

2 M11. 2734.8

Université de Montréal

Addition intramoléculaire de radicaux aminyles et iminyles  
sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. Réactions diastéréosélectives de  
cyclofonctionalisation et de transfert d'hydrogène en *tandem*.

par

Serge R. Landry

Département de chimie

Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M. Sc.)  
en chimie

juillet, 1999

© Serge R. Landry, 1999



QD

3

U54

1999

N. 019

Université de Montréal

Division d'anthropologie et de linguistique  
Département de linguistique  
Université de Montréal

Le  
Président  
Département de linguistique  
Université de Montréal

Monsieur le Président  
Département de linguistique  
Université de Montréal

juillet 1999

Université de Montréal



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Addition intramoléculaire de radicaux aminyles et iminyles  
sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. Réactions diastéréosélectives de  
cyclofonctionalisation et de transfert d'hydrogène en *tandem*.

présenté par:  
Serge R. Landry

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

André Charette	président-rapporteur
Yvan Guindon	directeur de recherche
Jeffrey Keillor	membre du jury

Mémoire accepté le: 99.08.25.....

## Sommaire

Au cours de cette étude, une nouvelle méthodologie permettant la préparation d'azacycles à cinq membres a été développée. L'approche consiste tout d'abord en une première étape de cyclisation intramoléculaire d'un radical aminyle ou iminyle sur un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé porteur d'un centre chiral en position allylique. Il a été démontré que cette première étape de cyclofonctionalisation est diastéréosélective et conduit exclusivement au produit de jonction *trans*. La stéréochimie du centre nouvellement formé est induite à partir du centre allylique vicinale (induction-1,2).

La deuxième étape consiste en un transfert d'hydrogène sur le radical exocyclique formé après cyclisation. Selon la nature stérique et électronique des groupements R (position azotée) et R' (position allylique), respectivement, il est possible d'obtenir de façon diastéréosélective le produit de relation *anti* ou *syn*. Cette réaction *tandem* de cyclisation-réduction permet ainsi de préparer des dérivés pyrrolidines et pyrrolénines de configuration relative *trans*, *anti* ou *trans*, *syn* en créant deux nouveaux centres stéréogéniques par induction-1,2 pour les deux étapes.

L'approche analogue en vue de la préparation d'azacycles à six membres a également été étudiée. Cependant, il semble que la réduction du radical aminyle ou iminyle intermédiaire soit beaucoup plus rapide que la cyclisation 6-exo-trig.

On retrouve en littérature différentes méthodes permettant de fabriquer des azacycles à cinq membres substitués en position  $\alpha$  de l'atome d'azote. Toutefois, que ce soit par voie ionique ou radicalaire, ces méthodes de préparation ne peuvent donner accès à des azacycles de configurations relatives variées par simple changement de la nature stérique et électronique des groupements alkyles R et R', respectivement, tel que le permet la réaction *tandem* présentée.

## Table des matières

Sommaire.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Introduction.....	1
Chapitre 1.....	10
1.1 Revue de la littérature.....	10
1.2 Cyclisation radicalaire.....	16
1.2.1 Optimisation des conditions de cyclisation d'un radical aminyle sur un ester $\alpha,\beta$ -insaturé.....	16
1.2.1a Synthèse des benzothiazolyles <b>24</b> , <b>25</b> et <b>26</b> .....	17
1.2.1b Effets de l'initiateur de radicaux et des acides de Lewis.....	19
1.2.1c Facteurs influençant la stéréosélectivité de la cyclisation radicalaire.....	21
1.2.1d Formation d'un cycle à six membres.....	22
1.3 Réduction radicalaire.....	23
1.3.1 Optimisation des conditions de réduction radicalaire pour l'obtention du produit <i>syn</i> majoritaire.....	24
1.3.1a Facteurs influençant la sélectivité de la réduction radicalaire; variation des groupements R et R'.....	26
1.3.1b Synthèse des benzothiazolyles <b>42</b> , <b>43</b> et <b>44</b> avec groupements R volumineux.....	29
1.3.1c Effet stérique d'un groupement R volumineux.....	30
1.3.1d Synthèse des benzothiazolyles <b>56</b> et <b>57</b> avec groupements R' électroattracteurs.....	32
1.3.1e Effet électronique d'un groupement R' électroattracteur.....	33

1.3.2 Optimisation des conditions de réduction radicalaire pour l'obtention du produit <i>anti</i> majoritaire.....	35
1.3.2a Facteurs permettant l'obtention du produit <i>anti</i> majoritaire; variation des groupements R et R'.....	36
1.3.2b Synthèse des amines <b>67</b> et <b>68</b> .....	36
1.3.2c Effets stérique et électronique des groupements R et R', respectivement....	38
1.4 Preuves mécanistiques.....	42
Chapitre 2.....	44
2.1 Revue de la littérature.....	44
2.2 Cyclisation d'un radical iminyle et réduction diastéréosélectives en <i>tandem</i> .....	49
2.2.1 Facteurs influençant la sélectivité de la réduction radicalaire; variation du groupement R'.....	51
2.2.2 Synthèse des imines <b>66</b> et <b>70</b> .....	51
2.2.3 Effet électronique du groupement R'.....	52
2.2.4 Formation de pyrrolénines trisubstituées.....	54
2.2.5 Formation d'un cycle à six membres.....	57
2.3 Preuves mécanistiques.....	58
Chapitre 3.....	59
Conclusion.....	62
Partie expérimentale.....	63
1. Généralités.....	63
2. Protocoles.....	64
Références.....	91

## Liste des tableaux

Tableau 1:	Effet des substituants R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> et Y sur la sélectivité du transfert d'hydrogène.....	3
Tableau 2:	Effet de l'initiateur de radicaux et des acides de Lewis sur la cyclisation radicalaire du benzothiazolyle <b>24</b> .....	19
Tableau 3:	Résultats de la réaction <i>tandem</i> à partir du benzothiazolyle <b>24</b> .....	25
Tableau 4:	Influence stérique du groupement R sur la sélectivité du transfert d'hydrogène.....	27
Tableau 5:	Influence électronique du groupement R' sur la sélectivité du transfert d'hydrogène.....	29
Tableau 6:	Cyclisation de radicaux aminyles porteurs de substituants alkyles encombrés.....	31
Tableau 7:	Effet électronique du groupement R' sur la sélectivité <i>syn</i> .....	34
Tableau 8:	Effet stérique et électronique des groupements R et R' sur la sélectivité <i>syn</i> .....	39
Tableau 9:	Effet de solvant sur la formation de liens hydrogène.....	42
Tableau 10:	Constantes de vitesse de cyclisation (k <sub>C</sub> ) et de réduction (k <sub>T</sub> Bu <sub>3</sub> SnH) à 25°C des différents types de radicaux azotés.....	49
Tableau 11:	Résultats de la réaction <i>tandem</i> à partir de l'imine <b>65</b> .....	50
Tableau 12:	Effet électronique du groupement R' sur la sélectivité de la réduction radicalaire.....	53
Tableau 13:	Preuves de structure des pyrrolénines <b>69a</b> , <b>69b</b> , <b>73a</b> , <b>73b</b> , <b>80a</b> et <b>80b</b> par corrélation des spectres de RMN <sup>1</sup> H.....	60
Tableau 14:	Preuves de structure des pyrrolidines <b>36a</b> , <b>36b</b> , <b>37a</b> , <b>37b</b> , <b>59a</b> et <b>59b</b> par corrélation des spectres de RMN <sup>1</sup> H.....	61

## Liste des figures

Figure 1:	Réaction stéréosélective d'un système radicalaire acyclique; auxiliaire chiral	1
Figure 2:	Réaction stéréosélective d'un système radicalaire acyclique; induction-1,2..	2
Figure 3:	Réduction stéréosélective de l'ester $\alpha$ -bromo- $\beta$ -méthoxylé.....	2
Figure 4:	État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire <i>anti</i> .....	4
Figure 5:	Inversion de la sélectivité du transfert d'hydrogène par utilisation d'acides de Lewis.....	4
Figure 6:	Effet exocyclique; exemple sélectionné.....	5
Figure 7:	Effet exocyclique; état de transition proposé.....	5
Figure 8:	Différentes approches à la génération du radical.....	6
Figure 9:	Additions intermoléculaires de radicaux alkyles sur des esters $\alpha,\beta$ -insaturés	7
Figure 10:	Cyclofonctionalisation et transfert d'hydrogène diastéréosélectifs en <i>tandem</i> ; radicaux alkoxyles.....	7
Figure 11:	Cyclofonctionalisation et transfert d'hydrogène diastéréosélectifs en <i>tandem</i> ; radicaux aminyles.....	8
Figure 12:	Cyclofonctionalisation et transfert d'hydrogène diastéréosélectifs en <i>tandem</i> ; radicaux iminyles.....	8
Figure 13:	Radicaux aminyles à partir de dérivés carbamates du <i>N</i> -hydroxypyridine-2(1 <i>H</i> )thione.....	11
Figure 14:	Radicaux aminyles à partir de benzylsulfanylamines.....	11
Figure 15:	Radicaux aminyles à partir de benzothiazolylsulfanylamines.....	12
Figure 16:	Cyclisation 5- <i>exo</i> -trig ou 6- <i>endo</i> -trig selon le mode de fragmentation du tétrazène <b>1</b> .....	12
Figure 17:	Tentative de formation d'azacycles à six ou sept membres par cyclisation de radicaux aminyles.....	13
Figure 18:	Étude cinétique du système radicalaire <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -4-pentenylaminyle.....	13
Figure 19:	Irréversibilité de la cyclisation radicalaire du système <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -4-pentenylaminyle.....	14
Figure 20:	Vitesses de cyclisation de différentes espèces radicalaires sur une double liaison nucléophile.....	14
Figure 21:	Vitesses de cyclisation de radicaux aminyles neutres et protonés à 25°C.....	15
Figure 22:	Activation de radicaux aminyles par complexation avec les acides de Lewis.	16



Figure 23:	Choix de composés modèles.....	17
Figure 24:	Préparation des benzothiazolyles <b>24</b> , <b>25</b> et <b>26</b> .....	18
Figure 25:	Diastéréosélectivité <i>trans</i> de la cyclisation radicalaire du benzothiazolyle <b>26</b> .	21
Figure 26:	Effet allylique-1,3.....	21
Figure 27:	États de transition pour la cyclisation de radicaux aminyles.....	22
Figure 28:	Tentative de préparation de dérivés pipéridines.....	23
Figure 29:	Cyclisation de radicaux aminyles et réduction diastéréosélectives en <i>tandem</i>	24
Figure 30:	État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire <i>syn</i> .....	26
Figure 31:	Produit <i>syn</i> à partir d'un groupement R volumineux.....	27
Figure 32:	Augmentation de l'attaque <i>syn</i> par effet $\sigma$ ; groupement R' électroattracteur....	28
Figure 33:	Préparation des benzothiazolyles <b>42</b> , <b>43</b> et <b>44</b> .....	30
Figure 34:	Cyclisation de radicaux aminyles porteurs de substituants alkyles primaires.	31
Figure 35:	Préparation des benzothiazolyles <b>56</b> et <b>57</b> .....	33
Figure 36:	États de transition de la réduction radicalaire des produits de jonction <i>cis</i> et <i>trans</i> .....	35
Figure 37:	Effets stérique et électronique des groupements R et R' sur l'état de transition du transfert d'hydrogène menant au produit <i>anti</i> .....	36
Figure 38:	Amine <b>67</b> avec petit groupement R.....	37
Figure 39:	Première tentative de préparation de l'amine <b>67</b> .....	37
Figure 40:	Deuxième tentative de préparation de l'amine <b>67</b> .....	37
Figure 41:	Préparation des amines <b>67</b> et <b>68</b> .....	38
Figure 42:	États de transition de la réduction radicalaire des systèmes aminyles et alkoxyles analogues.....	40
Figure 43:	Dégagement de la face d'attaque <i>syn</i> par formation de liens hydrogène.....	41
Figure 44:	Preuves mécanistiques.....	43
Figure 45:	Motif <i>trans</i> , <i>anti</i> obtenu par cyclisation-réduction diastéréosélectives en <i>tandem</i> des radicaux iminyles.....	44
Figure 46:	Radicaux iminyles générés à partir de sulfanylimines.....	45
Figure 47:	Radicaux iminyles générés à partir de benzoyloximines.....	46
Figure 48:	Radicaux iminyles générés à partir de thiocarbazones.....	47
Figure 49:	Radicaux iminyles générés à partir de benzotriazolylimines.....	47
Figure 50:	Préparation de systèmes monocycliques, bicycliques et spiro à partir de radicaux iminyles.....	48

Figure 51:	Effet électronique du groupement R' sur l'état de transition lors de la réduction radicalaire.....	51
Figure 52:	Préparation des imines <b>66</b> et <b>70</b> .....	52
Figure 53:	Formation d'un tétraène conjugué par oxydation de l'alcool <b>51</b> .....	52
Figure 54:	Application de la réaction <i>tandem</i> à la formation de pyrrolénines trisubstituées.....	54
Figure 55:	Préparation du benzoyloximine <b>78</b> .....	55
Figure 56:	Tentatives de préparation du sulfanylimine <b>79</b> .....	55
Figure 57:	Réaction <i>tandem</i> du benzoyloximine <b>78</b> .....	56
Figure 58:	Réduction diastéréosélective des pyrrolénines trisubstituées.....	56
Figure 59:	Préparation de l'imine <b>81</b> .....	57
Figure 60:	Tentative de préparation de cycles à six membres.....	57
Figure 61:	Preuves mécanistiques.....	58
Figure 62:	Preuves de structure des pyrrolénines <b>74a</b> et <b>74b</b> .....	59
Figure 63:	Preuves de structure des pyrrolidines <b>58a</b> et <b>58b</b> .....	60

## Liste des abréviations

AIBN:	2,2'-azobisisobutyronitrile
A.L.:	acide de Lewis
BthSNH <sub>2</sub> :	S-Benzothiazol-2-yl-thiohydroxylamine
C.G.:	chromatographie en phase gazeuse
m-CPBA:	acide <i>mé</i> ta-chloroperoxybenzoïque
d:	doublet
DAST:	trifluorure de diéthylaminosulfure
DIBAL-H:	hydrure de diisobutylaluminium
DMF:	diméthylformamide
DMSO:	diméthylsulfoxyde
HOMO:	"highest occupied molecular orbital"
Hz:	Hertz
IR:	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
k:	constante de vitesse
K:	constante d'équilibre
LDA:	diisopropylamidure de lithium
LUMO:	"lowest occupied molecular orbital"
m:	multiplet
MM:	masse moléculaire
PCC:	chlorochromate de pyridinium
q:	quadruplet
quin:	quintuplet
RMN:	résonance magnétique nucléaire
s:	singulet
sep:	septuplet
sex:	sextuplet
SM:	spectrométrie de masse
SMHR:	spectrométrie de masse à haute résolution
SOMO:	"singly occupied molecular orbital"
t:	triplet

TBAF:	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS:	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
THF:	tétrahydrofurane

## Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement le professeur Yvan Guindon pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche et surtout pour l'intérêt et la confiance qu'il m'a toujours accordés. Un merci au Dr Grace Jung pour son encouragement et son enthousiasme, et au Dr Brigitte Guérin pour son aide judicieuse au cours de la rédaction de ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent également à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à ce projet. Donc, à tous mes collègues de laboratoire pour les nombreuses discussions et conseils (Mohammed, Benoit, Jean-Pierre, Marc, Valérie, Grégoire, Isabelle, Ziping et Mireille).

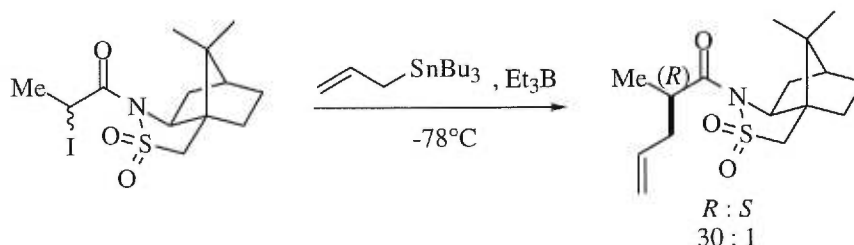
Enfin, je ne peux passer sous silence l'immense support de ma bien-aimée, Lisa, tout au long de mes études.

# Introduction

La chimie radicalaire a beaucoup évolué depuis les quinze dernières années. Auparavant, les radicaux libres étaient considérés comme des intermédiaires très intéressants, mais avec un potentiel synthétique très limité. En effet, les quelques réactions radicalaires efficaces étaient perçues comme étant exceptionnelles. Maintenant, les transformations radicalaires font partie intégrante de la chimie de tous les jours et se retrouvent dans un nombre croissant de synthèses organiques.<sup>1</sup>

L'aspect stéréochimique des transformations radicalaires a été particulièrement étudié au cours de la dernière décennie. Bien que les réactions radicalaires diastéréosélectives des systèmes cycliques soient bien connues, le contrôle de la stéréochimie dans les réactions impliquant des radicaux acycliques est plus récent. Différents niveaux de diastéréosélectivité ont déjà été atteints par les stratégies impliquant des auxiliaires chiraux<sup>2</sup> ou des centres chiraux vicinaux déjà existants (induction-1,2).<sup>3,4</sup> Par exemple, Curran et ses collaborateurs ont démontré qu'en employant le sultame d'Oppolzer en tant qu'auxiliaire chiral, une diastéréosélectivité allant jusqu'à 30 : 1 en faveur du produit de configuration absolue *R* a pu être observée lors de réactions d'allylation (figure 1).<sup>5</sup>

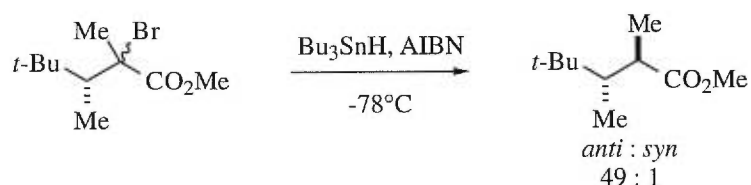
**Figure 1: Réaction stéréosélective d'un système radicalaire acyclique; auxiliaire chiral<sup>5</sup>**



De même, Giese et ses collaborateurs ont démontré que lors de réactions de transfert d'hydrogène, l'addition de l'hydrure peut conduire à une remarquable diastéréosélectivité de 49 : 1 en faveur du produit de relation *anti* (figure 2).<sup>6</sup> La stéréochimie du nouveau centre chiral est contrôlée par la présence d'un premier centre chiral déjà existant en position vicinale. L'étendue de ces réactions a été développée en utilisant des acides de Lewis mono-<sup>7</sup>

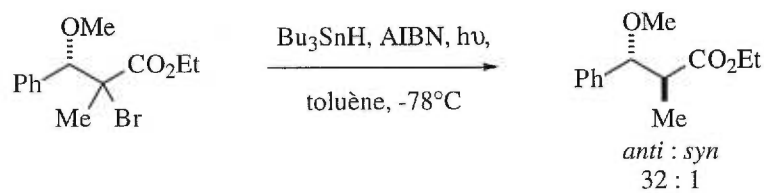
et bidentates<sup>8,9</sup> ainsi que la complexation du solvant<sup>10</sup> et les liaisons hydrogène intramoléculaires.<sup>11</sup> Le développement de nouvelles méthodes d'induction implique le contrôle par l'approche du réactif en employant des acides de Lewis chiraux.<sup>12</sup> La stéréoinduction-1,2 lors de réductions radicalaires fera l'objet des prochaines sections.

**Figure 2: Réaction stéréosélective d'un système radicalaire acyclique; induction-1,2<sup>6</sup>**



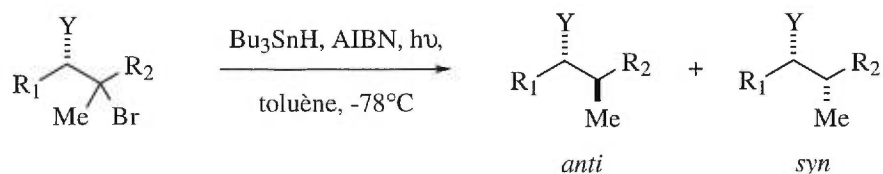
Notre groupe de recherche s'est tout particulièrement intéressé à l'induction de chiralité par voie radicalaire lorsqu'il a été observé que certains composés tel l'ester  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -méthoxylé conduit au produit de relation *anti* avec une excellente diastéréosélectivité de 32 : 1 lorsque soumis aux conditions de réductions radicalaires présentées à la figure 3.<sup>4a</sup>

**Figure 3: Réduction stéréosélective de l'ester  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -méthoxylé<sup>4a</sup>**



Afin de rationaliser une telle sélectivité, des études ont été effectuées sur des dérivés de l'ester  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -méthoxylé et les résultats sont présentés au tableau 1. Premièrement, la sélectivité *anti* peut être augmentée de manière significative lorsqu'un atome électronégatif comme l'oxygène ou le fluor, se trouve au centre stéréogénique (Y) en  $\alpha$  du radical (entrées 1 et 2).<sup>4a</sup> En effet, lorsqu'un groupement donneur, tel un méthyle, occupe cette position, un très faible rapport de 2 : 1 est obtenu (entrée 3).

**Tableau 1: Effet des substituants R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Y sur la sélectivité du transfert d'hydrogène<sup>4</sup>**



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	T (°C)	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Ph	CO <sub>2</sub> Et	OMe	-78	32 : 1
2	Ph	CO <sub>2</sub> Et	F	-78	20 : 1
3	Ph	CO <sub>2</sub> Et	Me	-78	2 : 1
4	Ph	CH <sub>2</sub> OAc	OMe	-78	1 : 1
5	<i>i</i> -Pr	CO <sub>2</sub> Et	OMe	-78	8 : 1
6	Et	CO <sub>2</sub> Et	OMe	-78	1.1 : 1
7	Ph	CO <sub>2</sub> Et	OMe	-10	11 : 1

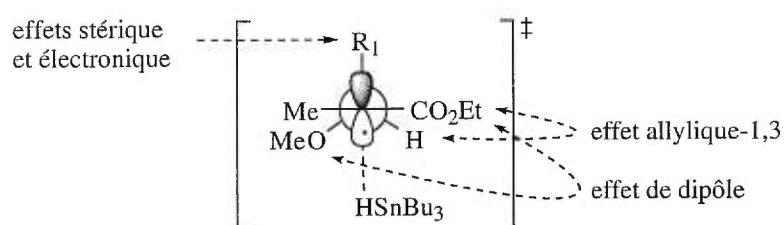
Deuxièmement, si la fonction ester est remplacée par un groupement ne permettant pas la résonance du radical généré au cours de la réaction, la sélectivité observée est nulle (entrée 4).<sup>4a</sup> Troisièmement, une importante diastéréosélectivité est limitée aux substrats portant un groupement R<sub>1</sub> aromatique ou stériquement encombré.<sup>4d</sup> Il est démontré par les entrées 1 et 6 que les rapports *anti* : *syn* sont clairement diminués lorsque R<sub>1</sub> est plus petit, comme un groupement éthyle. Il est aussi à noter que puisque ces réactions sont sous contrôle cinétique, une baisse de la diastéréosélectivité est observée lorsque la température de la réaction est augmentée.<sup>4a</sup> Effectivement, lorsque la température est haussée de -78 °C à -10 °C, le rapport *anti* : *syn* diminue de 32 : 1 à 11 : 1, toujours en faveur de l'isomère *anti* (entrées 1 et 7).

En tenant compte de ces dernières observations, un modèle d'état de transition a été proposé pour la formation du produit majoritaire *anti* (figure 4).<sup>4</sup> Dans ce modèle, plusieurs effets contribuent à la stabilisation de ce conformère. Le radical possède une géométrie plane, d'un point de vue stérique cet état de transition devrait être favorisé puisque les interactions allyliques-1,3 sont évitées. Quand R<sub>1</sub> est un groupement encombré, des interactions



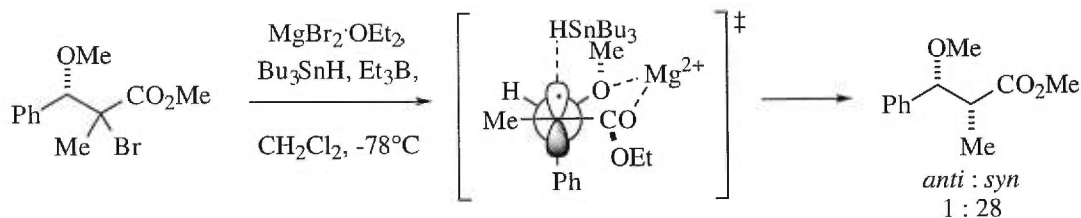
stériques secondaires devraient être minimisées si le lien C-R<sub>1</sub> est orthogonal au plan du radical. D'un point de vue électronique, cet état de transition peut être stabilisé par deux contributions importantes. Premièrement, l'opposition des groupements ester et méthoxy devrait réduire les répulsions électrostatiques intramoléculaires. Un deuxième facteur électronique qui peut diminuer l'énergie de l'état de transition implique une interaction entre le radical et le lien C-R<sub>1</sub>. Ce radical dont l'énergie de la "SOMO" est relativement faible peut être stabilisé par hyperconjugaison par le meilleur donneur d'électrons (R<sub>1</sub>(alkyle) vs MeO). Le transfert d'hydrogène aura donc lieu sur la face inférieure du système  $\pi$ , puisqu'elle correspond à la face la moins encombrée, pour conduire au produit majoritaire *anti*. Il est à noter que l'attaque de l'hydrure se fait à un angle de 180° par rapport à l'orbitale p.

**Figure 4: État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire *anti***<sup>4</sup>



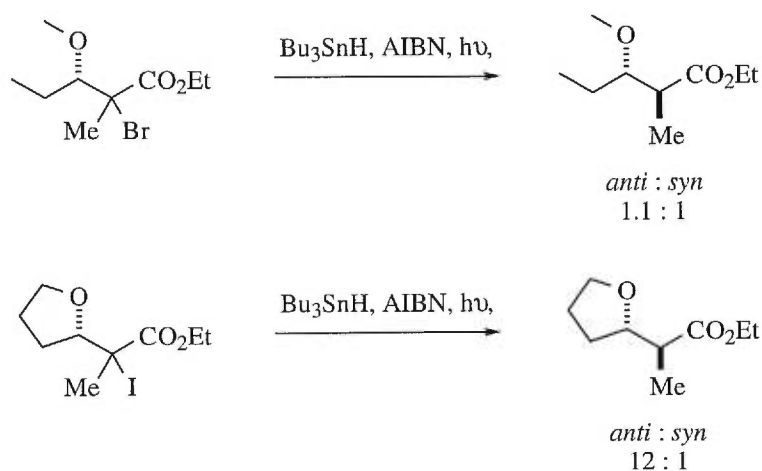
Inspiré par ce modèle, nous avons aussi étudié la possibilité d'utiliser un acide de Lewis bidentate pour inverser la sélectivité faciale de la réaction en ramenant les groupements ester et méthoxy synclinaux.<sup>9a</sup> Tel qu'illustré à la figure 5, la face supérieure du radical est dégagée et le Bu<sub>3</sub>SnH attaque préférentiellement de ce côté pour donner le produit majoritaire *syn*.

**Figure 5: Inversion de la sélectivité du transfert d'hydrogène par utilisation d'acides de Lewis**<sup>9a</sup>



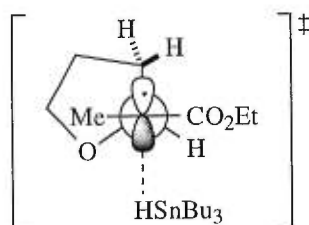
Une autre observation importante à été effectuée à partir des composés modèles cyclique et acyclique (figure 6): il s'agit de l'effet exocyclique qui découle de l'union entre les groupements R<sub>1</sub> et méthoxy (tableau 1).<sup>4d,f</sup> Ainsi, lorsque le composé acyclique est réduit, un rapport *anti* : *syn* de 1.1 : 1 est observé. Cependant, le dérivé tétrahydrofuranyle analogue conduit au produit *anti* avec une nette augmentation de la sélectivité (12 : 1).

**Figure 6: Effet exocyclique; exemple sélectionné<sup>4d</sup>**



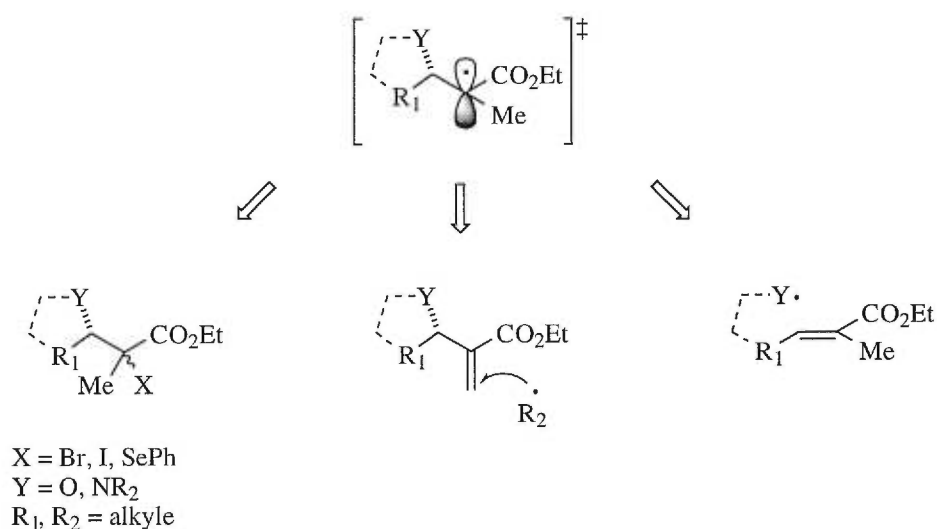
Afin de comprendre l'origine de cette hausse de sélectivité, nous avons préparé un certain nombre d'esters  $\alpha$ -halogénés cycliques et acycliques et étudié leurs réductions sous conditions radicalaires. Il a été démontré par cette étude que l'augmentation de la sélectivité *anti* provenait principalement de la présence d'un cycle adjacent au radical. La présence du cycle exo au radical contribue à empêcher la rotation du lien parallèle au radical. La face supérieure est ainsi partiellement bloquée par un hydrogène du cycle qui se place au-dessus de l'orbitale portant le radical (figure 7).<sup>4f</sup>

**Figure 7: Effet exocyclique; état de transition proposé<sup>4f</sup>**



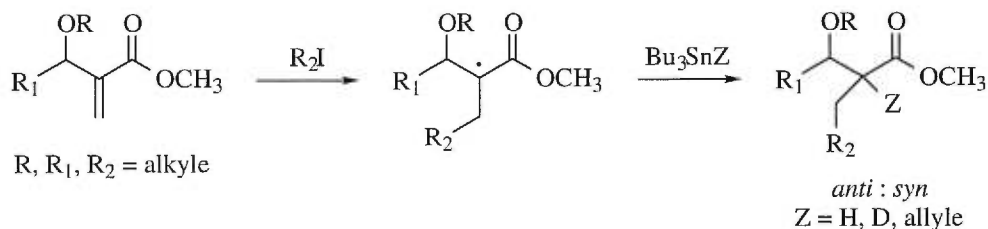
Comme en témoignent les quelques systèmes présentés, notre groupe de recherche s'est surtout intéressé à l'étude des radicaux en  $\alpha$  d'un ester et d'un centre stéréogénique portant un groupement électroattracteur. Différentes approches permettent de générer de tels radicaux (figure 8).

**Figure 8: Différentes approches à la génération du radical<sup>3d,4,9f</sup>**



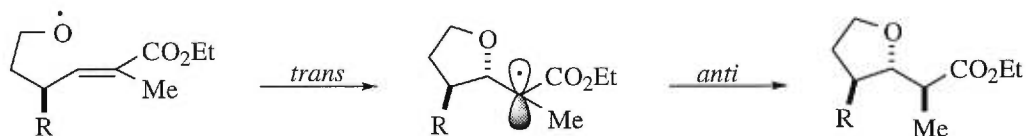
Parmi les trois méthodes présentées à la figure 8, le clivage homolytique d'un halogénure ou d'un phénylsélénure demeure l'approche la plus courante et celle utilisée en grande partie dans notre laboratoire.<sup>4</sup> L'addition intermoléculaire d'un radical alkyle sur un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé conduit également à la formation de tels radicaux. Cette dernière approche a été mise en oeuvre par Giese et ses collaborateurs lors de l'étude de stéréoinduction-1,2 de radicaux  $\beta$ -oxy (figure 9).<sup>3d</sup> Notre groupe a de plus démontré que ce type de réactions est favorisé par la présence d'acide de Lewis.<sup>9f</sup>

**Figure 9: Additions intermoléculaires de radicaux alkyles sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés<sup>3d</sup>**



L'addition intramoléculaire d'un radical alkoxyde sur un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé est aussi un moyen de générer un radical en  $\alpha$  d'un ester et d'un centre stéréogénique porteur d'un hétéroatome.<sup>4h</sup> Cette stratégie a récemment fait l'objet d'une étude dans notre laboratoire. Il a été démontré que non seulement l'addition diastéréosélective de radicaux alkoxydes sur de telles liaisons doubles est possible, mais que le transfert d'hydrogène sur le radical exocyclique ainsi formé s'effectue avec une excellente diastéréosélectivité (figure 10). Cette réaction *tandem* de cyclisation-réduction permet ainsi de préparer des dérivés tétrahydrofuranyles de configuration relative *trans*, *anti* en créant deux nouveaux centres stéréogéniques avec un haut niveau d'induction-1,2 pour les deux étapes.

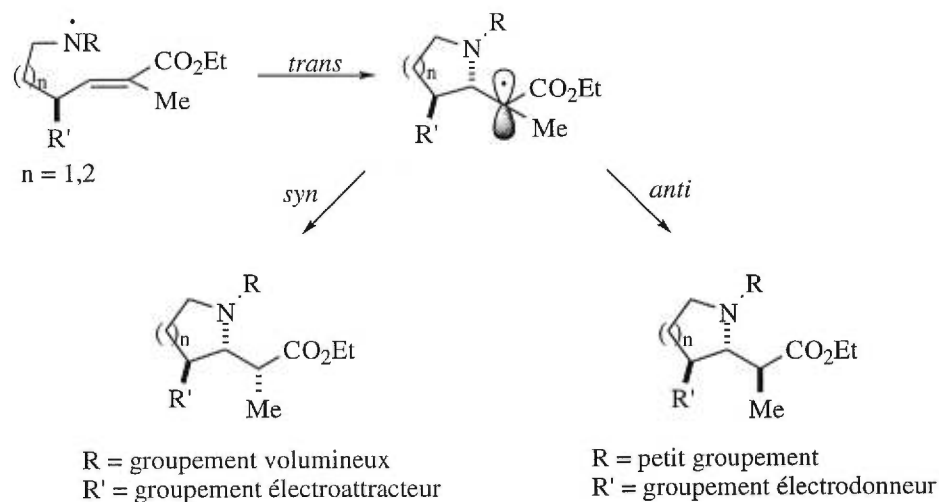
**Figure 10: Cyclofonctionalisation et transfert d'hydrogène diastéréosélectifs en *tandem* ; radicaux alkoxydes<sup>4h</sup>**



Ravi des résultats obtenus à partir des radicaux alkoxydes, nous avons convenu d'étudier d'autres séquences réactionnelles impliquant l'addition de radicaux et le transfert d'hydrogène. L'objet de la présente étude est donc d'appliquer la réaction *tandem* de cyclisation-réduction à la préparation d'azacycles à cinq et six membres, et ce, à partir de radicaux aminyles. En accord avec la cyclisation des radicaux alkoxydes, et telle qu'illustrée à la figure 11, la stéréochimie du premier centre formé serait induite à partir du centre allylique (induction-1,2). Selon la nature stérique et électronique des groupements R et R', respectivement, il serait possible d'obtenir non seulement le produit de relation *trans*, *anti*, comme dans le cas des radicaux alkoxydes, mais aussi le produit de relation *trans*, *syn*, lors

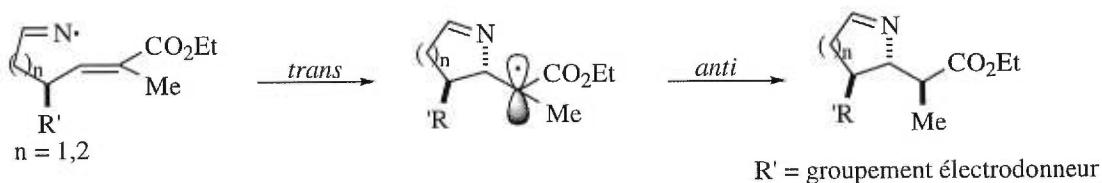
de l'étape du transfert d'hydrogène. En effet, pour des raisons qui seront discutées ultérieurement, nous prévoyons que l'emploi d'un groupement R volumineux et d'un groupement R' électroattracteur favoriserait la formation sélective du produit de relation *trans*, *syn*. De même, des groupements R petit et R' électrodonneur conduiraient à la formation du produit de relation *trans*, *anti*.

**Figure 11: Cyclofonctionalisation et transfert d'hydrogène diastéréosélectifs en tandem ; radicaux aminyles**



La possibilité d'appliquer la réaction *tandem* au moyen des radicaux iminyles sera également étudiée. Étant donné l'absence d'un groupement R, leur utilisation serait une approche complémentaire à la formation du produit de relation *trans*, *anti*. Effectivement, n'ayant aucun substituant en position azotée, et selon les hypothèses émises au sujet des radicaux aminyles, les composés modèles avec groupements R' électrodonneurs devraient conduire aux produits *trans*, *anti* (figure 12).

**Figure 12: Cyclofonctionalisation et transfert d'hydrogène diastéréosélectifs en tandem ; radicaux iminyles**



On retrouve en littérature différentes méthodes permettant de fabriquer des azacycles à cinq ou six membres substitués en position  $\alpha$  de l'atome d'azote, et ce, autant par voie ionique que radicalaire. Tout d'abord, la synthèse ionique d'azacycles à cinq ou six membres, substitués en position  $\alpha$ , peut être réalisée essentiellement par deux approches différentes. La première consiste à utiliser l'amine cyclique correspondante comme précurseur et requiert une activation de la position  $\alpha$  par transformation en imine,<sup>13</sup> en  $\alpha$ -cyanoamine,<sup>14</sup> en *N*-nitrosoamine<sup>15</sup> ou en  $\alpha$ -méthoxyamine.<sup>16</sup> Dans la deuxième approche, l'hétérocycle résulte de la formation d'un lien azote-carbone par cyclisation intramoléculaire d'un groupement amine sur une double liaison ou sur une fonction époxyde.<sup>17</sup> La cyclisation sur une double liaison nucléophile peut être accélérée à partir de sels de mercure<sup>18</sup> ou d'argent,<sup>19</sup> de palladium<sup>20</sup> ou par le réactif de Nicolaou, le *N*-(phénylséleno)phthalimide,<sup>21</sup> alors que la cyclisation sur une double liaison électrophile procède selon une addition de type Michael sans agent activant.<sup>22</sup> Les azacycles à cinq ou six membres sont aussi accessibles via cycloaddition dipolaire-1,3 de nitrones sur doubles liaisons.<sup>23</sup>

La préparation d'azacycle à cinq ou six membres par voie radicalaire est surtout basée sur des cyclisations intramoléculaires qui peuvent être classées en deux grandes catégories; la première consiste en des cyclisations de radicaux carbinyles sur des groupements azotures,<sup>24</sup> alors que la deuxième consiste en des cyclisations de radicaux aminyles, iminyles et amidyles sur des doubles liaisons nucléophiles.<sup>25</sup> Il est à noter qu'il n'y a pas de données disponibles pour la cyclisation de radicaux aminyles et iminyles sur des doubles liaisons électrophiles, telles que les doubles liaisons porteuses d'un groupement ester requises dans nos composés modèles.

Que ce soit par voie ionique ou radicalaire, ces méthodes de préparation ne peuvent donner accès à des azacycles de configurations relatives variées par simple changement de la nature stérique et électronique des groupements alkyles R et R', respectivement, tel que le propose la réaction *tandem* étudiée.

# Chapitre 1

## Synthèse diastéréosélective de pyrrolidines à partir de radicaux aminyles

### 1.1 Revue de la littérature

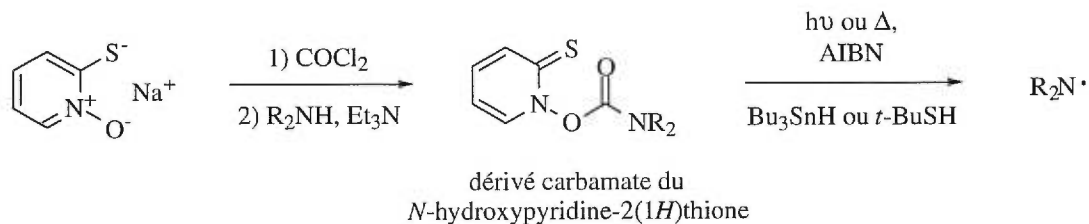
#### *-Formation des radicaux aminyles*

La cyclisation de radicaux carbinyles sur des doubles liaisons carbone-carbone est devenue, en synthèse organique, l'une des plus importantes méthodologies conduisant à la formation de carbocycles à cinq ou six membres. Même si l'approche parallèle utilisant les radicaux aminyles pour produire des azacycles n'est pas aussi développée, il existe toutefois plusieurs moyens de générer de tels radicaux. Entre autres, la décomposition de tétrazènes, par photolyse ou thermolyse, est un moyen direct pour générer des radicaux aminyles.<sup>26</sup> Cependant, les radicaux ainsi produits sont en trop grande quantité et ne peuvent subir des réactions en chaîne puisque les étapes de propagation ne sont pas possibles.<sup>27</sup>

Les radicaux aminyles peuvent aussi être obtenus par oxydation d'amidures de lithium, via un transfert d'électron.<sup>28</sup> La présence de cations lithium influence toutefois l'analyse des études cinétiques de cyclisation. Effectivement, comme il sera discuté ultérieurement, le lithium agit en tant qu'acide de Lewis et active les radicaux aminyles.<sup>25c,29</sup> Les *N*-chloroamines et les *N*-nitrosoamines, tout comme les tétrazènes, permettent l'obtention des radicaux aminyles par photolyse.<sup>30</sup> Les *N*-nitrosoamines, contrairement aux *N*-chloroamines, n'engendrent toutefois aucune réaction radicalaire après photolyse en milieu neutre.<sup>31</sup> Il semble que le radical aminyle soit rapidement piégé par des radicaux nitrosyles (NO·), espèces produites lors de la photolyse.<sup>32</sup>

Les dérivés esters du *N*-hydroxypyridine-2(1*H*)thione, développés par Barton, ont été largement utilisés pour générer des radicaux carbinyles.<sup>33</sup> Cette méthodologie, qui permet l'obtention facile de radicaux, a été étendue à la production de radicaux aminyles à partir de dérivés carbamates du *N*-hydroxypyridine-2(1*H*)thione (figure 13).<sup>34</sup>

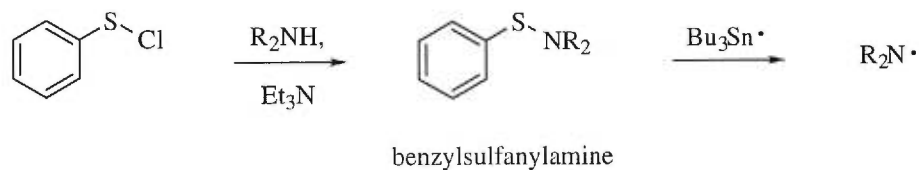
**Figure 13: Radicaux aminyles à partir de dérivés carbamates du *N*-hydroxypyridine-2(1*H*)thione<sup>34</sup>**



Les réactions radicalaires en chaîne peuvent être initialisées par décomposition photochimique ou thermique des carbamates en présence d'AIBN et en employant le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ou le *t*-BuSH comme agents de propagation. Ces carbamates sont préparés à partir du sel sodique du 2-mercaptopyridine-*N*-oxide et du phosgène. Ils sont facilement isolés par chromatographie éclair sur gel de silice, mais sont malheureusement sensibles à la lumière et décomposent facilement.

Les benzylsulfanylamines ont récemment été utilisées pour générer des radicaux aminyles (figure 14).<sup>35</sup> Tout comme les dérivés carbamates, ces composés génèrent des radicaux aminyles par l'attaque d'un radical étain au niveau de l'atome de soufre. Ils sont facilement préparés à partir du chlorure de benzènesulfényle, cependant, ils sont très instables et ne peuvent être isolés par les méthodes de purification courantes.

**Figure 14: Radicaux aminyles à partir de benzylsulfanylamines<sup>35</sup>**

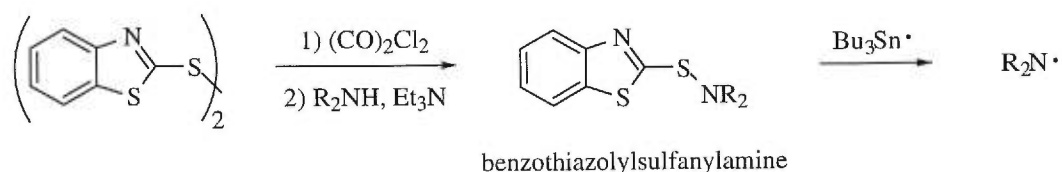


Les précurseurs de radicaux aminyles retenus pour la présente étude sont les benzothiazolylsulfanylamines (figure 15). Ces derniers sont préparés à partir du 2,2'-dithiobisbenzothiazole et sont facilement purifiables par chromatographie éclair sur gel de silice.<sup>36</sup> De plus ils sont très stables et peuvent être conservés pour de longues périodes de



temps sans qu'il y ait dégradation. Le radical aminyle peut également être généré par attaque du soufre par un radical étain.

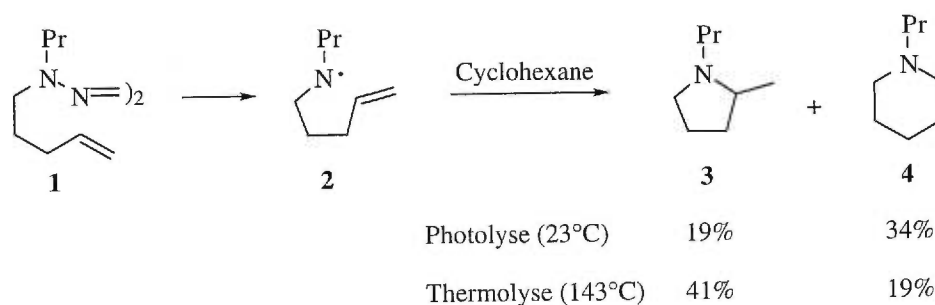
**Figure 15: Radicaux aminyles à partir de benzothiazolysulfanylaminés<sup>36</sup>**



### - Cyclisation des radicaux aminyles

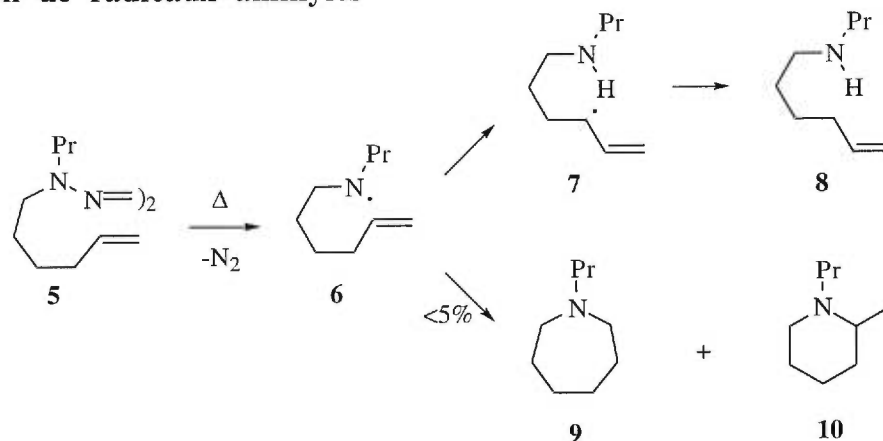
Une revue de la littérature sur la cyclisation des radicaux aminyles révèle des résultats assez controversés. Michejda et collaborateurs<sup>37</sup> rapportent que la photolyse du tétrazène **1** dans le cyclohexane, à la température de la pièce, conduit à la pyrrolidine **3** et à la pipéridine **4** avec des rendements de 19 et 34%, respectivement. La thermolyse du tétrazène **1** dans le même solvant conduit cependant à la pyrrolidine **3** et à la pipéridine **4** avec des rendements inversés de 41 et 19%, respectivement (figure 16). Selon le mode de fragmentation, ou la température, il semble que la cyclisation 5-exo-trig ou 6-endo-trig soit favorisée.

**Figure 16: Cyclisation 5-exo-trig ou 6-endo-trig selon le mode de fragmentation du tétrazène **1**<sup>37</sup>**



La cyclisation du radical **6**, obtenu par thermolyse du tétrazène **5**, a aussi été étudiée par Michejda.<sup>37</sup> Cependant, moins de 5% des produits cycliques **9** et **10** ont été obtenus, dû à l'arrachement du proton allylique, conduisant ainsi au produit acyclique **8** (figure 17).

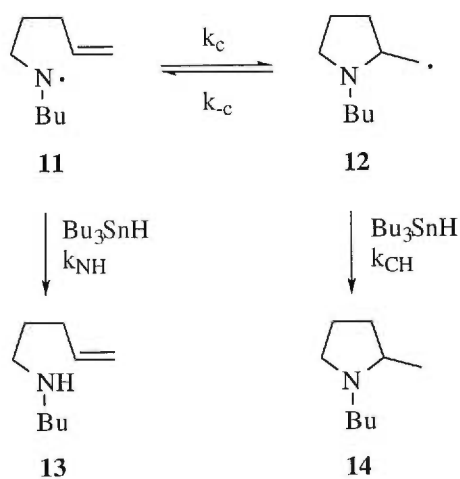
**Figure 17: Tentative de formation d'azacycles à six ou sept membres par cyclisation de radicaux aminyles<sup>37</sup>**



Des efforts subséquents déployés par Maeda et Ingold<sup>38</sup>, afin de déterminer la vitesse de cyclisation du radical **2** par résonance paramagnétique des électrons ("EPR"), ont amenés ces derniers à conclure que les vitesses de cyclisation des radicaux aminyles, que ce soit du type 5-exo-trig ou 6-endo-trig, sont extrêmement lentes à 25 °C ( $k_c \leq 5 \text{ s}^{-1}$ ).

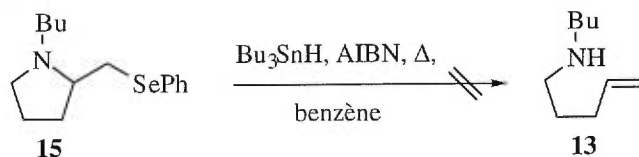
Plus récemment, Newcomb et collaborateurs ont étudié la cyclisation du radical aminyle **11** en présence d'hydruure de tributylétain (figure 18). Ces travaux ont démontrés que le radical **11** cyclise de façon réversible ( $k_c = 3.5 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{-c} = 1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ ;  $K = 0.35$  à 50°C).<sup>28,39</sup>

**Figure 18: Étude cinétique du système radicalaire *N*-butyl-*N*-4-pentenylaminyle<sup>28,39,36,40</sup>**



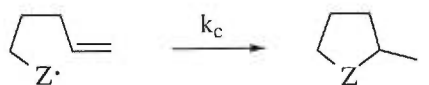
De son côté, Bowman<sup>40</sup> rapporte que la vitesse de cyclisation du radical aminyle **11** est la même que celle de l'ouverture du radical **12** ( $k_C = 1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{-C} = 1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ ;  $K = 1$  à 25°C). Ce dernier souligne que puisque la vitesse d'arrachement d'un hydrogène par le radical **12** est très similaire à celle de l'arrachement d'un hydrogène par le radical aminyle **11** ( $k_{CH} = 3.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,  $k_{NH} = 2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), les rendements en produit cyclisé **14** sont très faibles. En opposition avec Newcomb et Bowman, Maxwell<sup>36</sup> démontre que la cyclisation du radical aminyle **11** est irréversible ( $k_C \gg k_{-C}$ ). En effet, Maxwell indique que lorsque le composé **15** est soumis à des conditions de réactions radicalaires, aucune trace du composé acyclique **13** n'est décelée (figure 19).

**Figure 19: Irréversibilité de la cyclisation radicalaire du système *N*-butyl-*N*-4-pentenylaminyle<sup>36</sup>**



Comme le soulèvent les résultats précédents, l'addition intramolécule de radicaux aminyles sur des doubles liaisons carbone-carbone riches en électrons, dans le but de préparer des azacycles à cinq ou six chaînons, conduit à de faibles rendements en produits cyclisés. Le caractère nucléophile des radicaux aminyles semble être à l'origine de ces résultats. Différentes études mettent en évidence le comportement nucléophile de ces radicaux. Entre autres, les vitesses de cyclisation de différentes espèces radicalaires sur un alcène légèrement nucléophile sont dans l'ordre suivant: alcoxyle  $\gg$  carbinyle  $>$  aminyle (figure 20).<sup>41</sup> Le radical le plus électrophile  $\text{RO}\cdot$  cyclise le plus rapidement.

**Figure 20: Vitesses de cyclisation de différentes espèces radicalaires sur une double liaison nucléophile<sup>41</sup>**

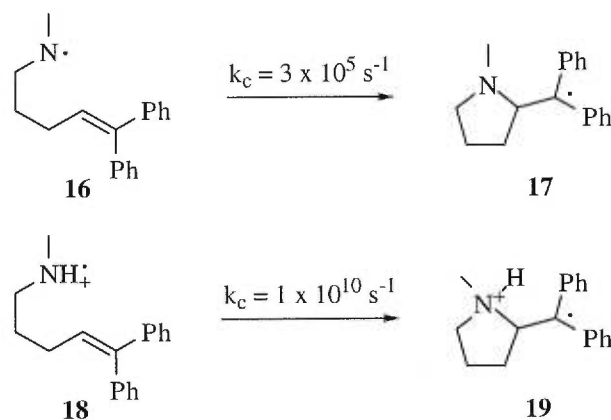


$$\begin{aligned}
 Z = \text{O}, & \quad k_C = 5.2 \times 10^8 \text{ s}^{-1} \\
 Z = \text{CH}_2, & \quad k_C = 3.6 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \\
 Z = \text{NBu}, & \quad k_C = 1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}
 \end{aligned}$$

Les vitesses de transfert d'hydrogène à partir du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , une source nucléophile d'hydrogène, sont dans le même ordre décroissant que celles de la cyclisation: ( $t\text{-BuO}\cdot$  à  $30^\circ\text{C}$ ) =  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  > ( $\text{RCH}_2\cdot$  à  $50^\circ\text{C}$ ) =  $3.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  > ( $\text{R}_2\text{N}\cdot$  à  $50^\circ\text{C}$ ) =  $2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .<sup>41b</sup> De même, la vitesse de réaction entre les radicaux aminyles et le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  est de  $8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  à  $50^\circ\text{C}$ , alors qu'elle est de  $2\text{-}3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  à  $50^\circ\text{C}$  avec le  $t\text{-BuSH}$ , une source électrophile d'hydrogène.<sup>28</sup>

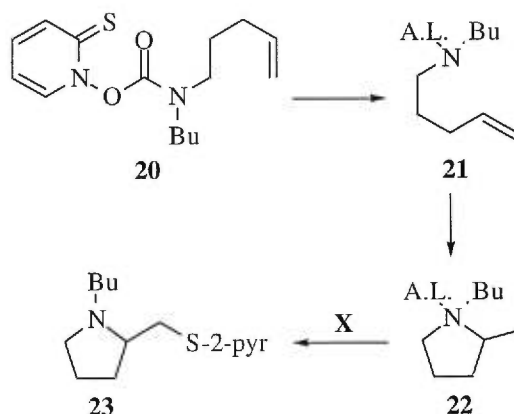
En opposition avec les radicaux aminyles neutres, les radicaux aminyles protonés sont beaucoup plus réactifs envers les double liaisons nucléophiles. Des études cinétiques ont démontré que la vitesse de cyclisation du composé **18** protoné est de quelques ordres de grandeur supérieure à celle de son analogue neutre **16** (figure 21).<sup>42</sup>

**Figure 21: Vitesses de cyclisation de radicaux aminyles neutres et protonés à  $25^\circ\text{C}$** <sup>42</sup>



La protonation du radical aminyle lui confère un caractère électrophile, d'où sa plus grande affinité pour la double liaison nucléophile. Les radicaux aminyles sont aussi activés par complexation avec les acides de Lewis. Newcomb<sup>25c</sup> indique qu'il est possible d'isoler le composé **23** avec des rendements allant jusqu'à 99% en utilisant divers acides de Lewis, tels le  $\text{MgBr}_2$ , le  $\text{LiBF}_4$ , le  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})\text{Cl}_3$  et le  $\text{BF}_3$ , comme agents activants (figure 22). En absence d'acides de Lewis, le carbamate **20** conduit au produit cyclisé **23** avec un rendement inférieur à 4%.

**Figure 22: Activation de radicaux aminyles par complexation avec les acides de Lewis<sup>25c</sup>**



## 1.2 Cyclisation radicalaire

Cette revue de la littérature permet de constater que toutes les constantes de vitesse rapportées correspondent à la cyclisation d'un radical aminyle sur une double liaison substituée ou non par un ou plusieurs groupements alkyles. Toutefois, il n'y a pas de données disponibles pour la cyclisation de radicaux aminyles sur des liaisons pauvres en électrons, telles que les doubles liaisons porteuses d'un groupement ester requis dans nos composés modèles. Il faudra donc, en premier lieu, vérifier s'il est possible d'effectuer la cyclisation de radicaux aminyles sur ces doubles liaisons désactivées.

### 1.2.1 Optimisation des conditions de cyclisation d'un radical aminyle sur un ester $\alpha,\beta$ -insaturé

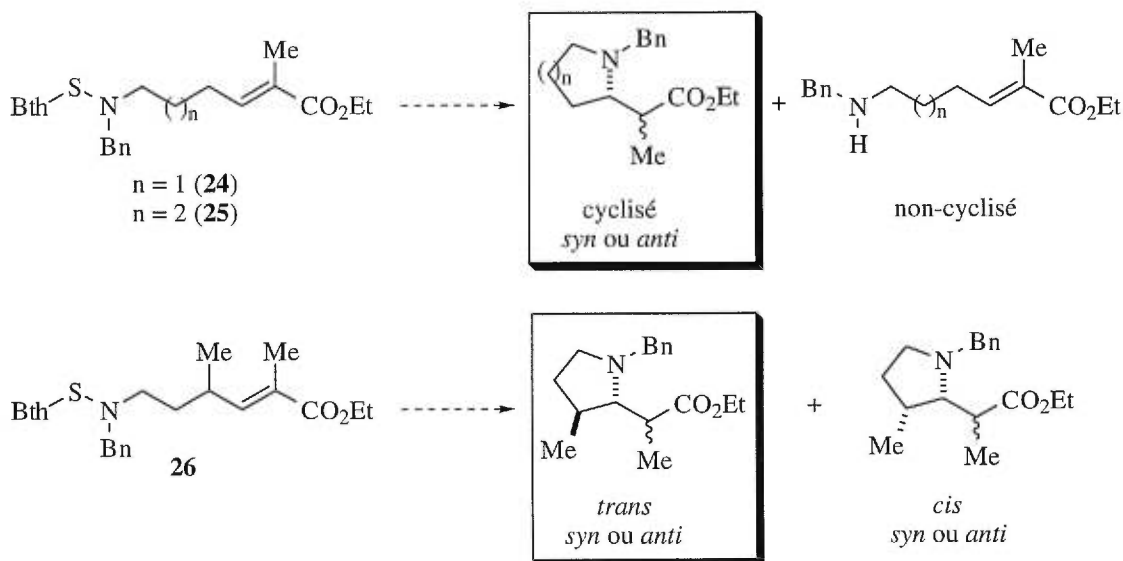
Les réactions secondaires pouvant être envisagées lors de la cyclisation des radicaux aminyles sont l'arrachement de l'hydrogène allylique, la fragmentation du radical et la réduction du radical aminyle par l'agent réducteur.<sup>43</sup> Pour éviter cette dernière réaction, l'hydrure de tributylétain est employé en tant qu'agent réducteur. Ce dernier est une source nucléophile d'hydrogène et a donc moins d'affinité pour le radical aminyle nucléophile, que le 1,1-diméthyl-éthanethiol (*t*-BuSH), une source électrophile d'hydrogène. De plus, le radical carbinyle généré suite à la cyclisation possède un caractère électrophile, étant en  $\alpha$  d'un ester, et devrait donc être piégé rapidement par une source nucléophile d'hydrogène, tel

le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Toujours pour favoriser la cyclisation du radical aminyle, par opposition à sa réduction, les conditions standard de cyclisation radicalaire seront employées; soit un milieu réactionnel très dilué et l'ajout de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  sur une période prolongée en utilisant une pompe seringue.

### 1.2.1a Synthèse des benzothiazolyles **24**, **25** et **26**

Afin d'étudier la première étape de notre réaction en *tandem*, soit la cyclisation radicalaire, trois composés modèles ont été préparés (figure 23). Le substrat **24** servira à mettre au point les conditions réactionnelles permettant d'obtenir de bons rendements en produits cyclisés. Le composé **26**, où le groupement R' est un méthyle au lieu d'un hydrogène, permettra de vérifier si la présence d'un groupement alkyle en position allylique permet de cycliser de manière diastéréosélective en faveur du produit *trans*. Finalement, le composé **25** permettra d'évaluer la réaction en vue de la préparation des cycles à six chaînons.

**Figure 23: Choix de composés modèles**



La préparation du composé **24** est illustrée à la figure 24 ci-dessous. La  $\gamma$ -butyrolactone est tout d'abord réduite à basse température à partir de l'hydru de diisobutylaluminium. L'hémiacétal, en équilibre avec l'aldéhyde correspondant, est immédiatement traité avec le réactif de Wittig. L'alcène de géométrie exclusive *E* est ainsi

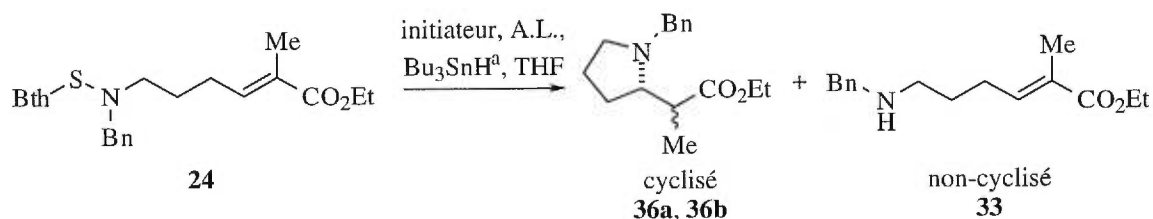


### 1.2.1b Effet de l'initiateur de radicaux et des acides de Lewis

Les toutes premières expériences consistent à vérifier s'il est possible d'obtenir le produit de cyclisation à partir du benzothiazolyle **24**. Afin de simplifier cette étude, les diastéréosélectivités obtenues pour la deuxième étape de notre réaction *tandem*, soit la réduction radicalaire, seront analysés à la section 1.3 du présent chapitre.

Comme première tentative de cyclisation, le benzothiazolyle **24** est mis en solution dans le THF (0.03 M) en présence de 0.2 équivalent de triéthylborane, en tant qu'initiateur de radicaux. Afin d'éviter la réaction secondaire de réduction, l'hydrure de tributylétain est additionné, via une pompe seringue, sur une période de trois heures. Le résultat obtenu, présenté à l'entrée 1 du tableau 2, est fort encourageant puisqu'il démontre qu'il est possible d'ajouter un radical aminyle neutre sur une double liaison pauvre en électrons.

**Tableau 2: Effets de l'initiateur de radicaux et des acides de Lewis sur la cyclisation radicalaire du benzothiazolyle 24**



Entrée	initiateur	équivalent d'initiateur	Acide de Lewis	équivalent d'A.L.	Rapport <sup>d</sup> cyclisé : non-cyclisé	Rendement <sup>e</sup> (%)
1	Et <sub>3</sub> B	0.2	--	--	3 : 1	54
2	Et <sub>3</sub> B	0.2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1.0	1 : »20	«5
3	Et <sub>3</sub> B	1.0	--	--	2 : 1	41
4	AIBN	cat.	--	--	»20 : 1	73
5	AIBN	cat.	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>c</sup>	3.0	1 : »20	«5

<sup>a</sup>Le Bu<sub>3</sub>SnH (2.0 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Au produit de départ **24** sont ajoutés successivement le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, le Bu<sub>3</sub>SnH et l'initiateur de radicaux. <sup>c</sup>Au produit de départ **24** sont ajoutés le MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> et le mélange est agité 10 minutes. Le Bu<sub>3</sub>SnH et l'AIBN sont ensuite ajoutés. <sup>d</sup>Le rapport cyclisé : non-cyclisé est déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup>Rendement en produits cyclisés isolés (le sous produit de la réaction est majoritairement le composé non-cyclisé **33**).



Il est bien connu que les acides de Lewis permettent d'augmenter les rendements en produits cyclisés des systèmes *N*-butyl-*N*-4-pentenylaminyle (figure 22).<sup>25c</sup> En complexant avec le radical aminyle, l'acide de Lewis lui confère un caractère électrophile. Ce dernier a donc plus d'affinité pour la double liaison nucléophile. Selon la théorie des orbitales moléculaires frontières, en complexant avec le radical aminyle, l'acide de Lewis diminue l'énergie de la "SOMO" du radical et augmente ainsi le recouvrement entre cette dernière et la "HOMO" de la partie alcènique.

Un comportement contraire devrait être prévu dans le cas d'un alcène pauvre en électrons. En effet, puisque le radical aminyle est nucléophile, l'affinité pour une double liaison électrophile est plus grande. La complexation du radical avec un acide de Lewis le rendrait électrophile, diminuant ainsi son affinité pour la double liaison électrophile. Toujours selon la théorie des orbitales moléculaires frontières, la diminution de l'énergie de la "SOMO" du radical aminyle par l'action d'un acide de Lewis diminuerait le recouvrement de cette dernière avec la "LUMO" de l'alcène porteuse d'un groupement ester.

Afin de vérifier cette dernière hypothèse, le benzothiazolyle **24** a été soumis aux conditions de cyclisation radicalaire en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  comme acide de Lewis. Tel qu'anticipé, le produit de réduction est majoritairement obtenu (entrée 2). Ce résultat suggérerait de vérifier si la  $\text{Et}_3\text{B}$ , un acide de Lewis faible, qui est utilisé comme initiateur de radicaux, interférerait avec la cyclisation radicalaire. Effectivement, l'addition supplémentaire de 0.8 équivalent de  $\text{Et}_3\text{B}$  augmente le rapport en produit non-cyclisé (entrée 3). De plus, l'utilisation de l'AIBN comme initiateur de radicaux permet d'augmenter le rapport cyclisé : non-cyclisé de 3 : 1 à »20 : 1 en faveur du produit de cyclisation (entrée 4).

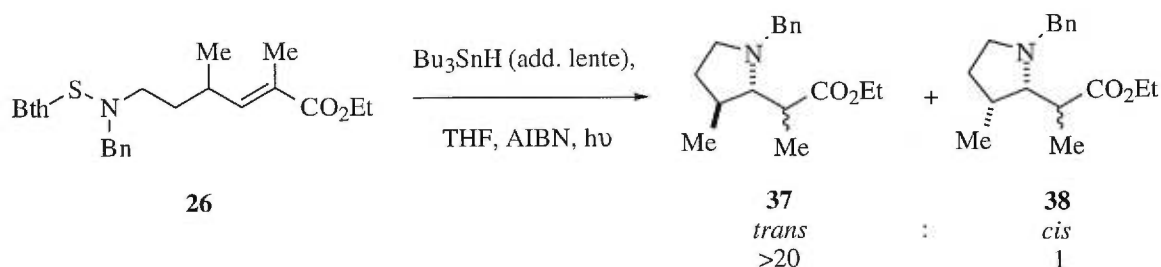
Certains acides de Lewis, tel le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , ont une très grande affinité pour les groupements carbonyles.<sup>9a</sup> En complexant avec l'ester du benzothiazolyle **24**, le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  devrait augmenter le caractère électrophile de l'alcène et ainsi favoriser son attaque par le radical aminyle nucléophile. La théorie des orbitales moléculaires frontières prévoit une diminution de la "LUMO" de l'alcène, entraînant ainsi un meilleur recouvrement avec la "SOMO" du radical aminyle. Toutefois, en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , la cyclisation radicalaire du benzothiazolyle **24** conduit majoritairement à la formation du produit non-cyclisé (entrée 5). Il est possible que le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  préfère se lier au radical aminyle, tout comme le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , ce qui expliquerait la formation du produit non-cyclisé. Il se peut aussi

que la complexation du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  au groupement carbonyle ne puisse se faire en présence du THF comme solvant. L'utilisation d'un solvant autre que le THF devrait aussi être envisagée.

### 1.2.1c Facteurs influençant la stéréosélectivité de la cyclisation radicalaire

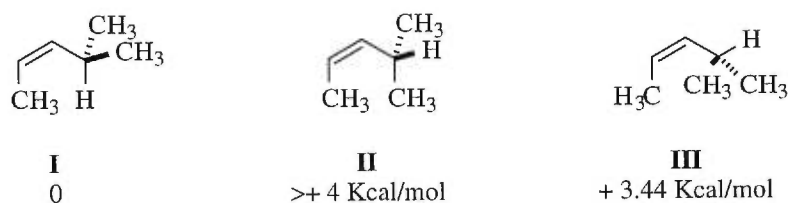
Il est possible d'obtenir, lors de la cyclisation radicalaire du benzothiazolyle **26**, une relation *trans* ou *cis* entre le lien carbone-azote du cycle nouvellement formé et le groupement méthyle endocyclique (figure 23). Cependant, le composé **26** conduit au produit de cyclisation *trans* avec une excellente diastéréosélectivité (figure 25).

**Figure 25: Diastéréosélectivité *trans* de la cyclisation radicalaire du benzothiazolyle **26****



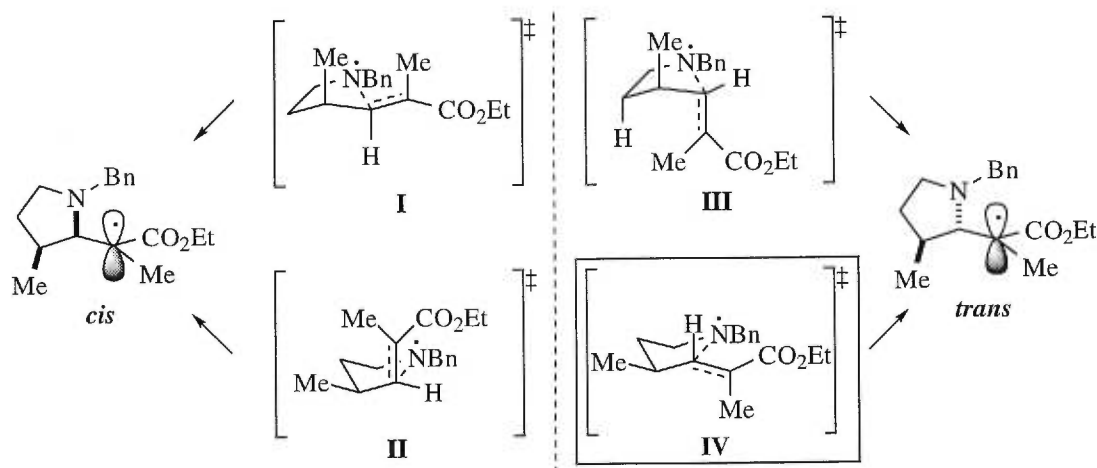
Afin de rationaliser cette sélectivité, une brève revue du concept d'interactions allyliques-1,3 est de mise. L'exemple présenté à la figure 26 indique qu'en présence d'une oléfine de géométrie *cis*, la conformation de plus basse énergie **I**, est celle où le plus petit substituant en position allylique (hydrogène) se place dans le plan de la double liaison afin de minimiser les interactions stériques.<sup>44</sup>

**Figure 26: Effet allylique-1,3<sup>44</sup>**



La sélectivité en faveur du produit majoritaire *trans* peut être expliquée par l'étude des quatre états de transition possibles pour cette réaction de cyclisation radicalaire schématisés à la figure 27. Sur les quatre états de transition, deux conduisent au produit *cis* (**I,II**) tandis que les deux autres conduisent au produit *trans* (**III,IV**). Toutefois, l'état de transition **I** présente un effet allylique-1,3 très coûteux entre les groupements méthyles en position 2 et 4. L'état de transition **II** est aussi défavorisé par des interactions allyliques-1,3 gauches entre le méthyle en position 2, le méthyle en position 4 et le lien C4-C5 de l'anneau. Par contre, l'état de transition **III** ne présente qu'une interaction allylique-1,3 gauche entre le groupement méthyle en position 2 et le lien C4-C5 de l'anneau. Il possède cependant un groupement méthyle axial. L'état de transition **IV** est le plus favorable car il ne produit aucun effet allylique et il ne peut pas donner lieu à des interactions 1,3-diaxiales. Sous les considérations stériques, c'est donc l'état de transition **IV**, menant au produit *trans*, qui est le moins énergétique.

**Figure 27: États de transition pour la cyclisation de radicaux aminyles**

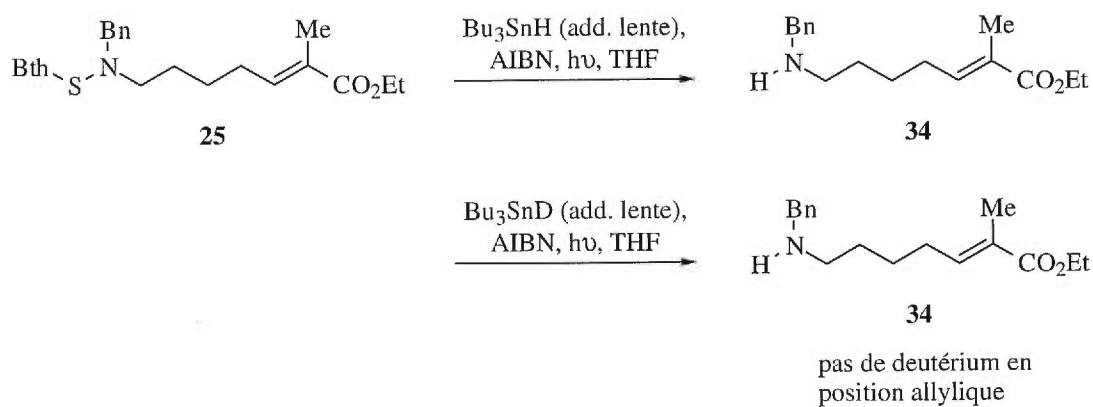


### 1.2.1d Formation d'un cycle à six membres

Satisfait des résultats obtenus pour la préparation des composés cycliques à cinq chaînons, le précurseur **25** a ensuite été mis en réaction afin de former des dérivés pipéridines (figure 28). Malheureusement, lorsqu'exposé aux conditions de cyclisation radicalaire, seulement le produit de réduction fut observé. La réaction a également été tentée

avec du stannane deutéré pour vérifier s'il n'y avait pas d'arrachement allylique intramoléculaire d'un hydrogène par le radical aminyle. Comme la deutération en position allylique n'a pas été observée, il semblerait que ce soit la réaction de réduction directe du radical aminyle qui soit trop rapide pour que la cyclisation ait lieu. Des résultats similaires ont été observés dans notre laboratoire à partir des radicaux alkoxy analogues.<sup>45</sup>

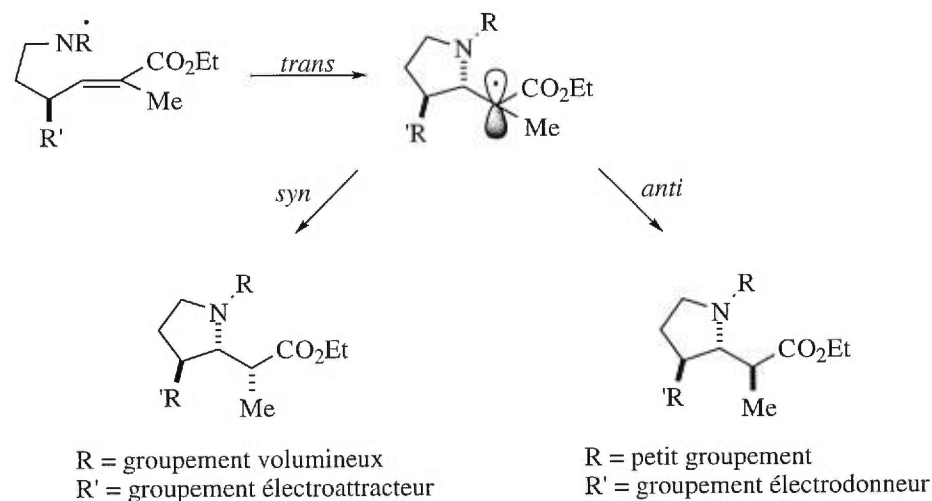
**Figure 28: Tentative de préparation de dérivés pipéridines**



### 1.3 Réduction radicalaire

Heureux des résultats obtenus lors de l'étude de cyclisation des modèles **24** et **26**, l'analyse de la deuxième étape de notre réaction *tandem*, soit la réduction radicalaire, fut entreprise. L'étape de cyclisation étant hautement diastéréosélective, il s'agissait alors d'identifier les facteurs permettant d'obtenir sélectivement une relation *syn* ou *anti* entre le lien carbone-azote du cycle et le groupement méthyle exocyclique lors de l'étape du transfert d'hydrogène. Comme indiqué à la figure 29, un groupement volumineux R sur l'azote et un groupement électroattracteur R' en position allylique devrait permettre de donner sélectivement une relation *trans,syn*. Aussi, un petit groupement R sur l'azote et un groupement électrodonneur R' en position allylique conduirait à la formation sélective du produit *trans, anti*.

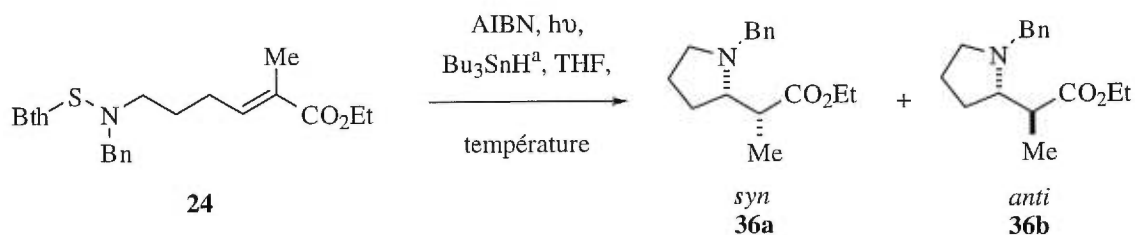
**Figure 29: Cyclisation de radicaux aminyles et réduction diastéréosélectives en tandem**



### 1.3.1 Optimisation des conditions de réduction radicalaire pour l'obtention du produit *syn* majoritaire

En premier lieu, les conditions ont été optimisées de façon à obtenir sélectivement des produits de relation *trans*, *syn* lors de la réaction *tandem* cyclisation-réduction. Une étude ultérieure, présentée à la section 3.2, démontrera comment il est possible d'obtenir de façon sélective les produits de relation *trans*, *anti*.

Les résultats de la réaction *tandem*, obtenus à partir du composé modèle **24**, où R = benzyle et R' = H, sont présentés au tableau 3. L'entrée 1 indique qu'à la température de la pièce (23°C), le composé **24** conduit au produit cyclique dans un rapport de 2 : 1 en faveur de l'isomère *syn*.

**Tableau 3: Résultats de la réaction tandem à partir du benzothiazolyte 24**

Entrée	Température (°C)	Rapport <sup>b</sup> <i>syn</i> : <i>anti</i>	Produits <i>syn</i> : <i>anti</i>	Rendement <sup>c</sup> (%)
1	23	2 : 1	<b>36a</b> : <b>36b</b>	73
2	-23	3 : 1	<b>36a</b> : <b>36b</b>	74

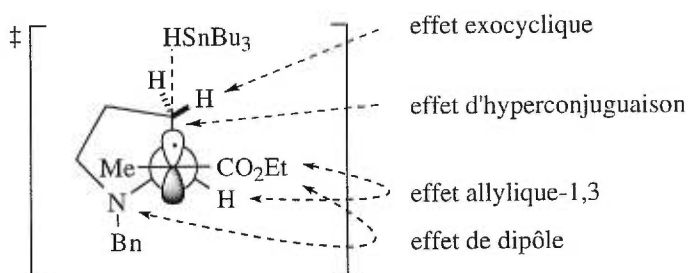
<sup>a</sup>Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.0 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Le rapport *syn* : *anti* est déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup>Rendement en produits cyclisés isolés.

L'équation d'Arrhénius,  $k = Ae^{-E_a/RT}$  où  $k$  = constante de vitesse,  $A$  = facteur pré-exponentiel,  $E_a$  = énergie d'activation,  $R$  = constante des gaz et  $T$  est la température, prévoit une augmentation du rapport *syn* : *anti* par diminution de la température de réaction. Ainsi, deux réactions se produisant à 296 K et différant de 1 Kcal mol<sup>-1</sup> dans leur énergie d'activation, mais ayant la même valeur de  $A$ , présenteront des vitesses différant par un facteur de plus de 5.5. Ces deux mêmes réactions se produisant à 250 K présenteront des vitesses différant par un facteur de plus de 7.5. En accord avec l'équation d'Arrhénius, à -23°C (entrée 2), une meilleure sélectivité (rapport 3 : 1, *syn* : *anti*) est obtenue. Dans cet intervalle de température, les rendements obtenus en produits cyclisés sont excellents. Toutefois, la réaction ne fonctionne pas pour des températures inférieures à -23°C où seul le produit de départ est récupéré.

Comme anticipé, l'emploi d'un groupement R volumineux, tel un benzyle, sur l'azote, conduit sélectivement à la formation du produit *syn*. La figure 30 présente l'état de transition proposé pour la formation du produit de réduction *syn*. D'un point de vue stérique, la présence d'un radical planaire en  $\alpha$  d'une fonction ester a pour effet de donner un caractère  $\text{sp}^2$  à cette liaison par délocalisation du radical sur la fonction carbonyle de l'ester. Les interactions allyliques-1,3 ainsi créées peuvent être minimisées en plaçant dans un même plan le lien carbone-hydrogène et la fonction carbonyle de l'ester. L'état de transition proposé de la figure 30 peut également être stabilisé par deux effets électroniques.

Premièrement, l'opposition de la fonction ester au groupement amino réduit les répulsions électrostatiques intramoléculaires. Un deuxième effet électronique qui diminue l'énergie de l'état de transition implique une interaction entre le radical et le lien carbone-carbone de l'anneau. Le radical ayant une orbitale moléculaire ("SOMO") de basse énergie peut être stabilisé par hyperconjugaison par la fonctionnalité qui possède l'orbitale moléculaire ("HOMO") de plus haute énergie, comme le lien carbone-carbone cyclique.

**Figure 30: État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire *syn***

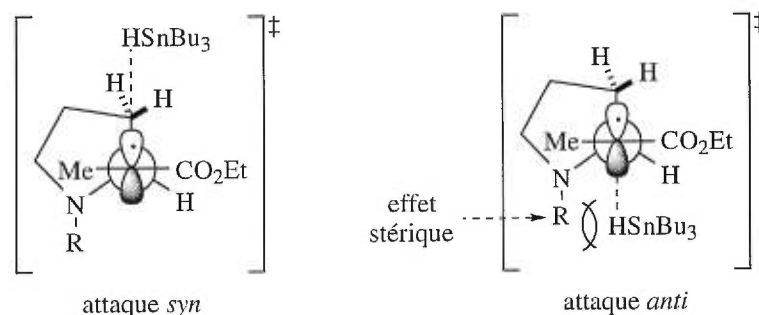


Dans cette conformation, la face inférieure du radical est bloquée par la présence du groupement benzyle et la face supérieure devient plus dégagée à l'attaque de l'hydrure. Cependant, les faibles rapports *syn* : *anti* observés indiquent que l'attaque de la face supérieure soit difficile. Effectivement, la présence du cycle exo au radical ("effet exocyclique") contribue à empêcher la rotation du lien parallèle au radical. La face supérieure est ainsi partiellement bloquée par un hydrogène du cycle qui se place au-dessus de l'orbitale portant le radical. D'après les résultats obtenus, il semble que l'effet exocyclique soit très important, ce qui rend l'attaque *syn* difficile.

### 1.3.1a Facteurs influençant la sélectivité de la réduction radicalaire; variation des groupements R et R'

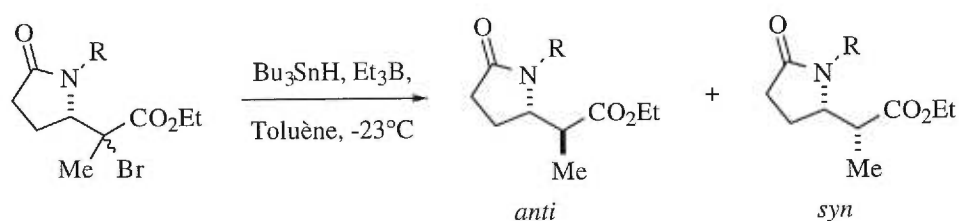
Afin d'obtenir une meilleure sélectivité lors du transfert d'hydrogène, certaines modifications peuvent être apportées au benzothiazolyle modèle **24**. Tout d'abord, l'utilisation d'un groupement alkyle R stériquement encombrant, tel un *tert*-butyle, permettrait de masquer davantage la face inférieure du radical et ainsi augmenter l'attaque *syn* (figure 31).

Figure 31: Produit *syn* à partir d'un groupement R volumineux



L'influence stérique du groupement R sur la sélectivité du transfert d'hydrogène à déjà été démontrée dans notre laboratoire à partir de dérivés lactames qui diffèrent des présents composés modèles seulement par la présence d'un groupement carbonyle (tableau 4).<sup>46</sup> Telle qu'indiquée à l'entrée 1 du tableau 4, lorsque le groupement R est petit (R = H), la sélectivité du transfert d'hydrogène est en faveur du produit *anti*. Cependant, en remplaçant l'atome d'hydrogène par un groupement volumineux, tel un *tert*-butyle, la sélectivité est inversée en faveur du produit *syn* (entrée 2). Lors de cette étude, le plus grand rapport *syn* : *anti* a été obtenu à partir du 1-phényl-éthyle comme groupement R (entrée 3).

Tableau 4: Influence stérique du groupement R sur la sélectivité du transfert d'hydrogène<sup>46</sup>

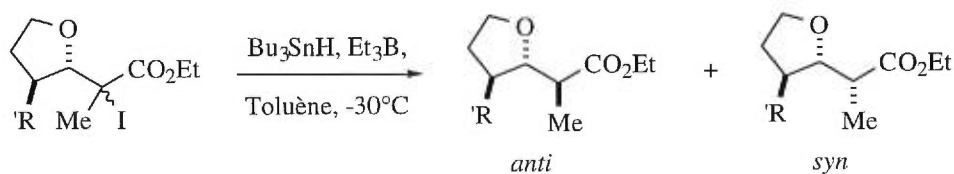


Entrée	R	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	H	5 : 1
2	<i>t</i> -Bu	1 : 6
3	1-phényl-éthyle	1 : 24





**Tableau 5: Influence électronique du groupement R' sur la sélectivité du transfert d'hydrogène<sup>4e</sup>**



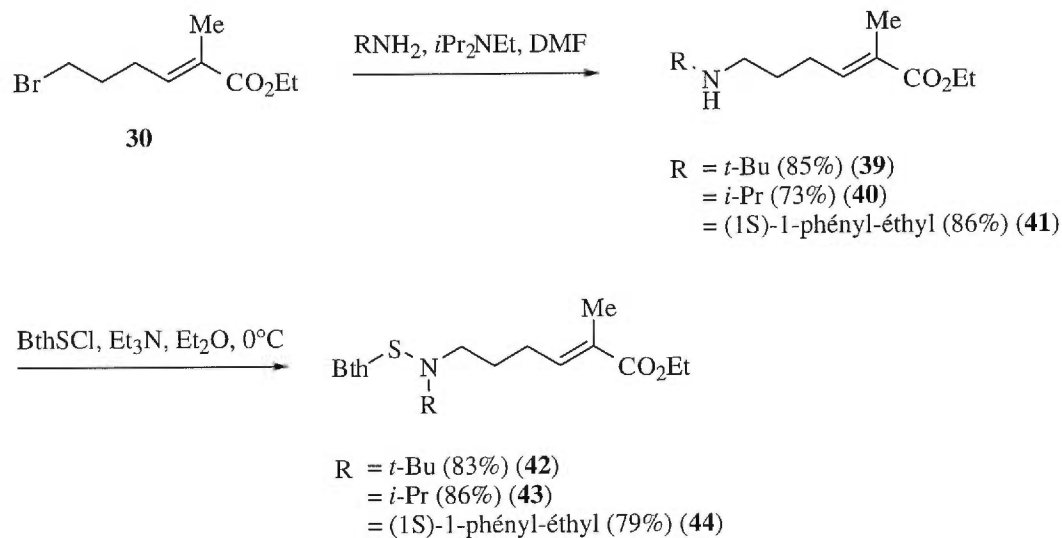
Entrée	R'	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Me	52 : 1
2	H	11 : 1
3	F	6 : 1

Les hypothèses concernant les groupements R et R' ont été vérifiées indépendamment, en débutant par l'effet stérique du groupement R. De façon à vérifier cette hypothèse selon laquelle un groupement alkyle R volumineux diminuerait l'attaque *anti*, nous avons procédé à la synthèse de quelques composés modèles.

### 1.3.1b Synthèse des benzothiazolyles **42**, **43** et **44** avec groupements R volumineux

La synthèse des substrats **42**, **43** et **44** est illustrée à la figure 33. Les groupements alkyles sélectionnés sont le *tert*-butyle, l'isopropyle et le (1*S*)-1-phényl-éthyle. Le composé **42** renferme un groupement alkyle tertiaire alors que les substrats **43** et **44** possèdent des groupements alkyles secondaires. À notre connaissance, c'est la première fois que des études de cyclisations radicalaires à partir de radicaux aminyles substitués par des carbones ramifiés s'effectuent.

**Figure 33: Préparation des benzothiazolyles 42, 43 et 44**

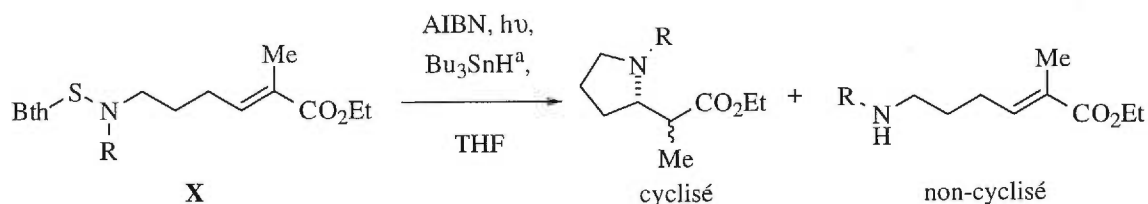


Ces composés sont préparés à partir du bromure **30** dont la synthèse est illustrée à la figure 24. Les substrats **39**, **40** et **41** sont obtenus par substitution nucléophile, à partir du bromure **30** et de l'amine appropriée. Les rendements obtenus pour cette étape sont à la fois comparables et excellents. Les amines **39**, **40** et **41** sont ensuite traitées en milieu basique par le chlorure de benzothiazolyloxy pour donner, avec des rendements respectables, les benzothiazolyloxy (**42**, **43** et **44**) attendus.

### 1.3.1c Effet stérique d'un groupement R volumineux

Comme indiqué au tableau 6, les résultats obtenus à partir des modèles avec groupements R volumineux sont assez décevants puisqu'avec les trois substrats **42**, **43** et **44**, seuls les produits non-cyclisés ont été produits. En effet, l'hypothèse selon laquelle un groupement R volumineux conduirait à d'excellentes diastéréosélectivités *syn* lors du transfert d'hydrogène n'a pu être vérifiée. Même en utilisant les conditions optimisées de cyclisation radicalaire, il semble que le radical aminyle soit trop encombré pour approcher la double liaison et ainsi former le produit de cyclisation. Étonnamment, le benzothiazolyloxy **44**, différant du composé modèle **24** seulement par la présence d'un groupement méthyle en position benzylique, conduit exclusivement à la formation du produit non-cyclisé (entrée 3).

**Tableau 6: Cyclisation de radicaux aminyles porteurs de substituants alkyles encombrés**

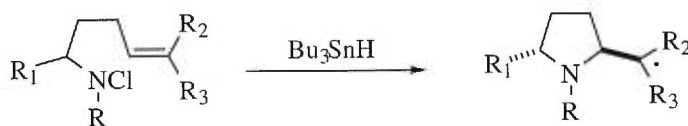


Entrée	R (X)	Rapport <sup>b</sup>
		cyclisé : non-cyclisé
1	<i>t</i> -Bu ( <b>42</b> )	1 : »20
2	<i>i</i> -Pr ( <b>43</b> )	1 : »20
3	(1 <i>S</i> )-1-phényl-éthyle ( <b>44</b> )	1 : »20

<sup>a</sup>Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.0 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Le rapport cyclisé : non-cyclisé est déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$ .

Tel qu'illustré à la figure 34, parmi les exemples de cyclisation 5-exo-trig de radicaux aminyles sur des doubles liaisons, on retrouve en littérature que des substituants alkyles primaires sur l'azote.<sup>36,47</sup> Comme mentionné précédemment, aucun exemple de cyclisation d'un radical aminyle porteur d'un groupement alkyle secondaire ou tertiaire n'a été rapporté, dénotant ainsi, peut-être, la difficulté de ce genre de cyclisation radicalaire.

**Figure 34: Cyclisation de radicaux aminyles porteurs de substituants alkyles primaires<sup>36,47</sup>**



R = Me, Bu, Bn, allyle  
 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  = H, alkyle, phényle

Ne pouvant obtenir l'isomère *syn* par cette approche, certains modèles ont été préparés de façon à vérifier l'hypothèse selon laquelle un groupement R' électroattracteur conduirait par effet  $\sigma$ -donneur à la formation sélective du produit *syn*.

### 1.3.1d Synthèse des benzothiazolyles **56** et **57** avec groupements R' électroattracteurs

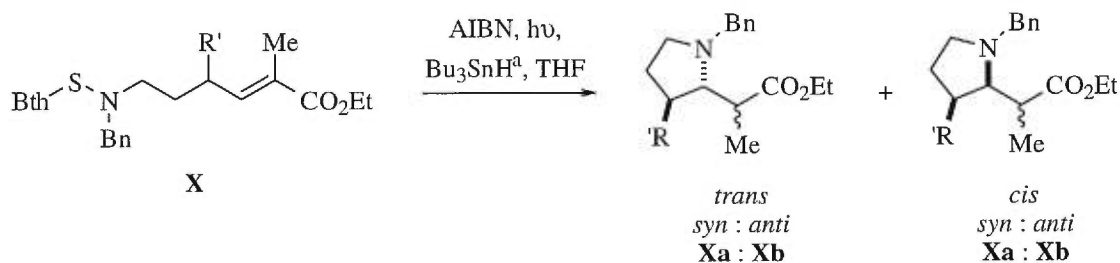
Comme présenté à la figure 35, les précurseurs **56** et **57** portant respectivement un groupement méthoxy et un atome de fluor en position allylique ont été choisis, afin d'évaluer l'impact d'une variation de la densité électronique près du radical intermédiaire formé après cyclisation, sur le rapport *syn* : *anti* obtenu lors du transfert d'hydrogène. Le choix du benzyle comme groupement R est évident, ce dernier semble être le plus volumineux groupement permettant de donner un bon rendement de produit cyclisé.

La synthèse du composé modèle **56** débute par une époxydation du dihydrofurane par l'action du m-CPBA, suivie de l'attaque d'une molécule d'eau présente dans le système biphasique du milieu réactionnel. Une réaction de Wittig est alors effectuée sur l'hémiacétal **45** en milieu acide pour donner le dihydroxyhexénoate **46** de régiochimie exclusive *E* avec un rendement de 72%. Le diol **46** est monoprotégé sous les conditions classiques par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole, puis l'alcool secondaire est méthylé par action de l'iodométhane en présence d'oxyde d'argent. L'alcool primaire **50** est libéré en employant le fluorure de tétrabutylammonium sur le composé **48**, pour être par la suite transformé en bromure **52** par l'addition du tétrabromure de carbone et de la triphénylphosphine. Une substitution du bromure par la benzylamine a conduit à l'amine **54** avec un rendement de 81%. Finalement, le composé modèle **56** est obtenu par l'action du chlorure de benzothiazolyle sur l'amine **54**.

Les étapes de préparation du substrat **57**, avec R' = F, sont identiques à celles du produit **56**, à l'exception de l'étape de transformation de l'alcool secondaire **47** en fluorure **49**, par l'action du trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST). Les rendements des transformations sont semblables à ceux obtenus pour la préparation du substrat **56**.

Ayant en main les précurseurs souhaités, l'effet d'un groupement R' électroattracteur sur la sélectivité du transfert d'hydrogène a donc été vérifié.



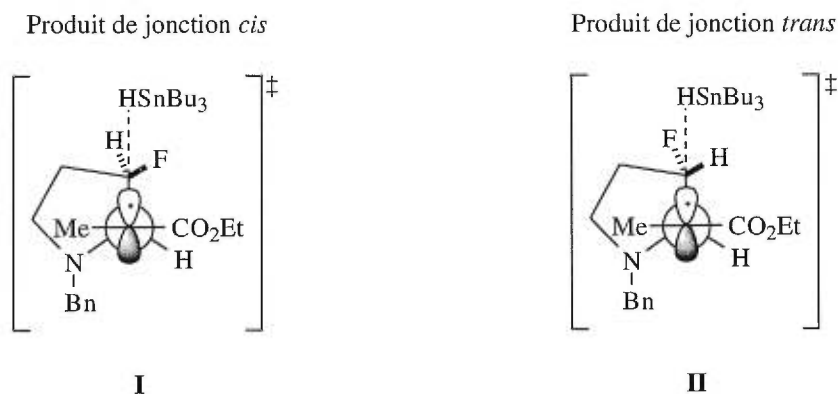
**Tableau 7: Effet électronique du groupement R' sur la sélectivité *syn***

Entrée	R' (X)	Rapport <i>trans</i> : <i>cis</i>	Rapport <i>syn</i> : <i>anti</i>	Produits <i>syn</i> : <i>anti</i>	Rendement <sup>d</sup> (%)
1	H ( <b>24</b> )	--	2 : 1 <sup>b</sup>	<b>36a</b> : <b>36b</b>	73
2	OMe ( <b>56</b> )	»20 : 1 <sup>b</sup>	2 : 1 <sup>b</sup>	<b>58a</b> : <b>58b</b>	56
3	F ( <b>57</b> )	4 : 1 <sup>c</sup>	2 : 1 ( <i>trans</i> ) <sup>c</sup> 2 : 1 ( <i>cis</i> ) <sup>c</sup>	<b>59a</b> : <b>59b</b> <b>60a</b> : <b>60b</b>	67
4	Me ( <b>26</b> )	»20 : 1 <sup>b</sup>	1 : 1 <sup>b</sup>	<b>37a</b> : <b>37b</b>	74

<sup>a</sup>Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.0 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Rapport déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup>Rapport déterminé sur le mélange réactionnel brut par CG. <sup>d</sup>Rendement en produits cyclisés isolés.

Tout comme anticipé, la présence d'un groupement méthoxy en position allylique permet de donner une excellente diastéréosélectivité (*trans*), par le biais d'interactions allyliques-1,3, lors de l'étape de cyclisation (entrée 2). Cependant, tout comme lorsque  $\text{R}' = \text{H}$  (entrée 1), la sélectivité obtenue lors de la réduction radicalaire est faible. L'atome de fluor étant beaucoup moins volumineux qu'un groupement méthyle ou méthoxy, les interactions allyliques-1,3 qui prennent naissance à l'état de transition de la cyclisation radicalaire sont beaucoup moins importantes (figure 27). De ce fait, une moins bonne sélectivité est obtenue lors de la cyclisation du composé modèle **57** (entrée 3). Contrairement à l'hypothèse formulée, une pauvre sélectivité est obtenue lors du transfert d'hydrogène pour le composé **57** (entrée 3). De plus, cette sélectivité est identique, quelle que soit la relation entre le lien carbone-azote et le lien carbone-fluor. Comme l'indique l'état de transition **I** de la figure 36, l'intermédiaire de jonction *cis* devrait conduire à une moins bonne sélectivité en faveur du produit *syn* puisque la face supérieure du radical est davantage encombrée par la présence d'un atome de fluor légèrement plus volumineux qu'un atome d'hydrogène.

**Figure 36: États de transition de la réduction radicalaire des produits de jonction *cis* et *trans***



Des résultats obtenus à partir des composés **56** et **57**, il ne semble pas y avoir d'effet  $\sigma$ -donneur. Toutefois, lorsque le groupement R' est électrodonneur, l'effet  $\sigma$ -donneur prévoit une sélectivité en faveur de l'isomère *anti*. Comme il est démontré à partir du benzothiazolyle **26**, où R' = Me, l'hypothèse est cette fois valable puisqu'en remplaçant l'hydrogène allylique par un méthyle, les rapports passent de 2 : 1 à 1 : 1 (entrées 1 et 4), indiquant ainsi une érosion de la diastéréosélectivité *anti* en faveur du produit *syn*.

D'après les résultats obtenus avec les différents composés modèles, il paraît très difficile d'obtenir de façon hautement sélective le produit de réduction *syn*. Quel que soit le modèle étudié, il semble que l'effet exocyclique prédomine, et que la face supérieure soit toujours bloquée par un hydrogène du cycle qui se place au-dessus de l'orbitale portant le radical. Cependant, puisque l'effet exocyclique est un moyen aussi efficace pour bloquer l'attaque *syn*, il devrait permettre de conduire au produit *anti*. Cette approche fera l'objet de la prochaine section.

### 1.3.2 Optimisation des conditions de réduction radicalaire pour l'obtention du produit *anti* majoritaire

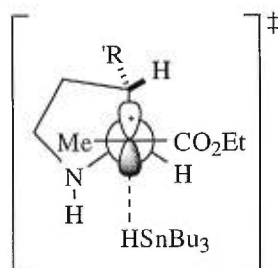
Tout comme à la section 3.1, l'influence des groupements R et R' sera étudiée dans le but d'obtenir avec une bonne sélectivité le produit de relation *trans*, *anti* lors de la réaction *tandem* cyclisation-réduction.



### 1.3.2a Facteurs permettant l'obtention du produit *anti* majoritaire; variation des groupements R et R'

La figure 37 présente l'état de transition de la réduction radicalaire conduisant à la formation du produit *anti*. Désormais, les groupements R et R' doivent être modifiés de manière à favoriser l'attaque de l'hydrure sur la face inférieure du radical. Tout d'abord, l'utilisation d'un atome d'hydrogène comme groupement R permettrait de dégager la face inférieure du radical et ainsi augmenter l'attaque *anti*. D'autre part, un groupement R' électrodonneur, par effet  $\sigma$ -donneur, permettrait un alignement parfait entre le lien carbone-carbone et l'orbitale p. Ce faisant, un hydrogène du cycle bloquerait l'attaque *syn* en se plaçant au-dessus de l'orbitale portant le radical (effet exocyclique).

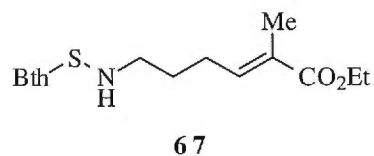
**Figure 37:** Effets stérique et électronique des groupements R et R' sur l'état de transition du transfert d'hydrogène menant au produit *anti*



### 1.3.2b Synthèse des amines 67 et 68

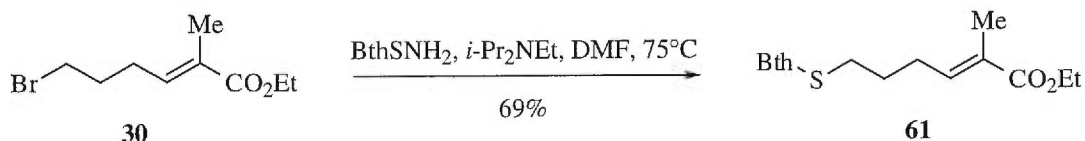
Le premier modèle synthétisé est illustré à la figure 38. Cette amine ne possédant aucun groupement R' électrodonneur en position allylique, mais étant dotée d'un atome d'hydrogène comme groupement R, permettra de vérifier la première hypothèse stipulant qu'un petit groupement R favorise l'attaque *anti* lors de la réduction radicalaire.

**Figure 38: Amine 67 avec petit groupement R**



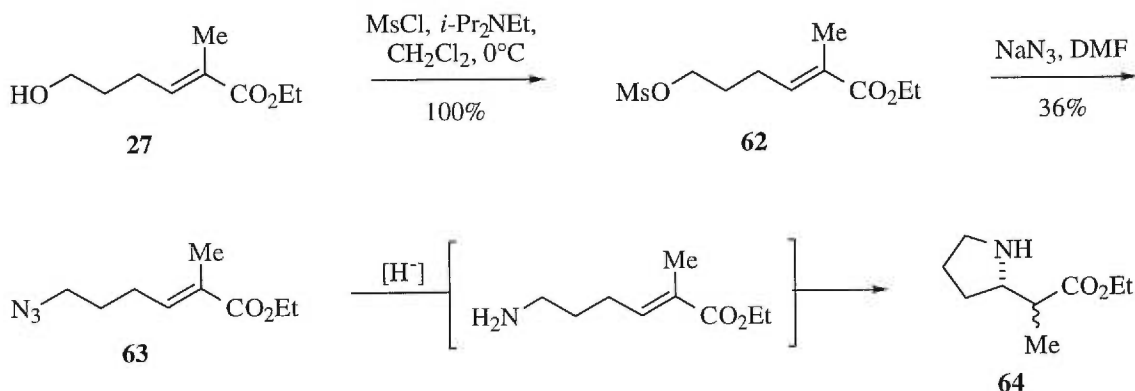
Une première voie de synthèse pour la préparation du modèle **67** à partir du bromure **30** a été étudiée, cependant, elle a mené à la formation majoritaire du sulfure **61** (figure 39). Ce résultat laisse croire que dans ces conditions réactionnelles, le thiohydroxylamine se décompose en mercapto benzothiazolyle et que la substitution du brome est réalisée par l'atome de soufre.

**Figure 39: Première tentative de préparation de l'amine 67**



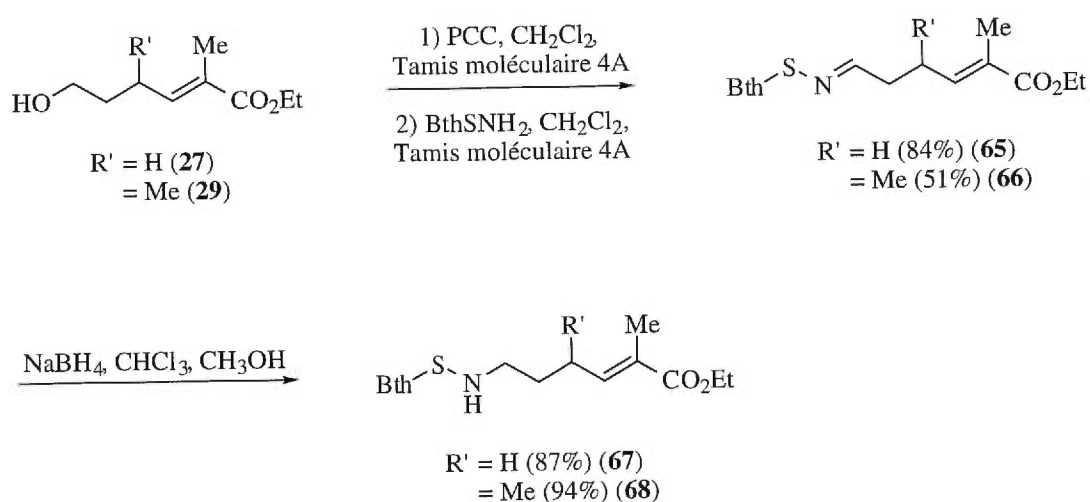
Une deuxième approche a donc été envisagée afin d'obtenir le composé **67** (figure 40). Cette fois, l'objectif était d'isoler l'amine intermédiaire, obtenue par réduction de l'azoture **63**, pour ensuite la traiter avec le chlorure de benzothiazolyle. Toutefois, tel que rapporté par Knouzi,<sup>22</sup> ce genre d'amine primaire ne peut être isolée et cyclise pour donner la pyrrolidine correspondante.

**Figure 40: Deuxième tentative de préparation de l'amine 67**



Finalement, le composé modèle **67** désiré a été synthétisé à partir de l'alcool **27** (dont la préparation est présentée à la figure 24) (figure 41). Suite à l'oxydation de cet alcool par le PCC en milieu anhydre, l'aldéhyde obtenu est immédiatement condensé avec le thiohydroxylamine pour conduire avec un rendement de 84% (deux étapes) à l'imine **65**. Lorsque traitée par le borohydrure de sodium, la fonction imine est sélectivement réduite, conduisant ainsi à l'amine **67**. Cette dernière approche a aussi permis la synthèse du composé **68** (R' = Me) à partir de l'alcool **29**. Ce substrat permettra de vérifier la deuxième hypothèse selon laquelle un groupement électrodonneur R' augmenterait l'attaque *anti* lors du transfert d'hydrogène.

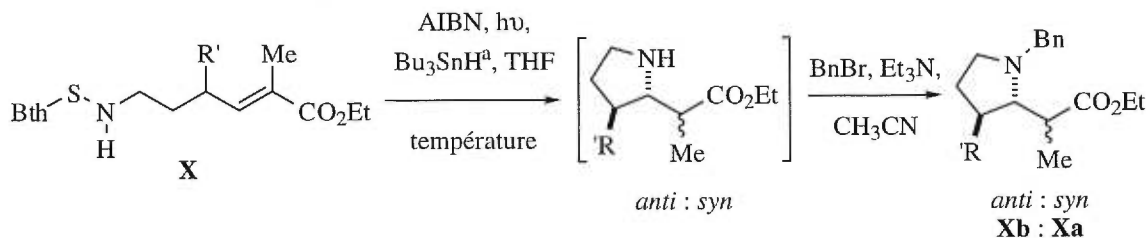
**Figure 41: Préparation des amines 67 et 68**



### 1.3.2c Effets stérique et électronique des groupements R et R', respectivement

Les résultats obtenus lors de la cyclisation-réduction radicalaire des composés **67** et **68** sont présentés au tableau 8. Tout d'abord, puisqu'il n'était pas possible de déterminer le rapport *syn* : *anti* sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  ou par chromatographie en phase gazeuse, l'amine secondaire a été entièrement convertie en produit benzylé, par l'action du bromure de benzyle en milieu légèrement basique. De ce second mélange réactionnel brut, les rapports ont été facilement déterminés par RMN  $^1\text{H}$ .

**Tableau 8: Effet stérique et électronique des groupements R et R' sur la sélectivité *anti***



Entrée	R' (X)	Température (°C)	Rapport <sup>b</sup> <i>anti</i> : <i>syn</i>	Produits <i>anti</i> : <i>syn</i>	Rendement <sup>c</sup> (%)
1	H ( <b>67</b> )	23	1 : 1	<b>36b</b> : <b>36a</b>	78
2	Me ( <b>68</b> )	23	2 : 1	<b>37b</b> : <b>37a</b>	77
3	H ( <b>67</b> )	-23	1 : 1	<b>36b</b> : <b>36a</b>	68
4	Me ( <b>68</b> )	-23	3 : 1	<b>37b</b> : <b>37a</b>	74

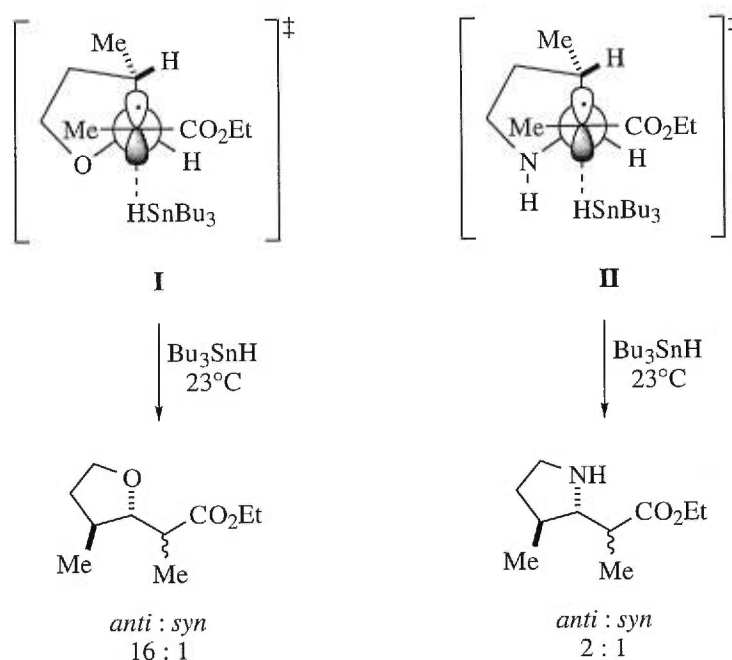
<sup>a</sup>Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.5 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Rapport déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup>Rendement en produits benzylés isolés.

L'entrée 1 indique qu'en remplaçant le groupement R benzylique du modèle **24** par un hydrogène, la sélectivité en faveur de l'isomère *syn* diminue. Effectivement le rapport *anti* : *syn* passe de 1 : 2 à 1 : 1 (voir aussi entrée 1 tableau 3). De plus, une comparaison des entrées 1 et 2 révèle qu'en remplaçant un des hydrogènes allyliques ( $\text{R}' = \text{H}$ ) du modèle **67** par un groupement méthyle électrodonneur ( $\text{R}' = \text{Me}$ ), le rapport *anti* : *syn* augmente de 1 : 1 à 2 : 1. Afin d'augmenter la sélectivité obtenue à partir des composés **67** et **68**, la réaction *tandem* a été effectuée à basse température. Aucune augmentation de la sélectivité n'a été notée avec le composé **67** (entrée 3), alors qu'une légère amélioration avait été obtenue avec le modèle **68** (entrée 4).

Ces résultats supportent les deux hypothèses émises à la section 1.3.2a au sujet des effets stériques et électroniques des groupements R et R'. La diastéréosélectivité observée lors du transfert d'hydrogène est toutefois faible en comparaison avec les résultats obtenus au moyen des radicaux alkoxyles, antérieurement étudiés dans notre laboratoire.<sup>4h</sup> En guise de comparaison, le modèle **68** avec  $\text{R} = \text{H}$  et  $\text{R}' = \text{Me}$  conduit à un rapport *anti* : *syn* de 2 : 1

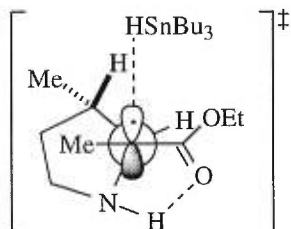
lors du transfert d'hydrogène, alors que le composé analogue est réduit de façon hautement sélective dans un rapport *anti* : *syn* de 16 : 1. Tel que le témoignent les états de transition **I** et **II** de la figure 42, la seule différence se situe au niveau des atomes d'oxygène et d'azote.

**Figure 42: États de transition de la réduction radicalaire des systèmes aminyles et alkoxyles analogues<sup>4h</sup>**



Il est possible que l'atome d'hydrogène qui porte l'azote bloque la face inférieure du radical, mais il semble beaucoup plus évident que cet hydrogène participe à une liaison avec le groupement carbonyle de l'ester. Ce faisant, il n'est plus possible de prédire la sélectivité du transfert d'hydrogène à partir de l'état de transition II de la figure 42. Par contre, comme en témoigne l'état de transition de la figure 43, le rapprochement des groupements ester et amine, dû à la formation d'un lien hydrogène, conduit à l'ouverture de la face supérieure du radical, favorisant ainsi l'attaque *syn*. au profit de l'attaque *anti*.

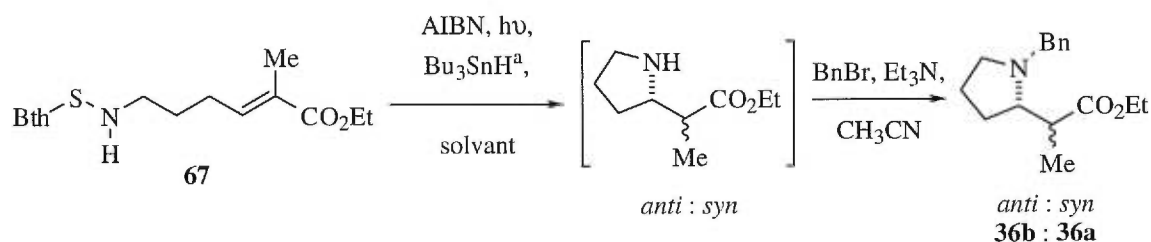
**Figure 43: Dégagement de la face d'attaque *syn* par formation de liens hydrogène**



Différentes techniques peuvent être utilisées pour déceler la formation intramoléculaire de liaisons hydrogène dans un composé donné. En RMN  $^1\text{H}$ , l'analyse des variations des déplacements chimiques (ppm) en fonction de la variation de la température (K) indique la présence de liens hydrogène intramoléculaires lorsque le coefficient  $\Delta\delta/\Delta T$  est inférieur à 0.003 ppm/K.<sup>48</sup> En spectroscopie infrarouge, les groupements impliqués dans des liaisons hydrogène absorbent à de plus basses fréquences que lesdits groupements libres.<sup>49</sup> Cependant, puisque nous voulons déterminer l'implication possible de liaisons hydrogène à l'état de transition de la réduction radicalaire, et non dans le produit de la réduction, ces techniques ne peuvent être appliquées.

Toutefois, il est possible de démontrer indirectement la formation de liens hydrogène à l'état de transition de la réduction en soumettant le composé modèle **67** aux conditions de cyclisation-réduction, et ce, en employant des solvants de propriétés différentes. Les résultats sont présentés au tableau 9. À titre de comparaison, le rapport obtenu en utilisant le THF comme solvant est inscrit à l'entrée 1. Dans ce solvant de polarité intermédiaire ( $\epsilon = 7$ ), aucune sélectivité n'est obtenue. Cependant, lorsqu'un solvant polaire ( $\epsilon = 47$ ) aprotique est utilisé, tel le DMSO, l'attaque *anti* prédomine (entrée 2). En effet, le DMSO est connu pour inhiber la formation de liens hydrogène. Inversement, l'emploi du cyclohexane, un solvant aprotique non polaire ( $\epsilon = 2$ ) qui ne peut inhiber la formation de liens hydrogène, conduit au composé *syn* majoritaire (entrée 3).

Tableau 9: Effet de solvant sur la formation de liens hydrogène



Entrée	solvant	Rapport <sup>b</sup>	Rendement <sup>c</sup>
		<i>anti : syn</i>	(%)
1	THF	1 : 1	73
2	DMSO	2 : 1	62
3	cyclohexane	1 : 3	85

<sup>a</sup>Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.5 équiv.) en solution dans le solvant (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Le rapport *anti : syn* est déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup>Rendement en produits benzylés isolés.

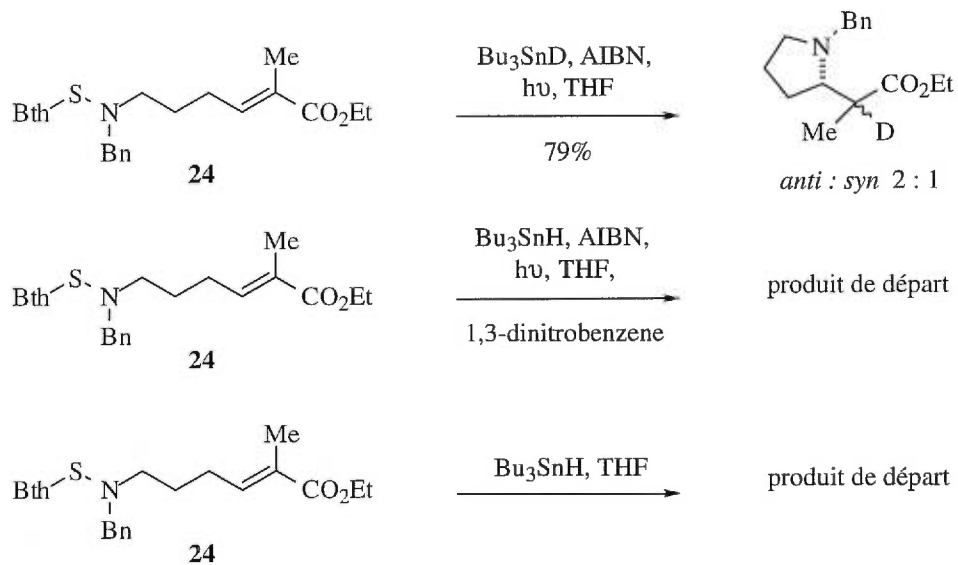
Selon la polarité du solvant, une variation de la sélectivité est observée, ce qui démontre la participation potentielle de liens hydrogène lors de l'étape de réduction radicalaire pour ce genre de composé. D'ailleurs, en exploitant la formation intramoléculaire de liaisons hydrogène, le groupe d'Hanessian<sup>11c</sup> a démontré qu'il est possible d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités par induction-1,2, -1,3, -1,4 et même -1,5 lors d'allylations radicalaires de dérivés d'acides aminés.

## 1.4 Preuves mécanistiques

Pour mettre en évidence l'intervention d'intermédiaires radicalaires lors de la réaction *tandem*, le composé modèle **24** a été soumis aux expériences décrites à la figure 44. La première expérience a montré que lorsque le stannane deutéré est utilisé, il y a formation des pyrrolidines deutérées. Ceci confirme qu'il y a un transfert à partir de l'hydrure d'étain. La deuxième expérience a été effectuée en présence d'un inhibiteur de radicaux, le 1,3-dinitrobenzène. Dans ce cas, la réaction n'a pas fonctionné. Finalement, en l'absence de l'initiateur de radicaux, le benzothiazolyle **24** est récupéré. En fait, ces trois expériences

réunies démontrent que la réaction *tandem* à partir de radicaux aminyles se fait par un processus radicalaire.

**Figure 44: Preuves mécanistiques**



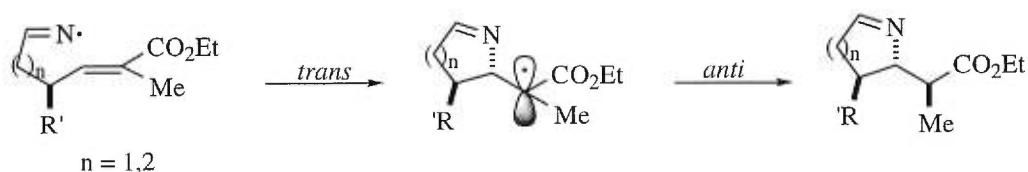


## Chapitre 2

### Synthèse diastéréosélective de pyrrolénines à partir de radicaux iminyles

Au chapitre précédent, il a été démontré par une étude de solvants que les liaisons hydrogène présentes à l'état de transition de la réduction des amines **67** et **68** conduisaient à l'ouverture de la face d'attaque *syn* (figure 43), d'où une mauvaise sélectivité en faveur de l'isomère *anti* (tableau 8). Puisque l'obtention du produit *anti* requiert la présence d'un groupement R qui soit à la fois petit et qui ne mène pas à la formation de liens hydrogène avec le groupement carbonyle de l'ester, il semble qu'en remplaçant le radical aminyle par un radical iminyle, les deux conditions soient satisfaites. En effet, les radicaux iminyles ne peuvent donner lieu à la formation de liens hydrogène avec le groupement carbonyle et sont porteurs que d'une paire d'électrons libres. Dans ce chapitre, nous allons discuter de la possibilité de former le produit de relation *trans, anti* par cyclisation-réduction en *tandem* à partir de radicaux iminyles, tel qu'illustré à la figure 45.

**Figure 45: Motif *trans, anti* obtenu par cyclisation-réduction diastéréosélectives en *tandem* des radicaux iminyles**



### 2.1 Revue de la littérature

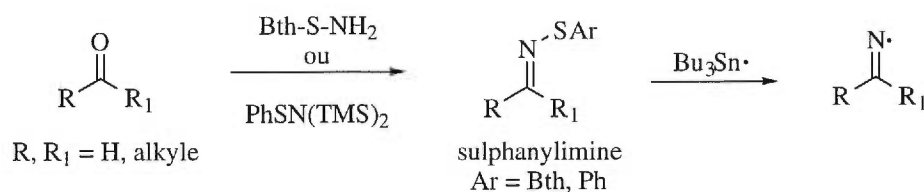
Tout comme les radicaux aminyles, les radicaux iminyles n'ont pas reçu une attention particulière et ont été, jusqu'à tout récemment, laissés de côté. Avant l'apparition des travaux de Zard,<sup>50</sup> il n'existait pas de méthodes générales permettant de créer de telles espèces radicalaires. De plus, les rares études sur les radicaux iminyles indiquaient que ces derniers étaient des espèces stables, et donc des intermédiaires réactionnels inertes.<sup>51</sup> Contrairement

aux travaux antérieurs, Zard rapporte que les radicaux iminyles sont des espèces exceptionnellement intéressantes qui donnent lieu à des cyclisations radicalaires et à des ouvertures de cycles tendus,<sup>50c</sup> tels les cyclobutanones et certains cyclopentanones. Ce dernier a récemment mis au point différentes méthodes permettant de générer de telles espèces radicalaires.

### *-Formation des radicaux iminyles*

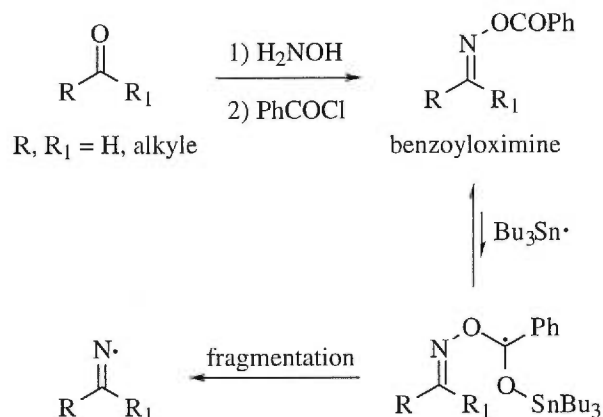
Les toutes premières méthodes permettant de générer des radicaux iminyles reposaient sur des réactions de décomposition par photolyse ou thermolyse. Toutefois, la plupart de ces procédés, ne conduisant pas à des réactions radicalaires en chaîne, se sont avérés d'aucune utilité pour l'étude de cyclisation des radicaux iminyles.<sup>52</sup> Ces derniers peuvent aussi être générés par réduction des *N*-chloroimines au moyen de Bu<sub>3</sub>SnH tel que démontré par Poutsa et Ibraria.<sup>53</sup> Cette approche est cependant limitée par l'accessibilité des *N*-chloroimines. Les dérivés sulphonylimines sont aussi des précurseurs de radicaux iminyles.<sup>50i</sup> Contrairement aux *N*-chloroimines, les sulphonylimines sont facilement préparés à partir des cétones ou aldéhydes appropriés par condensation avec le *S*-benzothiazol-2-yl-thiohydroxylamine ou le *N,N*-bis(triméthylsilyl)-phénylsulphenamide (figure 46).

**Figure 46: Radicaux iminyles générés à partir de sulfanylimines<sup>50i</sup>**



Ces précurseurs sont facilement purifiés par cristallisation ou par chromatographie éclair sur gel de silice. La grande affinité du radical étain envers le soufre et la faiblesse du lien azote-soufre permet la génération du radical iminyle à partir du Bu<sub>3</sub>SnH et de l'AIBN. Tout comme les sulphonylimines, les benzoyloximines ont été largement utilisés par Zard pour générer des radicaux iminyles.<sup>50e,k</sup> La préparation de ces précurseurs ainsi que le mode de fragmentation à partir du Bu<sub>3</sub>SnH sont présentés à la figure 47.

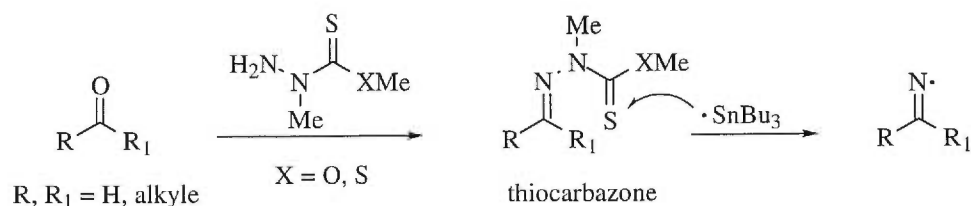
**Figure 47: Radicaux iminyles générés à partir de benzoyloximines<sup>50e,k</sup>**



Tel qu'illustré, les benzoyloximines sont obtenus en traitant avec le chlorure de benzoyle l'oxime préparé par condensation de l'hydroxylamine et de la cétone ou de l'aldéhyde approprié. En général, les benzoyloximines sont ainsi produits avec de très bons rendements. Toutefois, ces précurseurs sont moins réactifs envers les radicaux étain que les composés sulphonylimines. En effet, même si le lien faible azote-oxygène favorise l'étape de fragmentation, l'équilibre est en faveur du benzoyloximine dû à la faible affinité entre le radical étain et le groupement carbonyle.

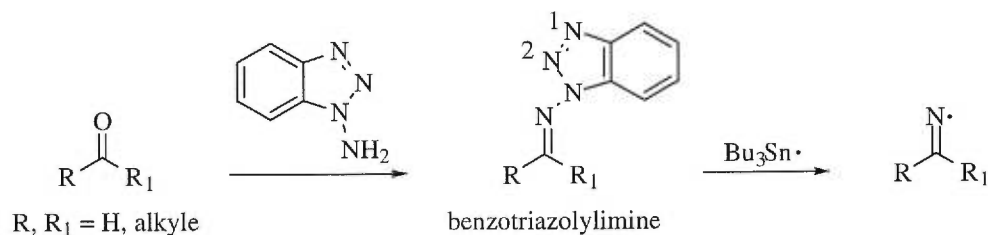
Tirant avantage de la faiblesse du lien azote-azote d'un hydrazone et de l'affinité des radicaux étain envers les groupements thiocarbonyles, Zard a par la suite développé de nouveaux précurseurs de radicaux iminyles, les thiocarbazonés.<sup>50l</sup> Ces derniers réagissent avec les radicaux étain par addition aux groupements thiocarbonyles, tel qu'illustré à la figure 48, pour conduire aux radicaux iminyles. Dû à la présence d'un groupement thiocarbonyle, ces composés sont beaucoup plus réactifs envers les radicaux étain que les benzoyloximines. Ces dérivés thiocarbazonés sont facilement préparés par condensation de la cétone ou de l'aldéhyde approprié avec la (méthoxythiocarbonyl)hydrazine (X = O) ou la [(méthylthio)thiocarbonyl]hydrazine (X = S).

**Figure 48: Radicaux iminyles générés à partir de thiocarbazonés<sup>501</sup>**



Les benzotriazolylimines sont aussi des précurseurs de radicaux iminyles.<sup>54</sup> Ils sont facilement obtenus par condensation de l'aminobenzotriazole avec la cétone ou l'aldéhyde approprié (figure 49). Tout comme les précurseurs mis au point par Zard, les benzotriazolylimines génèrent des radicaux iminyles par l'attaque du radical étain. Deux mécanismes proposés par Kaim sont possibles et diffèrent par l'attaque du radical étain au niveau des azotes en position 1 ou 2.

**Figure 49: Radicaux iminyles générés à partir de benzotriazolylimines<sup>54</sup>**

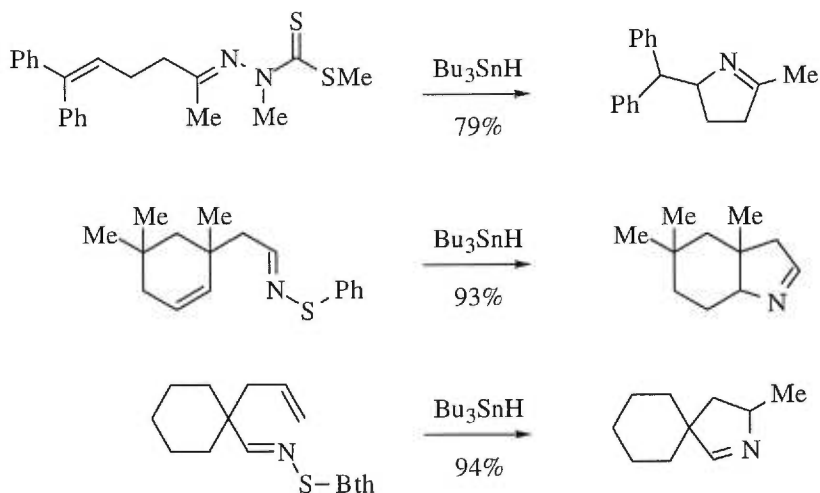


Comme démontré au chapitre 1, étant donné l'efficacité des sulfanylamines pour la génération des radicaux aminyles, les dérivés sulfanylimes ont été retenus pour l'étude des radicaux iminyles. Ces précurseurs sont très stables et peuvent être conservés pour de longues périodes de temps sans qu'il y ait dégradation. De plus, ils sont facilement purifiables par chromatographie éclair sur gel de silice. Les benzoyloximines ont aussi été utilisés pour des raisons d'ordre synthétique, tel qu'il sera discuté à la section 2.2.4.

*-Cyclisation des radicaux iminyles*

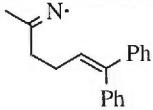
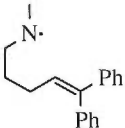
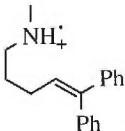
Des études sur la cyclisation des radicaux iminyles révèlent des résultats assez surprenants.<sup>50m</sup> Entre autres, les radicaux iminyles cyclisent de façon 5-exo-trig avec de bons rendements en milieu neutre, comparativement aux radicaux aminyles qui cyclisent irréversiblement seulement lorsqu'ils sont protonés ou complexés par des acides de Lewis. Les radicaux iminyles dérivés de cétones ou d'aldéhydes peuvent donc être utilisés pour former des systèmes monocycliques, bicycliques ou spiros, tels qu'illustrés avec les exemples sélectionnés de la figure 50.

**Figure 50: Préparation de systèmes monocycliques, bicycliques et spiros à partir de radicaux iminyles<sup>50m</sup>**



Afin d'élucider cette différence de réactivité entre les radicaux iminyles, aminyles neutres et protonés, des études cinétiques ont été réalisées par Newcomb, et un résumé des résultats figure au tableau 10.<sup>55</sup> Dans ces trois cas, les vitesses de cyclisation et de réduction ont été étudiées sur des oléfines riches en électron.

**Tableau 10: Constantes de vitesse de cyclisation ( $k_c$ ) et de réduction ( $k_{T\text{Bu}_3\text{SnH}}$ ) à 25°C des différents types de radicaux azotés<sup>55</sup>**

Type de radical	$k_c$ ( $s^{-1}$ )	$k_{T\text{Bu}_3\text{SnH}}$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )
	$2 \times 10^6$	$3 \times 10^3$
	$3 \times 10^5$	$5 \times 10^5$
	$1 \times 10^{10}$	$1 \times 10^8$

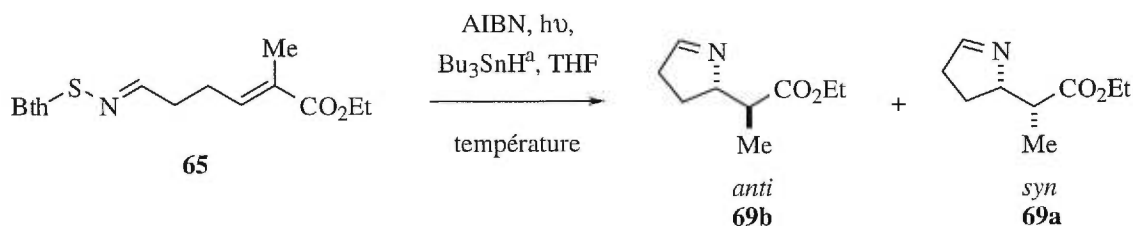
La vitesse de cyclisation du radical iminyle ( $k_c = 2 \times 10^6 s^{-1}$ ) n'est qu'un ordre de grandeur supérieur à celle du radical aminyle ( $k_c = 3 \times 10^5 s^{-1}$ ). La différence se situe plutôt au niveau du transfert d'hydrogène à partir du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . En effet, le radical iminyle est réduit tellement lentement par le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ( $k_c = 3 \times 10^3 s^{-1}$ ) que la cyclisation est nettement favorisée. Cette différence entre la vitesse de cyclisation et du transfert d'hydrogène est très mince pour le radical aminyle, conduisant ainsi à de faibles rendements en produits cyclisés. Cependant, l'écart entre la vitesse de cyclisation et du transfert d'hydrogène du radical aminyle protoné est suffisant pour conduire majoritairement au produit de cyclisation.

## 2.2 Cyclisation d'un radical iminyle et réduction diastéréosélectives en *tandem*

À notre connaissance, et comme en témoigne la revue de la littérature, il n'existe pas de données pour la cyclisation de radicaux iminyles sur des doubles liaisons pauvres en électrons, telles que les doubles liaisons porteuses d'un groupement ester requis dans nos composés modèles. Toutefois, Newcomb rapporte que les radicaux iminyles, tout comme les radicaux aminyles, présentent un caractère nucléophile et sont très peu réactifs envers le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .<sup>55</sup> Il semble donc fort probable qu'il soit possible de cycliser les radicaux iminyles sur des doubles liaisons électrophiles en utilisant le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  comme agent réducteur.

Afin de vérifier s'il était possible d'appliquer notre réaction *tandem* à partir de radicaux iminyles, le composé modèle **65**, dont la préparation est illustrée au chapitre 1 (figure 41), a été soumis aux conditions de cyclisation-réduction et les résultats obtenus figurent au tableau 11.

**Tableau 11: Résultats de la réaction *tandem* à partir de l'imine **65****



Entrée	Température (°C)	Rapport <sup>b</sup> <i>anti</i> : <i>syn</i>	Produits <i>anti</i> : <i>syn</i>	Rendement <sup>c</sup> (%)
1	23	6 : 1	<b>69b</b> : <b>69a</b>	90
2	-23	9 : 1	<b>69b</b> : <b>69a</b>	83

<sup>a</sup>Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.5 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Rapport déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>d</sup>Rendement en produits cyclisés isolés.

L'entrée 1 indique qu'à la température de la pièce (23°C), l'imine **65** conduit à la formation exclusive des produits cycliques dans un rapport de 6 : 1 en faveur de l'isomère *anti*, et ce, avec un excellent rendement de 90%. De plus, étant sous contrôle cinétique, une augmentation de la sélectivité est observée lors du transfert d'hydrogène en abaissant la température de la réaction à -23°C, ce qui est en accord avec l'équation d'Arrhénius. Effectivement, le rapport *anti* : *syn* augmente de 6 : 1 à 9 : 1 (entrée 2).

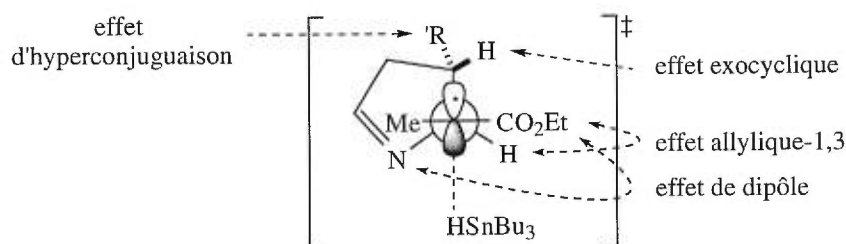
Ces quelques résultats obtenus à partir de radicaux iminyles supportent l'hypothèse selon laquelle des liaisons hydrogène conduisent à une mauvaise sélectivité lors de la réduction radicalaire des amines **67** et **68**. Effectivement, l'imine **65** ne peut donner lieu à la formation de liens hydrogène à l'état de transition de la réduction et mène à la préparation de la pyrrolénine *anti* **69b** avec une très bonne sélectivité.

Heureux des résultats obtenus à partir du composé modèle **65**, où  $R' = H$ , des études ont ensuite été réalisées de façon à déterminer l'effet électronique du groupement  $R'$  en position allylique.

### 2.2.1 Facteurs influençant la sélectivité de la réduction radicalaire; variation du groupement $R'$ .

La figure 51 présente l'état de transition proposé pour la réduction radicalaire menant à la formation du produit *anti*. Tout comme avec les radicaux aminyles, cet état de transition tient compte des effets stériques et électroniques discutés précédemment. Le groupement  $R'$  doit être modifié de façon à favoriser l'attaque de l'hydrure sur la face inférieure du radical. Par effet  $\sigma$ -donneur, un groupement  $R'$  électrodonneur permettrait un alignement parfait entre le lien carbone-carbone et l'orbitale p, un des hydrogènes du cycle bloquerait ainsi la face d'attaque *syn* en se plaçant au-dessus de l'orbitale p (effet exocyclique). Se faisant, l'attaque par l'hydrure serait favorisée sur la face inférieure conduisant majoritairement au produit *anti*.

**Figure 51: Effet électronique du groupement  $R'$  sur l'état de transition lors de la réduction radicalaire.**



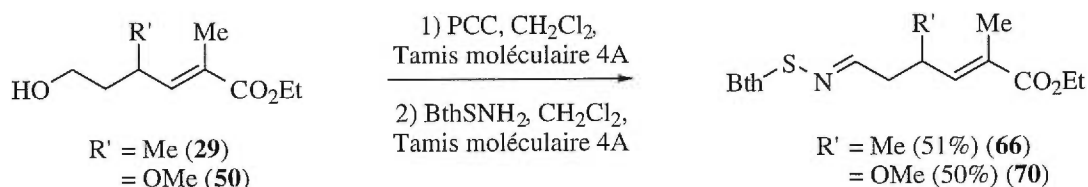
### 2.2.2 Synthèse des imines **66** et **70**.

Afin d'évaluer l'impact d'une variation de densité électronique près du radical intermédiaire formé après cyclisation, sur le rapport *anti* : *syn* obtenu lors du transfert d'hydrogène, les précurseurs **66** et **70** portant respectivement un groupement électrodonneur ( $R' = Me$ ) et électroattracteur ( $R' = OMe$ ) en position allylique ont été préparés (figure 52). Le composé modèle **66** a été synthétisé à partir de l'alcool **29** (dont la préparation est illustrée à la figure 24). Suite à l'oxydation de cet alcool par le PCC en milieu anhydre, l'aldéhyde



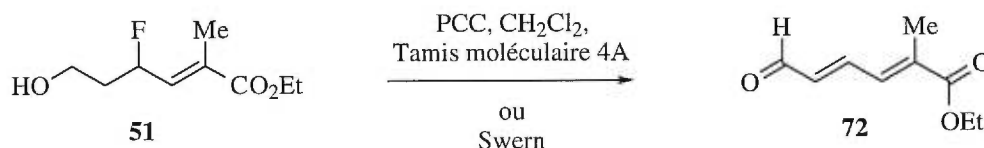
obtenu est condensé avec le thiohydroxylamine pour conduire à l'imine désiré avec un rendement de 51% pour les deux étapes. Cette dernière approche a aussi permis la synthèse du composé **70** à partir de l'alcool **50**.

**Figure 52: Préparation des imines 66 et 70**



Il est à noter que la synthèse d'un composé modèle avec un atome de fluor comme groupement R' électroattracteur a aussi été tentée. Cependant, l'oxydation de l'alcool **51** conduit à l'élimination du fluor pour donner le composé **72** (figure 53). Un résultat similaire a été obtenu lorsque les conditions oxydatives classiques de Swern ont été employées. Il semble que la force motrice de l'élimination du fluor soit la formation du tétraène **72**, un produit qui devrait être plus stable que l'aldéhyde attendu puisque le système  $\pi$  est délocalisé sur toute la molécule.

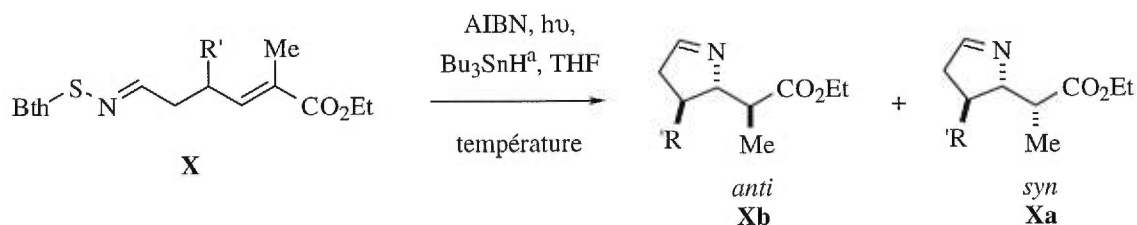
**Figure 53: Formation d'un tétraène conjugué par oxydation de l'alcool 51**



### 2.2.3 Effet électronique du groupement R'

Ayant en main les composés modèles **66** et **70** dotés de groupement R' de nature électronique différente, les conditions de cyclisation-réduction radicalaires en *tandem* ont été appliquées et les résultats obtenus sont présentés au tableau 12. Ils sont accompagnés des résultats obtenus à partir du composé modèle **65** pour fin de comparaison (entrées 1 et 4).

**Tableau 12: Effet électronique du groupement R' sur la sélectivité de la réduction radicalaire**



Entrée	R' (X)	Température (°C)	Rapport <sup>b</sup> <i>anti</i> : <i>syn</i>	Produits <i>anti</i> : <i>syn</i>	Rendement <sup>c</sup> (%)
1	H ( <b>65</b> )	23	6 : 1	<b>69b</b> : <b>69a</b>	90
2	Me ( <b>66</b> )	23	10 : 1	<b>73b</b> : <b>73a</b>	81
3	MeO ( <b>70</b> )	23	5 : 1	<b>74b</b> : <b>74a</b>	91
4	H ( <b>65</b> )	-23	9 : 1	<b>69b</b> : <b>69a</b>	83
5	Me ( <b>66</b> )	-23	16 : 1	<b>73b</b> : <b>73a</b>	84
6	MeO ( <b>70</b> )	-23	7 : 1	<b>74b</b> : <b>74a</b>	78

<sup>a</sup>Le Bu<sub>3</sub>SnH (2.5 équiv.) en solution dans le THF (0.3 M) est additionné, via pompe seringue, sur une période de 3 heures. <sup>b</sup>Rapport déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H ou C.G..

<sup>d</sup>Rendement en produits cyclisés isolés.

Tout d'abord, l'examen du tableau 12 permet de constater que les cyclisations des imines **66** et **70** conduisent à des cycles de substitution *trans*. Ceci peut être expliqué par discrimination des états de transition **I**, **II** et **III** en faveur de l'état de transition **IV** lors de la cyclisation radicalaire, illustrés à la figure 27, en référant aux mêmes arguments que ceux utilisés pour la cyclisation des radicaux aminyles avec groupements R' différents de l'hydrogène.

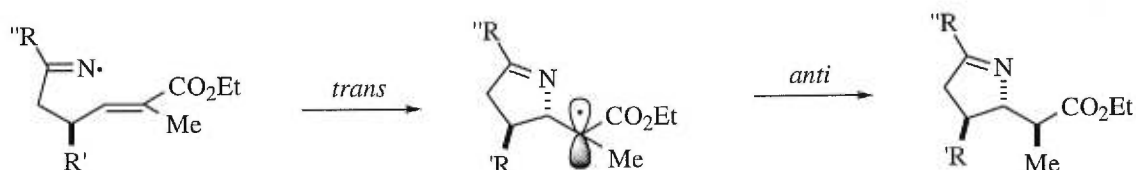
Comme anticipé, le fait de remplacer un des hydrogènes en position allylique par un groupement électrodonneur, tel un méthyle, augmente la sélectivité par effet  $\sigma$ -donneur en faveur du produit *anti* (entrées 1 et 2). Toujours en accord avec les hypothèses formulées antérieurement, la diastéréosélectivité diminue pour l'attaque *anti* lorsque le groupement R' est électroattracteur. En effet, le rapport *anti* : *syn* diminue de 6 : 1 à 5 : 1 en remplaçant un des hydrogènes allyliques par un groupement méthoxy (entrées 1 et 3). De même, le rapport *anti* : *syn* diminue de 10 : 1 à 5 : 1 en remplaçant le groupement méthyle, en position allylique, par un groupement méthoxy (entrées 2 et 3). Lorsque les composés modèles **65**,

**66** et **70** sont soumis aux conditions de cyclisation-réduction à basse température ( $-23^{\circ}\text{C}$ ), on observe une nette augmentation de la sélectivité (entrées 4-6). Malheureusement, la réaction *tandem* ne fonctionne plus à des températures inférieures à  $-23^{\circ}\text{C}$ , et le produit de départ est récupéré.

## 2.2.4 Formation de pyrrolénines trisubstituées

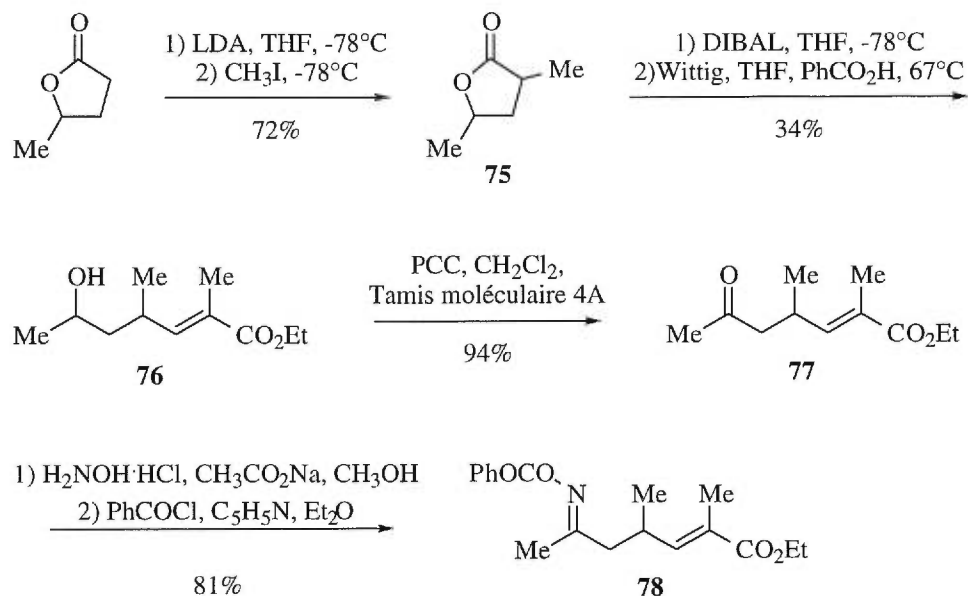
Satisfait des résultats obtenus à partir des composés modèles **65**, **66** et **70**, une étude a par la suite été entreprise en vue de la préparation de pyrrolénines trisubstituées, et ce, à partir de précurseurs portant un groupement alkyle R'' en position 6 (figure 54).

**Figure 54: Application de la réaction *tandem* à la formation de pyrrolénines trisubstituées.**



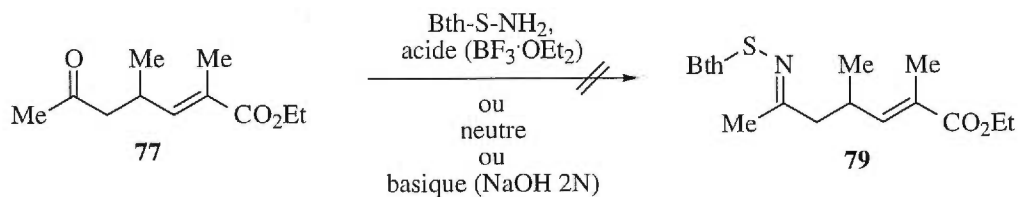
De façon à vérifier la possibilité d'appliquer la réaction *tandem* à ce type de composé, le substrat **78**, avec des groupements méthyles en position 4 et 6 a été préparé (figure 55). La  $\gamma$ -valérolactone est déprotonée en position  $\alpha$  au moyen du diisopropylamide de lithium et ensuite méthylée par l'iodométhane. Suite à la réduction de la lactone **75** par le DIBAL à basse température, l'hémiacétale résultant est immédiatement traité avec le réactif de Wittig à reflux. L'alcool de géométrie exclusive *E* est ainsi obtenu avec un rendement de 34% pour les deux étapes. Ce dernier est oxydé en cétone **77** par traitement avec le PCC en milieu anhydre. La condensation de la cétone **77** avec l'hydroxylamine hydrochloré en milieu légèrement basique suivie de l'ajout du chlorure de benzoyle conduit finalement au benzoyloximine **78** désiré.

Figure 55: Préparation du benzoyloximine 78



Il est à noter que les tentatives de préparation du dérivé sulfanylimine **79** par condensation de la cétone **77** avec le *S*-benzothiazol-2-yl-thiohydroxylamine ont échouées (figure 56). En effet, que ce soit en milieu acide ( $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ) ou neutre, le produit de départ est récupéré. En utilisant les conditions basiques de D'Amico,<sup>56</sup> l'ester est tout simplement saponifié.

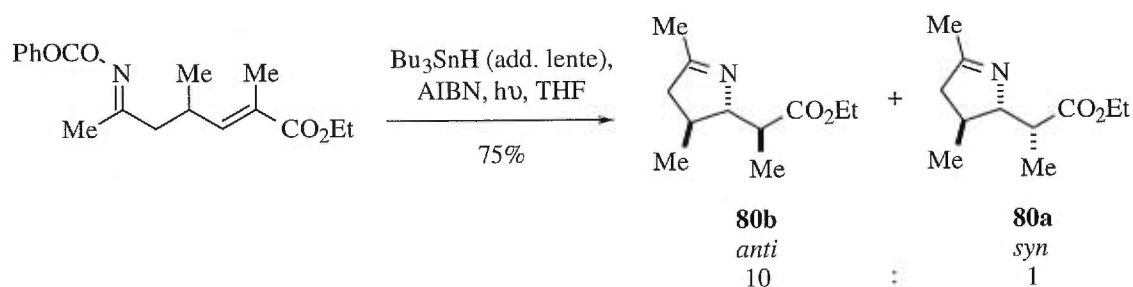
Figure 56: Tentatives de préparation du sulfanylimine 79



Lorsque soumis aux conditions de cyclisation-réduction en *tandem*, le benzoyloximine **78** conduit aux pyrrolénines **80b** et **80a** dans un excellent rapport *anti* : *syn* de 10 : 1, et ce, avec un rendement de 75% (figure 57). Afin d'augmenter cette sélectivité, la réaction *tandem* a été tentée à basse température ( $-23^{\circ}\text{C}$ ), cependant seul le produit de départ

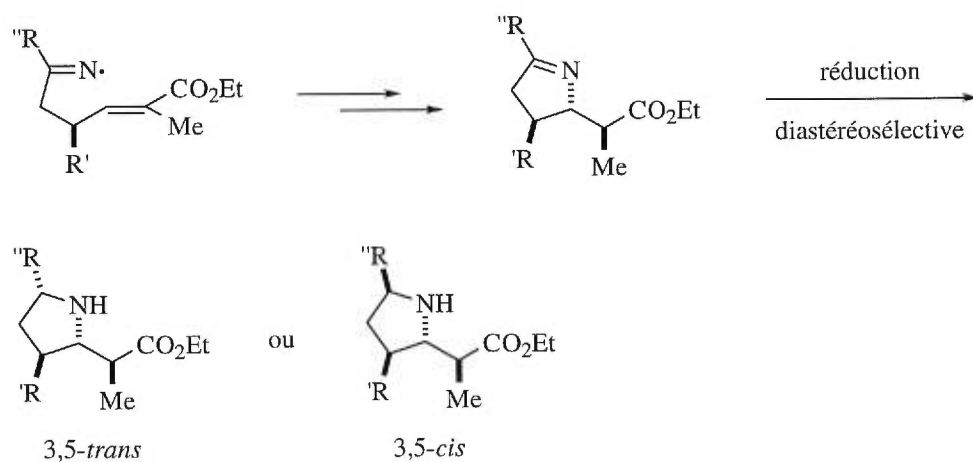
est récupéré. Comme mentionné à la section 2.1, les benzoyloximes sont moins réactifs que les sulfanylimines dû à la faible affinité entre les radicaux étain et les groupements carbonyles, d'où les tentatives de préparation du sulfanylimines **79**.

**Figure 57: Réaction *tandem* du benzoyloximine **78****



Comme en témoigne la figure 58, en effectuant la réaction *tandem* à partir de composés modèles portant un groupement alkyle R'' en position 6, il serait possible, par réduction diastéréosélective de la pyrrolénine résultante, de générer des pyrrolidines de jonction 3,5-*trans* et *cis*. Des études se poursuivent présentement dans notre laboratoire en vue de trouver des méthodes permettant de réduire de façon diastéréosélective ces pyrrolénines trisubstituées.

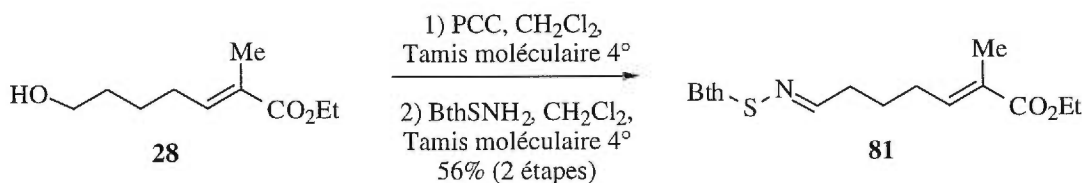
**Figure 58: Réduction diastéréosélective des pyrrolénines trisubstituées**



### 2.2.5 Formation d'un cycle à six membres

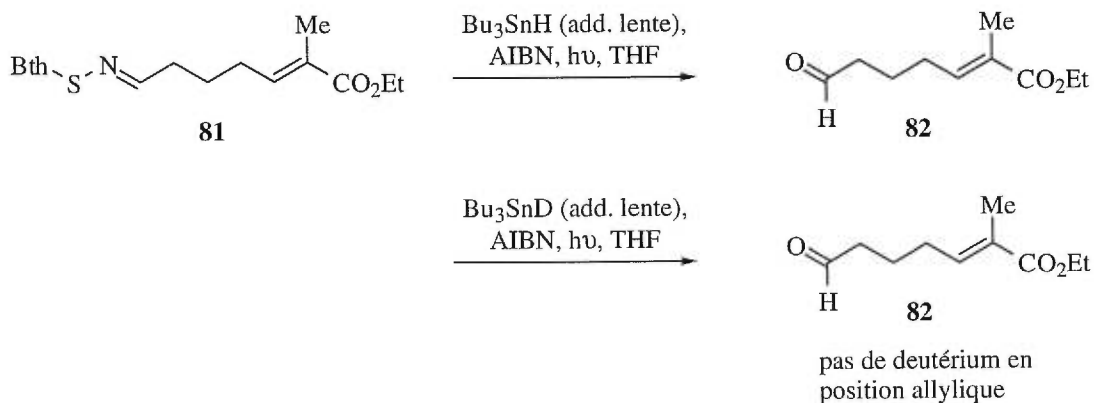
Afin d'étudier la possibilité de former des cycles à six chaînons, à partir des radicaux iminyles, le composé modèle **81** a été préparé (figure 59). L'oxydation de l'alcool **28** (dont la préparation est illustrée à la figure 24), à partir du PCC en milieu anhydre, est suivie d'une condensation avec le thiohydroxylamine. L'imine **81** attendu est isolé avec un rendement de 56% pour les deux étapes.

**Figure 59: Préparation de l'imine 81**



En accord avec les radicaux aminyles et alkoxyles analogues, la cyclisation radicalaire 6-exo-trig du composé **81** mène à la formation du produit de réduction (figure 60). L'imine attendue n'est pas isolée puisqu'elle est très instable et est rapidement hydrolysée à l'aldéhyde **82** correspondant. Étant donné qu'il n'y a pas eu deutération en position allylique par l'emploi du stannane deutéré, il semble que la réaction de réduction du radical iminyle soit trop rapide pour que l'arrachement-1,5 d'hydrogène ou que la cyclisation ait lieu.

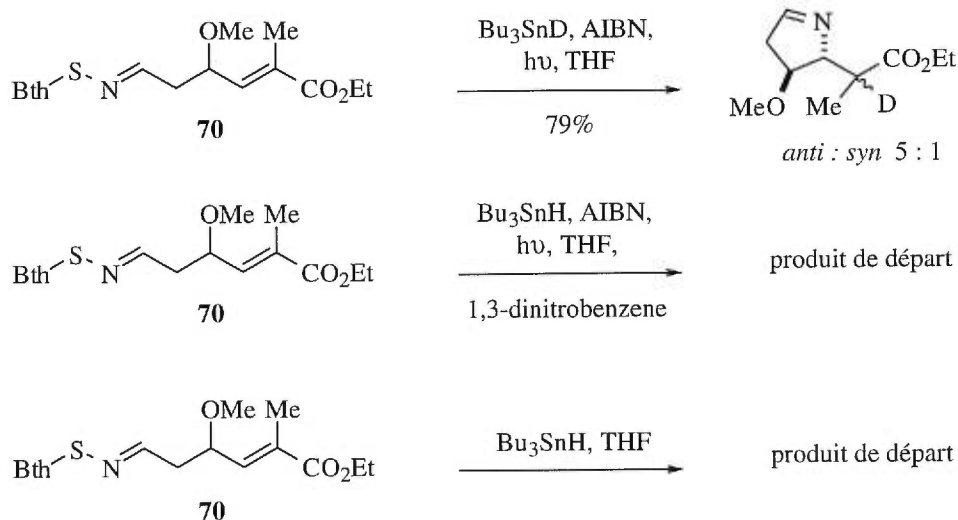
**Figure 60: Tentative de préparation de cycles à six membres**



## 2.3 Preuves mécanistiques

De façon à démontrer que la réaction *tandem* procède selon un processus radicalaire, le composé modèle **70** a été soumis aux conditions réactionnelles présentées à la figure 61. Les trois expériences mettent en évidence la présence d'intermédiaires radicalaires. Premièrement, l'utilisation de  $\text{Bu}_3\text{SnD}$  conduit à la pyrroléine deutérée avec un rapport *anti* : *syn* et un rendement similaires à ceux obtenus à partir de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (entrée 3, tableau 12). Deuxièmement, lorsque le 1,3-dinitrobenzène (un inhibiteur de radicaux) est ajouté au milieu réactionnel, la réaction ne fonctionne pas et le produit de départ est récupéré. Finalement, le composé modèle **70** est également récupéré lorsque la réaction est effectuée en l'absence d'initiateur de radicaux et à l'abri de la lumière.

**Figure 61: Preuves mécanistiques**



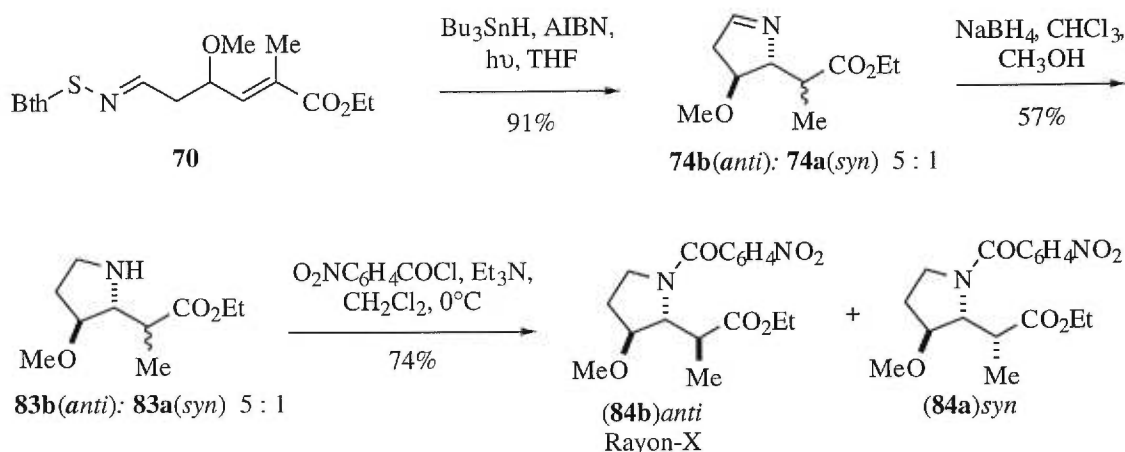
## Chapitre 3

### Preuves de structure des composés pyrrolénines et pyrrolidines

Les configurations relatives des produits cycliques obtenus lors de notre étude ont été déterminées par diffraction des rayons X et corrélation des spectres de RMN  $^1\text{H}$ .

Tout d'abord, les preuves de structure des pyrrolénines **74a** et **74b** ont été établies, et ce, à partir du composé modèle **70**. Tel qu'illustré à la figure 62, les imines **74a** et **74b** obtenues par cyclisation-réduction du composé **70** ont été réduites, via le  $\text{NaBH}_4$ , en amines correspondantes **83a** et **83b**. Ces dernières ont ensuite été transformées en produits cristallins **84a** et **84b** par traitement avec le chlorure de *p*-nitrobenzoyle. La séparation de l'isomère majoritaire **84b** suivie de son analyse par rayons X ont permis d'en confirmer la relation *trans*, *anti* prévue, et par le fait même, la relation *trans*, *anti* de la pyrrolénine **74b**.

Figure 62: Preuves de structure des pyrrolénines **74a** et **74b**

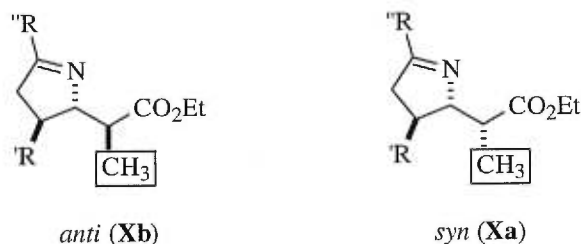


En accord avec des observations antérieures,<sup>4,57</sup> le déplacement chimique en RMN  $^1\text{H}$  des hydrogènes du groupement méthyle en alpha de l'ester du composé *anti* **74b** se situe à plus haut champ que celui des hydrogènes du composé *syn* **74a** (1.01 ppm vs 1.21 ppm). Les configurations relatives des pyrrolénines **69a**, **69b**, **73a**, **73b**, **80a** et **80b** pouvaient ainsi être déduites par corrélation de leurs spectres de RMN  $^1\text{H}$  avec ceux des composés **74a**



et **74b**. Les résultats ainsi obtenus sont présentés au tableau 13. Pour chacune des paires d'isomères, la relation *anti* est assignée au produit dont les hydrogènes méthyliques résonnent à plus haut champ.

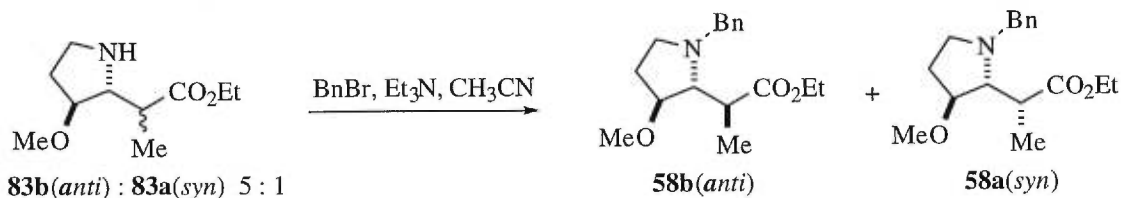
**Tableau 13: Preuves de structure des pyrrolénines **69a**, **69b**, **73a**, **73b**, **80a** et **80b** par corrélation des spectres de RMN  $^1\text{H}$**



Entrée	Substrat R', R''	$\delta\text{CH}_3$ (ppm)	
		<i>anti</i> ( <b>Xb</b> )	<i>syn</i> ( <b>Xa</b> )
1	R' = OMe, R'' = H	1.01 ( <b>74b</b> )	1.21 ( <b>74a</b> )
2	R' = H, R'' = H	1.01 ( <b>69b</b> )	1.39 ( <b>69a</b> )
3	R' = Me, R'' = H	1.02 ( <b>73b</b> )	1.35 ( <b>73a</b> )
4	R' = Me, R'' = Me	1.07 ( <b>80b</b> )	1.38 ( <b>80a</b> )

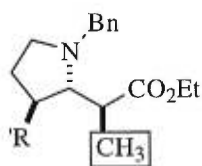
Connaissant la configuration relative des amines **83a** et **83b** de la figure 62, il était maintenant possible d'établir les preuves de structures des pyrrolidines **58a** et **58b**. Effectivement, en traitant le mélange d'amines **83a** et **83b** par le bromure de benzyle en milieu légèrement basique, on obtient les pyrrolidines **58a** et **58b**, dont l'isomère majoritaire **58b** est nécessairement de relation *trans*, *anti* (figure 63).

**Figure 63: Preuves de structure des pyrrolidines **58a** et **58b****

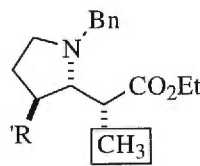


Tout comme les pyrrolénines, les hydrogènes méthyliques de l'isomère *anti* **58b** résonnent à plus haut champ que ceux de l'isomère *syn* **58a** (1.14 ppm vs 1.22 ppm). Toujours par corrélation des spectres de RMN  $^1\text{H}$ , les configurations relatives des pyrrolidines **36a**, **36b**, **37a**, **37b**, **59a** et **59b** ont été déterminées en assignant la relation *trans*, *anti* à l'isomère dont les hydrogènes méthyliques résonnent à plus haut champ. Les configurations relatives des pyrrolidines ainsi déterminées sont présentées au tableau 14.

**Tableau 14: Preuves de structures des pyrrolidines 36a, 36b, 37a, 37b, 59a et 59b par corrélation des spectres de RMN  $^1\text{H}$**



*anti* (**Xb**)



*syn* (**Xa**)

Entrée	Substrat R'	$\delta\text{CH}_3$ (ppm)	
		<i>anti</i> ( <b>Xb</b> )	<i>syn</i> ( <b>Xa</b> )
1	OMe	1.14 ( <b>58b</b> )	1.22 ( <b>58a</b> )
2	H	1.17 ( <b>36b</b> )	1.22 ( <b>36a</b> )
3	Me	1.19 ( <b>37b</b> )	1.26 ( <b>37a</b> )
4	F	1.18 ( <b>59b</b> )	1.31 ( <b>59a</b> )

## Conclusion

En conclusion, il a été démontré que la cyclisation des radicaux aminyles et iminyles sur les alcènes pauvres en électron (conjugués à un ester) est possible. À notre connaissance, il n'existe pas de précédents de telles réactions en littérature. Ces cyclisations sont hautement diastéréosélectives et conduisent sélectivement aux produits de jonction *trans*.

Par ailleurs, ces cyclisations peuvent être suivies par une étape de transfert d'hydrogène, donnant ainsi accès aux pyrrolidines de configuration relative *trans,syn* ou *trans,anti*, dans le cas des radicaux aminyles, et aux pyrrolénines de configuration relative *trans,anti*, dans le cas des radicaux iminyles. La sélectivité du transfert d'hydrogène lors de la préparation des pyrrolidines de relation *trans,syn* et *trans,anti* est faible dû à la présence de l'effet exocyclique et de liaisons hydrogène, respectivement, à l'état de transition. Inversement, la sélectivité du transfert d'hydrogène lors de la préparation des pyrrolénines est nettement supérieure.

Même si cette méthodologie ne peut s'appliquer à la préparation d'azacycles à six membres, elle donne toutefois accès aux pyrrolénines trisubstituées avec d'excellentes diastéréosélectivités. Des études se poursuivent présentement dans notre laboratoire en vue de trouver des méthodes permettant de réduire de façon diastéréosélective ces pyrrolénines trisubstituées.

Dans tous les cas, ces réactions requièrent une initiation à partir de l'AIBN et peuvent être inhibées par le 1,3-dinitrobenzène, indiquant bien que ces réactions procèdent par voie radicalaire.

## Partie expérimentale

### 1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'azote dans des montages préalablement séchés selon les méthodes standard tout en appliquant les techniques conventionnelles de seringueage. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther (Et<sub>2</sub>O) ont été distillés dans un milieu sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le THF anhydre (99.9%), utilisé pour les réductions radicalaires, a été acheté chez Aldrich sans distillation ultérieure. Le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), la DMF, le DMSO, la *i*Pr<sub>2</sub>NEt et la Et<sub>3</sub>N ont été fraîchement distillés sur CaH<sub>2</sub>, sous une atmosphère d'azote. L'acétate de sodium, le 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN), la benzylamine, le borohydrure de sodium, le tétrabromure de carbone, le chlorure de benzoyle, le chlorure de *p*-nitrobenzoyle, l'hydroxylamine hydrochloré, l'hydrure de tributylétain, la triphenylphosphine, la pyridine, le pyridinium chlorochromate (PCC) et le 2,2'-dithiobenzothiazole ont également été achetés chez Aldrich, sans purification ultérieure. Le chlorure d'oxalyle a été acheté chez Aldrich et une distillation avant utilisation a été nécessaire. Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice Merck (0.25 mm). Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Varian VXR-400S avec le pic résiduel du solvant comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 781. Les spectres de masse FAB (MS-FAB) de basse et de haute résolution ont été enregistrés sur un spectromètre VG Autospec Q avec et sans mode d'ionisation.

## 2. Protocoles

La préparation et les caractéristiques des alcools **27**,<sup>4d</sup> **28**,<sup>4d</sup> **29**,<sup>4d</sup> **50**<sup>45</sup> et **51**<sup>4e</sup> sont déjà connues dans notre laboratoire ou en littérature et ne seront discutés davantage.

Protocole général pour la préparation des composés **30**, **32**, **52** et **53** à partir des alcools **27**, **29**, **50** et **51**.

À une solution de l'alcool approprié (1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) à 0° C, sont ajoutés successivement le tétrabromure de carbone (1.1 équiv.) et la triphénylphosphine (1.1 équiv.). Le mélange réactionnel est amené à la température de la pièce et agité jusqu'à la transformation complète de l'alcool (2–3 heures), telle qu'indiquée par chromatographie sur couche mince. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ensuite évaporé, et une solution hexane : Et<sub>2</sub>O (1 : 1, 0.1 M) est ajoutée. Le mélange est filtré sur célite et concentré sous pression réduite.

### 6-Bromo-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (**30**)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 19 : 1), le bromure **30** est obtenu sous forme d'huile incolore (90% à partir de l'alcool **27**).  $R_f$  0.44 (Hexane : AcOEt, 9 : 1); Formule brute: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>; MM: 235.12 g/mol; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.85 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 2.00 (quint,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.68 (tq,  $J$  = 1.5, 7.0 Hz, 1H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.5, 14.2, 27.0, 31.4, 33.0, 60.5, 129.2, 139.6, 167.9 ppm; **IR** (film)  $\nu_{max}$ . 3000, 1720, 1655, 1270, 1200, 1180, 1115 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 237 (97%, MH, <sup>81</sup>Br), 235 (100%, MH, <sup>79</sup>Br); **SMHR** calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrO<sub>2</sub> (MH) 235.0334, trouvé 235.0329 (+ 2.0 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>: C, 45.98; H, 6.43. Trouvée: C, 45.51; H, 6.59.

**(±)-6-Bromo-2,4-diméthyl-hex-2-énoate d'éthyle (32)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 19 : 1), le bromure **32** est obtenu sous forme d'huile incolore (81% à partir de l'alcool **29**).  $R_f$  0.18 (Hexane : AcOEt, 20 : 1); Formule brute:  $C_{10}H_{17}BrO_2$ ; MM: 249.14 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.85 – 1.95 (m, 2H), 1.89 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.72 – 2.84 (m, 2H), 3.25 – 3.42 (m, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.46 (dq,  $J = 1.5, 10.3$  Hz, 1H) ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 2980, 2940, 2780, 2750, 1715, 1655, 1460, 1210, 1180, 755  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 251 (96%, MH,  $^{81}Br$ ), 249 (100%, MH,  $^{79}Br$ ); **SMHR** calculé pour  $C_{10}H_{18}^{79}BrO_2$  (MH) 249.0490, trouvé 249.0493 (-1.2 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{10}H_{17}BrO_2$ : C, 48.21; H, 6.88. Trouvée: C, 47.68; H, 7.03.

**(±)-6-Bromo-4-méthoxy-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (52)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 19 : 1), le bromure **52** est obtenu sous forme d'huile incolore (78% à partir de l'alcool **50**).  $R_f$  0.33 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute:  $C_{10}H_{17}BrO_3$ ; MM: 265.15 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.87 – 2.19 (m, 2H), 1.92 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.39 – 3.58 (m, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.24 (dt,  $J = 4.0, 8.8$  Hz, 1H), 6.55 (dq,  $J = 1.5, 8.8$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  13.0, 14.2, 29.6, 37.5, 56.9, 60.9, 75.2, 131.2, 140.5, 167.4 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3000, 2950, 2920, 2830, 1720, 1660, 1450, 1220, 1190, 1130, 755  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 267 (81%, MH,  $^{81}Br$ ), 265 (88%, MH,  $^{79}Br$ ), 235 (34%, M - 31), 233 (33%, M - 31), 97 (100%), 79 (92%); **SMHR** calculé pour  $C_{10}H_{18}^{79}BrO_3$  (MH) 265.0440, trouvé 265.0451 (-4.4 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{10}H_{17}BrO_3$ : C, 45.30; H, 6.46. Trouvée: C, 45.51; H, 6.81.

**(±)-6-Bromo-4-fluoro-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (53)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Pentane : AcOEt, 19 : 1), le bromure **53** est obtenu sous forme d'huile incolore (84% à partir de l'alcool **51**).  $R_f$  0.21 (Hexane : AcOEt, 19 : 1); Formule brute:  $C_9H_{14}BrFO_2$ ; MM: 253.11 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.90 (dd,  $J = 1.5, 3.0$  Hz, 3H), 1.98 – 2.14 (m, 1H), 2.29 – 2.42 (m, 1H), 3.42 – 3.56 (m, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.48 (dddd,  $J = 4.0, 8.0, 49.0$  Hz, 1H), 6.70 (ddq,  $J = 1.5, 8.0, 14.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  13.0, 14.1, 27.9, 37.5, 37.7, 61.0, 86.6, 88.2, 131.6, 131.7, 136.2, 136.5, 167.0 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3000, 2950, 2920, 2890, 1725, 1665, 1175, 1020, 750  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 255 (96%, MH,  $^{81}Br$ ), 253 (100%, MH,  $^{79}Br$ ), 154 (92%), 137 (87%), 136 (85%), 55 (82%); **SMHR** calculé pour  $C_9H_{15}^{79}BrFO_2$  (MH) 253.0239, trouvé 253.0232 (+2.9 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_9H_{14}BrFO_2$ : C, 42.71; H, 5.58. Trouvée: C, 42.62; H, 5.88.

Protocole général pour la préparation des composés **33**, **35**, **39**, **40**, **41**, **54** et **55** à partir des bromures **30**, **32**, **52** et **53**.

À une solution du bromure approprié (1.0 équiv.) dans le DMF (0.8 M), sont ajoutées successivement la  $iPr_2NEt$  (1.5 M) et l'amine correspondante (3.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce jusqu'à la transformation complète du bromure (16–24 heures), telle qu'indiquée par chromatographie sur couche mince. Le mélange est alors dilué avec de l'AcOEt et lavé avec  $H_2O$  (3x) et une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite.

**6-Benzylamino-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (33)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **33** est obtenue sous forme d'huile incolore (67% à partir du bromure **30**).  $R_f$  0.32 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute:  $C_{16}H_{23}NO_2$ ; MM: 261.36 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,**

**CDCl<sub>3</sub>**)  $\delta$  1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.64 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.22 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 5H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  12.2, 14.2, 26.3, 28.9, 48.8, 53.9, 60.3, 126.8, 127.9, 128.2, 140.3, 141.5, 160.9, 168.0 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3340, 3090, 3070, 3030, 2940, 1710, 1650, 1495, 1270, 740, 700 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 262 (75%, MH), 91 (100%); **SMHR** calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> (MH) 262.1807, trouvé 262.1799 (+ 3.0 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Trouvée: C, 73.60; H, 9.33; N, 5.85.

#### (±)-6-Benzylamino-2,4-diméthyl-hex-2-énoate d'éthyle (35)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **35** est obtenue sous forme d'huile incolore (53% à partir du bromure **32**).  $R_f$  0.18 (Hexane : AcOEt, 19 : 1); Formule brute: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>; MM: 275.39 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.19 (bs, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.48 – 1.66 (m, 2H), 1.84 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.54 – 2.66 (m, 3H), 3.76 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.54 (dq,  $J = 1.5, 10.3$  Hz, 1H) ppm, 7.23 - 7.34 (m, 5H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  12.5, 14.2, 20.1, 31.2, 37.1, 47.4, 54.1, 60.4, 126.6, 126.8, 128.0, 128.3, 140.4, 147.2, 168.3 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3340, 3030, 2970, 2940, 1710, 1650, 1270, 750, 700 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 276 (72%, MH), 91 (100%); **SMHR** calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> (MH) 276.1964, trouvé 276.1957 (+2.4 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Trouvée: C, 73.93; H, 9.40; N, 5.12.

#### 6-tert-Butylamino-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (39)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **39** est obtenue sous forme d'huile incolore (85% à partir du bromure **30**).  $R_f$  0.35 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute: C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>; MM: 227.34 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.09 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.60 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J = 1.1$



Hz, 3H), 2.22 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.75 (tq,  $J = 1.1, 7.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  12.4, 14.3, 26.7, 29.0, 29.9, 42.2, 50.4, 60.4, 128.0, 141.7, 168.2 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3360, 2970, 1710, 1650, 1270  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 228 (100%,  $\text{MH}^+$ ), 212 (32%,  $\text{MH}^+-15$ ); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  (MH) 228.1964, trouvé 228.1973 (- 4.2 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C, 68.68; H, 11.08; N, 6.16. Trouvée: C, 67.06; H, 11.27; N, 6.17.

#### 6-Isopropylamino-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (40)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **40** est obtenue sous forme d'huile incolore (73% à partir du bromure **30**).  $R_f$  0.35 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute:  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ; MM: 213.32 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.05 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.62 (quin,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 2.19 – 2.24 (m, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.78 (sep,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H) ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3360, 2970, 1710, 1650, 1260, 750  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 214 (100%,  $\text{MH}^+$ ), 198 (9%,  $\text{M}^+-15$ ); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  (MH) 214.1807, trouvé 214.1814 (-3.2 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C, 67.57; H, 10.87; N, 6.57. Trouvée: C, 64.81; H, 10.76; N, 6.27.

#### 6-((1S)-1-Phényl-éthyl)-amino-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (41)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **41** est obtenue sous forme d'huile incolore (86% à partir du bromure **30**).  $R_f$  0.43 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ; MM: 275.39 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.20 (bs, 1H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.59 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.81 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.18 (sep,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.40 - 2.56 (m, 2H), 3.75 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.72 (tq,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.20 – 7.35 (m, 5H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  12.3, 14.2, 24.3, 26.4, 29.1, 47.3, 58.2, 60.3, 126.4, 126.8, 127.9, 128.3, 141.6, 145.7, 168.1 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3340, 3070, 3040,

2940, 2870, 1710, 1650, 1495, 1270, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 276 (100%,  $\text{MH}^+$ ), 260 (14%,  $\text{M}^+-15$ ), 105 (100%); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Trouvée: C, 74.13; H, 9.59; N, 5.24.

**(±)-6-Benzylamino-4-méthoxy-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (54)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **54** est obtenue sous forme d'huile incolore (81% à partir du bromure **52**).  $R_f$  0.43 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ; MM: 291.39 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.45 (bs, 1H), 1.62 – 1.88 (m, 2H), 1.88 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.66 – 2.76 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.11 – 4.18 (m, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.59 (dq,  $J = 1.5, 9.0$  Hz, 1H), 7.22 – 7.35 (m, 5H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  12.9, 14.2, 35.0, 45.5, 54.1, 56.7, 60.8, 76.2, 126.9, 128.1, 128.4, 130.3, 140.4, 141.7, 167.6 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3340, 3070, 3040, 2990, 2940, 2830, 1715, 1655, 1495, 1260, 1140, 750, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Trouvée: C, 70.15; H, 8.62; N, 4.88.

**(±)-6-Benzylamino-4-fluoro-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (55)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt), l'amine **55** est obtenue sous forme d'huile incolore (63% à partir du bromure **53**).  $R_f$  0.65 (AcOEt : MeOH, 9 : 1); Formule brute:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$ ; MM: 279.35 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.42 (bs, 1H), 1.72 – 2.08 (m, 2H), 1.88 (dd,  $J = 1.5, 3.0$  Hz, 3H), 2.73 – 2.85 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.43 (dddd,  $J = 4.0, 8.0, 49.0$  Hz, 1H), 6.73 (ddq,  $J = 1.5, 8.0, 14.0$  Hz, 1H), 7.23 – 7.36 (m, 5H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  13.0, 14.2, 35.2, 35.4, 44.7, 44.8, 53.9, 54.0, 61.0, 84.5, 87.6, 89.2, 127.0, 128.1, 128.4, 137.7, 137.9, 140.2, 167.3 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3340, 3090, 3070, 3040, 2990, 2840, 1720, 1660, 1500, 1260, 1035, 750, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB)** 280 (40%, MH), 91 (100%); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$  (MH) 280.1713, trouvé

280.1704 (+3.2 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{16}H_{22}FNO_2$ : C, 68.79; H, 7.94; N, 5.01. Trouvée: C, 68.24; H, 8.13; N, 5.00.

Protocole général pour la préparation des composés **24**, **25**, **26**, **42**, **43**, **44**, **56** et **57** à partir des amines **33**, **34**, **35**, **39**, **40**, **41**, **54** et **55**.

À un mélange du 2,2'-dithiobisbenzothiazole (0.55 équiv.) dans le  $CH_2Cl_2$  (0.4 M), sont ajoutés successivement la pyridine (0.1 équiv.) et le chlorure d'oxalyle (0.55 équiv.). Le mélange est agité à reflux pendant 20 minutes. Cette solution est ensuite ajoutée goutte à goutte, *via* canule, à une solution de l'amine appropriée (1.0 équiv.) et de la  $Et_3N$  (5.0 équiv.) dans l' $Et_2O$  (0.3 M) refroidi à 0° C. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pendant 20 minutes et ensuite dilué avec l' $Et_2O$  (0.01 M). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite.

#### 6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-benzyl-amino]-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (**24**)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2), le benzothiazolyne **24** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (78% à partir de l'amine **33**).  $R_f$  0.44 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{23}H_{26}N_2O_2S_2$ ; MM: 426.60 g/mol; **RMN**  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.84 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.16 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.27 – 7.44 (m, 7H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN**  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.3, 14.2, 25.9, 26.9, 56.0, 60.3, 63.5, 120.9, 121.6, 123.7, 125.9, 127.8, 128.4, 129.0, 134.9, 137.2, 140.8, 154.6, 167.9, 175.7 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3070, 3020, 2990, 2950, 2860, 1715, 1655, 1565, 1475, 1030, 1015, 735, 675  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 427 (34%, MH), 260 (45%, M - 166), 167 (23%,  $C_7H_5NS_2$ ), 91 (100%); **SMHR** calculé pour  $C_{23}H_{27}N_2O_2S_2$  (MH) 427.1514, trouvé 427.1522 (-1.9 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{23}H_{26}N_2O_2S_2$ : C, 64.76; H, 6.14; N, 6.57; S, 15.03. Trouvée: C, 64.29; H, 6.28; N, 6.60; S, 14.26.

**7-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-benzyl-amino]-2-méthyl-hept-2-énoate d'éthyle (25)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 20 : 1), le benzothiazolyne **25** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (74% à partir de l'amine **34**).  $R_f$  0.57 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$ ; MM: 440.62 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.43 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.72 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.76 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.11 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.69 (tq,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.27 – 7.43 (m, 8H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  12.4, 14.3, 25.8, 27.7, 28.3, 56.1, 60.4, 63.5, 84.5, 121.0, 121.7, 123.7, 125.9, 127.9, 128.1, 128.5, 129.0, 134.9, 137.4, 141.6, 154.7, 168.2, 176.3 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3070, 3040, 2990, 2950, 2860, 1715, 1655, 1565, 1470, 1030, 1015, 730, 675  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 441 (47%, MH), 274 (74%, M-166), 167 (39%,  $C_7H_5NS_2$ ), 91 (100%); **SMHR** calculé pour  $C_{24}H_{29}N_2O_2S_2$  (MH) 441.1671, trouvé 441.1686 (-3.5 ppm).

**(±)-6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-benzyl-amino]-2,4-diméthyl-hex-2-énoate d'éthyle (26)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 20 : 1), le benzothiazolyne **26** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (71% à partir de l'amine **35**).  $R_f$  0.64 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$ ; MM: 440.62 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  0.96 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.66 – 1.87 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 2.46 – 2.56 (m, 1H), 3.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.24 – 7.44 (m, 7H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  12.5, 14.2, 19.8, 30.8, 34.7, 54.4, 60.4, 63.4, 120.9, 121.6, 123.6, 125.8, 126.9, 127.8, 128.3, 129.0, 134.8, 137.1, 146.5, 154.6, 168.0, 176.0 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3070, 3040, 2970, 2940, 2870, 1710, 1655, 1565, 1475, 1030, 1015, 730, 675  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 441 (35%, MH), 274 (46%, M - 166), 167 (20%,  $C_7H_5NS_2$ ), 91 (100%); **SMHR** calculé pour  $C_{24}H_{29}N_2O_2S_2$  (MH)

441.1671, trouvé 441.1659 (+2.6 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$ : C, 65.42; H, 6.41; N, 6.36; S, 14.55. Trouvée: C, 65.22; H, 6.65; N, 6.46; S, 13.68.

#### 6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-*tert*-butyl-amino]-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (42)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 19 : 1), le benzothiazolyle **42** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (83% à partir de l'amine **39**).  $R_f$  0.61 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{20}H_{28}N_2O_2S_2$ ; MM: 392.57 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 1.88 (bs, 2H), 2.21 (bs, 2H), 2.98 (bs, 1H), 3.20 (bs, 1H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.70 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  12.4, 14.2, 26.4, 27.9, 28.5, 52.8, 60.4, 60.5, 120.8, 121.3, 123.4, 125.8, 128.2, 134.7, 141.1, 154.9, 168.0, 180.7 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3070, 2990, 2870, 1715, 1655, 1570, 1475, 1030, 1015, 735, 670  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** 393 (65%, MH), 226 (100%, M - 166), 167 (53%,  $C_7H_5NS_2$ ); **SMHR** calculé pour  $C_{20}H_{29}N_2O_2S_2$  (MH) 393.1671, trouvé 393.1663 (+ 1.9 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{20}H_{28}N_2O_2S_2$ : C, 61.19; H, 7.19; N, 7.14; S, 16.33. Trouvée: C, 61.02; H, 7.24; N, 7.13; S, 16.33.

#### 6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-isopropyl-amino]-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (43)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2), le benzothiazolyle **43** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (86% à partir de l'amine **40**).  $R_f$  0.54 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{19}H_{26}N_2O_2S_2$ ; MM: 378.55 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.88 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.24 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.39 (sep,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  12.4, 14.2, 26.3, 27.8, 55.9, 58.1, 60.4, 120.8, 121.4, 123.5,

125.8, 128.3, 134.7, 141.0, 155.0, 168.0, 179.8 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3070, 2980, 2940, 2870, 1715, 1655, 1570, 1475, 1030, 1015, 735, 675  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB)** 379 (53%, MH), 212 (100%, M - 166), 167 (45%,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NS}_2$ ); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  (MH) 379.1514, trouvé 379.1493 (+ 5.5 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 60.28; H, 6.92; N, 7.40; S, 16.94. Trouvée: C, 60.04; H, 6.88; N, 7.50; S, 16.86.

**6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-((1S)-1-phényl-éthyl-amino)]-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (44)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2), le benzothiazolyne **44** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (79% à partir de l'amine **41**).  $R_f$  0.51 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ ; MM: 440.62 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.65 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.81 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.02 – 2.16 (m, 2H), 2.95 (bs, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.37 (bs, 1H), 6.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.24 – 7.46 (m, 7H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  12.3, 14.2, 19.8, 26.1, 27.2, 55.8, 60.3, 65.5, 120.9, 121.5, 123.6, 125.9, 127.3, 127.7, 128.2, 128.4, 134.7, 140.9, 154.7, 167.9, 178.7 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3060, 3020, 2980, 2940, 2870, 1715, 1650, 1565, 1470, 1030, 1015, 730, 670  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB)** 441 (11%, MH), 274 (38%, M - 166), 167 (13%,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NS}_2$ ), 105 (100%); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  (MH) 441.1671, trouvé 441.1690 (-4.4 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 65.42; H, 6.41; N, 6.36; S, 14.55. Trouvée: C, 65.57; H, 6.61; N, 6.46; S, 14.34.

**(±)-6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-benzyl-amino]-4-méthoxy-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (56)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 20 : 1), le benzothiazolyne **56** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (62% à partir de l'amine **54**).  $R_f$  0.31 (AcOEt : Hexane, 1 : 9); Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ; MM: 456.62

g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.84 – 2.01 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.17 – 3.24 (m, 2H), 4.04 (dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.52 (dq, *J* = 1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.44 (m, 7H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 12.9, 14.2, 33.2, 52.6, 56.6, 60.8, 63.8, 75.1, 84.5, 121.0, 121.7, 123.8, 125.9, 127.9, 128.5, 129.2, 130.4, 134.9, 137.3, 141.2, 154.7, 158.3, 167.5 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3070, 3030, 2980, 2940, 2870, 2820, 1715, 1655, 1565, 1475, 1120, 1030, 1015, 730, 670 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 457 (29%, MH), 425 (2%, M - 31), 290 (47%, M - 166), 167 (28%, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NS<sub>2</sub>), 91 (100%); **SMHR** calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH) 457.1620, trouvé 457.1641 (-4.7 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 63.13; H, 6.18; N, 6.13; S, 14.04. Trouvée: C, 62.82; H, 6.06; N, 6.09; S, 13.84.

**(±)-6-[(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-benzyl-amino]-4-fluoro-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (57)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 20 : 1), le benzothiazolyle **57** est obtenu sous forme de gomme jaunâtre (77% à partir de l'amine **55**). *R<sub>f</sub>* 0.56 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; MM: 444.59 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.98 – 2.22 (m, 2H), 3.19 – 3.37 (m, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.33 (dddd, *J* = 4.0, 8.0, 49.0 Hz, 1H), 6.68 (ddq, *J* = 1.5, 8.0, 14.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.48 (m, 7H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 12.9, 14.1, 33.3, 33.5, 51.8, 60.9, 63.9, 86.7, 88.3, 121.0, 121.7, 123.9, 126.0, 128.0, 128.5, 129.0, 130.9, 131.0, 134.8, 137.0, 137.3, 154.5, 167.1 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3070, 3020, 2990, 2960, 2940, 2860, 1720, 1660, 1470, 1030, 1015, 730, 675 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 445 (10%, MH), 425 (2%, M - 19), 278 (22%, M - 166), 167 (24%, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NS<sub>2</sub>), 91 (100%, MH-354); **SMHR** calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (MH) 445.1420, trouvé 445.1427 (-1.6 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 62.14; H, 5.67; N, 6.30. Trouvée: C, 62.22; H, 5.63; N, 6.34.

Protocole général pour la préparation des composés **36a**, **36b**, **37a**, **37b**, **58a**, **58b**, **59a**, **59b**, **60a** et **60b** par cyclisation – réduction radicalaires en tandem à partir des benzothiazolyles **24**, **26**, **56** et **57**.

Le benzothiazolyle approprié (1.0 équiv.) ainsi que l'AIBN (0.15 équiv.) sont solubilisés dans le THF anhydre (99.9%, Aldrich) (0.03 M). L'hydrure de tributylétain (2.0 équiv.) en solution dans le THF anhydre (0.3 M) est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel, *via* pompe seringue, sur une période de 3 heures. À intervalle régulier de 30 minutes, l'AIBN (0.15 équiv.) est ajouté et le mélange réactionnel est irradié pendant 10 minutes (lampe solaire; 275 W). Après addition complète du Bu<sub>3</sub>SnH, le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure (pour les réactions effectuées à une température inférieure à celle de la pièce, le 1,3-dinitrobenzène est ajouté avant de laisser remonter la température du mélange réactionnel). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite.

**(±)-(2R)-2-[(2S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (36a)** et **(±)-(2S)-2-[(2S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (36b)**

L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **36a** et **36b** dans un rapport de 2 : 1 respectivement. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 24 : 1), les pyrrolidines **36a** et **36b** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères inséparables (huile incolore) (73% à partir du benzothiazolyle **24**). R<sub>f</sub> 0.46 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>; MM: 261.36 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (36a)** δ 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.60 – 1.98 (m, 4H), 2.08 – 2.18 (m, 1H), 2.68 – 2.96 (m, 3H), 3.20 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.11 – 4.18 (m, 3H), 7.20 – 7.35 (m, 5H) ppm; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (36b)** δ 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.60 – 1.98 (m, 4H), 2.08 – 2.18 (m, 1H), 2.68 – 2.96 (m, 3H), 3.26 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.0 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.11 – 4.18 (m, 2H), 7.20 – 7.35 (m, 5H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (36a)** δ 13.9, 14.1, 22.6, 27.1, 42.2, 54.2, 59.3, 59.9, 66.4, 126.5, 127.9, 128.4,



140.0, 175.2 ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (36b)**  $\delta$  10.7, 23.0, 26.2, 41.9, 54.0, 58.8, 60.0, 65.0, 126.6, 128.0, 128.4, 139.9, 175.5 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3090, 3060, 3030, 2980, 2880, 2800, 1730, 1610, 1500, 1455, 1250, 1180, 1120, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 262 (34%,  $\text{MH}^+$ ), 260 (70%), 160 (100%), 91 (76%); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  (M - H) 260.1650, trouvé 260.1659 (-3.3 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Trouvée: C, 72.77; H, 8.96; N, 5.44.

**( $\pm$ )-(2*R*)-2-[(2*S*,3*S*)-1-Benzyl-3-méthyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (37a) et ( $\pm$ )-(2*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-1-Benzyl-3-méthyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (37b)**

L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **37a** et **37b** dans un rapport de 1 : 1. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 15 : 1), les pyrrolidines **37a** et **37b** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères inséparables (huile incolore) (74% à partir du benzothiazolyle **26**).  $R_f$  0.61 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ; MM: 275.39 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (37b)**  $\delta$  0.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 – 1.34 (m, 1H), 1.79 – 1.92 (m, 1H), 2.05 – 2.15 (m, 1H), 2.19 – 2.31 (m, 1H), 2.56 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.70 (quin,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.83 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.19 – 7.35 (m, 5H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (37a)**  $\delta$  13.1, 14.3, 21.4, 31.5, 35.4, 42.5, 52.3, 60.0, 60.1, 74.2, 126.6, 128.1, 128.5, 140.2, 175.9 ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (37b)**  $\delta$  11.2, 14.3, 21.3, 32.1, 33.8, 42.0, 51.9, 59.4, 60.1, 73.4, 126.6, 128.1, 128.4, 140.1, 175.6 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3090, 3060, 3030, 2960, 2870, 2790, 1730, 1610, 1500, 1455, 1250, 1190, 1120, 745, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 276 (42%,  $\text{MH}^+$ ), 174 (100%), 91 (51%); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  (MH) 276.1964, trouvé 276.1968 (-1.6 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Trouvée: C, 73.95; H, 9.43; N, 5.13.

**(±)-(2R)-2-[(2R,3S)-1-Benzyl-3-méthoxy-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (58a)** et  
**(±)-(2S)-2-[(2R,3S)-1-Benzyl-3-méthoxy-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (58b)**

L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **58a** et **58b** dans un rapport de 2 : 1 respectivement. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 19 : 1) permet la séparation des pyrrolidines **58a** et **58b** (56% à partir du benzothiazolye **56**) sous forme d'huile incolore.

**(±)-(2R)-2-[(2R,3S)-1-Benzyl-3-méthoxy-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (58a)**

$R_f$  0.49 (Hexane : AcOEt, 9 : 1); Formule brute:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ; MM: 291.39 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.61 – 1.75 (m, 2H), 2.23 – 2.32 (m, 1H), 2.64 – 2.77 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.27 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.91 – 3.93 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.14 – 7.28 (m, 5H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  13.9, 14.2, 29.5, 41.5, 51.9, 56.1, 59.6, 60.1, 73.0, 83.2, 126.7, 128.0, 128.5, 139.8, 175.4 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3080, 3060, 3020, 2970, 2930, 2800, 1730, 1495, 1455, 1100, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  (M - H) 290.1756, trouvé 290.1759 (-0.9 ppm); **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Trouvée: C, 69.54; H, 8.89; N, 4.84.

**(±)-(2S)-2-[(2R,3S)-1-Benzyl-3-méthoxy-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (58b)**

$R_f$  0.46 (Hexane : AcOEt, 9 : 1); Formule brute:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ; MM: 291.39 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.63 – 1.79 (m, 2H), 2.29 – 2.36 (m, 1H), 2.61 (quin,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.80 – 2.88 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.65 - 3.67 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.17 – 7.27 (m, 5H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  11.9, 14.2, 30.2, 41.5, 51.8, 56.2, 59.4, 60.4, 72.1, 82.7, 126.8, 128.2, 128.4, 139.9, 175.2 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 3080, 3060, 3020, 2980, 2930, 2810, 1730, 1490, 1450, 1110, 745, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB)**

**m/z** 292 (34%,  $MH^+$ ), 190 (100%), 91 (95%); **SMHR** calculé pour  $C_{17}H_{24}NO_3$  ( $M - H$ ) 290.1756, trouvé 290.1741 (+5.3 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{17}H_{25}NO_3$ : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Trouvée: C, 70.13; H, 9.04; N, 4.82.

(±)-(2*R*)-2-[(2*R*,3*S*)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (59a), (±)-(2*S*)-2-[(2*R*,3*S*)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (59b), (±)-(2*R*)-2-[(2*R*,3*R*)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (60a) et (±)-(2*S*)-2-[(2*R*,3*R*)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (60b)

L'analyse par CG du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **59a**, **59b**, **60a** et **60b** dans un rapport de 9 : 4 : 2 : 1 respectivement. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 24 : 1) permet la séparation des pyrrolidines **59a**, **59b** et **60a** (67% à partir du benzothiazolyle **57**) sous forme d'huile incolore.

(±)-(2*R*)-2-[(2*R*,3*S*)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (59a)

$R_f$  0.81 (Hexane : AcOEt, 9 : 1); Formule brute:  $C_{16}H_{22}FNO_2$ ; MM: 279.35 g/mol; **RMN**  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.31 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.77 – 1.98 (m, 2H), 2.36 – 2.44 (m, 1H), 2.77 – 2.89 (m, 2H), 3.36 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.29 – 5.46 (m, 1H), 7.22 – 7.34 (m, 5H) ppm; **RMN**  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.2, 31.3, 31.6, 40.5, 51.5, 58.9, 60.3, 73.7, 73.9, 94.8, 96.6, 126.9, 128.1, 128.5, 139.3, 175.0 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3080, 3060, 3020, 2970, 2930, 2880, 2800, 1730, 1605, 1495, 1450, 1185, 750, 700  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)** **m/z** 280 (35%,  $MH^+$ ), 178 (91%), 91 (100%); **SMHR** calculé pour  $C_{16}H_{21}FNO_2$  ( $M - H$ ) 278.1556, trouvé 278.1568 (-4.2 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{16}H_{22}FNO_2$ : C, 68.79; H, 7.94; N, 5.01. Trouvée: C, 69.31; H, 8.38; N, 5.04.

**(±)-(2S)-2-[(2R,3S)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (59b)**

$R_f$  0.81 (Hexane : AcOEt, 9 : 1); Formule brute:  $C_{16}H_{22}FNO_2$ ; MM: 279.35 g/mol; **RMN**  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.72 – 2.06 (m, 2H), 2.43 – 2.52 (m, 1H), 2.57 – 2.66 (m, 1H), 2.92 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 5.5$ , 35.0 Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.01 (dd,  $J = 4.5$ , 53.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.34 (m, 5H) ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3080, 3060, 3030, 2980, 2940, 2880, 2800, 1735, 1495, 1450, 1185, 745, 700  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)**  $m/z$  280 (46%,  $MH^+$ ), 178 (100%), 91 (89%); **SMHR** calculé pour  $C_{16}H_{23}FNO_2$  (MH) 280.1713, trouvé 280.1710 (+1.1 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{16}H_{22}FNO_2$ : C, 68.79; H, 7.94; N, 5.01. Trouvée: C, 68.74; H, 8.19; N, 5.11.

**(±)-(2R)-2-[(2R,3R)-1-Benzyl-3-fluoro-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (60a)**

$R_f$  0.51 (Hexane : AcOEt, 9 : 1); Formule brute:  $C_{16}H_{22}FNO_2$ ; MM: 279.35 g/mol; **RMN**  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.33 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.85 – 2.14 (m, 2H), 2.16 – 2.26 (m, 1H), 2.85 – 3.08 (m, 3H), 3.21 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.09 – 4.21 (m, 2H), 5.14 - 5.31 (m, 1H), 7.21 – 7.36 (m, 5H) ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3080, 3060, 3030, 2980, 2880, 2800, 1730, 1495, 1455, 1180, 735, 700  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB)**  $m/z$  280 (33%,  $MH^+$ ), 178 (79%), 91 (100%); **SMHR** calculé pour  $C_{16}H_{23}FNO_2$  (MH) 280.1713, trouvé 280.1718 (-1.8 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{16}H_{22}FNO_2$ : C, 68.79; H, 7.94; N, 5.01. Trouvée: C, 68.93; H, 8.32; N, 5.19.

Protocole général pour la préparation des imines **65**, **66**, **70** et **81** à partir des alcools **27**, **29**, **50** et **28**.

À une solution de l'alcool approprié (1.0 équiv.) dans le  $CH_2Cl_2$  (0.2 M) à 0° C, sont ajoutés successivement le tamis moléculaire 4A° (50% p/p) et le PCC (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est amené à la température de la pièce et agité jusqu'à transformation

complète de l'alcool (1–3 heures), telle qu'indiquée par chromatographie sur couche mince. Le mélange est ensuite filtré sur Florisil et rincé avec l'Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est concentré sous pression réduite et l'aldéhyde brut obtenu est rapidement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice. L'aldéhyde correspondant (1.0 équiv.) est solubilisé dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M). Le tamis moléculaire 4A° (50% p/p) et le *S*-Benzothiazol-2-yl-thiohydroxylamine (1.1 équiv.) sont ajoutés à la solution et le mélange est agité jusqu'à transformation complète de l'aldéhyde (2–7 jours), telle qu'indiquée par chromatographie sur couche mince. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite.

### 6-(Benzothiazol-2-ylsulfanylimino)-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (65)

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2) sur le produit brut est effectuée pour conduire à un mélange d'isomères inséparables (rapport de 1.3 : 1.0) d'imines **65** (84%, à partir de l'alcool **27**) sous forme de gomme jaunâtre.  $R_f$  0.21 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; MM: 334.45 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj.)** δ 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.48 – 2.68 (m, 4H), 4.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.81 (tq,  $J$  = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.46 (m, 2H), 7.80 – 7.90 (m, 2H), 8.16 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H) ppm; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (min.)** δ 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.48 – 2.68 (m, 4H), 4.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.74 (tq,  $J$  = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.46 (m, 2H), 7.80 – 7.90 (m, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj. + min.)** δ 12.5, 12.6, 14.2, 24.0, 24.3, 34.1, 36.5, 60.5, 60.7, 120.9, 121.0, 121.7, 121.9, 123.8, 124.0, 126.0, 129.1, 130.0, 134.8, 134.9, 138.2, 139.6, 153.9, 164.6, 165.4, 167.6, 167.9, 171.7 ppm; **IR (10 mg/1 mL de CDCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{max}$ . 3060, 2980, 2960, 2930, 2900, 2240, 1700, 1650, 1620, 1190, 1010 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB) m/z** 335 (100%, MH<sup>+</sup>), 168 (17%, M<sup>+</sup>-166), 167 (18%, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NS<sub>2</sub>); **SMHR** calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (MH) 335.0888, trouvé 335.0900 (-3.6 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 57.46; H, 5.42; N, 8.38; S, 19.17. Trouvée: C, 57.43; H, 5.45; N, 8.40; S, 19.40.

**(±)-6-(Benzothiazol-2-ylsulfanylimino)-2,4-diméthyl-hex-2-énoate d'éthyle (66)**

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2) sur le produit brut est effectuée pour conduire à un mélange d'isomères inséparables (rapport de 1.2 : 1.0) d'imines **66** (51%, à partir de l'alcool **29**) sous forme de gomme jaunâtre.  $R_f$  0.33 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ ; MM: 348.48 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) (maj.)**  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.34 – 2.62 (m, 2H), 2.92 – 3.04 (m, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.58 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 7.24 – 7.46 (m, 2H), 7.78 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.80 – 7.90 (m, 2H) ppm; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) (min.)**  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.30 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.34 – 2.62 (m, 2H), 2.92 – 3.04 (m, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 7.24 – 7.46 (m, 2H), 7.80 – 7.90 (m, 2H), 8.05 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) (maj. + min.)**  $\delta$  12.7, 14.2, 19.9, 30.5, 30.7, 41.8, 44.2, 60.6, 60.7, 120.9, 121.0, 121.7, 121.9, 123.8, 124.0, 126.0, 127.6, 128.3, 134.8, 134.9, 144.0, 144.9, 153.8, 153.9, 164.0, 165.3, 167.8, 168.0, 171.5, 171.8 ppm; **IR (10 mg/1 mL de  $CDCl_3$ )**  $\nu_{max}$ . 3070, 2970, 2940, 2910, 2880, 2240, 1715, 1650, 1620, 1280, 1010  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 349 (100%,  $MH^+$ ), 182 (9%,  $M^+ - 166$ ), 167 (18%,  $C_7H_5NS_2$ ); **SMHR** calculé pour  $C_{17}H_{21}N_2O_2S_2$  (MH) 349.1045, trouvé 349.1057 (-3.5 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ : C, 58.59; H, 5.78; N, 8.04. Trouvée: C, 58.71; H, 5.86; N, 7.76.

**(±)-6-(Benzothiazol-2-ylsulfanylimino)-4-méthoxy-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (70)**

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 9 : 1) sur le produit brut est effectuée pour conduire à un mélange d'isomères inséparables (rapport de 1.1 : 1.0) d'imines **70** (50%, à partir de l'alcool **50**) sous forme de gomme jaunâtre.  $R_f$  0.34 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute:  $C_{17}H_{20}N_2O_3S_2$ ; MM: 364.48 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) (maj.)**  $\delta$  1.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.50 – 2.86 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.18 – 4.26 (m, 2H), 4.37 – 4.45 (m, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28 – 7.46 (m, 2H), 7.81 – 7.91 (m, 2H), 7.94 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^1H$  (400**

**MHz, CDCl<sub>3</sub>) (min.)**  $\delta$  1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.50 – 2.86 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.18 – 4.26 (m, 2H), 4.37 – 4.45 (m, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28 – 7.46 (m, 2H), 7.81 – 7.91 (m, 2H), 8.15 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj. + min.)**  $\delta$  13.1, 14.2, 40.2, 42.7, 56.8, 56.9, 61.0, 61.1, 73.9, 74.7, 120.9, 121.0, 121.8, 121.9, 123.9, 124.0, 126.0, 131.4, 131.9, 134.9, 139.1, 139.7, 153.9, 154.0, 162.1, 163.7, 167.1, 167.3, 171.7 ppm; **IR (10 mg/1 mL de CDCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\max}$ . 3070, 2990, 2940, 2910, 2830, 2240, 1710, 1655, 1615, 1270, 1030 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 365 (46%, MH), 157 (100%); **SMHR** calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH) 365.0994, trouvé 365.0983 (+2.9 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 56.02; H, 5.53; N, 7.69; S, 17.59. Trouvée: C, 55.89; H, 5.11; N, 7.71; S, 17.46.

#### 6-(Benzothiazol-2-ylsulfanylimino)-2-méthyl-hept-2-énoate d'éthyle (81)

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2) sur le produit brut est effectuée pour conduire à un mélange d'isomères inséparables (rapport de 1.1 : 1.0) d'imines **81** (56%, à partir de l'alcool **28**) sous forme de gomme jaunâtre.  $R_f$  0.55 (Hexane : AcOEt, 8 : 2); Formule brute: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; MM: 348.48 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj.)**  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.72 – 1.84 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.24 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.45 (td,  $J = 4.4, 7.5$  Hz, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.74 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.22 – 7.42 (m, 2H), 7.78 – 7.88 (m, 2H), 8.06 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H) ppm; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (min.)**  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.72 – 1.84 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.24 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.33 (td,  $J = 4.8, 7.5$  Hz, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.70 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.22 – 7.42 (m, 2H), 7.78 – 7.88 (m, 2H), 7.78 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj.)**  $\delta$  12.4, 14.1, 23.6, 27.7, 37.1, 60.3, 120.8, 121.5, 123.6, 125.8, 128.5, 134.7, 140.6, 153.7, 166.3, 167.8, 171.8 ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (min.)**  $\delta$  12.3, 14.1, 24.1, 27.9, 34.8, 60.4, 120.9, 121.7, 123.8, 125.8, 128.9, 134.7, 139.7, 153.8, 165.4, 167.7, 171.8 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3065, 2995, 2940, 2880, 1710, 1655, 1620, 1190, 1115 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB) m/z** 349 (100%, MH<sup>+</sup>); **SMHR** calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (MH) 349.1045, trouvé 349.1035 (+2.8 ppm); **Anal.** Calculée

pour  $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ : C, 58.59; H, 5.78; N, 8.04; S, 18.40. Trouvée: C, 58.30; H, 5.77; N, 8.14; S, 18.88.

Protocole général pour la préparation des amines **67** et **68** à partir des imines **65** et **66**.

L'imine appropriée (1.0 équiv.) est solubilisée et refroidie à 0° C dans un mélange de MeOH et de  $CHCl_3$  (1 : 1, 0.15 M). Le borohydrure de sodium (0.7 équiv.) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est alors dilué avec le  $CHCl_3$  et la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $NaHCO_3$ . La phase aqueuse est extraite avec le  $CHCl_3$ . Les phases organiques sont combinées, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite.

#### 6-(Benzothiazol-2-ylsulfanylamino)-2-méthyl-hex-2-énoate d'éthyle (**67**)

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2), l'amine **67** est obtenue sous forme d'huile incolore (87% à partir de l'imine **65**).  $R_f$  0.53 (Hexane : AcOEt, 7 : 3); Formule brute:  $C_{16}H_{20}N_2O_2S_2$ ; MM: 336.47 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.78 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.28 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.16 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.38 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.74 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.24 – 7.43 (m, 2H), 7.76 – 7.84 (m, 2H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  12.4, 14.2, 25.8, 29.2, 52.3, 60.5, 121.0, 121.5, 123.7, 125.9, 128.6, 134.9, 140.7, 154.7, 168.0, 177.8 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3060, 2980, 2930, 2860, 1705, 1650, 1265, 1090, 760  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 337 (100%,  $MH^+$ ), 170 (16%,  $M^+ - 166$ ), 167 (27%,  $C_7H_5NS_2$ ); **SMHR** calculé pour  $C_{16}H_{21}N_2O_2S_2$  (MH) 337.1045, trouvé 337.1052 (-2.2 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{16}H_{20}N_2O_2S_2$ : C, 57.12; H, 5.99; N, 8.33; S, 19.06. Trouvée: C, 56.10; H, 5.82; N, 8.02; S, 18.67.



**(±)-6-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl-amino)-2,4-diméthyl-hex-2-énoate d'éthyle (68)**

Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 19 : 1), l'amine **68** est obtenue sous forme d'huile incolore (94% à partir de l'imine **66**).  $R_f$  0.51 (Hexane : AcOEt, 7 : 3); Formule brute:  $C_{17}H_{22}N_2O_2S_2$ ; MM: 350.49 g/mol; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.57 – 1.82 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.58 – 2.71 (m, 1H), 3.02 – 3.16 (m, 2H), 3.32 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.53 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.23 – 7.43 (m, 2H), 7.76 – 7.84 (m, 2H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  12.6, 14.2, 20.0, 30.8, 37.2, 50.9, 60.5, 121.0, 121.5, 123.7, 125.9, 127.2, 134.9, 146.4, 154.8, 168.2, 177.9 ppm; **IR (film)**  $\nu_{max}$ . 3050, 2950, 2920, 2860, 1700, 1645, 1270, 1090, 750  $cm^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 351 (100%,  $MH^+$ ), 167 (32%,  $C_7H_5NS_2$ ); **SMHR** calculé pour  $C_{17}H_{23}N_2O_2S_2$  (MH) 351.1201, trouvé 351.1208 (-2.0 ppm); **Anal.** Calculée pour  $C_{17}H_{22}N_2O_2S_2$ : C, 58.25; H, 6.33; N, 7.99; S, 18.30. Trouvée: C, 57.18; H, 6.18; N, 7.82; S, 17.76.

Protocole général pour la préparation des composés **36a**, **36b**, **37a** et **37b** par cyclisation – réduction radicalaires en tandem à partir des amines **67** et **68**.

L'amine appropriée (1.0 équiv.) ainsi que l'AIBN (0.15 équiv.) sont solubilisés dans le THF anhydre (99.9%, Aldrich) (0.03 M). L'hydrure de tributylétain (2.5 équiv.) en solution dans le THF anhydre (0.3 M) est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel, *via* pompe seringue, sur une période de 3 heures. À intervalle régulier de 30 minutes, l'AIBN (0.15 équiv.) est ajouté et le mélange réactionnel est irradié pendant 10 minutes (lampe solaire; 275 W). Après addition complète du  $Bu_3SnH$ , le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure (pour les réactions effectuées à une température inférieure à celle de la pièce, le 1,3-dinitrobenzène est ajouté avant de laisser remonter la température du mélange réactionnel). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et dilué dans l'acétonitrile (0.2 M). La  $Et_3N$  (1.5 équiv.) et le bromure de benzyle (1.5 équiv.) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est agité jusqu'à transformation complète de l'amine correspondante (15 heures) et concentré sous vide.

**(±)-(2*R*)-2-[(2*S*)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (36a) et (±)-(2*S*)-2-[(2*S*)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (36b)**

L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **36a** et **36b** dans un rapport de 1 : 1. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : Et<sub>2</sub>O, 9 : 1), les pyrrolidines **36a** et **36b** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères (huile incolore) (78% à partir de l'amine **67**).

**(±)-(2*R*)-2-[(2*S*,3*S*)-1-Benzyl-3-méthyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (37a) et (±)-(2*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-1-Benzyl-3-méthyl-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (37b)**

L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **37a** et **37b** dans un rapport de 1 : 2 respectivement. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : Et<sub>2</sub>O, 9 : 1), les pyrrolidines **37a** et **37b** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères (huile incolore) (77% à partir de l'amine **68**).

**(±)-6-Benzoyloximino-2,4,6-triméthyl-hex-2-énoate d'éthyle (78)**

À une solution de la cétone **77** (0.200 g, 1.009 mmol) dans le MeOH (3 mL), sont ajoutés successivement l'acétate de sodium (0.910 g, 1.110 mmol) et l'hydroxylamine hydrochloré (0.771 g, 1.110 mmol). Après 16 heures d'agitation, le mélange réactionnel est traité par l'ajout d'H<sub>2</sub>O (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 25 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (25 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'oxime brute (0.214 g, 1.003 mmol) est solubilisée dans l'Et<sub>2</sub>O (2.5 mL). La pyridine (105 µL, 1.304 mmol) et le chlorure de benzoyle (175 µL, 1.505 mmol) sont ajoutés successivement et le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est traité par l'ajout d'H<sub>2</sub>O (1 mL) et d'une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Après 2 heures d'agitation, la phase aqueuse est extraite à l'Et<sub>2</sub>O (3 X 25 mL). Les phases organiques

combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 8 : 2) pour conduire à un mélange d'isomères sous forme de gomme jaunâtre (rapport de 2.6 : 1.0) (81%, 2 étapes).  $R_f$  (**min.**) 0.36 (Hexane : AcOEt, 7 : 3);  $R_f$  (**maj.**) 0.56 (Hexane : AcOEt, 7 : 3); Formule brute: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>; MM: 317.38 g/mol; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj.)**  $\delta$  1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.43 (ddd,  $J = 7.5, 14.0, 23.0$  Hz, 2H), 2.84 – 3.00 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.36 – 7.58 (m, 3H), 8.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H) ppm; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (min.)**  $\delta$  1.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.54 (ddd,  $J = 7.0, 13.0, 33.0$  Hz, 2H), 2.84 – 3.00 (m, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.36 – 7.58 (m, 3H), 8.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (maj.)**  $\delta$  12.3, 13.9, 15.8, 19.6, 30.9, 41.9, 60.4, 127.2, 128.3, 128.9, 129.3, 133.0, 144.9, 163.5, 165.4, 167.8 ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (min.)**  $\delta$  12.3, 14.0, 15.8, 20.1, 20.9, 37.3, 60.4, 127.5, 128.4, 128.8, 129.3, 133.1, 144.3, 163.5, 165.7, 167.6 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 3070, 2970, 2940, 2880, 1750, 1650, 1605, 1250, 710 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB) m/z** 318 (79%, MH<sup>+</sup>), 272 (42%), 196 (64%), 155 (55%), 105 (100%) ; **SMHR** calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> (MH) 318.1705, trouvé 318.1721 (-4.9 ppm); **Anal.** Calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41. Trouvée: C, 67.85; H, 7.58; N, 4.43 .

Protocole général pour la préparation des composés **69b**, **69a**, **73b**, **73a**, **74b**, **74a**, **80b** et **80a** par cyclisation – réduction radicalaires en tandem à partir des imines **65**, **66**, **70** et **78**.

L'imine appropriée (1.0 équiv.) ainsi que l'AIBN (0.15 équiv.) sont solubilisés dans le THF anhydre (99.9%, Aldrich) (0.03 M). L'hydruure de tributylétain (2.5 équiv.) en solution dans le THF anhydre (0.3 M) est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel, *via* pompe seringue, sur une période de 3 heures. À intervalle régulier de 30 minutes, l'AIBN (0.15 équiv.) est ajouté et le mélange réactionnel est irradié pendant 10 minutes (lampe

solaire, 275 W). Après addition complète de l' $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure (pour les réactions effectuées à une température inférieure à celle de la pièce, le 1,3-dinitrobenzène est ajouté avant de laisser remonter la température du mélange réactionnel). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite.

**(±)-(2*S*)-2-[(2*S*)-3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (69b) et (±)-(2*R*)-2-[(2*S*)-3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (69a)**

L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **69b** et **69a** dans un rapport de 6 : 1 respectivement. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt : MeOH, 49 : 1), les pyrrolénines **69b** et **69a** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères inséparables (gomme incolore) (90% à partir de l'imine **65**).  $R_f$  0.53 (AcOEt : MeOH, 20 : 1); Formule brute:  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ; MM: 169.22 g/mol; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) (69b)**  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 – 1.12 (m, 1H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.36 – 1.50 (m, 1H), 1.72 – 1.98 (m, 2H), 2.65 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.99 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.23 – 4.32 (m, 1H), 7.13 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) (69a)**  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 – 1.12 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.18 – 1.28 (m, 1H), 1.56 – 1.68 (m, 2H), 2.44 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.94 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.15 – 4.23 (m, 1H), 7.14 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) (69b)**  $\delta$  13.6, 14.9, 24.3, 37.7, 45.7, 60.7, 76.1, 166.0, 175.3 ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) (69a)**  $\delta$  13.6, 15.6, 25.9, 37.6, 46.7, 60.7, 76.3, 166.3, 175.2 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$ . 2970, 2940, 2900, 2880, 1740, 1625, 1260  $\text{cm}^{-1}$ ; **SM (FAB) m/z** 170 (100%,  $\text{MH}^+$ ); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$  (MH) 170.1181, trouvé 170.1187 (-3.5 ppm).

**(±)-(2*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-3-Méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (73b) et (±)-(2*R*)-2-[(2*S*,3*S*)-3-Méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (73a)**

L'analyse par CG du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **73b** et **73a** dans un rapport de 10 : 1 respectivement. Après purification par

chromatographie éclair sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 49 : 1), les pyrrolénines **73b** et **73a** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères inséparables (gomme incolore) (81% à partir de l'imine **66**). R<sub>f</sub> 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 20 : 1); Formule brute: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>; MM: 183.25 g/mol; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (**73b**) δ 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 – 1.57 (m, 1H), 1.69 – 1.78 (m, 1H), 2.06 – 2.16 (m, 1H), 2.72 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93 – 4.04 (m, 3H), 7.10 (s, 1H) ppm; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (**73a**) δ 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 – 1.57 (m, 1H), 1.69 – 1.78 (m, 1H), 2.06 – 2.16 (m, 1H), 2.42 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93 – 4.04 (m, 3H), 7.10 (s, 1H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (**73b**) δ 13.2, 14.9, 21.7, 32.1, 44.9, 46.7, 60.7, 83.4, 165.4, 175.0 ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (**73a**) δ 15.1, 21.3, 22.5, 30.8, 34.0, 45.9, 46.2, 67.9, 165.8, 175.1 ppm; **IR (film)** ν<sub>max</sub>. 2985, 2940, 2910, 2880, 1730, 1630, 1260, 1125 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** m/z 184 (100%, MH<sup>+</sup>); **SMHR** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (MH) 184.1338, trouvé 184.1341 (-1.9 ppm).

(±)-(2*S*)-2-[(2*R*,3*S*)-3-Méthoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (**74b**)  
 et (±)-(2*R*)-2-[(2*R*,3*S*)-3-Méthoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle  
 (**74a**)

L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **74b** et **74a** dans un rapport de 5 : 1 respectivement. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 49 : 1), les pyrrolénines **74b** et **74a** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères inséparables (gomme incolore) (91% à partir de l'imine **70**). R<sub>f</sub> 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 20 : 1); Formule brute: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>; MM: 199.25 g/mol; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (**74b**) δ 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.99 – 2.20 (m, 2H), 2.64 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.53 (td, *J* = 2.6, 6.6 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.50 – 4.55 (m, 1H), 7.12 – 7.16 (m, 1H) ppm; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (**74a**) δ 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.99 – 2.20 (m, 2H), 2.54 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.70 (td, *J* = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.43 – 4.47 (m, 1H), 7.12 – 7.16 (m, 1H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C

(100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (**74b**) 13.6, 14.8, 43.5, 44.6, 56.7, 60.9, 80.8, 81.9, 165.2, 174.6 ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (**74a**) 13.6, 15.0, 43.8, 44.3, 56.7, 60.9, 81.1, 81.9, 165.5, 174.8 ppm; **IR (film)**  $\nu_{\max}$ . 2990, 2940, 2910, 2815, 1730, 1630, 1260, 1105 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 200 (100%, MH), 168 (9%, M - 31); **SMHR** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> (MH) 200.1287, trouvé 200.1276 (-1.4 ppm).

(±)-(2*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-3,5-Diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (**80b**) et (±)-(2*R*)-2-[(2*S*,3*S*)-3,5-Diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]-propionate d'éthyle (**80a**)

L'analyse par CG du mélange réactionnel brut indique la présence des composés **80b** et **80a** dans un rapport de 10 : 1 respectivement. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt : MeOH, 49 : 1), les pyrrolénines **80b** et **80a** sont isolées sous forme d'un mélange d'isomères inséparables (gomme incolore) (75% à partir de l'imine **78**).  $R_f$  0.40 (AcOEt : MeOH, 49 : 1); Formule brute: C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>; MM: 197.27 g/mol; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (**80b**)  $\delta$  0.80 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.54 – 1.60 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.83 – 1.91 (m, 1H), 2.15 – 2.22 (m, 1H), 2.74 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.94 – 4.04 (m, 3H) ppm; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (**80a**)  $\delta$  0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.38 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.54 – 1.60 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.90 – 1.99 (m, 1H), 2.18 – 2.27 (m, 1H), 2.46 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.94 – 4.04 (m, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (**80b**)  $\delta$  12.9, 14.4, 19.5, 21.3, 33.9, 44.8, 48.0, 60.1, 82.6, 172.3, 174.6 ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (**80a**)  $\delta$  12.9, 14.7, 19.6, 20.8, 35.7, 45.4, 47.5, 60.1, 82.6, 172.7, 174.7 ppm; **IR (10 mg / 1 mL de CDCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\max}$ . 2990, 2960, 2880, 1740, 1650, 1260 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** 198 (100%, MH); **SMHR** calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> (MH) 198.1490, trouvé 198.1487 (+3.5 ppm).

**(±)-(2*S*)-2-[(2*R*,3*S*)-1-(4-nitrobenzoyl)-3-méthoxy-pyrrolidin-2-yl]-propionate d'éthyle (84b)**

À un mélange des imines **74b** et **74a** (rapport de 5 : 1) (0.236 g, 1.184 mmol) en solution dans le MeOH : CHCl<sub>3</sub> (1 : 1) (8 mL) est ajouté le borohydrure de sodium (31.4 mg, 0.829 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes et traité par l'ajout d'une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec le CHCl<sub>3</sub> (3 X 10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de silice par chromatographie éclair (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 19 : 1) pour conduire aux amines **83b** et **83a** (rapport de 5 : 1) (0.137 g, 0.681 mmol) (57%). À une solution des amines **83b** et **83a** (rapport de 5 : 1) (83.8 mg, 0.416 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0° C, sont ajoutés successivement la Et<sub>3</sub>N (75 µL, 0.541 mmol) et le chlorure de *p*-nitrobenzoyle. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pour une période de 1 heure. Le mélange est concentré sous pression réduite et les deux isomères **84b** et **84a** sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 7 : 3) (0.108 g, 74%). La structure de l'isomère majoritaire **84b** est confirmée par analyse des diagrammes de rayon X. *R<sub>f</sub>* 0.61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 20 : 1); Formule brute: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; MM: 350.37 g/mol; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.92 – 2.02 (m, 1H), 2.06 – 2.18 (m, 1H), 3.16 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.52 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.2, 14.1, 30.9, 39.9, 47.9, 56.6, 60.9, 63.5, 81.2, 123.7, 127.9, 142.9, 148.4, 168.4, 173.5 ppm; **IR** (film) *v*<sub>max</sub>. 3080, 2990, 2940, 2910, 2880, 2840, 1720, 1600, 1530, 1430, 1110, 750, 720 cm<sup>-1</sup>; **SM (FAB)** *m/z* 351 (100%, MH<sup>+</sup>), 305 (42%), 249 (62%), 150 (100%); **Anal.** Calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 58.28; H, 6.33; N, 8.00. Trouvée: C, 58.38; H, 6.62; N, 8.01.

## Références

(1) (a) Porter, N.A.; Giese, B.; Curran, D.P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296. (b) Liotta, D.C.; Durkin, K.A.; Soria, J.J. *Chemtracts* **1992**, *5*, 197. (c) Miracle, G.S.; Cannizzarro, S.M.; Porter, N.A., *Cemtracts* **1993**, *6*, 147. (d) Smadja, W. *Synlett* **1994**, 1. (e) Giese, B.; Damm, W.; Batra, R. *Chemtracts* **1994**, *7*, 355. (f) Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions - Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH: New York, 1996.

(2) (a) Crich, D.; Davies, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4205. (b) Porter, N.A.; Scott, D.M.; Lacher, B.; Giese, B.; Zeitz, H.G.; Lindner, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8311. (c) Curran, D.P.; Qi, H.; Geib, S.J.; DeMello, N.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131. (d) Porter, N.A.; Carter, R.L.; Mero, C.L.; Roepel, M.G.; Curran, D.P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4181. (e) Charette, A.; Duque-Soladana, J.P.; Iglesias, J.M.; Pedrosa, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9085.

(3) (a) Bartlett, P.A.; Adams J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 337. (b) Hart, D.J.; Huang, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749. (c) Hart, D.J.; Krishnamurthy, R.J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457. (d) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863. (e) Curran, D.P.; Ramamoorthy, P.S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841. (f) Morikawa, T.; Washio, Y.; Harada, S.; Hanai, R.; Kayashita, T.; Nemoto, H.; Shiro, M.; Taguchi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, 271. (f) Easton, C.J.; Merrett, M.C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1151. (g) Suzuki, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6114.

(4) (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845. (b) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27. (c) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912. (d) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W.W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166. (e) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghio, E.; Jung, G.



- J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288. (f) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, V.; Jung, G.; Landry S.R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276. (g) Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W.W. *Synlett* **1998**, 213. (h) Guindon, Y.; Denis, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 339.
- (5) Curran, D.P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738.
- (6) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863.
- (7) (a) Renaud, P.; Ribezzo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7803. (b) Renaud, P.; Moufid, N.; Kuo, L.H.; Curran, D.P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3547. (c) Curran, D.P.; Kuo, L.H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259. (d) Nishida, M.; Ueyama, E.; Hayashi, H.; Ohtake, Y.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6455. (e) Renaud, P.; Bourquard, T.; Gerster, M.; Moufid, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1601. (f) Nishida, M.; Hayashi, H.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 481. (h) Urabe, H.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1043. (i) Moufid, N.; Renaud, P.; Hassler, C.; Giese, B. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1006.
- (8) (a) Toru, T.; Watanabe, Y.; Tsusaka, M.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464. (b) Rück, K.; Kunz, H. *Synthesis*, **1993**, 1018. (c) Nagano, H.; Kuno, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 987. (d) Yamamoto, Y.; Onuki, S.; Yumoto, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 421. (e) Urabe, H.; Yamashita, K.; Suzuki, K.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3576. (f) Gerster, M.; Audergon, L.; Moufid, N.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6335. (g) Sibi, M.P.; Shay, J.J.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5955.
- (9) (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1995**, 449. (c) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 89. (d) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528. (e)

Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289. (f) Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554.

(10) (a) Waldner, A.; De Mesmaeker, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T.; Winkler, T. *Synlett* **1991**, 101. (b) De Mesmaeker, A.; Waldner, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T. *Synlett* **1993**, 871.

(11) (a) Curran, D.P.; Abraham, A.C.; Liu, H.-T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4335. (b) Kündig, E.P.; Xu, L.-H.; Romanens, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4047. (c) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507.

(12) (a) Sibi, M.P.; Jasperse, C.P.; Ji, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779. (b) Wu, J.H.; Radinov, R.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029. (c) Sibi, M.P.; Ji, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3063. (d) Sibi, M.P.; Ji, J.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 190. (e) Sibi, M.P.; Ji, J.G.; Wu, J.H.; Gurtler, S.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200. (f) Fhal, A.R.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2661. (g) Sibi, M.P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800.

(13) Scully Jr., F.E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1515.

(14) (a) Stork, G.; Jacobson, R.M.; Levitz, L. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 771. (b) Grierson, D.S.; Royer, J.; Guewier, L.; Husson, H.P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4475.

(15) (a) Seebach, D.; Senders, D.; Renger, B. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1852. (b) Renger, B.; Kalinowski, H.O.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1866.

(16) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Kobayashi, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3243.

(17) Pilard, S.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1555.

(18) Danishefsky, S.; Taniyama, E.; Webb II, R.R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 11.

(19) Arseniyadis, S.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3997.

- (20) Danishefsky, S.; Taniyama, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 15.
- (21) Webb II, R.R.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1357.
- (22) Knouzi, N.; Vaultier, M.; Toupet, L.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1757.
- (23) (a) Lathbury, D.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 1017. (b) Tufariello, J.J.; Milowsky, A.S.; Al-Nuri, M.; Goldstein, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 267.
- (24) Kim, S.; Joe, G.H.; Do, J.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5521. (et références citées)
- (25) (a) Esker, J.L.; Newcomb, M. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1993**, *58*, 1. (et références citées) (b) Zard, S. *Synlett*, **1996**, 1148. (et références citées) (c) Ha, C.; Musa, O.M.; Martinez, F.N.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2704. (et références citées)
- (26) (a) Michejda, C.J.; Campbell, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 929. (b) Michejda, C.J.; Campbell, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6728. (c) Michejda, C.J.; Campbell, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7687.
- (27) Mackay, D.; Waters, W.A. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 813.
- (28) Newcomb, M.; Burchill, M.T.; Deeb, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6528.
- (29) (a) Newcomb, M.; Ha, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6493. (b) Dickinson, J.M.; Murphy, J.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 434.
- (30) Stella, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337.
- (31) Chow, Y.L. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 354.

- (32) Burgess, E.M.; Lavanish, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1221.
- (33) (a) Barton, D.H.R.; Crich, D.; Motherwell, W.B. *Heterocycles* **1984**, *21*, 1. (b) Barton, D.H.R.; Herve, Y.; Potier, P.; Thierry, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1298. (c) Barton, D.H.R.; Crich, D.; Motherwell, W.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 248. (d) Barton, D.H.R.; Crich, D.; Motherwell, W.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939.
- (34) Newcomb, M.; Park, S.-U.; Kaplan, J.; Marquardt, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5651.
- (35) (a) Sparke, M.B.; Cameron, J.L.; Kharasch, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4907. (b) Beckwith, A.L.; Maxwell, B.J.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1809. (c) Bowman, W.R.; Clark, D.N.; Marmom, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6441.
- (36) Maxwell, B.J.; Tsanaktsidis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4276.
- (37) Michejda, C.J.; Campbell, D.H.; Sieh, D.H.; Koepke, S.R. "Organic Free Radicals" (W.A. Pryor, éd.), Chapitre 18. *Am. Chem. Soc.*, Washington, DC, **1978**.
- (38) Maeda, Y.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 328.
- (39) (a) Newcomb, M.; Deeb, T.M.; Marquardt, D.J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2317. (b) Newcomb, M.; Deeb, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3136.
- (40) (a) Bowman, W.R.; Clark, D.N.; Marmon, R.J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1275. (b) Bowman, W.R.; Clark, D.N.; Marmon, R.J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1295.
- (41) (a) Beckwith, A.L.J.; Hay, B.P.; Williams, G.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1202. (b) Newcomb, M.; Horner, J.H.; Shahin, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5523. (c) Beckwith, A.L.J.; Schiesse, C.H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925.

- (42) (a) Horner, J.H.; Martinez, F.N.; Musa, O.M.; Newcomb, M.; Shahin, H.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11124. (b) Musa, O.M.; Horner, J.H.; Shahin, H.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3862.
- (43) Beckwith, A.L.J.; Hay, B.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2674.
- (44) Broeker, J.L.; Hoffmann, R.W.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006.
- (45) Denis, R.C., Rapport de stage post-doctoral, IRCM, Montréal, Janvier 1997.
- (46) Bencheqroun, M., Rapport de stage post-doctoral, Université de Montréal, Montréal, 1994.
- (47) (a) Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 777. (b) Bowman, W.R.; Broadhurst, M.J.; Coghlan, D.R.; Lewis, K.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6301.
- (48) (a) Yaron, A.; Dunham, E.K.; Schlossman, S.F. *Biochemistry*, **1974**, *13*, 347. (b) Davis, J.C.; Deb, K.K. *Adv. Magn. Reson.* **1970**, *4*, 201.
- (49) (a) Symons, M. *C. R. Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 1. (b) Egorochkin, A.N.; Skobeleva, S.E. *Russ. Chem. Rev.* **1979**, *48*, 1198.
- (50) (a) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3545. (b) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4299. (c) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1054. (d) Boivin, J.; Schiano, A.-M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7849. (e) Boivin, J.; Schiano, A.-M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 249. (f) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5629. (g) Callier, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6109. (h) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9553. (i) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1745. (j) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1757. (k) Boivin, J.; Callier-Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Schiano, A.-M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6517. (l) Callier-

Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791. (m)  
Zard, S.Z. *Synlett*, **1996**, 1148.

(51) (a) Symons, M.C.R. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 615. (b) Griller, D.; Mendenhall, G.D.;  
Van Hoof, W.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6068.

(52) (a) Hudson, R.F.; Record, K.A.F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 539. (b)  
Hasebe, M.; Kogawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3887.

(53) Poutsma, M.L.; Ibraria, P.A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2848.

(54) El Kaim, L.; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556.

(55) Le Tadic-Biadatti, M.-H.; Callier-Dublanchet, A.-C.; Horner, J.H.; Quiclet-Sire, B.;  
Zard, S.Z.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 559.

(56) D'Amico, J.J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3436.

(57) Gouzoules, F.H.; Whitney, R.A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2024.