

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

SYNTHÈSE

D'ÉNAMIDES β -FONCTIONNALISÉS :
VERS UNE NOUVELLE VOIE DE PRÉPARATION
STÉRÉOSÉLECTIVE
DES ACIDES AMINES NON NATURELS.

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTREAL

PAR

GABRIEL FERNANDO SANAPO

AVRIL 2008

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.01-2006). 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.»

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'aimerais sincèrement remercier mon directeur de thèse, le professeur Benoit Daoust, pour son aide, sa grande disponibilité et ses multiples conseils tout au long de ce projet. L'encadrement du professeur Benoit Daoust a été rigoureux, stimulant et toujours positif. Merci d'avoir eu confiance en moi et en mes capacités de chimiste.

Je remercie mes collègues de laboratoire avec qui j'ai passé beaucoup de temps au cours de ces deux années : Rana et Caroline. Je les remercie pour leur bonne humeur et leur générosité. Je tiens également à remercier Fanny Longpré (auxiliaire de recherche) qui a pris le temps de me montrer l'organisation du laboratoire et de m'enseigner l'utilisation du GPG-SMBR lors de mon arrivée dans le groupe.

Je voudrais aussi remercier les membres du personnel du département de chimie-biologie pour leur gentillesse et leur aide précieuse : Lise Daneault (assistante administrative), Monic Bourque (agente de bureau), Jocelyn Bouchard du laboratoire d'analyse instrumentale, et Gaétan Munger (agent de recherche). Je remercie aussi le professeur Sylvain Robert pour tous les services qu'il m'a rendus.

Finalement, un merci chaleureux à ma famille, source inépuisable de courage et d'amour. Je réserve des remerciements particuliers à mon épouse Lila qui a soutenu mon moral et mon cœur à l'extérieur du laboratoire.

TABLE DE MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES SCHÉMAS	viii
LISTE D'ABRÉVIATIONS.....	x
RÉSUMÉ.....	xii
Chapitre I – Introduction	1
1.1 Généralités	1
1.2 Synthèse d'énamides β -fonctionnalisés	3
PARTIE 1 - PRÉPARATION D'ÉNAMIDES β -FONCTIONNALISÉS PAR VOIE RADICALAIRE	7
Chapitre II - Addition des radicaux imidyles, amidyles et carbamyles sur des éthers d'ynol.....	8
2.1. L'attaque de radicaux imidyles, amidyles et carbamyles sur la triple liaison des éthers d'ynol	8
2.2. Précurseurs de radicaux azotés : radicaux imidyles, amidyles et carbamyles .	9
2.3. Préparation des précurseurs de radicaux azotés	12
2.4. Résultats de l'addition des radicaux azotés sur des éthers d'ynol	14
2.5. La formation des produits de l'addition électrophile d'halogène sur la triple liaison des éthers d'ynol.....	18
2.6. Conclusion	23

PARTIE 2 – PRÉPARATION DES ÉNAMIDES β -FONCTIONNALISÉS PAR COUPLAGE CATALYSÉ PAR LES SELS DE CUIVRE	25
Chapitre III - Généralités concernant les réactions de couplage catalysées par les sels de cuivre	26
Chapitre IV - Préparation de β -halovinylénamides	30
4.1 Conditions réactionnelles	30
4.2 Les substrats	36
4.3 Conclusions et travaux futurs	40
Chapitre V - Préparation de β -allyloxyénamides	42
5.1 Conditions réactionnelles pour le couplage de l'alcool allylique et les amides	42
5.2. Conditions réactionnelles en utilisant le géraniol comme alcool de départ	48
5.3. Produits de couplage entre les alcools et les β -iodoénamides	52
5.4 Conclusions et travaux futurs	56
Chapitre VI - Le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides	58
6.1. La diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen	58
6.2. La formation de composés carbonylés γ , δ -insaturés à partir de β - allyloxyénamides	62
6.3 Conclusions et travaux futurs	66
Chapitre VII - Conclusion et perspectives futures	67
PARTIE EXPÉRIMENTALE	70

Chapitre VIII	71
8-1. Remarques générales.....	71
8.2. Modes opératoires	73
APPENDICE A - SPECTRES RMN ^1H	92
APPENDICE B - SPECTRES RMN ^{13}C	107
BIBLIOGRAPHIE.....	122

LISTE DES FIGURES

1. Structure d'énamides β -fonctionnalisés.....	1
2. Les structures des radicaux imidyles, amidyles et carbamyles.....	8
3. Structures du N,N-dichlorouréthane 40 et du N,N-dichlorosulfonamide 41 ...	11
4. Menthoxyéthylène.	18
5. 1,10-Phénanthroline.....	34
6. Diastéréoisomères du 2-octyl-3-vinylundécanal.....	62
7. Spectre RMN ^1H effectué dans le CDCl_3 , du produit brut obtenu lors de la préparation du 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal 185 , par le réarrangement de Claisen du β - allyloxyénamide 146	66

LISTE DES TABLEAUX

1. N-chloration d'amides, lactames, carbamates et sulfonamides.....	13
2. Addition des N-halosuccinimides sur l'éthoxyéthyne.....	14
3. Addition à basse température, des N-halosuccinimides sur l'éthoxyéthyne..	15
4. Addition du N-chlorosuccinimide 57 sur l'éthoxyéthyne 58 dans différents solvants de réaction et en utilisant le couple Zn / Cu comme initiateur.....	17
5. Couplage catalysé par le Cul entre la oxazolidine-2-one 102 ou la pyrrolidine-2-one 105 avec le (E)-1,2- diiodoéthène 103	33
6. Couplage catalysé par le Cul entre le (E)-1,2- diiodoéthène 103 et la pyrrolidine-2-one 105	35
7. Couplage catalysé par le Cul entre les (E)-1,2- dihaloéthylènes et des amides.....	37
8. Couplage entre des amides, lactames, et le succinimide avec le (E)- diiodoéthène 103	39
9. Couplage cuivré entre l'alcool allylique 134 et la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one 104	45
10. Couplage cuivré effectué dans le toluène, entre les β -iodoénamides (104 et 106) et l'alcool allylique 134	46
11. Couplage cuivré dans le THF, entre l'alcool allylique 134 et la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one 104 en utilisant le DMEDA 100 comme ligand..	47
12. Couplage cuivré entre la 3-((E)-2-iodovinyle)oxazolidine-2-one 104 et le géraniol 138 dans le toluène en utilisant la 3, 4, 7, 8-tetraméthyl-1,10-phénantroline 133 comme ligand.....	49
13. Couplage cuivré entre la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one 104 et le géraniol 138 dans le THF en utilisant la le DMEDA 100 comme ligand.....	50
14. Couplage croisé entre les alcools et des β -iodoénamides, en utilisant le DMEDA 100 comme ligand.....	54
15. Couplage d'Ullman suivi par le réarrangement de Claisen d'allylvinyléthers, réalisé par Nordmann et Buckwald.....	60

LISTE DES SCHÉMAS

1. Le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides.....	2
2. Formation d'énamides β -fonctionnalisés.....	3
3. Addition radicalaire d'iodoalcane activés 8 sur des éthers d'ynol 10	4
4. Addition de radicaux azotés sur les éthers d'ynol.....	4
5. Couplages, catalysés par le Cul, entre les amides ou les alcools allyliques avec des halogénures de vinyle.....	5
6. Analyse rétrosynthétique de la préparation de β -allyloxyénamides 20	6
7. Attaque des radicaux imidyles sur la triple liaison des éthers d'ynol.....	9
8. Additions des radicaux azotés sur des alcènes 34 et des éthers d'énol 35	10
9. Addition électrophile d'halogène moléculaire sur les éthers d'ynol 10	11
10. Préparation du N-monochloruréthane 43	12
11. Chloration du 1-acétyl-1-benzènesulfonylamide 44	13
12. Addition du N-iodosuccinimide 62 sur l'éthoxyéthyne 58	16
13. Formation d'halogène moléculaire via la décomposition de l'halosuccinimide 64	17
14. Addition électrophile d'iode moléculaire sur les éthers d'ynol.....	19
15. Formation du chloroacétal 72	20
16. Mécanisme de la formation du chloroacétal 72	20
17. Mécanisme de la génération d'halogène moléculaire à partir de N-halosuccinimides 64	22
18. Synthèse du N-(phényl)thiosuccinimide 86	23
19. Substitution nucléophile, catalysée par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2	27
20. Mécanisme de la substitution nucléophile, catalysée par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2	28
21. Préparation de β -halovinylénamides 97	30
22. Double substitution d'halogène sur le dihaloéthylène 24	31
23. Préparation de vinylénamides 99	31
24. Formation de la 1-vinylpyrrolidin-2-one 122	40

25. Le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides	41
26. Synthèse de β -allyloxyénamides 130 par couplage cuivré.	42
27. Couplage cuivré entre les alcools 131 et les halovinyléthers 15	43
28. Effet du ligand lors du couplage entre la 1-((E)-2-iodovinyl)pyrrolidine-2-one 106 et le géraniol 138	51
29. Attaque nucléophile de l'alcoolate 151 sur le carbonyle du N-((E)-2- iodovinyl)-N-phénylacétamide 113	55
30. La diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen.....	59
31. Formation diastéréosélective de précurseurs des acides aminés (172 , 174) via le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides (171 , 173).....	61
32. Structures des β - allyloxyénamides où on observe la présence de l'ion moléculaire (M^+) lors des analyses CPG-SMBR.....	62
33. Les fragmentations subies par les aldéhydes (177 , 181), lors de l'analyse par CPG-SMBR.	64
34. Formation du composé carbonylé γ , δ -insaturé 185 via le réarrangement de Claisen du β - allyloxyénamide 146	65

LISTE D'ABRÉVIATIONS

AIBN	Azoisobutyronitrile
AcCN	Acétonitrile
CCM	Chromatographie sur couche mince
Coll.	Collaborateurs
Conc.	Concentration
d	Doublet
DME	Diméthoxyéthane
DMEDA	N,N'-diméthyléthylenediamine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	Rapport de diastéréoisomères
Et ₃ B	Triéthylborane
Et ₃ N	Triéthylamine
eV	Électronvolt
g	Grammes
h	Heures
IR	Spectroscopie infrarouge
L	Litre
m	Multiplet
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
M ⁺	Ion moléculaire
NMP	1-Méthylpyrrolidine-2-one
PF	Point de fusion
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire

Rend.	Rendement
s	Singulet
SM	Spectrométrie de masse
CPG-SMBR	Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur de spectrométrie de masse à basse résolution
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
Temp.	Température
THF	Tetrahydrofuranne
TCCA	Acide trichloroisocyanurique
t.p.	Témperature de la pièce

RÉSUMÉ

Les énamides constituent des groupes fonctionnels importants présents dans plusieurs produits naturels possédant des activités biologiques diverses. Quelques méthodes concernant la préparation de ces énamides sont rapportées dans la littérature. Toutefois, à notre connaissance il n'existe que très peu de méthodes rapides et efficaces pour préparer des énamides β -fonctionnalisés.

Pourquoi s'intéresser à ces énamides β -fonctionnalisés? Parce qu'on peut leur ajouter un groupement oxyallylique en position β . Cet ajout conduit à la formation de β -allyloxyénamides susceptibles de subir un réarrangement de Claisen et ainsi conduire à la synthèse stéréosélective de composés carbonylés γ , δ -insaturés qui conduisent ultimement à la formation d'acides aminés non naturels. La synthèse des énamides β -fonctionnalisés revêt donc un intérêt synthétique important.

Nous avons mis au point une nouvelle méthode pour la synthèse stéréosélective de β -iodoénamides. Le couplage entre le diiodoéthène et les amides fournit des β -iodoénamides avec des rendements allant de bons à excellents de façon stéréospécifique. L'atome d'iode en position β permet l'insertion d'autres fragments moléculaires simplifiant la construction des structures plus complexes. Cet attribut nous a permis de confirmer la faisabilité d'un deuxième couplage avec les alcools allyliques. Les réactions de couplage catalysées par l'iodure de cuivre entre les amides et le diiodoéthène suivi par l'insertion d'un fragment oxyallylique constituent le premier exemple d'un double couplage hétéroatomique effectué sur une double liaison carbone-carbone.

Nos résultats préliminaires concernant le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides démontrent que ceux-ci sont susceptibles de subir ce réarrangement. Ce travail a permis de confirmer la viabilité globale de la stratégie de synthèse conçue pour préparer de façon stéréosélective des intermédiaires synthétiques forts utiles comme les composés carbonylés γ , δ -insaturés.

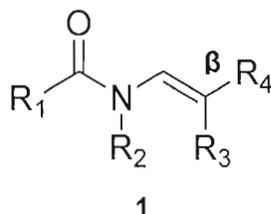
Mots-Clés : acide aminé, catalyse, couplage, cuivre, énamide, radicaux, réarrangement de Claisen.

Chapitre I – Introduction

1.1 Généralités

La synthèse asymétrique représente actuellement un thème majeur en chimie organique. Comme les substances synthétiques biologiquement actives doivent être préparées dans une seule forme optique, les méthodes de synthèse stéréosélective sont des outils indispensables pour préparer des composés présentant une géométrie spatiale bien précise.

Le présent travail se rapporte au développement de méthodes de synthèse stéréosélective de molécules simples et fonctionnalisées, ce qui permet de les appliquer à des structures plus complexes. Plus précisément, la préparation d'énamides β -fonctionnalisés **1** est décrite (figure1).

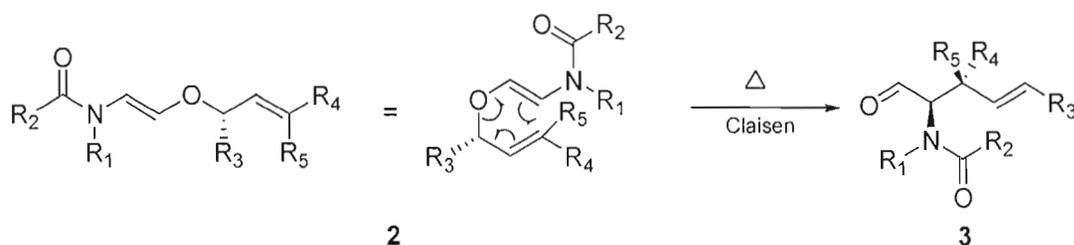


R_3 et / ou R_4 = hétéroatome

Figure 1. Structure d'énamides β -fonctionnalisés.

Une des propriétés intéressantes des énamides β -fonctionnalisés est qu'on peut leur ajouter un groupement oxyallylique en position β . Cet ajout conduit à la formation de β -allyloxyénamides **2** susceptibles de subir un réarrangement de Claisen et de permettre ainsi la synthèse stéréosélective d'acides aminés non-naturels **4**, via une oxydation, suivie d'une hydrolyse (schéma 1). La synthèse des énamides β -fonctionnalisés revêt donc un intérêt synthétique important.

Le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides **2** conduit à la formation d'un aldéhyde chiral **3** dans lequel nous venons de créer deux carbones asymétriques. Cette transformation possède généralement une haute stéréosélectivité, étant donné l'état de transition très ordonné de cette réaction péricyclique.¹ En plus, la présence de la double liaison en position gamma dans l'acide aminé **4** permet de fonctionnaliser davantage sa structure.



R_1 et R_2 = Alkyle

R_3 = Alkyle, H

R_4, R_5 = Alkyle, H

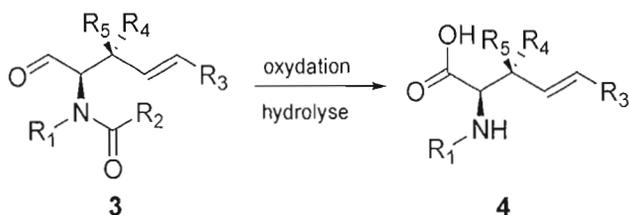


Schéma 1. Le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides.

Les acides aminés représentent les unités de base des peptides et des protéines. Bien que les peptides synthétiques soient de plus en plus utilisés comme agents thérapeutiques, leur utilisation comme médicaments est limitée par différents facteurs inhérents à leur nature protéinique, soit leur dégradation rapide par les protéases présentes dans l'organisme, leur inactivité lorsqu'administrés par voie orale et leur excréation rapide par les reins. Face à ces limites, les acides aminés non-naturels utilisés comme composantes des peptides synthétiques représentent une voie d'avenir pour développer et optimiser de nouveaux médicaments.²

1.2 Synthèse d'énamides β -fonctionnalisés

Les énamides constituent des groupes fonctionnels importants présents dans plusieurs produits naturels possédant des activités biologiques diverses.³

Quelques méthodes concernant la préparation de ces énamides sont rapportées dans la littérature.⁴ Toutefois, à notre connaissance, il n'existe que très peu de méthodes rapides et efficaces pour préparer, de façon stéréosélective, des énamides β -fonctionnalisés.

Ces méthodes impliquent généralement l'addition d'halogènes sur la double liaison d'énamides, suivie d'une élimination de l'halogénure d'hydrogène afin de former le β -haloénamide (**6**, **7**). Toutefois, la réaction manque de stéréosélectivité et un mélange d'isomères (E / Z) est obtenu (schéma 2).

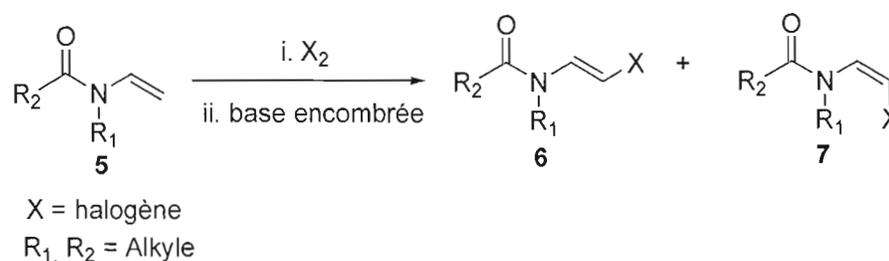


Schéma 2. Formation d'énamides β -fonctionnalisés.

Nous avons envisagé deux routes synthétiques bien différentes et inédites pour préparer les énamides β -fonctionnalisés. La première, de caractère radicalaire, est fondée sur des travaux déjà en cours dans le laboratoire du Professeur Daoust.⁵ Ces travaux impliquent l'addition radicalaire d'iodoalcane activés **8** sur des éthers d'ynol **10** (schéma 3). Les produits **12** résultant de cette addition sont des α -iodoéthers d'énol substitués et les rendements obtenus sont de l'ordre de 50-97%. L'utilisation d'iodures, qui sont de très bons agents de transfert d'halogène, mène à

un piégeage rapide du radical vinylique **11** avant toute isomérisation et permet d'isoler **12** (isomère E) de façon stéréospécifique.

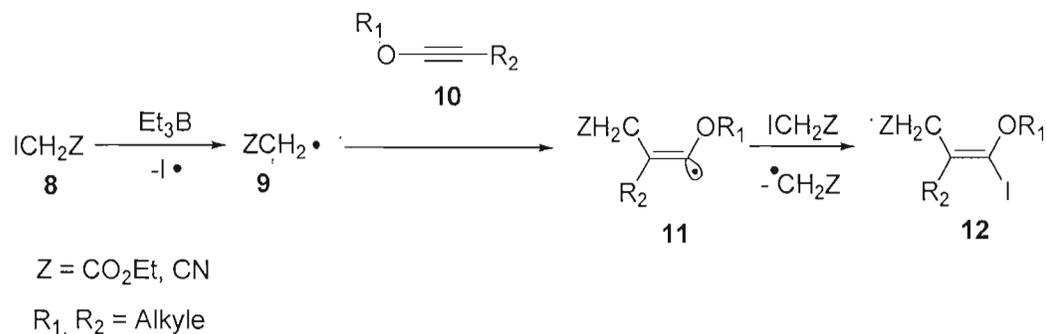


Schéma 3. Addition radicalaire d'iodoalcanes activés **8** sur des éthers d'ynol **10**.⁵

Se basant sur ces résultats, nous avons envisagé l'étude de l'addition de radicaux azotés (soit de radicaux imidyles, amidyles ou carbamyles), générés *in situ* par des précurseurs halogénés **13**, sur les éthers d'ynol **10** afin de préparer des β -oxyénamides **14** (schéma 4).

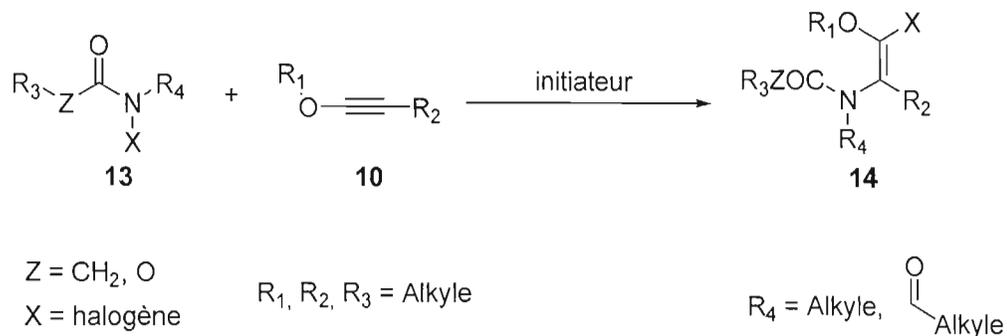


Schéma 4. Addition de radicaux azotés sur les éthers d'ynol.

Nous avons considéré aussi une deuxième stratégie de synthèse basée sur des réactions de couplage catalysées par des sels de cuivre. Buchwald et coll.⁶ ont mis au point les couplages, catalysés par le CuI, entre les amides **16** ou les alcools allyliques **17** avec des halogénures de vinyle **15** (schéma 5). Les produits obtenus par cette méthode sont des énamides **18**, en utilisant des amides **16** comme produit de départ, et des éthers allyliques **19** lorsque les alcools allyliques **17** sont utilisés. Dans les deux cas, la réaction s'effectue avec de très bons rendements, tout en conservant la géométrie spatiale de l'halogénure de vinyle de départ.

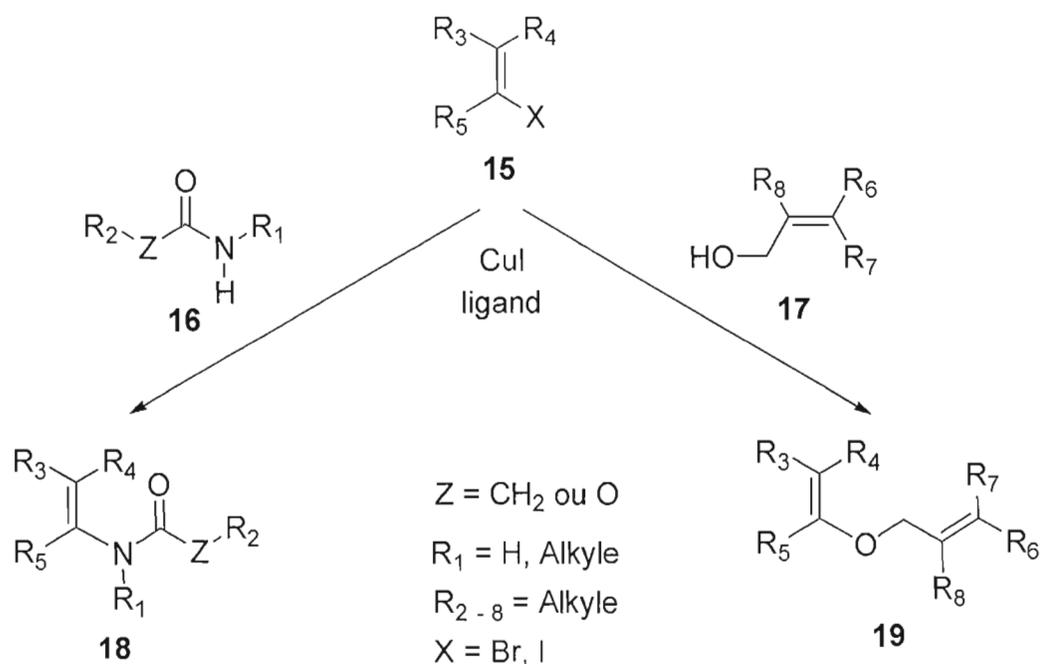


Schéma 5. Couplages, catalysés par le CuI, entre les amides ou les alcools allyliques avec des halogénures de vinyle.⁶

Notre analyse rétrosynthétique conçue pour préparer les β -oxyénamides, en utilisant ces réactions de couplage, est décrite dans le schéma 6. Dans cette approche, le β -oxyénamide **20** est formé à partir de la réaction de couplage entre

l'alcool allylique **21** et un β -haloénamide **22**. Ce dernier est préparé à partir d'un amide **23** et d'un dihaloéthylène **24**, sous des conditions de réactions permettant d'éviter une double substitution d'halogène sur le dihaloéthylène.

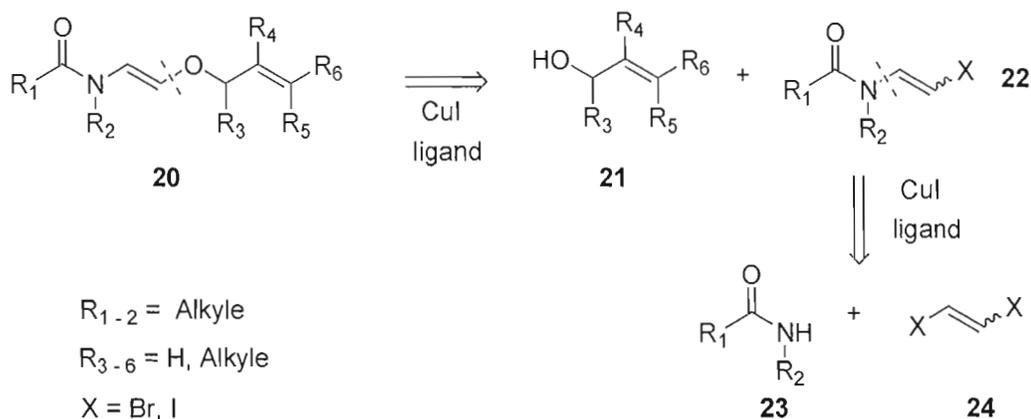


Schéma 6. Analyse rétrosynthétique de la préparation de β -allyloxyénamides **20**.

Le présent travail comporte l'étude des deux voies synthétiques mentionnées. Ces méthodologies ont été choisies en raison de i) la haute stéréosélectivité de ces réactions et ii) leurs caractéristiques compatibles avec le concept de chimie verte, permettant ainsi de diminuer tout effet environnemental néfaste (voir section 2.2).⁷

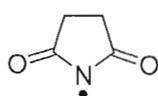
Des protocoles de préparation des éthers d'ynols sont bien connus et nous pouvons en trouver plusieurs dans la littérature.⁸ La préparation de β -allyloxyénamides en utilisant l'approche radicalaire nécessite le développement d'une seule étape de synthèse (schéma 4). Cela constitue un avantage, comparativement à la méthode de couplage, laquelle nécessitera le développement de deux étapes (schéma 6). En effet, à notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature des méthodes de préparation stéréosélective par couplage de β -haloénamides **22** et de β -allyloxyénamides **20**. Pour cette raison, nous avons commencé ce travail avec l'étude de la voie radicalaire.

**PARTIE 1 - PRÉPARATION D'ÉNAMIDES β -FONCTIONNALISÉS PAR VOIE
RADICALE**

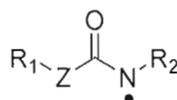
Chapitre II - Addition des radicaux imidyles, amidyles et carbamyles sur des éthers d'ynol

2.1. L'attaque de radicaux imidyles, amidyles et carbamyles sur la triple liaison des éthers d'ynol

Tel que démontré au schéma 4, cette première méthodologie implique l'utilisation de radicaux azotés. Nous avons envisagé l'emploi de trois genres de radicaux azotés : imidyles **26**, amidyles **27** ou carbamyles **28** (figure 2).



26



27, Z = CH₂, R₁, R₂ = Alkyle

28, Z = O, R₁, R₂ = Alkyle

Figure 2. Les structures des radicaux imidyles, amidyles et carbamyles.

Comme mentionné dans le chapitre I, basés sur les résultats obtenus dans le laboratoire du Professeur Daoust,⁵ nous avons postulé un mécanisme d'attaque des radicaux azotés sur la triple liaison des éthers d'ynol. Citons comme exemple, le composé **30**, précurseur halogéné du radical imidyle **26** (schéma 7). Ce dernier, étant un radical électrophile, effectuerait une attaque en position β , sur l'éther d'ynol **10**, riche en électrons. L'attaque se produit en position β , puisque la triple liaison de l'éther d'ynol est polarisée en raison de la contribution de la structure de résonance **29**. Par la suite, un piégeage rapide du radical vinylique **31** par le N-halosuccinimide **30** devrait conduire à la formation stéréospécifique de **32** avant toute isomérisation. La présence du groupement éther dans le radical vinylique **31**, fait en sorte que la barrière d'activation nécessaire pour produire une inversion de configuration du radical vinylique **31** est supérieure à celle d'un radical où ce groupement est absent. Kampmeier et coll.⁹ ont établi que cet effet est contrôlé par les

électronégativités des substituant liés à la double liaison du radical vinylique, dans ce cas, celle de l'oxygène du groupement éther.

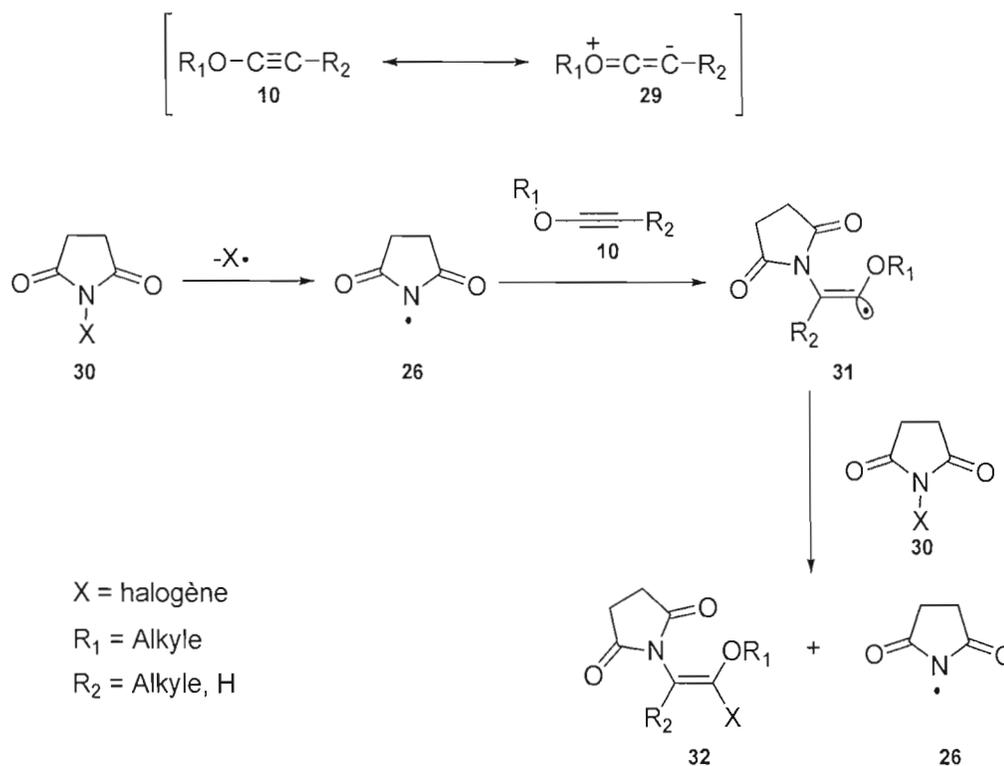


Schéma 7. Mécanisme de l'addition radicalaire de N-haloimides aux éthers d'énol.

2.2. Précurseurs de radicaux azotés : radicaux imidyles, amidyles et carbamyles

Les radicaux amidyles ont été longuement étudiés au cours des dernières années¹⁰. L'addition d'un radical amidyle sur une oléfine est un outil de synthèse efficace pour la formation d'une liaison carbone-azote. Les méthodes développées par le professeur Jean Lessard et coll.¹¹ constituent de bons exemples des additions efficaces des radicaux amidyles ou carbamyles sur des alcènes **34** et des éthers d'énol **35** (schéma 8). Ces radicaux ont été générés par différentes techniques, soit

par rayonnement ultraviolet, soit en utilisant des initiateurs comme le AIBN ou des sels de Cr^{2+} .

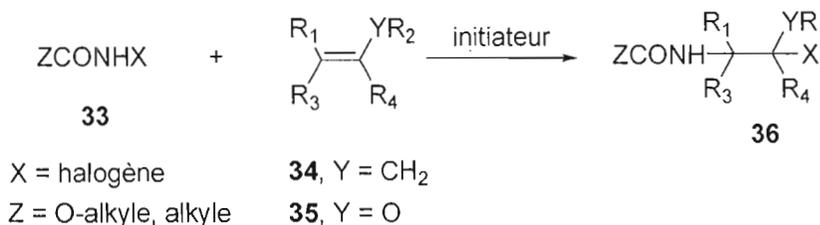


Schéma 8. Additions radicalaire de N-haloamides et N-halocarbamates aux alcènes **34** et aux éthers d'énol **35**.¹¹

De nombreux groupes de recherches ont rapporté des méthodes d'addition de radicaux amidyles sur des alcènes.¹² Une grande variété de précurseurs de ces radicaux et de méthodologies d'addition a été développée. Nous avons entrepris un travail exploratoire afin de déterminer la faisabilité de l'addition des radicaux amidyles, imidyles et carbamyles sur des éthers d'ynol. Tout d'abord, nous avons effectué une sélection de précurseurs et de techniques en tenant compte que notre laboratoire n'est pas doté de l'équipement nécessaire pour effectuer des rayonnements ultraviolets. Comme mentionné dans le chapitre I, nous avons envisagé l'utilisation de méthodologies compatibles avec le concept de chimie verte, afin de minimiser des impacts négatifs sur l'environnement.⁷ En conséquence, à titre d'exemples, nous n'avons pas pris en considération l'emploi de sels de chrome ou des initiateurs hautement toxiques comme l'AIBN.

Les composés N-halogénés sont amplement utilisés en synthèse organique comme sources d'halogène moléculaire.¹³ Nous avons pu anticiper que notre principal problème, pour mener à bon terme l'addition radicalaire sur la triple liaison des éthers d'ynols, serait la compétition avec le mécanisme correspondant à l'addition électrophile d'halogène moléculaire (schéma 9). L'halogène (X_2), généré *in situ*, effectue une attaque électrophile sur l'éther d'ynol **10**. L'adduit activé **37**, ainsi formé, est susceptible de subir deux additions consécutives d'halogène conduisant à la formation des haloéthers **38** et **39**.

Une des ressources les plus utilisées pour défavoriser l'addition d'halogène moléculaire, promoteur de produits secondaires, consiste à travailler à la plus basse température possible.^{10b} Cela provoque aussi, comme effet indésirable, la diminution de la vitesse de réaction.

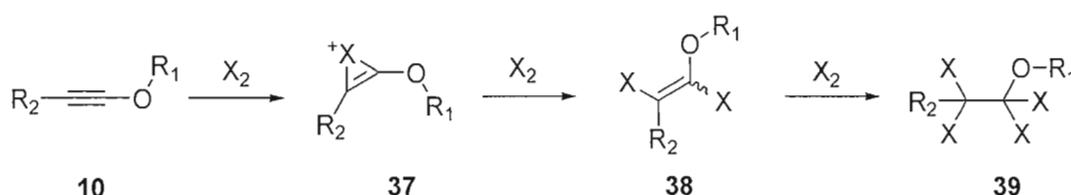


Schéma 9. Addition électrophile d'halogène moléculaire sur les éthers d'ynol **10**.

Certaines réactions d'addition de radicaux azotés sur la double liaison des alcènes ne nécessitent pas d'initiateurs radicalaires. Les travaux effectués par Foglia et Swern¹⁴ avec le N,N-dichlorouréthane **40**, ou ceux effectués par Daniher et Buttler¹⁵ avec le N,N-dichlorosulfonamide **41** (figure 3), ont montré que ces réactions procèdent via un mécanisme radicalaire et de façon spontanée, c'est-à-dire, sans l'intervention d'initiateurs en raison de la haute réactivité des dérivés N,N-dichlorés. Nous avons testé ces deux derniers précurseurs, en absence d'initiateur, avec l'ethoxyéthyne (**10**, $R_1 = Et$, $R_2 = H$) et nous avons constaté aussi qu'ils réagissent de façon spontanée.

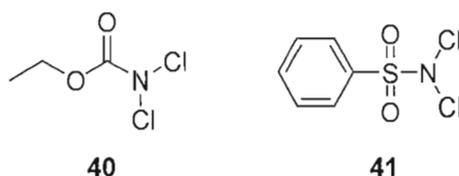


Figure 3. Structures du N,N-dichlorouréthane **40** et du N,N-dichlorosulfonamide **41**.

Outre les deux exemples mentionnés ci-dessus, la plupart des réactions rapportées dans la littérature ne sont pas spontanées. Nous avons eu besoin d'un initiateur capable de générer des radicaux à basse température. Nous avons employé préférentiellement le Et₃B car plusieurs exemples dans la littérature l'utilisent comme initiateur des réactions radicalaires à très basse température, allant jusqu'à -78°C.¹⁶

2.3. Préparation des précurseurs de radicaux azotés

Outre les N-halosuccinimides, les composés N-halogénés testés ne sont pas commerciaux. D'abord, nous avons préparé le N-monochloruréthane **43**, en utilisant le NaOCl en milieu acide, comme source de chlore (schéma 11).¹⁷

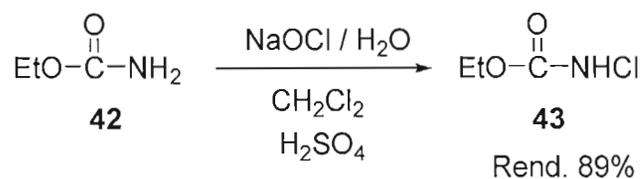


Schéma 10. Préparation du N-monochloruréthane **43**.¹⁷

Nous avons constaté plus tard que le protocole de Nieddu et coll.¹⁸, en utilisant l'acide trichloroisocyanurique **45** comme source de chlore, était plus pratique et plus simple. Dans le schéma 11, nous représentons à titre d'exemple la chloration du 1-acétyl-1-benzènesulfonylamide **44**.¹⁹ Le produit chloré **46** n'a pas été caractérisé dans la littérature jusqu'à présent. Les réactions s'effectuent, dans le dichlorométhane à température ambiante, avec de bons rendements (72 à 99%, tableau 1). Les produits compilés dans le tableau 1, ainsi que le composé **43**, sont isolés et utilisés dans un délai inférieur à 48h, puisqu'ils sont susceptibles de subir une décomposition progressive.

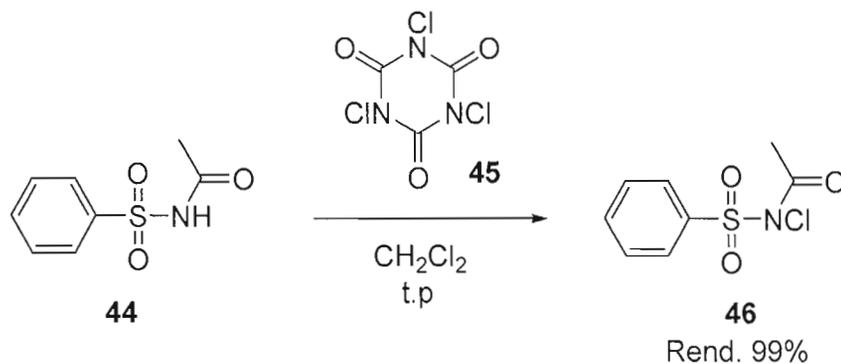


Schéma 11. Chloration du 1-acétyl -1-benzènesulfonamide **44**.

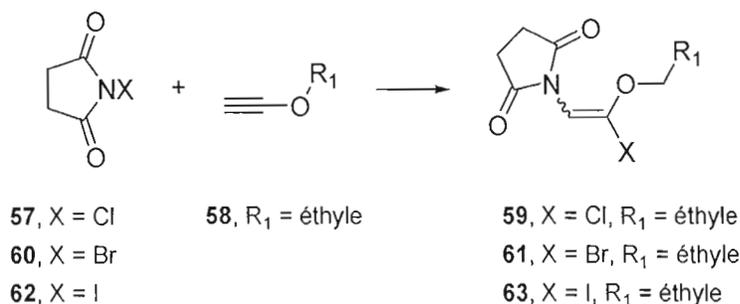
Tableau 1. N-chloration d'amides, lactames, carbamates et sulfonamides.¹⁹

	Substrat R = H	Produit R = Cl	Rend. %
<chem>Ph-S(=O)(=O)NR2</chem>	47	48	94
<chem>Ph-S(=O)(=O)N(Ac)R</chem>	49	50	99
<chem>EtO-C(=O)NR2</chem>	51	52	72
<chem>C1CCN(R)C1=O</chem>	53	54	91
<chem>H3C-C(=O)N(R)CH3</chem>	55	56	95

2.4. Résultats de l'addition des radicaux azotés sur des éthers d'ynol

Nous avons conçu nos premières expériences dans le CH_2Cl_2 à température ambiante, en utilisant les N-halosuccinimides (**57**, X = Cl; **60**, X = Br; et **62**, X = I) et l'éthoxyéthyne **58**, disponibles commercialement (entrées 1 à 3 du tableau 2). Nous avons d'abord observé que le N-chlorosuccinimide **57** ne s'additionne pas à l'éther d'ynol **58** en absence d'initiateur radicalaire (entrée 1). Le N-bromosuccinimide **60** et le le N-iodosuccinimide **62** conduisent spontanément à de nombreux produits (entrées 2 et 3). Pour palier au manque de réactivité du composé chloré **57**, nous avons essayé, dans les mêmes conditions réactionnelles, l'ajout de Et_3B comme catalyseur afin d'initier la chaîne radicalaire (entrée 4). Dans ce cas, nous avons obtenu le produit désiré **59**, avec un rendement de 35%. On a observé la formation d'un seul stéréoisomère. Toutefois, sa configuration (E/Z) reste inconnue.

Tableau 2. Addition des N-halosuccinimides sur l'éthoxyéthyne.



Entrée	X	R ₁	Solvant	Initiateur	Temp. °C	Produit désiré	Résultats
1	Cl	Et	CH_2Cl_2	-	t.p	59	produit de départ
2	Br	Et	CH_2Cl_2	-	t.p	61	nombreux produits
3	I	Et	CH_2Cl_2	-	t.p	63	nombreux produits
4	Cl	Et	CH_2Cl_2	Et_3B	t.p	59	Rend. 35%

Comme mentionné dans la section 2.1, nous avons prévu travailler à la température la plus basse possible, afin de réduire au minimum la formation de produits secondaires. Nous avons reproduit les conditions utilisées dans les réactions compilées dans le tableau 2, mais cette fois-ci, nous avons tenté de mener la réaction dans un bain d'acétone et de la glace sèche, à -78°C (tableau 3). Cependant, nous avons éprouvé des problèmes d'agitation, en raison de la présence de solides, due à la basse solubilité de **57** ($X = \text{Cl}$) et **62** ($X = \text{I}$) à cette température. Ce problème a imposé de fortes dilutions du milieu réactionnel, et dans ces cas, aucun produit désiré n'a été observé. Nous avons réussi à dissoudre **62** ($X = \text{I}$) dans l'acétonitrile à -40°C , mais lorsqu'on a effectué la réaction avec **58** de nombreux produits secondaires ont été obtenus. En utilisant comme produit de départ **62** ($X = \text{I}$), même si on n'a pas réussi à isoler le produit désiré, notons que nous avons détecté, lors de l'analyse par CPG-SMBR du milieu réactionnel, un composé possédant une masse d'ion moléculaire correspondant à la masse moléculaire du produit ciblé.

Tableau 3. Addition à basse température, des N-halosuccinimides sur l'éthoxyéthylène.

Entrée	X	R ₁	Solvant	Temp. °C	Initiateur	Produit désiré	Résultats
1	Cl	Et	CH ₂ Cl ₂	-78	E ₃ tB	59	Rend. 0%.
2	Br	Et	CH ₂ Cl ₂	-78	-	61	nombreux produits
3	I	Et	CH ₂ Cl ₂	-78	-	63	Rend. 0%.
4	I	Et	AcCN	-40	-	63	nombreux produits

Encouragés par cette observation, nous avons tenté d'effectuer la réaction dans le CH_2Cl_2 , à une température intermédiaire (4°C) à celles déjà testées (schéma 12). Ce test nous a permis d'isoler, après purification par chromatographie éclair, le produit désiré avec un rendement de 17%. Encore une fois, on a observé la formation d'un seul stéréoisomère **63** (configuration E/Z inconnue).

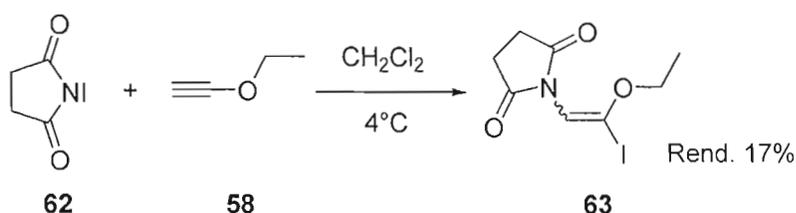


Schéma 12. Addition du N-iodosuccinimide **62** sur l'éthoxyéthynes **58**.

Afin d'améliorer les rendements, nous avons exploré d'autres alternatives. Le tableau 4 compile quelques exemples en utilisant **57** ($X = \text{Cl}$) comme source de radical azoté. Le résultat obtenu en utilisant l'hexane comme solvant de réaction démontre que celui-ci n'est pas un solvant approprié (entrée 2). Un résultat similaire (pas dans le tableau) a été obtenu avec **62** ($X = \text{I}$). L'emploi de DMSO comme solvant occasionne une décomposition rapide de **57** ($X = \text{Cl}$) et le produit majoritaire formé est le succinimide **65** (entrée 3 du tableau 4 et schéma 13). Le DMSO favoriserait davantage la formation d'halogène *in situ* via la décomposition de l'halosuccinimide **64**. Nous avons également tenté de remplacer le Et_3B par un autre initiateur. L'utilisation du couple Zn/Cu , comme initiateur radicalaire a été déjà rapportée dans la littérature.²⁰ Malheureusement, les résultats obtenus ont été encore négatifs (entrée 4 et 5).

Tableau 4. Addition du N-chlorosuccinimide **57** sur l'éthoxyéthylène **58** dans différents solvants de réactions et en utilisant le couple Zn / Cu comme initiateur.

Entrée	X	R ₁	Solvant	Temp. °C	Initiateur	Produit	Résultats
1	Cl	Et	CH ₂ Cl ₂	t.p	E ₃ tB	59	Rend. 35%
2	Cl	Et	hexane	t.p	E ₃ tB	59	Rend. 0%
3	Cl	Et	DMSO	t.p	-	59	le succinimide 65 est le produit majoritaire
4	Cl	Et	benzène	t.p	Zn / Cu	59	Rend. 0%
5	Cl	Et	CH ₂ Cl ₂	t.p	Zn / Cu	59	le succinimide 65 est le produit majoritaire

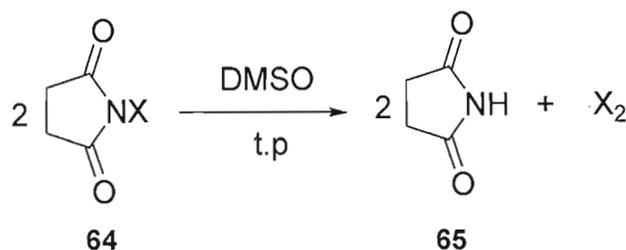


Schéma 13. Formation d'halogène moléculaire via la décomposition de l'halosuccinimide **64**.

Par la suite, nous avons testé une grande variété de conditions réactionnelles et modes opératoires. Par exemple, différents solvants comme le toluène, le benzène ou le chloroforme, changements dans l'ordre et la vitesse d'ajout de réactifs ainsi que l'emploi de différents rapports molaires. Cependant, les rendements sont toujours faibles et des produits secondaires sont toujours présents. La même stratégie exploratoire a été appliquée à tous les composés listés dans le tableau 1, toutefois, les résultats obtenus sont similaires.

Nous nous sommes demandé si l'éthoxyéthylène **58** pourrait être particulièrement inefficace pour ce genre d'addition radicalaire. Nous avons donc testé aussi le menthoxyéthylène **66** comme éther d'ynol (figure 4). Ce dernier est facilement préparé à partir du menthol, à l'aide de la méthode de Greene.²¹ Cependant, les résultats

obtenus sont similaires ou pires que ceux obtenus en utilisant l'éthoxyéthyne **58**. Par exemple, nous n'avons pas observé la formation du produit désiré en utilisant le menthoxyéthyne **66**, même sous nos meilleures conditions réactionnelles (conditions où nous avons obtenu le produit **59** avec 35% de rendement, préparé à partir de **57** (X = Cl) et l'éthoxyéthyne **58**).

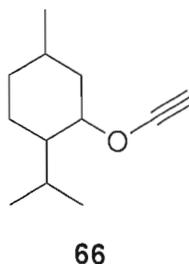


Figure 4. Menthoxyéthyne.

2.5. La formation des produits de l'addition électrophile d'halogène sur la triple liaison des éthers d'ynol

Comme prévu, la formation de nombreux produits secondaires, provenant de l'addition électrophile de l'halogène moléculaire constitue la cause principale des pauvres rendements obtenus. Les essais effectués à basse température, afin d'éviter ce problème, ont fourni aussi de nombreux produits secondaires.

Afin d'illustrer l'intervention de ce mécanisme, prenons comme exemple, l'addition effectuée avec le N-iodosuccinimide **62** sur l'éthoxyéthyne **58** (schéma 12). La réaction a été suivie par CPG-SMBR. Le chromatogramme du milieu réactionnel montre plusieurs produits secondaires. À partir de ces spectres de masse, nous sommes en mesure d'identifier quelques produits provenant de l'addition de I₂ sur la triple liaison de l'éther d'ynol et de leur hydrolyse ultérieure (schéma 14). Nous avons isolé le composé **70** par chromatographie éclair. La fraction qui contenait ce produit instable, devient brune après quelques minutes, en raison de la formation de I₂. Des chromatogrammes obtenus par CPG-SMBR de cette fraction montrent l'apparition, de façon progressive, du pic correspondant au 2-iodoacetate d'éthyle

71. Des produits analogues ont été détectés en utilisant les autres substrats N-halogénés.

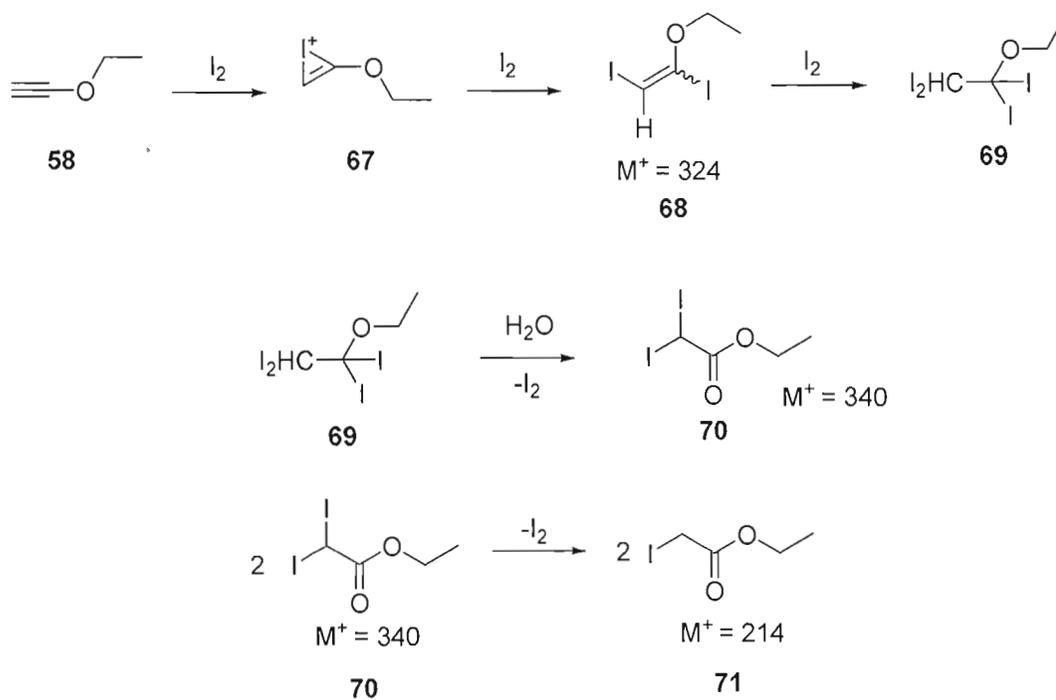


Schéma 14. Addition électrophile d'iode moléculaire sur les éthers d'ynol.

La réaction entre le N,N-dichlorobenzènesulfonamide **41** et l'éthoxyéthynyle **58** constitue un autre exemple d'intervention du mécanisme d'addition électrophile d'halogène sur l'éther d'ynol. Dans ce cas, nous avons isolé et caractérisé un chloroacétal **72**, très instable, avec un rendement de 31% (schéma 15).

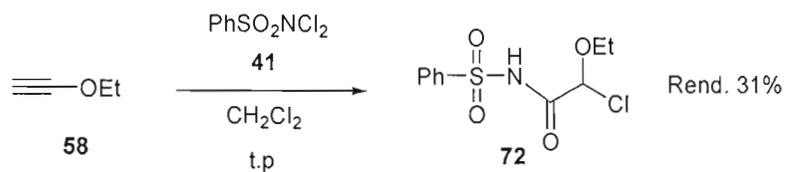


Schéma 15. Formation du chloroacétal **72**.

Nous pensons que ce produit est formé via le mécanisme décrit dans le schéma 16. Le benzènesulfonamide **41**, créée *in situ* par déhalogénéation, effectue une attaque nucléophile sur l'éther d'ynol **58** activé par le chlore généré *in situ*. L'adduit **74** formé, donnera, via une addition/élimination, le composé **76**. L'hydrolyse de ce dernier conduirait à la formation du chloroacétal **72**.

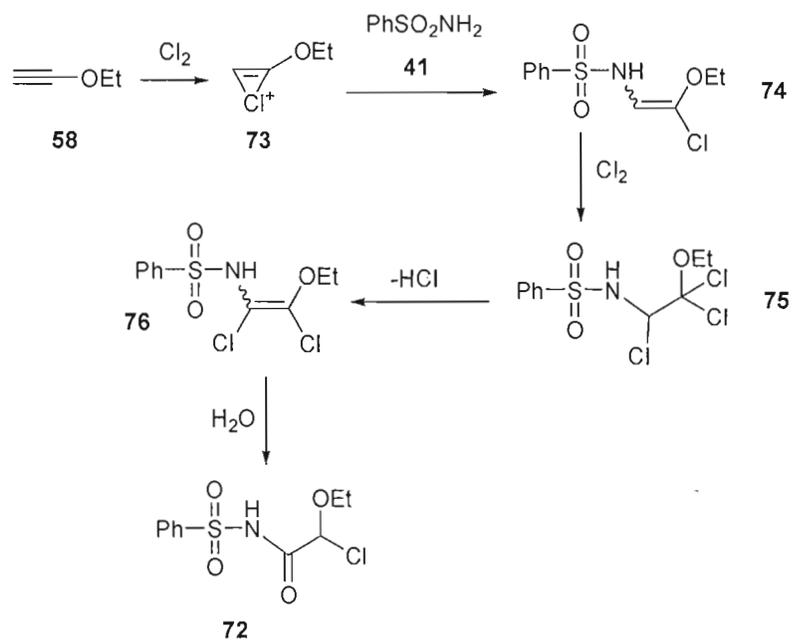


Schéma 16. Mécanisme de la formation du chloroacétal **72**.

Dans le but de prévenir l'effet produit par l'addition électrophile de l'halogène, nous avons envisagé différentes stratégies. La première est fondée sur le mécanisme accepté pour la génération d'halogène moléculaire **81** à partir de N-halosuccinimides **64** (schéma 17).^{22a,b} L'halogène radical **77** est produit par une rupture homolytique de la liaison N – X de **64**. Dans une première étape de propagation, le radical halogène **77** soustrait un hydrogène du solvant (**78** = RH) et conduit à la formation de HX **80**. La deuxième étape produit des molécules de solvants halogénés **82** (par exemple, on a détecté par CPG-SMBR des dérivés chlorés de l'hexane, utilisé comme solvant, en utilisant **57** (X = Cl), en présence ou non d'éther d'ynol **58**). Par la suite, la réaction ionique entre le HX **80** et le N-halosuccinimide **64** devient une source efficace et rapide d'halogène moléculaire **81**. Pour cette raison, nous détectons dans nos expériences, presque invariablement, la présence de succinimide **65**. Nous avons déjà signalé, dans la section 2.4, que cette transformation est particulièrement rapide et efficace en utilisant le DMSO comme solvant.

Dans le but de capter, *in situ*, l'acide **80**, par neutralisation avec une base et ainsi éviter l'attaque de **80** sur le N-halosuccinimide **64**, nous avons testé sans succès, différentes bases comme Et₃N, Na₂CO₃ et la collidine. Une autre alternative envisagée, pour éviter l'addition électrophile d'halogène, a consisté en l'utilisation d'un autre précurseur sans l'halogène lié à l'atome d'azote (schéma 18).

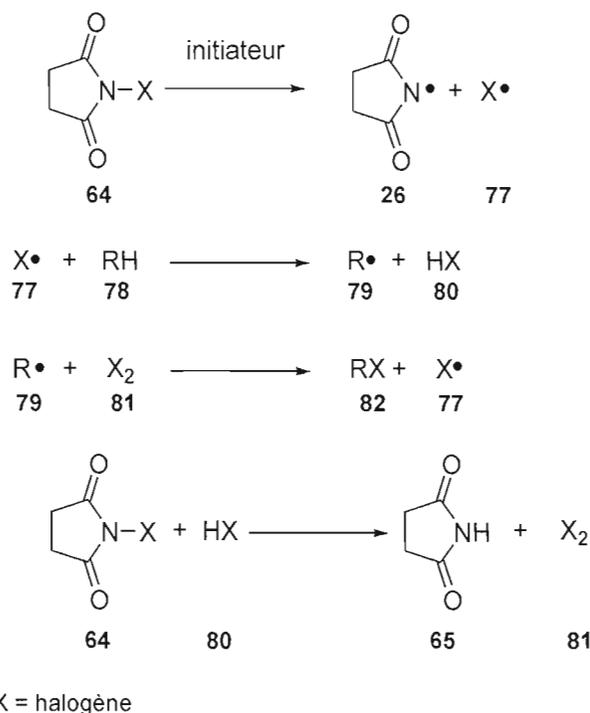


Schéma 17. Mécanisme de la génération d'halogène moléculaire à partir de N-halosuccinimides **64**.

Nous avons opté pour le N-(phényl)thiosuccinimide **86**, afin de comparer les résultats obtenus en utilisant celui-ci avec ceux obtenus avec les N-halosuccinimides. Le groupe de Lessard²³ a déjà utilisé efficacement des N-phénylthioamides comme précurseurs de radicaux amidyles. Il est clair qu'avec ces précurseurs nous serons en mesure d'éviter une addition électrophile d'halogène moléculaire sur l'éther d'ynol. La séquence synthétique de préparation du N-phénylthiosuccinimide **86** est décrite dans le schéma 18. La première étape consiste à la préparation du chlorure de phénylesulfényle **85** à l'aide de la méthode de Boros et coll.²⁴, en utilisant le phényldisulfure **83** et le SO₂Cl₂ **84**. La deuxième étape consiste à la formation du composé **86** à l'aide de la technique développée par Behforouz et Kerwood²⁵. Le composé **85**, étant instable, est immédiatement utilisé pour la réaction avec le succinimide **65** dans le DMF en présence de Et₃N afin de

capter le HCl formé au cours de cette réaction. Le N-(phényl)thiosuccinimide **86** obtenu, a été purifié par chromatographie éclair, avec un rendement global de 12%.

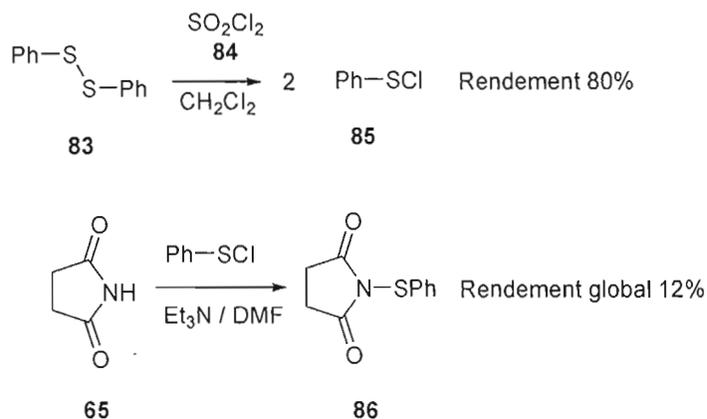


Schéma 18. Synthèse du N-(phényl)thiosuccinimide **86**.

Les tests effectués à température ambiante, en utilisant le N-(phényl)thiosuccinimide **86** et l'éthoxyéthyne **58**, dénotent un manque de réactivité, même avec l'ajout de Et₃B comme initiateur. On a donc tenté d'élever la température de réaction afin de favoriser la réactivité, mais de nombreux produits secondaires, ont été obtenus. Nous avons essayé aussi du peroxyde de benzoyle comme initiateur radicalaire, mais les résultats obtenus sont similaires.

2.6. Conclusion

D'après les résultats décrits dans le chapitre présent, l'addition des radicaux imidyles, amidyles et carbamyles sur des éthers d'ynol est une méthode inefficace pour la préparation d'énamides β-fonctionnalisés. Les radicaux imidyles s'avèrent légèrement plus efficaces que les radicaux amidyles ou carbamyles. Mais les rendements obtenus sont toutefois faibles.

Nous avons démontré, via l'analyse des produits secondaires, que le mécanisme d'addition électrophile d'halogène moléculaire est bien plus opérant que celui de l'addition des radicaux azotés, même à basse température. Cependant, une étude plus approfondie de cette technique devrait comporter des expériences utilisant les rayonnements ultraviolets pour la génération des radicaux azotés, par dissociation photochimique, à basse température.

**PARTIE 2 – PRÉPARATION DES ÉNAMIDES β -FONCTIONNALISÉS PAR
COUPLAGE CATALYSÉ PAR LES SELS DE CUIVRE**

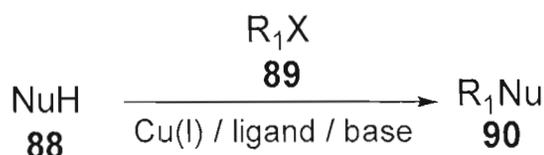
Chapitre III - Généralités concernant les réactions de couplage catalysées par les sels de cuivre

Comme nous l'avons énoncé dans le chapitre I, nous avons envisagé la préparation de β -allyloxyénamides, en utilisant une approche différente de l'addition radicalaire de radicaux azotés sur des éthers d'ynol (schéma 6, page 6). Cette stratégie de synthèse se base sur des techniques de couplage. Une réaction de couplage est un nom générique pour une catégorie de réactions, en chimie organométallique, dans laquelle deux fragments moléculaires sont couplés avec l'aide d'un catalyseur contenant un atome métallique.

Les réactions de couplage sont classées en deux types principaux : les homocouplages et les couplages croisés. Ces dernières concernent deux fragments moléculaires différents, contrairement aux réactions d'homocouplage dont les deux fragments réagissant sont identiques.

Dans les dernières années, l'efficacité de ces réactions a été significativement améliorée par l'utilisation des ligands capables de complexer l'atome métallique du catalyseur.²⁶ La cause de cette amélioration est attribuée à la solubilité accrue du catalyseur dans des solvants organiques dans lesquelles les réactions sont effectuées.²⁷ Cependant, les différentes caractéristiques structurales des ligands, via des effets stériques et stéréoélectroniques, peuvent influencer de manière négative ou positive l'efficacité catalytique du complexe.^{28b}

Il existe de nombreux types de réactions de couplage dans le domaine la chimie organométallique.^{28a} Particulièrement, notre travail se focalise dans l'étude de la substitution nucléophile, catalysée par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2 (schéma 19).²⁹



$\text{R}_1 = \text{Aryle, vinyle}$

$\text{X} = \text{Br, I}$

$\text{NuH} = \text{alcools, thiols ou amides}$

Schéma 19. Substitution nucléophile, catalysée par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2

Un exemple bien connu de ce type de couplage est la réaction d'Ullman.³⁰ Celle-ci implique les alcools et les composés haloaromatiques ($\text{R}_1 = \text{Aryle}$). Une schématisation du mécanisme accepté, pour ce genre de réaction est représentée dans le schéma 20.³¹ La réaction débute d'abord par l'arrachement du proton acide du nucléophile de départ **88**. Pour ce faire, plusieurs bases peuvent être utilisées mais l'utilisation du Cs_2CO_3 est la plus répandue en raison de son efficacité et de sa compatibilité avec les groupements fonctionnels labiles en milieu alcalin, contrairement à d'autres bases plus réactives, comme le t-BuOK .^{28c} Après sa déprotonation, le nucléophile **91** échange le césium pour le cuivre. Ensuite, l'halogénure **93** effectue une addition oxydante sur l'adduit **92**. Le dérivé résultant **94** subira une élimination réductrice qui conduit à la formation du produit **95** et à la régénération du catalyseur (CuI).

Les deux étapes de synthèse nécessaires pour la préparation de β -allyloxyénamides sont fondées sur ces concepts de couplage catalysé par le cuivre.

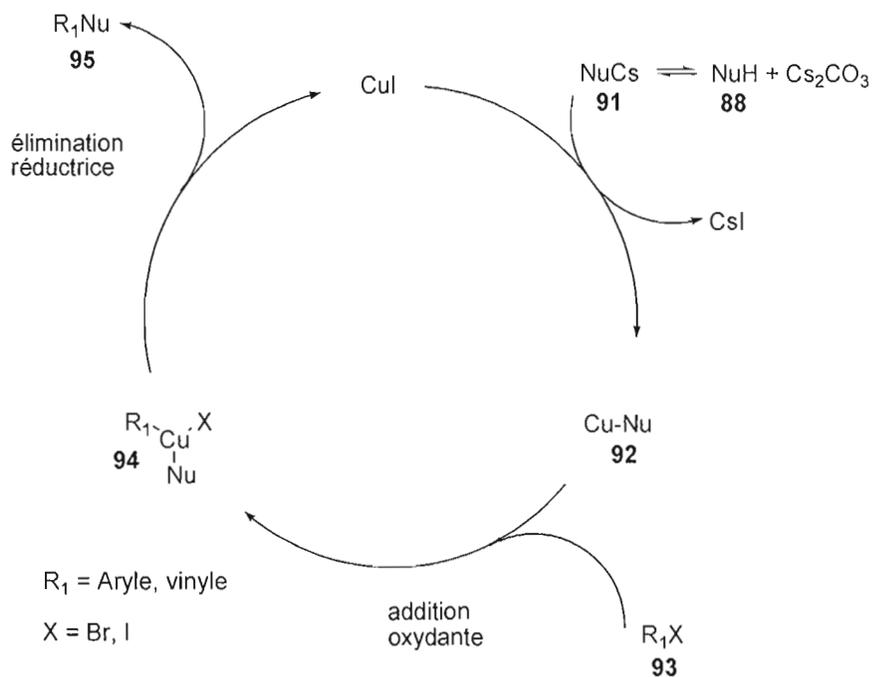


Schéma 20. Mécanisme de la substitution nucléophile, catalysée par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2 .

De nombreuses techniques de couplage impliquant les mêmes substrats se basent sur des catalyseurs comportant le palladium comme atome métallique.^{28a} Cependant, nous avons opté pour le couplage cuivré parce que les composés à base de cuivre sont significativement moins coûteux comparés avec ceux contenant le palladium. Ce facteur peut être particulièrement avantageux en vue d'une application industrielle ultérieure.

Dans les dernières années, la méthodologie la plus répandue pour réaliser ce genre de couplage consiste à effectuer la réaction dans un tube fermé immergé dans un bain d'huile à la température de travail désirée en utilisant une atmosphère gazeuse inerte d'azote ou d'argon.⁶ Néanmoins, quelques publications récentes rapportent certains couplages capables d'être effectués sous une atmosphère d'air.^{6a} Le temps de réaction des couplages impliquant le cuivre nécessaire pour achever la conversion totale du produit de départ en utilisant le chauffage conventionnel est de l'ordre de 12 à 24 h et dans certains cas de 48h.^{6a,32} En revanche, quelques techniques développées avec l'aide d'un four à micro-ondes, démontrent que le temps de réaction peut être notablement réduit en utilisant cette technique de chauffage.³² Étant donné que notre laboratoire n'est pas équipé d'un four à micro-ondes, nous avons établi comme temps de réaction raisonnable, la limite de 24h. Au delà de cette valeur, nous pensons que l'applicabilité de cette technique, par exemple, dans le domaine industriel, devient moins intéressante du point de vue opératoire et aussi économique. À la vue de ces observations, nous avons décidé d'effectuer nos réactions de couplage catalysé par le cuivre en travaillant sous atmosphère d'azote en tube fermé, pendant 24h, sauf dans les cas particuliers.

Chapitre IV - Préparation de β -halovinylénamides

4.1 Conditions réactionnelles

Afin de mener à terme la séquence rétrosynthétique illustrée dans le schéma 6, il est nécessaire de développer une méthode de préparation de β -halovinylénamides **97** via un couplage entre un amide **96** et un diahaloéthylène **24** (schéma 21).

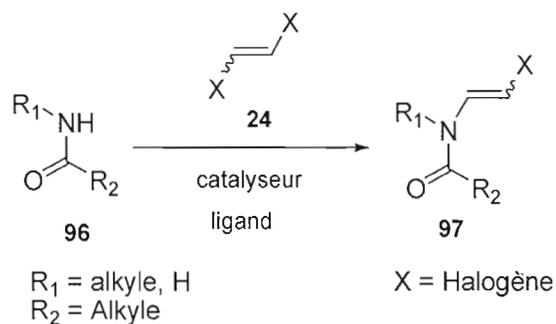


Schéma 21. Préparation de β -halovinylénamides **97**.

Quelques méthodologies de couplage impliquant les amides et les haloéthylènes ou des dérivés haloaromatiques sont rapportées dans la littérature.^{6b,33} Toutefois, ce même genre de couplage comportant des dihaloéthylènes n'a pas été étudié.

À première vue, le principal problème de cette approche consistera à éviter une double substitution d'halogène sur le dihaloéthylène **24** (schéma 22).

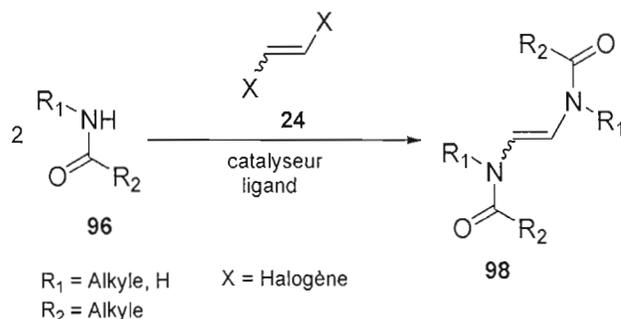


Schéma 22. Double substitution d'halogène sur le dihaloéthylène **24**.

Le groupe de Buchwald^{6b} a mis au point une technique de préparation de vinylénamides, en utilisant le CuI comme catalyseur (schéma 23). Leurs travaux d'optimisation, ont permis de conclure que la N, N'- diméthyléthylènediamine (DMDEA) **100** est le ligand plus performant pour ce genre de couplage. Comme solvants de réaction, les auteurs indiquent que les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le toluène, le THF ou le dioxane. Ma et coll.³⁴ ont rapporté aussi de bons résultats en utilisant le monochlorhydrate de diméthylglycine **101** comme ligand.

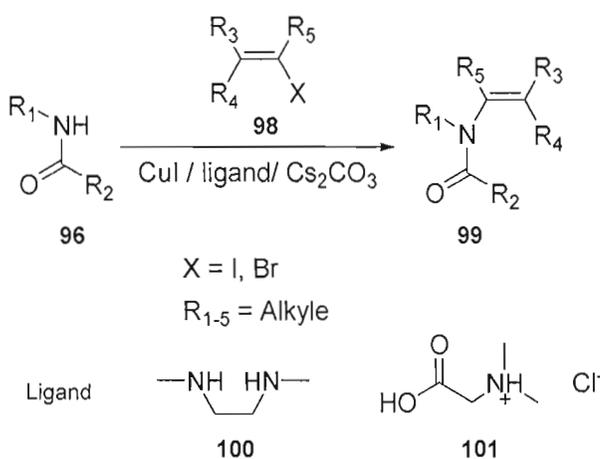
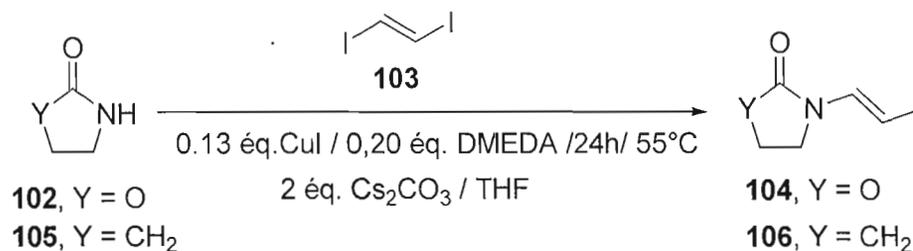


Schéma 23. Préparation de vinylénamides **99**.

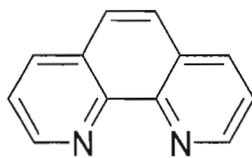
Afin de déprotoner l'azote du groupement amide et ainsi former l'amidure qui agira comme nucléophile, la présence d'une base est nécessaire. Notons que les deux protocoles mentionnés utilisent du Cs_2CO_3 comme base. Nous avons conçu nos premiers essais en utilisant ce dernier ainsi que le DMEDA comme ligand. Les produits de départ choisis pour effectuer les premiers tests sont l'oxazolidine-2-one **102** et le (E)-1,2-diiodoéthène **103** préparé selon le protocole développé par Wright et Lowe-Ma³⁵ (tableau 5). Nous avons opté pour l'utilisation d'un excès stoechiométrique de 20% en composé **103** afin de réduire la probabilité d'une double substitution sur le dihaloéthylène. Le rendement du produit **104** obtenu fut encourageant. Nous avons isolé un seul stéréoisomère (E) **104** avec un rendement de 91%. Ayant en main ce résultat, nous nous sommes demandés quel serait l'impact de la magnitude de l'excès de (E)-1,2-diiodoéthène **103** sur le rendement. Les résultats sont compilés au tableau 5. Le rendement augmente légèrement en utilisant plus d'équivalents de **103** (entrées 1 à 3). Toutefois, aucun produit de disubstitution n'a été détecté, même en appliquant un excès de 20% en **103** (entrée 1). Notons qu'une diminution significative du rendement réactionnel se produit en travaillant sous atmosphère d'air comparativement à la réaction effectuée sous atmosphère d'azote (entrée 4). En remplaçant le substrat **102** par la pyrrolidine-2-one **105**, nous avons observé la formation d'un seul stéréoisomère (E) **106** avec un rendement de produit isolé de 72%.

Tableau 5. Couplage catalysé par le CuI entre l'oxazolidine-2-one **102** ou la pyrrolidine-2-one **105** avec le (E)-1,2- diiodoéthène **103**.



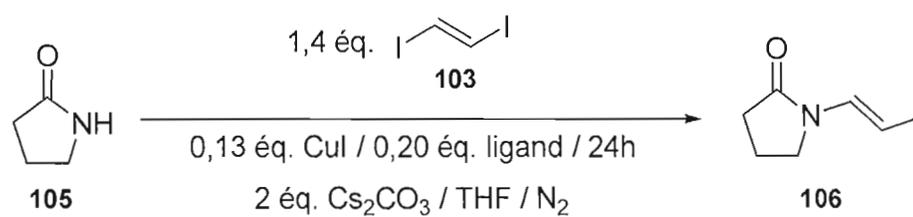
Entrée	Y	Substrat	Atmosphère	1,2-diiodoéthène		Produit	Rend. (%)
				103	éq.		
1	O	102	azote	1,2	104	91	
2	O	102	azote	1,4	104	94	
3	O	102	azote	1,6	104	98	
4	O	102	air	1,4	104	84	
5	CH ₂	105	azote	1,4	106	72	

Nous avons réalisé des essais pour évaluer l'effet de l'emploi de différents ligands du cuivre sur le rendement. Les résultats obtenus à partir de cette série expérimentale, en utilisant la pyrrolidine-2-one **105**, sont présentés dans le tableau 6. Nous avons conçu cette série d'essais en utilisant les ligands mentionnés plus haut (**100** et **101**) et la 1,10-phénantroline **107**. Celle-ci a été appliquée aussi avec succès à des réactions de couplage catalysé par le cuivre et constitue un ligand qui présente, différemment des autres, une structure spatiale plus rigide³⁶ (figure 5).

**107****Figure 5.** 1,10-phénanthroline.

Aussi nous avons voulu savoir, si en faisant un prémélange du ligand et du CuI, nous serions capables de favoriser la formation du complexe de cuivre et ainsi améliorer le rendement de la réaction. Nous avons nommé méthode *a*, celle où nous effectuons un prémélange (avant tout ajout d'autres composants de la réaction) de CuI et du ligand. Au contraire, dans la méthode *b*, le prémélange n'a pas été réalisé (entrée 2). Finalement, nous avons opté pour la méthode *a* (entrée 3) puisque que le rendement obtenu a été légèrement supérieur (75% vs 72% pour la méthode *a*). D'après les résultats du tableau 6, nous pouvons constater que la réaction s'effectue quand même en absence de ligand (entrée 1). Toutefois, après 24h, la réaction reste incomplète car une grande partie de la lactame de départ **105** n'a pas réagi. Nous avons donc pu constater que la complexation du cuivre par le ligand accélère la réaction de manière significative. Le choix du ligand (**100**, **101** ou **107**) ne semble pas critique. Le monochlorhydrate de diméthylglycine **101** a fourni un rendement de 74%, à peine inférieur à celui obtenu avec le DMDEA **100** de 75% (entrées 3 et 4). La 1,10-phénanthroline **107** est moins efficace (entrée 5). Cependant, il est possible d'améliorer le rendement obtenu avec celle-ci, en travaillant à plus haute température. Pour ce faire, nous avons effectué la réaction dans le toluène qui possède un point d'ébullition supérieur à celui du THF (entrée 6).

Tableau 6. Couplage catalysé par le CuI entre le (E)-1,2- diiodoéthène **103** et la pyrrolidine-2-one **105**.



Entrée	Ligand	Solvant	Temp. (°C)	Méthode ^a	Rend (%) 106
1	-	THF	55	-	40
2	100	THF	55	<i>b</i>	72
3	100	THF	55	<i>a</i>	75
4	101	THF	55	<i>a</i>	74
5	107	THF	55	<i>a</i>	66
6	107	toluène	80	<i>a</i>	71

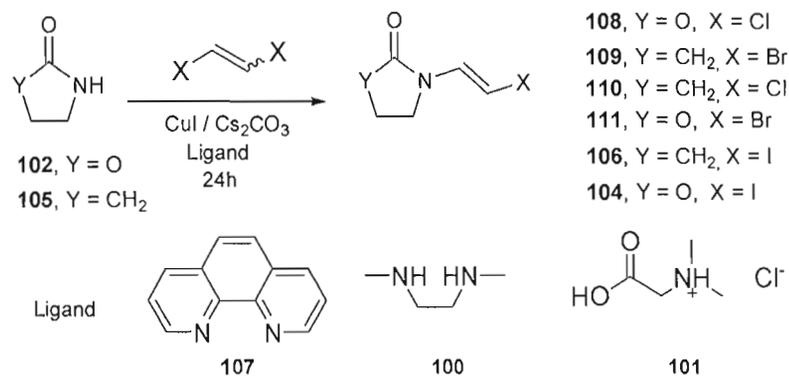
^a La méthode *a* consiste à effectuer un prémélange de CuI et ligand, contrairement à la méthode *b* dont ledit prémélange n'a pas été effectué.

4.2 Les substrats

Nous avons vu dans la section précédente que la réaction fonctionne en utilisant le (E)-diiodoéthène **103**. Nous avons aussi envisagé la possibilité d'utiliser d'autres dihaloéthylènes. Les (E)-dichloroéthylène et aussi un mélange des isomères (E/Z = 2 : 1) de dibromoéthylènes sont des produits commercialement accessibles. Au contraire, les diiodoéthylènes ne sont pas disponibles. Nous avons préparé le (E)-diiodoéthène **103**, en utilisant l'acétylène et l'iode comme produits de départ.³⁵ On a été capable d'isoler **103**, libre de l'isomère (Z), soit par chromatographie éclair, soit par recristallisation. Nous avons constaté l'absence de l'isomère (Z) du diiodoéthène par RMN ¹H et CPG-SMBR. Par contre, les préparations rapportées dans la littérature, dudit isomère (Z), conduisent toujours à un mélange (E/Z) des deux isomères.³⁷

Le tableau 7, compile les résultats obtenus avec les différents dihaloéthylènes mentionnés, et le seul conduisant aux produits désirés est le (E)-diiodoéthène **103**. Les réactions effectuées en utilisant le mélange de stéréoisomères du dibromoéthylène produisent une très basse conversion de produit de départ et seulement des produits non-désirés sont observés. L'absence de conversion obtenue avec le dichloroéthylène n'est pas étonnante puisque les dérivés chlorés impliqués dans les réactions de couplage rapportées dans la littérature produisent des résultats similaires. En effet, il est bien connu que les composés chlorovinyles sont moins réactifs que les autres haloéthylènes.³⁸

Tableau 7. Couplage catalysé par le CuI entre les (E)-1,2- dihaloéthylènes et des amides.



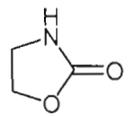
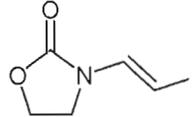
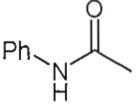
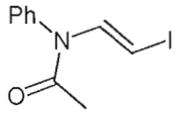
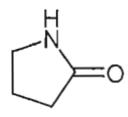
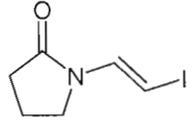
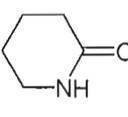
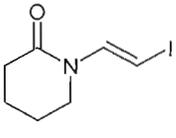
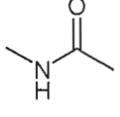
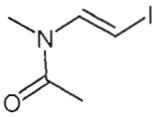
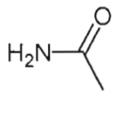
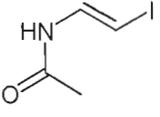
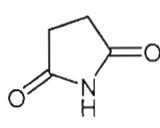
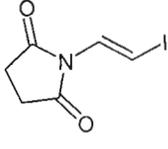
Entrée	Substrat	Haloéthylène	Ligand	Solvant	Temp. (°C)	Produit	Rend. (%)
1			100	THF	55	104	94
2			100	THF	55	111	0
3			100	THF	55	108	0
4			100	toluène	80	111	0
5			100	THF	55	106	75
6			100	THF	55	109	0
7			100	THF	55	110	0
8			100	toluène	80	109	0
9			107	toluène	110	109	0
10			101	1,4-dioxane	80	109	0

^a Le dibromohaloéthylène (X = Br), est un mélange des stéréoisomères (E/Z = 2 : 1).

Afin de connaître le comportement de différents amides, nous les avons soumis à nos meilleures conditions réactionnelles, correspondant à l'entrée 1 du tableau 7, en utilisant le (E)-diiodoéthène **103** (tableau 8). Les expériences réalisées avec différents produits de départ démontrent que l'efficacité de notre technique est fortement dépendante des substrats utilisés. À première vue, il semble que les effets stériques jouent un rôle moins important que les effets électroniques. Dans la série des composés azotés, compilée dans le tableau 8, le N-phénylacétamide **112** donne le produit de couplage, alors que le méthylacétamide **116** ou l'acétamide **118**, beaucoup moins encombrés, ne donnent pas les produits désirés (entrées 2, 5 et 6 au tableau 6). Les β -iodoénamides du tableau 8 sont des composés solides et stables pendant au moins un mois à 5°C.

Notons que la formation des produits disubstitués **98** (schéma 22) n'est pas observée lors de ces réactions et ne constitue donc pas un inconvénient pour cette technique. Il est important de remarquer qu'un contrôle rigoureux est nécessaire afin d'exclure l'eau des réactifs et des solvants. Lorsque cette condition n'est pas remplie, la présence d'eau conduit à la formation de produits de type N-vinylamide, tel **122** (schéma 24). Dans ces cas, on obtient une diminution significative du rendement en produit désiré. La présence d'eau contenue dans l'air pourrait constituer aussi un facteur important expliquant le plus faible rendement obtenu (84%) lorsque la réaction s'effectue en présence d'air en rapport à celui obtenu sous atmosphère d'azote (94%) (entrées 2 et 4 au tableau 5). Lors de la réaction entre le (E)-diiodoéthène **103** et la 2-pyrrolidine-2-one **105**, en présence d'eau provenant de l'utilisation de solvants non anhydres, nous avons détecté invariablement la 1-vinylpyrrolidin-2-one **122**. Ce résultat ne nous semble pas surprenant sachant que le Cu (I) est utilisé en chimie organique comme agent réducteur pour effectuer certaines déshalogénations réductrices en milieu aqueux.^{39,40}

Tableau 8. Couplage entre des amides, lactames, et le succinimide avec le (E)-diiodoéthène
103.^{a,b,c}

Entrée	Amide	Produit	Rend. (%)
1	 102	 104	94
2	 112	 113	90
3	 105	 106	75
4	 114	 115	61
5	 116	 117	0
6	 118	 119	0
7	 120	 121	0

^a Toutes les réactions ont été effectuées durant 24h à 55°C, sous atmosphère d'azote, en utilisant 1,4 éq de (E)-1,2-diiodoéthène.

^b Conc. des lactames : 0,8 mol / L.

^c Additifs utilisés : 2éq. de Cs₂CO₃, 13% molaire de CuI, 20% molaire de DMEDA.

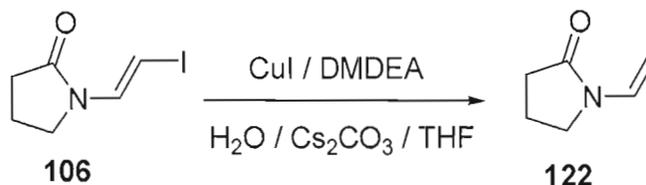


Schéma 24. Formation de la 1-vinylpyrrolidin-2-one **122**.

4.3 Conclusions et travaux futurs

Nous avons développée une méthode hautement stéréosélective de préparation de β -iodoénamides. La combinaison de deux facteurs est l'origine de cette réussite. La technique de préparation du (E)-diiodoéthène, laquelle permet de l'isoler libre de l'isomère (Z) et la conservation de la configuration spatiale du (E)-diiodoéthène lors du couplage de celui-ci avec les amides. Cette stratégie nous a permis d'isoler efficacement des β -iodoénamides libres des stéréoisomères (Z).

L'utilisation d'un seul stéréoisomère de β -iodoénamides **126** lors d'un deuxième couplage est essentielle afin de transférer cette configuration vinylique aux β -allyloxyénamides (**123** et **128**, schéma 25). Le réarrangement de Claisen de ces dernières conduira ultimement à la formation stéréosélective des composés carbonylés γ , δ -insaturés **124** et **129**.

Nous verrons en détail dans le chapitre VI qu'en effectuant le réarrangement de Claisen d'un β -allyloxyénamide stéréochimiquement pur possédant une configuration (E, Z) **128**, nous serions en mesure de favoriser la formation du stéréoisomère syn **129** (schéma 25). À partir d'un β -allyloxyénamide comportant une configuration (E, E) **123**, on favoriserait la formation du stéréoisomère anti **124**. Le stérocontrôle lors de cette transposition peut être effectué en modifiant la

conformation E/Z du fragment allylique. Cela dépendra de la conformation choisie des alcools allyliques (**125** ou **127**) de départ lors de la deuxième réaction de couplage.

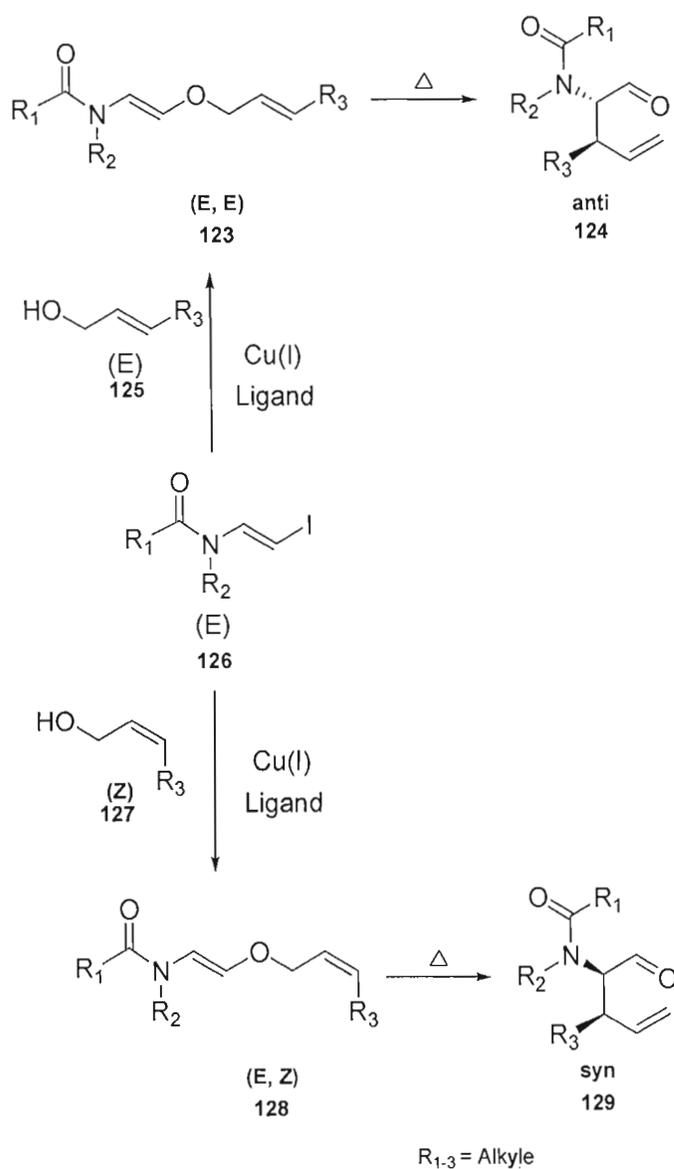


Schéma 25. Le réarrangement de Claisen des β -allyloxyamides.

Chapitre V - Préparation de β -allyloxyénamides

5.1 Conditions réactionnelles pour le couplage de l'alcool allylique et les amides

La deuxième étape constituant la séquence rétrosynthétique illustrée dans le schéma 6 implique le développement d'une méthodologie de couplage catalysé par le cuivre qui permet la formation de β -allyloxyénamides **130** (schéma 26). Ceux-ci seront formés à partir des β -iodovinylénamides **97**, dont la préparation a été décrite dans le chapitre IV, et des alcools allyliques **17**.

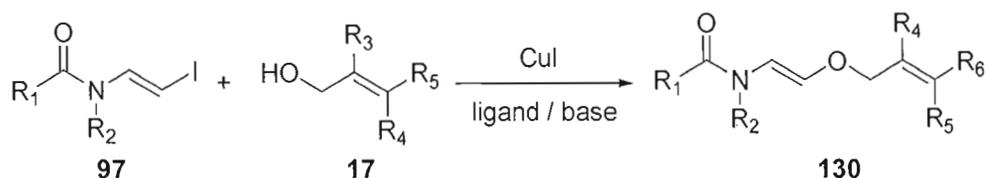


Schéma 26. Synthèse de β -allyloxyénamides **130** par couplage catalysé par le cuivre.

En 2003 le groupe de Buchwald^{6a} a rapporté une méthodologie comportant le couplage catalysé par le cuivre entre les alcools **131** et les halovinyléthers **15** qui conduit à la préparation de vinyléthers (R_1 = alkyle) ou vinyléthers allyliques **132** (R_1 = allyle) (schéma 27). Parmi les différents ligands essayés, la 3, 4, 7, 8-tetraméthyl-1,10-phénantroline **133** semble la plus efficace. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 55 à 77%.

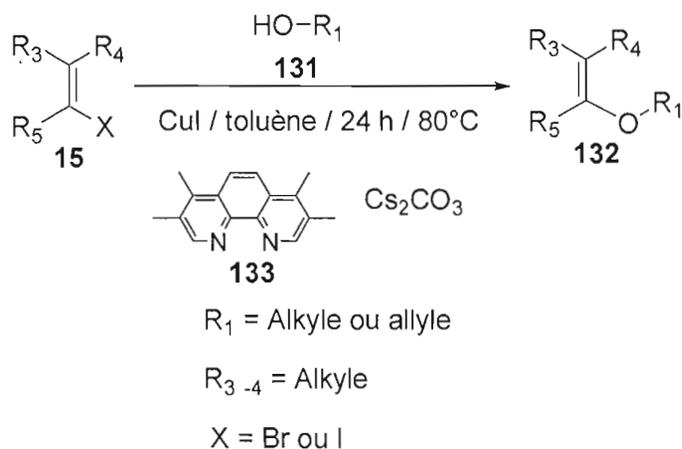


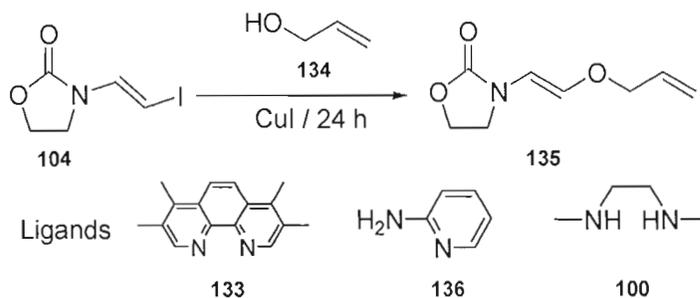
Schéma 27. Couplage catalysé par le cuivre entre les alcools **131** et les halovinyléthers **15**.^{6a}

Nous avons reproduit ces mêmes conditions réactionnelles, en utilisant comme substrats la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one **104** et l'alcool allylique **134**. Nous avons obtenu un rendement inférieur à 1% du produit de couplage **135** (entrée 1 au tableau 9). Le stéréoisomère (E) **135**, obtenu et caractérisé, conserve la configuration (E) du β -iodoénamide de départ **104**. Le tableau 9 (entrées 2 à 6) compile les expériences réalisées en modifiant le solvant. D'abord, nous avons tenté de favoriser la réaction entre les substrats, en utilisant l'alcool allylique **134** comme solvant, en place du toluène. Malheureusement, aucune formation de produit n'a été observée (entrée 2). Par la suite, nous avons soumis les produits de départ aux conditions réactionnelles décrites dans le chapitre IV, c'est-à-dire celles résultant de l'optimisation du couplage entre les amides et le (E)-diiodoéthène **103** (entrée 3). Le résultat obtenu est similaire à celui de l'entrée 1.

Compte tenu des mauvais résultats obtenus, nous avons appliqué d'autres méthodes présentes dans la littérature où l'alcoolate est formé dans une étape préalable à celle du couplage (entrées 4, 5, et 6). Nous avons utilisé le KH comme base afin de préparer l'alcoolate correspondant à l'alcool allylique **134**. Le groupe de Casalnuovo^{26a} a effectué de nombreux tests afin d'optimiser le couplage d'Ullman. Ce qui ressort de leur étude, c'est que les conditions réactionnelles optimales pour ce couplage comportent l'emploi de la 2-aminopyridine **136** comme ligand et le diméthoxyéthane (DME) comme solvant. Nous avons appliqué lesdites conditions réactionnelles à nos substrats, sans succès (entrée 4). Nous avons aussi essayé deux autres protocoles expérimentaux dans lesquels la réaction s'effectue en absence de ligand. D'abord, nous avons utilisé les conditions réactionnelles de Keegstra.³⁸ Ce protocole en utilisant la NMP comme solvant a été développé pour effectuer le couplage entre l'alcool méthylique et les haloéthylènes. Toutefois, en utilisant les substrats **104** et **134**, on n'a pas observé la formation du produit **135** désiré (entrée 5). Nous avons aussi effectué un autre test en nous basant sur la technique de Bacon et Rennison⁴¹ où la collidine est utilisée comme solvant lors du couplage des alcools aliphatiques avec des composés haloaromatiques. En utilisant nos substrats **104** et **134**, cette technique conduit aussi à 0% de rendement (entrée 6). L'ensemble des mauvais résultats obtenus démontre que les substrats que nous utilisons **104** et **134**, présentent des particularités, jusqu'au ici pas bien comprises, comparativement aux substrats traditionnels impliqués dans le couplage d'Ullman (voir chapitre III).

Rappelons qu'en utilisant le toluène et le THF comme solvant, nous avons observé la formation du produit désiré en faible rendement (entrées 1 et 3). Ceci constitue toutefois un léger avantage par rapport aux autres méthodologies, où aucune trace de formation de produit n'a été détectée. Cela nous a incité à essayer différentes variantes comportant l'emploi du toluène et du THF comme solvant de réaction.

Tableau 9. Couplage catalysé par le cuivre entre l'alcool allylique **134** et la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidin-2-one **104**.



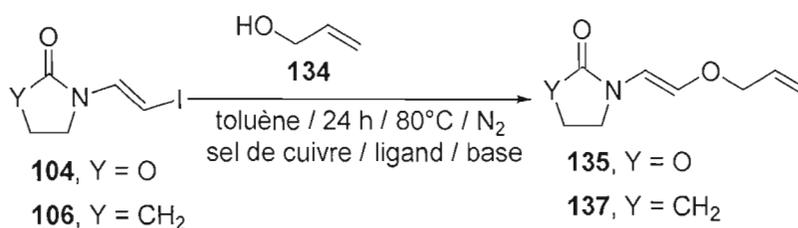
Entrée	Ligand	Base	Solvant	Résultats
1	133	Cs_2CO_3	toluène	traces de 135
2	133	Cs_2CO_3	alcool allylique ^a	Rend. 0%
3	100	Cs_2CO_3	THF	traces de 135
4	136	KH	DME	Rend. 0%
5	-	KH	NMP	Rend. 0%
6	-	KH	collidine	Rend. 0%

^a L'alcool allylique fut utilisé comme solvant. Cela correspond à l'utilisation de 7 éq. d'alcool allylique.

Le tableau 10 compile une série de tests réalisés dans le toluène dont les résultats sont encore similaires à ceux compilés dans le tableau 9. Nous avons essayé différentes variantes. Nous avons d'abord testé l'emploi de DMEDA **100** comme ligand, cette fois-ci dans le toluène (entrée 1). L'emploi d'un sel de cuivre différent du CuI fut testé. Nous avons opté pour le CuSO_4 . Ce dernier a été déjà testé dans certaines réactions de couplage et il s'est avéré efficace dans certains cas.⁴² Malheureusement pour nous, ça n'a pas amélioré les résultats (entrée 2). L'emploi de KH comme base fut aussi un échec (entrée 3). L'utilisation de la 1-((E)-2-

iodovinyl)pyrrolidine-2-one **106** comme substrat amidé, plutôt que **104**, conduit aussi à 0% de rendement (entrée 4).

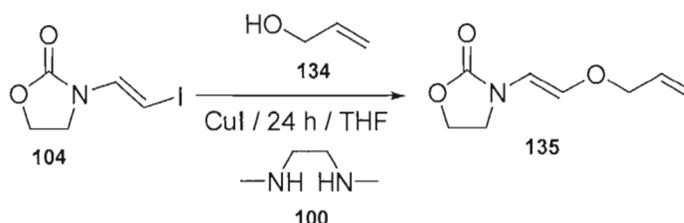
Tableau 10 Couplage catalysé par le cuivre effectué dans le toluène, entre les β -iodoénamides (**104** et **106**) et l'alcool allylique **134**.



Entrée	Y	Ligand	Sel de cuivre	Base	Rend.(%)
1	O	100	CuI	Cs ₂ CO ₃	0
2	O	133	CuSO ₄	Cs ₂ CO ₃	0
3	O	133	CuI	KH	0
4	CH ₂	133	CuI	Cs ₂ CO ₃	0

Nous avons choisi la combinaison THF comme solvant et DMEDA **100** comme ligand, afin d'examiner l'effet de la température et de l'utilisation de KH (tableau 11). À 50°C ou 65°C, seules des traces de produit désiré **135** furent obtenus (entrées 1, 2 et 4). À la température de la pièce, les rendements obtenus sont de 0% (entrée 3).

Tableau 11 Couplage catalysé par le cuivre dans le THF, entre l'alcool allylique **134** et la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one **104** en utilisant le DMEDA **100**, comme ligand.



Entrée	Base	Temp. (°C)	Résultats
1	Cs ₂ CO ₃	65	traces du produit 135
2	Cs ₂ CO ₃	50	traces du produit 135
3	Cs ₂ CO ₃	25	Rend. 0%
4	KH	50	traces du produit 135

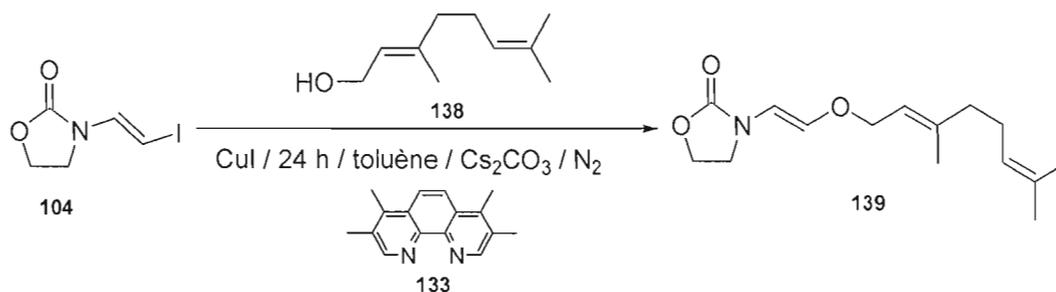
Nous avons mentionné précédemment l'obtention du produit **135** avec un rendement inférieur à 1% en utilisant le ligand **133**, le Cs₂CO₃ comme base et le toluène comme solvant (entrée 1 au tableau 9). Rappelons qu'on a aussi essayé, toutefois sans succès, ledit ligand dans le toluène avec KH comme base (entrée 3 au tableau 10). Nous avons tenté de combiner l'utilisation de **133** avec le KH comme base et le THF comme solvant. Cette fois-ci, on a obtenu un rendement de produit isolé de 16%. Cependant, la réaction manque de reproductibilité. En effectuant la même procédure à plusieurs reprises, nous avons obtenu de rendements allant de 16% à 47%. Dans le but de résoudre ce problème, nous avons tenté différents modes opératoires, par exemple, des changements dans l'ordre d'ajout de réactifs, ainsi que l'application de différents rapports molaires et températures. Nous avons aussi testé un autre substrat amidé, **106**, et l'emploi d'une autre base, le t-BuOK, en place

du KH. Toutefois, aucune des nombreuses variantes essayées n'a pourvu une reproductibilité satisfaisante, ni un rendement supérieur.

5.2. Conditions réactionnelles en utilisant le géraniol comme alcool de départ

Malgré les résultats peu encourageants décrits dans la section précédente obtenus en utilisant l'alcool allylique **134**, nous avons tout même essayé un autre alcool allylique comme substrat. Premièrement, on a réessayé les conditions réactionnelles déjà testées avec l'alcool **134**, en utilisant la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one **104**, le ligand **133**, le Cs_2CO_3 comme base, et le toluène comme solvant, mais cette fois-ci, avec le géraniol **138** (tableau 12). On a effectué la réaction à trois températures différentes. En travaillant à 55°C et à 75°C, le rendement en produit obtenu est inférieur à 1% (entrées 1et 3). En effectuant la réaction à 55°C la conversion de produit de départ **104** a été très basse. Lorsque la réaction a été effectuée à 75°C, nous avons obtenu majoritairement des produits secondaires (entrée 3). Cependant, nous avons identifié un seul produit de couplage **139**, qui conserve la configuration spatiale des substrats de départ. En revanche, travailler à 65°C nous a permis d'obtenir le même produit **139** avec un rendement encore peu satisfaisant de 28% après purification sur silice (entrée 2).

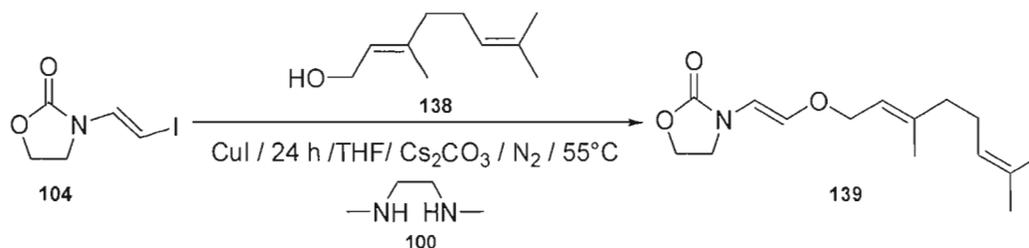
Tableau 12. Couplage catalysé par le cuivre entre la 3-((E)-2-iodovinyle)oxazolidine-2-one **104** et le géraniol **138** dans le toluène en utilisant la 3, 4, 7, 8-tetraméthyl-1,10-phénantroline **133** comme ligand.



Entrée	Temp. (°C)	Résultat
1	55	traces de 139
2	65	Rend. 28%
3	75	traces de 139

Par la suite, nous avons testé le DMEDA **100** comme ligand (tableau 13). Sur la base des résultats décrits dans la section 5.1 (tableau 10 et 11), nous pensons que le THF devrait être légèrement plus efficace que le toluène lors de l'utilisation dudit ligand. D'abord, nous avons tenté d'effectuer la réaction à 60°C. Toutefois, on a eu des problèmes de fuites de solvant. Nous avons donc opté pour réaliser ces expériences à 55°C. Le rendement obtenu du produit **139** a été de 32% (entrée 1). Dans le but d'améliorer ce résultat, mais en travaillant toujours à 55°C, nous avons pensé favoriser la formation de l'alcoolate en augmentant de 0.5 éq. la quantité de Cs₂CO₃ (entrée 2). Nous avons ainsi constaté une amélioration significative du rendement (53%) en produit **139**. En deçà de 2.5 éq. de Cs₂CO₃ et après de 24h de réaction, la conversion totale de **104** n'est pas achevée (entrée 3).

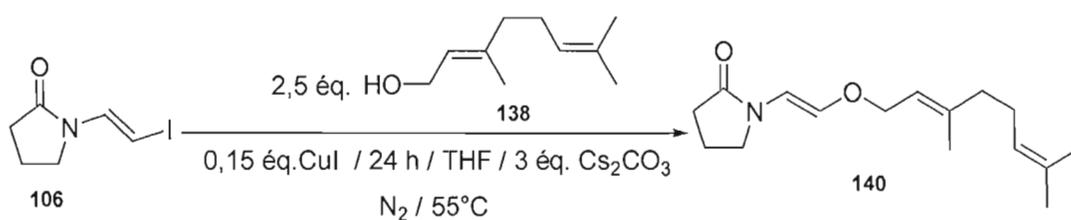
Tableau 13. Couplage catalysé par le cuivre entre la 3-((E)-2-iodovinyle)oxazolidine-2-one **104** et le géraniol **138** dans le THF en utilisant la le DMEDA **100** comme ligand.



Entrée	éq. de Cs ₂ CO ₃	Résultat
1	2,5	Rend. 32%
2	3,0	Rend. 53%
3	2,0	conversion de 104 pas complétée

En nous basant sur les résultats que nous venons de décrire, nous avons poursuivi nos études en utilisant 3 éq. de Cs₂CO₃ mais cette fois-ci en modifiant le ligand. Nous avons étudié la performance des trois ligands dans le THF en utilisant la 1-((E)-2-iodovinyl)pyrrolidine-2-one **106** comme substrat modèle (schéma 28). Nous avons opté pour : i) la 3, 4, 7, 8-tetraméthyl-1,10-phénantroline **133** utilisé par Buckwald^{6a} lors du couplage des haloéthylènes avec des alcools, ii) le monochlorhydrate de diméthylglycine **101** utilisé avec succès par le group de Xie⁴³ afin d'effectuer le couplage des phénols avec des haloéthylènes et iii) la DMEDA **100**. Le rendement que nous avons obtenu en utilisant **133** a été de 45%, alors qu'avec le ligand **101**, on a obtenu le plus bas rendement (17%). Le rendement le plus élevé de la série (84%) a été obtenu avec l'emploi de DMEDA **100**.

Nous avons constaté aussi que, sous les conditions réactionnelles indiquées dans le schéma 28 mais en absence de ligand, la réaction ne se produit pas. La présence de celui-ci est donc essentielle pour ce genre de couplage, au moins dans les conditions réactionnelles étudiées.



ligands (0,4 éq.)	Rend.
 133	45%
 100	84%
 101 Cl ⁻	17%
sans ligand	0%

Schéma 28. Effet du ligand lors du couplage entre la 1-((E)-2-iodovinyl)pyrrolidine-2-one **106** et le géraniol **138**.

5.3. Produits de couplage entre les alcools et les β -iodoénamides

Dans le but d'étudier la généralité de la méthode mise au point dans la section précédente (meilleurs résultats, schéma 28), nous avons d'abord fait varier le β -iodoénamide de départ puis l'alcool allylique (tableau 14). Les entrées 1 à 4 du tableau 14 représentent les réactions effectuées avec le géraniol **138** et quatre structures différentes de β -iodoénamides. Le rendement obtenu est très bon avec la 1-((E)-2-iodovinyl)pyrrolidine-2-one **106**, (84%, entrée 1) mais significativement inférieur en utilisant la 3-((E)-2-iodovinyl)oxazolidine-2-one **104** (53%, entrée 2) et la 1-((E)-2-iodovinyl)pipéridine-2-one **115** (51%, entrée 3). Avec le N-((E)-2-iodovinyl)-N-phénylacétamide **113**, le produit majoritaire obtenu n'est pas le β -allyloxyénamide désiré **142**, mais l'acétate de géraniol **153** (entrée 4). Notons aussi que dans ce cas, d'autres produits secondaires ont été détectés (toutefois, pas identifiés). Afin d'expliquer la formation de l'acétate de géraniol **153**, nous avons postulé une attaque nucléophile de l'alcoolate **151** sur le carbonyle du N-((E)-2-iodovinyl)-N-phénylacétamide **113** tel que nous le représentons dans le schéma 29. Le fragment partant, constitué par l'amidure **154**, pourrait capter un proton de l'alcool, puis former la β -iodovinylamine **155** et ainsi régénérer l'alcoolate nucléophile **151**. Il est aussi pertinent de se demander, pourquoi ce mécanisme serait moins favorisé dans le cas des β -iodoénamides cycliques (**106**, **104**, **115**; dans ces cas, l'acétate de géraniol n'est pas observé). Nous pensons que le groupement phényle de **113** conférerait une stabilité accrue à l'amidure **154**, car la charge négative portée par **154** est en mesure de se délocaliser par résonance sur le groupement aromatique, alors que cela est impossible dans les β -iodoénamides cycliques (**106**, **104** et **115**), tous exempts de groupe aromatique. L'amidure **154** devrait donc être un meilleur nucléofuge par rapport aux autres où la délocalisation par résonance ne peut pas se produire. Afin de valider cette hypothèse, il serait pertinent d'effectuer la réaction en utilisant un β -iodoénamide possédant une structure analogue à **113** mais portant un groupement méthyle en place du groupement phényle. De plus, en se basant sur le mécanisme illustré dans le schéma 29, une quantité catalytique de Cs_2CO_3 serait

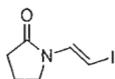
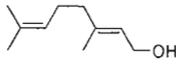
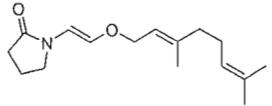
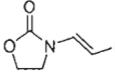
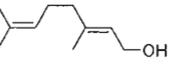
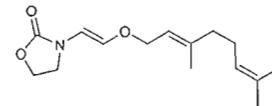
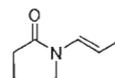
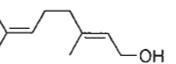
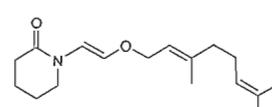
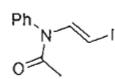
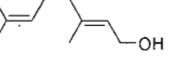
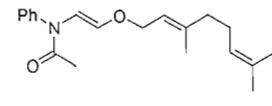
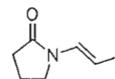
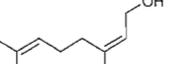
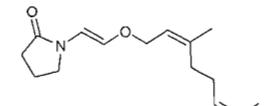
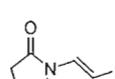
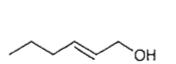
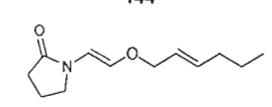
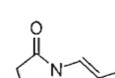
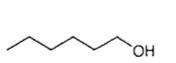
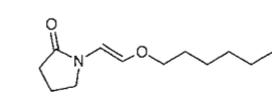
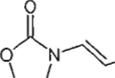
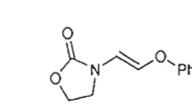
suffisante pour produire cette transformation (puisque le nucléophile **151** est régénéré). La conception d'un essai fondée sur cette observation contribuerait aussi à valider le mécanisme postulé. Le rendement obtenu de 44%, lorsque la réaction est effectuée entre le 1-((E)-2-iodovinyl)pyrrolidine-2-one **106** et le nérol **143**, est significativement inférieur à celui obtenu en partant de son stéréoisomère (E), c'est-à-dire le géraniol **138** (comparer entrées 1 et 5).

Afin d'étudier la possibilité de rendre cette méthode plus générale, nous avons testé sous ces mêmes conditions réactionnelles, un alcool saturé et un alcool aromatique. Pour ce faire, nous avons opté pour l'hexanol **147** et le phénol **149** (entrées 7 et 8). Dans le premier cas, nous avons obtenu un bon rendement de 82%. En utilisant le phénol, nous avons obtenu, après le temps préétabli de réaction (24h), des produits secondaires et le β -iodoénamide de départ **104** non transformé. Ce résultat nous a surpris puisque le couplage d'haloéthylènes avec le phénol a été rapporté par le group de Xie.⁴³ Des travaux seront effectués à l'avenir afin de déterminer la cause du mauvais résultat obtenu avec cet alcool aromatique.

Le rendement de 49%, obtenu à partir du (E)-hex-2-en-1-ol **145** est inférieur à celui obtenu en utilisant l'hexanol **147**, malgré la similitude de leur structure (entrée 6 et 7). Ces résultats et ceux obtenus avec le nérol **143** et le géraniol **138**, lesquels comportent aussi des structures similaires, indiquent que la réaction est remarquablement sensible à des effets stériques et/ou électroniques. Des études plus approfondies devront être réalisées concernant le mécanisme impliqué dans cette réaction avant d'émettre des hypothèses appropriées expliquant les causes des résultats obtenus.

Les β -oxyénamides préparés sont moins stables que les β -iodoénamides. Généralement, après 8h à 48h à 5°C, des impuretés sont détectées par RMN ¹H. En conséquence, il est recommandable de les utiliser pour les étapes de réactions ultérieures dans un délai le plus court possible.

Tableau 14. Couplage croisé entre les alcools et des β -iodoénamides, en utilisant le DMEDA **100** comme ligand.^a

Entrée	β -iodoénamide	Alcool allylique	Produit désiré	Résultat
1	 106	 138	 140	Rend. ^b 84%
2	 104	 138	 139	Rend. ^b 53%
3	 115	 138	 141	Rend. ^c 51%
4	 113	 138	 142	L'acetate de géranol est le produit majoritaire
5	 106	 143	 144	Rend. ^b 44%
6	 106	 145	 146	Rend. ^b 49%
7	 106	 147	 148	Rend. ^b 82%
8	 104	PhOH 149	 150	Nombreux produits secondaires et produit de départ

^a Conditions réactionnelles : 0,15 éq. de CuI, 3 éq. de Cs₂CO₃, 0,4 éq. de DMEDA, 2,5 éq d'alcool dans le THF (0,9 mL / mmol de β -iodoénamide), 24h à 55°C, sous atmosphère de N₂.

^b Rendement de produit isolé.

^c Le produit **141** n'a pas été isolé pur à cause de son instabilité. Le rendement a été déterminé par RMN ¹H à partir du produit brut de réaction (voir partie expérimentale).

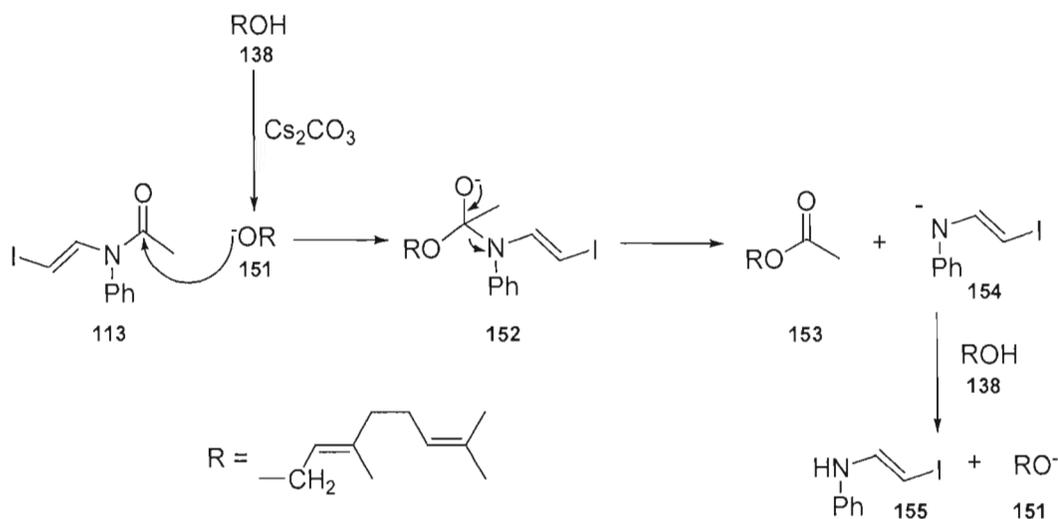


Schéma 29. Attaque nucléophile de l'alkoolate **151** sur le carbonyle du N-((E)-2-iodovinyl)-N-phenylacetamide **113**.

L'ensemble des résultats obtenus nous a mené à chercher une explication plausible à la difficulté éprouvée lors de l'utilisation de l'alcool allylique **134** comme substrat. Nous avons postulé que cet alcool, étant le plus simple et le moins encombré de la série allylique, est particulièrement apte à se lier et à s'insérer dans la sphère de coordination du Cu (I), favorisant ainsi la formation d'un complexe stable. Ceci pourrait bloquer le cycle catalytique conduisant à la synthèse du produit de couplage désiré. Nous n'avons pas entrepris d'expériences visant l'élucidation de cette conjecture, mais nous avons effectué une recherche dans la littérature sur le caractère ligand de l'alcool allylique. Nous avons trouvé un certain nombre de travaux qui rapportent effectivement l'existence de complexes comportant la coordination du cuivre par l'alcool allylique. Par exemple, en 1948, Andrews et Kepner⁴⁴ ont rapporté l'existence d'un complexe métallique formé entre le CuCl et l'alcool allylique. Également, le groupe d'Ogura⁴⁵ a constaté la formation irréversible d'un complexe formé entre l'alcool en question et le Cu (I). Ces travaux sont consistants avec l'énoncé postulé plus haut. Toutefois, des études plus approfondies devront être réalisées pour confirmer cette hypothèse. La caractérisation des

composés de cuivre formés dans le milieu réactionnel pourrait aider à l'élucidation de ce phénomène.

On peut aussi ajouter que l'alcool allylique possède une double liaison C=C et cette dernière est capable de complexer le Cu (I). En effet, il est connu que les électrons π des doubles liaisons C=C sont capables d'interagir avec les orbitales d vacantes portées par les métaux de transition et ainsi conduire à la formation de complexes métalliques.^{22c}

Il est aussi pertinent de s'interroger sur la cause du rendement significativement inférieur obtenu avec le (E)-hex-2-en-1-ol **145** (un alcène disubstitué), comparativement à celui obtenu en utilisant l'alcool saturé **147**. Ce rendement plus faible pourrait être dû à la formation d'un complexe entre le cuivre et l'alcool insaturé **145**. Bien sûr, il est aussi possible d'invoquer d'autres effets, tels des effets stériques ou électroniques. Un questionnement similaire pourrait être appliqué aux différents rendements obtenus en utilisant le nérol **143** (44%) et le géraniol **138** (84%) : est-ce que la configuration spatiale du nérol favorise la formation d'un complexe avec le cuivre, alors que le complexe avec le géraniol serait moins favorisé? La formation de tels complexes pourrait nuire à la catalyse de la réaction. Signalons qu'à plusieurs reprises, après 24h de réaction, en utilisant un excès de l'alcool allylique **134** ou du (E)-hex-2-en-1-ol **145**, la conversion totale de β -iodoénamide n'est pas achevée alors qu'elle est complète avec les alcools **138** et **147**. Cela pourrait constituer un indice du ralentissement de la réaction, dans ces deux cas, en raison de la formation de complexes entre les alcools insaturés et le catalyseur de cuivre.

5.4 Conclusions et travaux futurs

Cette méthodologie doit être encore améliorée. Plusieurs variables n'ont pas encore été optimisées. Des travaux futurs devraient viser à i) élucider le mécanisme de réaction ii) améliorer certains rendements moins élevés, comme ceux obtenus avec le nérol **143** ou le (E)-hex-2-en-1-ol **145**, iii) rendre la méthode plus générale afin de

pouvoir l'appliquer aux alcools aromatiques comme le phénol et iv) étudier l'efficacité d'autres bases et ligands.

Nous avons constaté que cette méthodologie est sensible aux différences structurales des substrats essayés. En effet, certains substrats mènent à des rendements que nous considérons encore peu satisfaisants. Toutefois, elle nous a permis d'avoir accès à plusieurs modèles inédits de ce genre de composés très fonctionnalisés que sont les β -allyoxyénamides avec des rendements allant de 16% à 84%.

Chapitre VI - Le réarrangement de Claisen de β -allyoxyénamides

6.1. La diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen

En raison de nombreuses applications synthétiques d'intérêt académique ou industriel, le réarrangement de Claisen constitue aujourd'hui un outil fondamental pour la formation de liens C-C.¹ Cette transformation a été originellement rapportée par Ludwig Claisen⁴⁶ en 1912 et elle fait partie d'une catégorie plus ample de réactions connue sous le nom de réarrangements sigmatropiques [3,3]. Ce réarrangement permet la conversion d'un allylvinyléther **156** en un composé carbonylé γ , δ -insaturé **157** (schéma 30).⁴⁷

Les états de transition hautement ordonnés, impliqués dans le réarrangement de Claisen, permettent de prévoir une très bonne stéréosélectivité.¹ Plusieurs stratégies ont été développées afin d'atteindre un stéréocontrôle lors de cette transformation. Une de ces approches se base sur la stéréochimie des doubles liaisons allyliques et vinyliques du produit de départ. Celle-ci est connue comme stratégie intraannulaire. Cette dernière permet à la réaction de s'effectuer de façon diastéréosélective. Si une énantiosélection est désirée, d'autres méthodologies utilisant des catalyseurs chiraux, ont été développées.⁴⁸

L'approche intraannulaire est illustrée dans le schéma 30. Le réarrangement des allylvinyléthers **158**, **160**, **161** et **163** s'effectue préférentiellement via un état de transition comportant une conformation chaise afin de minimiser les interactions stériques répulsives. La conformation chaise de l'état de transition détermine que la stéréochimie relative (syn/anti) des stéréocentres vicinaux qu'on vient de créer est contrôlée par la géométrie spatiale des doubles liaisons du produit de départ. Les substrats possédant les configurations (Z, Z) et (E, E) conduisent à la formation de produits anti **159** et les substrats comportant des configurations (E, Z) et (Z, E) génèrent des produits syn **162**.

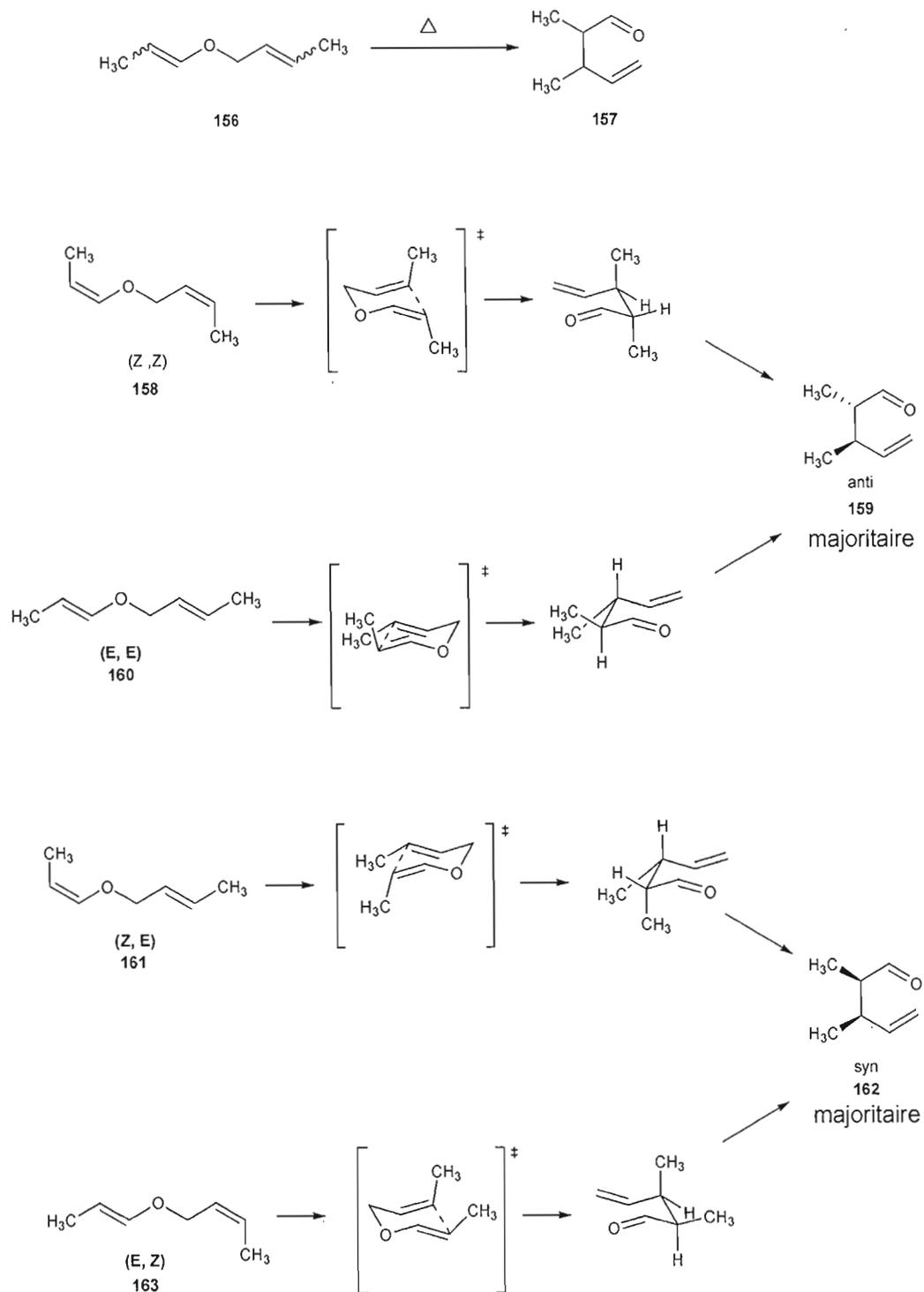


Schéma 30. La diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen.

Afin d'illustrer les concepts expliqués dans le paragraphe précédant, citons comme exemple le travail de Nordmann et Buckwald^{6a} (tableau15). Ils ont préparé des composés carbonylés γ , δ -insaturés via le réarrangement de Claisen d'allylvinyloxy éthers formés via un couplage d'Ullman en effectuant la réaction à 120°C durant 48h, dans l'*o*-xylène et dans un seul ballon («one pot»). L'allylvinyloxy éther **165** formé à partir du (E)-hex-2-en-1-ol **145** comporte une configuration (E, E). Le composé carbonylé **166**, obtenu via le réarrangement de Claisen de **165**, possède (en considérant les substituants pentyle et propyle) une configuration anti. Le composé **169**, possédant une configuration (E, Z), conduit au produit syn **170** (entrées 1 et 2, du tableau15).

Tableau 15 Couplage d'Ullman suivi par le réarrangement de Claisen d'allylvinyloxy éthers, réalisé par Nordmann et Buckwald.^a

entrée	alcool allylique	iodovinyloxy éther	allylvinyloxy éther qu'a subi le réarrangement <i>in situ</i>	produit	dr anti / syn ^b	Rend.(%)
1					92:8	55
2					5:95	68

^a Référence 6a. Conditions réactionnelles : 10% molaire de CuI, 20% molaire de 125, 3.0 éq de Cs₂CO₃, 120°C dans *o*-xylène durant 48h.

^b dr : rapport de stéréoisomères, anti et syn déterminés par RMN ¹H.

On s'attend qu'à partir d'un composé possédant une configuration (E, E) ou (E, Z) correspondant à un β -allyloxyénamide stéréochimiquement pur, grâce à la haute stéréosélectivité des méthodologies de couplage développées dans le présent travail, nous serions en mesure d'obtenir diastéréosélectivement les précurseurs **172** (anti) ou **174** (syn) d'acides aminés. Cette hypothèse est représentée avec les β -allyloxyénamides **171** et **173** comme produits de départ dans le schéma 31.

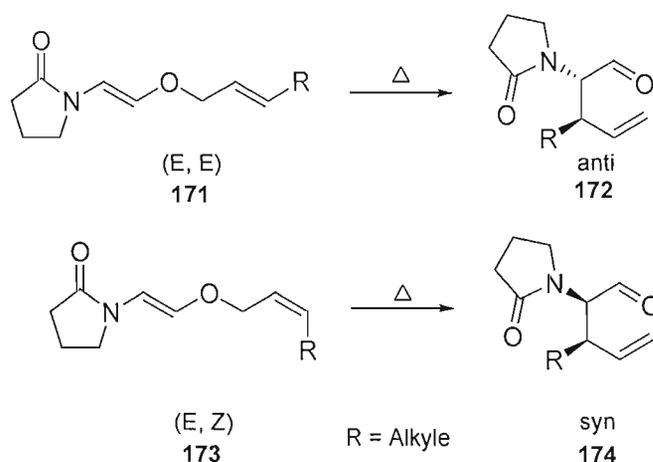


Schéma 31. Formation diastéréosélective de précurseurs (**172**, **174**) d'acides aminés via le réarrangement de Claisen β -allyloxyénamides (**171**, **173**).

Nous avons précédemment mentionné que la stéréochimie relative (syn / anti) dans les stéréocentres vicinaux créés chez les composés **172** et **174**, sera contrôlée par la géométrie relative des doubles liaisons du substrat de départ. Cependant, cela n'est pas suffisant pour garantir l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité. Nordmann et Buckwald,^{6a} dans leur travail cité plus haut, ont observé que les temps et les températures de réaction supérieures à ceux établis par eux comme optimaux (24h, 120°C) conduisent à une diminution significative de la diastéréosélectivité et du rendement réactionnel. Le rapport de stéréoisomères anti et syn (dr) du 2-octyl-3-vinylundécanal (**175** et **176**, figure 6) varie entre 1 :1 à 94 :6 selon les différentes conditions réactionnelles utilisées dans leur travail. La recherche des conditions optimales constitue donc une étape clé afin de tirer profit de la diastéréosélectivité potentielle du réarrangement de Claisen qu'on appliquera aux β -allyloxyénamides.

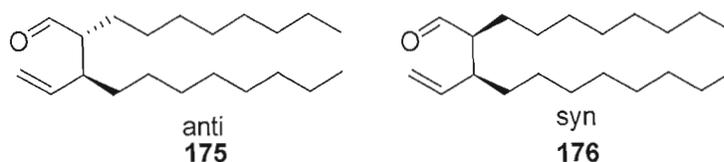


Figure 6. Diastéréoisomères du 2-octyl-3-vinylundecanal

6.2. La formation de composés carbonylés γ , δ -insaturés à partir de β -allyloxyénamides

Lors du couplage des β -iodoénamides et les différents alcools, nous avons effectué des analyses CPG-SMBR des produits obtenus. Nous avons observé la présence de l'ion moléculaire (M^+), dans les spectres de masse correspondants aux β -allyloxyénamides **139**, **140**, **141**, **144** et **148** (schéma 32).

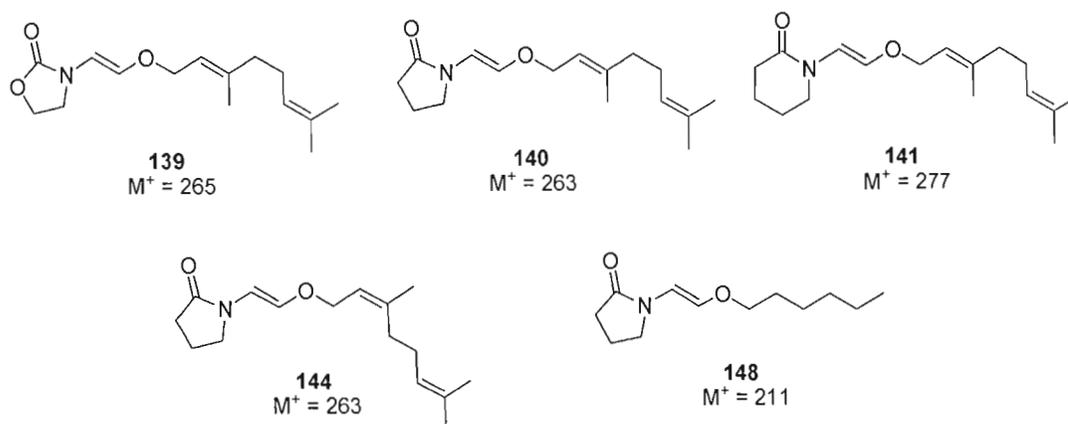


Schéma 32. Structures des β -allyloxyénamides où on observe la présence de l'ion moléculaire (M^+) lors des analyses CPG-SMBR.

Toutefois, dans les spectres de masse des produits **135** et **146** (voir schéma 33) l'ion moléculaire n'est pas présent. On observe plutôt les ions possédant la masse ($M^+ - 29$) et ($M^+ - 28$). Ces ions sont consistants avec le genre de fragmentations souvent subies par les aldéhydes lors de l'analyse par spectrométrie de masse.⁴⁹ Ces analyses suggèrent que les β -allyloxyénamides **135** et **146** ont subi un réarrangement de Claisen qui a conduit à la formation des aldéhydes **177** et **181** (schéma 33). Les produits **135** et **146** ont été analysés par CPG-SMBR immédiatement après avoir été caractérisés par RMN ^1H et RMN ^{13}C . Le réarrangement a donc eu lieu durant l'analyse par CPG-SMBR. La transposition de ces β -allyloxyénamides s'est probablement produite en phase gazeuse à l'intérieur de l'injecteur du CPG-SMBR, où la température est de 250°C .

Nous pensons que le mécanisme de fragmentation conduisant à la formation des ions ($M^+ - 29$) et ($M^+ - 28$) est celui représenté dans le schéma 33. La perte de 28 unités de masse est certainement due à l'élimination de monoxyde de carbone provenant de la fragmentation des radicaux cations (**178** et **182**). Le produit formé (**179** et **183**), via la perte d'un proton, conduirait aux fragments (**180** et **184**) portant les masses ($M^+ - 29$).

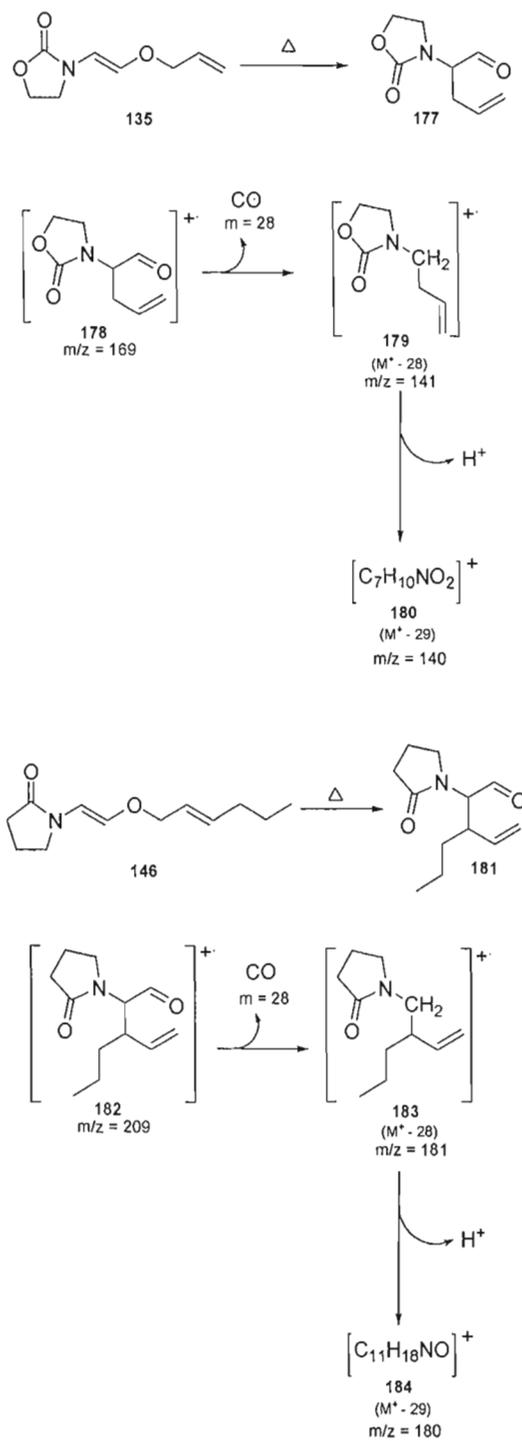


Schéma 33. Les fragmentations subies par les aldéhydes (**177**, **181**), lors de l'analyse par CPG-SMBR.

Les analyses décrites dans cette section constituent le premier indice de la susceptibilité des β - allyloxyénamides de subir le réarrangement de Claisen. Il est vrai que ces fragmentations ne furent pas observées chez les β - allyloxyénamides **139**, **140**, **141** et **144**. Mais cela ne veut pas dire, à notre avis, que ces molécules sont incapables de subir un réarrangement. Pour ces dernières, peut être que le temps présent dans l'injecteur était trop court pour permettre le réarrangement.

Nous avons conçu un essai préliminaire visant à déterminer si le réarrangement de Claisen du β - allyloxyénamide **146** est réalisable dans le toluène à 110°C (schéma 34). Nous l'avons effectué dans un tube fermé immergé dans un bain d'huile durant 48 h. Puis, on a évaporé le toluène sous vide et le résidu obtenu a été analysé par RMN ^1H (figure 7).

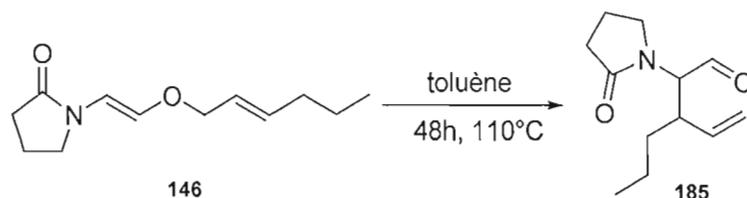


Schéma 34. Formation du composé carbonylé γ , δ -insaturé **185** via le réarrangement de Claisen du β - allyloxyénamide **146**.

Le résultat est très encourageant. Le spectre du produit brut montre un important doublet à 9.66 ppm indiquant clairement la formation d'un aldéhyde. Tous les signaux attendus du composé carbonylé γ , δ -insaturé **185** étaient présents dans le spectre RMN ^1H . Afin de déterminer le rendement réactionnel, nous avons utilisé un autre aldéhyde comme standard interne. On a opté pour l'emploi du salicylaldéhyde. Le rendement calculé à l'aide de ce standard interne est de 60%. Nous avons aussi calculé (à partir des intensités relatives du signal des doublets à 4.5 ppm dû au proton 8, voir fig. 7) le rapport de stéréoisomères. On obtient un rapport de 64 :36. Certaines impuretés sont présentes dans le spectre RMN ^1H (par exemple dans la région aromatique vers 7,2 ppm). Nous pensons que celles-ci proviennent probablement du toluène utilisé comme solvant.

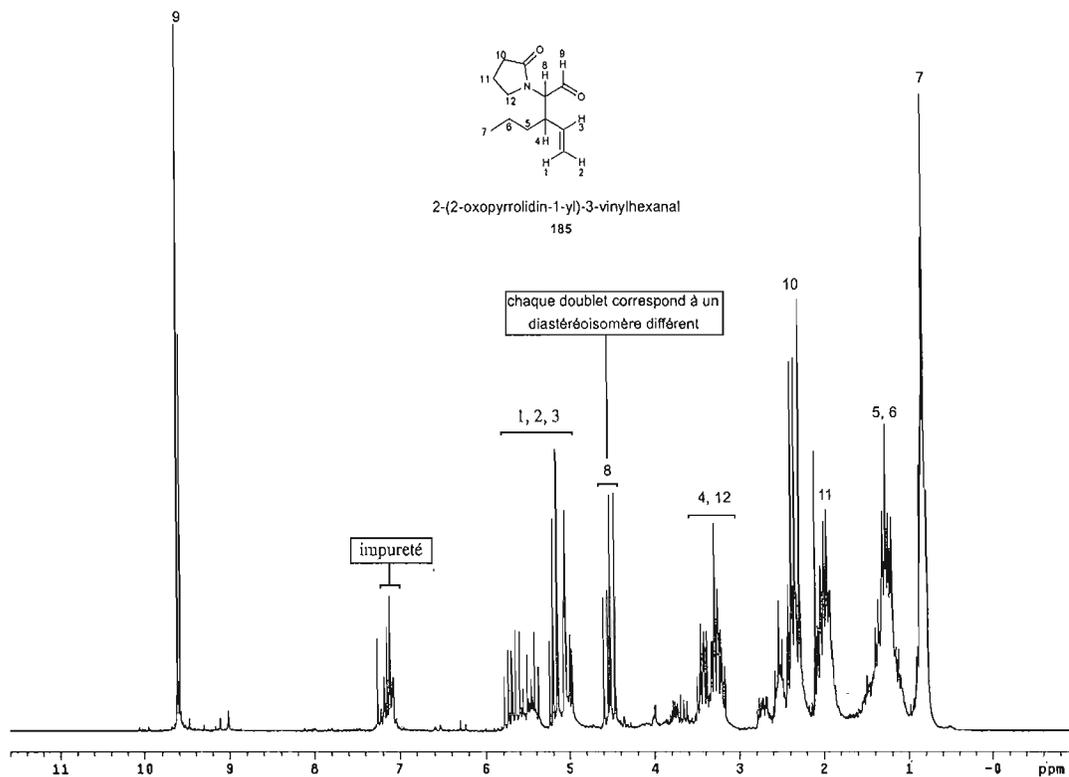


Figure 7. Spectre RMN ^1H effectué dans le CDCl_3 , du produit brut obtenu lors de la préparation du 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal **185**, par le réarrangement de Claisen du β -allyloxyénamide **146**.

6.3 Conclusions et travaux futurs

Les études que l'on vient de décrire confirment que les β -allyloxyénamides sont susceptibles de subir le réarrangement de Claisen. Le court temps disponible pour effectuer cette étape du projet nous a permis de réaliser une seule expérience préliminaire, sans pouvoir isoler le produit. Toutefois, le spectre RMN ^1H du produit brut montre les signaux attendus du composé carbonylé γ , δ -insaturé **185**. Malgré que la diastéréosélectivité obtenue fut faible, nous considérons que ce premier test est encourageant étant donné qu'aucune étude d'optimisation des conditions réactionnelles n'a été effectuée. Enfin, nous pensons que cet essai confirme la faisabilité globale du projet.

Chapitre VII - Conclusion et perspectives futures

Nous avons vu dans cet ouvrage que l'addition des radicaux azotés sur la triple liaison des éthers d'ynols est une méthode inefficace pour la préparation de β -oxyénamides à cause de l'intervention du mécanisme d'addition électrophile d'halogène moléculaire sur la triple liaison et des difficultés éprouvées lors des tentatives de suppression dudit mécanisme.

L'approche basée sur des réactions de couplage catalysé par le cuivre que nous avons développée, s'est révélée synthétiquement utile pour la préparation stéréosélective de deux genres inédits de substrats, soit les β -iodoénamides et les β -allyloxyénamides. Ces composées conservent la configuration spatiale des produits de départ, en confirmant ainsi qu'un processus catalytique est impliqué dans le mécanisme réactionnel, plutôt qu'une simple substitution nucléophile d'halogène.

Les études menées sur le couplage entre les amides et les dihaloéthylènes réalisées montrent que le (E)-diiodoéthène est le plus approprié pour mener à terme l'iodovinylolation d'amides. Les β -iodoénamides ainsi préparés sont exclusivement de configuration (E). Il est toutefois important de spécifier que l'impossibilité de préparer des stéréoisomères comportant la configuration (Z) ne constitue pas une limitation en rapport à l'intention finale de ces travaux. En effet, l'obtention diastéréosélective de composés carbonylés γ , δ -insaturés, via le réarrangement de Claisen, peut être contrôlée principalement par la configuration relative de la double liaison du fragment oxyallylique introduit dans une étape ultérieure (voir section 6.1).

De plus, la présence de l'atome d'iode en position β dans ces iodovinylénamides permet l'insertion d'autres fragments moléculaires. Cette méthodologie pourrait alors se montrer un outil de synthèse intéressant afin d'être appliquée à la préparation de composés naturels possédant le groupement énamide.

Nous avons été en mesure de synthétiser sept composés modèles de β -allyloxy énamides via une deuxième réaction de couplage catalysé par le cuivre. Notons que plusieurs variables intervenant dans les conditions réactionnelles comme la température, le solvant, le sel de cuivre et le ligand sont identiques pour les deux étapes de couplage. Ceci nous semble extrêmement intéressant, puisqu'on peut ainsi envisager d'effectuer à l'avenir les deux étapes dans un seul ballon («one pot»).

Les réactions de couplage entre les amides et le (E)-diiodoéthène suivie par l'insertion d'un fragment oxyallylique constituent, selon notre connaissance, le premier exemple d'un double couplage hétéroatomique effectué sur une double liaison carbone – carbone.

Nos résultats préliminaires concernant le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides démontrent que ceux-ci sont susceptibles de subir ce réarrangement. Ce travail a permis de confirmer la viabilité globale de la stratégie de synthèse conçue pour préparer, de façon stéréosélective, des intermédiaires synthétiques forts utiles comme les composés carbonylés γ , δ -insaturés qui conduisent ultimement à la formation d'acides aminés non naturels.

La prochaine étape de ce projet sera l'optimisation des conditions réactionnelles afin d'atteindre une bonne diastéréosélectivité lors de la préparation desdits composés carbonylés. Une des suites de ces travaux pourrait être la conception d'une version énantiosélective du réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides à l'aide de catalyseurs chiraux.⁴⁸

Enfin, nous avons élaboré une nouvelle voie synthétique qui laisse entrevoir de nombreuses possibilités de développement prometteuses. En appliquant cette stratégie de synthèse, des acides aminés non naturels seront en mesure d'être préparés par voie catalytique, de façon stéréospécifique, en utilisant des produits de

départ simples et peu coûteux comme les amides, le (E)-diiodoéthène et des alcools allyliques. De plus, tout ceci est réalisé dans des conditions douces, sans l'intervention de produits chimiques dangereux, et avec un minimum d'émissions de vapeur nocives pour l'environnement. Il s'agit donc d'une méthode remplissant plusieurs exigences du principe de la chimie verte.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre VIII

8-1. Remarques générales

Les solvants utilisés pour effectuer les réactions ont été distillés sur un agent desséchant et ils sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant	Agent desséchant
Acétone	K_2CO_3
Acétonitrile	P_2O_5
Benzène	Na, benzophénone
Chloroforme	K_2CO_3
Dichlorométhane	P_2O_5
DME	Na, benzophénone
DMSO	CaH_2
Hexane	CaH_2
Hexanol	Mg
Méthanol	Mg
THF	Na, benzophénone
Toluène	Na, benzophénone

Toutes les réactions ont été effectuées en utilisant de la verrerie séchée à l'étuve où la température est de 100 °C pendant au moins 8 h. Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez Aldrich. Ceux-ci ont été utilisés sans purification.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques de gel de silice 60 F₂₅₄ Merck. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, l'iode, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA).

Les chromatographies éclair sur colonne ont été effectuées avec de la silice Silicycle 230-400 mesh (40-63 microns) en éluant avec des solvants préalablement distillés. Comme nos produits sont majoritairement insaturés, ils peuvent se dégrader dans la colonne à cause des sites acides de la silice. On a effectué un prétraitement de cette dernière dans le but de neutraliser ces sites acides. Le prétraitement consiste à faire une suspension de la silice dans une solution de Et₃N (1%) dans l'hexane. Par la suite la Et₃N est élué de la colonne avec l'hexane.

Tous les spectres de résonance magnétique ont été faits à l'aide d'un appareil Varian 200 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz. La multiplicité des spectres RMN ¹H a été décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), td (triplet de doublet), q (quadruplet), m (multiplet).

Les spectres infrarouges (IR) des liquides et des solides ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre Impact 420 de Nicolet. Les liquides reposaient entre deux pastilles de chlorure de sodium tandis que pour les solides, une pastille était fabriquée avec du bromure de sodium. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm⁻¹.

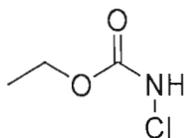
Les chromatographies en phase gazeuse avec détecteur de spectrométrie de masse à basse résolution (CPG-SMBR) ont été effectuées à l'aide d'un Agilent 6890N avec détecteur de masse à impact électronique.

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F par ionisation électronique de 70 eV. Les points de fusion (PF) sont mesurés sur un appareil Electrothermal et ne sont pas corrigés.

8.2. Modes opératoires

Les composés rapportés préalablement dans la littérature (**43**, **48**, **52**, **54**, **56**, **66**, **85**, **86**, et **103**) ont été caractérisés en comparant leurs données analytiques avec ceux obtenus dans le présent travail. Principalement, nous avons utilisé leurs spectres RMN ^1H .

N-Monochloruréthane **43**¹⁷



Dans un ballon de 250 mL on place de 3,6 g (40 mmol) d'uréthane **42**. On amène à 0°C à l'aide d'un bain de glace et on ajoute 54 mL d'une solution de NaOCl (0,73 mmol / mL, 39,4 mmol). On agite 15 minutes et on ajoute 30 mL de CH_2Cl_2 . Ensuite, on ajoute lentement (pendant 2h) 24 mL de H_2SO_4 2N. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (4 X 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. On obtient 4,3 g (89%) d'une huile jaune. Le produit se dégrade progressivement donc on l'utilise immédiatement pour l'étape de synthèse ultérieure.

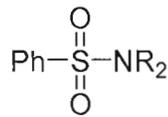
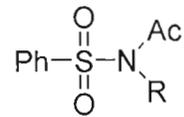
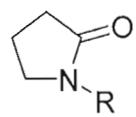
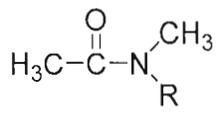
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,28 (3H, t, J = 7, $\underline{\text{CH}_3}$), 4,26 (2H, q, J = 7, $\underline{\text{CH}_2}$), 6,1 (1H, s. large).

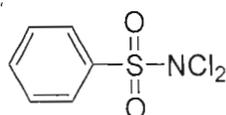
SMBR (m/z, intensité relative): 123 (M^+ , 15), 29 (100, CH_2CH_3).

N-Chloration des composés azotés.¹⁸

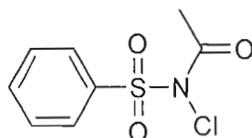
Le composé azoté (**47**, **49**, **53** ou **55**) est mis en solution dans le volume de CH_2Cl_2 indiqué dans le tableau 2. On amène à 0°C à l'aide d'un bain de glace. On ajoute lentement l'acide trichloroisocyanurique (TCCA) **45**. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée pendant toute la nuit. On amène à 0°C et on filtre. On évapore le solvant sous vide. Les produits ainsi obtenus (**48**, **50**, **54** ou **56**) se dégradent progressivement donc on les utilise immédiatement pour l'étape de synthèse ultérieure.

Tableau 2. N-Chloration des composés azotés.

	Substrat R = H	Substrat mmoles	TCCA mmoles	CH_2Cl_2 mL	Produit R = Cl	Rend. %
47		4,3	3	17	48	94
49		4,3	1,5	17	50	99
53		4,3	1,5	17	54	91
55		4,3	1,5	26	56	95

N,N-Dichlorosulfonamide 48

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 7,68 (2H, m, CH aromatiques), 7,84 (1H, m, CH aromatiques), 8,1 (2H, d, CH aromatiques).

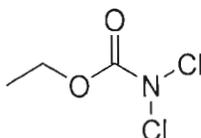
1-Acétyl-1-chlorobenzènesulfonamide 50

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 2,48 (3H, s, CH₃), 7,65 (3H, m, CH aromatiques), 8,02 (2H, d, CH aromatiques).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 24,8, 128,9, 129,7, 135,2, 136,8, 168,5

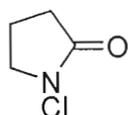
IR (cm^{-1} , pur): 3065 (d), 1725 (large), 1582 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 141 ($\text{C}_6\text{H}_6\text{SO}_2^+$, 7), 94 (100), 77 (C_6H_6^+ , 57).

N,N-Dichlorouréthane 52

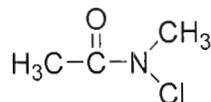
L'uréthane **42** (1,07g, 12 mmol) est mis en solution dans 9 mL d'acétone et 9 mL de CH_2Cl_2 . On amène à 0°C . On ajoute lentement 3,6 g de TCCA. (15,5 mmol). On amène à t.p. et la réaction est agitée pendant toute la nuit. On concentre sous vide. On ajoute 100mL d'hexane et on agite 15 minutes. On filtre et on évapore le solvant sous vide. On obtient 1,37g (72%) d'une huile jaune pâle. Le produit se dégrade progressivement donc on l'utilise immédiatement pour l'étape de synthèse ultérieure.
 RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,34 (3H, t, J = 7, $\underline{\text{CH}_3}$), 4,36 (2H, q, J = 7, $\underline{\text{CH}_2}$).
 RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 13,8, 67,2, 157,6.

N-Chloro pyrrolidin-2-one **54**



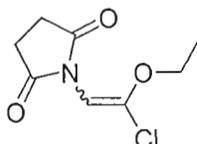
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 2,15 (2H, m, J = 7, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CO}$), 2,35 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CO}$), 3,50 (2H, t, J = 7, $\text{N}\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$).
 RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 18,3, 27,9, 52,3, 173,1.

N-Chloro-N-méthylacétamide **56**



RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 2,05 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3}\text{CO}$), 3,16 (3H, s, $\text{N}\underline{\text{CH}_3}$).
 SMBR (m/z, intensité relative): 107 (M^+ , 39), 43 ($\underline{\text{CH}_3}\text{CO}^+$, 100).

1-(2-Chloro-2-éthoxyvinyl) pyrrolidine-2,5-dione **59**



Dans un ballon de 10 mL, on place 67 mg (0,50 mmol) de N-chlorosuccinimide **57** et un septum percé avec une aiguille permettant l'entrée d'air. On ajoute 2,5 mL de CH_2Cl_2 et 250 μL (1,05 mmol) d'une solution d'éthoxyéthyne **58** (40% dans l'hexane). Ensuite, toutes les 60 minutes, on effectue trois ajouts de 50 μL (0,05 mmol) d'une solution de Et_3B (1M dans l'hexane). On agite jusqu'à ce que le test avec du papier d'iodure - amidon⁵⁰ soit négatif. L'absence d'une coloration bleue sur le papier indique la consommation totale du N-chlorosuccinimide. On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-50%) dans l'hexane. On obtient 35,6 mg (35%) d'une huile brune.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,26 (3H, t, J = 7,0, OCH_2CH_3),

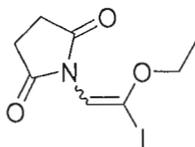
2,76 (4H, s, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,10 (2H, q, J = 7,0, OCH_2CH_3), 5,52 (1H, s, CH).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,8, 28,5, 68,0, 98,6, 145,8, 175,1.

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3096 (s), 2905-2981 (large), 1710-1780 (large)

SMBR (m/z, intensité relative): 203 (M^+ , 15), 168 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 40), 139 (100).

1-(2-Iodo-2-éthoxyvinyl) pyrrolidine-2,5-dione **63**



Dans un ballon de 25 mL on place 273 mg (1,21 mmol) de N-iodosuccinimide **62** et 11 mL de CH₂Cl₂. On amène à 5°C. On ajoute lentement sous atmosphère de N₂, 325 µL (1,36 mmol) d'une solution d'éthoxyacétylène **58** (40% dans l'hexane). On agite jusqu'à ce le test avec du papier d'iode – amidon soit négatif. On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-50%) dans l'hexane. On obtient 61 mg (17%) d'une huile brune.

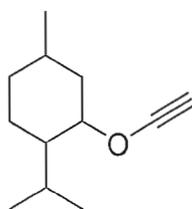
RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz): 1,29 (3H, t, J = 7,0, OCH₂CH₃), 2,80 (4H, s, COCH₂CH₂CO), 3,85 (2H, q, J = 7,0, OCH₂CH₃), 5,53 (1H, s, CH).

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 15,1, 28,5, 60,1, 66,9, 143,5, 174,7.

IR (pur), ν (cm⁻¹): 3484 (s), 3260 (large), 3087 (s), 2939 (t), 1637-1777 (large)

SMBR (m/z, intensité relative): 295 (M⁺, 8), 168 (M⁺- Iode, 100).

Menthoxyéthyne **66**²¹



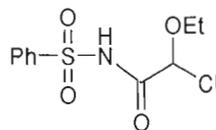
Dans un ballon de 250 mL, on place 1,02 g (25,4 mmol) de KH et 25 mL de THF sous atmosphère de N₂. On ajoute une solution de menthol (1,96 g, 12,5 mmol)

dans 25 mL de THF. Lorsque le dégagement de H₂ (produit lors de la formation de l'alcoolate) est terminé, on refroidit jusqu'à -50°C à l'aide d'un bain d'acétone-glace sèche. On ajoute 1,64 g (12,5 mmol) de trichloréthylène dans 15 mL de THF et on enlève le bain d'acétone-glace sèche. La réaction est agitée pendant une heure. On constate sa complétion par CPG-SMBR. Puis, on ajoute, à -70°C, 18.8 mL d'une solution de butyllithium 1.6 M dans l'hexane (30 mmol, fraîchement titrée à l'aide de Ph₂CHCOOH) et on agite 30 minutes. On laisse monter la température jusqu'à -40°C (sur une période de 30 minutes) et on ajoute 3 g (94 mmol) de méthanol. La réaction est agitée pendant 1h. Le mélange réactionnel a été ensuite versé dans une solution saturée de NH₄Cl et extraite avec l'hexane (4 X 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na₂SO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant. Une huile légèrement jaune est obtenue (1,93 g, 86%).

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz): 0,80-1 (12H, m, CHCH₃, CHCH(CH₃)₂, CHHCHH, CHH), 1,26-1,45 (2H, m, CHCH(CH₃)₂, CHCH₃), 1,50 (1H, s, OCCH), 1,6-1,7 (2H, m, CHHCHH), 2,1-2,32 (2H, m, CHH, CHCH(CH₃)₂), 3,85 (1H, td, CH OCCH).

SMBR (m/z, intensité relative): 138 (M⁺ - 42, 31), 95 (C₇ H₁₁⁺, 100), 42 (HOCCH⁺, 9)

1-(2-Chloro-2-éthoxyacetyl) benzènesulfonamide **72**



Dans un ballon de 10 mL on place 580 mg (5,5 mmol) de Na₂CO₃, 0,5 mL de CH₂Cl₂ et 500 μL (2,1 mmol) d'une solution d'éthoxyacétylène **58** (40% dans l'hexane). On amène à -15°C à l'aide d'un bain d'acétone et de glace. Une solution de PhSO₂NCl₂ **48** (410 mg, 1,8 mmol) dans 0,8 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée lentement sous atmosphère de N₂. On amène à t.p. et on agite 90 minutes. L'évolution de la réaction

a été contrôlée par des chromatographies en phase gazeuse. On agite jusqu'à la réaction soit complète et on ajoute 1,5 mL d'hexane. Ensuite, on évapore partiellement le solvant en utilisant un courant de N_2 . On répète trois fois cette opération afin d'éliminer le CH_2Cl_2 . Le résidu en suspension dans l'hexane est refroidi à $0^\circ C$. On filtre. Le solide obtenu contenant le produit est dissous dans le CH_2Cl_2 . D'abord, on concentre le solvant en utilisant un courant de N_2 et ensuite on l'évapore sous vide. On obtient 156 mg (31%) d'un solide jaune très instable.

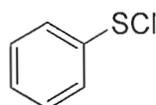
RMN 1H , δ (ppm, C_6D_6), J (Hz): 0,65 (3H, t, J = 7, OCH_2CH_3), 3,5 (2H, q, J = 7, OCH_2CH_3), 6,9 (3H, m, CH aromatiques), 7,6 (1H, s, $COCHClOCH_2CH_3$), 7,8 (2H, m, CH aromatiques).

RMN ^{13}C -DEPT, δ (ppm, $CDCl_3$): 12,7, 61,8, 66,4, 127,1, 129,0, 133,0, 163,5.

IR (cm^{-1} , pur): 3280 (large), 3054 (m), 1745 (large)

SMBR (m/e): 184 (M^+ - $ClCHOEt$, 18), 141 ($PhSO_2^+$, 49), 94 (M^+ - $PhSO_2NCO$, 11), 77 ($C_6H_5^+$, 100).

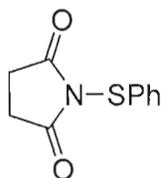
Chlorure de phénylsulfényle 85²⁴



Dans un ballon de 25 mL on place de 1,9 g (14 mmol) de SO_2Cl_2 et 13 mL de CH_2Cl_2 . On amène à $0^\circ C$ et on ajoute 1,4 g (6,4 mmol) de PhSSPh. On agite 1 heure. On évapore le solvant et on obtient 1,48 g (80%) d'une huile orange. Le produit se dégrade progressivement donc on l'utilise immédiatement pour l'étape de synthèse ultérieure.

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz): 7,2-7,7 (5H, m, CH aromatiques).

SMBR (m/z, intensité relative): 144 (M^+ , 67), 109 (M^+ - Cl, 100).

N-(phényl)thiosuccinimide 86²⁵

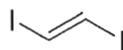
Dans un ballon de 50 mL on place 1,16 g (11.5 mmol) de Et₃N, 951 mg (9,6 mmol) de succinimide, 4 mL de DMF et 1,39g (9,6 mmol) de PhSCI **85** fraîchement préparé. On agite 30 minutes. La réaction a été suivie à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse. On agite jusqu'à ce que la réaction soit complète. On ajoute 38 mL d'eau à 5°C. On agite 10 minutes et on filtre. On obtient 240 mg (12%) d'un solide blanc.

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz): 2,78 (4H, s, COCH₂CH₂CO), 7,2-7,4 (3H, m, CH aromatiques), 7,5-7,6 (2H, m, CHCSCH aromatiques).

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 28,8, 129,6, 130,1, 132,4, 134,2, 176,7.

IR (pur), ν (cm⁻¹): 3000 (m), 1953 (s), 1724 (large).

SMBR (m/z, intensité relative): 207 (M⁺, 100).

1,2-Diiodoéthène 103³⁵

Dans un ballon de 1L on place 30 g (118 mmol) de I₂, 42 g d'alumine activée (Al₂O₃, Brockman I basique), un barreau magnétique et 750 mL d'hexane. Cette solution est soumise à un bullage d'acétylène gazeux pendant 3h. L'acétylène est préalablement séché en faisant passer le flux gazeux dans un tube contenant du sulfate de calcium anhydre (Drierite). Ensuite, on ferme le ballon et on agite durant

12h. On filtre et on concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant. On obtient 10 g (30%) d'un solide légèrement jaune. On a constaté que le rendement peut être doublé si on effectue 3 fois la séquence impliquant le passage d'acétylène suivi par l'agitation du mélange réactionnel pendant 12h.

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

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 80,42.

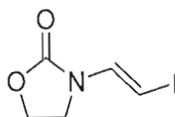
IR (pur), ν (cm^{-1}): 2900 (m), 1727 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 280 (M^+ , 100), 253 (M^+ - Iode, 68), 26 (CHCH^+ , 8).

Procédure générale pour la synthèse de β -iodovinylénamides.

Dans un tube à essai de 15 mL on place 3 mmol d'amide, 4,2 mmol de 1,2-(E)-diiodoéthène, 6 mmol de Cs_2CO_3 , 0,4 mmol de CuI (13% molaire), 0,6 mmol de DMEDA (20% molaire), un barreau magnétique et 3,6 ml de THF anhydre. On ferme le tube à essai sous atmosphère inerte à l'aide d'un sac gonflé avec N_2 . On le place dans un bain d'huile à 55°C . Le mélange est agité pendant 24h à 55°C . On amène à t.p., on ajoute 10 mL de CH_2Cl_2 et on filtre. On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-40%) dans l'hexane.

1-((E)-2-Iodovinyl)-oxazolidin-2-one 104



Rend. 94%

Solide jaune pâle. PF: décompose à 71°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 3,69 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,40 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,21 (1H, d, J = 14, NCHCHI), 7,23 (1H, d, J = 14, NCHCHI).

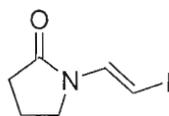
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 42,1, 53,1, 62,6, 134,6, 154,4.

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3078 (s), 2982 (m), 1762 (large), 1611 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 239 (M^+ , 58), 112 (M^+ - Iode, 100)

SMHR: calculée pour $\text{C}_5\text{H}_8\text{INO}_2$:238,944, trouvée : 238,944

3-((E)-2-Iodovinyl)-pyrrolidin-2-one 106



Rend. 75%

Solide jaune. PF: 85-87°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 2,35 (2H, m, J = 8, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,40 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,46 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5,3 (1H, d, J = 14, NCHCHI), 7,5 (1H, d, J = 14, NCHCHI)

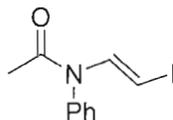
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 17,5, 30,48, 44,7, 55,4, 134,7, 172,4.

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3062 (s), 2959 (t), 2884 (s), 1690 (large), 1611(s)

SMBR (m/z, intensité relative): 237 (M^+ , 87), 110 (M^+ - Iode, 100)

SMHR: calculée pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{INO}$: 236.965, trouvée : 236.965.

1-((E)-2-Iodovinyl)-1-phénylacétamide 113



Rend. 90%

Solide jaune. PF: 103-104°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,8 (3H, s, CH_3), 4,75 (1H, d, J = 14, NCHCHI), 7,14 (2H, m, CH aromatiques), 7,42 (3H, m, CH aromatiques), 8,10 (1H, d, J = 14, NCHCHI).

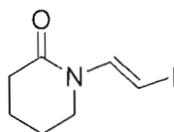
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 23,0, 58,3, 128,9, 129,5, 130,6, 138,6, 168,0.

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3060 (d), 1676 (large), 1591 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 287 (M^+ , 7), 160 (M^+ - Iode, 160)

SMHR: calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INO}$: 286.981, trouvée : 286.981.

1-((E)-2-Iodovinyl)-pipéridin-2-one 115



Rend. 61%

Solide jaune. PF: décompose à 140°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,83 (4H, m, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,45 (2H, t, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,38 (2H, t, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5,4 (1H, d, J = 14, NCHCHI), 8,0 (1H, d, J = 14, NCHCHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 20,6, 22,5, 32,9, 45,1, 55,3, 137,7, 167,9.

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3073 (s), 2872-2948 (m), 1646 (large), 1600 (large)

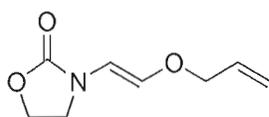
SMBR (m/z, intensité relative): 251 (M^+ , 27), 124 (M^+ - Iode, 100)

SMHR: calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{INO}$: 250.981, trouvée : 250.981.

Synthèse de β -allyloxyénamides.

Les β -oxyénamides obtenus sont moins stables que les β -iodoénamides, généralement, après 8h à 48h à 5°C des impuretés sont détectés par RMN ^1H . Nos laboratoires ne sont pas dotés de l'équipement pour réaliser des analyses SMHR. L'obtention de ces analyses dans un court délai s'avère donc impossible. Des travaux futurs sont envisagés visant à la stabilisation de ces produits afin d'être en mesure de les analyser par SMHR.

3-((E)-2-(Allyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one **135**



Dans un tube à essai de 15 mL on place 82 mg de KH (2,0 mmol). On ajoute sous atmosphère de N_2 , 1,5 mL de THF anhydre et 170 μL (2,5 mmol) d'alcool allylique **134**. Ce mélange est agité pendant 15 min. On ajoute 29 mg (0,15 mmol) de CuI, 52 mg (0,22 mmol) de 3, 4, 7, 8-tetraméthyl-1,10-phénantroline **133** et 239 mg (1 mmol) de 1-((E)-2-iodovinyl)-oxazolidin-2-one **104**. On ferme le tube à essai sous atmosphère inerte à l'aide d'un sac gonflé avec N_2 . On le place dans un bain d'huile à 55°C. Le mélange est agité pendant 24h à 55°C. On amène à t.p., on ajoute 10 mL de CH_2Cl_2 et on filtre. On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-40%) dans l'hexane. Les rendements obtenus en utilisant cette technique varient entre 16% et 47% (voir chapitre V).

Huile jaune.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 3,54 (3H, t, J = 8, CH_2N), 4,10 (2H, d, J = 5,5, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 4,32 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,2 (1H, m, J = 12, J = 2, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,3 (1H, m, J = 2, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,8 (1H, m, J = 12, J = 5,5, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 6,0 (1H, d, J = 12, $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_2$), 6,33 (1H, d, J = 12, $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_2$)
 RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 43,4, 62,3, 71,5, 108,9, 118,1, 133,2, 135,5, 155,8
 IR (pur), ν (cm^{-1}) : 2984-3478 (large), 2250 (s), 1753 (large)

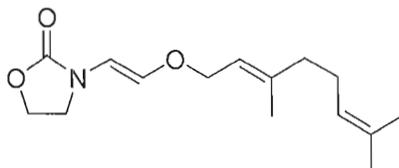
Le réarrangement de Claisen de ce produit a lieu durant l'analyse par CPG-SMBR (voir chapitre 5). SMBR (m/z, intensité relative): 141 ($\text{M}^+ - 28$, 10), 140 ($\text{M}^+ - 29$, 78).

Procédure générale pour la synthèse de β -allyloxyénamides.

Dans un tube à essai de 15 mL, on place 2 mmol d'iodovinylénamide, 5 mmol d'alcool anhydre, 6 mmol de Cs_2CO_3 , 0,3 mmol de CuI (15% molaire), 0,8 mmol de DMEDA (40% molaire), un barreau magnétique et 1,8 ml de THF anhydre. On ferme le tube à essai sous atmosphère inerte à l'aide d'un sac gonflé avec N_2 . On le place dans un bain d'huile à 55°C . Le mélange est agité pendant 24h à 55°C . On amène à t.p., on ajoute 10 mL de CH_2Cl_2 et on filtre.

On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-40%) dans l'hexane.

3-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényloxy) vinyl)-oxazolidin-2-one 139



Rend. 53%. Huile jaune

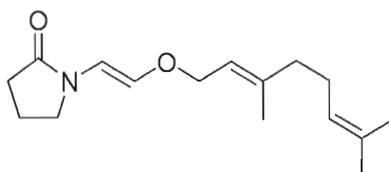
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,55 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,63 (6H, sl, $\text{CHCHCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 2,02 (4H, sl, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,56 (2H, t, J = 8, NCH_2), 4,17 (2H, d, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 4,35 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 5,32 (1H, t, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 6,15 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,36 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3):

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3488 (large), 2731-3099 (large), 2246 (s), 1755 (large), 1635 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 265 (M^+ , 3), 41 (100)

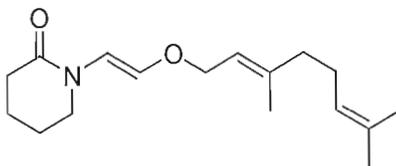
1-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényloxy) vinyl) pyrrolidin-2-one 140



Rend. 84%. Huile jaune

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,55 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,63 (6H, sl, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 2,09 (6H, m, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,42 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,37 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,18 (2H, d, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 5,32 (1H, t, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 6,30 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,60 (1H, d, J = 12, NCHCHO)
 RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 16,7, 17,7, 17,8, 25,8, 26,4, 30,9, 39,6, 45,8, 66,8, 107,8, 119,3, 123,9, 131,8, 136,7, 141,6, 172,5
 IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3371 (large), 3095 (d), 2876-2965 (large), 1692 (large)
 SMBR (m/z, intensité relative): 263 (M^+ , 5), 98 (100)

1-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényloxy) vinyl)-pipéridin-2-one 141



Malgré les efforts réalisés, le composé **141** n'a pas été isolé avec une pureté de qualité spectroscopique dû à sa surprenante instabilité. Des signaux d'impuretés sont toujours présents dans les spectres obtenus. Même immédiatement après sa purification par chromatographie éclair. Toutefois, nous avons pu reconnaître facilement dans les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C , les signaux attendus correspondant au produit **141**. Ces signaux possèdent une intensité beaucoup plus élevée que ceux correspondants aux impuretés. Le rendement calculé par RMN ^1H à l'aide de la 1-vinylpyrrolidin-2-one comme standard interne est de 51%.

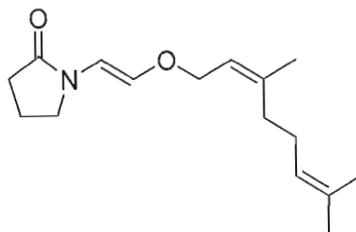
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,47 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,56 (6H, sl, $\text{CHCHCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,69 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1,95 (4H, m, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,32 (2H, t, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,20 (2H, t, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,10 (2H, d, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 4,96 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 5,25 (1H, t, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 6,26 (1H, d, J = 12,5, NCHCHO), 7,0 (1H, d, J = 12,5, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 16,7, 17,9, 20,9, 22,8, 24,9, 26,4, 32,8, 39,6, 46,2, 66,8, 111,36, 119,5 123,9 131,8, 136,5 141,4, 167,4

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3300 (large), 3096 (d), 2874-2930 (large), 2239 (s), 1645 (large)

SMBR (m/z, intensité relative): 277 (M^+ , 3), 100 (100)

1-((1E)-2-((Z)-3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 144



Rend. 44%

Huile jaune

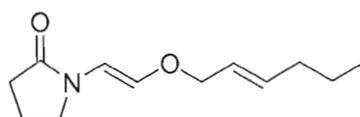
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,55 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,63 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,72 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 2,02 (6H, m, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,40 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,37 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,14 (2H, d, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 5,33 (1H, t, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 6,28 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,60 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 17,8, 17,9, 23,7, 25,9, 26,8, 30,9, 32,5, 45,9, 66,6, 107,9, 120,2, 123,8, 132,3, 136,7, 142,1, 172,5

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3345 (large), 2966 - 2871 (large), 1683 (large)

SMBR (m/z, intensité relative): 263 (M^+ , 5), 127 (100)

1-((1E)-2-((E)-Hex-2-ényloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 146



Rend. 49%

Huile jaune

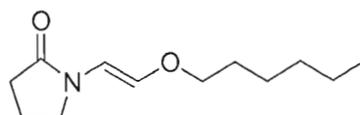
RMN ^1H , δ (ppm, C_6D_6), J (Hz): 0,74 (3H, t, J = 7 $\underline{\text{CH}_3}$), 1,20 (4H, m, J = 7, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1,88 (4H, m, J = 7, $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$), 2,65 (2H, t, J = 7, $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$), 3,93 (2H, d, J = 5, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 5,49 (2H, m, J = 5, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 6,13 (1H, d, J = 12, $\underline{\text{NCHCHO}}$), 6,90 (1H, d, J = 12, $\underline{\text{NCHCHO}}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, C_6D_6), J (Hz): 13,6, 17,3, 22,3, 30,3, 34,4, 44,9, 70,7, 108,5, 125,7, 134,7, 135,8, 171,4

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3464 (large), 2871 - 2959 (large), 1686 (large)

Le réarrangement de Claisen de ce produit a lieu durant l'analyse par CPG-SMBR (voir chapitre 5). SMBR (m/z, intensité relative): 181 (M^+ - 28, 19), 180 (M^+ - 29, 100).

1-((E)-2-(Hexyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 148



Rend. 82%

Huile jaune

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 0,77 (3H, t, J = 7, CH_3), 1,23 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,55 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,99 (2H, m, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,33 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,31 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,55 (2H, t, J = 7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6,20 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,50 (1H, d, J = 12, NCHCHO).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,1, 17,7, 22,7, 25,7, 29,3, 30,9, 31,6, 45,9, 70,2, 107,5, 137,1, 172,5.

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3437 (large), 2925 (large), 2239 (s), 1683 (large)

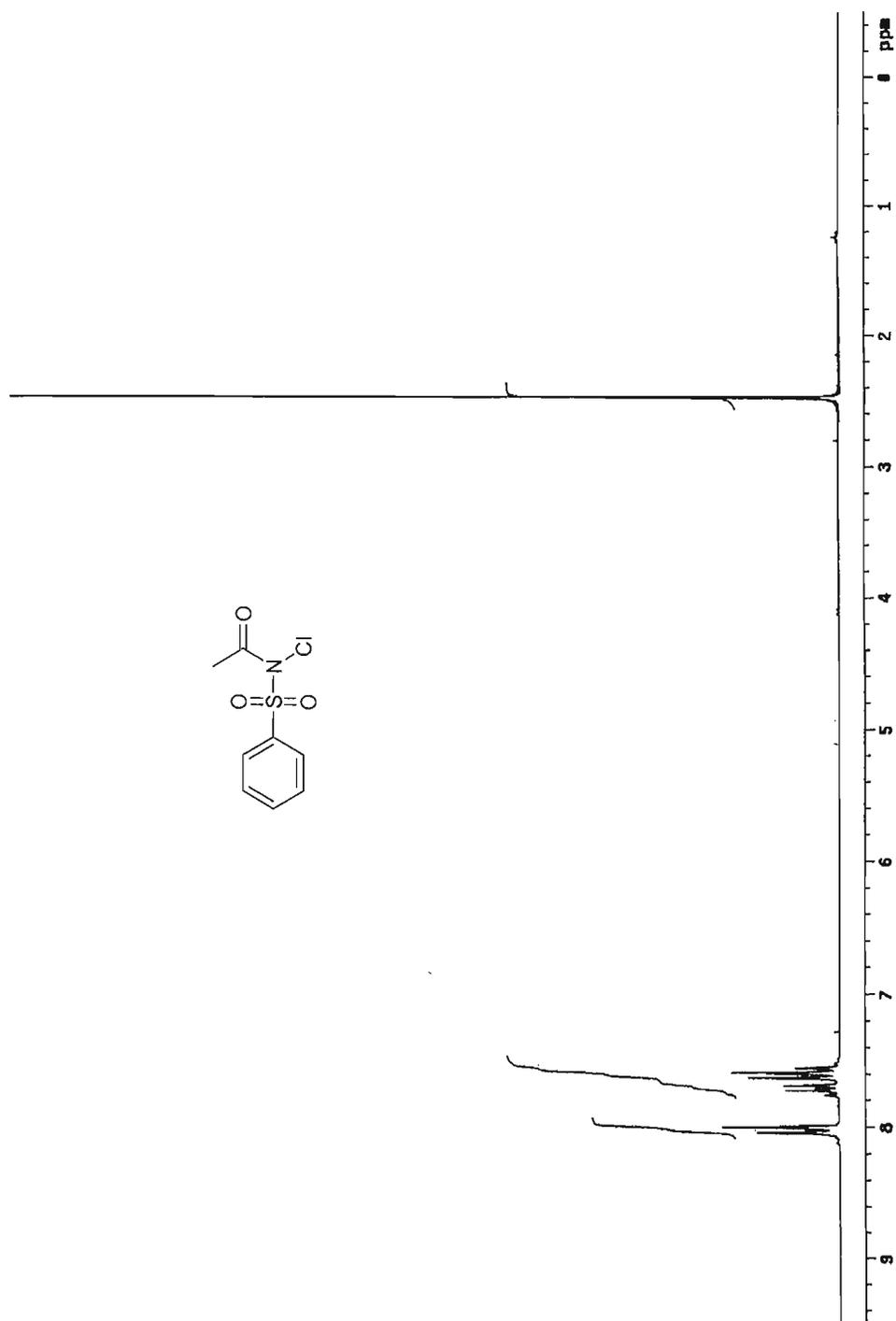
SMBR (m/z, intensité relative): 211 (M^+ , 36), 127 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$, 100)

APPENDICE A - SPECTRES RMN ¹H

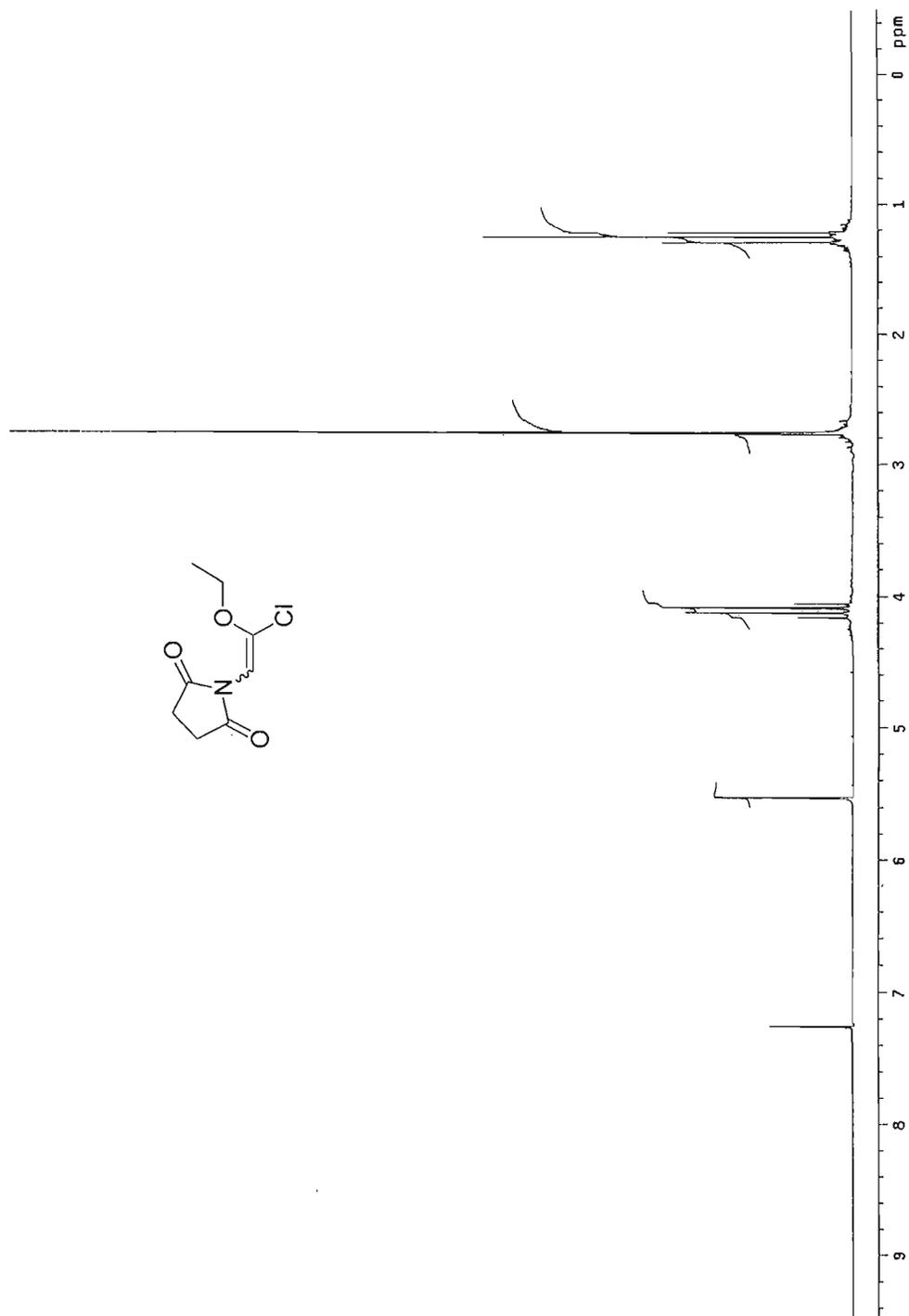
Les spectres RMN ¹H sont présentés selon l'ordre de parution dans le texte.

Tous les spectres des composés analysés ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré, excepté pour certains composés comme **72** et **146**, où il y a eu l'utilisation du benzène deutéré.

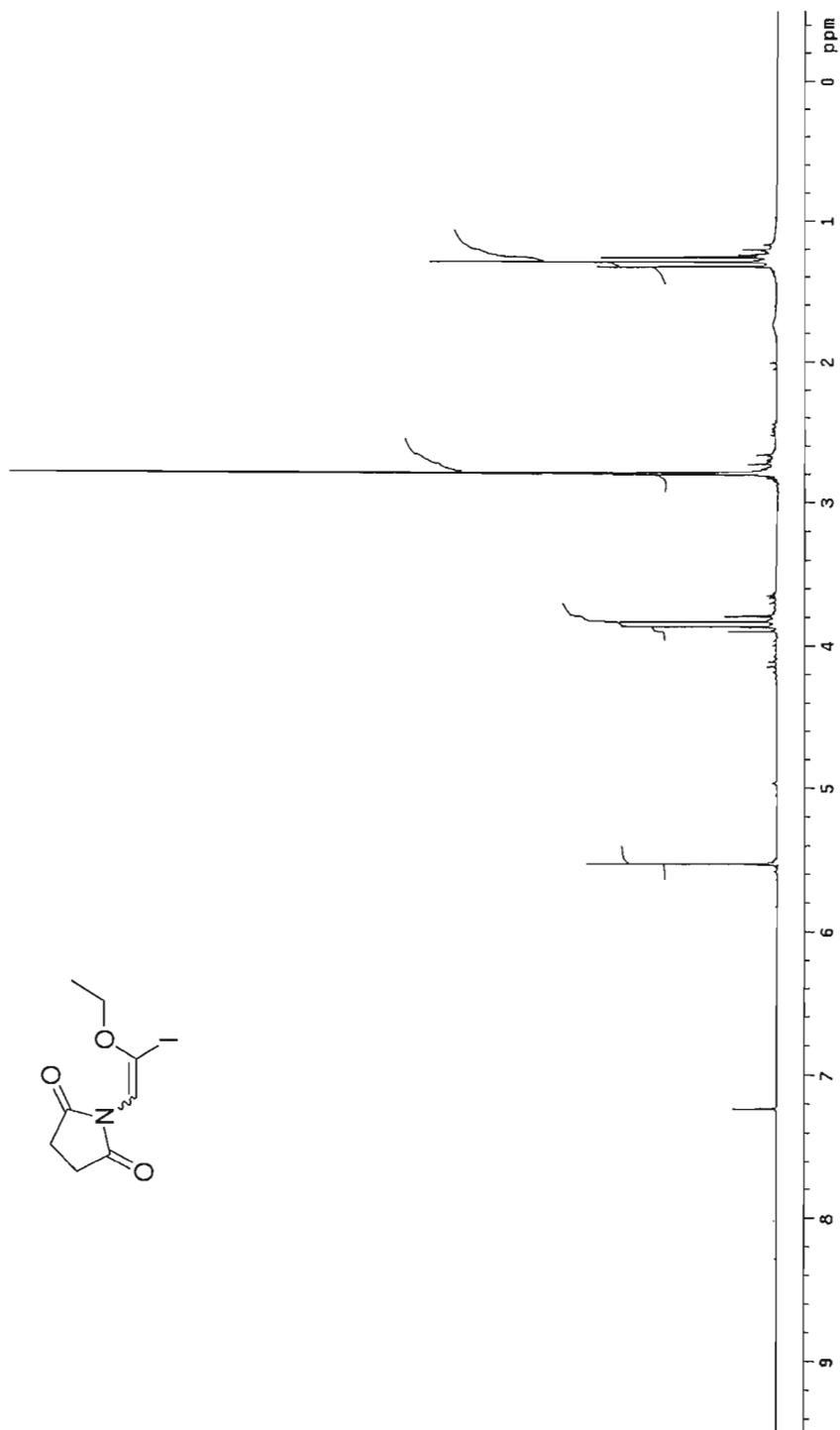
1-Acetyl-1-chlorobenzènesulfonamide 50



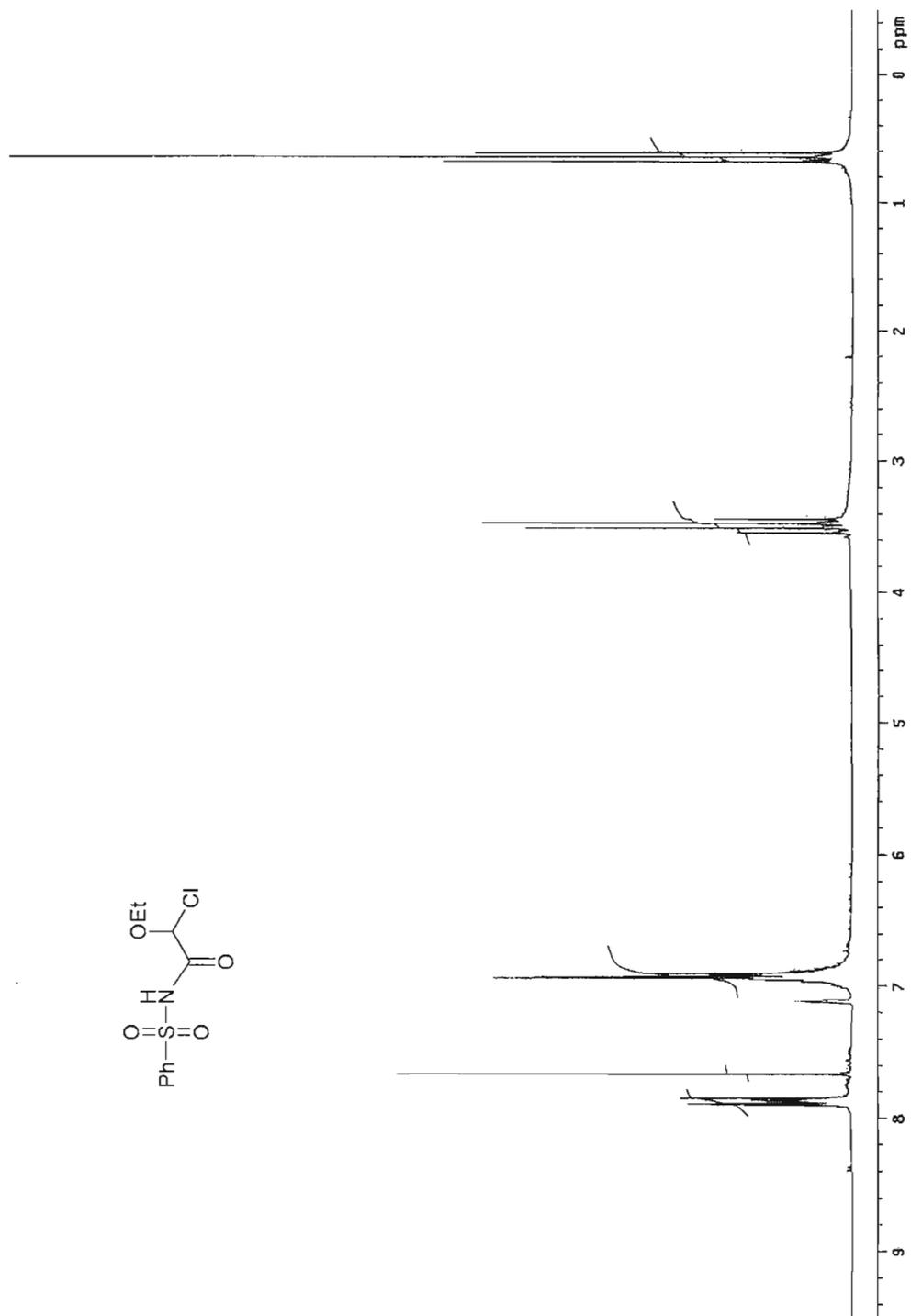
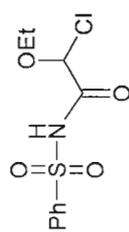
1-(2-Chloro-2-éthoxyvinyl) pyrrolidine-2,5-dione 59



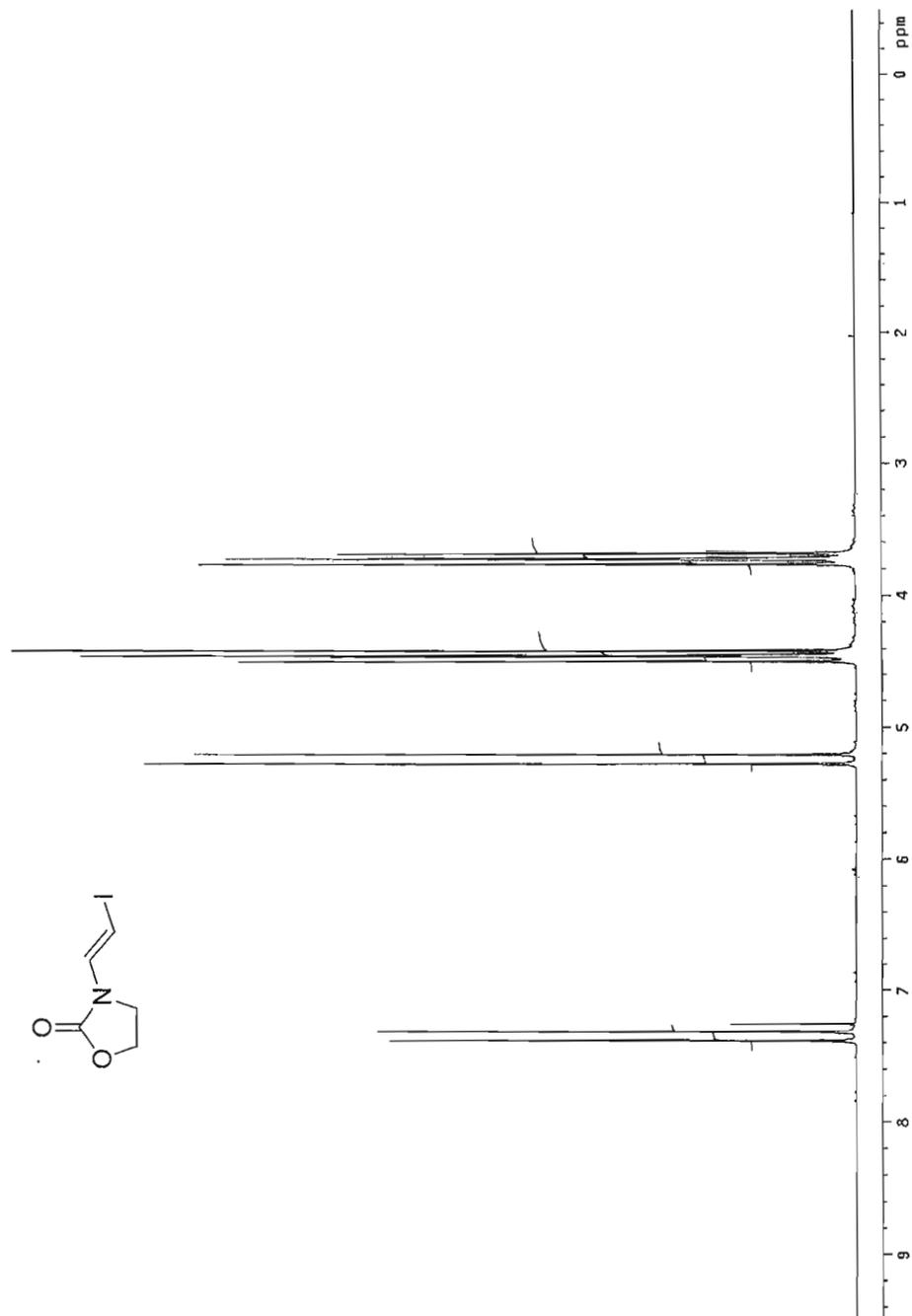
1-(2-Iodo-2-éthoxyvinyl) pyrrolidine-2,5-dione 63



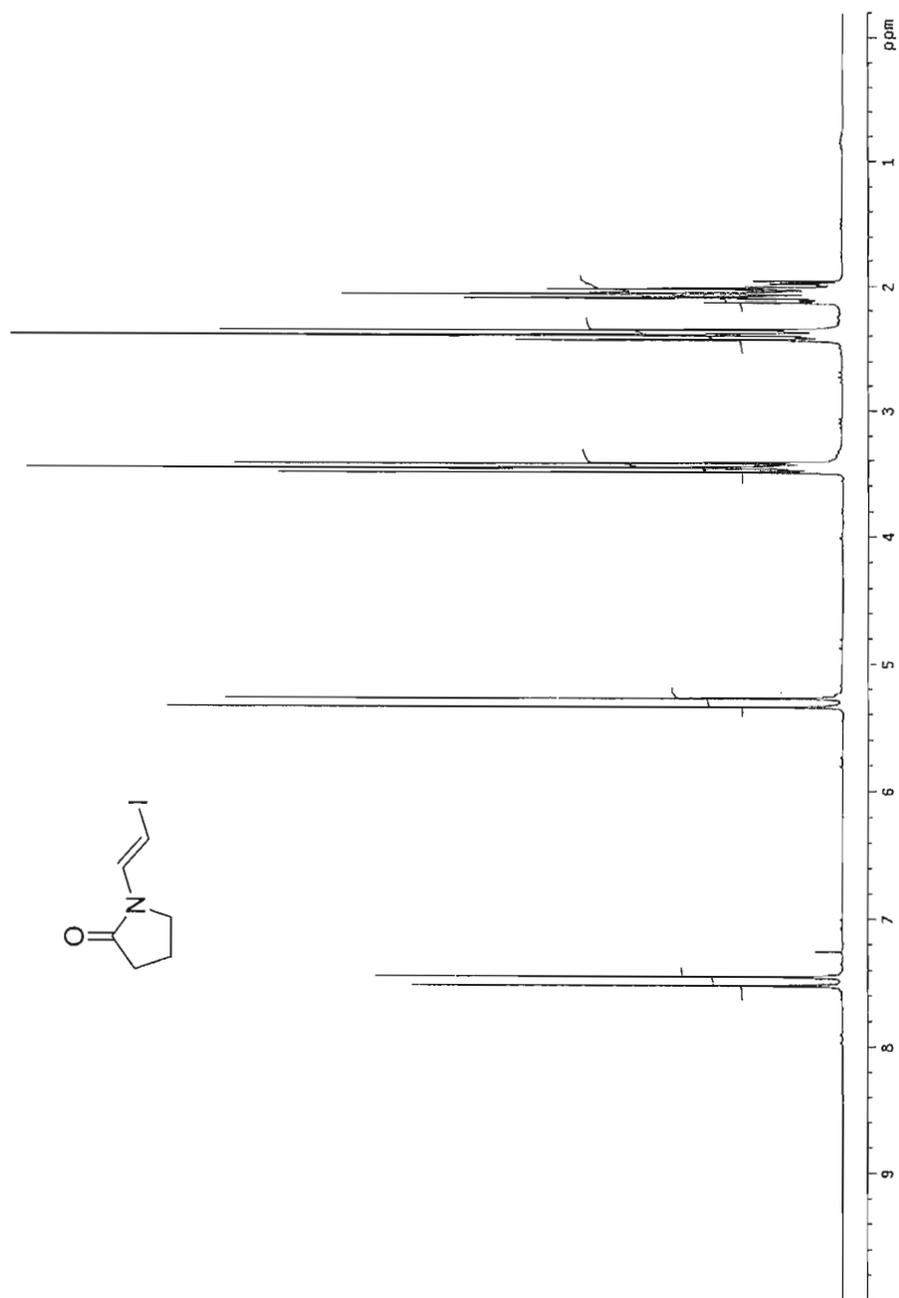
1-(2-Chloro-2-éthoxyacétyl) benzènesulfonamide 72



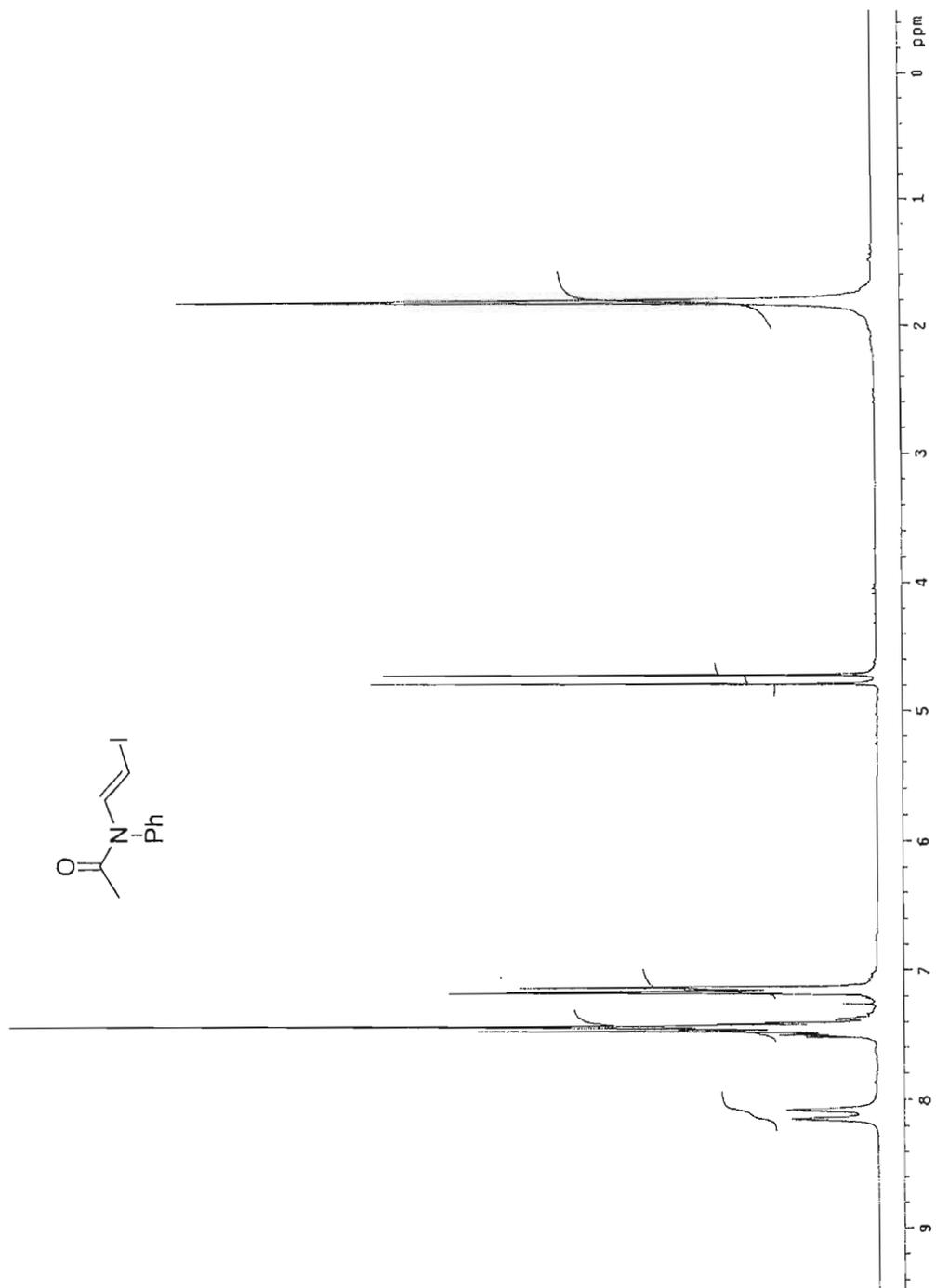
1-((E)-2-Iodovinyl)-oxazolidin-2-one 104



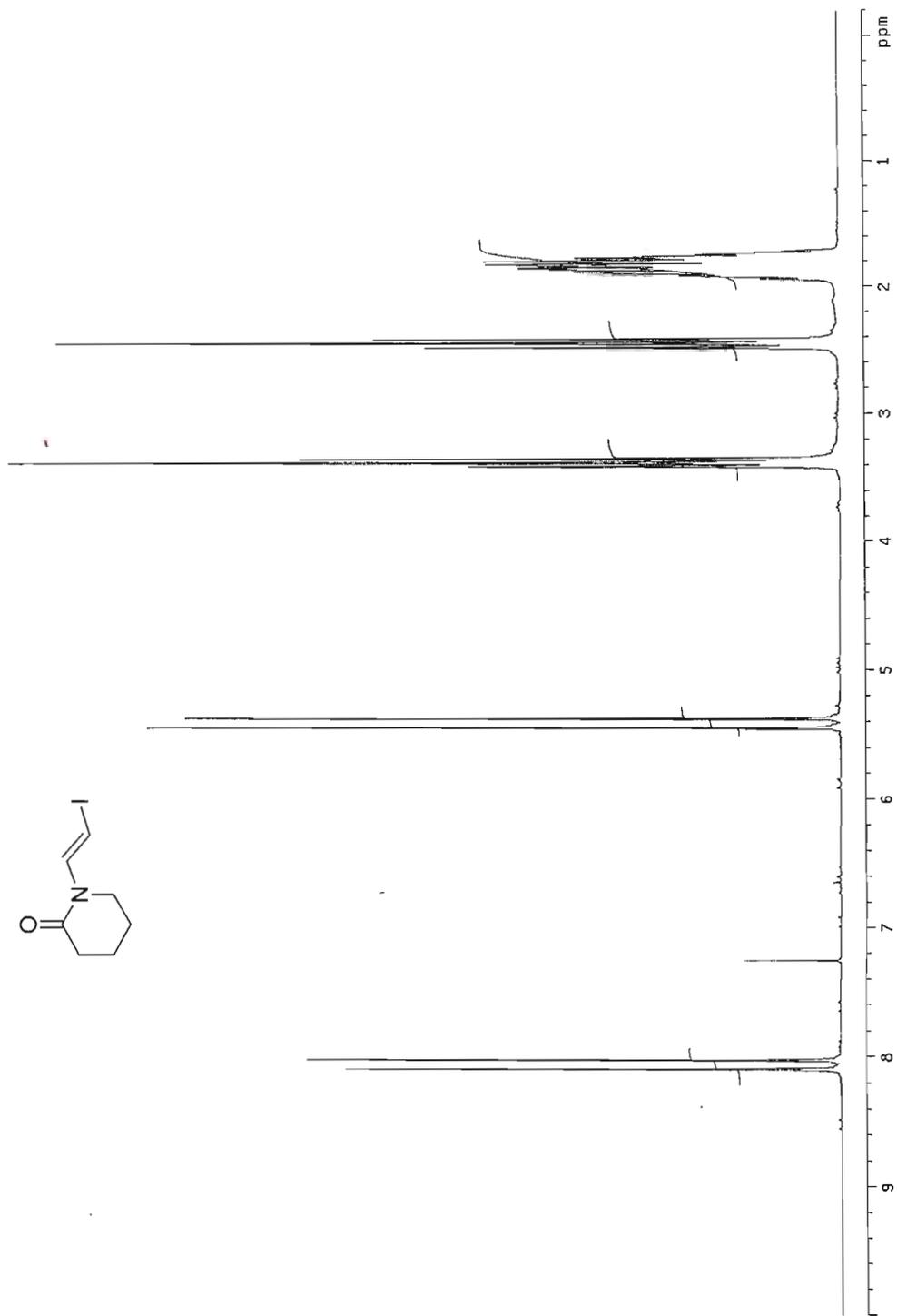
3-((E)-2-iodovinyl)-pyrrolidin-2-one 106



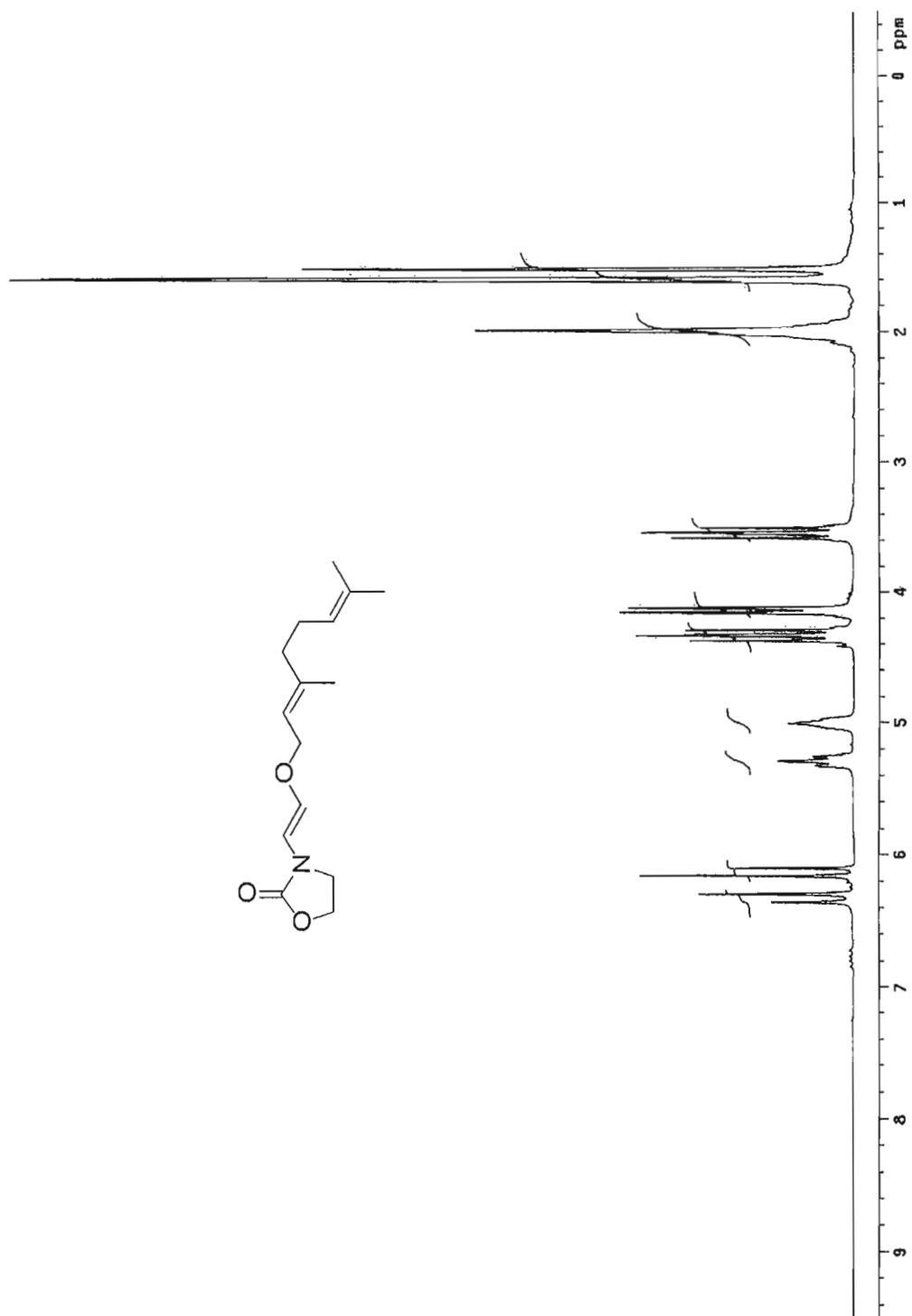
1-((E)-2-Iodovinyl)-1-phénylacétamide 113



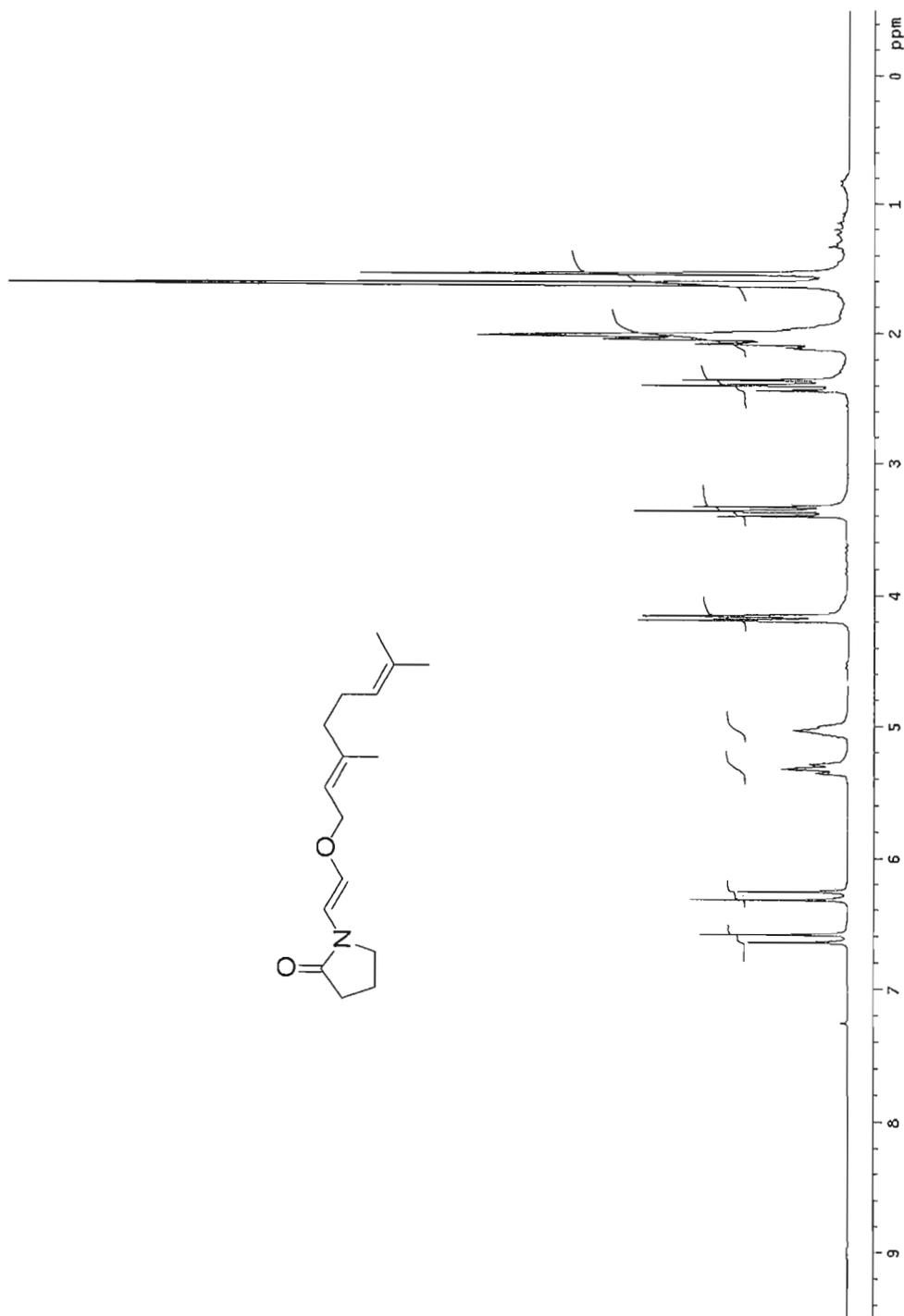
1-((E)-2-Iodovinyl)-pipéridin-2-one 115



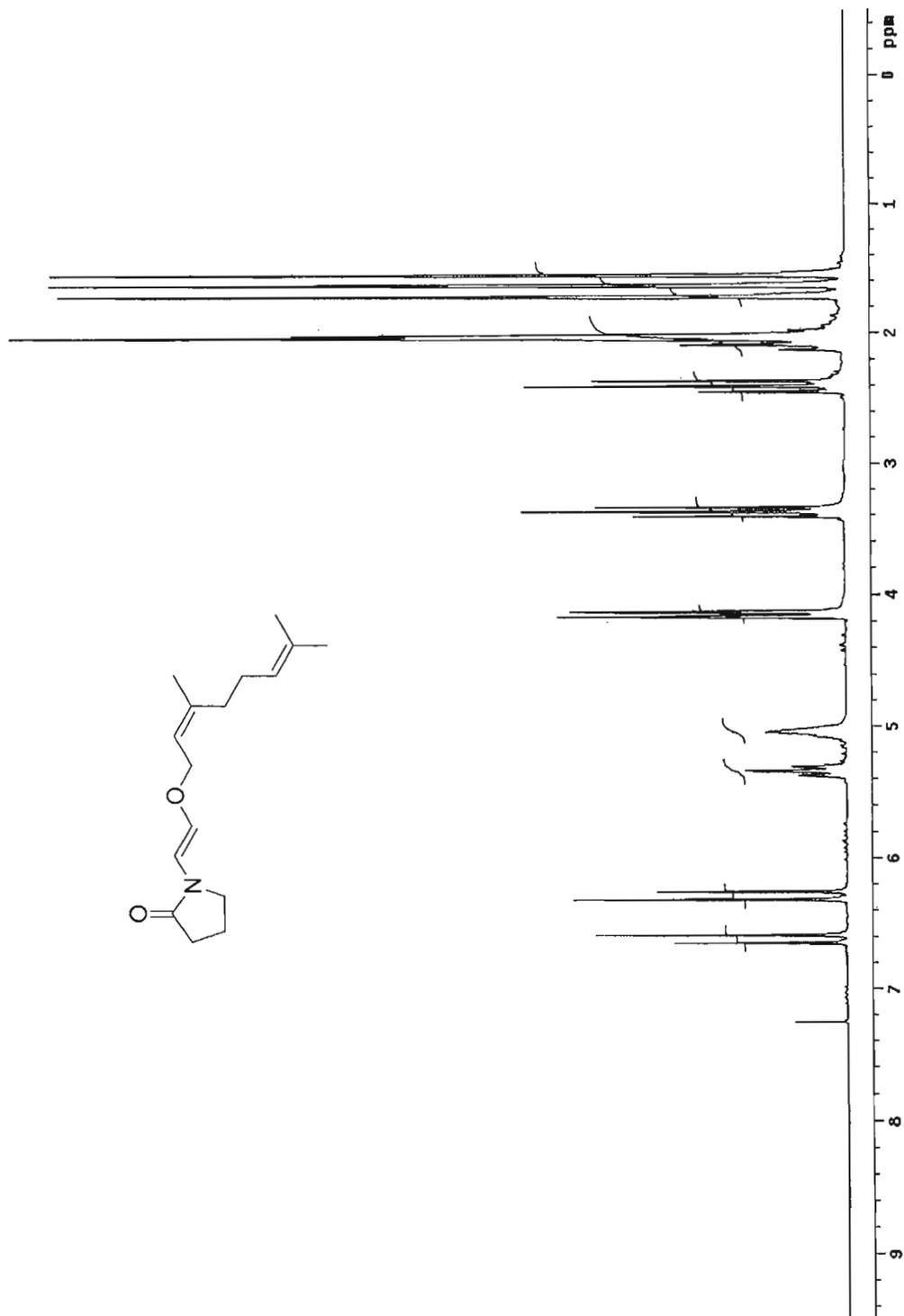
3-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthylocta-2,6-diényloxy) vinyl)-oxazolidin-2-one 139



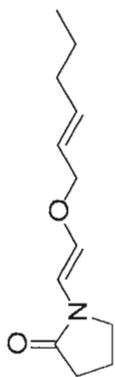
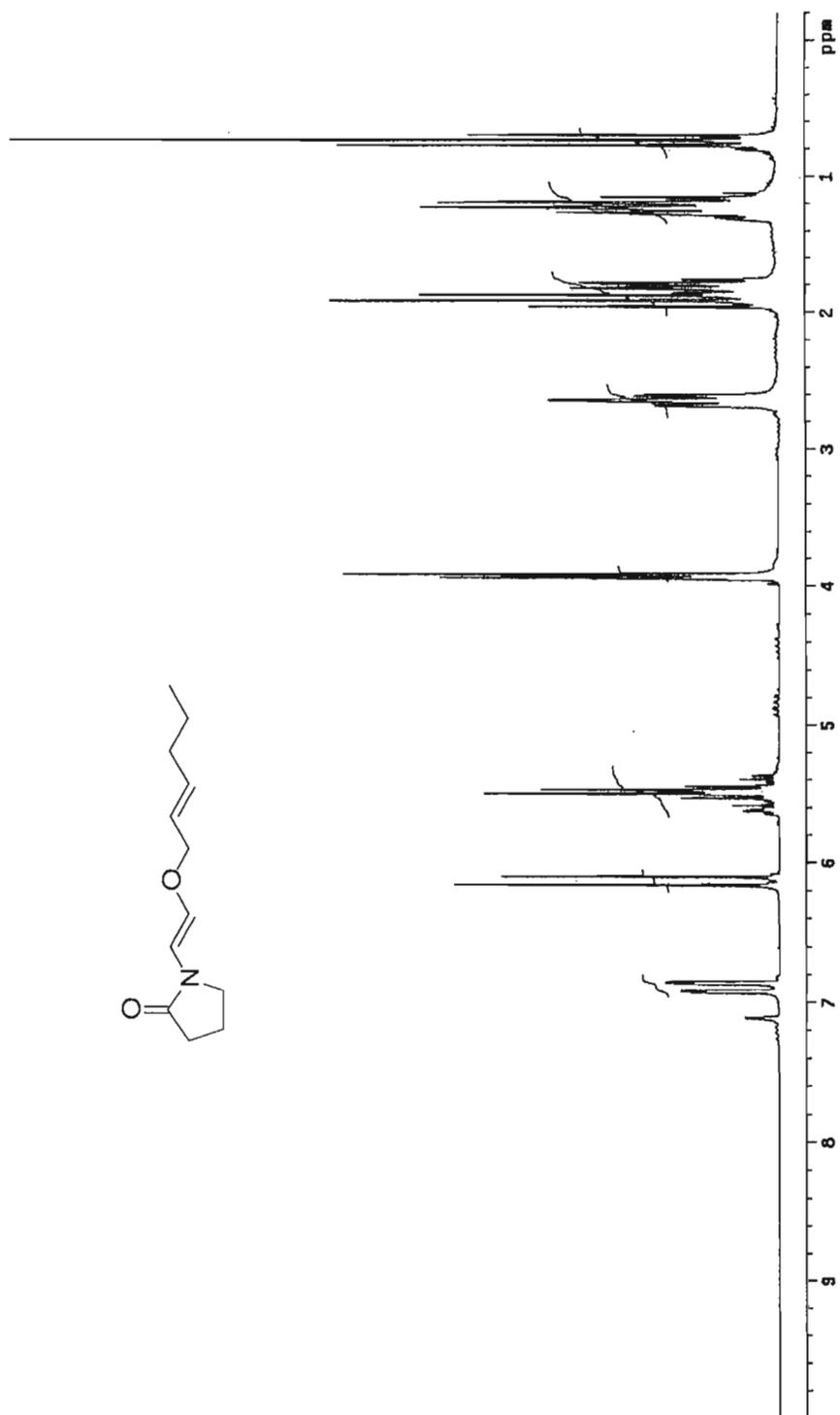
1-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthylocta-2,6-diényloxy)vinyl) pyrrolidin-2-one 140



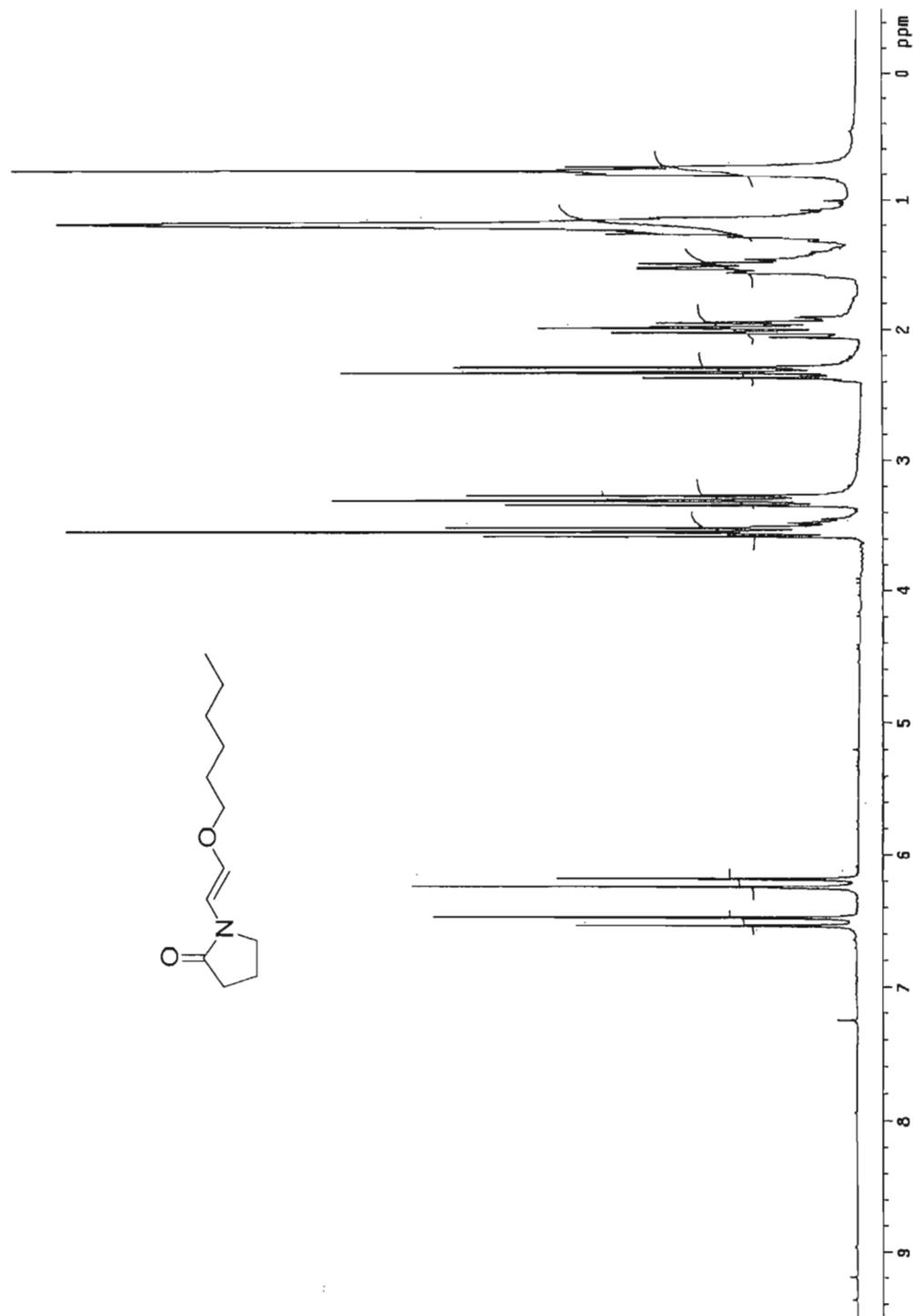
1-((1E)-2-((Z)-3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 144



1-((1E)-2-((E)-Hex-2-ényloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 146



1-((E)-2-(Hexyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 148

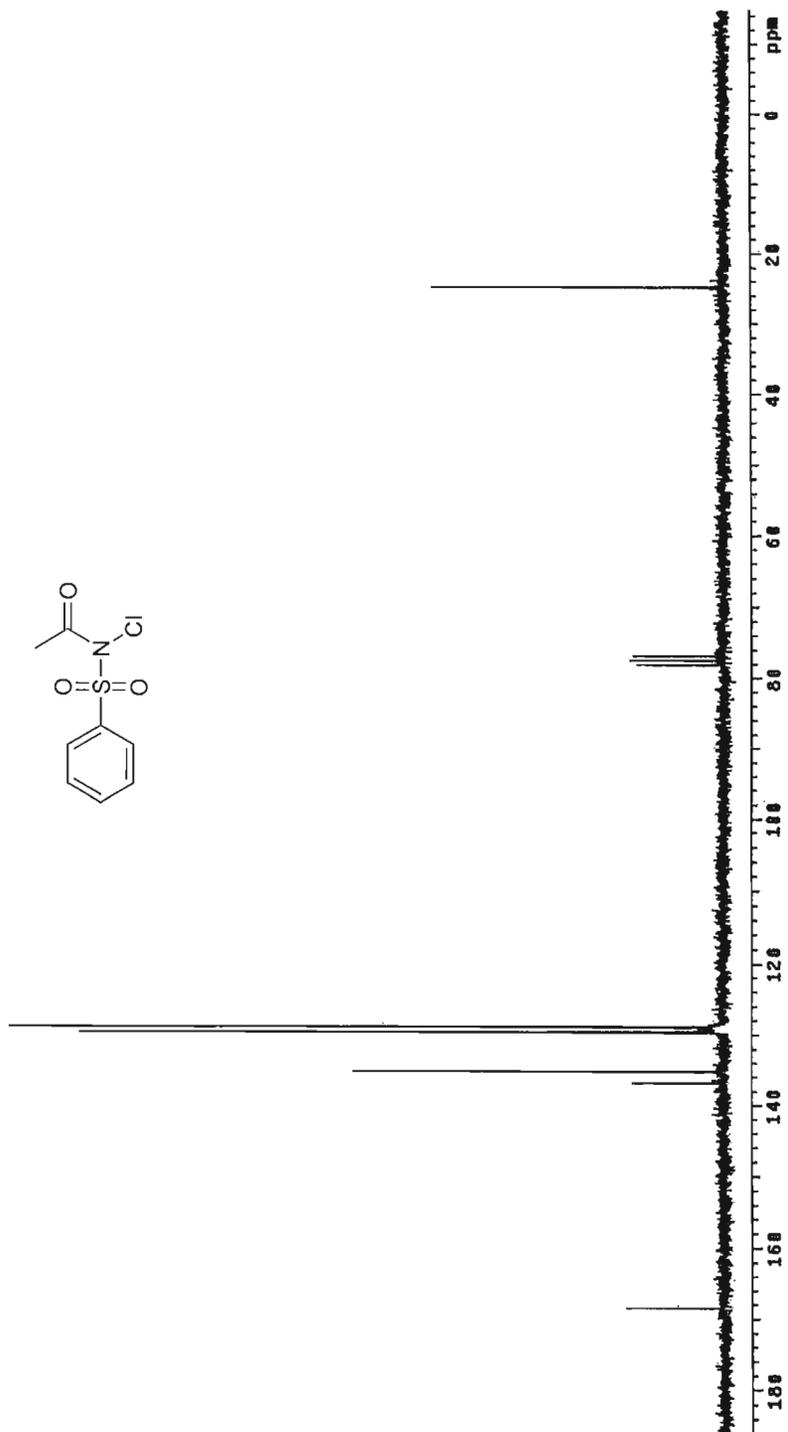
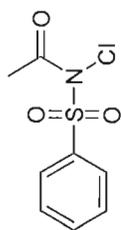


APPENDICE B - SPECTRES RMN ¹³C

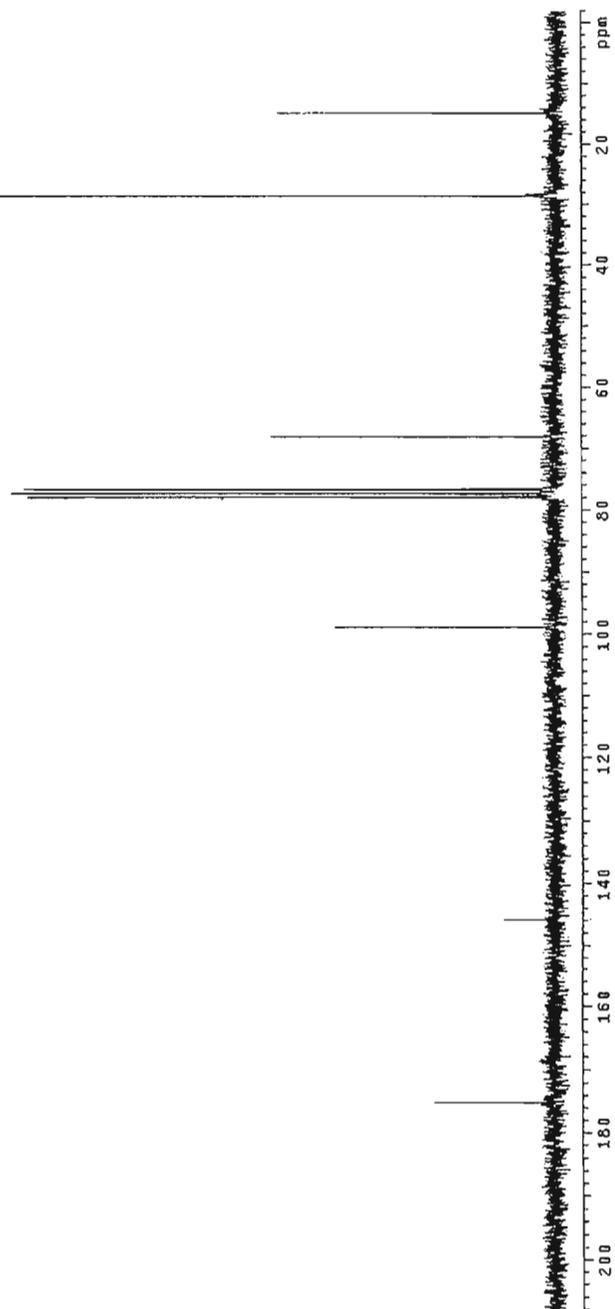
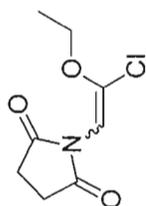
Les spectres RMN ¹³C sont présentés selon l'ordre de parution dans le texte.

Tous les spectres des composés analysés ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré, excepté pour certains composés comme **72** et **146**, où il y a eu l'utilisation du benzène deutéré.

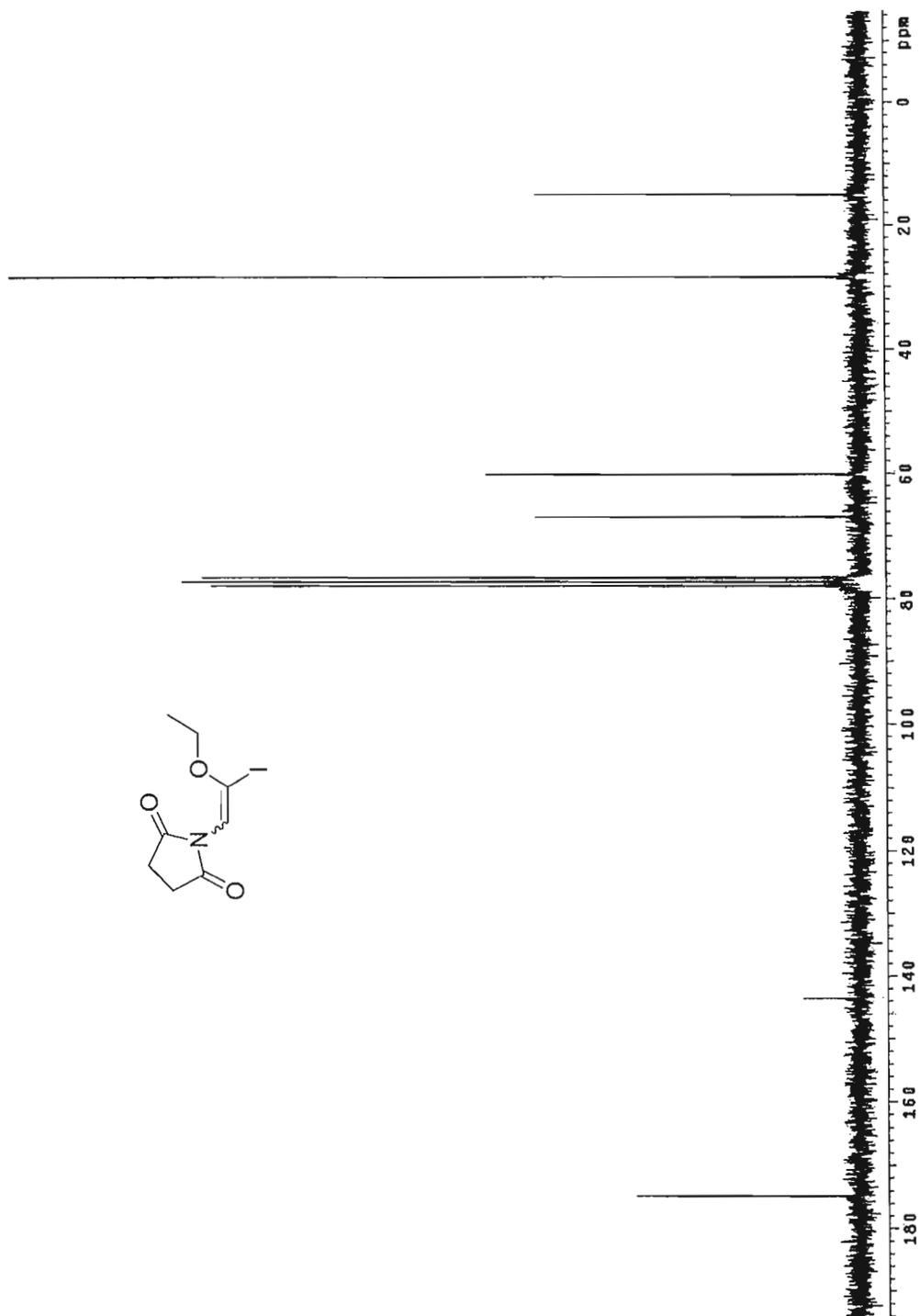
1-Acetyl-1-chlorobenzènesulfonamide 50



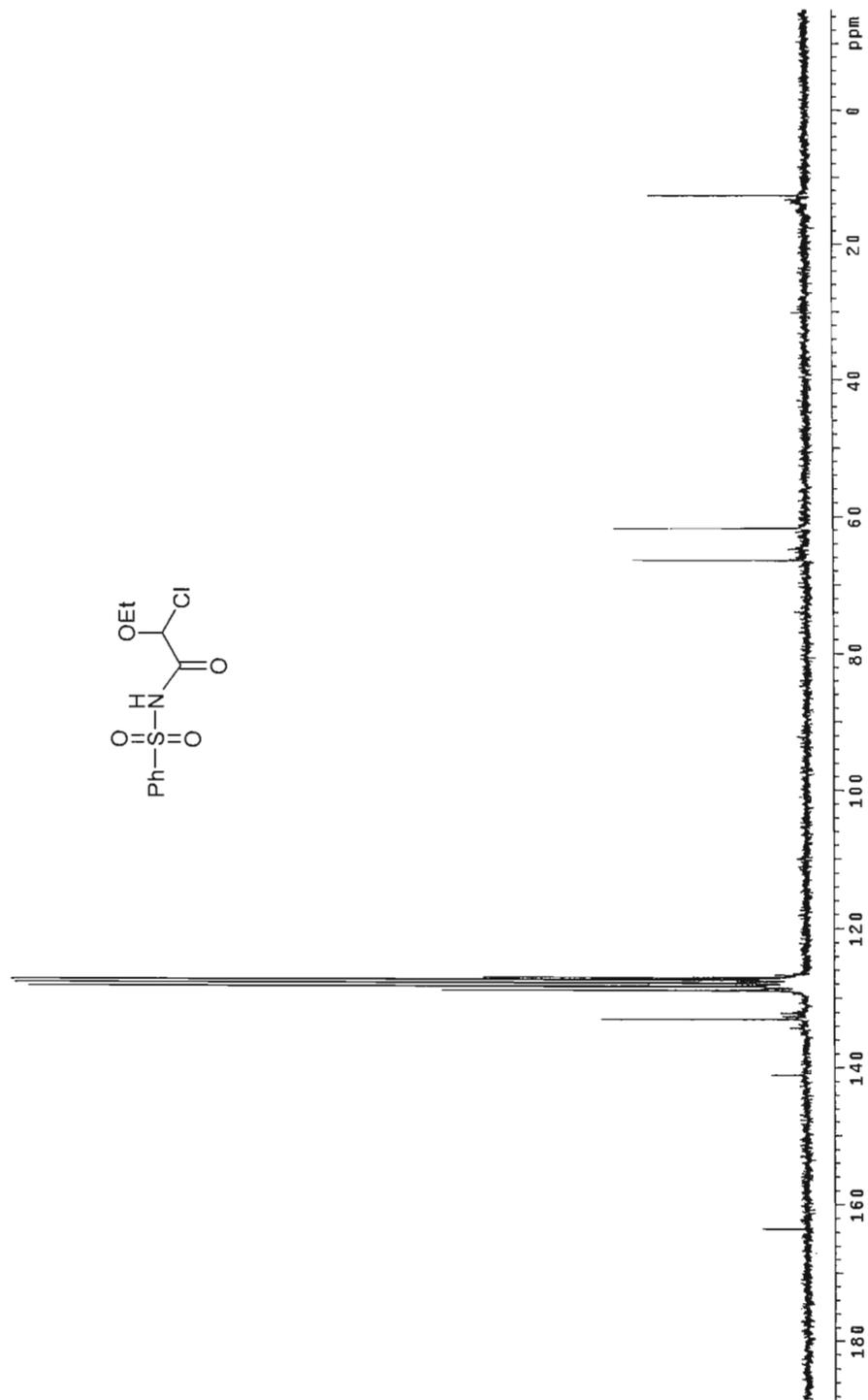
1-(2-Chloro-2-éthoxyvinyl) pyrrolidine-2,5-dione 59



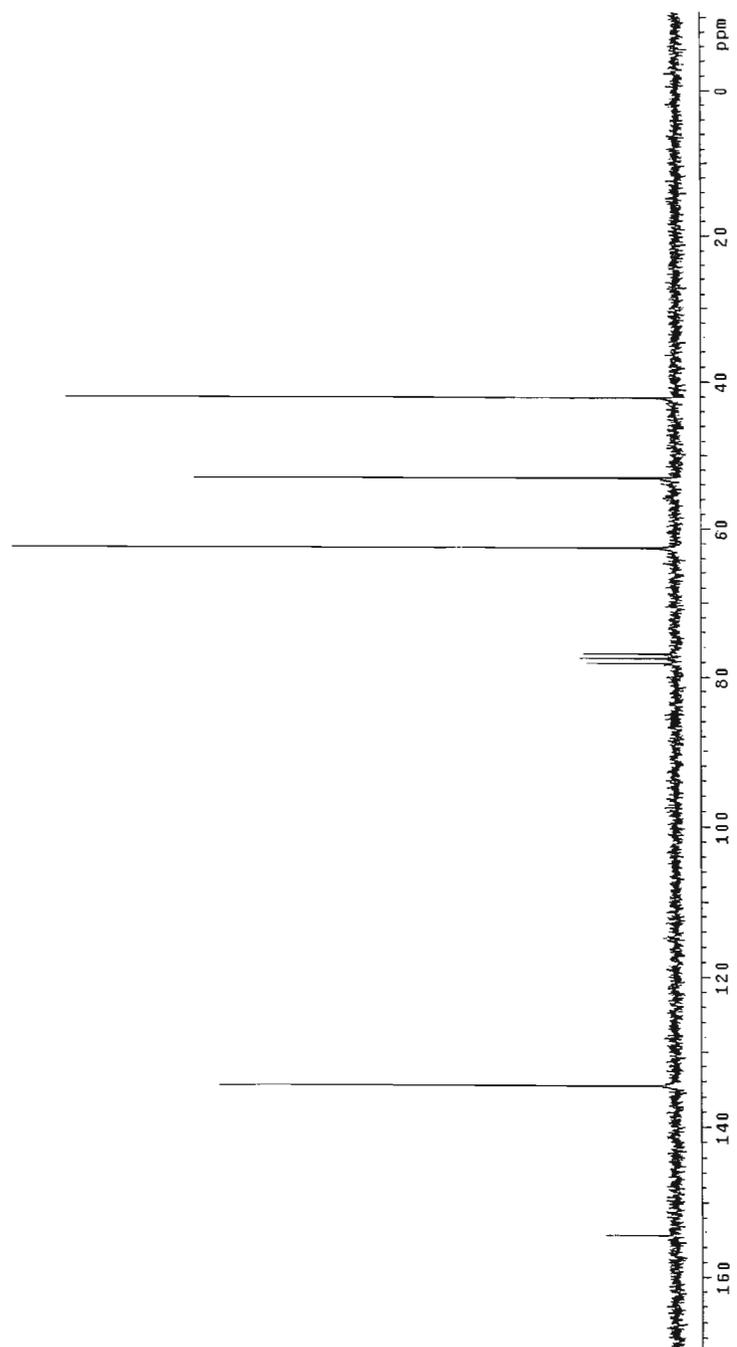
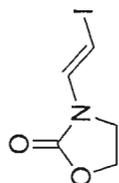
1-(2-Iodo-2-éthoxyvinyl) pyrrolidine-2,5-dione 63



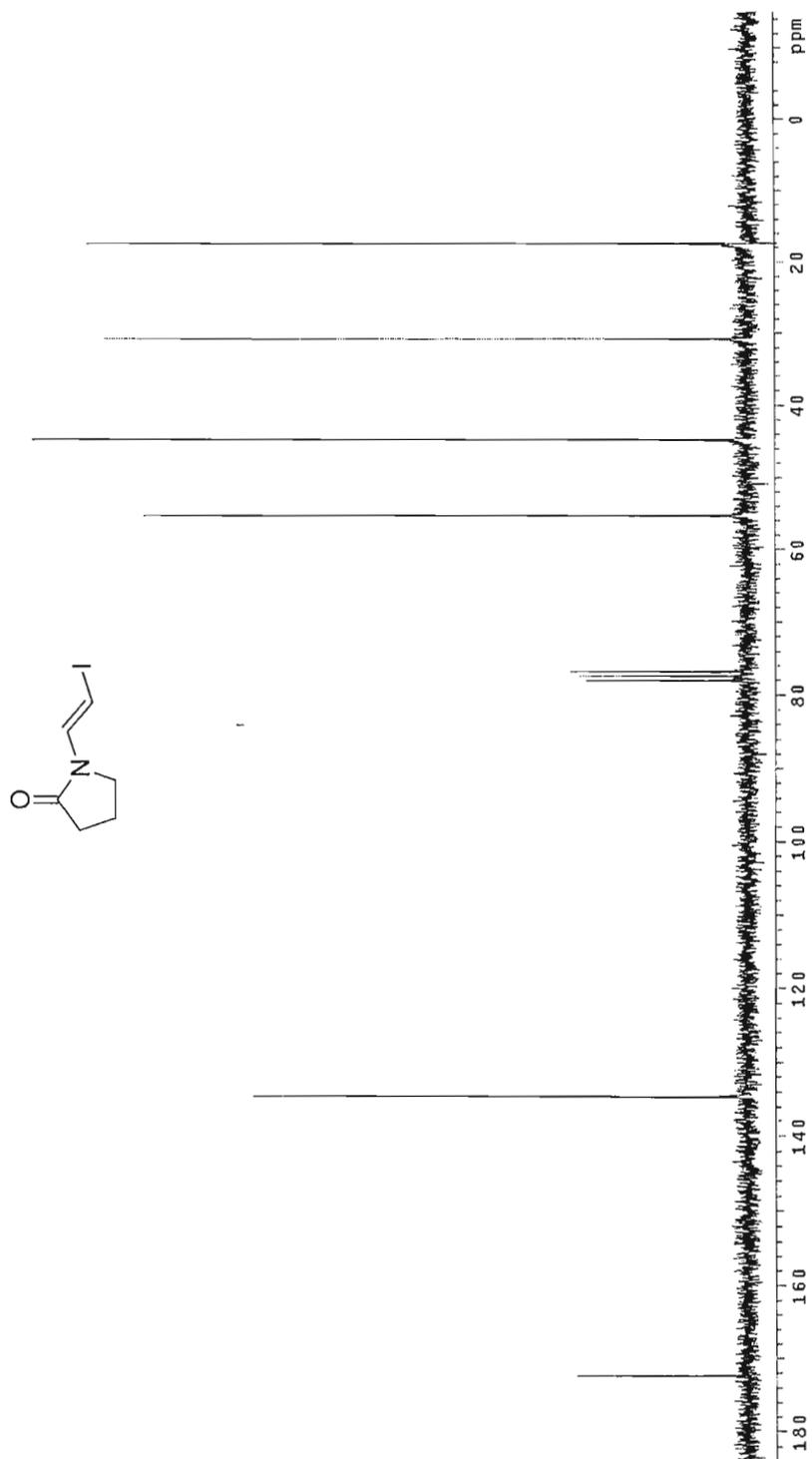
1-(2-Chloro-2-éthoxyacétyl) benzènesulfonamide 72



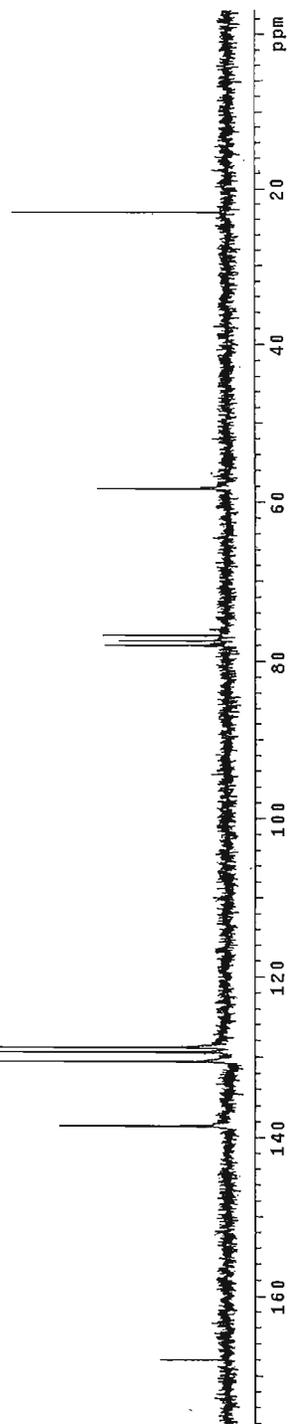
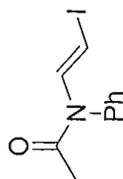
1-((E)-2-Iodovinyl)-oxazolidin-2-one 104



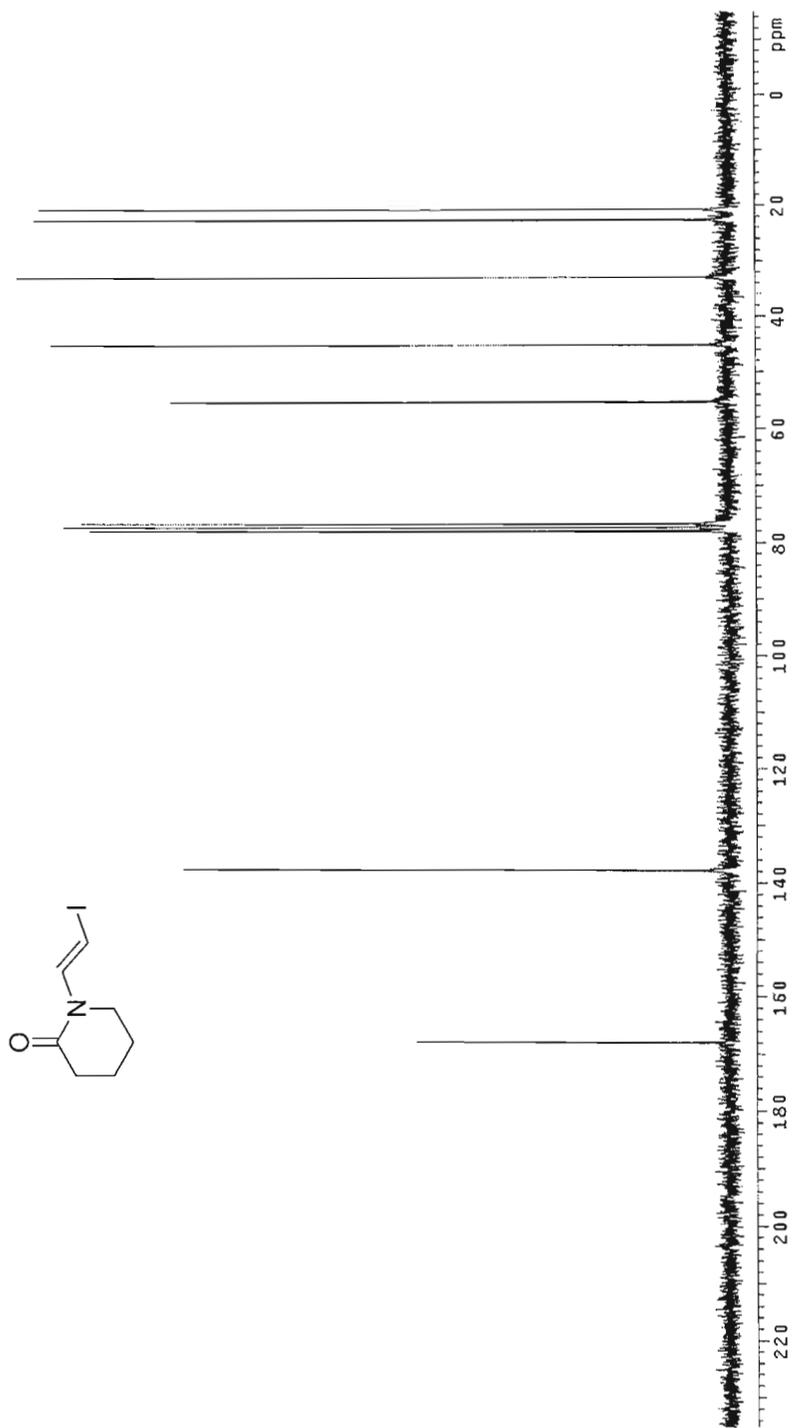
3-((E)-2-iodovinyl)-pyrrolidin-2-one 106



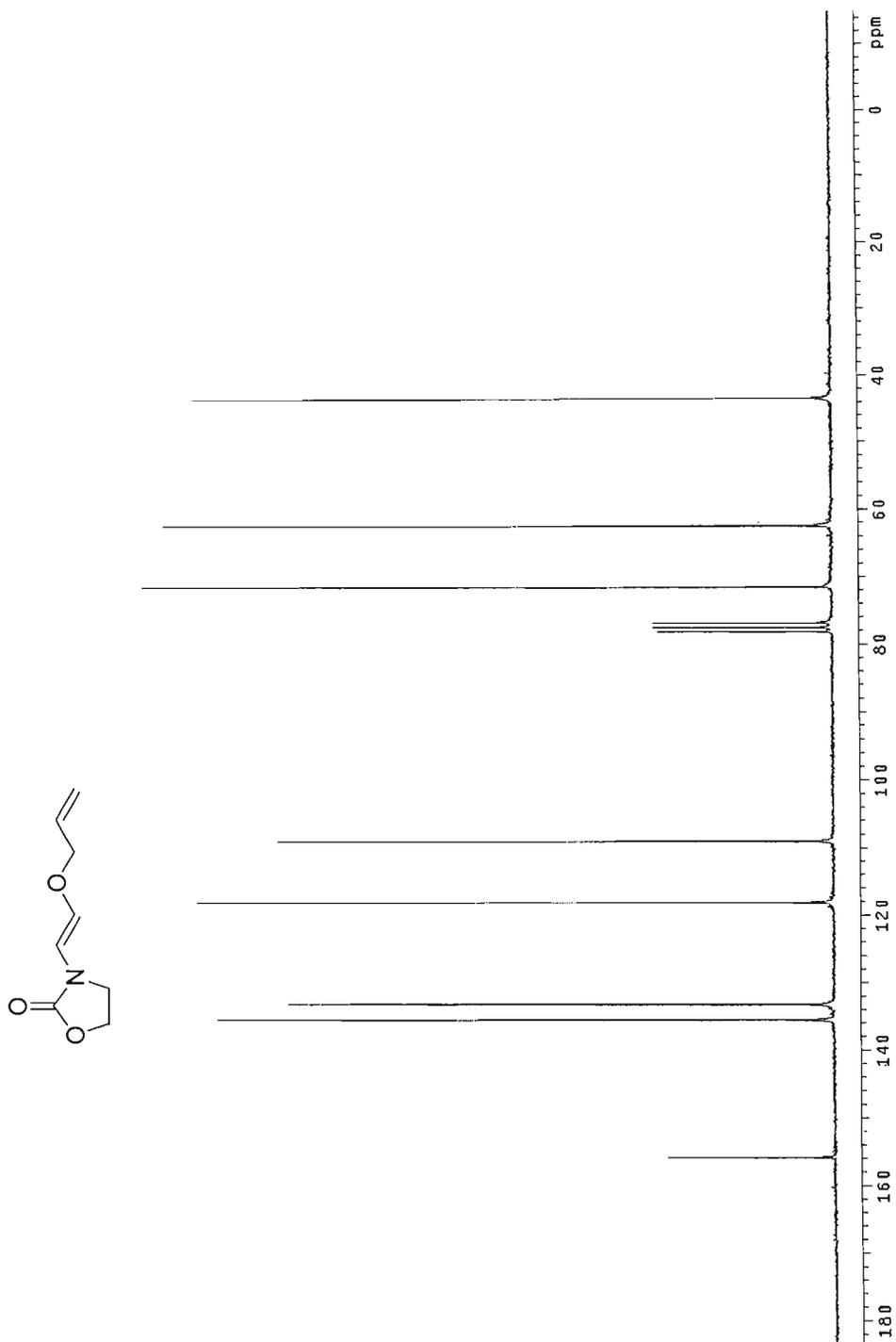
1-((E)-2-Iodovinyl)-1-phénylacétamide 113



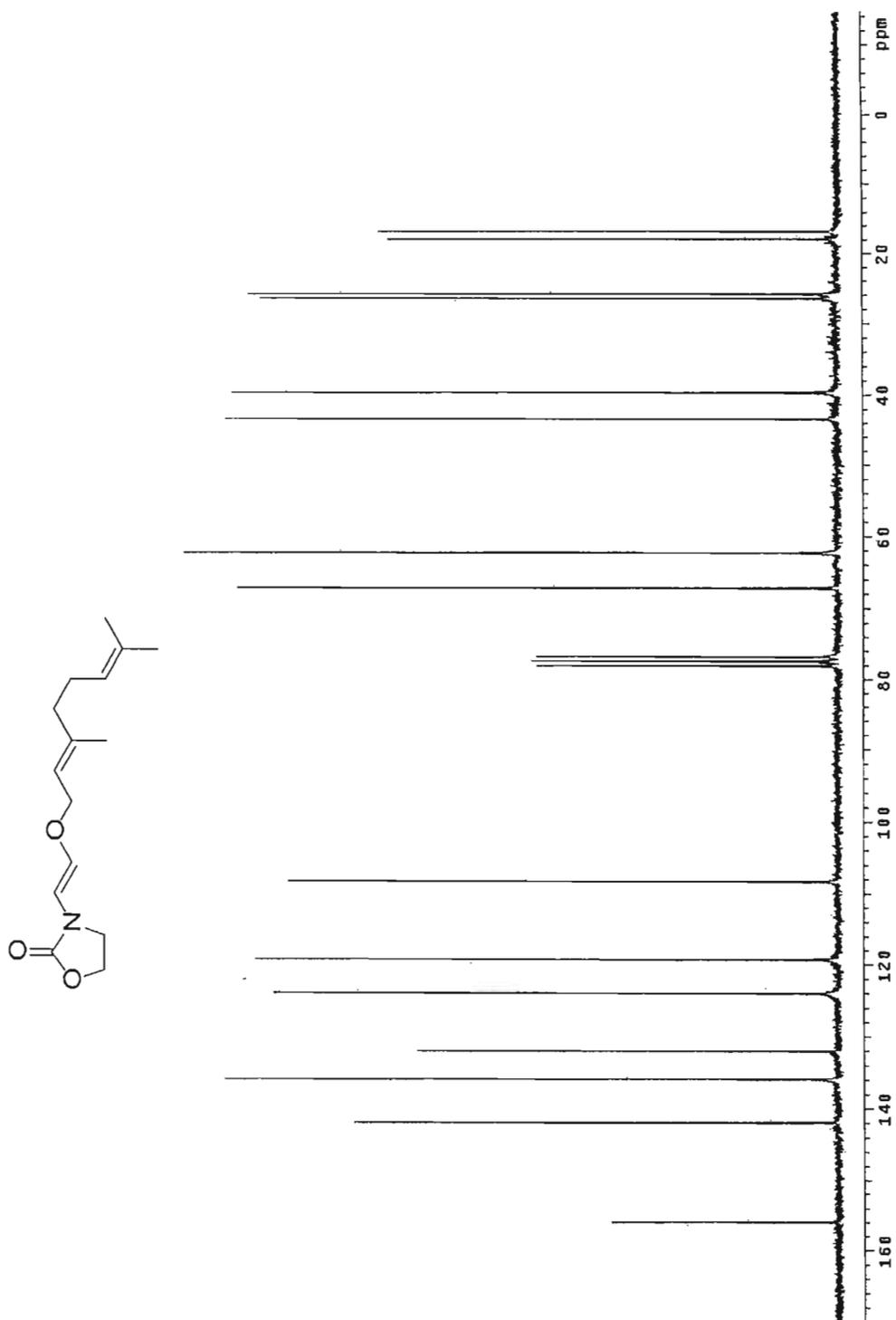
1-((E)-2-iodovinyl)-piperidin-2-one 115



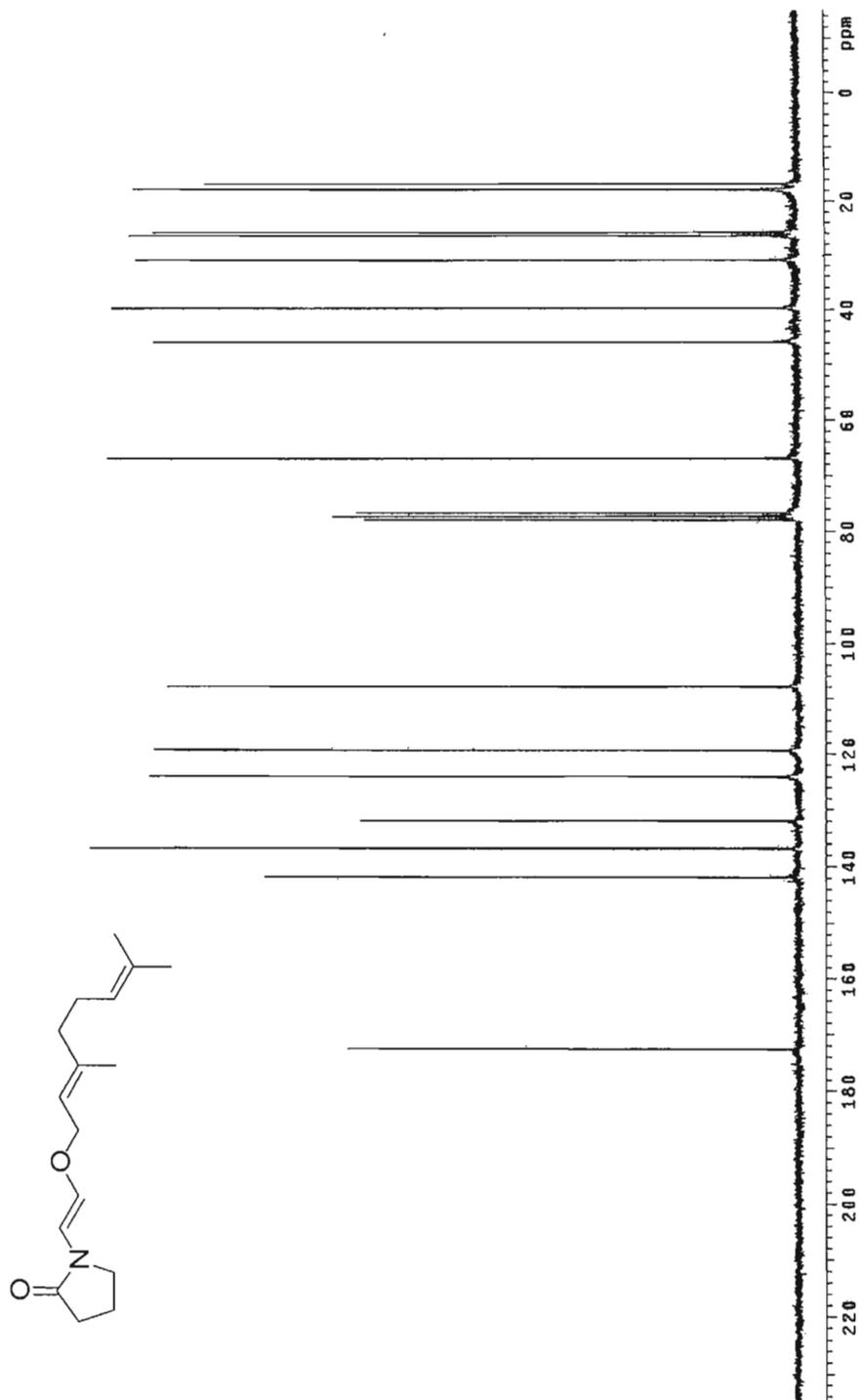
3-((E)-2-(Allyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one 135



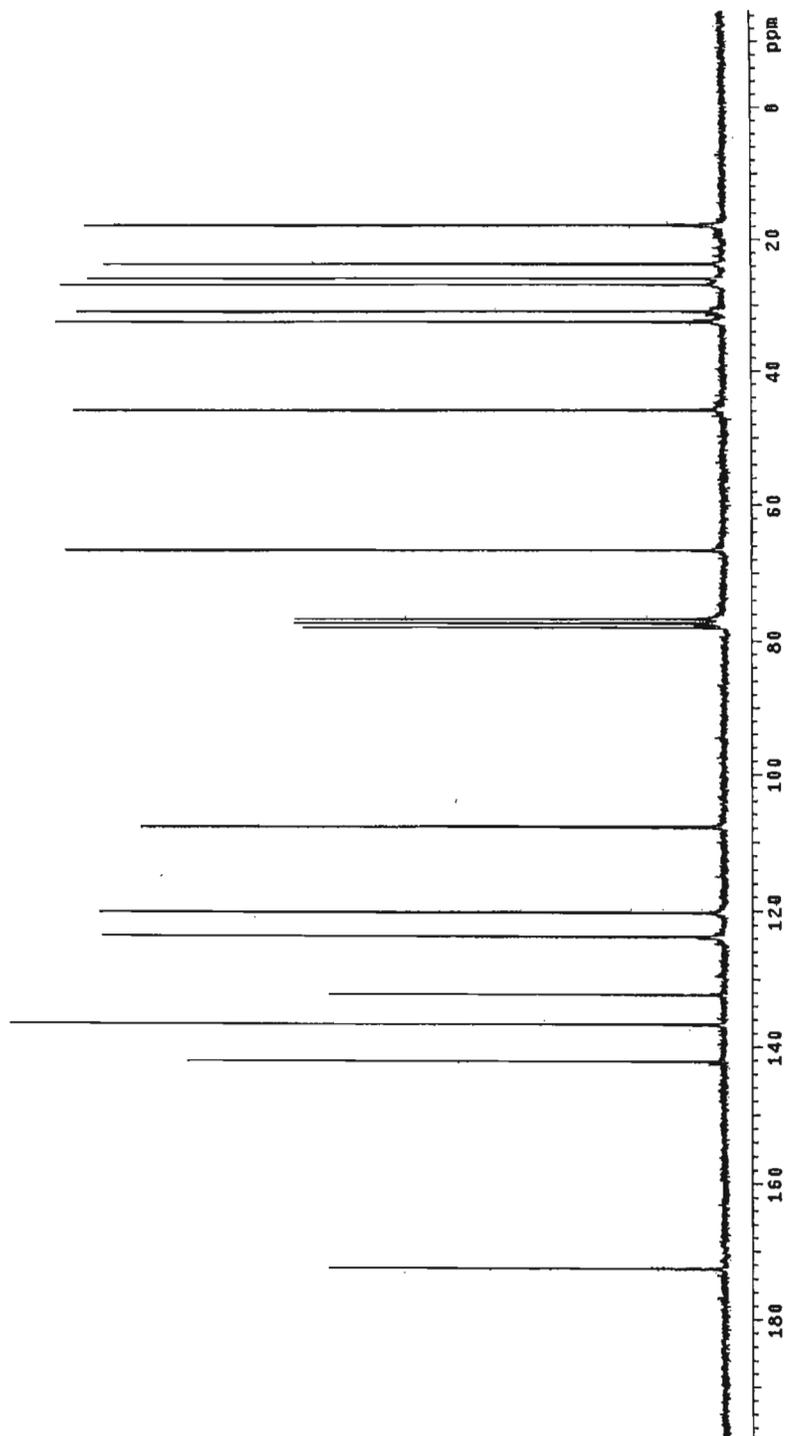
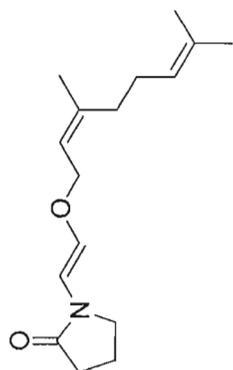
3-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthylocta-2,6-diényloxy) vinyl)-oxazolidin-2-one 139



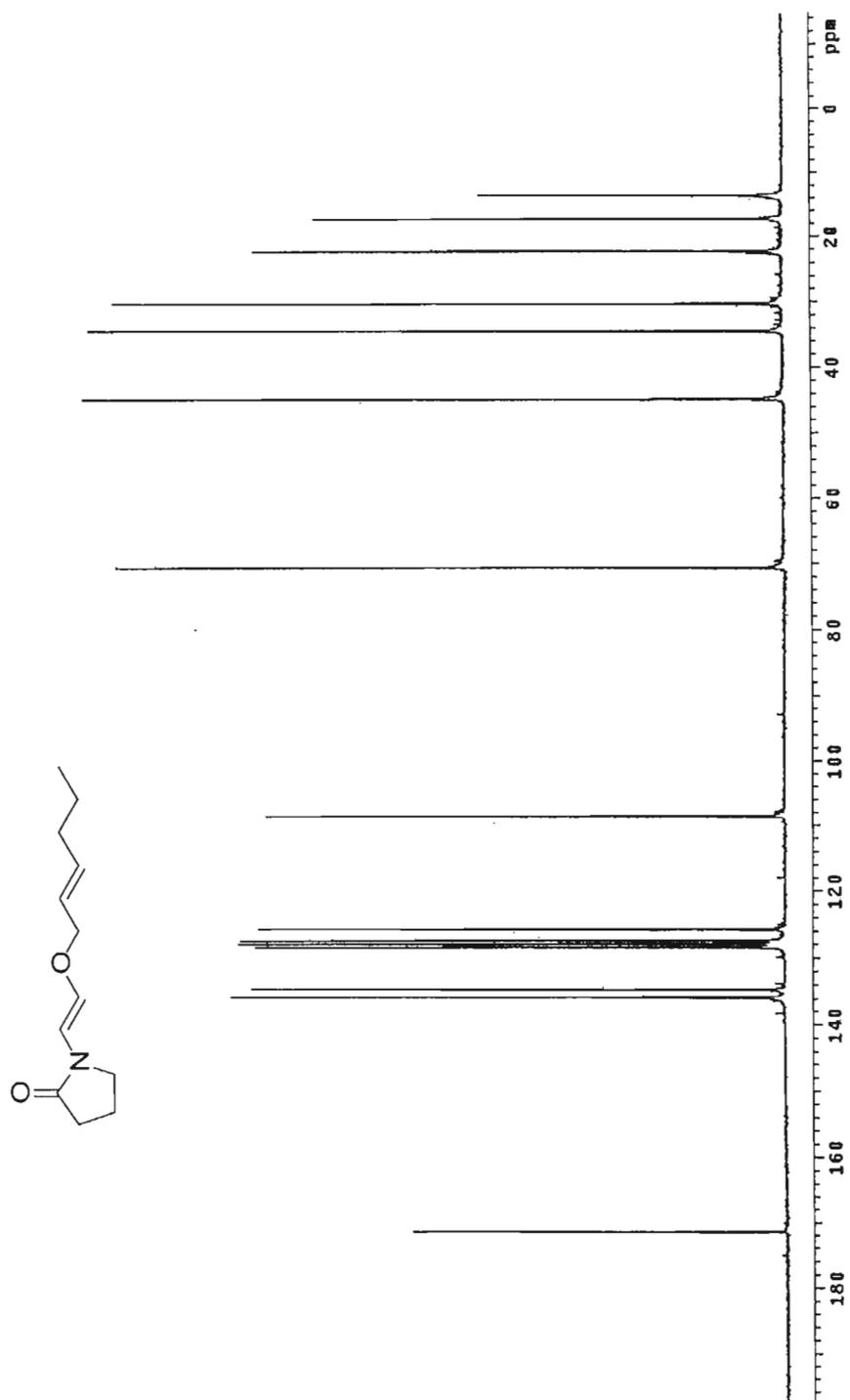
1-((1E)-2-((E)-3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényloxy)vinyl) pyrrolidin-2-one 140



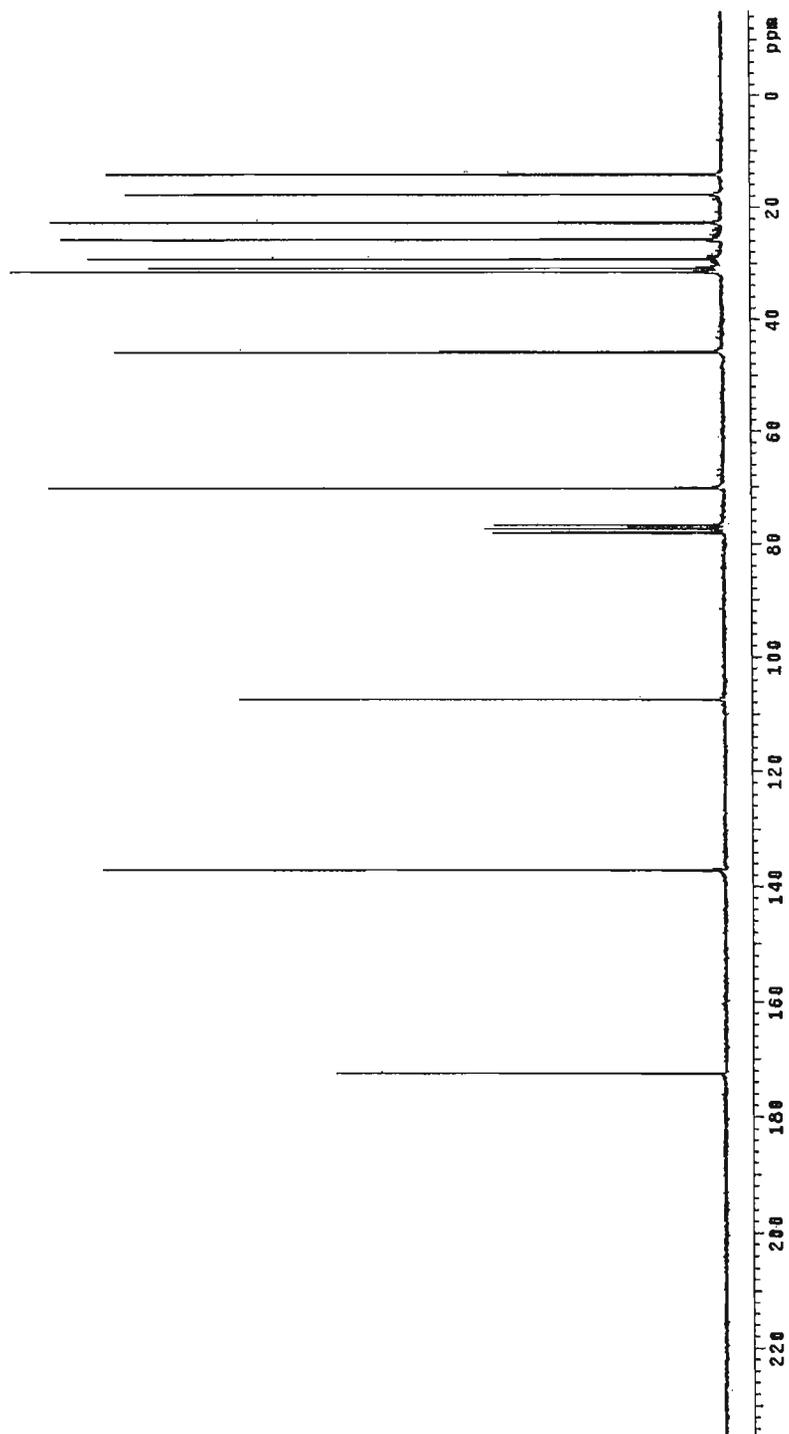
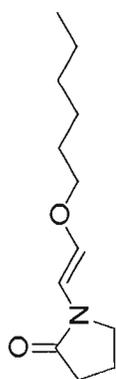
1-((1E)-2-((Z)-3,7-diméthylocta-2,6-diényloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 144



1-((1E)-2-((E)-Hex-2-ényloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 146



1-((E)-2-(Hexyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one 148



RÉFÉRENCES

- ¹ Martin Castro, A.M. *Chem. Rev.* 2004, 104, 2939.
- ² a) Sewald, N., Jakubke, H. 2002. *Peptides: Chemistry and Biology*. Wiley-VCH. Weinheim; b) Grant, G.A. 2002. *Synthetic Peptides*. Oxford University Press; b) Magliery, T. J., *Medicinal Chemistry Reviews*. 2005. 2, 303.
- ³ a) Kohno, J; Koguchi, Y; Nishio, M; Nakao, K; Kuroda, M; Shimizu, R; Ohnuki, T; Komatsubara, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 990; b) Toske, S, G; Jensen, P, R; Kauffman, C, A; Fenical, W. *Tetrahedron* 1998, 54, 13459.
- ⁴ a) Abreu, A. S; Ferreira, P. M. T; Monteiro, L. S; Queiroz, M.J. R. P; Ferreira I. C. F. R; Calhelha R; Estevinho, L. M, *Tetrahedron*, 2004, 60 (51), 11821–11828; b) Roff G. J; Lloyd, R. C; Turner, N. J; *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126(13), 4098-4099; c) Chakrabarty, M; Basak, R; Harigaya, Y, *Synthesis*, 2003, 13, 2011-2014; d) Barkin, J.L., Faust M.D. Jr, Trenkle, W.C, *Org. Lett.*, 2003, 5(18), 3333-3335.
- ⁵ Becquet, A., Daoust, B. Rapport de stage. UQTR. 2003
- ⁶ a) Nordmann, G. Buckwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4978; b) Jiang, L., Job, G, E, Kaplars, A., Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 3667.
- ⁷ Anastas, P. T., Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.
- ⁸ a) Valenti, E., Pericàs, A. M., Serratos, F. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 395; b) Casson, S., Koscienski, P. *Synthesis*. 1993, 1133 c) Pericàs, A. M., Serratos, F., Valenti, E. *Tetrahedron*. 1987, 43, 2311 c) Ishikawa, N. et coll. *Tetrahedron Lett.* 1978, 34, 3103.
- ⁹ Liu, M., Soloway, Wedegaertner D. K., Kampmeier, J. A. 1971, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3809.
- ¹⁰ a) Daoust, B., Lessard, J., *Tetrahedron*. 1999. 55, 3495; b) Lessard, J., Mondon, M., Touchard, D., *Can. J. Chem.* 1981, 59, 431; c) Lessard, J., Couture, Y., Mondon, M., Touchard, D., *Can. J. Chem.* 1983, 62, 105.
- ¹¹ Driguez, H., Vermes, J, P., Lessard, J. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 119. b) Tuailon, J., Couture, Y., Lessard, J. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 2194.
- ¹² a) Thakur, V., Talluri, S.K., Sudalai, A. *Org. Letters*. 2003, 5, 861; b) Talluri, S.K., Sudalai, A. *Org. Letters*. 2005, 5, 855. c) Tsuritani, T., Shinokubo, H., Oshima, K., *J. Org. Chem.* 2003. 68, 3246. d) Ha, C., Musa, M. O., Martinez, F. N., Newcom,

-
- M. J. Org. Chem. 1997, 625 2704; e) Esker, J.L., Newcomb, M. Tetrahedron Letters. 1992, 33, 5913.
- ¹³ a) Tilstam, U., Weinmann, H., Organic process and research and development. 2002, 6, 385; b) Johnson, R., Greene, D., J. Org. Chem. 1975. 40, 2186.
- ¹⁴ a) Foglia, T. A., Swern, D. J. Org. Chem. 1966. 81, 3625 b) Foglia, T. A., Swern, D. J. Org. Chem. 1967. 52, 75; c) Foglia, T. A., Swern, D. J. Org. Chem. 1968. 33, 766; e) Kosugui et coll. Bull. Chem. Jpn. 1981, 54, 822
- ¹⁵ Daniher, F. A., Butler, P. E. J. Org. Chem. 1968, 33, 12, 4336.
- ¹⁶ a) Oshima et coll. J. Org. Chem. 2003, 68 6627; b) Ollivier, C., Renaud, P. Chem. Rev. 2001. 101, 3415.
- ¹⁷ Bachand, C., Driguez, H., Paton, J. P., Touchard, D., Lessard, J. J. Org. Chem. 1974, 39, 3136
- ¹⁸ De Luca, L., Giacomelli, G., Nieddu, G. Synlett, 2005, 223.
- ¹⁹ Martin, M.T., Roschangar, F., Eaddy, J. F. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 5461.
- ²⁰ Giese, B., Damm, W., Roth, M., Zehnder, M. 1992, Synlett, 5, 441.
- ²¹ Moyano, A., Charbonier, F., Greene, A. J. Org. Chem. 1987, 52, 2919.
- ²² a) Pearson, R. E., Martin, J.C., J. Am. Chem. Soc 1963, 85, 3033. b) Smith, M.B., March, J. March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and structure. 2001, 912-913. Wiley, New York. c) ibid. 102-105; d) ibid. chapitre 18, 1377.
- ²³ Gaudreault, P., Drouin, C., Lessard, J. Can. J. Chem. 2005, 83, 543.
- ²⁴ Boros, E., E., Kaldor, I., Brown, P. J., Styles, V. L., Synthetic Com. 2001, 31, 505
- ²⁵ a) Behforouz, M., Kerwood, E. J. J. Org. Chem. 1969, 34, 51; b) Buchel, K., H. et Conte, A., Chem. Ber. 1967, 100, 1248; c) Harpp, David, N., Synthesis, 1984, 12, 1037; d) Harpp, David, N., Tetrahedron, 1977, 11, 963
- ²⁶ a) Fagan, P. J., Hauptman, E., Shapiro, R., Casalnuovo, A. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5043; b) Bates, C., Gujadhur, K., Venkataraman, D. Org. Letters. 2002, 4, 2803
- ²⁷ Williams, A. L., Kinney, R.E., Bridger, R. F. J. Org. Chemistry. 1967, 32, 2501.

-
- ²⁸ a) Armin de Meijere, Diederich, F. 2004. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Weinheim. Wiley-VCH; b) *ibid.* 704; c) *ibid.* 708; d) *ibid.* 217.
- ²⁹ Lindley, J. *Tetrahedron*. 1984, 40, 1433
- ³⁰ a) Stewart, J., Bacon, R. G. R., *J. Chem. Soc.* 1965, 4953; b) Ullman, F. et coll., *Annalen*, 1905, 38, 2211
- ³¹ Paine, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1496.
- ³² Li, F., Wang, Q., Ding, Z., Tao, F., *Org. Letters*, 2003, 5, 2169.
- ³³ Klapars, A., Parris, S., Anderson, K. W., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 3529.
- ³⁴ Pan, X., Cai, Q., Ma, D., *Org. Letters*, 2004, 6, 1809.
- ³⁵ Wright, M. E; Lowe-Ma, C, K; *Organometallics*, 1990, 9, 347.
- ³⁶ Wolter, M., Nordmann, G., Job, G. E., Buchwald, S. L., *Org. Letters*, 2002, 4, 973.
- ³⁷ Miller, S. I., Noyes, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 2376
- ³⁸ Keegstra, M. A., *Tetrahedron*, 1992, 48, 2681.
- ³⁹ Cohen, T., Cristea, I. *J. Org. Chem.*; 1975, 40, 3649
- ⁴⁰ Hudlicky, 1996, 46. *Reductions in Organic Chemistry*, ACS Monograph 188, Washington, DC.
- ⁴¹ Bacon, R. G. R., Rennison, S. C. *J. Chem. Soc.* 1969, 312
- ⁴² Ma, M. et Cai, Q. *Org. Letters*. 2003, 5, 3799
- ⁴³ Ma, D., Cai, Q., Xie, X. *Synlett*. 2005, 11, 1767
- ⁴⁴ Andrews, L. E., Kepner, R.E., *J. Org. Chem.* 1948, 13, 208
- ⁴⁵ a) Ogura, T. Et coll. *Anal. Chem.* 1983, 55 1673.; b) Ogura et coll. 1984. *Anal. Chem.* 56, 2830.
- ⁴⁶ Claisen, L. *Chem. Ber.* 1912, 45, 3157.
- ⁴⁷ a) Enders, D.; Knopp, M.; Schiffers, R. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1996, 7, 1847; b) Lutz, R., *P. Chem. Rev.* 1984, 84, 206

-
- ⁴⁸ a) Maruoka, K., Banno, H., Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7791; b) Corey, E. J., Lee, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4026; c) Ito, H., Sato, A., Kobayashi, T., Taguchi, T. *Chem. Commun.* 1998, 2441; d) Ito, H., Sato, A., Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4815, e) Calter, M., Hollis, T. K., Overman, L. E., Ziller, J.; Zipp, G. G. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1449.
- ⁴⁹ Gottlieb, O.,R., Filho, B.,R., Wilson de Alencar, J., Craveiro, A.,A. 1983, *Introducción a la espectrometría de masa de sustancias orgánicas*. OEA. Monografía 17. Washington, D.C.
- ⁵⁰ Hans Eduard Fierz-David and Louis Bangley. 1949 *Fundamental Processes of Dye Chemistry*. Interscience Publishers. New York.