

Université de Montréal

Nouvelle méthodologie de synthèse de dérivés carbamates : réarrangement
de Curtius catalysé par le cuivre

Par

Caroline Proulx

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M. Sc.)

en chimie

Octobre 2003

© Caroline Proulx, 2003



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Nouvelle méthodologie de synthèse de dérivés carbamates : réarrangement
de Curtius catalysé par le cuivre

Présenté par :

Caroline Proulx

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Stephen Hanessian
Président-rapporteur

Hélène Lebel
Directeur de recherche

Davit Zargarian
Membre du jury

Sommaire

Le sujet principal de ce mémoire est le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de dérivés carbamates. L'introduction consiste en un bref résumé des méthodes de synthèse déjà existantes pour la synthèse ou bien de carbamates, d'acides aminés ou de façon plus générale, d'hétérocycles. La première étape de la réaction, la synthèse des azidures d'acyles sera expliquée et justifiée. Comme il existe plusieurs méthodes, il est important d'expliquer les avantages et les inconvénients de chacune. L'optimisation complète et le développement de la méthode seront exposés en second lieu. Le choix des conditions réactionnelles ainsi que du catalyseur y sera justifié. L'étendue de la méthode, soit ses possibilités ainsi que ses limites seront ensuite présentées. Finalement, un bref aperçu des études mécanistiques effectuées sera expliqué.

Mots clés :

Carbamates,
Réarrangement de Curtius,
Azidure d'acyle,
Cuivre.

Summary

The developpement of a new method for the synthesis of carbamate derivatives is the principal subject of this master thesis. The introduction is a bref explanation of some methods which have already been used in the past for the synthesis of carbamate derivatives, amino acids or more generally, heterocycles. The first step of the reaction, the synthesis of acyl azides, will be first decribed. As many methods are available, it is important to explain the advantages and disadvantages of each one. The complete optimisation and the development of the method will then be exposed. The choice of the reaction conditions and the choice of the catalyst will be explained. Then, the scope and the limitation of the reaction will be defined. Finaly, a bref study of the mechanism will be presented.

Key words :

Carbamate,
Curtius rearrangement
acyl azide
copper

Table des matières

Sommaire	I
Summary	II
Table des matières	III
Liste des figures.....	V
Liste des graphiques.....	VI
Liste des schémas	VII
Liste des tableaux	VIII
Liste des équations.....	IX
Liste des abréviations.....	X
Remerciements	XII
Annexe I.....	XIV
Annexe II : Structure de certains catalyseurs	XVI
Chapitre 1 : Introduction	1
1.1. Synthèse d'amines.....	5
1.2. Synthèse d'acides aminés	12
1.3. Réactions cibles des travaux de la présente recherche.....	21
1.4. Mécanisme et stéréosélectivité	22
1.5. Modifications au réarrangement de Curtius	24
Chapitre 2 : Résultats de la recherche	27
2.1. Synthèse des substrats de départ : les azidures d'acyles	27
2.1.1. Objectifs et précédents.....	27
2.1.2. Produit de départ : Hydrazine.....	29
2.1.3. Produit de départ : Chlorures d'acides.....	31
2.1.4. Autres sources d'ion azidure	33
2.1.5. Produit de départ : Anhydrides mixtes.....	34
2.1.6. Utilisation du triphosgène	36
2.1.7. Utilisation de SOCl ₂ -DMF	37
2.1.8. Réarrangement et caractérisation des azidures d'acyle	38
2.1.9. Conclusion.....	39
2.2. Optimisation de la réaction.....	40
2.2.1. Essai de différents catalyseurs.....	41
2.2.2. Optimisation de la concentration.....	47
2.2.3. Optimisation du solvant	48
2.2.4. Optimisation de l'ordre d'addition des réactifs.....	49
2.2.5. Conclusion.....	49
2.3. Étendue de la réaction	51

2.3.1.	Substrats aliphatiques et aromatiques	51
2.3.2.	Synthèse d'acides aminés.....	57
2.4.	Études mécanistiques préliminaires	64
2.4.1.	Études des substrats aliphatiques.....	65
2.4.2.	Études sur les substrats 1,3 dicarboyles	70
2.4.3.	Conclusion.....	75
Chapitre 3 : Partie expérimentale		76
3.1.	Notes générales	76
3.2.	Synthèse des produits de départs	78
3.3.	Synthèse des azidures d'acyles :	87
3.4.	Synthèse des dérivés carbamique :	92

Liste des figures

Figure 1. Composés essentiels à la vie	2
Figure 2. Produits naturels ayant une activité biologique	3
Figure 3. Structure de la Bestatin et de la pepstatin.	13
Figure 4. Structure du Paclitaxel®	13
Figure 5. Auxiliaire menant à l'énantiomère R.	17
Figure 6. Utilisation de différents chloroformates activés	36
Figure 7. Substrat nécessitant l'utilisation du complexe SOCl_2 -DMF	38
Figure 8. Dérivé azidure de l'acide hydrocinnamique	43
Figure 9: Structure du DPPA	51

Liste des graphiques

Graphique 1. Optimisation du catalyseur dans i-PrOH	44
Graphique 2. Nombre d'équivalent optimale de Cu(OAc) ₂ après 24h	47
Graphique 3. Azidure de l'acide hydrocinnamique, dans le <i>t</i> -butanol, sans cuivre (a) et avec cuivre (b).....	66
Graphique 4. Conversion de l'azidure de l'acide hydrocinnamique en isocyanate, sans cuivre (a) et avec cuivre (b).	68
Graphique 5. Addition de <i>tert</i> -butanol à l'isocyanate de l'acide hydrocinnamique, sans le cuivre (a) et avec le cuivre (b).	69
Graphique 6. Azidure du dérivé 1,3 dicarbone (11), dans le <i>t</i> -butanol, sans cuivre (a) et avec le cuivre (b).	70
Graphique 7 . Conversion de l'azidure du dérivé 1,3 dicarbone (11) en isocyanate, sans cuivre (a) et avec le cuivre (b)	72
Graphique 8. Addition de <i>tert</i> -butanol à l'isocyanate de dérivé 1,3 dicarbone (11), sans le cuivre (a), et avec le cuivre (b)	74

Liste des schémas

Schéma 1. Illustration des différents types de réarrangements	22
Schéma 2. Mécanisme généralement accepté du réarrangement de Curtius	23
Schéma 3. Détermination de la configuration de composés binaphtyles.	24
Schéma 4. Utilisation du DPPA	25
Schéma 5: Mécanisme proposé pour l'oléfination catalysé par le rhodium	28
Schéma 6. Formation d'hydrazines	29
Schéma 7. Formation de chlorures d'acides	31
Schéma 8. Utilisation des anhydrides mixtes	34
Schéma 9. Utilisation du trisphosgène	36
Schéma 10. Mécanisme proposé de fonctionnement du complexe SOCl_2 -DMF	37
Schéma 11. Dégradation de l'azidure d'acyle	38
Schéma 12. Aziridination de Evans	42
Schéma 13. Optimisation de substrats problématiques	55
Schéma 14. Optimisation de la concentration de cuivre.	56
Schéma 15: Synthèse d'acide aminés à partir de composé 1,3 dicarboxyles	57
Schéma 16. Résolution cinétique dynamique.	58
Schéma 17. Explication de la formation de produits secondaires	63

Liste des tableaux

Tableau I. Hydroboration asymétrique catalytique TM	9
Tableau II. Alkylation d'imine : Utilisation du méthyle de lithium	11
Tableau III. Alkylation d'imine : Utilisation du diéthyle de zinc	12
Tableau IV. Temps de réaction pour la transformation de divers acides en azidures d'acyles utilisant les anhydrides mixtes	35
Tableau V. Rendements isolés du réarrangement de Curtius avec certains catalyseurs dans <i>t</i> -BuOH, 24h, 30 °C.....	45
Tableau VI. Optimisation du catalyseur: essai de sels inorganiques <i>t</i> - BuOH, 24h, 30 °C	46
Tableau VII. Rendements isolés de substrats aliphatiques	52
Tableau VIII. Rendements isolés de substrats aromatiques.....	54
Tableau IX. Rendements isolés de composés 1,3 dicarbonyles	59
Tableau X. Optimisation du catalyseur : sels inorganiques	62
Tableau XI. Optimisation du catalyseur : sels inorganiques.....	62

Liste des équations

Équation 1	4
Équation 2	5
Équation 3	6
Équation 4	6
Équation 5	7
Équation 6	10
Équation 7	14
Équation 8	14
Équation 9	15
Équation 10	15
Équation 11	16
Équation 12	16
Équation 13	17
Équation 14	17
Équation 15	18
Équation 16	19
Équation 17	19
Équation 18	20
Équation 19	20
Équation 20	26
Équation 21	26
Équation 22	27
Équation 23	32
Équation 24	32
Équation 25	33
Équation 26	37
Équation 27	41
Équation 28	49
Équation 29	49
Équation 30	56
Équation 31	61
Équation 32	61

Liste des abréviations

Ac	acétyle
AcOEt	acétate d'éthyle
acac	acétylacétonato
ACN	acétonitrile
aq	aqueux
Bipy	2,2 -bi-pyridyle
BnOH	Alcool benzylique
BOC	carbonate <i>t</i> -Butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyles
<i>t</i> -BuOH	alcool <i>tert</i> -Butylique ou <i>tert</i> -butanol
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
CBz	carbonate de benzyle
CCM	chromatographie sur couche mince
COD	cyclooctadiène
d	doublet
δ	déplacement chimique
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
DPPA	diphénylphosphorazidate
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Et ₂ O	diéthyle éther
GP	Groupe protecteur
h	heure
Hex	hexanes
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
IR	infrarouge
J	constante de couplage
LAD	diisopropylamidure de lithium
m	multiplet
M	molarité
Me	méthyle
MeOH	méthanol
ppm	partie par million
pyr	pyridine
q	quadruplet
quint	quintuplet
rend.	rendement

R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
se	singulet élargie
sat.	saturé
t	triplet
TBME	<i>tert</i> -butylméthyle éther
TBABr	bromure de tétrabutylammonium
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
tol.	toluène
T.P.	température de lapièce
Tf	triflate, trifluoromethanesulfonyle
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyle
UV	ultraviolet

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier le professeur Davit Zargarian, qui a eu la gentillesse de corriger ce mémoire, malgré le fait que je ne fais pas partie de son groupe de recherche. Son support dans l'aventure de la rédaction m'a vraiment beaucoup aidé. Merci également aux professeurs Stephen Hanessian et André Beauchamp, pour leurs supports et ces conseils.

Je ne pourrai passer sous silence l'immense soutien de mon copain Danny et de mon ami Simon, sans qui aucune aide ne m'aurait été apportée tant au niveau de la recherche au laboratoire qu'au niveau de la rédaction même de ce mémoire. J'aimerais remercier mes collègues, Sébastien, Greg et Sylvain, pour leur support moral au sein du groupe, et aussi Caroline qui m'a compris tout au long de ce périple.

Un merci particulier, pour leur soutien constant et leur enthousiasme, à toute l'équipe technique du département de chimie : Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour leur grand dévouement. Un grand merci aux membres de l'atelier mécanique-électrique pour leur aide très précieuse.

Pour le soutien financier, je voudrais remercier l'Université de Montréal pour toute l'aide qu'elle m'a accordée au cours de mes études.

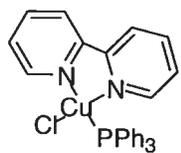
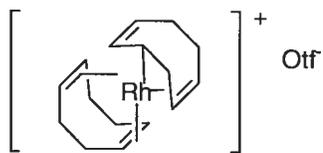
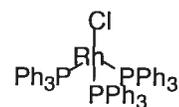
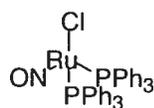
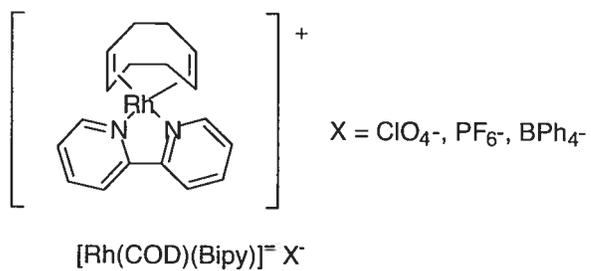
En terminant, je voudrais remercier tous mes amis pour l'aide et le support qu'ils m'ont donnés durant ces deux années. Un merci particulier à Véro et Sandra, sans qui mes déboires n'auraient pas eu d'auditoire. Finalement, merci à mon chéri Danny, pour tout le support, les encouragements et la patience dont il a fait preuve à mon égard.

Annexe I

Substrat	Page cahier de labo	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1	cp3-39	cp-caract-003	cp-caract-004
2	cp3-230	cp-caract-005	cp-caract-006
3	cp4-19	cp-caract-001	cp-caract-002
4	cp5-281	cp5-281-1 1	cp5-281 2
5	cp5-011	cp5-011-1	cp5-011-2
6	cp5-291	cp5-291-2 1	cp5-291-2 2
7	cp5-289	cp5-289-1 2	cp5-289-21 2
8	cp5-279	cp5-279-1	cp5-287-2
9	cp6-233	cp7-00a 1	cp7-00a 2
10	cp6-245	cp6-245-1 1	cp6-245-1 2
11	cp5-07	cp-caract-022	cp-caract-023
12	cp4-25	cp-caract-009	cp-caract-15
13	cp5-165	cp5-165-1	cp5-165-2
14	cp5-181	cp5-181-1	cp5-181-2
15	cp6-057	cp6-057-1	cp6-057-1 2
16	cp6-035		
17	cp6-103	cp6-103-1 1	cp6-103-1 2
18	cp6-035		
19	cp6-265	cp6-265-1	cp6-265-2
20	cp7-145	cp7-145-2 1	cp7-145-2 2
21	cp7-07		
22	cp6-179		
23	cp7-13		
24	cp7-035		
25	cp4-209	cp4-013b	cp-caract-014b
26	cp4-215	cp7-201-1 1	cp7-201-1 2
27	cp6-28	cp-caract-020	cp-caract-021
28	cp5-271	cp5-271-1	cp5-271-2
29	cp5-169	cp5-169-1	cp5-267-2
30	cp5-269	cp5-269-1	cp5-269-2
31	cp5-273	cp5-273-1	cp6-053-1
32	cp5-275	cp6-055-1 1	cp5-055-1 2
33	cp6-107	cp6-107-3	cp6-107-3a 2
34	cp6-105	cp6-105-1 1	cp6-105-1 2
35	cp4-149	cp-caract-007	cp-caract-008
36	cp7-181	cp7-181-4a	cp7-181-4a 2
37	cp7-183	cp7-183-1a 1	cp7-183-1a 2
38	cp7-207	cp7-207-1 1	cp7-207-1 2

39	cp7-169	cp7-ome2 1	cp7-ome2 2
40	cp7-193	cp7-193-1 1	cp7-193-1 3
41	cp7-195	cp7-no2	cp7-no3
42	cp7-189	cp7-189-1 1	cp7-189-1 2
43	cp7-191	cp7-191-1d	cp7-191-1b
44	cp7-185	cp7-185-1	cp7-185-1a
45	cp7-187	cp7-187-1 1	cp7-187-1 2
46	cp7-197	cp7-phtbu4 1	cp7-phtbu4 2
47	cp7-199	cp7-phbn1 1	cp7-phbn1 2

Annexe II : Structure de certains catalyseurs

CuCl(Bipy)(PPh₃)[Rh(COD)]⁺Otf⁻RhCl(PPh₃)₃RuClNO(PPh₃)₂[Rh(COD)(Bipy)]⁺ X⁻

Chapitre 1 : Introduction

Les molécules organiques isolées à partir de sources naturelles possèdent des compositions et des structures très diversifiées. Bien que ces molécules soient généralement composées d'atomes de carbone et d'hydrogène, très souvent, on y retrouve également un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. Or, plusieurs composés comprenant un ou des hétéroatomes sont d'une importance fondamentale pour les organismes vivants. Par exemple les acides nucléiques sont à la base de l'ADN et de l'ARN, lesquels jouent un rôle crucial dans le mécanisme de reproduction des cellules. Les acides aminés, composés d'une fonction acide et d'une fonction amine, sont quant à eux les unités de base des protéines de tous organismes vivants. Certains ingrédients à la base d'une alimentation saine sont également des composés hétérocycliques. On appelle un hétérocycle ou une molécule hétérocyclique un composé qui contient un hétéroatome compris dans un cycle. Par exemple, la thiamine (1) (vitamine B₁) est essentielle au métabolisme des sucres et est impliquée dans le système nerveux ; la riboflavine (2) (vitamine B₂) est essentielle à la croissance et au développement des tissus, la vitamine B₆ (3) est impliquée dans la synthèse d'acides aminés, et l'acide ascorbique (vitamine C) (4) est reliée à l'efficacité du système immunitaire.

Tous ces composés contiennent un ou plusieurs hétéroatomes (voir figure 1).

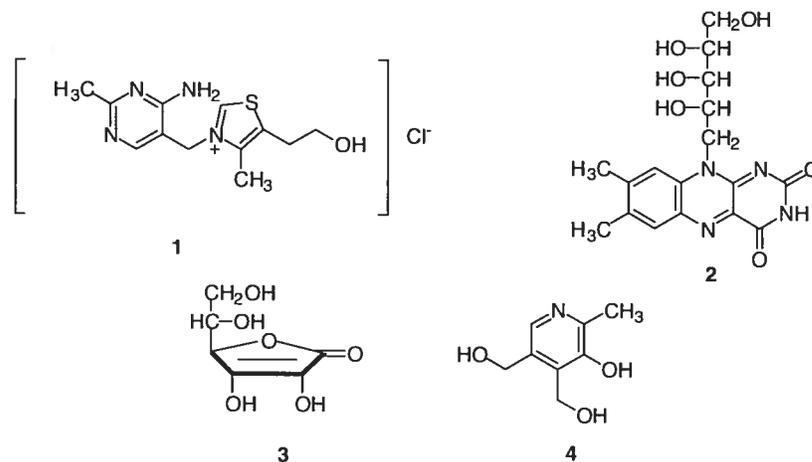


Figure 1. Composés essentiels à la vie

Certaines molécules hétérocycliques possèdent également des propriétés pharmacologiques très intéressantes. D'ailleurs, parmi les vingt médicaments les plus prescrits aux États-Unis en 1994, dix-sept d'entre eux étaient constitués de composés hétérocycliques¹. De plus, la majorité des nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont des dérivés de la pénicilline et contiennent une unité β -lactame (une fonction amide cyclique). De nombreux autres composés pharmaceutiques sont des dérivés de la sérotonine, de l'histamine et des nucléosides, tous des hétérocycles.

Parmi les composés récemment isolés, on retrouve le Micalamide C² (5), un antiviral, le TPU-0031-B³ (7), un antibiotique, de même que l'aza-

épothilone A⁴ (6), qui possède une activité anti-tumorale plus importante que le taxol, présentement utilisé dans les thérapies contre le cancer (figure 2).

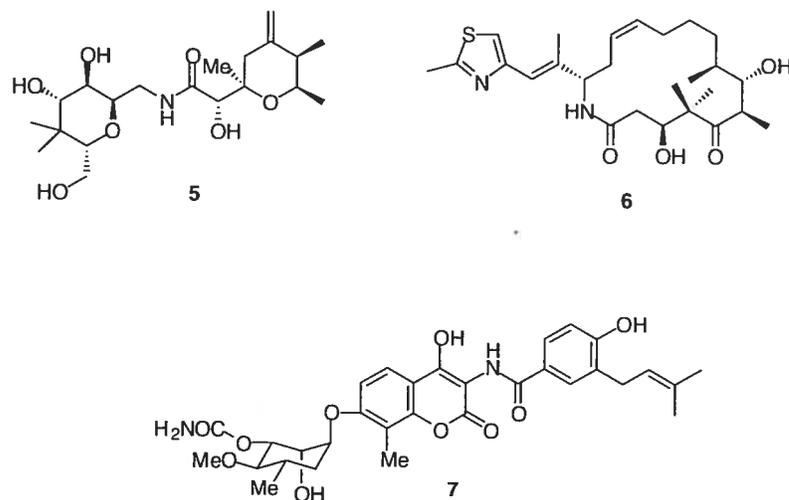


Figure 2. Produits naturels ayant une activité biologique

Notons que la plupart des composés biologiquement actifs que l'on retrouve dans la nature contiennent des hétéroatomes. Dans certains cas, il est possible d'extraire ces composés de sources naturelles, mais généralement, les quantités récupérées sont insuffisantes pour des fins commerciales. Il devient alors très important d'avoir accès à des méthodes de synthèse efficaces qui permettent de produire ces différents produits en quantité suffisante.

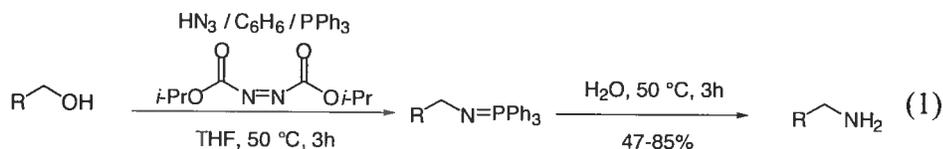
L'importance de la fonction amine, tant dans le domaine de la chimie pure que dans celui de la biologie et de la pharmacologie, justifie pleinement les nombreux efforts qui ont été consacrés aux méthodologies donnant accès à ces composés. De plus, la présence de ces fonctions à l'intérieur d'une molécule a souvent été démontrée comme étant le centre de l'activité biologique de cette dernière.

Le présent mémoire décrit le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de composés comportant une fonction amine. L'amélioration du réarrangement de Curtius^{44,51} est la cible de ce projet de recherche. En effet, bien que ce réarrangement soit utilisé depuis des décennies, très peu d'améliorations ont été rapportées pour en faciliter sa bonne application. L'objectif premier de cette recherche est d'effectuer la réaction de Curtius à basse température, catalysée par des métaux de transitions. Comme le réarrangement de Curtius s'effectue à haute température, il peut arriver que cette méthode perde de son intérêt en synthèse puisqu'un chauffage excessif entraîne dans certains cas la décomposition d'une partie du matériel de départ, diminuant les rendements⁵. Il existe de nombreuses méthodes pour synthétiser des amines, chacune ayant des avantages et des inconvénients. Dans ce chapitre, il sera exposé un résumé des méthodes déjà existantes pour la synthèse de molécules portant une fonction amine. Par la suite, comme l'objectif ultime

de ce projet de recherche est la synthèse d'acides aminés chiraux, un résumé des méthodes de synthèse de ce type de composés sera exposé. Finalement, la réaction de Curtius sera représentée en détail afin de permettre au lecteur de bien situé le sujet de ce mémoire.

1.1. Synthèse d'amines

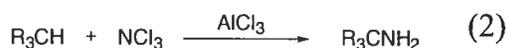
La méthode la plus simple qui ait été développée pour accéder à la fonction amine est la substitution nucléophile d'une fonction alcool par celle-ci^{6,7} (Équation 1).



Dans ce cas, l'obtention d'une amine a été réalisée par la combinaison judicieuse de trois types de réactions. La conversion de l'alcool en azidure par une version modifiée de la réaction de Mitsunobu^{6,7} est suivie d'une transformation de l'intermédiaire formé par une réaction de type Staudinger⁸ *in-situ*. La réaction de l'azidure avec la triphénylphosphine forme donc un intermédiaire iminophosphorane par la perte d'azote gazeux. Finalement, l'hydrolyse en milieu aqueux donne l'amine libre désirée. Cette méthode très efficace donne généralement de bons rendements pour la

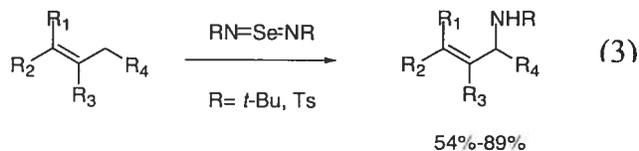
synthèse d'amines primaires ou secondaires. Il n'est cependant pas possible de synthétiser des amines tertiaires à partir de cette méthode.

L'amination d'une chaîne alkyle⁹ (Équation 2) à l'aide de trichlorure d'aluminium et de trichlorure d'amine permet l'obtention rapide d'amines tertiaires. Encore une fois, cette méthode s'avère très générale et donne des rendements variant entre 60% et 85%. Elle ne permet pas cependant la synthèse d'amines primaires et secondaires.



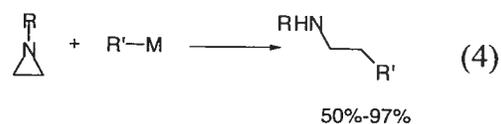
Il existe peu de méthodes pour synthétiser des amines tertiaires, ce qui rend cette méthode importante, et ce même si les réactifs utilisés sont toxiques¹⁰.

Toujours sur une chaîne alkyle, il est aussi possible d'aminer la position allylique par activation avec un composé imido sélénium¹¹ (Équation 3).



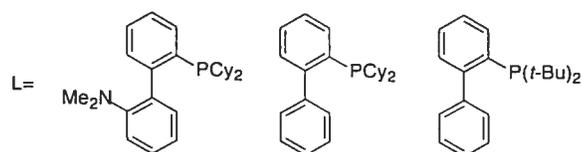
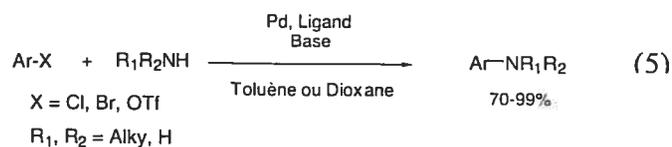
Cette réaction peut être comparée à l'insertion allylique de l'oxygène par le dioxyde de sélénium¹². Elle procède par la même séquence mécanistique, soit une réaction ène suivie d'un réarrangement sigmatropique 2,3, qui avait été établie pour son analogue oxo.

L'ouverture des fonctions aziridines par les espèces nucléophiles de type organometalliques est aussi une possibilité intéressante pour l'obtention d'une fonction amine¹³ (Équation 4).



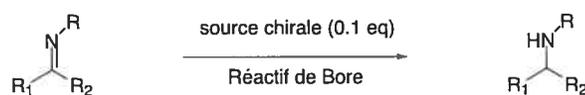
L'utilisation d'organocuprates pour l'ouverture de ces aziridines s'est avérée efficace pour la synthèse d'amines. Même si les aziridines sont moins réactives que les époxydes, il est possible d'utiliser un acide de Lewis tel le trifluoroborure d'éther, qui accélère grandement la réaction¹³. Cette méthode est efficace pour une très grande variété de nucléophiles et substrats de départ.

Un exemple de synthèse de produits comportant une fonction amine et utilisant des métaux de transitions, tiré des travaux de Buchwald,¹⁴ implique un catalyseur de palladium dans le couplage d'une unité aromatique à une fonction amine (Équation 5).



Les phosphines riches en électrons ont pour utilité d'accélérer l'étape de l'addition oxydante de la réaction. L'encombrement stérique de ces ligands a pour effet de faciliter la formation du lien C-N par élimination réductrice. Cette méthode est efficace sur beaucoup de substrats différents, aromatiques et aliphatiques, et tolère un nombre considérable de fonctionnalités. Les rendements varient entre 70 et 99%.

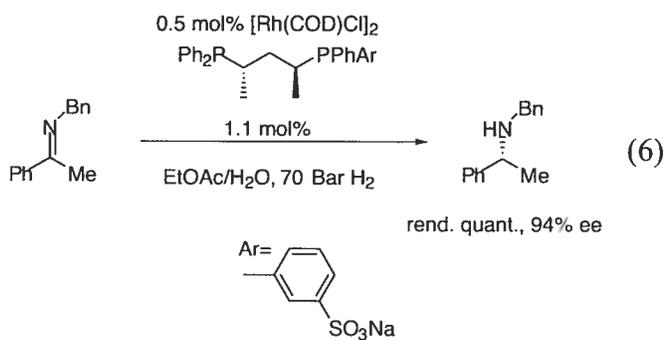
Malgré la grande variété de méthodes existante pour la synthèse d'amines, l'amination réductrice demeure le moyen le plus efficace d'obtenir des composés comportant une fonction amine¹⁵. De plus, la réduction des imines a été le sujet de beaucoup de recherche et d'amélioration qui ont permis le développement de méthodes menant à des amines chirales. Par exemple, la réduction des imines utilisant des réactifs de bore chiraux a été largement étudiée depuis 1980¹⁶. Le tableau 1 illustre un résumé des méthodes les plus efficaces qui ont été développées avec des réactifs de bore.

Tableau I. Hydroboration asymétrique catalytique^{17,18,19,20,21}

Substrats	Source chirale	Réactif de Bore	Rend. (%)	% ee	ref.
		BH ₃ .THF	quant.	52	16
	11	BH ₃ .THF	95	66	17
		BH ₃ .THF	92	70	17
		BH ₃ .SMe ₂	64	70	18
		BH ₃ .SMe ₂	59	63	19
		BH ₃ .THF	71	73	20

Une grande variété de méthodes d'hydrogénation d'imines catalysées par divers métaux de transition ont aussi été développées.

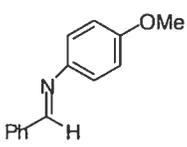
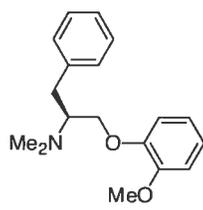
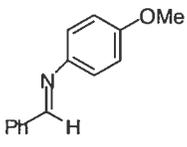
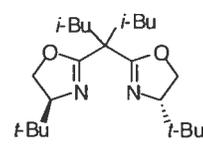
L'équation 6 montre la réduction d'une imine avec l'utilisation du rhodium et d'un ligand chiral²². Beaucoup d'exemples similaires ont aussi été rapportés, utilisant par exemple différents ligands²³ ou des métaux comme l'iridium²⁴ et le ruthénium²⁵.



Il est aussi possible d'alkyler les fonctions imines par une addition 1,2. Cette méthode permet d'obtenir des amines fonctionnalisées. Cependant, l'utilisation d'acide de Lewis avec une fonction imine basique est problématique. Certains groupes ont toutefois réussi à développer des méthodes permettant l'alkylation de ces fonctions. Les groupes de Tomioka²⁶ (tableau II, entré 1) et de Denmark²⁷ (tableau II, entré 2) ont démontré qu'il est possible d'alkyler une fonction imine de façon stéréosélective avec le méthyle de lithium. Par contre, la première de ces deux méthodes présente des restrictions importantes sur les substrats possibles. La méthode développée par Denmark, quand à elle semble plus

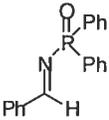
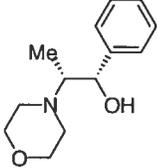
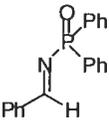
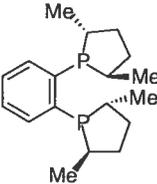
prometteuse compte tenue que les excès énantiomériques observés sont nettement plus élevés.

Tableau II. Alkylation d'imine : Utilisation du méthyle de lithium

Entrée	Substrats	Ligands	Alkyle métal	Rend. %	ee %
1			MeLi	95	66
2			MeLi	95	75

Il est aussi possible d'utiliser le diéthyle de zinc comme alkyle de métal. Le groupe de Soai²⁸ (tableau III, entrée 1) a été le premier à envisager une telle alternative et les résultats qu'il a obtenu sont très prometteurs. Plus récemment, le groupe du professeur Charette²⁹ (tableau III, entrée 2) a grandement amélioré cette méthode, la rendant plus générale et donnant de meilleurs excès énantiomériques.

Tableau III. Alkylation d'imine : Utilisation du diéthyle de zinc

Entrée	Substrats	Ligands	Alkyle métal	Rend. %	ee %
1			Et ₂ Zn	89	90
2			Et ₂ Zn	94	96

1.2. Synthèse d'acides aminés

Les acides α - et β -aminés sont des composés organiques dont le potentiel pharmacologique est très important. On les retrouve dans une variété de composés biologiquement actifs, incluant les peptides, tels que la bestatin (**8**) et la pepstatin (**9**) (figure 3).³⁰

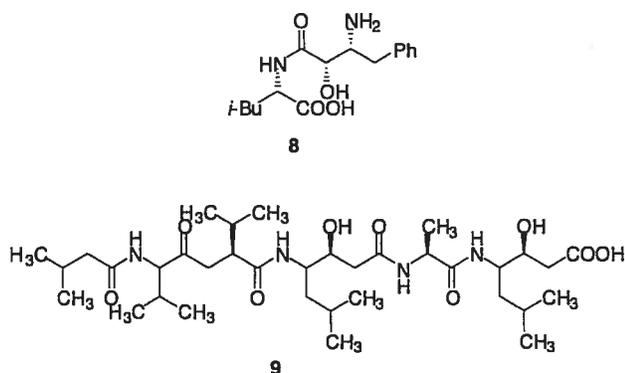


Figure 3. Structure de la bestatin (8) et de la pepstatin (9).

Récemment, la synthèse d'acide α et β -aminés a suscité un intérêt particulier puisqu'ils sont des intermédiaires dans la synthèse de composés possédant une activité anti-tumorale. Le Paclitaxel® (taxol) (10)²⁹ constitue un exemple récent dont le principal pharmacophore³¹ est un segment α -hydroxy acide β -aminés (figure 4).

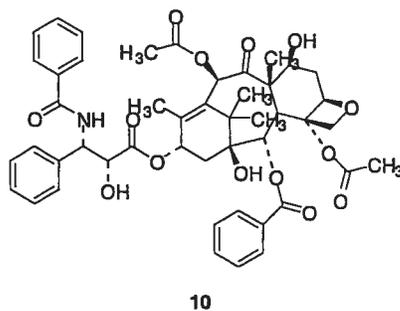
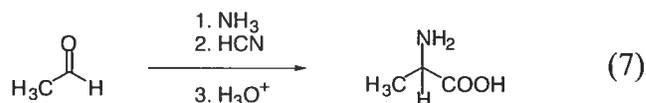
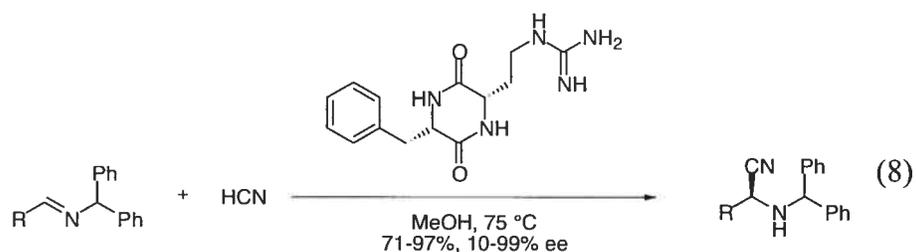


Figure 4. Structure du Paclitaxel® (10)

Voici un résumé des méthodes déjà existantes pour la synthèse d'acides aminés. En 1850, A. Strecker³² a rapporté la synthèse de l'alanine par le traitement de l'acétaldéhyde avec du cyanure et de l'ammoniaque (Équation 7). Cette méthode de synthèse générale demeure l'une des plus utilisées et des plus efficaces.

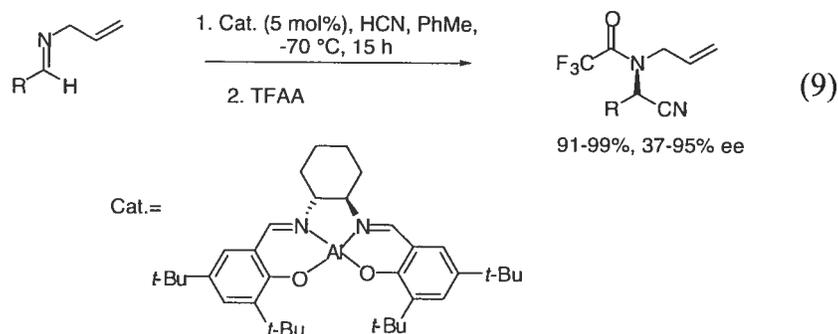


Vu la très grande utilité et versatilité de cette réaction, beaucoup de recherches ont été effectuées afin d'obtenir une version asymétrique de cette réaction. La première version asymétrique catalytique a été développée par le groupe de Lipton, en 1996³³ (Équation 8).

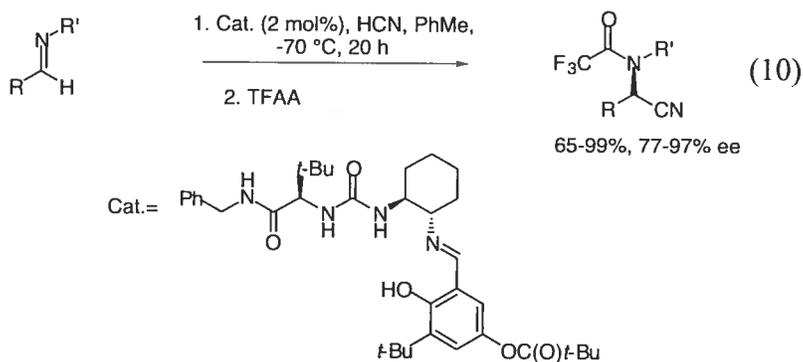


Les rendements et les excès énantiomériques observés sont de bons à excellents pour les aldéhydes aromatiques seulement. Dans le cas des aldéhydes aliphatiques ou déficients en électron, ils ne génèrent que des produits racémiques.

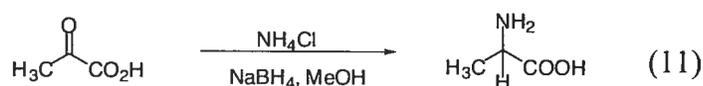
Le premier exemple de la version asymétrique de la synthèse de Strecker catalysée par un métal de transition a été développé par le groupe de Jacobsen en 1998 (Équation 9)³⁴.



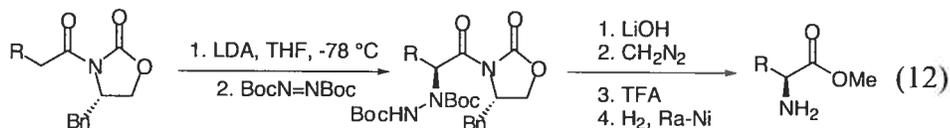
Dans ce cas-ci, les excès énantiomériques avec des imines aliphatiques ne sont pas exceptionnels. Cependant, en 2000³⁵, la découverte de l'utilisation de bases de Schiff comme catalyseur a résolu ce problème (Équation 10).



Il est possible par la méthode d'amination réductrice de synthétiser des acides aminés. Cette méthode consiste en la synthèse d'un intermédiaire imine qui sera réduit sous condition d'hydrogénation³⁶ ou à l'aide d'un agent réducteur³⁷ (Équation 11).



Il existe aussi toute une gamme de méthodes de synthèse asymétrique d'acides aminés, la version asymétrique de la réaction de Strecker décrite plus haut en est un exemple. L'utilisation d'auxiliaires chiraux fait aussi partie des méthodes existantes les plus utilisées. Cette méthode bien qu'efficace, comporte cependant l'inconvénient majeur que l'auxiliaire doit être mis et enlevé sur la molécule, ajoutant ainsi deux étapes à la synthèse. De plus, certains auxiliaires ne sont pas réutilisables, menant à une perte importante de matériel.



Un auxiliaire versatile et réutilisable est l'auxiliaire développé par le groupe de D. A. Evans³⁸. Cet auxiliaire (Équation 12) a l'avantage d'être très général et d'offrir d'excellents rendements de même que des

diastéréosélectivités pratiquement parfaites variant de 88 à 98%. Pour obtenir le diastéréoisomère opposé à celui illustré, il suffit d'utiliser l'auxiliaire de stéréochimie opposé, tel qu'illustré à la figure 5.

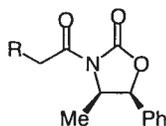
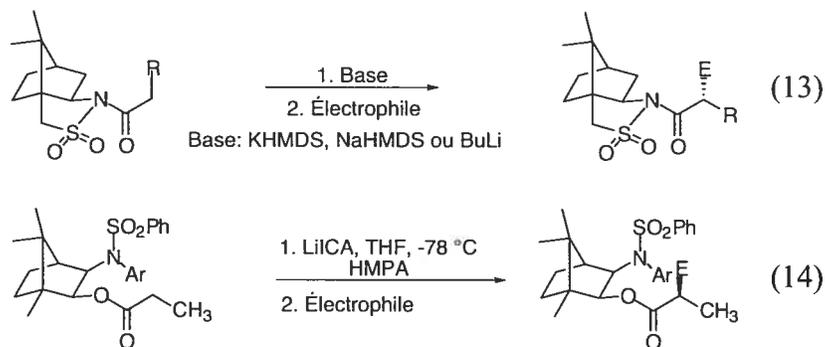


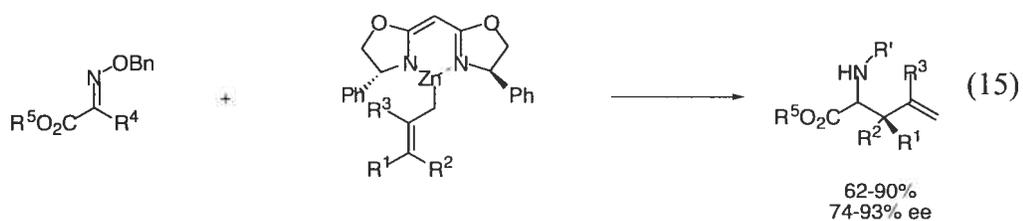
Figure 5. Auxiliaire menant à l'énantiomère R.

D'autre part, l'auxiliaire développé par Oppolzer³⁹ (Équation 13) et Helmchen⁴⁰ (Équation 14) offre une alternative intéressante.

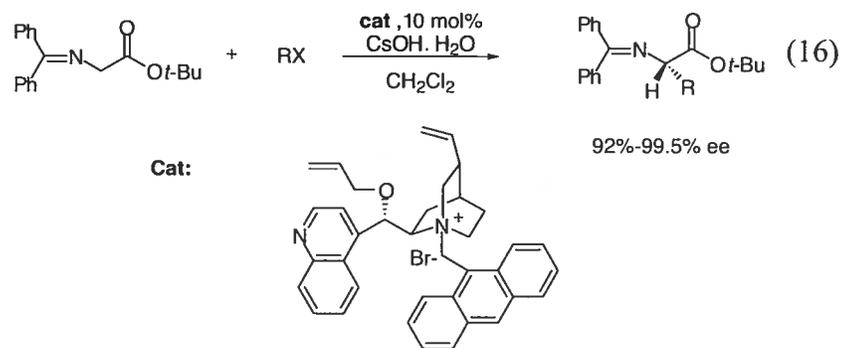


Dans ce cas-ci, l'obtention d'un énantiomère ou de l'autre dépend du choix de l'auxiliaire. L'élimination de l'auxiliaire se fait en milieu réducteur, soit avec le LiAlH_4 , ou en milieu oxydatif, avec le peroxyde de lithium. Ces auxiliaires donnent aussi d'excellents rendements et d'excellentes diastéréosélectivités, soit entre 90 et 99% de.

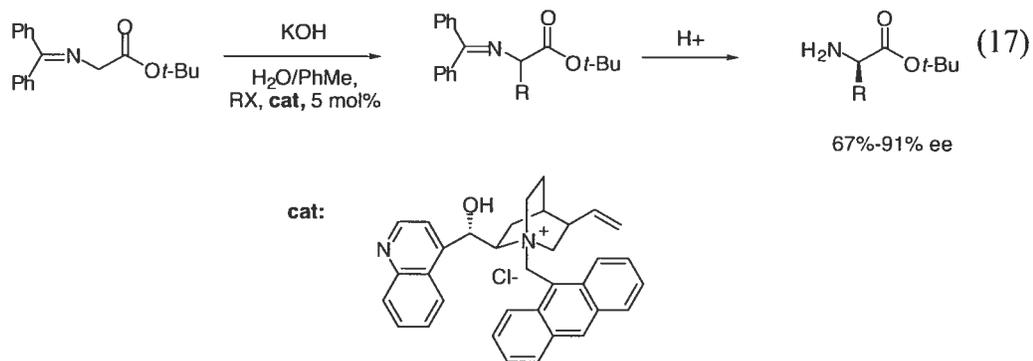
L'addition sur un lien imine à l'aide de différents catalyseurs chiraux a aussi été étudiée. L'équation 15 illustre les travaux développés par le groupe du professeur Hanessian⁴¹. L'utilisation de glyoxylates comme électrophiles donne directement accès à un acide aminé chiral substitué par une oléfine terminale, rendant ainsi le produit final très facile à fonctionnaliser.



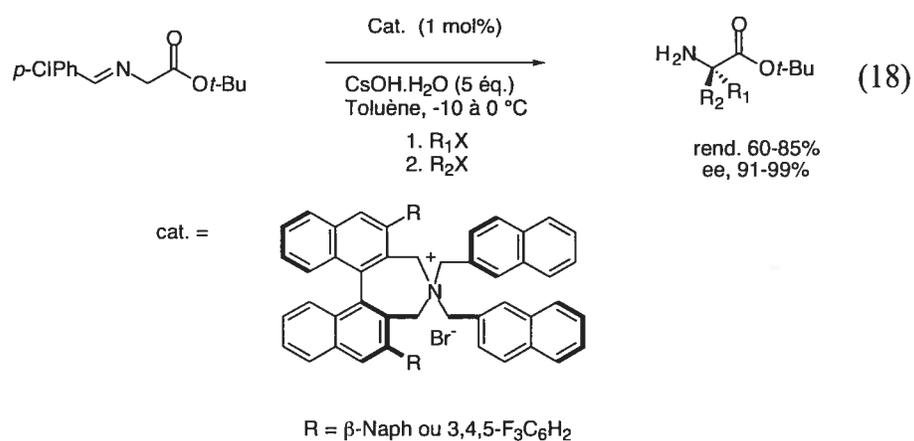
Avec l'apparition de la catalyse par transfert de phase⁴², d'autres catalyseurs ont aussi été étudiés pour effectuer la synthèse d'acides aminés. Les premiers travaux en la matière ont été effectués par le groupe d'O'Donnell⁴³. Par la suite, certaines améliorations ont été rapportées par les groupes de Corey⁴⁴ (équation 16) et Lygo⁴⁵ (équation 17). L'avantage de ces méthodes par rapport à l'utilisation des auxiliaires chiraux est que la source chirale n'est utilisée qu'en quantité catalytique.



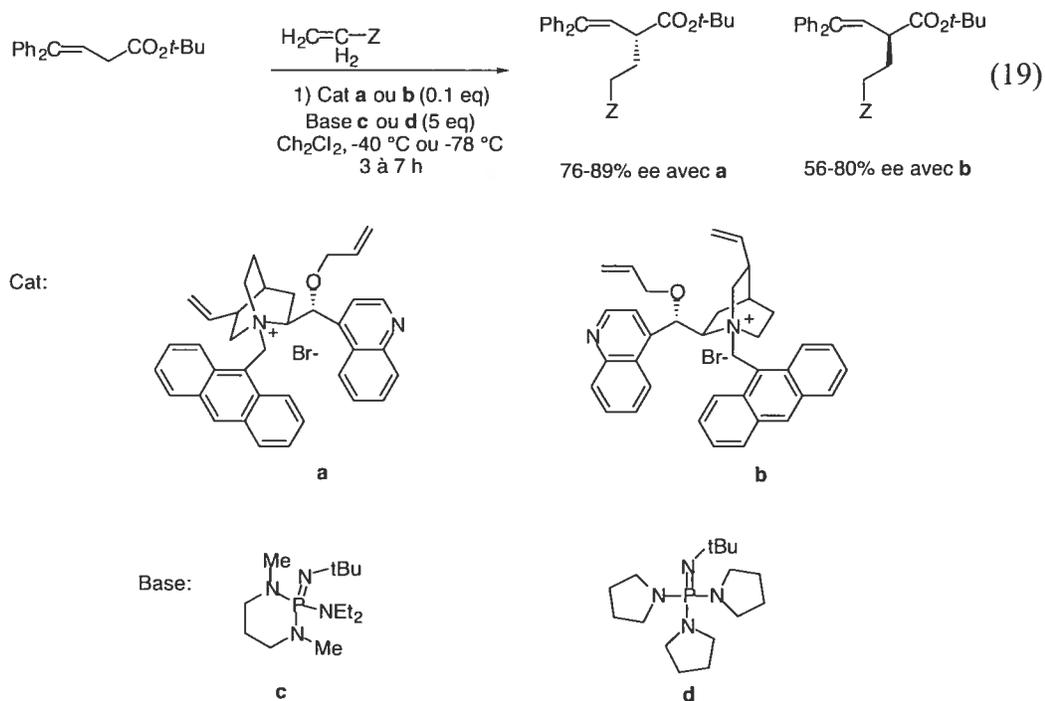
L'utilisation de dérivés de la cinchonidine est la clef de la réussite de ces méthodologies. En effet, ces sources chirales, utilisés en quantité catalytique, sont peu dispendieuses et très efficaces.



Maruoka⁴⁶ a aussi développé une méthode utilisant des conditions de catalyse en transfert de phase (Équation 18).



Sa m\u00e9thode donne aussi d'excellents rendements avec une source chirale utilis\u00e9e en quantit\u00e9 catalytique d\u00e9riv\u00e9e des compos\u00e9s binaphtyles. Finalement, la plus r\u00e9cente application dans ce domaine a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9 par le groupe d'O'Donnell⁴⁷ (voir \u00e9quation 19).



La principale amélioration dans ce cas est l'utilisation des bases azaphosphorées organique, non-ionique qui n'interagissent pas avec les halogénures d'alkyles. Cette méthode est très efficace pour la synthèse d'acides aminés non-naturels.

1.3. Réactions cibles des travaux de la présente recherche

Parmi les réactions permettant la synthèse d'amines, on retrouve les réarrangements de dérivés d'acides carboxyliques conduisant à la formation d'isocyanates, tels que les réarrangements de Hoffman, Lossen, Schmidt et Curtius.⁴⁸ La perte d'azote à partir d'un azidure constitue la force motrice de ces deux derniers (voir schéma 1).

Le réarrangement de Curtius, rapporté pour la première fois en 1890⁴⁹, est l'un des plus connus et des plus utilisés pour la synthèse d'amines. Ainsi, une recherche bibliographique permet d'établir qu'entre 1967 et 2003, on retrouve plus de 600 articles dans lesquels le réarrangement de Curtius est utilisé pour la synthèse de différents composés organiques.

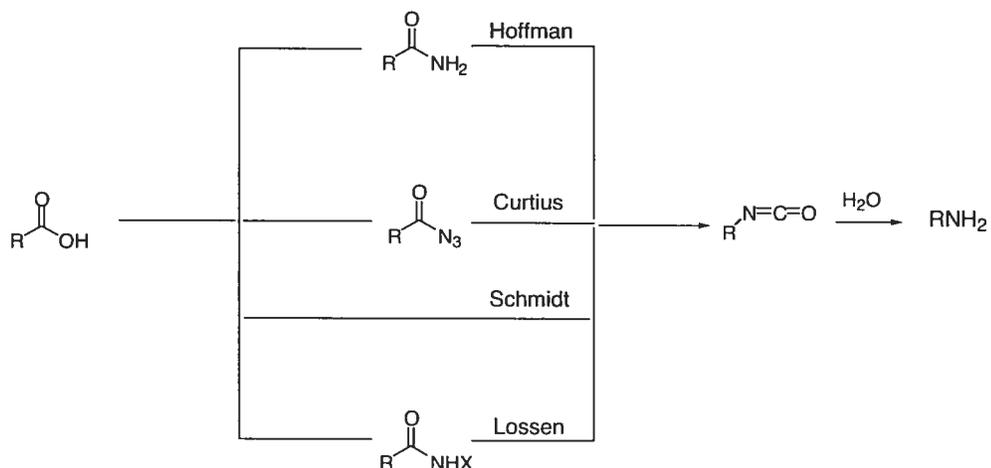


Schéma 1. Illustration des différents types de réarrangements

La réaction de Curtius implique un réarrangement thermique ou photochimique d'un azidure d'acyle. Bien que les deux types de conditions donnent des résultats similaires, généralement la méthode thermique est préférée à la méthode photochimique.

1.4. Mécanisme et stéréosélectivité

Le réarrangement de Curtius consiste généralement en une migration nucléophile d'un carbone sur un atome d'azote déficient en électron d'un azidure d'acyle, conduisant ainsi à la formation d'un isocyanate par la libération d'azote gazeux (voir schéma 2).

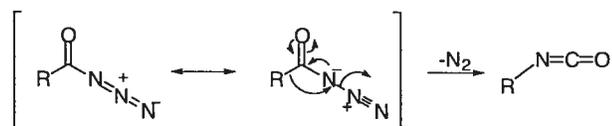


Schéma 2. Mécanisme généralement accepté du réarrangement de Curtius

Les études mécanistiques portant sur cette réaction aboutissent à plusieurs conclusions¹⁷. Premièrement, il s'agit d'un réarrangement concerté et intramoléculaire de premier ordre. Deuxièmement, la configuration stéréochimique de l'atome de carbone qui migre est maintenue. Finalement, aucun intermédiaire carbocation libre ou radical n'est formé durant cette réaction.

Le réarrangement de Curtius, par le fait qu'il procède avec rétention complète de configuration, peut être utilisé pour déterminer la configuration absolue d'un composé. C'est le cas des deux composés binaphtyles illustrés au schéma 3⁵⁰.

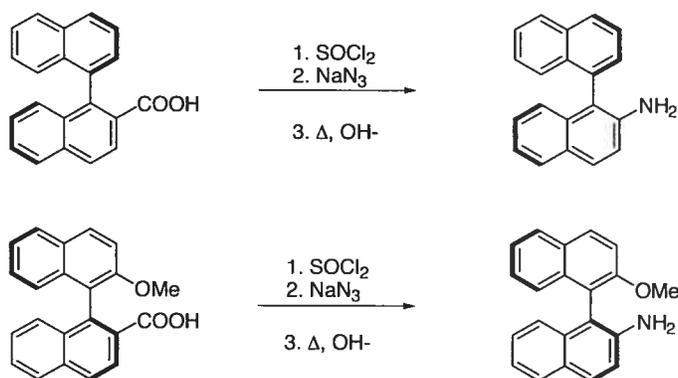


Schéma 3. Détermination de la configuration de composés binaphtyles.

1.5. Modifications au réarrangement de Curtius

Plusieurs variantes à la synthèse des azidures d'acyle nécessaires au réarrangement de Curtius ont été rapportées. Elles seront exposées au chapitre suivant. Les azidures d'acyle ne sont pas toujours isolés directement mais plutôt générés *in-situ* puisqu'ils sont souvent instables et même explosifs⁵¹ lorsque chauffés.

En 1972, Yamada et co-auteurs ont rapporté l'utilisation du diphényle phosphorazidate (DPPA), qui permet d'effectuer directement le réarrangement de Curtius à partir d'un acide, sans isoler l'azidure d'acide. L'addition d'un alcool, généralement le *t*-butanol sur l'isocyanate permet d'obtenir le carbamate correspondant.(voir schéma 4).

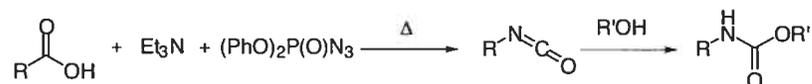
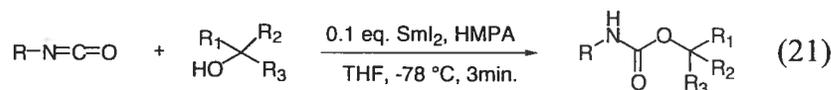
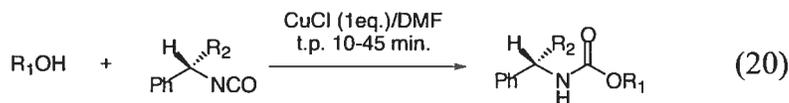


Schéma 4. Utilisation du DPPA

Cette méthodologie a été grandement utilisée au cours des dernières années et permet généralement d'obtenir de bons rendements. Toutefois, cette méthode nécessite une température élevée et généralement les temps de réaction sont très longs, se prolongeant jusqu'à plusieurs jours dans certains cas.

L'utilisation de complexes organometalliques ou de sels inorganiques pourrait éventuellement permettre de réduire les temps de réactions et d'effectuer la réaction à température ambiante. Ainsi, certains chercheurs ont noté que le chlorure de cuivre⁵² (équation 20) ou l'iodure de samarium⁵³ (équation 21), accélèrent l'addition de l'alcool au groupement isocyanate. Dans le cas du samarium, la réaction serait, semble-t-il activé par la formation d'un complexe alcoxy samarium via la coordination de l'alcool tertiaire avec le SmI_2 .



Toutefois, aucune étude sur l'utilisation de catalyseurs pour promouvoir le réarrangement de Curtius n'a été rapportée et c'est de ce sujet dont il sera question dans ce mémoire.

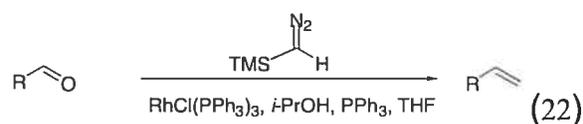
L'explication du déroulement de la recherche effectuée sera comme suit : en premier lieu, l'établissement de la méthode qui sera employé à la synthèse des produits de départ, soit les azidures d'acyles, sera détaillée. Ensuite, un chapitre entier sera consacré à l'optimisation des paramètres de la nouvelle réaction qui est ici développé, évidemment il s'en suit d'un chapitre portant sur l'étendue de la nouvelle réaction. Finalement, au chapitre 4, une brève introduction sur les études mécanistiques préliminaires qui ont été effectuées sera exposée.

Chapitre 2 : Résultats de la recherche

2.1. Synthèse des substrats de départ : les azidures d'acyles

2.1.1. Objectifs et précédents

Des études mécanistiques réalisées par notre groupe de recherche portant sur une nouvelle réaction d'oléfination catalysée par le rhodium⁵⁴ (voir équation 22) ont suggéré que des métaux de transition pourraient catalyser diverses réactions impliquant des composés diazo et ce sans passer par un intermédiaire de type carbène.



Ainsi, contrairement à ce qui a été publié précédemment dans la littérature⁵⁵, (voir schéma 5) il y aurait une activation du triméthylsilyldiazométhane par le rhodium via une complexation par l'azote. Après protonation, l'étape suivante est l'attaque nucléophile de la triphénylphosphine, suivie par la désilylation du sel de phosphonium pour donner le méthylènetriphénylphosphorane, un réactif d'oléfination bien connu.

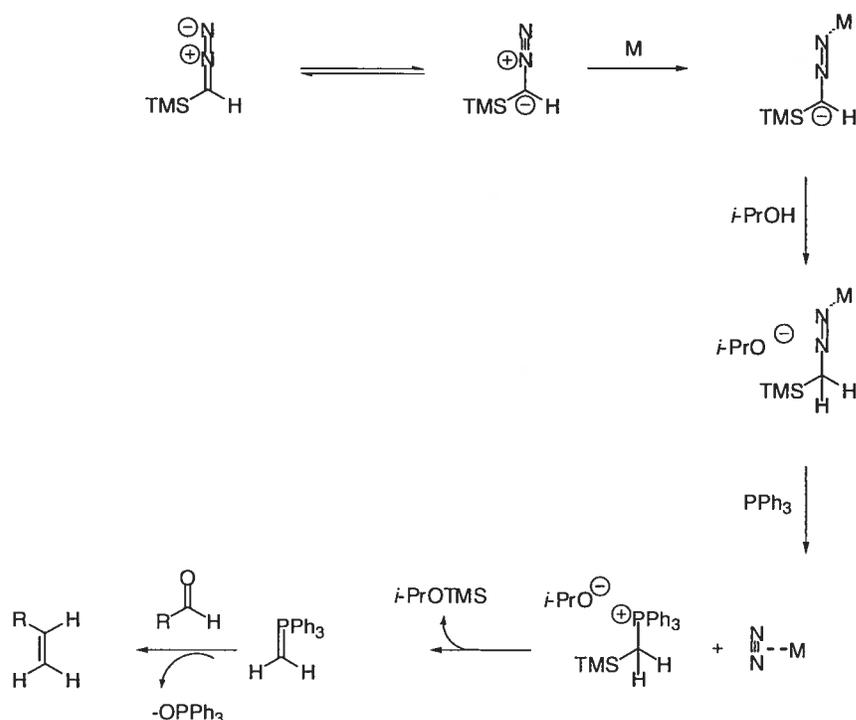


Schéma 5: Mécanisme proposé pour l'oléfination catalysé par le rhodium

Des études infrarouges en milieu réactionnel ainsi que plusieurs études RMN ont permis de confirmer l'absence d'une espèce carbène dans le milieu réactionnel. De plus, les études RMN ont permis l'observation de la formation d'un complexe η^1 ou η^2 entre le diazo et le métal. La présence de méthylènetriphénylphosphorane sous les conditions de la réaction catalysée par le rhodium a aussi été observée, toujours par RMN (^1H , ^{13}C , ^{31}P). Finalement, ces observations ont mené le groupe à s'intéresser à d'autres types de réactions impliquant une perte d'azote, afin d'évaluer la possibilité de les catalyser à l'aide d'un métal de transition.

L'objectif du projet de recherche présenté dans ce mémoire est donc de développer une version catalytique du réarrangement de Curtius, une réaction qui implique la libération d'azote gazeux à partir de l'azidure d'acyle, comme force motrice. Suite au développement de la méthodologie, la possibilité de synthétiser des acides aminés chirales à l'aide d'une résolution cinétique dynamique sera étudiée. Étant donné qu'aucune méthode n'existe pour synthétiser des acides aminés à partir de composés 1,3 dicarboxyles et passant par le réarrangement de Curtius, le développement d'une telle méthode pourrait être très prometteur.

Afin d'atteindre les objectifs fixés, nous devons dans un premier temps préparer les substrats de départ nécessaires à notre étude, c'est-à-dire les azidures d'acyle. Or, il existe une variété de méthodes pour préparer de tels substrats qui ont toutes leurs avantages et leurs inconvénients.

2.1.2. Produit de départ : Hydrazine⁵⁶

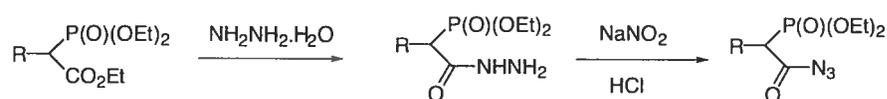


Schéma 6. Formation d'hydrazines

Ainsi, les azidures d'acyles ont d'abord été préparés à partir des hydrazines en présence d'acide nitrique généré à partir de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique. Différentes conditions de réactions ont été rapportées, dans lesquelles on a varié la méthode d'isolation, le solvant, le pH ou bien l'ordre d'addition des réactifs. Il est possible d'obtenir les composés diazanes de départ par réaction de l'hydrazine avec un ester. Cette première étape se fait généralement à température ambiante et est légèrement exothermique. Dans certains cas, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour obtenir le produit désiré. Un chauffage excessif de ce type de composés peut entraîner une décarboxylation de la partie acide et peut donc, sur une grande quantité, devenir explosif⁵⁷. Le remplacement de la partie acide par un groupement phosphonate (voir schéma 6) élimine quelque peu ce problème. Généralement, la purification des hydrazines s'effectue par recristallisation et donne d'excellents rendements.

On peut également préparer les hydrazines à partir des amines, des anhydrides et des chlorures d'acides. Cependant, dans le cas de ces deux derniers substrats, il est préférable d'effectuer directement la synthèse des azidures d'acyle en utilisant l'azidure de sodium, tel que nous le verrons plus loin dans ce chapitre. Bien que cette méthode fût largement utilisée avant l'apparition de méthodologie plus douce, elle est de moins en moins populaire, due aux conditions assez drastiques.

2.1.3. Produit de départ : Chlorures d'acides

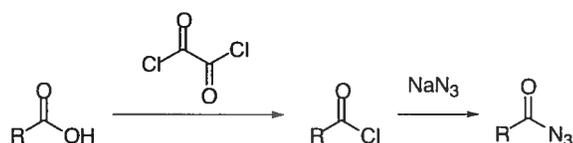
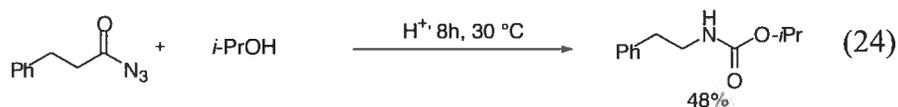
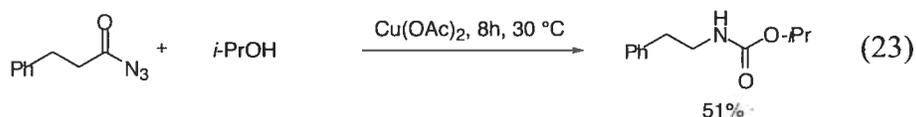


Schéma 7. Formation de chlorures d'acides

Le chlorure d'acide est synthétisé à partir de l'acide carboxylique en présence de chlorure d'oxalyle (voir schéma 7). Cette procédure générale est efficace pour une grande variété de substrats⁵⁸. Le chlorure d'acide ainsi synthétisé est ensuite placé en solution organique, et une solution aqueuse de l'azidure de sodium est ajoutée. Dans certains cas où le chlorure d'acide est insoluble dans l'eau, un catalyseur de transfert de phase, tel le bromure de tétrabutyle ammonium, est ajouté au milieu réactionnel. L'emploi de ce catalyseur comporte plusieurs avantages. Tout d'abord, il minimise la possibilité que le chlorure d'acide soit hydrolysé. Ensuite, la phase aqueuse étant facilement séparable du dichlorométhane, il est facile de disposer des excès d'azidure de sodium non utilisé, ce qui rend l'isolation de l'azidure beaucoup plus facile.

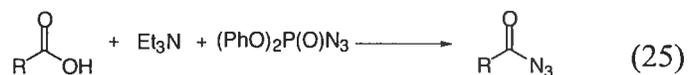
Deux inconvénients majeurs à l'utilisation des chlorures d'acides comme précurseurs d'azidures d'acyles sont cependant observés. Premièrement, les chlorures d'acides sont instables et se dégradent

rapidement. Ils ne peuvent donc pas être conservés sur de longues périodes et la purification de ces composés est difficile. Deuxièmement, les traces d'acides, formées par l'hydrolyse du chlorure ou suite à une réaction incomplète influencent la vitesse de la réaction. Une expérience contrôle a été effectuée pour démontrer l'effet de l'acide sur la réaction⁵⁹ (Équation 23 et 24). Les résultats démontrent que des traces d'acide dans le milieu réactionnel accélère la réaction et donne des rendements similaires à ceux obtenus avec la réaction catalysée par le cuivre. Pour être certains de la reproductibilité des résultats, il faut s'assurer que le substrat de départ ne contient aucune impureté susceptible d'influencer le cours de la réaction étudiée. Comme il n'est pas possible de mesurer la quantité d'acide présente dans le substrat ou de l'éliminer complètement, une autre méthode a été envisagée.



2.1.4. Autres sources d'ion azidure

Il est possible de retrouver diverses sources d'ion azidure dans la littérature. Notons le réactif DPPA, mentionné plus haut, qui est principalement utilisé dans le cas des réactions de Curtius en un seul pot (voir schéma 4, dans l'introduction)⁶⁰, et qui peut aussi servir de source d'ion azidure (Équation 25). Le problème relié à ce réactif est la purification. Dans certains cas, l'azidure d'acyle réarrange facilement en isocyanate. Il est donc impossible de chauffer, pour distiller par exemple, puisqu'il y aurait réarrangement instantané. De plus, les azidures d'acyle se transforment en isocyanate lors de la séparation par chromatographie sur colonne. Le produit obtenu par cette méthode n'étant pas suffisamment « propre », une autre méthode doit être envisagée.



Une autre source d'ion azidure est l'azidure de triméthylsilyle⁶¹. Premier inconvénient, la synthèse de ce réactif est considérée comme dangereuse en plus d'être particulièrement longue (environ quatre jours). Les essais de synthèse d'azidures d'acyles avec ce réactif ont été infructueux. Dans la plupart des cas, le produit de départ était soit récupéré tel quel, soit décomposé.

2.1.5. Produit de départ : Anhydrides mixtes

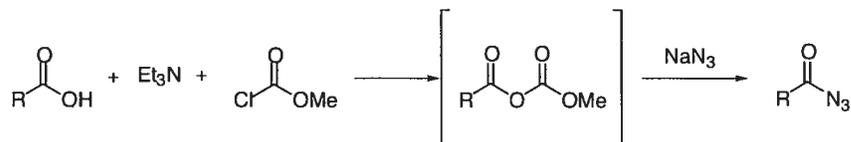
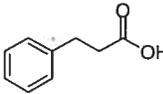
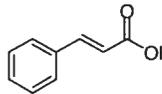
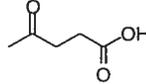
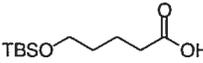
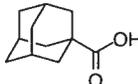
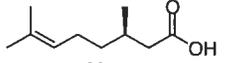
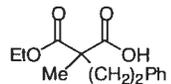
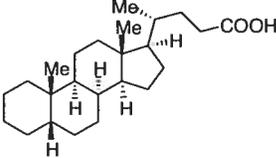
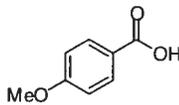


Schéma 8. Utilisation des anhydrides mixtes

La synthèse des anhydrides mixtes⁶² (voir schéma 8) à partir de l'acide carboxylique du produit désiré et du chloroformate de méthyle s'est avérée très efficace. Le fait de rendre le carbonyle beaucoup plus électrophile rend l'attaque de l'ion azidure plus efficace, même sur des substrats très encombrés comme les dérivés de l'adamantyle. La formation de ce premier intermédiaire s'effectue de façon générale en moins d'une heure (voir tableau IV) à 0 °C. La formation de l'azidure d'acyle s'effectue en seul pot, dans le même milieu réactionnel, ce qui en simplifie beaucoup la synthèse. Une solution aqueuse d'azidure de sodium est simplement ajoutée au milieu réactionnel. Dans tous les cas où cette méthode a été utilisée, l'azidure isolé par extraction avec le dichlorométhane est suffisamment propre pour être utilisé, sans autre forme de purification.

Tableau IV. Temps de réaction pour la transformation de divers acides en azidures d'acyles utilisant les anhydrides mixtes

	Temps de réaction			Temps de réaction	
	Anhydride mixte	Azidure d'acyle		Anhydride mixte	Azidure d'acyle
	0.5 h	1 h		1 h	12 h
	1 h	3 h		1 h	4 h
	1 h	4 h		1 h	3 h
	1 h	24 h		1 h	12 h
	1 h	4 h			

Cette méthode s'est révélée être la plus efficace pour la majorité des substrats synthétisés. Elle n'a toutefois pas été utilisée dans le cas des dérivées de malonates, comme nous le verrons plus loin. Certains substrats semblent demeurer inertes dans ces conditions. C'est-à-dire que l'anhydride mixte se forme, mais le carbonyle n'est pas suffisamment électrophile pour que l'addition de l'ion azidure soit possible. Il faut donc trouver d'autres méthodes d'activation plus efficaces. L'utilisation de différents chloroformates a été envisagé (voir figure 6), mais les résultats ont été non concluants compte tenu que seul des produits de dégradations et du produit de départ ont été récupérés.

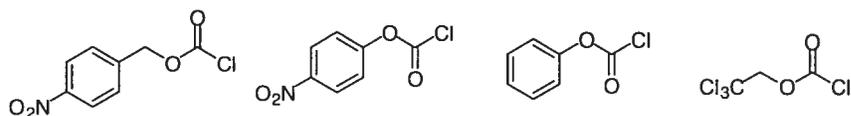


Figure 6. Utilisation de différents chloroformates activés

2.1.6. Utilisation du triphosgène

Toujours dans la gamme des carbonyles activés, une autre méthode existante est l'utilisation du triphosgène comme réactif activant (voir schéma 9)⁶³.

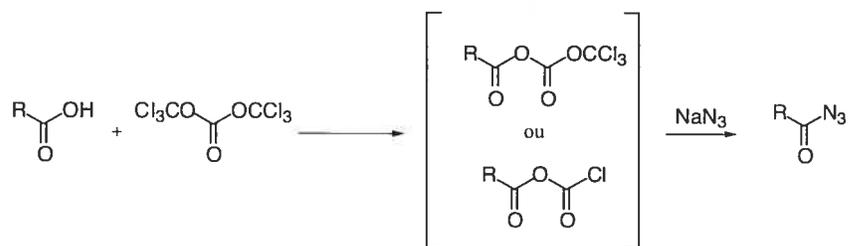
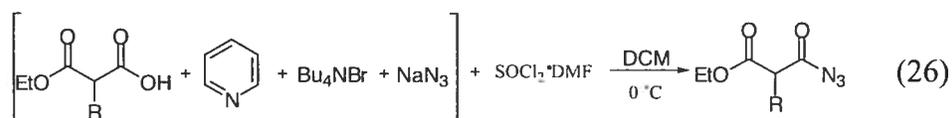


Schéma 9. Utilisation du triphosgène

La procédure est la même que celle décrite pour les anhydrides mixtes, soit qu'elle s'effectue aussi en un seul pot, mais elle n'a conduit qu'à des produits de décomposition. Il semblerait que, dans ce cas, le carbonyle soit trop activé.

2.1.7. Utilisation de SOCl_2 -DMF

Finalement, la dernière méthode d'activation à avoir été utilisée est celle développée par le groupe de Palomo⁶⁴, dans le début des années 80 (Équation 26).



Encore une fois, l'addition de l'ion azidure se fait directement dans le milieu réactionnel, suite à la formation de l'intermédiaire **1** (Schéma 10).

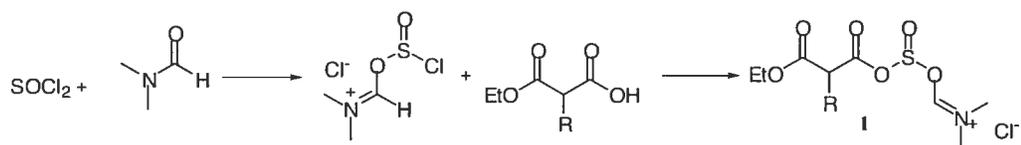


Schéma 10. Mécanisme proposé de fonctionnement du complexe SOCl_2 -DMF

Cette méthode a été utilisée pour les substrats dérivés des malonates (aussi nommé composé 1,3 dicarboxyles) et les substrats non réactifs à la méthode utilisant les anhydrides mixtes (voir figure 7). Elle est particulièrement efficace puisque aucune trace de l'acide de départ n'est

retrouvé à la fin du réarrangement de Curtius. Aucun rendement isolé n'a cependant été fait sur cette méthode.

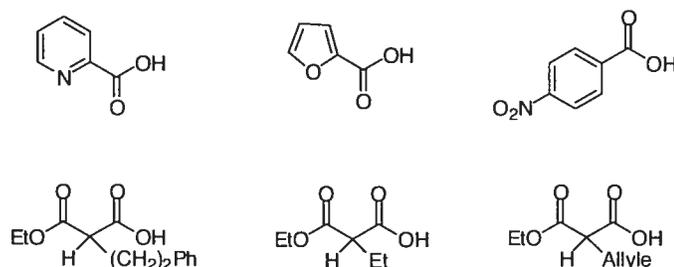


Figure 7. Substrat nécessitant l'utilisation du complexe $\text{SOCl}_2\text{-DMF}$

2.1.8. Réarrangement et caractérisation des azidures d'acyle

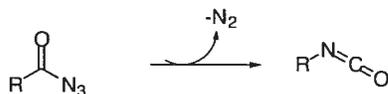


Schéma 11. Dégradation de l'azidure d'acyle

Il n'y a pas de temps ou de température de réarrangement qui soit général pour la dégradation des azidures d'acyles (voir schéma 11). La température peut varier entre 20 °C et 150 °C, et le temps de réaction de quelques heures à quelques jours, selon la température et le type de substrat. Évidemment, plus la température est élevée, plus le réarrangement s'effectuera dans un temps court. Sur de grandes quantités, le réarrangement peut être exothermique, voir même explosif si le milieu réactionnel est

chauffé de façon inadéquate. Il est très important d'avoir un contrôle en tout temps sur ce type de réactif. Il est à noter que la vitesse du réarrangement est indépendante du solvant choisi.

Les azidures d'acyle ont la particularité de se transformer rapidement ce qui complique l'isolation et la caractérisation de ces composés. La méthode la plus efficace existante pour déterminer la présence d'un azidure d'acyle ou d'un isocyanate est la spectroscopie infrarouge. En effet, une bande caractéristique vers 2130 cm^{-1} pour les azidures et une autre à 2250 cm^{-1} pour les isocyanates sert de point de référence. Évidemment, la spectroscopie RMN reste un outil indispensable, et les deux intermédiaires peuvent être différenciés grâce au spectre RMN ^{13}C . Il est possible de différencier le carbone représentant le carbonyle d'un azidure d'acyle, qui se situe vers les 165-170 ppm alors que celui des dérivés carbamates se situe vers 150-160 ppm. Cependant, il est beaucoup plus simple d'utiliser l'infrarouge pour ce type de composé.

2.1.9. Conclusion

Suite aux différents essais effectués, la méthode utilisant les anhydrides mixtes sera celle choisie pour synthétiser les azidures d'acyles, cette dernière étant efficace et suffisamment propre pour la majorité des substrats. Dans le cas des substrats 1,3 dicarboxyles ou des substrats non

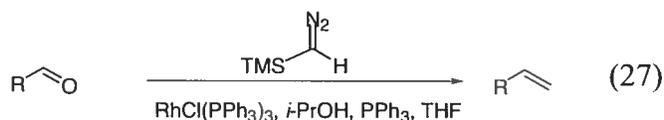
réactifs à cette méthode, la méthode utilisant le complexe $\text{SOCl}_2\cdot\text{DMF}$ sera alors utilisée. Dans tous les cas, l'identification de l'azidure d'acyle se fera par spectroscopie infrarouge. Le chapitre suivant portera donc sur l'application de ces méthodologies de synthèse d'azidures d'acyles dans le but de développer la réaction de Curtius catalysée par le cuivre.

2.2. Optimisation de la réaction

Tout développement de nouvelles méthodologies implique nécessairement l'optimisation de certains paramètres réactionnels. Tout d'abord, le choix du catalyseur sera étudié. Pour ce faire, différents catalyseurs de cuivre et de rhodium ont été sélectionnés. Ces deux métaux en particulier ont été choisis puisque leur affinité pour l'azote a été démontrée par différents précédents dans la littérature qui seront illustrées dans ce chapitre^{58,59}. Des essais sur des métaux de transitions du début de la série des alcalins et alcalino-terreux ont aussi été effectués. Ensuite, la concentration optimale du catalyseur choisi sera évaluée ainsi que le solvant de la réaction puisque ce dernier peut jouer un rôle primordial dans l'efficacité de certains métaux⁶⁵. Finalement, l'ordre d'addition des réactifs sera étudié.

2.2.1. Essai de différents catalyseurs

Deux métaux différents ont tout d'abord été ciblés : le rhodium et le cuivre. Le premier a été sélectionné principalement à cause de son affinité pour l'azote, récemment exploité dans notre groupe de recherche tel que mentionné plus haut (Équation 27). En effet, l'absence de réaction avec un carbène synthétisé de manière indépendante et soumis aux conditions de réactions développées indique que le mécanisme de la réaction est différent de ce qui est généralement proposé dans la littérature⁶⁶.



Une étude mécanistique de la réaction d'oléfination par infrarouge et RMN n'a démontré en aucun cas la présence d'intermédiaire carbène, mais une complexation possible entre le métal et l'azote du composé diazo. Cette observation permet de supposer que l'affinité du rhodium pour l'azote permet le bon fonctionnement de cette réaction.

Les précédents de la littérature où le cuivre est utilisé pour la synthèse de composés azotés nous a incités à explorer l'efficacité des catalyseurs à base de cuivre. Par exemple, les aziridinations développés par le groupe du professeur D. A. Evans⁶⁷ où il est clairement démontré que le

Cu(OTf) a un rôle important à jouer dans le fonctionnement de la réaction et par le fait même, une très grande affinité pour l'azote.

Le groupe de Andersson travaillant sur l'étude mécanistique de cette même réaction a aussi publié récemment un article démontrant l'activité du cuivre⁶⁸ (voir schéma 12).

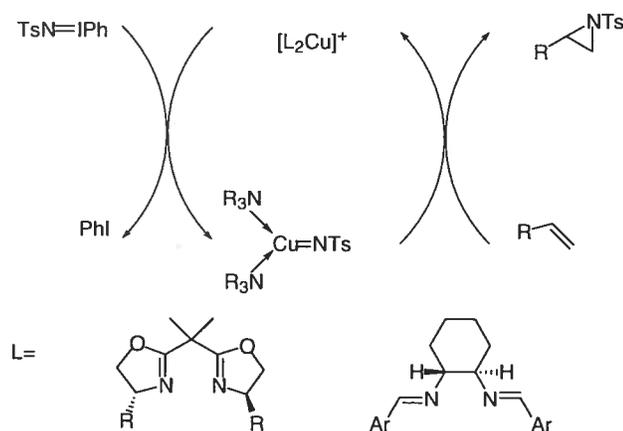


Schéma 12. Aziridination de Evans

Pour débiter, un substrat modèle a été choisi, soit le dérivé azidure de l'acide hydrocinnamique (voir figure 8). Ce dernier a été sélectionné pour deux raisons : la première est que l'acide est disponible commercialement et non dispendieux, et la seconde est que l'azidure est simple à synthétiser. C'est sur ce substrat que chacun des métaux a été essayés et que les conditions de la réaction ont été optimisées.

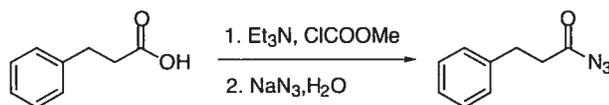
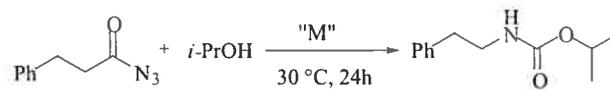


Figure 8. Dérivé azidure de l'acide hydrocinnamique

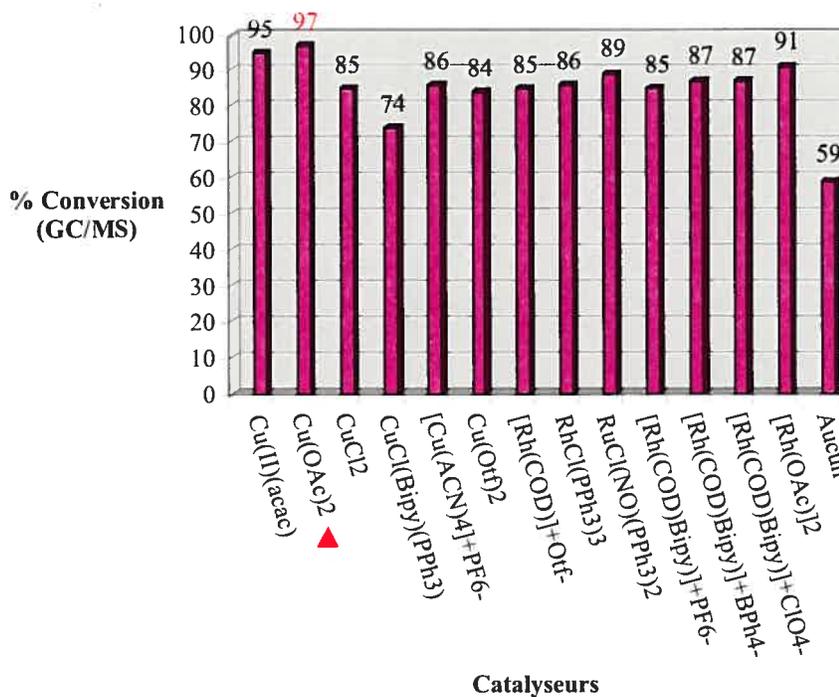
Le choix de l'isopropanol comme alcool modèle est basé sur la réactivité et la facilité d'isolation. Compte tenu de l'encombrement stérique, l'isopropanol est plus réactif que l'alcool *tert*-butylique et facilite le suivi du progrès de la formation de produit. L'alcool benzylique n'a pas été considéré à cause de son point d'ébullition très élevé, ce qui rend la purification des produits plus difficile. Cependant, toutes les réactions ont été effectuées dans le but éventuel d'utiliser l'alcool *tert*-butylique pour former des carbamates de type N-BOC. C'est pourquoi les essais subséquents ont été effectués dans l'alcool *tert*-butylique et non dans l'isopropanol suite à l'optimisation des conditions de réactions.

Le choix de la température de la réaction a été effectué en fonction du point de fusion de l'alcool *tert*-butylique qui est solide à température ambiante. Pour faciliter la réaction et avoir un milieu réactionnel homogène, les réactions d'optimisation ont été effectuées à 30 °C.



Graphique 1. Optimisation du catalyseur dans i-PrOH

après 12h



Tel qu'illustré sur le graphique 1 (voir schéma des catalyseurs en annexe II), une première analyse des conversions par GC/MS⁶⁹ pour les catalyseurs étudiés indique que la majorité donnent des résultats similaires. Toutefois, lorsque les produits de réactions sont purifiés par

chromatographie (tableau V), il apparaît que les résultats observés par GC/MS sont non concluants. Ils permettent malgré tout d'effectuer un suivi sommaire de la transformation du produit de départ. Il est à noter qu'à partir de ce point, les réactions sont effectuées dans l'alcool *tert*-butylique dans le but d'obtenir des amines *N*-BOC.

Tableau V. Rendements isolés du réarrangement de Curtius avec certains catalyseurs dans *t*-BuOH, 24h, 30 °C

Catalyseur (5 mol%)	Rendement isolé
Cu(OAc) ₂	67%
CuCl ₂	49%
Cu(II)OTf	47%
[Rh(COD)Cl] ₂	11%
[Rh(COD) ₂] ⁺ OTf	11%
Aucun	19%

En effet, selon ces résultats, on peut conclure qu'il est possible de catalyser le réarrangement de Curtius par un métal de transition à basse température et que le catalyseur de choix pour ce faire est l'acétate de cuivre(II). Il n'est toutefois pas possible à ce moment de différencier laquelle des deux étapes, soit le réarrangement ou de l'addition de l'alcool, est catalysée par le métal. En ce qui concerne les résultats isolés avec les catalyseurs de rhodium, le pourcentage en masse récupéré après purification correspond à la masse du produit de départ. Les produits récupérés sont

essentiellement des produits de décompositions, qui n'ont pu être détecté par le GC/MS, probablement à cause de leur très grande polarité.

Suite à ces essais, une autre classe de catalyseurs a été mise à l'essai (voir tableau VI).

Tableau VI. Optimisation du catalyseur: essaie de sels inorganiques *t*-

BuOH, 24h, 30 °C

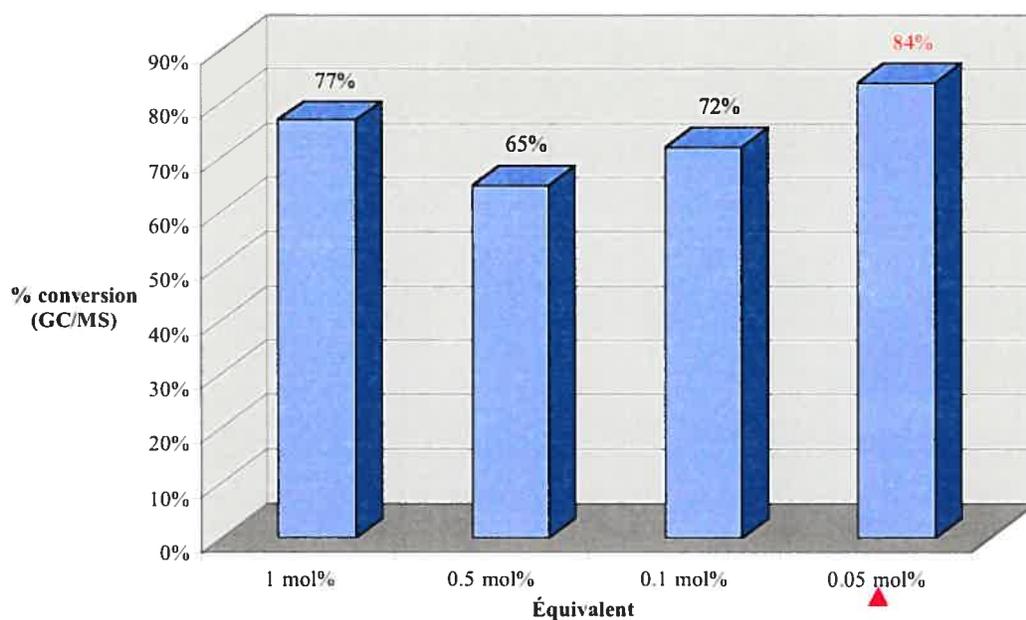
"M"	% conversion par GC/MS
Aucun	19%
Mg(OAc) ₂	22%
MgBr	2%
Mg(ClO ₄) ₂	12%
Mn(OAc) ₂	16%
Mn(ClO ₄) ₂	25%
LiBr	7%
LiClO ₄	10%
LiOAc	25%
FeClO ₄	10%

Ce sont les sels inorganiques à base des métaux alcalins et alcalinaux-terreux. Aucun résultat concluant n'a été observé sinon que la réactivité de ces sels est limitée et ne donne aucun résultat supérieur à ce qui a été trouvé. Seul du produit de départ étant présent dans les spectres de chromatographie en phase gazeuse.

2.2.2. Optimisation de la concentration

La seconde étape dans l'optimisation de la méthode, est l'optimisation de la concentration du catalyseur (voir graphique 2).

Graphique 2. Nombre d'équivalent optimale de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ après 24h



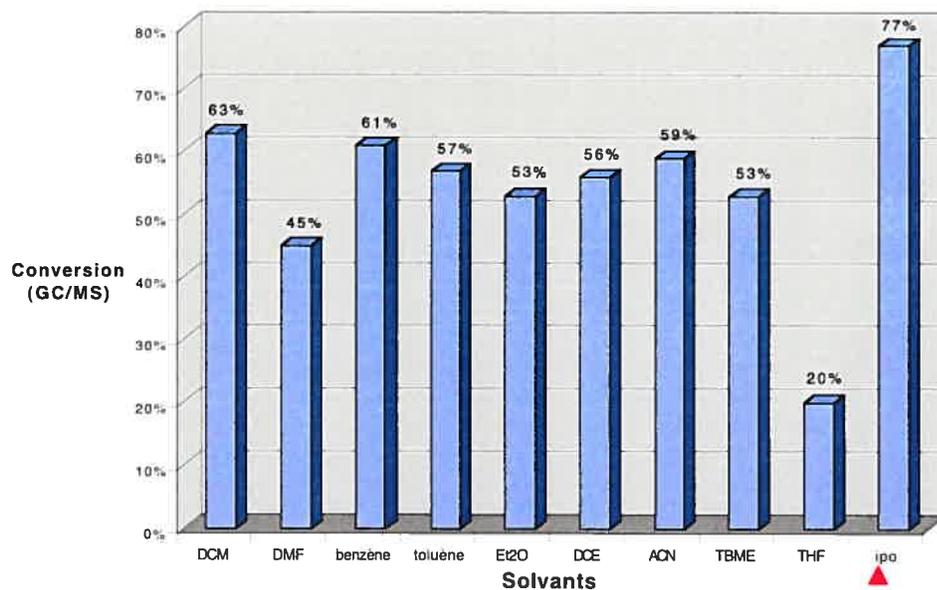
Il est possible de constater qu'une augmentation de la concentration du catalyseur n'apporte aucune amélioration notable sur la conversion d'azidure d'acyle en carbamate. On peut même observer une diminution de l'efficacité de la réaction lors d'une augmentation de la quantité de cuivre

dans le milieu réactionnel. Une concentration catalytique de 5% d'acétate de cuivre(II) apparaît comme optimale pour ces conditions de réactions.

2.2.3. Optimisation du solvant

Une fois le catalyseur choisi et la concentration optimale déterminée, différents solvants pour le réarrangement de Curtius catalysé par l'acétate de cuivre (II) ont été étudiés. (voir graphique 3).

Graphique 3 : Essais de différents solvants avec $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ après 7 h

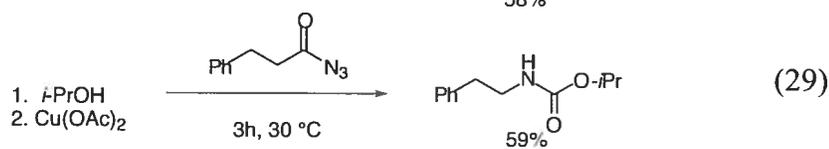
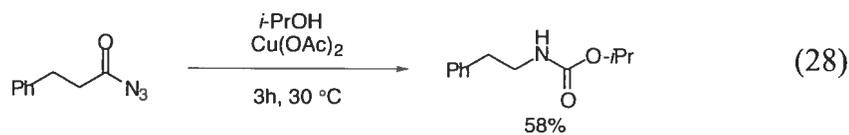


La présence d'un hétéroatome dans le solvant choisi semble affecter la réaction, surtout dans les cas du tétrahydrofurane et du diméthyle formamide, qui la ralentisse considérablement. De manière générale,

l'utilisation d'un solvant autre que l'alcool désiré pour la formation du carbamate a pour effet de ralentir de façon importante la réaction. La dilution dans le milieu réactionnel de la quantité d'alcool disponible affecte de beaucoup la vitesse de la réaction. La réaction peut donc être faite directement dans l'alcool qui est utilisé pour l'addition sur l'isocyanate, dans ce cas-ci, l'isopropanol à 30 °C.

2.2.4. Optimisation de l'ordre d'addition des réactifs

L'ordre dans lequel les réactifs sont ajoutés ne semble pas influencer la vitesse ou l'efficacité de la réaction, comme en témoignent les résultats présentés aux équations 28 et 29.



2.2.5. Conclusion

En résumé, une nouvelle méthodologie pour effectuer le réarrangement de Curtius a été développée. Il a été démontré qu'il est

possible de synthétiser des composés carbamates par le réarrangement de Curtius sans source de chaleur mais utilisant plutôt l'acétate de cuivre(II) comme catalyseur de réaction. Les conditions optimales de la réaction ont été déterminées comme suit : l'alcool du carbamate désiré sert de solvant de réaction, à une température de 30 °C. Une concentration optimale de 5 mol% de catalyseur a été déterminé comme étant optimale et il a été démontré que l'ordre d'addition des réactifs n'a ici aucune importance. Le chapitre suivant rapportera l'étendue de cette réaction nouvellement développée.

Toutefois, cette optimisation a été effectuée utilisant la méthode dite « une variable à la fois ». Dans ce cas-ci, il faut assumer que les variables sont totalement indépendantes les unes des autres, ce qui est rarement le cas en synthèse organique. Et bien que cette dernière ai l'avantage d'être simple et rapide, elle ne peut garantir que les conditions optimales trouvées soit les meilleurs. D'autres méthodes beaucoup plus performantes ont récemment fait leur apparition, à savoir les méthodes de design factoriel, où de multiples facteurs sont variés simultanément en se basant sur des algorithmes et où les interactions entre les variables peuvent être identifiées. Ce sujet dépasse les limites de ce mémoire et pour une description compréhensive du sujet, se référer à l'excellent ouvrage de Rolf Carlson⁷⁰.

2.3. Étendue de la réaction

2.3.1. Substrats aliphatiques et aromatiques

Suite à l'optimisation des conditions réactionnelles, une variété de substrats ont été testés de façon à déterminer la généralité de la méthode. Trois types de conditions de réactions ont été testés sur chacun des substrats. La première est la méthode développée dans le cadre de ce projet, où l'azidure d'acyle est mis en solution dans l'alcool cible et est ajoutée sur le cuivre. La seconde rapporte les résultats obtenus lors de la réaction de Curtius originale, décrite par le groupe de Shiori, utilisant du diphénylphosphorazidate (DPPA, figure 9) comme source d'azidure et une température élevée pour activer la réaction.

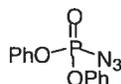
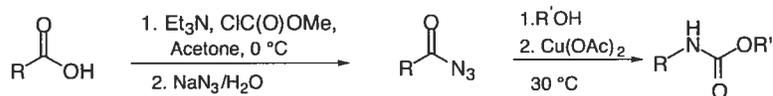


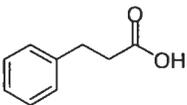
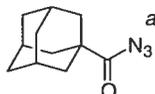
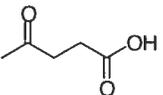
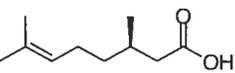
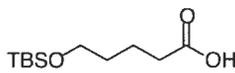
Figure 9: Structure du DPPA

Cette réaction a été reproduite à des fins de comparaison entre la méthode développée et la méthode couramment utilisée. Pour dernière série de données, la réaction a été effectuée dans les mêmes conditions que celles développées pour la méthode catalytique, mais sans l'utilisation du cuivre.

Ce contrôle est effectué dans le but de vérifier l'activité du cuivre dans cette réaction.

Tableau VII. Rendements isolés de substrats aliphatiques



Entrée	Substrats	Alcool	Cu(OAc) ₂ (5 mol%, 30 °C)	DPPA 80 °C	Contrôle 30 °C
1		BnOH	81%, 36h	---	56%, 36h
		<i>t</i> -BuOH	67%, 24h	52%, 24h	11%, 24h
2	 ^a	BnOH	97%, 36h	78%, 36h	37%, 36h
		<i>t</i> -BuOH	99%, 72h	71%, 5d	6%, 72h
3		BnOH	84%, 36h	80%, 48h	53%, 36h
		<i>t</i> -BuOH	96%, 36h	17%, 48h	43%, 36h
4		BnOH	98%, 36h	24%, 48h	55%, 36h
		<i>t</i> -BuOH	80%, 36h	17%, 48h	19%, 36h
5		BnOH	84%, 36h	66%, 48h	53%, 36h
		<i>t</i> -BuOH	71%, 36h	60%, 48h	0%, 24h

^a L'azidure d'acyle de ce substrat est isolable.

Le tableau VII présente les résultats obtenus pour différents substrats aliphatiques. Dans la majorité des cas, la réaction catalysée par le cuivre s'est révélée supérieure à la méthode courante utilisant le DPPA. De plus une comparaison des résultats obtenus pour la réaction de contrôle (sans le cuivre) permet de confirmer l'activité catalytique de l'acétate de cuivre (II).

Pour un substrat encombré comme le dérivé de l'adamantane (entrée 2), le rendement isolé du carbamate est presque quantitatif alors qu'il est difficile d'obtenir des rendements supérieurs à 78 % en utilisant le DPPA, et ce même après plusieurs jours de réaction. La nouvelle méthode semble aussi plus efficace lorsque essayé sur des substrats comme l'acide citronellique (entrée 4) et l'acide lévulinique (entrée 3). Encore une fois, seulement de très faibles rendements ont été observés dans ces deux cas lors de l'essai comparatif avec le DPPA. Outre les rendements supérieurs obtenus, il est intéressant de rappeler que la méthode développée s'effectue à 30 °C, plutôt qu'à 80 °C (et plus) pour la méthode originale. Aussi, les temps de réactions sont souvent plus courts avec l'utilisation du cuivre, soit de 24h à 36h pour la méthode développée, contre 48h pour la méthode utilisant le DPPA. Finalement, il est important de mentionner que la purification est grandement simplifiée par l'élimination de composés phosphorés. En effet, les produits synthétisés par la méthode utilisant le cuivre ne nécessitent qu'une simple filtration comme moyen de purification, au lieu d'une chromatographie « flash » souvent fastidieuse pour éliminer les résidus de phosphore générés par le DPPA.

Le tableau VIII présente les résultats obtenus pour différents substrats aromatiques. En général, bien que les rendements isolés sont meilleurs que pour la réaction de contrôle sans catalyseur (entrée 1, 2, 4, 5),

il apparaît que ce type de substrat est moins réactif que les acides aliphatiques. Le chauffage du milieu réactionnel, comme dans le cas de la méthode employant le DPPA, semble nécessaire pour obtenir des rendements intéressants. En effet, la formation du carbamate s'effectue en générale plutôt bien en suivant la procédure expérimentale utilisant le DPPA.

Tableau VIII. Rendements isolés de substrats aromatiques

Entrée	Substrats	Alcool	Cu(OAc) ₂ (5 mol%, 30 °C)	DPPA 80 °C	Contrôle 30 °C
1		BnOH	31%, 24h ^a	17%, 48h	---
		<i>t</i> -BuOH	33%, 24h ^a	77%, 48h	12%, 24h
2		BnOH	35%, 24h	81%, 48h	---
		<i>t</i> -BuOH	23%, 24h	87%, 48h	19%, 24h
3		BnOH	0%, 36h ^a	---	0%, 36h
		<i>t</i> -BuOH	0%, 36h ^a	---	0%, 36h
4		BnOH	25%, 24h ^a	77%, 48h	---
		<i>t</i> -BuOH	25%, 24h ^a	20%, 48h	0%, 24h
5		BnOH	0%, 24h ^a	63%, 48h	---
		<i>t</i> -BuOH	8%, 24h ^a	99%, 48h	0%, 24h

^a Réaction effectuée à 50 °C

Plusieurs essais d'optimisations ont été effectués sur le dérivé de l'acide cinnamique. Tout d'abord l'effet de la chaleur a été observé (voir schéma 13)

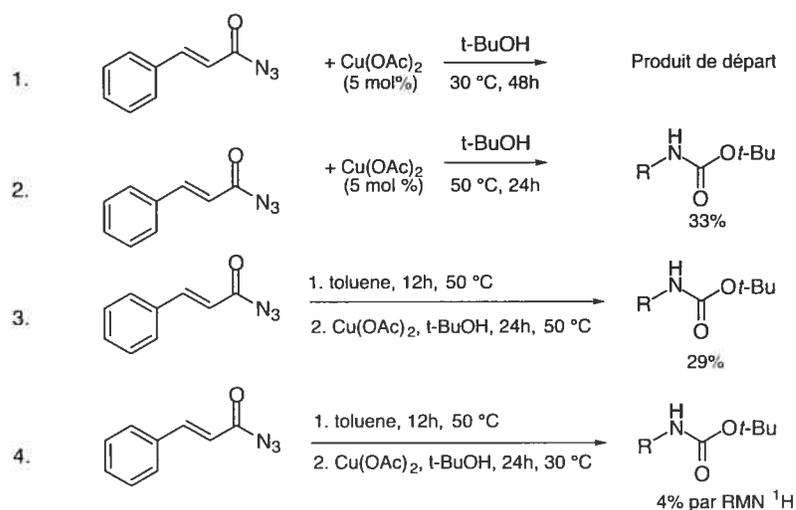


Schéma 13. Optimisation de substrats problématiques

Le meilleur rendement obtenu est lorsque la réaction se fait en un seul pot, à 50 °C (entrée 2). Lorsque la réaction s'effectue dans les conditions normales de réaction, soit à 30 °C, seulement l'azidure d'acyle de départ est récupéré. Les entrées 3 et 4 ont été effectués pour s'assurer que le cuivre n'empêchait pas le réarrangement de l'azidure d'acyle en isocyanate. La réaction s'est effectuée sur deux étapes consécutives, la première étant le réarrangement en tant que tel, sans le cuivre, à 50 °C. Ensuite, l'alcool et le cuivre sont ajoutés à l'isocyanate formé. Comme le rendement ne semble pas s'améliorer, la réaction illustrée à l'entrée 4 a été effectuée pour vérifier si

le fait de chauffer le cuivre avait un impact négatif sur sa réactivité, ce qui n'est visiblement pas le cas ici.

La seconde étape d'optimisation a été le ratio du catalyseur utilisé (voir schéma 14).

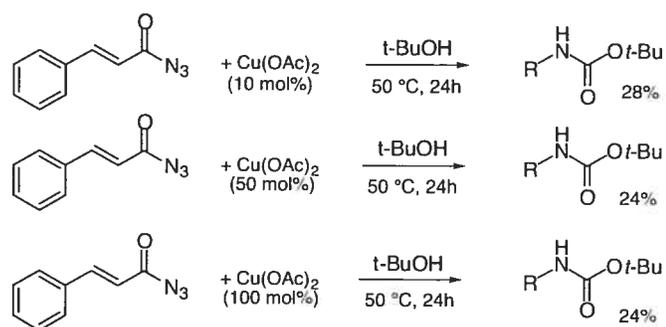
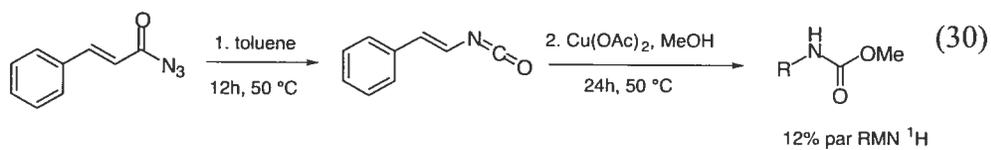


Schéma 14. Optimisation de la concentration de cuivre.

Aucune amélioration du rendement de la réaction n'a été observée, même lors de l'ajout d'une quantité stœchiométrique de catalyseur.

Finalement, un alcool beaucoup plus nucléophile, le méthanol, a été essayé dans la réaction (Équation 30).



Pour éviter la formation de l'ester méthylique, l'isocyanate a été préformé à 50 °C, ensuite le cuivre a été ajouté avec le méthanol et la réaction a été agitée durant 24 heures. Aucune amélioration n'a été observée. Malgré quelques résultats positifs, la méthode développée présente certaines limitations pour les substrats aromatiques, ce qui n'est pas un réel problème puisque de façon générale, ces derniers sont très robustes, même dans des conditions de chauffage excessif.

2.3.2. Synthèse d'acides aminés

Les dérivés des 1,3 dicarbonyles représentent une autre classe intéressante de substrats. En effet, il est facile d'imaginer la synthèse d'acides α -aminés à l'aide d'un réarrangement de Curtius sur une des moitiés de ce type de substrats, donnant ainsi directement accès à un acide aminé protégé par un ester au niveau de l'acide, et par un groupe N-Boc ou Cbz pour la fonction amine (schéma 15).

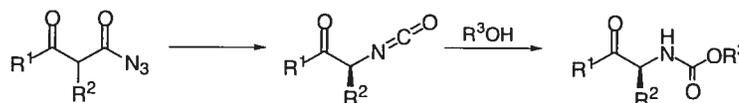


Schéma 15: Synthèse d'acides aminés à partir de composé 1,3 dicarbonyles

Considérant que le proton en position α des deux carbonyles est acide (pK_a de ≈ 13), nous pouvons supposer que la racémisation de ce type de substrats est assez rapide, ce qui permet d'envisager la possibilité d'effectuer une résolution cinétique dynamique (voir schéma 16⁷¹).

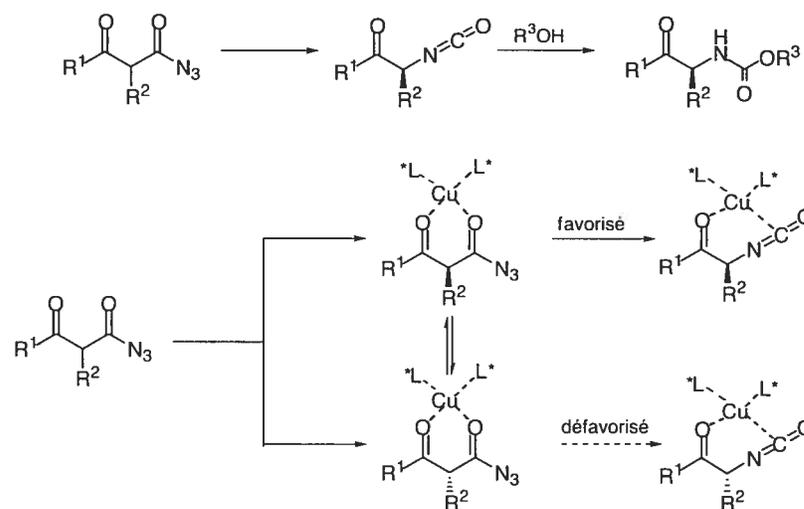


Schéma 16. Résolution cinétique dynamique.

L'utilisation de ligands chiraux bidentates avec un catalyseur de cuivre résulterait en la formation préférentielle d'un complexe de coordination diastéréoisomère. L'azidure d'acyle préférentiellement lié au cuivre procéderait ainsi au réarrangement en isocyanate. Finalement, l'utilisation d'une base permettrait la racémisation de l'azidure d'acyle résiduel, permettant ainsi d'effectuer une résolution cinétique dynamique. En d'autres mots, il serait possible de former un acide aminé énantiomérique enrichi à partir d'un dérivé malonate racémique.

Avant d'en arriver à l'élaboration d'un catalyseur optimal chiral, il faut vérifier que la méthodologie développée s'applique à des substrats dérivés des malonates. La synthèse des azidures d'acyles est effectuée selon la procédure décrite à la section 1.6. Le tableaux IX illustrent les résultats préliminaires obtenus.

Tableau IX. Rendements isolés de composés 1,3 dicarboxyles

Entrée	Substrats	Alcool	Cu(OAc) ₂ (5 mol%, 30 °C)	DPPA 80 °C	Contrôle 30 °C
1		BnOH	72%, 60h	80%, 48h	31%, 48h
		<i>t</i> -BuOH	57%, 60h	ester, 48h	7% 48h
2		BnOH	31%, 24h	27%, 48h	5%, 24h
		<i>t</i> -BuOH	ester, 24h	ester, 48h	ester, 24h
3		BnOH	11%, 24h	6%, 48h	7%, 24h
		<i>t</i> -BuOH	ester, 24h	ester, 48h	---
4		BnOH	14%, 24h	ester, 48h	ester, 24h
		<i>t</i> -BuOH	ester, 24h	ester, 48h	ester, 24h

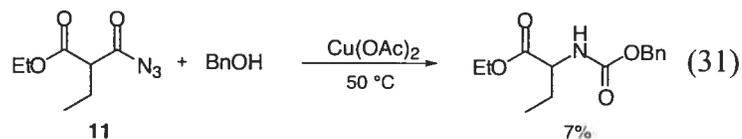
Les premiers résultats pour un substrat disubstitué en α des fonctions carbonyles sont comparables aux résultats obtenus avec la méthode déjà connue utilisant l'alcool benzylique comme nucléophile. Par contre, avec

l'alcool *tert*-butylique, qui est un moins bon nucléophile parce qu'il est beaucoup plus encombré, seul l'ester est obtenu dans le cas des conditions réactionnelles utilisant le DPPA. D'autre part, un rendement isolé de 57% de carbamate *N*-Boc avec l'acétate de cuivre(II) comme catalyseur est obtenu.

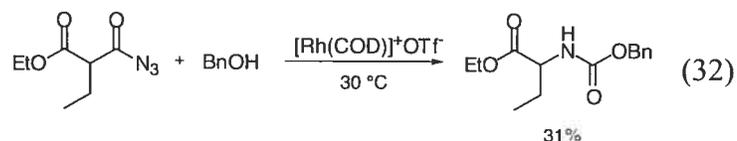
Les cas des 1,3 dicarboxyles monosubstitués sont plus problématiques puisqu'il est facile de former la cétène correspondante. Tout d'abord, la réaction avec l'alcool *tert*-butylique ne donne comme produit que l'ester correspondant quel que soit le substituant. Dans le meilleur des cas avec l'alcool benzylique, où le substituant est un éthyle, le rendement obtenu n'est que de 31%, contre 27% avec le DPPA. Dans ce cas précis, bien que les rendements obtenus soient similaires, la méthode utilisant le cuivre comme catalyseur a l'avantage de procéder à température ambiante et ne génère aucun dérivé de phosphore difficile à séparer. Différentes méthodes pour tenter d'améliorer le rendement isolé des composés 1,3 dicarboxyles ont été étudiés. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Le premier paramètre d'optimisation a été la température. Le réarrangement de Curtius étant thermique, une température légèrement plus élevée aurait pu augmenter le rendement. Toutefois, un essai à 50 °C sur le substrat **11** (Équation 31) n'a généré que 7% de produit comparativement à

31% lorsque la réaction est effectuée à 30 °C (entrée 2 tableau X). Le reste du matériel n'a pu être identifié ou caractérisé.

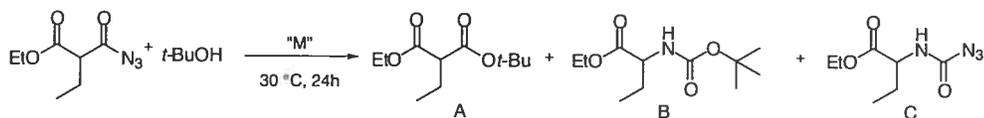


Un essai avec un sel de rhodium comme catalyseur a été effectué (Équation 32).



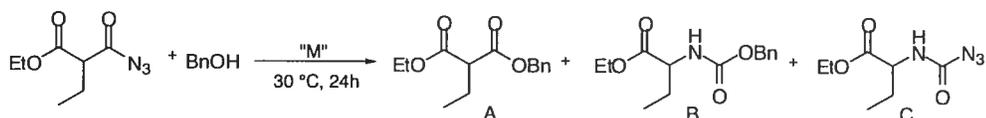
Contrairement aux résultats obtenus pour les substrats aliphatiques, aucune décomposition du matériel de départ n'a été observée et un rendement de produits désiré identique a été obtenu à celui observé pour le cuivre. Ce résultat encourageant nous a incité à tester d'autres sels inorganiques comme catalyseurs potentiels. Les résultats dans le *t*-butanol (tableau X) et dans l'alcool benzylique (tableau XI) sont présentés ci-dessous.

Tableau X. Optimisation du catalyseur : sels inorganiques



"M"	Rendements isolés (A, B, C)
Test	100%, 0%, 0%
Mg(OAc) ₂	3%, 0%, 13%
MgBr	100%, 0%, 0%
Mg(ClO ₄) ₂	2%, 0%, 9%
Mn(OAc) ₂	5%, 0%, 13%
Mn(ClO ₄) ₂	4%, 7%, 35%
LiBr	5%, 0%, 16%
LiClO ₄	0%, 0%, 15%
LiOAc	isocyanate
FeClO ₄	2%, 0%, 34%

Tableau XI. Optimisation du catalyseur : sels inorganiques



"M"	Rendements isolés (A, B, C)
Test	0%, 5%, 0%
Mg(OAc) ₂	14%, 6%, 0%
MgBr	100%, 0%, 0%
Mg(ClO ₄) ₂	0%, 18%, 0%
Mn(OAc) ₂	66%, 0%, 21%
Mn(ClO ₄) ₂	100%, 0%, 0%
LiBr	9%, 33%, 0%
LiClO ₄	100%, 0%, 0%
LiOAc	25%, 0%, 4%
FeClO ₄	0%, 17%, 0%

Pour l'étude avec le *t*-butanol, seul le perchlorate de manganèse (I) génère le produit désiré. Le rendement n'est que 7%, et le produit majeur

(C) est les résultats d'une réaction secondaire. Celle-ci vient de la double nature de l'ion azidure, qui est à la fois un bon groupe partant et un bon nucléophile, le mécanisme proposé par Shiori⁸⁴ pour la formation de ce produit secondaire est illustré au schéma 17.

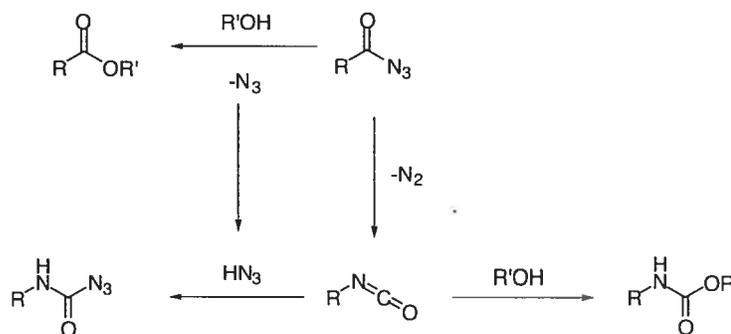


Schéma 17. Explication de la formation de produits secondaires

Dans le cas de l'alcool benzylique cependant, on observe la formation de produit dans plusieurs cas, notamment avec le perchlorate de manganèse (I) (18%) et le perchlorate de fer(II) (17%). Le résultat le plus prometteur cependant est la réaction catalysée par le bromure de lithium, où 33% de produit est formé.

Ces résultats, bien que préliminaires, permettent de démontrer que le réarrangement de Curtius sur des dérivés 1,3 dicarbonyles dans le but de générer des acides aminés protégés peut être catalysé par des sels inorganiques. Une étude plus détaillée, incluant l'utilisation de différents

ligands, sera nécessaire pour évaluer le potentiel de même que les limitations de cette approche.

2.4. Études mécanistiques préliminaires

Dans le but d'obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction développée, des études mécanistiques ont été effectuées. Le déplacement chimique des azidures d'acyles et des isocyanates n'étant pas connu avec certitude pour les substrats étudiés, la spectroscopie de RMN n'est pas le meilleur choix. De plus, le cuivre rend le milieu réactionnel hétérogène et donne des spectres RMN mal résolus et difficile à interpréter. L'utilisation des spectromètres de masse en phase gazeuse était aussi incompatible. En effet, comme le réarrangement de Curtius est thermique, la chaleur des injecteurs fausserait les résultats obtenus. La méthode de choix pour étudier la dégradation des azidures d'acyles en isocyanates est donc la spectroscopie infrarouge. Il est connu dans la littérature⁷² que les azidures d'acyles ont deux bandes caractéristiques bien définies : une vers 2131 cm^{-1} , représentant la vibration du groupe azidure, et une autre vers 1700 cm^{-1} , représentant la fonction carbonyle associée à une fonction azotée. Les isocyanates sont par ailleurs caractérisés par une bande franche à 2250 cm^{-1} . Il est donc très simple de différencier les deux étapes de la réaction

développée, soit le réarrangement et l'addition de l'alcool sur l'isocyanate formé. Les graphiques 3 à 8 illustrent les résultats obtenus.

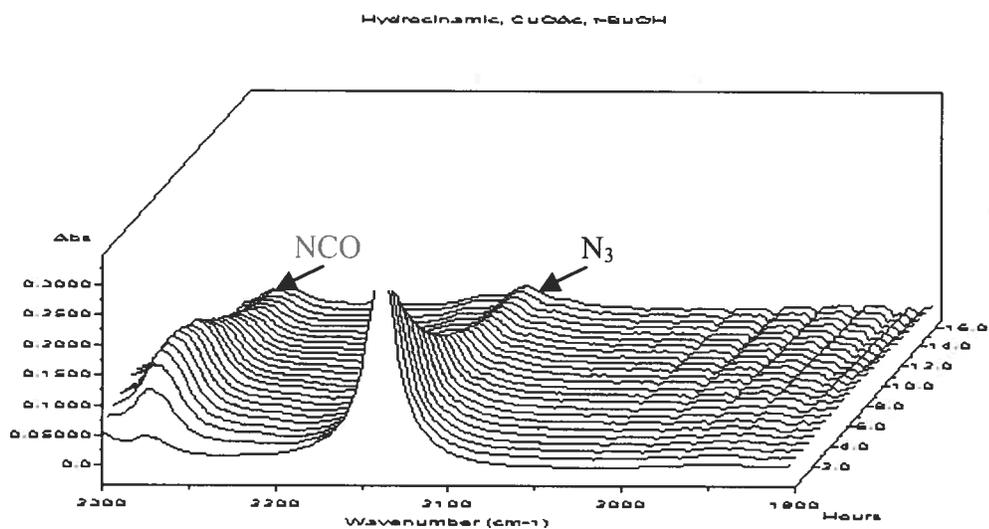
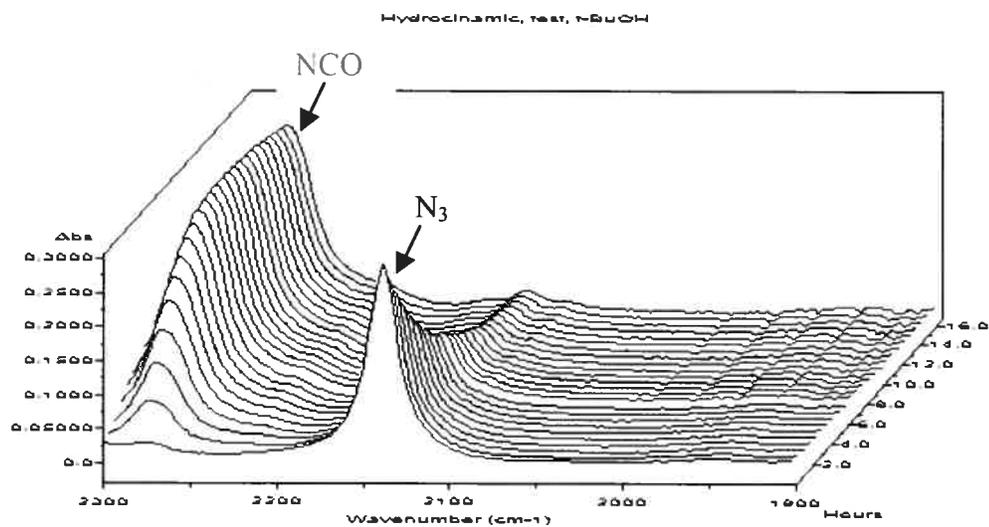
2.4.1. *Études des substrats aliphatiques*

Tout d'abord, il est important d'avoir une idée de ce qui se produit dans le milieu réactionnel selon les conditions développées, c'est-à-dire en seul pot ; c'est pourquoi une première expérience de contrôle, sans cuivre (Graphique 3a) et avec cuivre (graphique 3b) ont été effectuées.

La transformation de la fonction azidure en isocyanate est très visible par infrarouge, et il est évident à la lecture du graphique 3a qu'elle se déroule lentement à 30 °C sans l'utilisation du cuivre. En effet, après 16 heures de réaction, une bande correspondant à la fonction azidure est toujours visible par infrarouge.

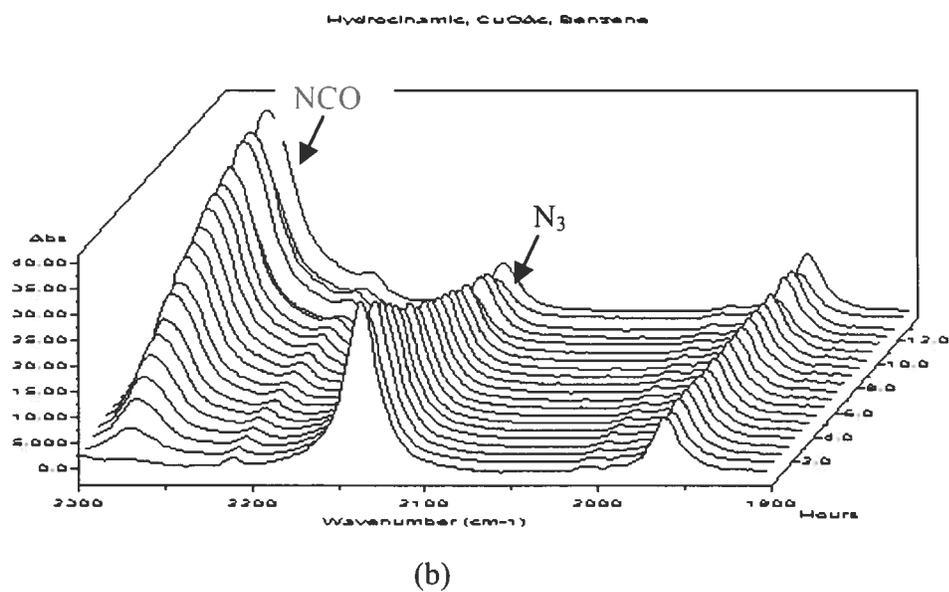
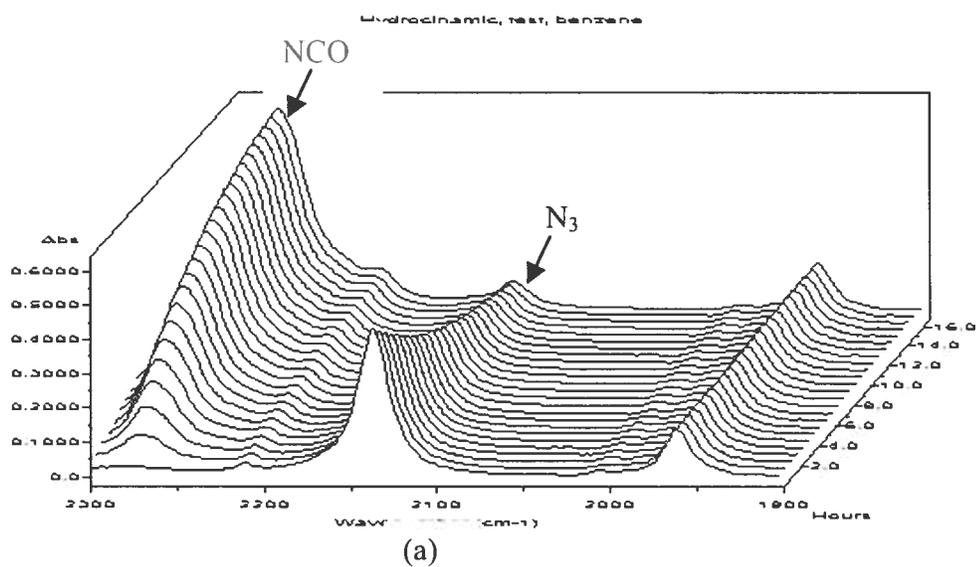
Il est possible de déduire que le cuivre a une influence surtout sur la transformation de l'isocyanate en carbamate en comparant les deux bandes situées à 2250 cm^{-1} des deux graphiques. Sur le graphique 3b, la bande tend à diminuer rapidement alors que sur le graphique 3a, cette même bande ne fait qu'augmenter proportionnellement avec la diminution de la bande de l'azidure d'acyle. De plus, cette bande d'azidure d'acyle semble disparaître à la même vitesse sur les deux graphiques.

Graphique 3. Azidure de l'acide hydrocinnamique, dans le *t*-butanol, sans cuivre (a) et avec cuivre (b).



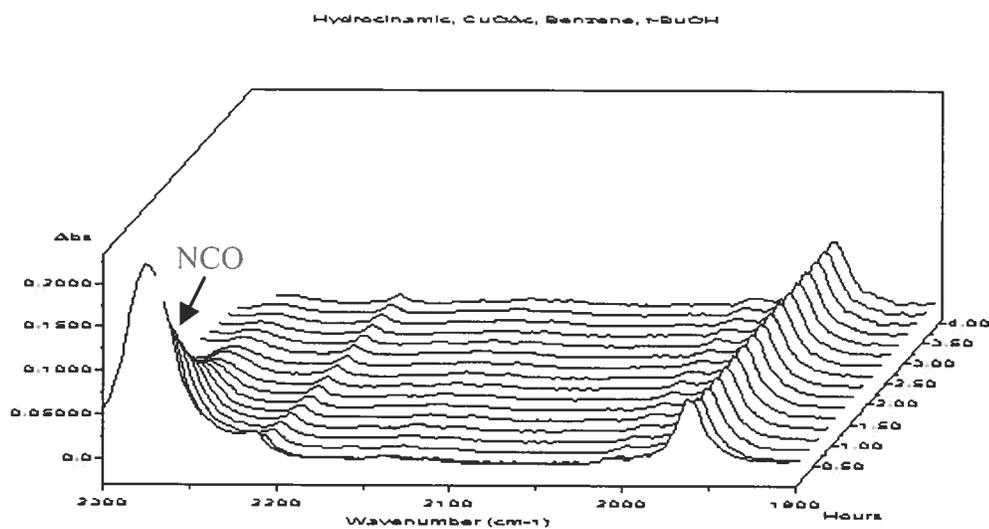
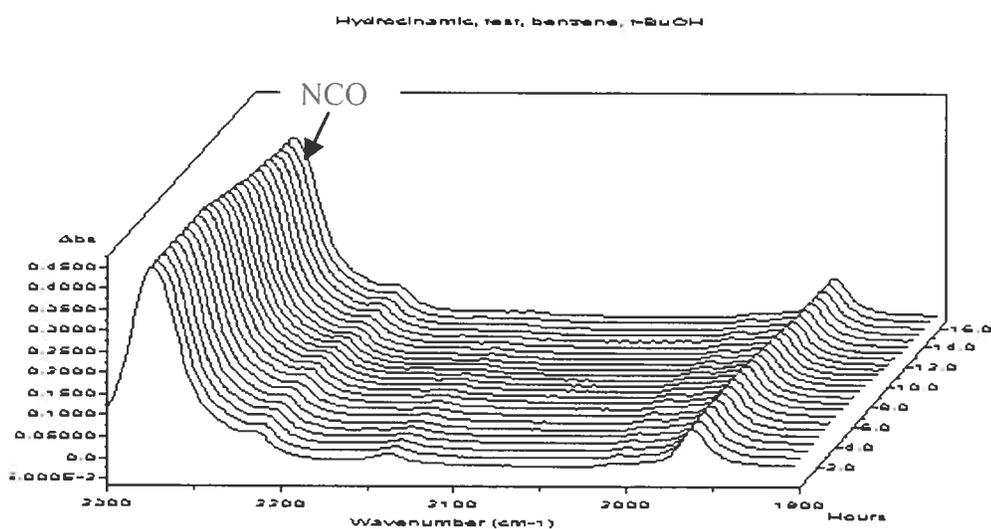
Les graphiques 4 a et b représentent la première étape uniquement de la réaction, soit le réarrangement. L'alcool n'a pas été ajouté dans ce milieu réactionnel puisque le but de cette expérience est d'étudier que le réarrangement de l'azidure d'acyle en isocyanate, sans l'addition de l'alcool qui formerait tout de suite le carbamate. L'échelle du temps indique que le cuivre ne semble jouer aucun rôle dans cette étape de la réaction. La quantité relative de produits de départ semble effectivement être la même pour les deux réactions, avec et sans cuivre.

Graphique 4. Conversion de l'azidure de l'acide hydrocinnamique en isocyanate, sans cuivre (a) et avec cuivre (b).



En ce qui concerne la deuxième étape de la réaction, l'addition de l'alcool sur l'isocyanate, les graphiques 5a et b indiquent clairement que cette étape est l'étape limitante de la séquence étudiée.

Graphique 5. Addition de *tert*-butanol à l'isocyanate de l'acide hydrocinnamique, sans le cuivre (a) et avec le cuivre (b).

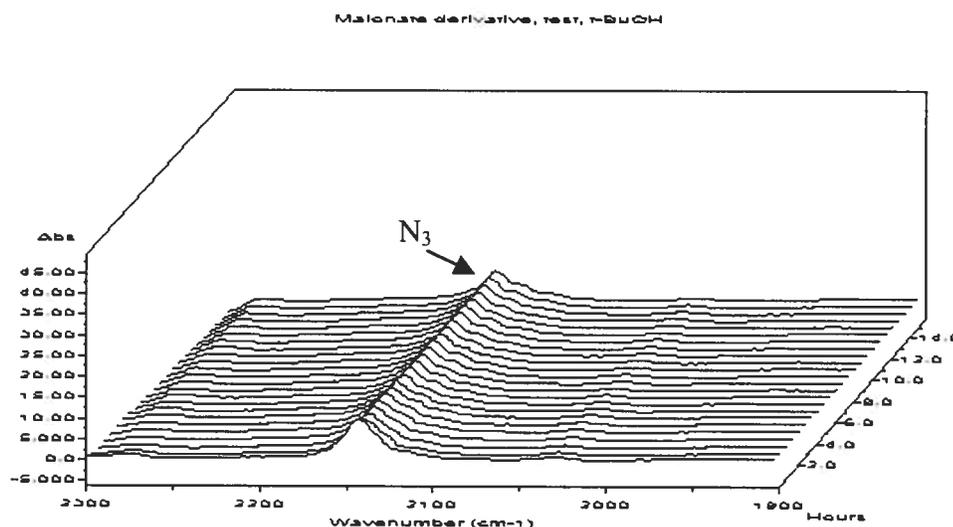


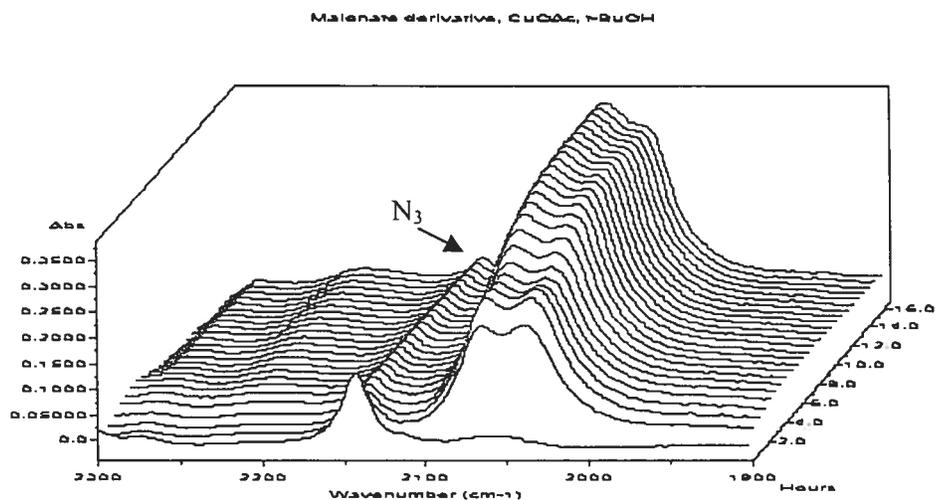
Le graphique 5b démontre bien que le cuivre apporte une accélération importante à l'étape de l'addition de l'alcool. En effet, la réaction semble complète par infrarouge après seulement 3 heures. L'isolation du produit obtenu a confirmé ce fait.

2.4.2. Études sur les substrats 1,3 dicarboxyles

Selon les résultats obtenus lors des essais de synthèses d'acides aminés, il a été possible de supposer que la réactivité de ces substrats différait légèrement des substrats simples aliphatiques. Une étude mécanistique a donc aussi été effectuée sur ces substrats.

Graphique 6. Azidure du dérivé 1,3 dicarboxyle (11), dans le *t*-butanol, sans cuivre (a) et avec le cuivre (b).

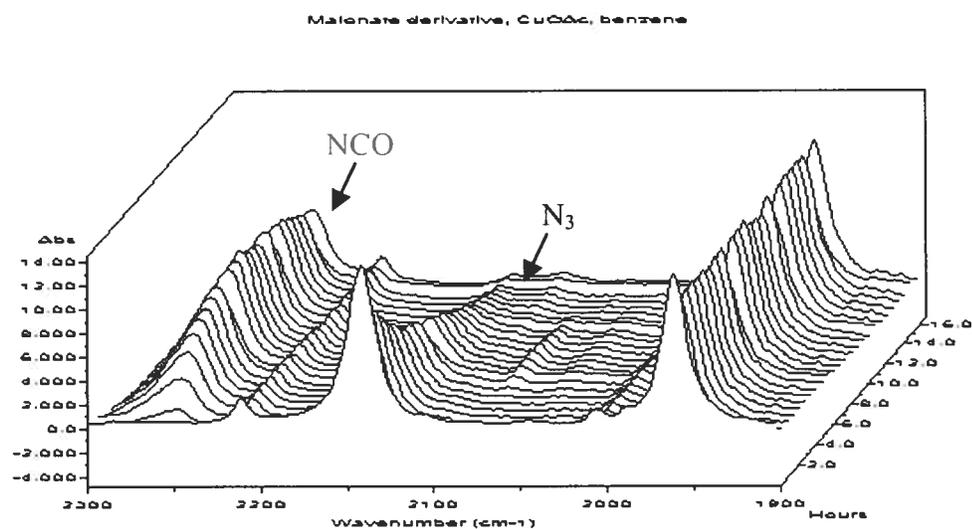
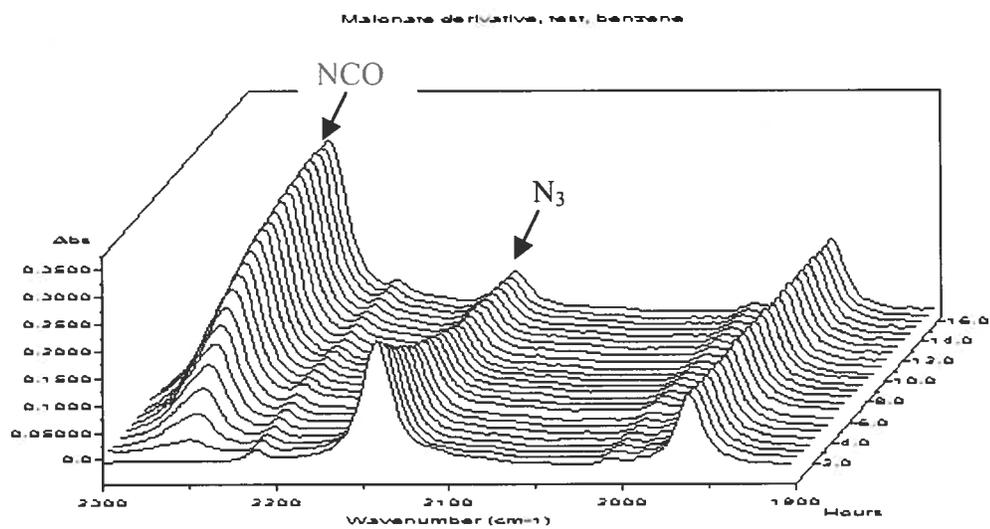




Le graphique 6a illustre encore une fois la réaction complète sans le cuivre. Aucune réaction ne semble avoir lieu dans ces conditions, la bande représentant la formation d'isocyanates n'étant pas détectée. Le graphique 6b montre la même réaction avec le cuivre. Il est possible de voir la libération de HN_3 , représenté par la bande située vers 2050 cm^{-1} ce qui laisse supposer la formation d'un dérivé cétène. De plus, la bande représentative de l'azidure d'acyle semble disparaître et une très faible bande d'isocyanate est visible.

Pour des fins de comparaison, le graphique 7a montre la conversion en isocyanate de l'azidure d'acyle, sans le cuivre.

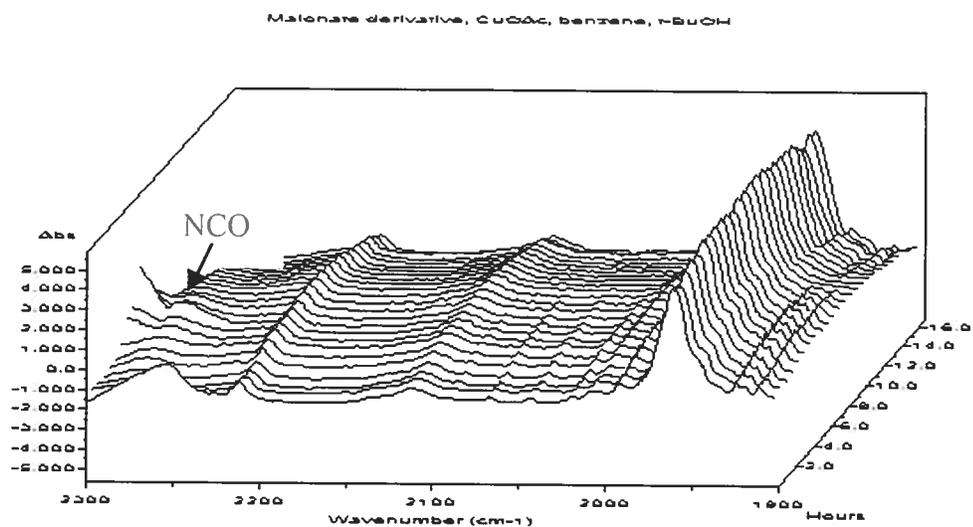
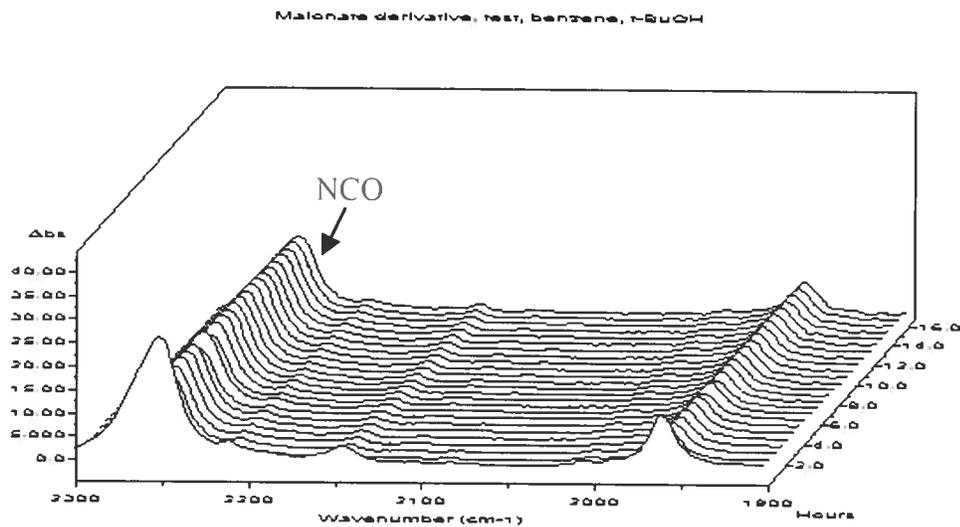
Graphique 7 . Conversion de l'azidure du dérivé 1,3 dicarbone (11) en isocyanate, sans cuivre (a) et avec le cuivre (b)



Le graphique 7b montre l'effet du cuivre sur la première étape de la réaction, soit, le réarrangement. Une comparaison des deux graphiques indique que contrairement aux substrats aliphatiques simples, le réarrangement des dérivés des malonates semble influencé par la présence de cuivre dans le milieu réactionnel. Toutefois, la formation de HN_3 , qui a pu être clairement observée laisse supposer que c'est le dérivé cétène et non le dérivé isocyanate qui est généré.

Encore une fois, sans le cuivre l'isocyanate apparaît comme étant absolument non-réactif en présence de l'alcool et cette étape semble être l'étape limitante de la réaction.

Graphique 8. Addition de *tert*-butanol à l'isocyanate de dérivé 1,3 dicarboxyle (11), sans le cuivre (a), et avec le cuivre (b)



Le graphique 8b nous indique que le cuivre aurait un double rôle à jouer dans la méthodologie développée pour les dérivés des malonates. Encore

une fois, l'isocyanate disparaît complètement en moins de 3 heures. Cependant, plusieurs produits secondaires sont isolés, comme mentionné plus haut. Il est, à ce jour, impossible d'expliquer ce qui se produit avec précision, même si nous en avons une bonne idée, comme mentionner dans le chapitre 3. L'isolation et l'identification des produits secondaires de la réaction pourraient peut-être nous aider à déterminer les problèmes inhérents à la méthode développée et des solutions potentielles pour améliorer la réaction.

2.4.3. *Conclusion*

En conclusion, mentionnons qu'une nouvelle méthodologie pour effectuer le réarrangement de Curtius à température ambiante a été développée. En effet, il est maintenant possible d'effectuer le réarrangement d'un azidure d'acyle en carbamate en présence de l'alcool désiré et d'un catalyseur de cuivre à 30 °C. Cette méthode est relativement générale et a pour seule limitation les composés aromatiques.

Chapitre 3 : Partie expérimentale

3.1. Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres, entre autres toutes réactions utilisant un réactif organométallique, ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve au moins 12 heures et refroidies sous atmosphère d'argon. Les solvants suivants ont été obtenus anhydre à l'aide d'un système de filtration de solvant : éther, THF, DCM, toluène, benzène, DMF, MeOH. La triéthylamine a été distillée sur de l'hydrure de calcium. Finalement, l'*iso*-propanol et le *tert*-butanol ont été séchés sur tamis moléculaire en billes de 4 Å.

Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice EM Reagent 60-F 0.25 mm imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur un support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : UV, solution aqueuse de molybdate de d'ammonium et de sulfate cérique CAM, solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄). La chromatographie sur colonne est de type « flash »⁷³ et utilise un gel de silice EM Silica Gel 60 (230-400 mesh) ou silicycle (40-63 mm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz), AV-300 (300 MHz), ARX-400 (400 MHz) et AV-400 (400 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré : chloroforme à 7.26 ppm. L'analyse des spectres RMN ^1H est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation.

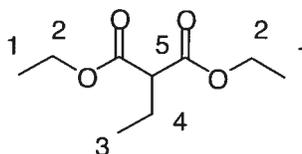
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker ARX-400 (125 MHz) et AV-400 (125 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré : chloroforme à 77.7 ppm.

Les points de fusion ont été pris sur un appareil Thomas Hoover, et sont non corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FTIR Perkin Elmer Spectrum One équipé avec un appareil ATR Golden Gate Diamond. Les bandes d'absorption majeures sont exprimées en cm^{-1} .

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés au centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ alors que les masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par « Fast Atom Bombardment » (FAB) par le centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

3.2. Synthèse des produits de départ

Synthèse du 2-éthylmalonate de diéthyle (12)



La procédure est inspirée de la méthode utilisée par O.A. Moe⁷⁴. Mettre en suspension dans le THF (400 mL), l'hydrure de sodium, NaH, (6.32 g, 164.5 mmol), dans un bain de glace. Ajouter lentement du diéthyl malonate (25 mL, 164.5 mmol), laisser agiter 15 minutes à 0 °C. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter le bromure d'éthyle (17.9 g, 164.5 mmol), chauffer le milieu réactionnel 12 heures à reflux. Mettre dans un bain de glace. Ajouter lentement une solution de 1,2N HCl jusqu'à ce que le pH de la solution soit acide. Extraire avec de l'éther (3 X 50 mL). Laver la

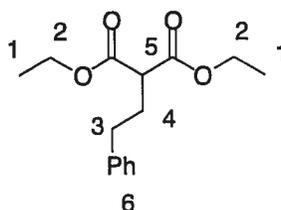
phase organique avec une solution de NaCl saturée (50 mL). Sécher avec du MgSO₄, concentrer sous pression réduite. Purification par distillation sous pression réduite pour donner une huile incolore (27.8 g, 90%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit commercialement disponible.

R_f: 0.1, 1 :9 AcOEt :Hex, révélateur CAM.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H, J= 7 Hz, C₃-H), 1.23 (t, 6H, J= 7 Hz, C₁-H), 1.87-1.91 (m, 2H, C₄-H), 3.23 (t, 1H, C₅-H), 4.16 (q, 4H, J= 7 Hz, C₂-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 61.5, 53.9, 22.5, 14.4, 12.1.

Synthèse du 2-phényléthylmalonate de diéthyle (13)



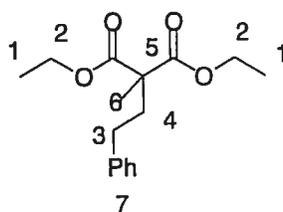
La procédure est inspirée de la méthode utilisée pour le composé numéro 12. THF (400 mL), hydrure de sodium, NaH, (6.32 g, 164.47 mmol), diéthyl malonate (25 mL, 164.47 mmol), bromure de phényl éthyle (22.5 mL, 164.47 mmol), donne une huile incolore (43.47 g, 86%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit commercialement disponible.

R_f: 0.1, 1 :9 AcOEt :Hex, révélateur CAM

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, 6H, $J=7$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.14-2.32 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.68 (t, 2H, $J=7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.34 (t, 1H, $J=7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.20 (q, 4H, $J=7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.15-7.40 (m, 5H, $\text{C}_6\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 141.1, 128.9, 128.9, 126.6, 61.7, 51.7, 33.7, 30.8, 14.5.

Synthèse du 2-phényléthyl-2-méthylmalonate de diéthyle (14)



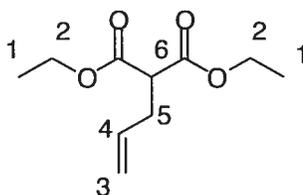
La procédure est inspirée de la méthode utilisée pour le composé numéro 12. THF (400 mL), hydrure de sodium, NaH, (6.7 g, 174.45 mmol), méthyl diéthyl malonate (30 mL, 174.45 mmol), bromure de phényle éthyle (24.2 mL, 174.45 mmol), donne une huile incolore (48.7 g, 99%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature.⁷⁵

R_f : 0.1, 1 :9 AcOEt :Hex, révélateur CAM

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, 6H, $J=7$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 1.51 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.09-2.21 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.60 (t, 2H, $J=8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.21 (q, 4H, $J=7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.10-7.29 (m, 5H, $\text{C}_7\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 141.9, 128.8, 128.8, 126.4, 61.6, 54.1, 37.3, 31.3, 20.4, 14.5.

Synthèse du 2-allylmalonate de diéthyle (15)



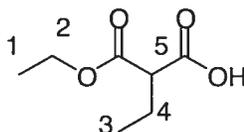
La procédure est inspirée de la méthode utilisée pour le composé numéro **12**. THF (400 mL), hydrure de sodium, NaH, (12.65 g, 329.33 mmol), diéthyle malonate (50 mL, 329.33 mmol), bromure d'allyle (28,45 mL, 329.33 mmol), donne une huile incolore (57.4 g, 94%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁷⁶.

R_f: 0.25, 3% AcOEt :97% Hex, révélateur KMnO₄.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 6H, *J*= 7 Hz, C₁-H), 2.63-2.67 (m, 2H, C₅-H), 3.43 (t, 1H, *J*= 8 Hz, C₆-H), 4.22 (q, 4H, *J*= 7 Hz, C₂-H), 5.05-5.15 (m, 2H, C₃-H), 5.75-5.80 (m, 1H, C₄-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 134.5, 117.9, 61.8, 52.1, 33.2, 14.5.

Synthèse de l'acide 2-éthylmalonique monoester d'éthyle (**16**)



La procédure est inspirée de la méthode utilisée par A. Vecchi⁷⁷. Mettre le diéthyl éthyl malonate (**12**) (0.500 g, 2.66 mmol) en solution dans un mélange 1 :1 d'eau : éthanol, à température ambiante. Ajouter l'hydroxyde de potassium (KOH) 10% (5 mL). Laisser agiter 1 heure à température ambiante. Azéotrope l'éthanol avec de l'hexanes sous pression

réduite, acidifie la phase aqueuse avec HCl 10% jusqu'à ce que la solution soit franchement acide. Extraire la phase aqueuse avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Sèche la phase organique sous MgSO₄. Concentrer sous pression réduite. Purification par chromatographie flash, dans éluant 4% méthanol, 96% dichlorométhane, pour donner une huile incolore (0.4165 g, 98%). Le spectre RMN à été comparé à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁷⁸.

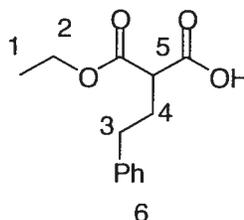
R_f: 0.35, 5% MeOH : 95% DCM, révélateur CAM

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, 3H, *J*= 7 Hz, C₃-H), 1.28 (t, 3H, *J*= 7 Hz, C₁-H), 1.94-1.98 (m, 2H, C₄-H), 3.31 (t, 1H, *J*= 7 Hz, C₅-H), 4.22 (q, 2H, *J*= 7 Hz, C₂-H), 11.2 (se, 1H, OH);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 169.4, 62.2, 53.4, 22.4, 14.4, 12.6

Synthèse de l'acide 2-phényléthylmalonique monester d'éthyle

(17)



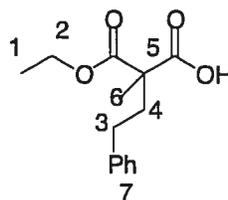
La procédure est inspirée de la méthode utilisée pour le composé numéro 16. Phényléthyl diéthyl malonate (13) (0.500 g, 1.89 mmol) 1 équivalent d'hydroxyde de potassium (KOH) 10% (5 mL), donne une huile incolore (0.378 g, 85%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁷⁹.

R_f : 0.25, 4% MeOH : 95% DCM, révélateur CAM

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, 3H, $J=7$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.25-2.31 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.72 (t, 2H, $J=8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.44 (t, 1H, $J=7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.25 (q, 2H, $J=7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.21-7.25 (m, 3H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.30-7.34 (m, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$), 10.34 (se, 1H, OH);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 168.9, 140.2, 128.42, 128.40, 126.2, 61.7, 50.8, 33.1, 30.2, 13.9.

Synthèse de l'acide 2-méthyl-2-phényléthylmalonique monoester d'éthyle (18)



La procédure est inspirée de la méthode utilisée pour le composé numéro 16. Phényléthyl méthyl diéthyl malonate(14) (0.500 g, 1.88 mmol), 1 équivalent d'hydroxyde de potassium (KOH) 10% (5 mL), donne un solide blanc, P.F. 74-76 °C (0.317 g, 67%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁰.

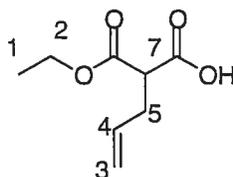
R_f : 0.25, 4% MeOH : 95% DCM, révélateur CAM

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J=7$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 1.56 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.19-2.27 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.63 (t, 2H, $J=9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.24 (q, 2H, $J=7$

Hz, C₂-H), 7.20-7.28 (m, 3H, C₇-H), 7.29-7.33 (m, 2H, C₇-H), 10.54 (se, 1H, OH);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 178.3, 172.6, 141.6, 128.85, 128.78, 126.5, 62.2, 54.1, 38.2, 31.4, 20.8, 14.4

Synthèse de l'acide 2-allylmalonique monoester d'éthyle (19)



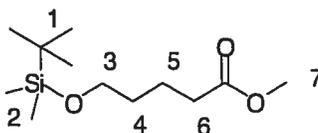
La procédure est inspirée de la méthode utilisée pour le composé numéro 16. allyle diéthyl malonate(15) (0,500 g, 2.66 mmol) 1 équivalent d'hydroxyde de potassium (KOH) 10% (5 mL), donne une huile incolore (0.353 g, 84%). Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸¹.

R_f: 0.1, 100% DCM, révélateur KMnO₄.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, 3H, J= 7 Hz, C₁-H), 2.65-2.80 (m, 2H, C₅-H), 3.40-3.55 (m, 1H, C₇-H), 4.25 (q, 2H, J= 7 Hz, C₂-H), 5.07-5.18 (m, 2H, C₃-H), 5.72-5.85 (m, 1H, C₄-H), 10.54 (se, 1H, OH);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 169.2, 133.9, 118.4, 62.3, 51.8, 33.2, 14.4.

Synthèse du 5-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-pentanoate de méthyle (20) :



La procédure est inspirée de la méthode utilisée par K. C. Nicolaou⁸². Mettre 5 mmol (0,47 mL) de la δ -valerolactone dans 10 mL de méthanol à 0 °C. Ajouter 0.5 mmol (0,07 g) de carbonate de potassium (K_2CO_3) toujours à 0 °C. Laisser agiter 8 h à 0 °C. Filtrer la solution pour éliminer les résidus de potassium carbonate, évaporer le méthanol à l'évaporateur rotatif. Dissoudre dans 10 mL d'acétate d'éthyle, laver une fois avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (20 mL), sécher sous $MgSO_4$, concentrer sous pression réduite. Cet intermédiaire est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

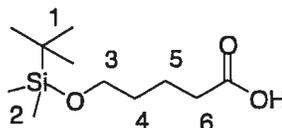
Mettre l'alcool synthétisé plus haut dans 5 mL de DMF, ajouter 15 mmol (1,02 g) d'imidazole, et ensuite 5,5 mmol (0,829 g) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyl. Laisser agiter 12 heures. Purification par chromatographie flash, 100% dichlorométhane, pour donner une huile incolore. Rdt : 58%. Le spectre RMN a été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸³.

R_f : 0.6, 15% AcOEt : 85% Hex, révélateur $KMnO_4$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05 (s, 6H, C_2 -H), 0.89 (s, 9H, C_1 -H), 1.55 (quint., 2H, $J=6$ Hz, C_4 -H), 1.69 (quint., 2H, $J=7$ Hz, C_5 -H), 2.34 (t, 2H, $J=7$ Hz, C_6 -H), 3.62 (t, 2H, $J=6$ Hz, C_3 -H), 3.67 (s, 3H, C_7 -H);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 63.0, 51.8, 34.2, 32.6, 26.3, 21.9, 18.7, -4.9.

Synthèse de l'acide 5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-pentanoïque (21) :



Mettre l'ester **20** (1 g, 4.3 mmol) dans une solution THF : MeOH : H_2O (3 : 1 : 1) (15 mL : 5 mL : 5 mL). Ajouter 2 équivalent de LiOH aqueux, 2N (10 mL). Laisser agiter 2 heures à température de la pièce. Évaporer solvant organique, ajouter 5 mL d'eau, acidifier à pH 5. Extraire trois fois avec de l'acétate d'éthyle, sécher sous sulfate de magnésium, filtrer la solution et concentrer sous pression réduite. Aucune purification n'est nécessaire, donne une huile incolore. Rdt : 100%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁴.

R_f : 0.1, 1 : 9 AcOEt : Hex, révélateur KMnO_4

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-H}$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}_1\text{-H}$), 1.56 (quint., 2H, $J=6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.72 (quint, 2H, $J=8$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.39 (t, 2H, $J=7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.64 (t, 2H, $J=6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 181.5, 63.0, 34.2, 32.6, 26.3, 21.8, 18.7 -4.9.

3.3. Synthèse des azidures d'acyles :

Méthode A :

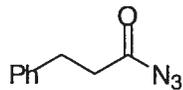
La procédure est inspirée de la méthode utilisée par J. Weinstock⁵⁵. Mettre l'acide carboxylique dans l'acétone (1M) à 0 °C, ajouter 1.1 équivalent de triéthylamine. Ajouter une solution 1M de chloroformate de méthyle (1.1 équivalent), très lentement, à 0 °C, laisser agiter 1h à 0 °C. Ajouter l'azidure de sodium (2 équivalents) en solution dans l'eau (1M). Laisser agiter 1 heure à 0 °C. Ajouter de l'eau, extraire avec 3 portions de dichlorométhane, sécher Na_2SO_4 , concentrer sous pression réduite. L'azidure d'acyle est utilisé sans aucune purification et doit être utilisé le jour même de sa synthèse.

Méthode B :

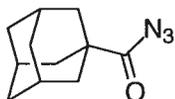
La procédure est inspirée de la méthode utilisée par C. Palomo⁵⁷

1. Synthèse de SOCl_2 .DMF : Mettre 1 équivalent de DMF (1 mL), dans 5 mL de benzène, ajouter 1 équivalent (0.8 mL) de chlorure de thionyle (SOCl_2) . Laisser reposer 5 minutes, le temps qu'il y ait séparation de phases.
2. Synthèse de l'azidure d'acyle : Mettre l'acide à 0 °C dans le dichlorométhane (1M), ajouter 2 équivalents de pyridine, laisser agiter 5minutes. Ajouter 0.1 équivalent de bromure de tétrabutyl

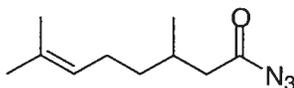
ammonium et 2 équivalents d'azidure de sodium, à 0 °C. Ajouter lentement 1 équivalent de SOCl_2 .DMF, à 0 °C, laisser agiter 3 heures à 0 °C. Laver deux fois avec de l'eau, une fois avec solution de NaCl saturé, sécher avec Na_2SO_4 , filtrer, concentrer sous pression réduite. L'azidure d'acyle est utilisé sans aucune purification et doit être utilisé le jour même de sa synthèse.

Synthèse de l'azidure de 3-phénylpropionyle (22):

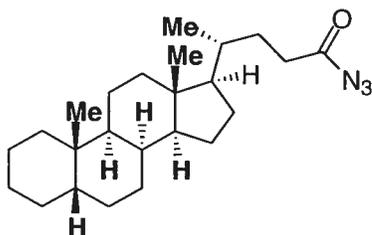
Méthode A. I.R : (N₃) 2134 cm⁻¹, (CO) 1724 cm⁻¹.

Synthèse de l'azidure d'acyle de l'adamantyle (23):

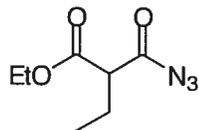
Méthode A, 4h. I.R : (N₃) 2137 cm⁻¹, (CO) 1703 cm⁻¹.

Synthèse de l'azidure dérivée de l'acide citronellique (24):

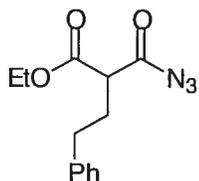
Méthode A, 2h. I.R : (N₃) 2131 cm⁻¹, (CO) 1716 cm⁻¹.

Synthèse de l'azidure dérivée de l'acide lithocholique (25):

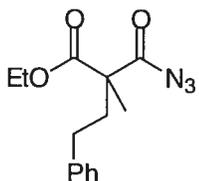
Méthode A, 12h. I.R : (N₃) 2132 cm⁻¹, (CO) 1715 cm⁻¹.

Synthèse de 2-azidocarbonylbutyrate d'éthyle (11):

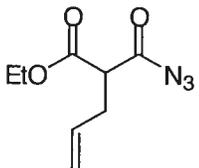
Méthode B. I.R : (N_3) 2141 cm^{-1} , (CO) 1716 cm^{-1} .

Synthèse de 2-azidocarbonyl-4-phénylbutyrate d'éthyle(26):

Méthode B. I.R : (N_3) 2121 cm^{-1} , (CO) 1731 cm^{-1} .

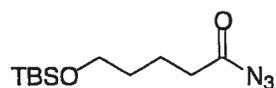
Synthèse de 2-azidocarbonyl-2-méthyle-4-phénylbutyrate d'éthyle (27):

Méthode A, 24h. I.R : (N_3) 2138 cm^{-1} , (CO) 1714 cm^{-1} .

Synthèse de 2-azidocarbonyl-pent-4-énoate d'éthyle (28):

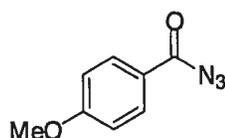
Méthode B. I.R : (N_3) 2068 cm^{-1} , (CO) 1739 cm^{-1} .

Synthèse de l'azidure du 5-(tert-butyltriméthylsilyloxy)-pentanoïque (29):



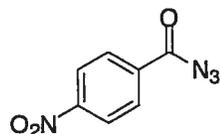
Méthode A, 1h. I.R : (N₃) 2135 cm⁻¹, (CO) 1721 cm⁻¹.

Synthèse de l'azidure du 4-méthoxybenzoyle (30) :



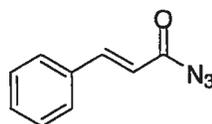
Méthode A, 12h. I.R : (N₃) 2133 cm⁻¹, (CO) 1683 cm⁻¹.

Synthèse de l'azidure du 4-nitrobenzoyle (31) :



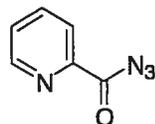
Méthode B. I.R : (N₃) 2133 cm⁻¹, (CO) 1683 cm⁻¹

Synthèse de l'azidure du (*E*)-3-phénylacryloyle (32)



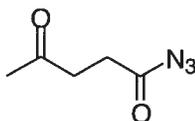
Méthode A, 30 min. I.R : (N₃) 2133 cm⁻¹, (CO) 1683 cm⁻¹

Synthèse de l'azidure du pyridine-2-carbonyle (33) :



Méthode B, -78 °C. I.R : (N₃) 2133 cm⁻¹, (CO) 1683 cm⁻¹

Synthèse de l'azidure du 4-oxo-pentanoyle (34) :



Méthode A, 2h. I.R : (N₃) 2133 cm⁻¹, (CO) 1683 cm⁻¹

3.4. Synthèse des dérivés carbamique :

Les rendements sont calculés sur deux étapes, soit la synthèse de l'azidure d'acyle suivie de la synthèse du carbamate.

Méthode A :

Sous atmosphère d'argon, mettre l'azidure d'acyle (0.200 g d'acide de départ) en solution dans l'alcool *tert*-butylique, ajouter la solution sur 0,05 équivalent de cuivre(II) acétate (Cu(OAc)₂). Laisser agiter 36 heures à 30 °C. Filtrer sur silice avec DCM. Une chromatographie flash est nécessaire seulement si la réaction n'est pas terminée.

Méthode B :

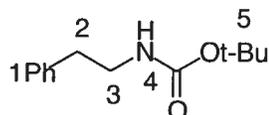
Sous atmosphère d'argon, mettre l'azidure d'acyle (0.200 g d'acide de départ) en solution dans le minimum toluène, ajouter la solution sur 0,05 équivalent de cuivre(II) acétate (Cu(OAc)₂), ajouter 5 équivalents d'alcool benzylique. Laisser agiter 36 heures (ou temps indiqué) à 30 °C. Purification

par chromatographie flash. Il est possible d'éliminer l'alcool benzylique en chauffant à 60 °C sous pression réduite.

Méthode C :

Sous atmosphère d'argon, mettre l'azidure d'acyle en solution dans le toluène, ajouter la solution sur 0,05 équivalent de cuivre(II) acétate ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), laisser agiter 12 hre à 30 °C. Ajouter 5 équivalents d'alcool. Laisser agiter 24 heures (ou temps indiqué) à 30 °C. Purification par chromatographie flash (4/96 AcOEt/Hex). Il est possible d'éliminer l'alcool benzylique en chauffant à 60 °C sous pression réduite.

Synthèse du *N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-phénéthylamine (35):



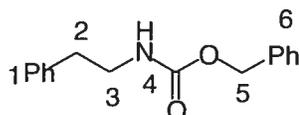
Méthode A. Purification par filtration sur silice avec DCM comme solvant. Solide blanc, P.F 53-55 °C. Rdt. 67%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁵.

R_f: 0.1, 1 :9 AcOEt : Hex, révélateur : CAM

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, C₅-H), 2.74 (t, 2H, *J*= 7 Hz, C₂-H), 3.41 (m, 2H, C₃-H), 4.61 (se, 1H, N₄-H), 7.12-7.43 (m, 5H, C₁-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 139.5, 129.2, 128.9, 126.8, 79.8, 42.4, 36.8, 28.8

Synthèse du *N*-benzyloxy-2-phénéthylamine (36):



Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide blanc, P.F. 53-56 °C. Rdt. 81%

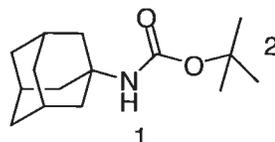
Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁶.

R_f: 0.31, 1 :9 AcOEt : Hex, révélateur : CAM

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.81-2.84 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.47-3.49 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.91 (se, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$), 5.10 (s, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.19-7.26 (m, 5H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.30-7.40 (m, 5H, $\text{C}_1\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 139.1, 136.9, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 126, 9, 67.1, 42.6, 36.5.

Synthèse du *N*-tert-butoxy-adamantylamine (37):



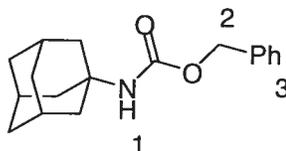
Méthode A, 72h. Purification par filtration sur silice avec DCM comme solvant. Solide blanc, P.F 120-127 °C. Rdt. 99%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit commercial.

R_f : 0.79, 1 :9 AcOEt : Hex, révélateur : CAM

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.63 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 4.37 (se, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 79.0, 50.8, 42.3, 36.8, 29.8, 28.9.

Synthèse du *N*-benzyloxy-adamantylamine (38):



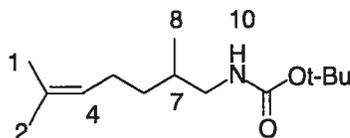
Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, Rdt. 97%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁷⁹.

R_f: 0.15, 3% AcOEt : 97% Hex, révélateur : CAM

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 6H), 1.95 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 4.7 (se, 1H, N₁-H), 5.1 (s, 2H, C₂-H), 7.19-7.40 (m, 5H, C₃-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 137.3, 128.8, 128.4, 128.3, 66.3, 51.1, 42.2, 36.7, 29.8.

Synthèse du (2,6-diméthylhept-5-ènyle) carbamate de *tert*-butyle (39):



Méthode A. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, Rdt. 80%.

R_f: 0.1, 3% AcOEt : 97% Hex, révélateur : KMnO₄.

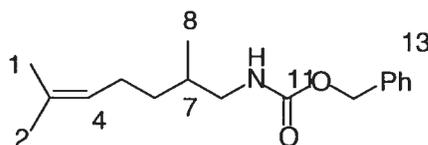
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, 3H, C₈-H, *J*= 6 Hz), 1.08-1.19 (m, 1H, C_{6a}-H), 1.31-1.38 (m, 1H, C_{6b}-H), 1.44 (s, 9H, C₁₂-H), 1.60 (s, 4H, C_{1,7}-H), 1.65 (s, 3H, C₂-H), 1.95-2.01 (m, 2H, C₅-H), 3.03-3.10 (m, 1H, C_{9a}-H), 3.15-3.22 (m, 1H, C_{9b}-H), 4.65 (se, 1H, N₁₀-H), 5, 02-5.11 (m, 1H, C₄-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 131.3, 124.2, 78.7, 46.3, 34.2, 33.1, 28.3, 25.5, 25.2, 17.5, 17.2.

IR ν 3348, 2966, 2916, 1694, 1516, 1455, 1173 cm⁻¹.

SMHR (NBA) calculé pour C₁₄H₂₇NO₂ (M⁺) 241.20, trouvé 241.204139

Synthèse du (2,6-diméthylhept-5-ènyle) carbamate de benzyle (40):



Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, Rdt. 98%.

R_f : 0.2, 3% AcOEt : 97% Hex, révélateur : KMnO_4 .

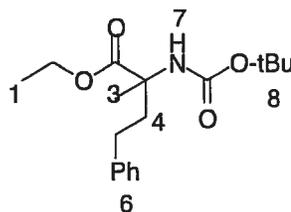
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, 2H, $\text{C}_8\text{-H}$, $J= 6.7$ Hz), 1.11-1.16 (m, 1H, $\text{C}_{6a}\text{-H}$), 1.35-1.39 (m, 1H, $\text{C}_{6b}\text{-H}$), 1.61 (s, 4H, $\text{C}_{1,7}\text{-H}$), 1.69 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.95-2.05 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.98-3.03 (m, 1H, $\text{C}_{9a}\text{-H}$), 3.10-3.14 (m, 1H, $\text{C}_{9b}\text{-H}$), 5.08 (s, 2H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 5.14-5.22 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.90 (se, 1H, $\text{N}_{10}\text{-H}$), 7.28-7.33 (m, 5H, $\text{C}_{13}\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 137.1, 131.8, 128.9, 128.43, 128.4, 124.8, 66.9, 47.4, 34.7, 33.6, 26.1, 25.8, 18.0, 17.8.

IR ν 3326, 2963, 2914, 2144, 1698, 1532, 1455, 1235 cm^{-1}

SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M^+) 275.19, trouvé 275.189510

Synthèse du 2-tert-butylamino-2-méthyl-4-phényl-butyrates d'éthyle (41):



Méthode A 60h. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, rdt. 57%.

R_f: 0.26, 2 :8 AcOEt : Hex, révélateur : CAM

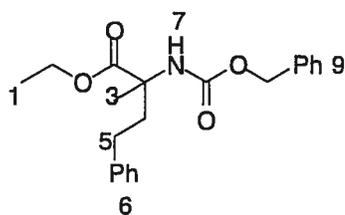
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H, C₁-H, *J*= 7 Hz), 1.47 (s, 9H, C₈-H), 1.61 (s, 3H, C₃-H), 2.03-2.19 (m, 1H, C₄-H), 2.41-2.50 (m, 2H, C₅-H), 2.59-2.70 (m, 1H, C₄-H), 4.18 (q, 2H, *J*= 7 Hz, C₂-H), 5.51 (se, 1H, N₇-H), 7.14-7.19 (m, 3H, C₆-H), 7.25-7.29 (m, 2H, C₆-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 154.4, 141.7, 128.8, 128.7, 126.3, 79.8, 61.9, 59.8, 38.9, 31.1, 28.7, 24.0, 14.6.

IR ν 3424, 2979, 2141, 1712, 1604, 1495, 1453, 1391, 1366, 1318, 1245, 1116, 1056, 1029, 699 cm⁻¹.

SMHR (NBA) calculé pour C₁₉H₂₇NO₄ (M⁺) 321.19, trouvé 321.1917

Synthèse du 2-Benzyloxycarbonylamino-2-méthyl-4-phénylbutyrate d'éthyle (42) :



Méthode B, 60h. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, rdt. 72%.

R_f: 0.26, 2 :8 AcOEt : Hex, révélateur : CAM

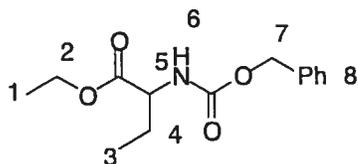
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H, C₁-H, *J*= 7 Hz), 1.67 (s, 3H, C₃-H), 2.14-2.22 (m, 1H, C₄-H), 2.40-2.48 (m, 1H, C₄-H), 2.65-2.68 (m, 2H, C₅-H), 4.20 (q, 2H, *J*= 7 Hz, C₂-H), 5.14 (s, 2H, C₈-H), 5.89 (se, 1H, N₇-H), 7.15-7.23 (m, 3H, C_{6,9}), 7.27-7.32 (m, 2H, C_{6,9}), 7.34-7.41 (m, 5H, C_{6,9}).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 154.8, 141.5, 137.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.54, 128.50, 126.4, 66.8, 62.2, 60.3, 38.6, 31.1, 24.1, 14.6.

IR ν 3356, 3028, 2982, 2138, 1716, 1603, 1497, 1454, 1377, 1315, 1260, 1186, 1117, 1059, 699 cm⁻¹.

SMHR (NBA) calculé pour C₂₁H₂₅NO₄ (M⁺) 355.18, trouvé 355.177640

Synthèse du 2-Benzyloxycarbonylamino-butyrates d'éthyle (43):



Méthode B 60h. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, rdt. 31%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁷.

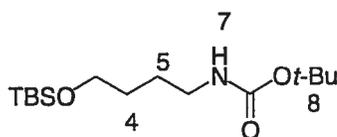
R_f: 0.1, 1 :9 AcOEt : Hex, révélateur : CAM

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (t, 3H, *J*= 8 Hz, C₃-H), 1.25 (t, 3H, *J*= 7, C₁-H), 1.60-1.70 (m, 1H, C_{4a}-H), 1.79-1.99 (m, 1H, C_{4b}-H), 4.17 (q, 2H, *J*=

7 Hz, C₂-H), 4.26-4.33 (m, 1H, C₅-H), 5.1 (s, 2H, C₇-H), 5.5, (se, 1H, N₆-H), 7.29-7.35 (m, 5H, C₈-H);

¹³C RMN (125, CDCl₃) δ 172.3, 155.8, 136.2, 128.4, 128.0, 127.9, 66.7, 61.2, 54.9, 25.6, 14.0, 9.3.

Synthèse du [4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)butyl]carbamate de *tert*-butyle (44) :



Méthode A. Purification par chromatographie flash (2 :98

AcOEt :Hex). Huile incolore, rdt. 71%.

R_f: 0.4, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO₄.

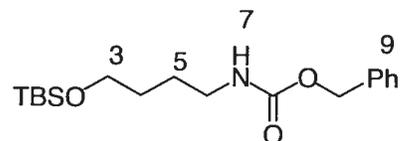
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6H, C_{TBS}-H), 0.04 (s, 9H, C_{TBS}-H), 0.87 (s, 9H, C₈-H), 0.86-0.88 (m, 4H, C_{4,5}-H), 3.05-3.12 (m, 2H, C₆-H), 3.59-3.61 (m, 2H, C₃-H), 4.7 (se, 1H, N₇-H);

¹³C RMN, (125 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 79.3, 63.2, 40.8, 30.5, 28.8, 26.9, 26.3, 18.7, -4.9.

IR ν 3354, 2929, 2857, 2170, 1693, 1593, 1516, 1390, 1365, 1252, 1175, 1100, 969, 835, 630 cm⁻¹..

SMHR (NBA) calculé pour C₁₅H₃₃NO₃Si (M⁺) 303.22, trouvé 304.230798

Synthèse du [4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)butyl] carbamate de benzyle (45) :



Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore, rdt. 84%.

R_f : 0.1, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

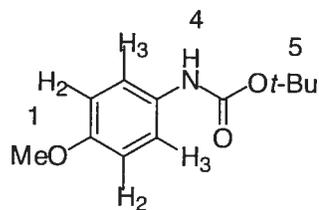
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H, $\text{C}_{\text{TBS}}\text{-H}$), 0.89(s, 9H, $\text{C}_{\text{TBS}}\text{-H}$), 1.58-1.62 (m, 4H, $\text{C}_{4,5}\text{-H}$), 3.21-3.25 (m, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.61-3.65 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.0 (se, 1H, $\text{N}_7\text{-H}$), 5.1 (s, 2H, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.30-7.36 (m, 5H, $\text{C}_9\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 137.0, 128.9, 128.5, 128.4, 66.9, 63.1, 41.3, 30.4, 26.9, 26.4, 18.7, -4.9.

IR ν 3328, 2929, 2856, 2140, 1698, 1531, 1471, 1389, 1251, 1099, 835, 630 cm^{-1} .

SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$ (M^+) 337.53, trouvé 338.216948

Synthèse du (4-méthoxyphényl) carbamate de *tert*-butyle (46) :



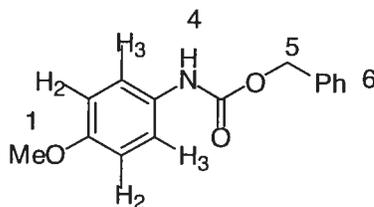
Méthode A. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide blanc, P.F. 91-93 °C. Rdt. 8%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit commercialement disponible.

R_f : 0.3, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (s, 9H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.72 (s, 3H, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.24 (se, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$), 6.83 (d, 2H, $J=9$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.26-7.28 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 153.6, 131.8, 120.9, 114.6, 80.6, 55.9, 28.8.

Synthèse du (4-méthoxyphényl) carbamate de benzyle (47) :



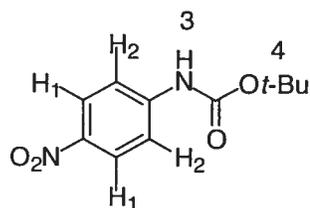
Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide blanc, P.F. 95-96 °C. Rdt. 0%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit commercialement disponible.

R_f : 0.25, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (s, 3H, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.23 (s, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.58 (se, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$), 6.86 (d, 2H, $J=7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.29-7.42 (m, 7H, $\text{C}_{3,6}\text{-H}$).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 154.1, 136.6, 131.2, 129.0, 128.7, 121.1, 114.7, 67.4, 55.9.

Synthèse de (4-nitrophényl) carbamate de *tert*-butyle (48) :



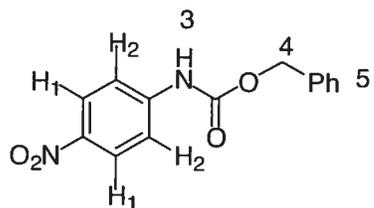
Méthode A. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide jaune, P.F. 109-110 °C. Rdt. 25%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁸.

R_f: 0.25, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO₄.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (s, 9H, C₄-H), 6.91 (se, 1H, N₃-H), 7.25 (d, 2H, *J*= 9 Hz, C₂-H), 8.13 (d, 2H, *J*= 9 Hz, C₁-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) 152.29, 144.9, 142.1, 125.6, 117.9, 82.4, 28.6.

Synthèse de (4-nitrophényl) carbamate de benzyle (49) :



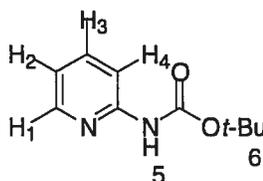
Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide jaune, P.F. 157-160 °C. Rdt. 25%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit commercialement disponible.

R_f: 0.37, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO₄.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22 (s, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.91 (se, 1H, $\text{N}_3\text{-H}$), 7.38-7.42 (m, 5H, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.56 (d, 2H, $J=9$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$) 8.21, (d, 2H, $J=9$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) 153.0, 144.2, 143.5, 135.7, 129.2, 129.1, 128.9, 125.6, 118.2, 68.1.

Synthèse de Pyridin-2-yl-carbamate de *tert*-butyle (50):



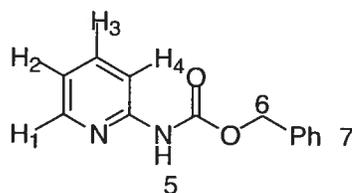
Méthode A. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex).
Solide blanc, P.F. 92-94 °C. Rdt. 23%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁸⁹.

R_f : 0.75, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.93-6.96 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.67 (t, 1H, $J=8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.01 (d, 1H, $J=8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.36 (d, 1H, $J=4$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 9.62-9.68 (m, 1H, $\text{N}_5\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 153.2, 148.0, 138.7, 118.4, 112.9, 81.1, 28.8.

Synthèse du Pyridin-2-yl-carbamate de benzyle (51) :



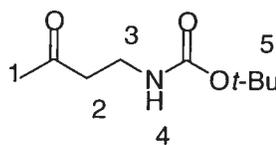
Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide blanc, P.F. 141-143 °C. Rdt. 35%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁹⁰.

R_f: 0.25, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO₄.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.24 (s, 2H, C₆-H), 6.87-6.91 (m, 1H, C₂-H), 7.34-7.44 (m, 5H, C₇-H), 7.68 (t, 1H, *J*= 7 Hz, C₃-H), 8.02 (d, 1H, *J*= 9 Hz, C₄-H), 8.2 (d, 1H, *J*= 4, C₁-H), 9.23 (se, 1H, N₅-H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 152.3, 148.2, 138.9, 136.3, 129.1, 128.8, 128.8, 119.1, 112.9, 67.5.

Synthèse du (3-Oxobutyl) carbamate de *tert*-butyle (52) :



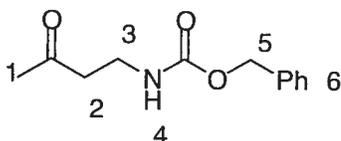
Méthode C. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore. Rdt. 96%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁹¹.

R_f: 0.05, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO₄.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.16 (s, 3H, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.66-2.72 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.32-3.37 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.00 (se, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 208.7, 156.3, 79.7, 43.9, 35.5, 30.6, 28.8.

Synthèse du (3-Oxo-butyl)-carbamic acid benzyl ester (53) :



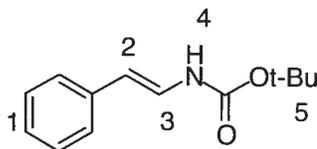
Méthode B. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Huile incolore. Rdt. 84%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit tel que décrit dans la littérature⁹².

R_f : 0.15, 1 :9 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 (s, 3H, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.62-2.64 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.35-3.37 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.04 (s, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.44 (se, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$), 7.26-7.30(m, 5H, $\text{C}_6\text{-H}$);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 208.3, 156.8, 137.0, 128.9, 128.45, 128.41, 66.9, 43.6, 36.1, 30.5

Synthèse du styryl carbamate de *tert*-butyle (54) :



Méthode A, 50 °C. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide blanc, P.F. 109-115 °C. Rdt. 17%.

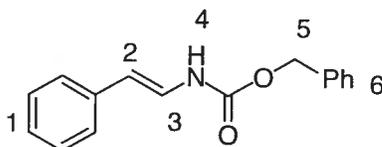
R_f : 0.2, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.93 (d, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$ $J=15$ Hz), 6.57-6.60 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.13-7.17 (se, 1Hm NH), 7.21-7.28 (m, 5H, $\text{C}_1\text{-H}$).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 137.0, 129.0, 126.5, 125.6, 124.7, 110.1, 81.3, 28.7.

SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+) 219.13, trouvé 219.126846

Synthèse du styryl carbamate de benzyle (55) :



Méthode B, 50 °C. Purification par chromatographie flash (2 :98 AcOEt :Hex). Solide blanc, P.F. 83-86 °C. Rdt. 77%. Le spectre RMN à été comparé et est conforme à celui du produit disponible commercialement.

R_f : 0.34, 1.5 :8.5 AcOEt : Hex, révélateur : KMnO_4 .

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (s, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.00 (d, 1H, $J=15$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.78-6.85 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.18-7.21 (m, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$), 7.29-7.31 (m, 5H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.40 (s, 5H, $\text{C}_1\text{-H}$).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 136.6, 136.3, 129.1, 128.9, 128.7, 126.8, 125.8, 124.4, 111.4, 67.9.

SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) 253.11, trouvé 253.111323

-
- ¹ Czarnik, A. W. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 112-113.
- ² Simpson, J. S.; Garson, M. J.; Blunt, J. W.; Murray, H.; Munro, G.; Hooper, J. N. A. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 704-706.
- ³ Susaki, T.; Igarashi, Y.; Saito, N.; Furumai, T. *J. Antibiotic*, **2001**, *54*, 441-447.
- ⁴ Hölfe, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673.
- ⁵ Hoffmann, R.W.; Schlapbach, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7903-7906.
- ⁶ Fabiano, E.; Golding, B.T.; Sadeghi, M.M. *Synthesis*, **1987**, 190-192.
- ⁷ Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1-28.
- ⁸ Gololobov, Y.G.; Zhmurova, I.N.; Kasukhin, L.F. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 437-471.
- ⁹ Wnuk, T.A.; Chaudhary, S.S.; Kovacic, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5678-5682.
- ¹⁰ Kovacic, P.; Lowery, M.K.; Field, K.W. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 639-665.
- ¹¹ Sharpless, K.B.; Hori, T.C.; Dietrich, C.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 269-271.
- ¹² Sharpless, K.B.; Lauer, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154-7155.
- ¹³ Eis, M.J.; Ganem, B. *Tetraheron Lett.* **1985**, *26*, 1153-1156.
- ¹⁴ Wolfe, J.P.; Tomori, H.; Sadigghi, J.P.; Yin, J.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- ¹⁵ Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- ¹⁶ (a) Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3869-3872. (b) Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 265-270. (c) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Matsuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2039-2044.
- ¹⁷ Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395-398.
- ¹⁸ Cho, B. T.; Chun, Y. S. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1990**, 3200-3201. Cho, B. T.; Chun, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 1583-1590.
- ¹⁹ Bolm, C.; Felder, M. *Synlett*, **1994**, 655-656.
- ²⁰ Brunel, J. M.; Buono, G. *Synlett*, **1996**, 177-178.
- ²¹ Shimizu, M.; Kamei, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8607-8610.
- ²² Lensink, C.; deVries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 235-238.
- ²³ (a) Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266-6267. (b) Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4399-4428.
- ²⁴ (a) Chan, Y. N. C.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400-9401. (b) Chan, Y. N. C.; Meyer, D.; Osborn, J. A. *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.* **1990**, 869-871. (c) Spindler, F.; Pugin, B.; Blaser, H.-U. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 561-562.
- ²⁵ (a) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917. (b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- ²⁶ Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681-6684.
- ²⁷ Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797-8798.
- ²⁸ Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097-1098.
- ²⁹ Boezio, A.A.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693.
- ³⁰ Sibi, M. P.; Deshpande, P. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 1461-1466.
- ³¹ Un pharmacophore se définit comme étant le groupement fonctionnel spécifique d'une molécule biologiquement active qui est impliqué dans une interaction ou une réaction avec une cible biologiquement reconnue, comme une enzyme par exemple
- ³² Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
- ³³ Iyer, M.S.; Gigstad, K.M.; Namdev, N.D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
- ³⁴ Sigman, M.S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316.
- ³⁵ (a) Sigman, M.S.; Vacha, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281. (b) Sigman, M.S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- ³⁶ Rylander, P.N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: NY, **1985**, 82.
- ³⁷ Schellenberg, K.A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3259-3261.
- ³⁸ (a) Evans, D. A.; Britton, T.C.; Dorow, R.L.; Dellaria, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6385-6387; (b) Evans, D. A.; Britton, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6881-6883. (c) Vederas, J. C.; Trimble, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6397-6399.
- ³⁹ Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603-5606.
- ⁴⁰ Schmierer, R.; Grotemeier, G.; Helmchen, G.; Selim, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 207-208.
- ⁴¹ Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997-9000.
- ⁴² O'Donnell, M.J.; *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Edition*, Ojima, I., Ed. Asymmetric phase transfert reaction, Wiley-VCH, New-York, **2000**, chapitre 10.
- ⁴³ O'Donnell, M.J.; Boniece, J.M.; Earp, S.E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *30*, 2641-2644, O'Donnell, M.J.; Bennett, W.D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.

- ⁴⁴ Corey, E.J. ; Xu, F. ; Noe, M.C *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
- ⁴⁵ Lygo, B. ; Wainwright, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *49*, 8595-8598.
- ⁴⁶ Takashi, O. ; Mifune, T. ; Minoru, K. ; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229.
- ⁴⁷ O'Donnell, M.J. ; Drew, M.D. ; Cooper, J.T. ; Delgado, F. ; Zhou, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 9348-9349, O'Donnell, J.M. ; Delgado, F. ; Dominguez, E. ; de Blas, J. ; Scott, W.L. *Tet. Ass.* **2001**, *12*, 821-828.
- ⁴⁸ Trost, B.M. ; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, 1ere éditions, vol 6, **1991**, 795-828.
- ⁴⁹ Curtius, *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 3023
- ⁵⁰ Wilson, J.M. ; Cram, D.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930-4943.
- ⁵¹ Scriven, E. F. ; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.
- ⁵² Duggan, S.; Imagire, J. S. *Chem. Commun.* **1989**, 131-132.
- ⁵³ Kim, Y. H.; Park, H. S. *Synlett.* **1998**, 261-262.
- ⁵⁴ Lebel H.; Paquet V.; Proulx C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890.
- ⁵⁵ Fujimura, O. ; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625-626, Schwab, P. ; Grubbs, R.H. ; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- ⁵⁶ Smith, P. A. S. *Organic Reactions*, **1946**, *3*, 337-445.
- ⁵⁷ Fisher, H. ; Waibel, A. *Ann.* **1934**, *512*, 195-217.
- ⁵⁸ Adams, R.; Ulich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, *42*, 599-611.
- ⁵⁹ La procédure expérimentale est la même que celle décrite dans la partie, 3.4, et c'est la méthode A qui à été utilisée.
- ⁶⁰ Shiori, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S-I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6203-6205.
- ⁶¹ Birkofer, L.; Wegner, W. D. *Organic Syntheses Coll. Vol. VI*, **1988**, 1030-1032.
- ⁶² Kaiser, C.; Weinstock, J. *Organic Syntheses*, **1971**, *51*, 48-52.
- ⁶³ Deshmukh, A.R.A.S.; Bhawal, B.M.; Gumaste, V.K. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1345-1346.
- ⁶⁴ Arrieta, A.; Aizpurua, J.M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3365-3368.
- ⁶⁵ Dauban, P. ; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2327-2329.
- ⁶⁶ Schwab, P. ; Grubbs, R.H. ; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- ⁶⁷ Evans, D. A.; Margaret, F. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753 .
- ⁶⁸ Brandt, P.; Söderegren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-820.
- ⁶⁹ Les conversions indiqués ne sont pas des rendements, c'est plutôt une proportion des aires sous les pics des produits calculés, ils ne tiennent pas compte de la présence possible de d'autres produits non détecté.

- ⁷⁰ Carlson R. *Desing and optimization in organic synthesis, data handling in science and technology, Vol. 8* Elsevier **2000**.
- ⁷¹ La complexation du cuivre illustré est tout à fait hypothétique, le lien pourrait être totalement différent de ce qui est illustré à titre d'exemple seulement.
- ⁷² Silverstein, R.M. ; Basler, G.C. ; Morill, T.C. *Identification spectrométrique de composés organiques*, DeBoeck & Larcier s.a, **1998**, 126-127.
- ⁷³ Still, W.C.; Kahn, K.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- ⁷⁴ Warner, D.T. ; Moe, O.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3470-3472.
- ⁷⁵ Yamashita, M.; Okuyama, K. ; Ohhara, T. ; Kawasaki, I. ; Sakai, K. ; Nakata, S. ; Kawabe, T. Kusumoto, M. ; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2075-2081.
- ⁷⁶ Yamazaki, T. ; Kasatkin, A. ; Kawanaka, Y. ; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2266-2267.
- ⁷⁷ Vechi, A. ; Melone, G. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 109-112.
- ⁷⁸ Feiffers, S. ; Wynberg, H. ; Strating, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *32*, 3001-3004.
- ⁷⁹ Goel, O.P. ; Krolls, U. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 163-166.
- ⁸⁰ Fujita, T. ; Adachi, K. ; Kohara, T. ; Kiuchi, M. ; Chiba, K. ; Teshima, K. ; Mishina, T. U.S. **1999**, 88pp., Cont. -in-part of Appl. No. PCT/JP95/01654. CODEN : USXXAM US 5948820 A 19990970.
- ⁸¹ Bien, S. ; Gillon, A. ; Kohen, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 489-492.
- ⁸² Nicolaou, K.C ; Hwang, C.K. ; Marron, B.E. ; DeFrees, S.A. ; Couladouros, Y.A. ; Carroll, P.J. ; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040-3054.
- ⁸³ Ratnayake, W.N. ; Ackman, R.G. *Can. Lipids*, **1979**, *14*, 580-584.
- ⁸⁴ Schmitz, C. ; Rouanet-Dreyfuss, A-C. ; Tueni, M. ; Biellmann, J-F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1817-1821.
- ⁸⁵ Hunter, C. ; Jackson, R.F.W. ; Rami, H.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2000**, 219-223.
- ⁸⁶ Stafford, J.A . ; Gonzales, S.S. ; Barrett, D.G. ; Suh, E.M. ; Feldman, P.L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10040-10044.
- ⁸⁷ Morinière, J.L. ; Danree, B. ; Lemoine, J. ; Guy, A. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 441-444.
- ⁸⁸ Ninomiya, K. ; Shioiri, T. ; Yamada, S. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 2151-2157.
- ⁸⁹ Ninomiya, K. ; Shioiri, T. ; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6203-6205.
- ⁹⁰ Hyderabad, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3259-3262.
- ⁹¹ Cook, G.R. ; Shanker, P.S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3405-3408.

⁹²Reitz, A.B. ; Sonoveaux, E. ; Rosenkranz, R. P. ; Verlander, M.S. ; Melmon, K.L. ; Hoffman, B.B. ; Akita, Y. ; Castagnoli, N. ; Goodman, M. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 634-642.