins with Unnatural Amino Acids. *Medicinal Chemistry Reviews - Online* **2005**, *2* (4), p. 303-323.
3. Sewald, N. and H.-D. Jakubke, *Peptides : chemistry and biology*. 2nd, rev. and updated ed. éd.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009; p xvi, 578 p.
4. Bradley, L., *Exploring the Petasis reaction through amino acid synthesis*. 2015.
5. Dömling, A. and A.D. AlQahtani, General Introduction to MCRs: Past, Present, and Future. in *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2014; pp 1-12.
6. Strecker, A., Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75* (1), p. 27-45.
7. Cai, X.H. and B. Xie, Recent Advances on Asymmetric Strecker Reactions. *Arkivoc* **2014**, *2014* (1), p. 205-248.
8. Wang, Z., Strecker Synthesis. in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc.: 2010.
9. Ugi, I., et al., Versuche mit Isonitrilen. *Angewandte Chemie* **1959**, *71* (11), p. 386.
10. Ugi, I. and C. Steinbrückner, Über ein neues Kondensations-Prinzip. *Angewandte Chemie* **1960**, *72* (7-8), p. 267-268.
11. Petasis, N.A. and I.A. Zavialov, A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (2), p. 445-446.
12. Pellissier, H.I.n., *Asymmetric Domino Reactions*. Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2013.
13. Basso, A., et al., A Novel Highly Selective Chiral Auxiliary for the Asymmetric Synthesis of l- and d- α -Amino Acid Derivatives via a Multicomponent Ugi Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (2), p. 575-579.
14. Zhang, Y., et al., Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Ugi Reaction by Dynamic Kinetic Resolution of the Primary Multicomponent

- Adduct. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (17), p. 5282-5285.
15. de Graaff, C., E. Ruijter, and R.V.A. Orru, Recent developments in asymmetric multicomponent reactions. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41* (10), p. 3969-4009.
 16. Guerrero, C.A. and T.R. Ryder, The Petasis Borono-Mannich Multicomponent Reaction. in *Boron Reagents in Synthesis*, American Chemical Society: 2016; Vol. 1236, pp 275-311.
 17. Lu, X., et al., Synthesis of unnatural amino acids through palladium-catalyzed C(sp³)H functionalization. *Chinese Chemical Letters* **2016**, *27* (3), p. 305-311.
 18. Ricard, S., et al., Synthesis of γ,δ -Unsaturated α -Aminoaldehydes Using a Copper-Catalyzed Vinylation Reaction Followed by a Claisen Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (12), p. 5066-5073.
 19. Sanapo, G.F. and B. Daoust, Copper-promoted iodovinylation of amides: synthesis of β -functionalized enamides. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (26), p. 4196-4199.
 20. Ricard, S., A. Gagnon, and B. Daoust, Copper-Catalyzed β -Iodovinylation of Carbamates: Expedient Access to Highly Functionalized Vinyl-Carbamates. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (17), p. 4923-4929.
 21. Ricard, S., A. Gagnon, and B. Daoust, Copper-Catalyzed β -Iodovinylation of Carbamates: Expedient Access to Highly Functionalized Vinyl-Carbamates. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (17), p. 4923-4929.
 22. Johansson Seechurn, C.C.C., et al., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (21), p. 5062-5085.
 23. Loiseleur, O., et al., *N*-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives, in *World Patent*. 2003.
 24. W. Manley, P., et al., *Large-Scale Negishi Coupling as Applied to the Synthesis of PDE472, an Inhibitor of Phosphodiesterase Type 4D*. 2003; Vol. 7.
 25. D. de Koning, P., et al., *Fit-for-Purpose Development of the Enabling Route to Crizotinib (PF-02341066)*. 2011; Vol. 15, p 1018-1026.
 26. Glaser, C., Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1869**, *2* (1), p. 422-424.
 27. Ullmann, F. and J. Bielecki, Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34* (2), p. 2174-2185.

28. Ullmann, F., Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1903**, 36 (2), p. 2382-2384.
29. Ullmann, F. and P. Sponagel, Ueber die Phenylirung von Phenolen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1905**, 38 (2), p. 2211-2212.
30. Goldberg, I., Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1906**, 39 (2), p. 1691-1692.
31. Evano, G. and N. Blanchard, Front Matter. in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, G. Evano and N. Blanchard, Eds. John Wiley & Sons, Inc.: 2014; pp i-xxxv.
32. Bates, R., Coupling Reactions. in *Organic Synthesis Using Transition Metals*, John Wiley & Sons, Ltd: 2012; pp 21-88.
33. Sperotto, E., et al., The mechanism of the modified Ullmann reaction. *Dalton Transactions* **2010**, 39 (43), p. 10338-10351.
34. Beletskaya, I.P. and A.V. Cheprakov, Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, 248 (21), p. 2337-2364.
35. Heck, R.F. and J.P. Nolley, Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, 37 (14), p. 2320-2322.
36. Sonogashira, K., Y. Tohda, and N. Hagihara, A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters* **1975**, 16 (50), p. 4467-4470.
37. King, A.O., N. Okukado, and E.-i. Negishi, Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, (19), p. 683-684.
38. Milstein, D. and J.K. Stille, A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100 (11), p. 3636-3638.
39. Miyaura, N., K. Yamada, and A. Suzuki, A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters* **1979**, 20 (36), p. 3437-3440.
40. Hatanaka, Y. and T. Hiyama, Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, 53 (4), p. 918-920.

41. Guram, A.S., R.A. Rennels, and S.L. Buchwald, A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34* (12), p. 1348-1350.
42. Louie, J. and J.F. Hartwig, Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (21), p. 3609-3612.
43. Palucki, M., J.P. Wolfe, and S.L. Buchwald, Palladium-Catalyzed Intermolecular Carbon–Oxygen Bond Formation: A New Synthesis of Aryl Ethers. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (14), p. 3395-3396.
44. Mann, G. and J.F. Hartwig, Palladium-Catalyzed Formation of Diaryl Ethers from Aryl Bromides. Electron Poor Phosphines enhance Reaction Yields. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (46), p. 8005-8008.
45. Klapars, A., et al., A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the N-Arylation of Nitrogen Heterocycles. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (31), p. 7727-7729.
46. Klapars, A., X. Huang, and S.L. Buchwald, A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (25), p. 7421-7428.
47. Cristau, H.-J., et al., A General and Mild Ullmann-Type Synthesis of Diaryl Ethers. *Organic Letters* **2004**, *6* (6), p. 913-916.
48. Evano, G., N. Blanchard, and M. Toumi, Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (8), p. 3054-3131.
49. *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*. John Wiley & Sons, Inc.: 2014; p 798p.
50. Beletskaya, I.P. and A.V. Cheprakov, The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C–N Cross-Coupling Reactions. *Organometallics* **2012**, *31* (22), p. 7753-7808.
51. Casitas, A. and X. Ribas, Insights into the Mechanism of Modern Ullmann–Goldberg Coupling Reactions. in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, G. Evano and N. Blanchard, Eds. John Wiley & Sons, Inc.: 2014; pp 253-279.
52. Jastrzebski, J.T.B.H. and G. van Koten, Structures and Reactivities of Organocopper Compounds. in *Modern Organocopper Chemistry*, N. Krause, Ed.: 2002; pp 1-44.
53. Strieter, E.R., D.G. Blackmond, and S.L. Buchwald, The Role of Chelating Diamine Ligands in the Goldberg Reaction: A Kinetic Study on the Copper-Catalyzed Amidation of Aryl Iodides. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (12), p. 4120-4121.

54. Strieter, E.R., B. Bhayana, and S.L. Buchwald, Mechanistic Studies on the Copper-Catalyzed N-Arylation of Amides. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (1), p. 78-88.
55. Zhang, S.-L., et al., Theoretical Study on Copper(I)-Catalyzed Cross-Coupling between Aryl Halides and Amides. *Organometallics* **2007**, *26* (18), p. 4546-4554.
56. Casitas, A., et al., Direct observation of CuI/CuIII redox steps relevant to Ullmann-type coupling reactions. *Chemical Science* **2010**, *1* (3), p. 326-330.
57. Giri, R. and J.F. Hartwig, Cu(I)-Amido Complexes in the Ullmann Reaction: Reactions of Cu(I)-Amido Complexes with Iodoarenes with and without Autocatalysis by CuI. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (45), p. 15860-15863.
58. Paine, A.J., Mechanisms and models for copper mediated nucleophilic aromatic substitution. 2. Single catalytic species from three different oxidation states of copper in an Ullmann synthesis of triaryl amines. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109* (5), p. 1496-1502.
59. Tye, J.W., et al., Copper Complexes of Anionic Nitrogen Ligands in the Amidation and Imidation of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (30), p. 9971-9983.
60. Shafir, A., P.A. Lichtor, and S.L. Buchwald, N- versus O-Arylation of Aminoalcohols: Orthogonal Selectivity in Copper-Based Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (12), p. 3490-3491.
61. Yu, H.-Z., et al., Alternative Mechanistic Explanation for Ligand-Dependent Selectivities in Copper-Catalyzed N- and O-Arylation Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (51), p. 18078-18091.
62. Jiang, Y. and D. Ma, Modern Ullmann-Goldberg Chemistry: Arylation of N-Nucleophiles with Aryl Halides. in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, G. Evans and N. Blanchard, Eds.: 2014; pp 1-40.
63. Shen, R. and J.A. Porco, Synthesis of Enamides Related to the Salicylate Antitumor Macrolides Using Copper-Mediated Vinylic Substitution. *Organic Letters* **2000**, *2* (9), p. 1333-1336.
64. Jiang, L., et al., Copper-Catalyzed Coupling of Amides and Carbamates with Vinyl Halides. *Organic Letters* **2003**, *5* (20), p. 3667-3669.
65. Cesati, R.R., et al., Amino Acid Derived Enamides: Synthesis and Aminopeptidase Activity. *Organic Letters* **2007**, *9* (26), p. 5617-5620.
66. Rivero, M.R. and S.L. Buchwald, Copper-Catalyzed Vinylation of Hydrazides. A Regioselective Entry to Highly Substituted Pyrroles. *Organic Letters* **2007**, *9* (6), p. 973-976.

67. Pan, X., Q. Cai, and D. Ma, CuI/N,N-Dimethylglycine-Catalyzed Coupling of Vinyl Halides with Amides or Carbamates. *Organic Letters* **2004**, 6 (11), p. 1809-1812.
68. Wang, Y., Q. Liao, and C. Xi, Copper-Catalyzed Amination of Alkenyl Halides: Efficient Method for the Synthesis of Enamines. *Organic Letters* **2010**, 12 (13), p. 2951-2953.
69. Keegstra, M.A., Copper catalysed preparation of vinyl ethers from unactivated vinylic halides. *Tetrahedron* **1992**, 48 (13), p. 2681-2690.
70. Wolter, M., et al., Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Aliphatic Alcohols. *Organic Letters* **2002**, 4 (6), p. 973-976.
71. Nordmann, G. and S.L. Buchwald, A Domino Copper-Catalyzed C–O Coupling–Claisen Rearrangement Process. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125 (17), p. 4978-4979.
72. Ma, D., Q. Cai, and X. Xie, CuI/N,N-Dimethylglycine-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Vinyl Halides with Phenols and its Application to the Assembly of Substituted Benzofurans. *Synlett* **2005**, 2005 (11), p. 1767-1770.
73. Kabir, M.S., et al., First Application of an Efficient and Versatile Ligand for Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Vinyl Halides with N-Heterocycles and Phenols. *Organic Letters* **2010**, 12 (3), p. 464-467.
74. Fang, Y. and C. Li, CuI-catalyzed intramolecular O-vinylation of carbonyl compounds. *Chem. Commun.* **2005**, (28), p. 3574-3576.
75. Inack Ngi, S., et al., Carboxylate-Directed Tandem Functionalizations of α,β -Dihaloalkenoic Acids with 1-Alkynes: A Straightforward Access to (Z)-Configured, α,β -Substituted γ -Alkylidenebutenolides. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (49), p. 13692-13696.
76. Ke, F., et al., Microwave-assisted copper-catalyzed hydroxylation of aryl halides in water. *RSC Adv.* **2013**, 3 (45), p. 22837-22840.
77. Adam, W., et al., Highly Brominated Norbornanes by Photobromination as Precursors for the Convenient Synthesis of 2,3,5,6-Tetrabromo- and 2,3,5,6-Tetramethoxy-substituted Norbornadienes. *Synlett* **2002**, 2002 (01), p. 0049-0052.
78. Xie, M., et al., Regio- and stereoselective synthesis of highly functionalized vinyl ethers via coiodination of acetylenic ketones. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55 (5), p. 1065-1067.
79. Winternheimer, D.J., R.E. Shade, and C.A. Merlic, Methods for Vinyl Ether Synthesis. *Synthesis* **2010**, 2010 (15), p. 2497-2511.
80. Dehli, J.R., J. Legros, and C. Bolm, Synthesis of enamines, enol ethers and related compounds by cross-coupling reactions. *Chemical Communications* **2005**, (8), p. 973-986.
81. Dieckmann, M.C., P.-Y. Dakas, and A. De Mesmaeker, Synthetic Access to Noncanonical Strigolactones: Syntheses of Carlactonic Acid

- and Methyl Car lactonoate. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83* (1), p. 125-135.
82. Raffa, G., G. Balme, and N. Monteiro, Direct Access to Fully Substituted 3-Formyl-4-iodofurans through Iodocyclization of α -Alkynyl β -Alkoxy Enones. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013* (1), p. 105-110.
83. Parra, J., et al., Concise and modular synthesis of regioisomeric haptens for the production of high-affinity and stereoselective antibodies to the strobilurin azoxystrobin. *Tetrahedron* **2011**, *67* (3), p. 624-635.
84. Coleman, R.S. and X. Lu, Total synthesis of strobilurin B using a hetero-bis-metallated pentadiene linchpin. *Chemical Communications* **2006**, (4), p. 423-425.
85. Hodgson, D.M., et al., Pd/Cu Co-catalysed Cross-coupling Reactions of Methyl (Z)-2-Tributylstannyl-3-methoxypropenoate: a Method for Direct Introduction of the Agrochemically Important β -Methoxyacrylate Toxophore. *Synlett* **1995**, *1995* (01), p. 32-34.
86. Fang, X., et al., Synthesis and substitution reactions of β -alkoxyvinyl bromodifluoromethyl ketones. *Journal of Fluorine Chemistry* **2008**, *129* (12), p. 1167-1172.
87. Kacharova, L.M., A.D. Kacharov, and I.I. Gerus, Synthesis and properties of α -iodo- β -ethoxyvinyl trifluoromethyl ketone. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *111* (1), p. 29-31.
88. Liu, Y.-G., Y. Luo, and Y. Lu, A concise synthesis of azoxystrobin using a Suzuki cross-coupling reaction. *Journal of Chemical Research* **2015**, *39* (10), p. 586-589.
89. Chen, Z., et al., Silver-Catalyzed Difunctionalization of Terminal Alkynes: Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of (Z)- β -Haloenol Acetates. *Organic Letters* **2010**, *12* (14), p. 3262-3265.
90. Okamoto, N., et al., Regio- and Stereoselective Multisubstituted Enol Ester Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (21), p. 9133-9138.
91. Nakatsuji, H., et al., Dehydration-type Ti-Claisen Condensation (Carbonhomologation) of α -Heteroatom-substituted Acetates with Alkyl Formates: Utilization as (Z)-Stereodefined Cross-coupling Partners and Application to Concise Synthesis of Strobilurin A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2017**, *359* (21), p. 3865-3879.
92. Homsí, F. and G. Rousseau, Halodecarboxylation of α,β -acetylenic and α,β -ethylenic acids. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (8), p. 1495-1498.
93. Nkepang, G., et al., Synthesis and Singlet Oxygen Reactivity of 1,2-Diaryloxyethenes and Selected Sulfur and Nitrogen Analogs. *Photochemistry and Photobiology* **2012**, *88* (3), p. 753-759.

94. Dussault, P.H., et al., Photooxygenation of chiral dienol ethers: asymmetric synthesis of alkoxydioxines. *Tetrahedron* **1999**, 55 (38), p. 11437-11454.
95. Kleijn, H. and P. Vermeer, [(Trimethylsilyl)methyl]copper(I) species: versatile reagents to prepare functionally substituted allylic silanes. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50 (25), p. 5143-5148.
96. Foulon, J.P., M. Bourgain-Commerçon, and J.F. Normant, Vinyl copper derivatives 30 reactivity of γ -silylated vinyl copper reagents. *Tetrahedron* **1986**, 42 (5), p. 1399-1406.
97. Nishimoto, Y., K. Kang, and M. Yasuda, Regio- and Stereoselective Anti-Carbozincation of Alkynyl Ethers Using ZnBr₂ toward (Z)- β -Zincated Enol Ether Synthesis. *Organic Letters* **2017**, 19 (14), p. 3927-3930.
98. Wang, S., et al., Sequential and One-Pot Reactions of Phenols with Bromoalkynes for the Synthesis of (Z)-2-Bromovinyl Phenyl Ethers and Benzo[b]furans. *Organic Letters* **2011**, 13 (22), p. 5968-5971.
99. Sainsbury, M., *Product Subclass 6: 1,2-Bis(organooxy)alkenes*, in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, J. Mulzer, Editor. 2008, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
100. Crawford, E.J., T.W. Bodnar, and A.R. Cutler, Dialkoxyethylidene and .eta.2-1,2-dialkoxyethylene iron compounds as 2 carbon templates for generating acetaldehyde and a glycolaldehyde ether. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108 (20), p. 6202-6212.
101. Baganz, H., K. Praefcke, and J. Rost, 1.2-Dialkxy-äthene, XIII. Synthese von 1.2-Dialkoxy-äthenen aus 1.2-Dichlor-1.2-dialkoxy-äthanen. *Chemische Berichte* **1963**, 96 (10), p. 2657-2660.
102. Pericás, M.A. and F. Serratoso, Diisopropoxy- and di-tert-butoxyethyne: Synthesis and reactivity. *Tetrahedron Letters* **1977**, 18 (50), p. 4433-4435.
103. Bou, A., M.A. Pericàs, and F. Serratoso, Diisopropoxy- and di-tert-butoxyethyne: Stable acetylene diethers. *Tetrahedron* **1981**, 37 (7), p. 1441-1449.
104. Pericás, M.A., A. Riera, and F.I. Serratoso, Acetylene diethers: Dineopentyloxyethyne. *Tetrahedron* **1982**, 38 (10), p. 1505-1508.
105. Yang, J. and N.L. Bauld, Synthesis of cis- and trans-1,2-Diphenoxyethenes and p,p'-Disubstituted Diaryloxyethenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64 (25), p. 9251-9253.
106. Sales, F. and F. Serratoso, Diphenoxyethyne: A highly electrophilic acetylene diether. *Tetrahedron Letters* **1979**, 20 (35), p. 3329-3330.

107. McElvain, S.M. and C.H. Stammer, The Preparation and Properties of 1,2-Diethoxyethylene. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (3), p. 915-917.
108. Waldron, J.T. and W.H. Snyder, Synthesis of cis- and trans-1,2-dimethoxyethylene by thermal demethanolization of 1,1,2-trimethoxyethane. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1973**, 18 (4), p. 441-445.
109. Chung, W.S., et al., Stereochemistry of photocycloaddition of (E)-1,2-dicyano- and (Z)-1,2-diethoxyethylene to 5-substituted adamantanones. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56 (17), p. 5020-5025.
110. Fedorov, A., M.-E. Moret, and P. Chen, Gas-Phase Synthesis and Reactivity of a Gold Carbene Complex. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (28), p. 8880-8881.
111. Alonso, F., I. Osante, and M. Yus, Highly selective hydrogenation of multiple carbon-carbon bonds promoted by nickel(0) nanoparticles. *Tetrahedron* **2007**, 63 (1), p. 93-102.
112. Wright, M.E. and C.K. Lowe-Ma, Bis(2-pyridyl)silane ligands. 2. Structural characterization and catalytic applications of palladium complexes in organostannane cross-coupling reactions. *Organometallics* **1990**, 9 (2), p. 347-352.
113. Rahem, N., *Synthèses de précurseurs carbonylés γ , δ - insaturés via un réarrangement de Claisen [3,3] : vers une nouvelle voie de synthèses d'acides aminés non naturels*, in *Département de chimie*. 2010, Université du Québec à Montréal: Montréal (Québec, Canada).
114. Sanapo, G.F., *Synthèse d'énamides β -fonctionnalisés : vers une nouvelle voie de préparation stéréosélective des acides aminés non naturels*, in *Département de chimie*. 2008, Université du Québec à Montréal: Montréal (Québec, Canada).
115. Duan, J., W.R. Dolbier, and Q.-Y. Chen, A New and Improved Synthesis of trans-1,2-Diiodoalkenes and Their Stereospecific and Highly Regioselective Trifluoromethylation. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63 (25), p. 9486-9489.
116. Ghani, F., J. Kristen, and H. Riegler, Solubility Properties of Unsubstituted Metal Phthalocyanines in Different Types of Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2012**, 57 (2), p. 439-449.
117. Lehmann, F., Cesium Carbonate (Cs₂CO₃). *Synlett* **2004**, 2004 (13), p. 2447-2448.
118. Smallwood, I.M., *Handbook of Organic Solvent Properties*. Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996; p 326p.
119. Miyamoto, K., et al., Effects of stereochemistry and β -substituents on the rates of vinylic S_N2 reaction of hypervalent vinyl(phenyl)- λ 3-iodanes with tetrabutylammonium halides. *Tetrahedron* **2010**, 66 (31), p. 5819-5826.

120. Cohen, T. and I. Cristea, Copper(I)-induced reductive dehalogenation, hydrolysis, or coupling of some aryl and vinyl halides at room temperature. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40* (25), p. 3649-3651.
121. Nicolas, G., *N-Halogénovinylation Intramoléculaire d'Amides et de Carbamates Catalysée par le Cuivre : Synthèse de β -Halogénoénamides Hétérocycliques*, in *Chimie, Biochimie et Physique*. 2018, Université du Québec à Trois-Rivières. p. 377.
122. Cox, R.J., et al., Room temperature palladium catalysed coupling of acyl chlorides with terminal alkynes. *Chemical Communications* **2005**, (8), p. 1037-1039.
123. Jiang, B., et al., Successive Copper(I)-Catalyzed Cross-Couplings in One Pot: A Novel and Efficient Starting Point for Synthesis of Carbapenems. *Organic Letters* **2008**, *10* (13), p. 2737-2740.
124. Terent'ev, A.O., et al., Facile Synthesis of E-Diiodoalkenes: H₂O₂-Activated Reaction of Alkynes with Iodine. *Synthetic Communications* **2007**, *37* (18), p. 3151-3164.
125. Su, L., et al., FeCl₃-Mediated Reaction of Alkynols with Iodine: An Efficient and Convenient Synthetic Route to Vinyl Iodides. *Synthetic Communications* **2011**, *41* (8), p. 1200-1207.
126. Hassan Alaa, A. and M. Shawky Ahmed, Chemistry and heterocyclization of carbohydrazides. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, *47* (4), p. 745-763.
127. Xiong, X., Y. Jiang, and D. Ma, Assembly of N,N-Disubstituted Hydrazines and 1-Aryl-1H-indazoles via Copper-Catalyzed Coupling Reactions. *Organic Letters* **2012**, *14* (10), p. 2552-2555.
128. Jarmila, V., et al., Recent Advances on Isoniazide Derivatives. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry* **2008**, *7* (1), p. 12-31.
129. Maghari, S., et al., Synthesis of Functionalized Pseudopeptides through Five-Component Sequential Ugi/Nucleophilic Reaction of N-Substituted 2-Alkynamides with Hydrazides. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (13), p. 6450-6456.
130. Alavijeh, N.S., et al., Efficient synthesis of lower rim [small alpha]-hydrazino tetrazolocalix[4]arenes via an Ugi-azide multicomponent reaction. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39* (8), p. 6578-6584.
131. Ma, G. and M.P. Sibi, Enantioselective allylic amination of MBH carbonates catalyzed by novel chiral 4-dialkylaminopyridine catalysts. *Organic Chemistry Frontiers* **2014**, *1* (10), p. 1152-1156.
132. Chakrabarty, K., et al., Stabilization of the transition structures of organocatalytic asymmetric direct aldol reaction in wet solvent free condition by the formation of water assisted supramolecular network: A

- DFT study. *Computational and Theoretical Chemistry* **2015**, *1062*, p. 11-23.
133. Ding, X., et al., Room-Temperature CuI-Catalyzed Amination of Aryl Iodides and Aryl Bromides. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (10), p. 5416-5423.
 134. Wang, Z., R.T. Skerlj, and G.J. Bridger, Regioselective synthesis of aryl hydrazides by palladium-catalyzed coupling of t-butylcarbazate with substituted aryl bromides. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (18), p. 3543-3546.
 135. Wolter, M., A. Klapars, and S.L. Buchwald, Synthesis of N-Aryl Hydrazides by Copper-Catalyzed Coupling of Hydrazides with Aryl Iodides. *Organic Letters* **2001**, *3* (23), p. 3803-3805.
 136. Jiang, L., et al., CuI/4-Hydroxy-L-proline as a More Effective Catalytic System for Coupling of Aryl Bromides with N-Boc Hydrazine and Aqueous Ammonia. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (12), p. 4542-4546.
 137. Barluenga, J., et al., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling between Vinyl Halides and tert-Butyl Carbazate: First General Synthesis of the Unusual N-Boc-N-alkenylhydrazines. *Organic Letters* **2007**, *9* (2), p. 275-278.
 138. Meyer, F., et al., Synthesis and biological evaluation of hydrazidomycin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (22), p. 6043-6045.
 139. Kim, K.-Y., et al., Cu(I) mediated one-pot synthesis of azobenzenes from bis-Boc aryl hydrazines and aryl halides. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (1), p. 117-120.
 140. Nilsson, J., et al., Triazoloquinazolinediones as novel high affinity ligands for the benzodiazepine site of GABAA receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19* (1), p. 111-121.
 141. Yang, Z., et al., Regioselectivity of the ortho- and para-semidine, and diphenylene rearrangements. *Tetrahedron* **2016**, *72* (17), p. 2186-2195.
 142. Park, I.-K., et al., Aryl Hydrazide beyond as Surrogate of Aryl Hydrazine in the Fischer Indolization: The Synthesis of N-Cbz-indoles, N-Cbz-carbazoles, and N,N'-Bis-Cbz-pyrrolo[2,3-f]indoles. *Organic Letters* **2009**, *11* (23), p. 5454-5456.
 143. Park, J., et al., Intramolecular Fischer Indole Synthesis in Combination with Alkyne Hydroarylation: Synthesis of Tetracyclic Chromeno-indoles. *Organic Letters* **2014**, *16* (1), p. 178-181.
 144. Lam, M.S., et al., Copper(I)-picolinic acid catalyzed N-arylation of hydrazides. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (43), p. 6192-6194.

145. Zhou, C. and D. Ma, A copper-catalyzed coupling reaction of vinyl halides and carbazates: application in the assembly of polysubstituted pyrroles. *Chemical Communications* **2014**, 50 (23), p. 3085-3088.
146. Lim, Y.-K., K.-S. Lee, and C.-G. Cho, Novel Route to Azobenzenes via Pd-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Hydrazides with Aryl Halides, Followed by Direct Oxidations. *Organic Letters* **2003**, 5 (7), p. 979-982.
147. Kang, H.-M., et al., Regioselective [5,5]-Sigmatropic Rearrangement Reactions of Aryl Hydrazides. *Organic Letters* **2006**, 8 (10), p. 2047-2050.
148. Qian, Y., et al., Design and synthesis of 2-N-substituted indazolone derivatives as non-carboxylic acid glycogen synthase activators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23 (10), p. 2936-2940.
149. Loog, O. and U. Mäeorg, Cu-Catalysed N-Arylation of Hydrazines with Bismuthanes: Synthesis and Pinacol or Imino-Pinacol Coupling of 4-Formylphenylhydrazines and their Phenylimine Derivatives. *Synlett* **2004**, 2004 (14), p. 2537-2540.
150. Heindl, A.H., et al., Azobenzene Macrocycles: Synthesis of a Z-Stable Azobenzenophane. *Synthesis* **2017**, 49 (12), p. 2632-2639.
151. Li, B., S. Zhang, and W. Chen, An efficient and practical synthesis of BINAM derivatives by diastereoselective [3,3]-rearrangement. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25 (13), p. 1002-1007.
152. Chen, L.A., et al., Design and Synthesis of Camphor-derived Chiral [1,2,4]Triazolo[4,3-a]tetrahydroquinoline N-Heterocyclic Carbene Precursors by Pd-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Hydrazides with a Pyridyl Triflate Derivative. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2 (4), p. 294-298.
153. Bléger, D., et al., Electronic Decoupling Approach to Quantitative Photoswitching in Linear Multiazobenzene Architectures. *The Journal of Physical Chemistry B* **2011**, 115 (33), p. 9930-9940.
154. Peters Maike, V., et al., Photoswitching of Basicity. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (32), p. 5968-5972.
155. Kim, H.-Y., et al., Benzidine Rearrangement Reactions of Polyether Tethered Cyclic N,N'-Diaryl Hydrazides. *Organic Letters* **2007**, 9 (16), p. 3185-3186.
156. Kang, H.-M., J.-W. Jung, and C.-G. Cho, Practical Synthesis of Azobenzenophanes. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72 (2), p. 679-682.
157. Brown, M.J., et al., Synthesis and Functionalization of 3-Alkylidene-1,2-diazetidines Using Transition Metal Catalysis. *Organic Letters* **2011**, 13 (7), p. 1686-1689.

158. Sibi, M.P., S. Manyem, and H. Palencia, Fluxional Additives: A Second Generation Control in Enantioselective Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (42), p. 13660-13661.
159. Golden, J.E., et al., Modulating N- versus O-arylation in pyrazolone-aryl halide couplings. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (5), p. 794-798.
160. Zhu, Y.-m., Y. Kiryu, and H. Katayama, Intramolecular aromatic amination by a hydrazino group for the synthesis of indolo[1,2-b]indazole derivatives. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (19), p. 3577-3580.
161. Chi, J., et al., Synthesis of Indolo[1,2-b]indazole Derivatives via Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Amination Reaction. *Synthetic Communications* **2010**, *40* (8), p. 1123-1133.
162. Deng, W., et al., Amino acid-mediated Goldberg reactions between amides and aryl iodides. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (11), p. 2311-2315.
163. Reichelt, A., et al., Palladium-Catalyzed Chemoselective Monoarylation of Hydrazides for the Synthesis of [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridines. *Organic Letters* **2010**, *12* (4), p. 792-795.
164. Chen, D.-S., et al., Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 5-Arylindazolo[3,2-b]quinazolin-7(5H)-one via Ullmann-Type Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (11), p. 5700-5704.
165. Zhang, W.-T., et al., Copper(I)-catalyzed synthesis of thienopyrazoloquinazolinone derivatives under ligand-free conditions. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42* (8), p. 6769-6776.
166. Vertesaljai, P., et al., Mimicking a proline tripeptide with pyrazolidines and a cyclopentane linker. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (48), p. 6653-6655.
167. Shu, S., et al., Design, synthesis, structure–activity relationships, and docking studies of pyrazole-containing derivatives as a novel series of potent glucagon receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, *24* (12), p. 2852-2863.
168. Majid Mojtahedi, M., N. Niknejad, and H. Veisi, A Mild and Green Method for the N-BOC Protection of Amines without Assistant of Catalyst Under Solvent-free Conditions. *Letters in Organic Chemistry* **2013**, *10* (2), p. 121-125.
169. Xun, S., et al., Tuning the Electrical and Optical Properties of Dinuclear Ruthenium Complexes for Near Infrared Optical Sensing. *Organic Letters* **2006**, *8* (8), p. 1697-1700.
170. Xu, W.-M., et al., Synthesis and bioactivities of novel thioether/sulfone derivatives containing 1,2,3-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (21), p. 5821-5824.

171. Boeckman, R.K., P. Ge, and J.E. Reed, New Heterocyclic Precursors for Thermal Generation of Reactive, Electron-Rich 1,2-Diaza-1,3-butadienes. *Organic Letters* **2001**, 3 (23), p. 3647-3650.
172. Wu, P.-L., S.-Y. Peng, and J. Magrath, 1-Acyl-2-alkylhydrazines by the Reduction of Acylhydrazones. *Synthesis* **1995**, 1995 (04), p. 435-438.
173. Kiewel, K., Z. Luo, and G.A. Sulikowski, Stereocontrolled Synthesis of the DE Ring System of the Marine Alkaloid Upenamide. *Organic Letters* **2005**, 7 (23), p. 5163-5165.
174. Mee, S.P.H., V. Lee, and J.E. Baldwin, Stille Coupling Made Easier—The Synergic Effect of Copper(I) Salts and the Fluoride Ion. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (9), p. 1132-1136.
175. Nicolaou, K.C., et al., Copper(I)-Promoted Stille Cross-Coupling of Stannyl Enol Ethers with Enol Triflates: Construction of Complex Polyether Frameworks. *Angewandte Chemie International Edition in English* **2003**, 35 (8), p. 889-891.
176. Chacun-Lefèvre, L., et al., Ring closure metathesis of indole 2-carboxylic acid allylamide derivatives. *Tetrahedron* **2002**, 58 (51), p. 10181-10188.
177. Okitsu, T., et al., Substituent Effect of Bis(pyridines)iodonium Complexes as Iodinating Reagents: Control of the Iodocyclization/Oxidation Process. *Chemistry – A European Journal* **2013**, 19 (16), p. 4992-4996.
178. Nguyen, K.H., et al., Gold-Mediated Synthesis and Functionalization of Chiral Halopyridones. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78 (16), p. 7809-7815.
179. Montagne, C., et al., Preparation and reactivity of 5-substituted azepino[3,4-b]indoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 42 (7), p. 1433-1441.
180. Jana, S. and J.D. Rainier, The Synthesis of Indoline and Benzofuran Scaffolds Using a Suzuki–Miyaura Coupling/Oxidative Cyclization Strategy. *Organic Letters* **2013**, 15 (17), p. 4426-4429.
181. Fedoseev, P., et al., Iodine-mediated regioselective guanylation-amination of propargylamines towards the synthesis of diversely substituted 2-aminoimidazoles. *RSC Advances* **2016**, 6 (79), p. 75202-75206.
182. Rao Maddali, L.N., N. Jadhav Deepak, and V. Venkatesh, Atom-Efficient Vinylic Arylations with Triarylbiomethals as Substoichiometric Multicoupling Reagents under Palladium Catalysis. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 2009 (25), p. 4300-4306.
183. Harrowven, D.C., et al., Potassium carbonate-silica: a highly effective stationary phase for the chromatographic removal of organotin impurities. *Chemical Communications* **2010**, 46 (34), p. 6335-6337.

184. Jiang, Q., J.-Y. Wang, and C.-C. Guo, (NH₄)₂S₂O₈-Mediated Diiodination of Alkynes with Iodide in Water: Stereospecific Synthesis of (E)-Diiodoalkenes. *Synthesis* **2015**, 47 (14), p. 2081-2087.
185. Miyamoto, K., et al., Effects of stereochemistry and b-substituents on the rates of vinylic SN₂ reaction of hypervalent vinyl(phenyl)-I₃-iodanes with tetrabutylammonium halides. *TETRAHEDRON -LONDON-* **2010**, 66 (31), p. 5819-5826.
186. Okamoto, K., et al., Indium-Catalyzed [2 + 2] Cycloaddition of Allylsilanes to Internal Alkynones. *Organic Letters* **2015**, 17 (23), p. 5843-5845.
187. Bredihhin, A. and U. Mäeorg, Effective strategy for the systematic synthesis of hydrazine derivatives. *Tetrahedron* **2008**, 64 (28), p. 6788-6793.
188. Pícha, J., et al., The development of a new class of inhibitors for betaine-homocysteine S-methyltransferase. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 65, p. 256-275.
189. Wu, X., et al., Synthesis, X-ray Analysis, and Biological Evaluation of a New Class of Stereopure Lactam-Based HIV-1 Protease Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55 (6), p. 2724-2736.
190. Melendez, R.E. and W.D. Lubell, Aza-Amino Acid Scan for Rapid Identification of Secondary Structure Based on the Application of N-Boc-Aza¹-Dipeptides in Peptide Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (21), p. 6759-6764.
191. Shao, J., et al., Tuning the Annulation Reactivity of Vinyl Azides and Carbazates: A Divergent Synthesis of Aza-pyrimidinones and Imidazoles. *Organic Letters* **2015**, 17 (18), p. 4502-4505.
192. Ito, Y., et al., tert-Butyl Iodide Mediated Reductive Fischer Indolization of Conjugated Hydrazones. *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22 (8), p. 2616-2619.
193. O'Brien, M., et al., A prototype continuous-flow liquid-liquid extraction system using open-source technology. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10 (35), p. 7031-7036.
194. Lawton, G., et al., Regioselectivity in the photochemical ring contraction of 4-diazopyrazolidine-3,5-diones to give aza-[small beta]-lactams. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1987**, (0), p. 885-897.