

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

***Développement de procédés catalytiques originaux pour
le réarrangement de Curtius***

par
Olivier Leogane

Département de chimie
Facultés des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (PhD)
en chimie

Août 2007

©Olivier, Leogane 2007



Université de Montréal
Faculté des Arts et des sciences

Cette thèse intitulée
***Développement de procédés catalytiques originaux pour
le réarrangement de Curtius***

Présentée par
Olivier Leogane

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur:	Richard Giasson
Directrice de recherche:	Hélène Lebel
Membre du jury:	William Lubell
Examineur externe:	René Roy
Représentant du doyen:	Richard Giasson

Thèse acceptée le : _____

Résumé

Le présent mémoire décrit le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse catalytique pour la réaction de Curtius. Notre stratégie initiale visait à utiliser les complexes de métaux de transition pour promouvoir la réaction de Curtius et offrir de meilleures conditions réactionnelles. Durant ces travaux nous avons ainsi démontré que le triflate de zinc était capable de catalyser la formation de carbamates *tert*-butyliques à partir d'acides carboxyliques aliphatiques dans le THF à 40 °C. Dans un procédé original l'acide carboxylique est activé par un mélange de carbonate de di-*tert*-butyle et d'azoture de sodium pour générer l'intermédiaire azoture d'acyle. Cette espèce instable réarrange en isocyanate qui en présence de triflate de zinc et de bromure de tétrabutylammonium, génère le carbamate de type Boc correspondant résultant de l'addition du *tert*-butanol. Le fait marquant de cette réaction réside dans le fait que comparativement aux méthodes standard aucun réactif phosphoré n'est impliqué, et la température réactionnelle est douce. Par ailleurs la méthodologie se révèle économique puisque quatre réactions successives sont réalisées dans le même ballon et que c'est la décomposition d'un des réactifs de départ qui fournit le composé nécessaire pour l'étape clé du processus. L'optimisation des conditions réactionnelles dévoile que la nature du solvant, de la source de zinc et de l'agent de transfert de phase sont des paramètres primordiaux pour le bon déroulement de la réaction. Divers acides sont compatibles avec ces conditions et la réaction a pu être employée pour la synthèse de carbamate α -chiraux ou encore pour la synthèse d'acides aminés non naturels.

Une étude mécanistique a mis clairement en évidence le rôle des différentes espèces impliquées dans le processus. Nous avons ainsi constaté que les azotures d'acyle aliphatiques réarrangeaient spontanément en isocyanate à seulement 40 °C. Nos études préliminaires ont dévoilé que le catalyseur de zinc n'était pas impliqué dans cette étape. Néanmoins l'addition de l'alcool sur l'isocyanate est l'étape limitante et peut être accélérée en chauffant à reflux ou en ajoutant un mélange de triflate de zinc et de

bromure de tétrabutylammonium (probablement par la formation d'une espèce bromure de carbamoyle).

Nous avons par la suite appliqué le concept aux acides carboxyliques aromatiques. Cependant, la stabilité de l'intermédiaire azoture dans ce cas-ci nous a contraints à nous tourner vers des conditions thermiques. Lors de cette étude, nous avons étendu le concept aux dérivés chloroformates comme source d'agent d'activation pour les dérivés de l'acide benzoïque. Ainsi nous avons développé une méthodologie en un seul pot versatile pour la synthèse d'anilines protégées de type Boc, CBz, Alloc, et Troc à partir d'acides carboxyliques. De plus, l'utilisation d'un réactif chloroformate possédant un résidu alcool moins nucléophile nous a permis de synthétiser des urées aromatiques avec de bons rendements.

Finalement, nous avons exploité ces dernières conditions réactionnelles pour la synthèse d'indoles. Cette approche qui n'avait jamais été abordée auparavant, s'appuie sur une séquence réactionnelle en cascade en un seul pot. L'acide 2-iodobenzoïque est soumis à nos conditions réactionnelles puis directement traité par une réaction d'indolisation catalysée au palladium. Deux types de réaction d'hétéroannulation ont été envisagés, et le concept s'est révélé ainsi très efficace pour la synthèse d'une large variété d'indoles libres mais également substitués.

Mots clés : Réaction de Curtius
Catalytique
Azoture d'acyle
Amines protégées
Urées aromatiques
Procédé tandem
Indoles

Abstract

This work shows the development of a new methodology for a catalytic Curtius reaction. Our initial goal was to use transition metal complexes to promote this reaction and create milder reaction conditions. During this work we found that zinc triflate catalyzes at 40 °C in THF the formation of *tert*-butyl carbamates starting from carboxylic acids. Through a one pot process the carboxylic acid is activated by a mixture of di-*tert*-butyl dicarbonate and sodium azide to generate the acyl azide intermediate. This unstable species rearranges into an isocyanate which in the presence of zinc triflate and tetrabutylammonium bromide produces the corresponding carbamate, resulting from addition of *tert*-butanol. This reaction is advantageous compared with classical methods because no phosphorous reagent is involved in the process which is performed at lower temperature. Moreover the methodology is economical, because four reactions are performed in the same flask. The degradation of one starting material produces the reagent for the key step of the process. During the optimization of the reaction conditions, the nature of the solvent, the zinc catalyst and the phase transfer reagent seem to be crucial for the reaction to occur. These new reaction conditions are compatible with a variety of substrates and for the preparation of chiral α -substituted carbamates or protected amino acids.

A mechanistic investigation revealed the role of each reagent involved in the process. We observed that aliphatic acyl azides rearranged spontaneously at 40 °C to produce the corresponding isocyanate. Our initial studies established that the zinc catalyst was not involved in this step. Conversely, the addition of *tert*-butyl alcohol onto the isocyanate was the slowest step of the process and was accelerated by heating the reaction mixture or adding a mixture of tetrabutylammonium bromide and zinc triflate (presumably through the formation of a zinc carbamoyl bromide species).

We have applied the rearrangement method to aromatic carboxylic acids. Aromatic acyl azides are known to be more stable than their aliphatic counterparts, and required hotter reaction conditions. During this study, we turned our attention to the use

of chloroformate reagent for the carboxylic acid activation. We have developed an efficient process that allows conversion of aromatic carboxylic acids into Alloc-, CBz-, and Troc protected anilines. Moreover, the use of a chloroformate reagent containing a less nucleophilic alcohol extends the methodology to the synthesis of aromatic ureas with good yields.

Finally, we decided to take advantage of these reaction conditions for the synthesis of indole derivatives. To our knowledge, such an approach which is based on a one pot multicomponent process has not been reported. In fact, 2-iodobenzoic acid was submitted to our standard reaction conditions and followed by a palladium catalyzed indolization. Two well known heteroannulation reaction have been considered, and a large scope of free and substituted indole derivatives were efficiently prepared through this practical process.

Key words : Curtius Réaction
Catalytic
Acyl Azide
Protected Amines
Aromatic Ureas
Multicomponent Synthesis
Indoles

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTES DES FIGURES	XI
LISTES DES SCHÉMAS	XI
LISTES DES TABLEAUX	XVIII
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	XXII
REMERCIEMENTS	XXVII
CHAPITRE 1	1
1.1. Les réactions de dégradation	1
1.2. Le réarrangement de Curtius	5
1.2.1. Réarrangement thermique	6
1.2.2. Réarrangement thermique catalysé en milieu acide	16
1.2.3. Réarrangement photochimique	18
1.2.4. Stéréosélectivité de la réaction	22
CHAPITRE 2	24
2.1. Introduction	24
2.2. Propriétés physico-chimiques des azotures organiques	25
2.2.1. Structure électronique et propriétés structurales des azotures organiques	25

2.2.2	Propriétés toxiques et explosives des azotures organiques	26
2.3.	Applications des azotures organiques en chimie médicinale	27
2.4.	Méthodes de préparation des azotures d'acyle	30
2.4.1	<i>Via</i> les hydrazides	30
2.4.2	<i>Via</i> les aldéhydes	31
2.4.3	<i>Via</i> les chlorures d'acyle	32
2.4.4	<i>Via</i> les anhydrides mixtes	35
2.4.5	<i>Via</i> le diphénylphosphorazidate	38
2.5.	Réactivité des azotures d'acyle	39
2.5.1	Cycloaddition 1,3-dipolaire	40
2.5.2	Réaction de Staudinger	42
2.5.3	Les nitrènes d'acyle	44
2.5.4	La réaction de Curtius «modifiée»	46
2.6	Conclusion	50
CHAPITRE 3		52
3.1.	Objectifs de recherche	52
3.2.	Développement d'une réaction de Curtius catalytique	53
3.2.1.	Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique	53
3.2.2.	Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot	55
3.2.3	Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot basé sur l'utilisation du Boc ₂ O	60

3.2.4	Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot basée sur l'utilisation du BocN ₃	65
3.2.4.1	Méthodes de préparation de BocN ₃	66
3.2.5	Optimisation de la réaction de réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot basée sur l'utilisation du BocN ₃	72
3.2.5.1	Optimisation du catalyseur	73
3.2.5.2	Influence du sel de zinc et de la stœchiométrie de NaN ₃ sur la réactivité	75
3.2.5.3	Influence du solvant sur la réactivité	76
3.2.5.4	Étendue de la réaction	77
3.2.5.5	Aspect sécuritaire de la méthodologie	86
3.3	Conclusion	90
CHAPITRE 4		92
4.1.	Objectifs de recherche	92
4.2.	Étude réactionnelle sur la détermination du rôle du triflate de zinc	93
4.2.1	Influence du métal sur le réarrangement de l'azoture en isocyanate	93
4.2.2	Influence du métal lors de l'addition de l'alcool sur l'isocyanate	99
4.2.2.1	Précédents bibliographiques	99
4.2.2.2	Étude réactionnelle	101

4.2.2.3	Proposition de mécanisme d'action du système Zn(OTf) ₂ / <i>n</i> -Bu ₄ NBr pour la formation du carbamate	109
4.2.3	Développement d'un réarrangement de Curtius à température ambiante	112
4.3.	Conclusion	115
CHAPITRE 5		118
5.1.	Objectifs de recherche	118
5.2.	Applications et méthodes de préparation des dérivés anilines	119
5.2.1	Propriétés des dérivés anilines	119
5.2.2	Méthodes de préparation des dérivés anilines	120
5.3	Développement d'une réaction de Curtius catalytique appliquée aux dérivés de l'acide benzoïque	124
5.3.1	Résultats préliminaires	124
5.3.2	Étude sur le réarrangement des azotures de benzoyle en isocyanate	128
5.4	Développement d'une réaction de Curtius en un seul pot pour les dérivés de l'acide benzoïque	130
5.4.1	Synthèse de <i>N</i> -Boc anilines	130
5.4.2	Synthèse de <i>N</i> -CBz, <i>N</i> -Alloc, <i>N</i> -Troc anilines	134

5.5.	Étude mécanistique sur la réaction de Curtius en un seul pot	
	basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates comme agent d'activation	141
5.5.1	Formation de l'azoture de benzoyle	142
5.5.2	Réarrangement thermique de l'azoture de benzoyle	146
5.5.3	Addition de l'alcool sur l'isocyanate	149
5.6.	Synthèse d'urées aromatiques par réaction de Curtius en un seul pot	
	basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates	154
5.7	Application de la réaction de Curtius en un seul pot basée sur	
	l'utilisation des dérivés chloroformates aux acides carboxyliques aliphatiques	159
5.8.	Conclusion	163
CHAPITRE 6		166
6.1.	Objectifs de recherche	166
6.2.	Applications et méthodes de préparation des indoles	167
6.2.1	Importance relative en chimie médicinale	167
6.2.2	Synthèse des indoles selon la méthode de Fischer	169
6.2.3	Synthèse d'indoles par catalyse au palladium	172
	6.2.3.1 Coupure rétrosynthétique A	174
	6.2.3.2 Coupure rétrosynthétique B	178
	6.2.3.3 Coupure rétrosynthétique C	180
6.3.	Procédé cascade réaction de Curtius-Indolisation catalysée	
	au palladium	182

6.3.1	Synthèse d'indoles à partir de l'acide 2-allylbenzoïque	183
6.3.2	Synthèse d'indoles à partir de l'acide 2-(2-phényléthynyl) benzoïque	186
6.3.3	Synthèse d'indoles 2,3-disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	187
6.3.4	Synthèse d'indoles <i>N</i> -carboxamides 2,3 disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	207
6.3.5	Synthèse d'indoles 3-substitués et de dérivés carbazoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	219
6.4	Conclusion	226
CHAPITRE 7		229
7.1	Conclusions générales	229
7.2	Perspectives	233
PARTIE EXPÉRIMENTALE		
	Notes générales	2
	Annexes	
	General procedure	II
	Synthesis and characterization of products	XXVIII

Liste des figures

Figure 1. Structure de l'AZT	28
Figure 2. Présentation des analogues du DPPA	48
Figure 3. Structures des catalyseurs d'étain de type Bu_2SnX_2	98
Figure 4. Exemples de dérivés anilines possédant des propriétés particulières	119
Figure 5. Exemples d'indoles possédant des propriétés biologiques	168

Liste des Schémas

Schéma 1. La réaction de Hofmann	2
Schéma 2. La réaction de Curtius	3
Schéma 3. La réaction de Schmidt	4
Schéma 4. Présentation de la réaction de Lossen	5
Schéma 5. Chemins réactionnels envisageables pour le réarrangement des azotures d'acyle	6
Schéma 6. Supposition d'une espèce cyclique impliquée dans la dégradation des azotures d'acyles	8
Schéma 7. Effet de la conjugaison sur le réarrangement des azotures de benzoyle	10
Schéma 8. Essai de piégeage de l'intermédiaire nitrène par Lwowski	12
Schéma 9. États de transition envisagés pour le réarrangement de Hofmann	13

Schéma 10. Effets isotopiques cinétiques sur les atomes de carbone et d'azote impliqués dans les réarrangements de Curtius, Hofmann, et Lossen	14
Schéma 11. Profil réactionnel calculé par Eittah pour le réarrangement de l'azoture de benzoyle	15
Schéma 12. Le réarrangement sous catalyse acide	17
Schéma 13. Classement des différents acides de Lewis testés dans la décomposition de l'azoture de benzoyle	17
Schéma 14. Divers essais de piégeage réalisés par Horner pour la photolyse de l'azoture de benzoyle	19
Schéma 15. Photolyse de dérivés azotures d'acyles pour la synthèse d'alcaloïdes	20
Schéma 16. Photolyse de l'azoture de pivaloyle dans divers solvants réactionnels	20
Schéma 17. Mécanisme envisagé par Lwowski pour la photolyse de l'azoture de pivaloyle	21
Schéma 18. Exemple de conservation de la configuration géométrique lors de la réaction de Curtius	23
Schéma 19. Formes de résonance des azotures organiques	25
Schéma 20. Principe du marquage par photoaffinité	29
Schéma 21. Synthèse des azotures de carbonyle par les hydrazides	30
Schéma 22. Application de la méthode de synthèse des azotures d'acyle via les hydrazides	30
Schéma 23. Synthèse des azotures d'acyle via les chlorures d'acyle	32
Schéma 24. Synthèse des azotures d'acyle en un seul pot <i>via</i> les chlorures d'acyle	34
Schéma 25. Synthèse des azotures d'acyle par la méthode des anhydrides mixtes	35
Schéma 26. Synthèse d'azotures d'acyle par action du triphosgène	

sur des acides carboxyliques	36
Schéma 27. Synthèse d'azotures d'acyle par action du chlorure de cyanure et de la <i>N</i> -méthylmorpholine sur des acides carboxyliques	37
Schéma 28. Synthèse d'azotures d'acyle par catalyse avec un dérivé d'acide boronique	38
Schéma 29. Synthèse des azotures d'acyle en un seul pot <i>via</i> le Diphénylphosphorazidate	38
Schéma 30. Mécanisme d'action du diphénylphosphorazidate	39
Schéma 31. Réactivité des azotures organiques	40
Schéma 32. La réaction de Staudinger	42
Schéma 33. Réaction de Staudinger modifiée entre des ylures de phosphores et des azotures	43
Schéma 34. Synthèse de la 1,2 benzisothiazol-3(2 <i>H</i>)-one par cyclisation d'un azoture d'acyle	45
Schéma 35. Présentation de la réaction de Curtius «modifiée»	47
Schéma 36. Réarrangement de Curtius catalytique pour la synthèse de carbamates de type Boc	54
Schéma 37. Résultats préliminaires pour la version en un seul pot	56
Schéma 38. Mécanisme proposé pour la formation de l'anion méthoxyde	57
Schéma 39. Complémentarité de la réaction de formation de l'anhydride avec la formation du carbamate <i>tert</i> -butylique	59
Schéma 40. Agents d'activation envisagés pour la réaction de Curtius en un seul pot	59
Schéma 41. Mécanisme proposé pour la formation de l'azoture d'acyle par activation avec le système Boc ₂ O-DMAP	61

Schéma 42. Réactivité de l'anhydride mixte dans le cas des acides carboxyliques insaturés	64
Schéma 43. Méthode de préparation du BocN ₃ selon Carpino	67
Schéma 44. Méthode de préparation du BocN ₃ selon Anselme	67
Schéma 45. Méthode de préparation du BocN ₃ selon Hideg	68
Schéma 46. Méthode de préparation du BocN ₃ selon Tarbell	68
Schéma 47. Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de BocN ₃	69
Schéma 48. Mécanisme proposé pour la formation de l'azoture par activation avec formation <i>in-situ</i> de BocN ₃	71
Schéma 49. Mécanisme proposé pour la formation de l'ester <i>tert</i> -butylique	80
Schéma 50. Processus de racémisation des substrats énantiomériques	81
Schéma 51. Agent de désilylation de l'azoture de triméthyle silyle	87
Schéma 52. Analyse ATG de la réaction de Curtius en un seul pot	89
Schéma 53. Présentation des espèces en fin de réaction	90
Schéma 54. Hypothèses sur le rôle du Zn(OTf) ₂	92
Schéma 55. Influence du métal sur le réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate	94
Schéma 56. Expérience React-IR pour le réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate	95
Schéma 57. Présentation du protocole pour suivi réactionnel du réarrangement de l'azoture 7 par analyse GC-MS	97
Schéma 58. Suivi réactionnel du réarrangement de l'azoture 7 en isocyanate	98
Schéma 59. Suivi React-IR de la réaction de Curtius en un seul pot	102

Schéma 60. Expérience contrôle pour le rôle du $Zn(OTf)_2$ dans l'addition de l'alcool sur l'isocyanate	103
Schéma 61. Suivi réactionnel de la formation du carbamate 8 à partir de l'isocyanate	107
Schéma 62. Rôles des différentes espèces de la réaction de Curtius en un seul pot	108
Schéma 63. Mécanisme proposé par Houghton pour l'addition d'alcools sur les isocyanates catalysée par des complexes d'étain et de cuivre	110
Schéma 64. Réaction d'addition d'alcools sur les isocyanates développée par Vaultier	111
Schéma 65. Proposition sur le mode d'action du système $Zn(OTf)_2 / n-Bu_4NBr / t-BuONa$	112
Schéma 66. Schéma réactionnel de la réaction de Curtius en un seul pot	116
Schéma 67. Problématique du sujet	118
Schéma 68. Méthodes classiques de réduction du groupement nitro pour la synthèse d'anilines	121
Schéma 69. Synthèse d'anilines fonctionnalisées par une réaction de Diels-Alder	123
Schéma 70. Réaction de Curtius catalytique appliquée à l'acide benzoïque	124
Schéma 71. Suivi du réarrangement de l'azoture de benzoyle par Réact-IR	129
Schéma 72. Stratégie envisagée pour l'utilisation des dérivés chloroformates	134
Schéma 73. Représentation simplifiée de la réaction	141
Schéma 74. Mécanisme proposé pour la formation de l'azoture de benzoyle	145
Schéma 75. Réarrangement thermique d'un azoture de phényle comportant un substituant électroattracteur	147
Schéma 76. Réarrangement thermique d'un azoture de phényle comportant un substituant électrodonneur	148

Schéma 77. Suivi réactionnel de l'addition de l'alcool benzylique sur l'isocyanate catalysée au <i>t</i> -BuONa	150
Schéma 78. Mécanisme proposé pour le rôle du <i>t</i> -BuONa	151
Schéma 79. Stratégie envisagée pour l'addition de nucléophiles externes	154
Schéma 80. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates	158
Schéma 81. Synthèse d'indoles par réactions catalysées au palladium	166
Schéma 82. Synthèse d'indoles par séquence tandem en un seul pot	167
Schéma 83. Mécanisme de la réaction de Fischer	170
Schéma 84. Réaction de Japp-Klingemann	171
Schéma 85. Réaction de Buchwald	171
Schéma 86. Coupures rétrosynthétiques pour la construction du noyau indole	173
Schéma 87. Réaction en un seul pot proposée par Yamanaka	175
Schéma 88. Exemples de réactions cascade impliquant les anilides <i>ortho</i> -substituées par un groupement alcyne	176
Schéma 89. Mécanisme de cyclisation des anilides <i>ortho</i> -substitués par un alcyne	177
Schéma 90. Exemples de réactions cascade aminopalladation suivie d'élimination réductrice	177
Schéma 91. Mécanisme de la réaction de carbopalladation d'alcynes en présence de nucléophiles	178
Schéma 92. Préparation de l'acide 2-allylbenzoïque 114	184
Schéma 93. Préparation de l'acide 2-(2-phényléthynyl) benzoïque 120	186
Schéma 94. Mécanisme de formation de l'adduit de type Vilsmeier-Haack lors de la réaction de Curtius dans la DMF	189

Schéma 95. Conditions réactionnelles pour la formation d'indole libre à partir du benzyle 2-iodophénylcarbamate 69	191
Schéma 96. Mécanisme postulé pour l'hétéroannulation de Larock	196
Schéma 97. Différentes espèces de palladium envisagées lors de la réaction de Heck catalysée au Pd(OAc) ₂	198
Schéma 98. Stabilisation des colloïdes de palladium par des sels d'ammonium quaternaires	198
Schéma 99. Synthèse de dérivés indoles <i>N</i> -carboxamides selon Boger	208
Schéma 100. Synthèse de dérivés indoles <i>N</i> -carboxamides selon Macor	209
Schéma 101. Synthèse de dérivés indoles <i>N</i> -carboxamides selon Bremner	209
Schéma 102. Présentation de la stratégie envisagée pour la synthèse d'indoles <i>N</i> -carboxamides 2,3-disubstitués à partir de la réaction Curtius	210
Schéma 103. Synthèse d'urées aromatiques <i>ortho</i> -iodées	210
Schéma 104. Mécanisme de formation de l'urée 132	213
Schéma 105. Présentation de la réaction d'hétéroannulation entre la 2-iodoaniline et les cétones selon le protocole Chen	220
Schéma 106. Cétones non compatibles avec la séquence tandem à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	225
Schéma 107. Synthèse d'indoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	226
Schéma 108. Comparaison d'activité entre le triflate de zinc et le dichlorure de palladium pour le réarrangement de Curtius catalytique	234
Schéma 109. Réarrangement des azotures de benzoyles catalysé par des complexes d'or	235

Liste des tableaux

Tableau 1. Influence de divers substituants sur le réarrangement de divers dérivés azotures de benzoyle	9
Tableau 2. Influence des substituants en position- <i>ortho</i> sur le réarrangement de divers dérivés azotures de benzoyle	11
Tableau 3. Distances et angles de liaisons de l'azoture de méthyle	26
Tableau 4. Résultats préliminaires pour le réarrangement de Curtius catalytique	55
Tableau 5. Optimisation de la réaction Curtius catalytique en un seul pot	58
Tableau 6. Réarrangement de Curtius catalytique en acétate de cuivre à partir de divers acides carboxyliques	63
Tableau 7. Optimisation du catalyseur	74
Tableau 8. Influence de la stœchiométrie de NaN_3 sur la réactivité	75
Tableau 9. Influence de sels d'halogénures de zinc sur la réactivité	76
Tableau 10. Influence de divers solvants sur la réactivité	77
Tableau 11. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot	78
Tableau 12. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot	80
Tableau 13. Optimisation des conditions réactionnelles pour les substrats énanti enrichis	82
Tableau 14. Synthèse d'acides aminés protégés α -disubstitués par réarrangement de Curtius	84
Tableau 15. Optimisation de la réaction sur une échelle de 30 mmoles	85
Tableau 16. Optimisation de la réaction pour l'utilisation de TMSN_3	87

Tableau 17. La réaction de Curtius sous conditions thermiques	93
Tableau 18. Effet de la température sur la réactivité	94
Tableau 19. Efficacité de différents catalyseurs pour l'addition de l'éthanol sur le DIH	100
Tableau 20. Addition d'alcools sur les isocyanates selon les conditions de Spino	101
Tableau 21. Influence du sel d'ammonium sur la réactivité	106
Tableau 22. Influence de l'anion <i>tert</i> -butoxyde sur l'addition du <i>tert</i> -butanol sur l'isocyanate	107
Tableau 23. Influence de la nature du solvant sur la réaction de Curtius en un seul pot à 25 °C	114
Tableau 24. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot à 25 °C	114
Tableau 25. Optimisation de la réaction de Curtius catalytique à 75 °C	130
Tableau 26. Influence du solvant sur la réaction de Curtius en un seul pot	131
Tableau 27. Étendue de la réaction de synthèse de <i>N</i> -Boc anilines	132
Tableau 28. Essais préliminaires pour l'activation de l'acide par le chloroformate d'allyle	135
Tableau 29. Influence de l'ajout d'une base sur la réactivité	136
Tableau 30. Réaction de Curtius en un seul pot appliquée à des acides aromatiques diversement substitués	137
Tableau 31. Influence des positions <i>ortho</i> et <i>mé</i> ta sur la réactivité	138
Tableau 32. Influence de la position <i>para</i> sur la réactivité	139
Tableau 33. Réactivité d'acides carboxyliques insaturés	140
Tableau 34. Influence du <i>t</i> -BuONa sur la formation de l'azoture d'acyle	142

Tableau 35. Table des pKa pour la formation du carboxylate	143
Tableau 36. Expérience entre divers alcools pour l'addition sur l'isocyanate de phényle	152
Tableau 37. Optimisation du dérivé chloroformate pour la formation de l'urée 96	155
Tableau 38. Synthèse d'urées aromatiques par réaction de Curtius en présence de chloroformate de phényle	156
Tableau 39. Compatibilité des amines aliphatiques pour la réaction de Curtius en présence de chloroformate de phényle	157
Tableau 40. Optimisation de la réaction de Curtius en présence de dérivés chloroformate appliquée à l'acide hydrocinnamique	159
Tableau 41. Synthèse d'urées à partir de l'acide hydrocinnamique	162
Tableau 42. Réaction tandem en un seul pot en partant de l'acide 2-allylbenzoïque 114	185
Tableau 43. Réaction de Curtius appliquée à l'acide 2-(2-phényléthynyl)benzoïque 120	187
Tableau 44. Essais d'annulation entre le benzyle 2-iodophénylcarbamate et le 4-octyne	190
Tableau 45. Essais préliminaires de cascade réaction de Curtius-Indolisation catalysée au palladium	192
Tableau 46. Effet de la concentration du milieu réactionnel et d'alcyne sur la réactivité	194
Tableau 47. Effet de la nature de la base sur la réactivité	195
Tableau 48. Effet du complexe de palladium sur la réactivité	199
Tableau 49. Effet du solvant sur la réactivité	201

Tableau 50. Étendue de la réaction de synthèse d'indoles 2,3 disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	202
Tableau 51. Essais d'optimisation pour la formation de l'indole protégé dans la séquence en un seul pot	205
Tableau 52. Essais d'annulation entre des urées aromatiques <i>ortho</i> -iodées et le 4-octyne	211
Tableau 53. Essai préliminaire de synthèse de dérivés indole <i>N</i> -carboxamides à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	212
Tableau 54. Synthèse d'indoles <i>N</i> -carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	215
Tableau 55. Effet de la nature de l'alcyne sur la réaction de synthèse d'indoles <i>N</i> -carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	216
Tableau 56. Effet d'amines cycliques sur la réaction de synthèse d'indoles <i>N</i> -carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	218
Tableau 57. Essais préliminaires de séquence cascade réaction de Curtius-Indolisation catalysée au palladium de type Chen	221
Tableau 58. Étendue de la réaction de synthèse d'indoles 3-substitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	223
Tableau 59. Comparaison d'activité entre le triflate de zinc et le dichlorure de palladium pour le réarrangement de Curtius catalytique	233

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
Ac	acétyle
Å	angström
acac	acétylacétonate
Alloc	allyloxy-carbonyle
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BQ	benzoquinone
br	large (<i>broad</i>)
Bu	butyle
c	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
Cbz	benzyloxy-carbonyle
CDMT	2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazole
CDI	carbonyle diimidazole
cm	centimètre(s)
Conv.	conversion
δ	déplacement chimique
d	doublet
Δ	chauffage
dba	(<i>E,E</i>)-dibenzylidène acétone

DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIPCDI	diisopropylcarbodiimine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DPPA	Azoture de diphenylphosphonate (<i>diphenylphosphoryl azide</i>)
dppf	diphénylphosphinoferrocène
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	électrophile
EA	groupement électroattracteur
ED	groupement électrodonneur
ee	excès énantiomère
équiv.	équivalent(s)
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
éther	diéthyléther
ESI	<i>Electron Spray Ionization</i>
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme(s)
GC-MS	chromatographie en phase gazeuse (détection masse)
GP	groupement protecteur
h	Heure(s)
HMDS	hexaméthylidisilyle
HRMS	spectre de masse de haute résolution (<i>high-resolution mass spectrum</i>)
h ν	irradiation lumineuse (ultraviolet)
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz

<i>i</i>	iso
IMes	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>)
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre(s)
LCAO	<i>Linear Combination of Molecular Orbitals</i>
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (<i>leaving group</i>)
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
Mes	2,3,5-triméthylbenzènesulfonyle (mésityle)
mg	milligramme(s)
MHz	mégahertz
min	Minute(s)
mL	Millilitre(s)
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole(s)
mol%	pourcentage molaire
μL	microlitre(s)
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
NOE	effet Overhauser nucléaire
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oct	octanoate
<i>p</i>	<i>para</i>
pé	point d'ébullition
mp	point de fusion (<i>melting point</i>)
Pd/C	palladium sur charbon activé

PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PHMS	<i>polyhydroxymethylsilane</i>
ppm	partie par million
Pr	propyle
Py	pyridine
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
rac	racémique
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN ou NMR	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>s</i>	sec
<i>S</i>	sinister
sec	seconde
ses	2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
TBABr	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAN ₃	azoture de tétrabutylammonium
<i>t</i> -BME	<i>tert</i> -butylméthyle ether
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
t _R	temps de rétention
Troc	2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle

À ma grand-mère Denise qui a toujours cru en moi...

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier le professeur Hélène Lebel pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche. Je lui suis reconnaissant pour la confiance qu'elle a su me témoigner. Ces quatre années furent enrichissantes sur tous les points de vue et m'ont permis d'acquérir l'expérience que je recherchais.

Mes études doctorales à l'Université de Montréal n'auraient pas été possibles sans un soutien financier. Je remercie donc le département de chimie pour m'avoir attribué la bourse d'excellence. Encore une fois, je tiens à renouveler mes remerciements les plus sincères à Mr GILLOT ainsi qu'aux membres du conseil général de la Guadeloupe pour m'avoir octroyé une allocation de recherche doctorale. M'accompagnant dans ma dernière ligne droite estudiantine, cette bourse aura été certes une aide financière mais surtout une source de motivation.

C'est évident que je ne peux oublier mes collègues de laboratoire. Chacun avec leurs expériences, leurs qualités ou encore leurs défauts ont contribué au bon déroulement de ma thèse. Merci à tous membres anciens et présents : Valérie Paquet (mille mercis pour les corrections), Alexandre Clavel, Sylvain Lectard, Danielle Guay, Grzegorz T. Stok osa, Chehla Ladjel, Sally Rodrigo, Michaël Davi, Kim Huard, Lise Br thous, Nicolas L varay, et Carl Trudel. Je voudrais cependant accorder une attention particulière à Michaël Parmentier (mille mercis pour les corrections) avec qui j'ai entretenu d'excellents rapports. Sa bonne humeur inconditionnelle, sa disponibilité, nos délires, ainsi que nos discussions plus sérieuses (concernant la chimie en autre) près du poteau ont contribué à égayer ma deuxième partie de thèse au laboratoire. Je tiens également à remercier le professeur André Charrette ainsi que l'ensemble de son groupe de recherche qui sont toujours ouverts à la rigolade, aux discussions scientifiques, mais aussi à l'emprunt de produit... L'Université de Montréal étant un incroyable lieu d'échanges et de rencontres, j'ai une pens e pour tous ces gens que j'ai pu croiser au cours de ces années.

Je voudrais profiter pour remercier l'ensemble du personnel technique affilié au département de chimie. Je pense à l'atelier mécanique, le service administratif, le personnel du service RMN ou encore de spectroscopie de masse, qui font tous un travail extraordinaire et ce dans la bonne humeur.

Mes derniers remerciements s'adressent tout naturellement à tous les gens qui me sont chers: ma femme, mes parents, mes beaux-parents, mamie S., mamie J., mes sœurs, mon frère : « *mèci pou tou lanmou zo ka voyé mwen, zot sé fos' an mwen !* »

CHAPITRE 1

Introduction : Le réarrangement de Curtius

La fonction amine est certainement l'une des plus populaires de la chimie organique. Sa portée synthétique et son implication dans la synthèse de diverses fonctionnalités en font un motif incontournable. De plus, cette fonctionnalité s'est très vite imposée comme une priorité pour les chimistes organiciens du fait de la présence du lien carbone-azote dans une multitude de composés d'intérêt biologique, notamment les protéines qui constituent l'élément clé de tout organisme vivant. Cependant, aux «premiers pas» de la synthèse organique, les outils de synthèse restaient évidemment pauvres et le champ d'action de la chimie organique limité. Néanmoins, un réel essor pour l'élaboration du groupement amino est survenu lors de l'apparition des réactions dites de dégradation. Reposant sur le réarrangement d'un atome carbone en un atome d'azote déficient en électrons, elles permettent d'obtenir des amines et leurs dérivés simplement à partir de dérivés d'acides carboxyliques. Connues sous le nom de réarrangement d'Hofmann, de Curtius, de Schmidt ou encore de Lossen, ces réactions découvertes à la fin du XIX^{ième} siècle et au début du XX^{ième} siècle (Hofmann, 1881 ;¹ Curtius, 1890 ;² Lossen, 1872 ;³ Schmidt, 1923⁴), constituent des méthodes de choix pour substituer un groupement carboxyle par un groupement amino. Modifiées, diversifiées au fil des années, ces réactions restent encore au XXI^{ième} siècle des incontournables de la chimie organique.

1.1. Les réactions de dégradation

Même si le schéma général de transformation d'un acide carboxylique en une amine est connu sous le nom de réaction d'Hofmann, de Curtius, de Schmidt ou encore

¹ Hofmann, A.W. *Ber.* **1881**, *14*, 2725-2736.

² Curtius, T. *Ber.* **1890**, *23*, 3023-3033.

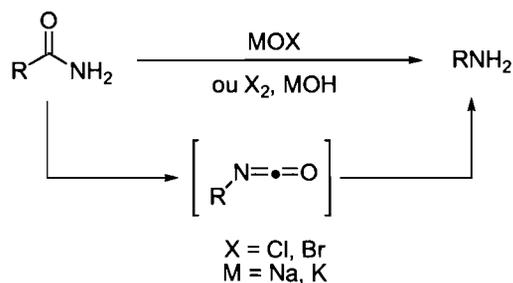
³ Lossen, W. *Ann.* **1872**, *161*, 347-362.

⁴ Schmidt, R.F. *Ber.* **1924**, *57*, 707.

de Lossen, celles-ci sont le plus souvent décrites comme des réarrangements, mais plus rarement comme des réactions de dégradation. Étant donné la versatilité de la fonction carboxyle, ces réactions sont très vite devenues populaires pour la formation du groupement amino.⁵ Le dénominateur commun de toutes ces réactions est qu'elles génèrent toutes un intermédiaire isocyanate au cours de la transformation. On peut noter ici que la terminologie «dégradation» provient du fait que lors de l'hydrolyse de l'isocyanate, le carbone de la fonction carboxyle est perdu sous forme de gaz lors de la transformation. L'isocyanate peut être également piégé par divers nucléophiles (contenant des fonctions -OH, -NH ou -SH) conduisant ainsi à la formation d'amines, d'uréthanes, d'urées ou de thiouréthanes.

La réaction d'Hofmann décrit la conversion d'amides primaires en amines primaires et leurs dérivés (Schéma 1).⁶ De façon générale, le réarrangement se produit en milieu aqueux sous l'action de la chaleur en présence d'hypohalites alcalins ou une combinaison d'halogènes et d'hydroxydes alcalins.

Schéma 1. La réaction de Hofmann



De ce fait, l'isocyanate généré *in-situ* est directement hydrolysé en l'amine primaire. Selon les conditions classiques, les amides sont traités par une solution alcaline aqueuse d'hypobromite, qui conduit avec de bons rendements, à la synthèse d'une large variété d'amines aliphatiques, aromatiques ou encore hétérocycliques. Toutefois dans certains cas, les conditions réactionnelles limitent la tolérance fonctionnelle de cette réaction. En

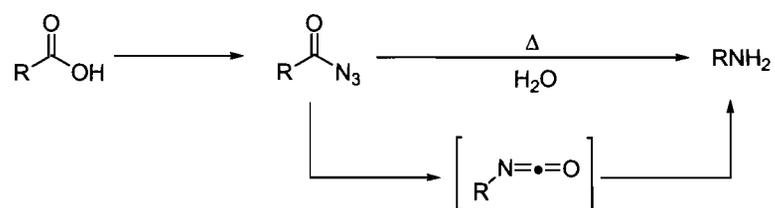
⁵ Banthorpe, D.V., dans (a) «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, New-York, 1968, p. 628. (b) «The Chemistry of the Azido Group», ed. S. Patai, Interscience, New-York, 1971, p. 397. (c) P.A.S Smith, dans «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Interscience, New York, 1963, p. 528.

⁶ Wallis, E.S.; Lane, J.F. *Org. React.* **1946**, *3*, 267-306.

effet, la réaction doit être réalisée avec un excès de solution alcaline sinon les sels haloamides se condensent sur l'intermédiaire isocyanate générant ainsi les urées acylées correspondantes. Cependant, l'excès de solution alcaline se révèle être un problème lors de l'utilisation d'amides insaturés car des produits d'oxydation non désirés sont observés. Ce problème a été toutefois récemment contourné par l'utilisation de dérivés d'iode hypervalent en conditions acides douces tels IF_5 ,⁷ $\text{PhI}(\text{TFA})_2$,⁸ $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$,⁹ ou par l'utilisation du bromure de succinimide.¹⁰

La réaction de Curtius implique le réarrangement thermique des azotures d'acyle en isocyanate par expulsion d'une molécule d'azote (Schéma 2).¹¹ Le réarrangement peut aussi être réalisé par voie photochimique permettant d'abaisser la température réactionnelle.

Schéma 2. La réaction de Curtius



Dans le cas particulier où la réaction est réalisée dans des solvants inertes tels le toluène ou encore le chloroforme, il est possible d'isoler le composé isocyanate comme unique produit de la réaction. Cette caractéristique propre à la réaction de Curtius constitue un avantage majeur par rapport aux autres réactions de dégradation, car ainsi l'isocyanate peut être engagé ultérieurement dans diverses transformations synthétiques. Par ailleurs, la solvolysse de cette espèce très électrophile conduit à la formation d'uréthanes ou encore d'urées avec de bons rendements, alors qu'une simple hydrolyse produit l'amine primaire correspondante. À l'époque où cette réaction a été mise au point par Curtius, l'azoture d'acyle était préparé par addition d'une solution aqueuse d'azoture de sodium à un chlorure d'acyle dérivé d'un acide carboxylique. Néanmoins,

⁷ Stevens, T. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2025-2026.

⁸ Radhakrishna, A. S.; Parham, M. E.; Riggs, R. M.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1746-1747.

⁹ Lazbin, I. M.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2669-2671.

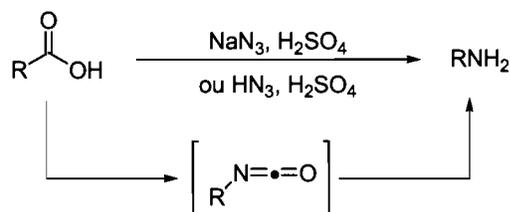
¹⁰ Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7495-7496.

¹¹ Smith, P.A.S. *Org. React.* **1946**, *3*, 337-449.

ces dérivés chlorés sont réputés comme instables, et leur purification peut s'avérer problématique. À moins d'être fraîchement utilisés, ces derniers peuvent s'isomériser ou se dégrader en présence d'acides minéraux ou d'eau et générer de l'acide chlorhydrique. Lors de la formation de l'azoture d'acyle, celui-ci peut réagir avec l'azoture de sodium et former ainsi de l'acide hydrazoïque. Ainsi, cette voie d'accès renforce les craintes vis-à-vis du caractère explosif et toxique des azotures. Mais le fait que cette réaction donne un accès rapide à une large gamme de composés a incité le développement de nombreuses méthodes de préparation des azotures d'acyles ce qui en fait aujourd'hui la plus populaire des réactions de dégradation. Le prochain chapitre discutera plus en détails les diverses approches pour la synthèse des azotures d'acyles.

La réaction de Schmidt correspond à l'ensemble des réactions impliquant l'addition sous des conditions acides fortes, de l'acide hydrazoïque sur des acides carboxyliques, des cétones, des aldéhydes, des alcools ou encore des alcènes. Cependant, la réaction la plus connue est celle où les acides carboxyliques en présence d'azoture de sodium et d'acide sulfurique conduisent aux amines correspondantes (Schéma 3).¹²

Schéma 3. La réaction de Schmidt

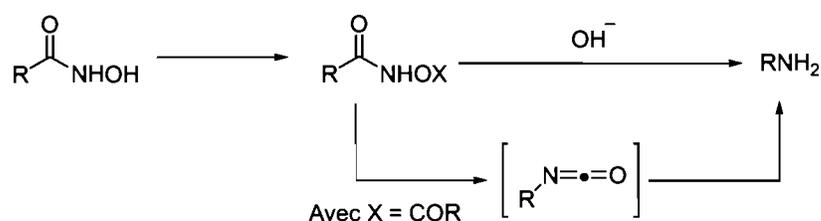


Il a été remarqué, que l'utilisation directe d'acide hydrazoïque en présence d'acide sulfurique permet dans certains cas d'augmenter les rendements. La réaction de Schmidt possède l'avantage de permettre l'utilisation directe d'acides carboxyliques, et ne nécessite donc pas d'étapes de synthèse de précurseurs activés. Cependant, les conditions très acides réduisent considérablement le champ d'application de cette réaction, et l'instabilité ainsi que la toxicité de l'acide hydrazoïque limitent les applications sur grande échelle.

¹² Wolff, H. *Org. React.* **1946**, 3, 307-336.

La réaction de Lossen est basée sur le traitement en milieu basique de dérivés d'acides hydroxamiques *O*-substitués possédant un groupement électroattracteur sur l'oxygène. Comme les réactions précédentes, elle conduit à la formation des amines correspondantes *via* un isocyanate (Schéma 4).¹³ La *O*-activation préliminaire des acides hydroxamiques de départ est primordiale pour réaliser le réarrangement. Cependant, le réarrangement de Lossen n'a trouvé que peu d'application en synthèse du fait de la faible disponibilité des acides hydroxamiques.

Schéma 4. Présentation de la réaction de Lossen



Cette présentation générale des réactions de dégradation souligne clairement le potentiel synthétique de ces transformations. La réaction de Curtius étant sans conteste l'une des plus versatile, nous avons concentré nos efforts à améliorer ses conditions réactionnelles. Cette thèse présentera le résultat de nos travaux effectués dans le but d'améliorer cette réaction. Dans le prochain paragraphe nous présenterons les aspects mécanistiques du réarrangement de Curtius afin de mieux comprendre les enjeux impliqués dans le développement d'une telle recherche.

1.2. Le réarrangement de Curtius

C'est au cours de ses études sur les azotures organiques que Théodore Curtius découvrit la dégradation des azotures d'acyles en isocyanate. Même si, à l'issue de ses résultats préliminaires, il n'a pas immédiatement reconnu la vraie nature de ce réarrangement, ses recherches intensives ont finalement révélé que sous l'effet de la

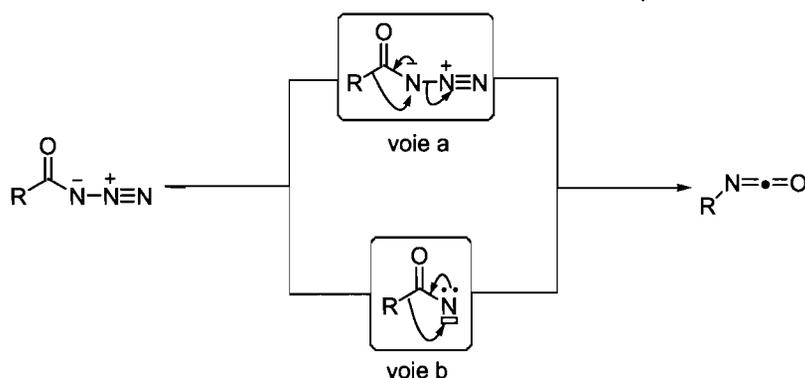
¹³ Yale, H.L. *Chem. Rev.* **1943**, 33, 209-256.

chaleur, les azotures se décomposaient en isocyanates par expulsion d'une molécule d'azote. Très rapidement cette réaction fut l'objet de nombreuses études qui ont démontré sa versatilité. Cette réaction est applicable à une variété de substrats incluant les azotures d'acyles aliphatiques, cycliques, aromatiques ou encore hétérocycliques et ce quelque soit la taille ou la complexité des molécules engagées. Deux modes d'activation peuvent être utilisés pour promouvoir le réarrangement, soit le mode thermique qui est le plus populaire, et le mode photochimique. Il est toutefois important de souligner que ces modes d'induction même s'ils conduisent tous deux à la formation de l'isocyanate empruntent des chemins réactionnels différents.

1.2.1 Le réarrangement thermique

Les études réactionnelles qui ont accompagné la découverte du réarrangement de Curtius ont débuté dès 1896 avec Stieglitz,¹⁴ et la dernière étude à ce jour est celle de Abu-Eittah qui date de 2006.¹⁵ Cette longue période de réflexion dévoile la complexité de cette réaction et les divergences d'opinion concernant son mécanisme. Il a été reconnu que la force motrice de ces réactions réside dans l'aptitude d'un atome d'azote pauvre en électrons à récupérer les électrons de la liaison carbone-carbone de la position- β en induisant la migration de celle-ci. Les controverses reposent sur le fait que deux chemins réactionnels peuvent être postulés pour étayer cette hypothèse (Schéma 5).

Schéma 5. Chemins réactionnels envisageables pour le réarrangement des azotures d'acyle



¹⁴ Stieglitz, J. *Am. Chem. Soc.* **1896**, *18*, 751.

¹⁵ Abu-Eittah, R. H.; Mohamed, A. A.; Al-Omar, A. M. *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *106*, 863-875

Le réarrangement peut se produire de façon concertée en une seule étape où la migration et la perte d'azote ont lieu simultanément (voie A). Il a été également envisagé que le mécanisme procède par deux étapes distinctes qui incluent la formation d'un intermédiaire nitrène qui se réarrange par migration-1,2 pour produire l'isocyanate (voie B).

Suite à diverses observations expérimentales lors de l'étude des réactions d'Hofmann, de Beckmann et de Curtius, Stieglitz fut le premier à s'intéresser à ce mécanisme et postula qu'une espèce carbonylnitrène était impliquée dans ces réactions, privilégiant ainsi la voie B.⁴ En marge de ces deux hypothèses, la possibilité de considérer l'espèce migratoire comme un ion carbonium ou un radical libre a aussi été envisagée. L'idée de l'intermédiaire carbocationique a été écartée lors d'expériences sur la réaction d'Hofmann.¹⁶ La dégradation dans une solution d'hypobromite de sodium de la *tert*-butylacétamide susceptible au réarrangement de type Wagner-Meerwein se produit sans altération du squelette carboné. La *tert*-butylamine correspondante est isolée quantitativement sans traces de l'amylamine tertiaire présumée. L'implication d'espèces radicalaires a, quant à elle, été rejetée lorsque la réaction de Curtius s'est montrée insensible à l'addition de radicaux triphénylméthyles¹⁷ ou encore lorsque l'ajout d'acrylonitrile n'a provoqué aucune réaction de polymérisation.¹⁸

Par la suite, Friedman a suggéré que la dégradation de l'azoture pourrait opérer via un intermédiaire activé sous une forme cyclique (Schéma 6).¹⁹ Ainsi, l'existence d'un tel intermédiaire conduirait à un échange d'atomes d'azotes entre la position α et γ du groupement azoture. Afin de soutenir son hypothèse, il a réalisé le réarrangement de Curtius en utilisant l'azoture du 3,5-dinitrobenzoyle comportant un azote marqué à la position γ . Toutefois, l'hydrolyse subséquente de l'isocyanate aboutit à la formation de l'aniline correspondante sans incorporation de l'isotope. Ce résultat signifie qu'aucune migration d'atome d'azote n'a lieu au cours du processus, et que le réarrangement-1,2 apparaît indiscutable.

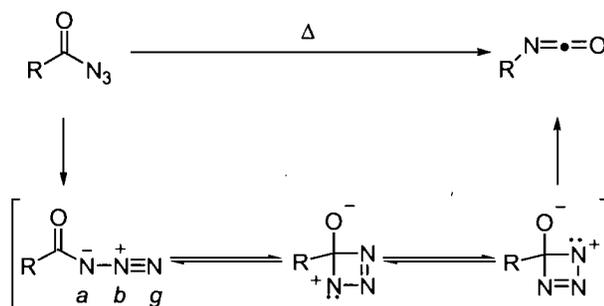
¹⁶ Whitmore, F. C.; Homeyer, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3435-3437.

¹⁷ (a) Powell, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2436-2439. (b) Wallis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2982-2986.

¹⁸ Horner, L., Spietschka, E., Gross, A. *Ann. Chem.* **1951**, *573*, 17-30.

¹⁹ Bothner-By, A. A.; Friedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5391-5392.

Schéma 6. Supposition d'une espèce cyclique impliquée dans la dégradation des azotures d'acyles



Les premières études cinétiques effectuées sur la décomposition de l'azoture de benzoyle sont attribuées à Porter²⁰ et Newman,²¹ mais c'est ce dernier qui a réellement dégagé les premières caractéristiques physiques de cette réaction. Il a montré que la réaction de dégradation de l'azoture de benzoyle en isocyanate suivait une cinétique de premier ordre. Puis il a étudié ce réarrangement dans divers solvants à 75 °C pour conclure qu'il n'y avait aucune corrélation directe entre la constante de vitesse et les constantes diélectriques, les points d'ébullition ou encore les moments dipolaires de ces solvants et ce bien que la réaction semble favorisée dans des solvants polaires tels que l'acétonitrile, ou encore l'aniline. Par ailleurs, Newman a constaté que les vitesses réactionnelles sont très sensibles à la température (une augmentation de 10 °C entraîne des vitesses trois ou quatre fois plus rapides).

Dix ans plus tard l'équipe de Yukawa entreprend de compléter cette étude en examinant la cinétique réactionnelle du réarrangement de Curtius de divers dérivés azotures de benzoyle comportant des substituants de nature électronique variée à différentes positions sur le noyau aromatique (Tableau 1).²² Aucune tendance n'a pu être dégagée pour les substituants en position *para*. Cependant, pour la position *mé*ta, les substituants électrodonneurs accélèrent la réaction tandis que leurs analogues électroattracteurs ralentissent la réaction (Entrées 10 à 12) et une corrélation de type Hammett a pu être établie. L'impact des groupements électrodonneurs en position *para* reste quelque peu inattendu car on aurait pu prédire que les groupements

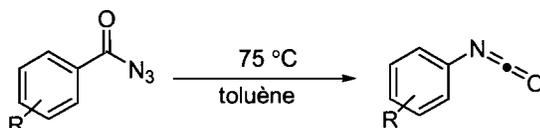
²⁰ Porter, C. W.; Young, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1497-1500.

²¹ Newman, M. S.; Lee, S. H.; Garrett, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 113-116.

²² Yukawa, Y.; Tsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5530-5534.

électrodonneurs en enrichissant la densité électronique du lien aryle-carbonyle favoriserait la migration du groupement aryle en rendant celui-ci plus nucléophile. Ce n'est pas cet argument qui prévaut ici, le plus important semble l'aptitude de l'azoture à se stabiliser par conjugaison entre le groupement aryle et la fonction triazène.

Tableau 1. Influence de divers substituants sur le réarrangement de divers dérivés azotures de benzoyle



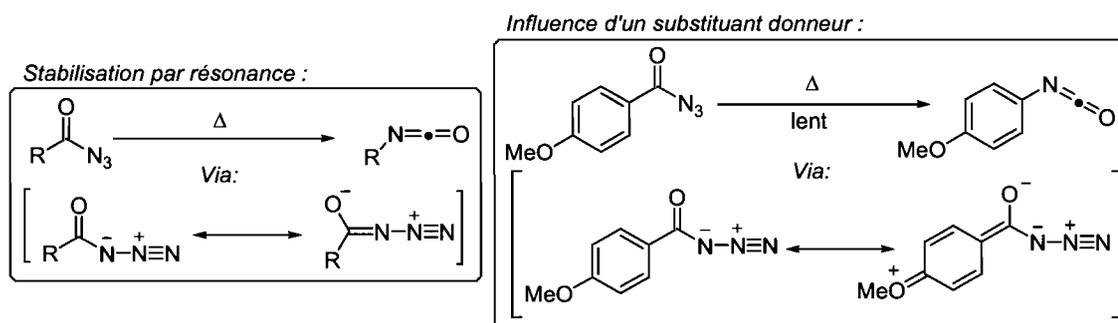
entrée	R	$k_1(10^{-3}\text{min}^{-1})$
1	H	6.98
2	<i>p</i> -CH ₃	6.60
3	<i>p</i> -tBu	7.04
4	<i>p</i> -OH	6.18
5	<i>p</i> -CH ₃ O	4.81
6	<i>p</i> -Cl	5.44
7	<i>p</i> -Br	5.44
8	<i>p</i> -NO ₂	6.17
9	<i>m</i> -CH ₃ ^b	4.39
10	<i>m</i> -CH ₃ O ^b	3.96
11	<i>m</i> -Br ^b	3.32
12	<i>m</i> -NO ₂ ^b	2.46

^b Réaction effectuée à 70 °C.

En effet au regard de la caractéristique structurale de la fonction azoture on note une délocalisation des charges possibles dans la fonction carbonyle, ce qui conduit à une stabilisation par résonance (Schéma 7). Dans le cas où le groupement R est un substituant aromatique, cette stabilisation par résonance est accrue du fait de la possible participation du noyau aromatique dans le processus de conjugaison. Par exemple, dans le cas d'un groupement électrodonneur fort, tel le substituant *para*-méthoxy, la conjugaison entre le noyau benzénique et carbonyle est augmentée. Cette particularité induit une augmentation du caractère de double liaison du lien azote-azote à

l'état initial puisque la délocalisation dans la fonction carbonyle n'est plus réalisable (Schéma 7). Ainsi cette forme de résonance supplémentaire qui entraîne une forte stabilisation de l'azoture ralentit la rupture du lien carbone-carbonyle et donc le réarrangement en isocyanate.

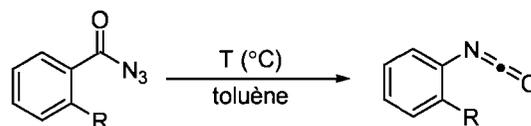
Schéma 7. Effet de la conjugaison sur le réarrangement des azotures de benzoyle



La dégradation plus lente des azotures de benzoyle enrichis en électrons en position *para* est donc imputable à cette stabilisation. Lors de cette étude, les résultats obtenus pour les substituants en position *ortho* ont montré que ceux-ci à l'exception du groupement hydroxyle, sont de 50 à 100 fois plus actifs que leur homologue non substitué (Tableau 2).²³ La température plus élevée requise le dérivé 2-hydroxyle souligne sa faible réactivité. Ce résultat est dû vraisemblablement à la stabilisation de ce dérivé par formation d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et la fonction carbonyle de l'azoture amenant à la formation d'un intermédiaire à six centres stable. Le réarrangement des autres composés substitués ne nécessite que des températures réactionnelles de l'ordre de 25 à 45 °C ce qui démontre leur grande réactivité. Celle-ci peut s'expliquer par l'absence de conjugaison entre le noyau aromatique et l'azoture d'acyle, due à la conformation non-planaire de la molécule qui minimise les interactions stériques. Ainsi, la stabilisation par résonance de l'état initial serait perdue et l'énergie de la liaison azote-azote, de même que l'énergie d'activation seraient grandement diminuées.

²³ Yukawa, Y.; Tsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6346-6350.

Tableau 2. Influence des substituants en position-*ortho* sur le réarrangement de divers dérivés azotures de benzoyle



entrée	R	T (°C)	$k_1 (10^{-2} \text{min}^{-1})^a$
1	H	60	1.15
2	OH ^c	99	1.027
3	CH ₃ O	48	2.03
4	CH ₃	44	1.306
5	Br	45	2.72
6	Cl	44	1.87
7	NO ₂	45	0.798

Malgré toutes ces études cinétiques et le développement de théories de rationalisation, tous ces résultats concordent avec les deux hypothèses, soit le passage par un intermédiaire nitrène ou un mécanisme concerté et ne permettent donc aucune distinction.

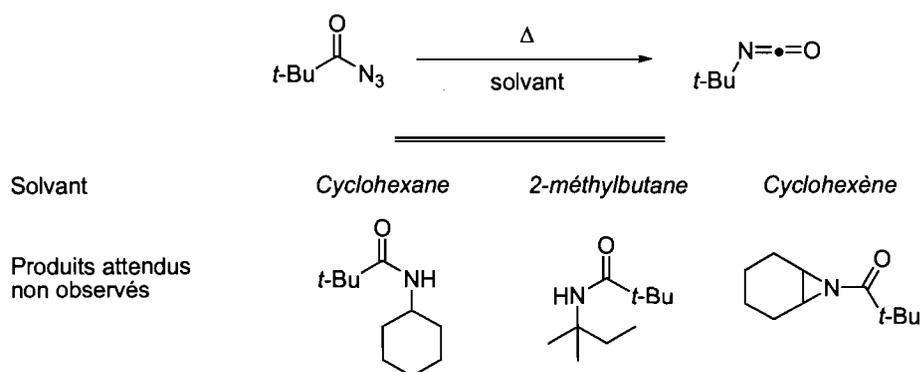
Hauser a réalisé une étude sur le réarrangement thermique de l'azoture de benzoyle, qui appuie l'hypothèse du mécanisme concerté en tentant de piéger l'hypothétique intermédiaire nitrène par de l'eau.²⁴ Cependant, si une évolution gazeuse a bel et bien été observée lors de la réaction, aucun dérivé de type acide hydroxamique attendu n'a été isolé en fin de réaction. De nombreuses autres tentatives ont été menées et parmi les plus singulières on peut noter celles de Lwowski et de Clément.²⁵ Le premier inspiré des travaux de Hauser, effectua le réarrangement de Curtius de l'azoture de pivaloyle dans divers solvants susceptibles de conduire à des produits issus du nitrène (Schéma 8).²⁶ Cependant dans des conditions de thermolyse, aucun produit d'aziridination ou d'insertion dans un lien C-H n'a pu être observé et l'isocyanate correspondant désiré a été isolé avec un rendement quantitatif.

²⁴ Hauser, C. R.; Kantor, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4284-4285.

²⁵ Clément, R.A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1904-1906.

²⁶ Tissue, G. T.; Linke, S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6303-6307.

Schéma 8. Essai de piégeage de l'intermédiaire nitrène par Lwowski



Même si ces investigations viennent appuyer le chemin réactionnel du mécanisme concerté, elles ne constituent pas des preuves irréfutables puisque l'échec de piégeage du nitrène carbonylé pourrait être attribué à la très faible durée de vie de cet intermédiaire comme démontré par Brower. Ses études cinétiques à haute pression sur le réarrangement de l'azoture de benzoyle suggèrent une rupture de liaison N-N à l'état de transition concordant avec un intermédiaire nitrène.²⁷ Cependant, on peut facilement assumer que la rupture de liaison à l'état de transition est suffisamment avancée pour expliquer ce résultat, sans obligatoirement supporter le postulat d'un intermédiaire nitrène.

Une grande avancée dans l'étude mécanistique des réactions de dégradation a été accomplie avec les études de marquage isotopique, et plus particulièrement les travaux de l'équipe de Yukawa, qui sont basés sur l'effet isotopique cinétique en complément des équations d'Hammett. Cette étude a été réalisée sur le réarrangement de Hofmann qui, parallèlement au réarrangement de Curtius, a été l'objet d'intenses interrogations mécanistiques sur la nature du mécanisme impliqué. Les auteurs ont ainsi synthétisé la benzamide *N*-chlorée avec marquage du carbone de l'amide au ¹⁴C.^{28,29} Les attentes sur les éléments de réponse pouvant être apportés par le marquage isotopique sont fondées car on sait maintenant que l'effet isotopique cinétique

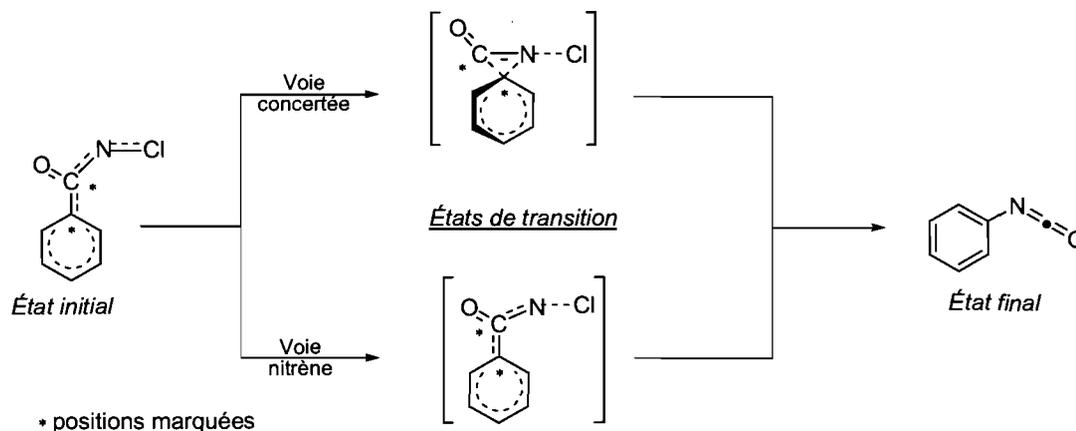
²⁷ Brower, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4370-4372.

²⁸ (a) Imamoto, T., Tsuno, Y., Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1632-1638, (b) Imamoto, T., Tsuno, Y., Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1639-1643. (c) Imamoto, T., Tsuno, Y., Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1644-1648.

²⁹ Imamoto, T., Tsuno, Y., Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 2776-2779.

est causé par la variation de l'état de liaison à la position marquée durant le passage de l'état initial à l'état de transition dans l'étape cinétiquement déterminante. La première démarche afin d'élucider précisément le mécanisme a été donc d'évaluer les différentes variations des états des liaisons impliquées pour chacune des voies suggérées (Schéma 9).

Schéma 9. États de transition envisagés pour le réarrangement de Hofmann

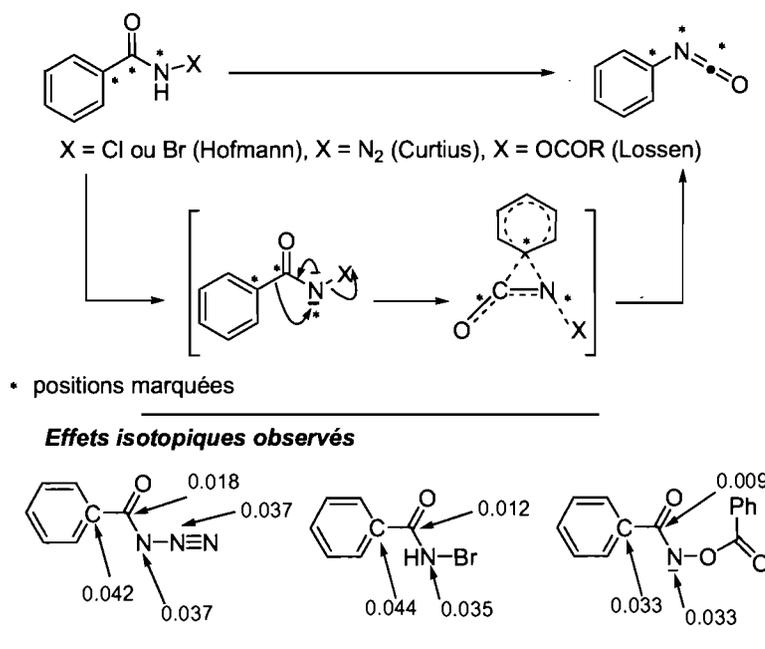


Dans le cas du mécanisme concerté, l'état des liaisons aux positions marquées change considérablement lors du transfert de l'état initial à l'état de transition, et l'on devrait s'attendre à mesurer un effet isotopique cinétique pour ce mécanisme. Au contraire, si la réaction procède par un mécanisme en deux étapes impliquant un intermédiaire nitrene, aucun effet isotopique cinétique apparent ne devrait être observé, étant donné que les liaisons aux positions marquées n'évoluent pas et ne changent pas de nature. Les données expérimentales complexes extraites du réarrangement de la benzamide chlorée, ont révélé un effet isotopique cinétique sur le carbone C₁ du groupement phényle, ainsi que sur le carbone de la fonction carbonyle. Ces résultats sont évidemment concordants avec le postulat d'un mécanisme concerté pour ce réarrangement, effaçant ainsi toute ambiguïté sur le chemin réactionnel.

Le même type d'étude sur l'effet isotopique cinétique a par la suite été réalisé par Fry et Wright pour les réarrangements de Curtius, de Hofmann et de

Lossen.³⁰ Ils ont utilisé des substrats comportant des isotopes au carbone de la position 1 du noyau aromatique, au carbone de la fonction carbonyle ainsi que sur l'azote en position α . (Schéma 10). Dans le cas particulier du réarrangement de Curtius, les auteurs ont démontré que tous les atomes d'azote sont impliqués dans l'étape cinétiquement déterminante. Ces résultats ont très fortement étayé la thèse d'un mécanisme concerté. La faible influence des substituants sur les réarrangements observés préalablement, pourrait s'expliquer par un état de transition cyclique dont l'énergie est dépendante de la formation (dans le cas du réarrangement de Curtius) ou de la solvation (dans le cas du réarrangement de Hofmann) du groupement partant.

Schéma 10. Effets isotopiques cinétiques sur les atomes de carbone et d'azote impliqués dans les réarrangements de Curtius, Hofmann, et Lossen



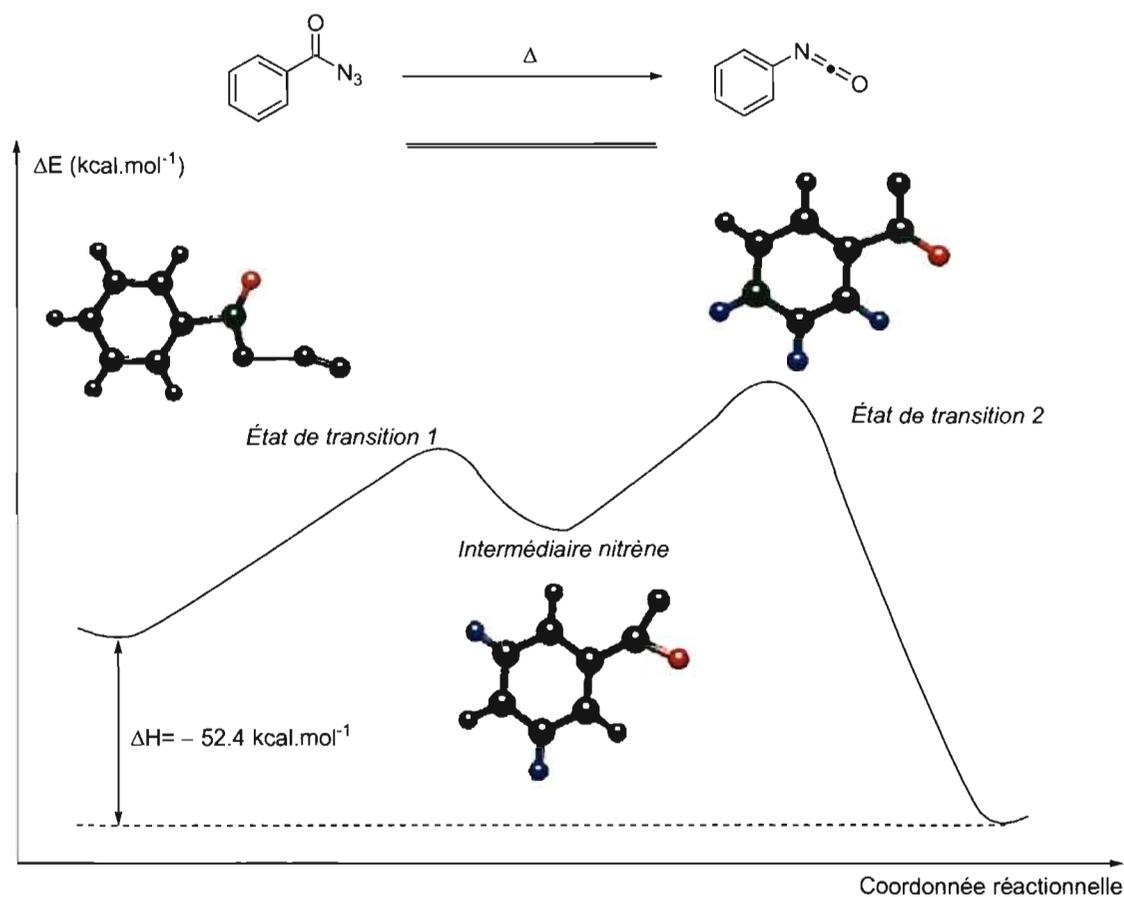
Parallèlement à ces recherches expérimentales, des approches par calcul théorique ont également été menées. La première a été réalisée par Rauk et Alewood qui

³⁰ (a) Fry, A. ; Wright, J.C. *Chem. Eng. News*, **1968**, 28. (b) Fry, A. ; Wright, J.C. *Diss. Abs. Int. B*, **1969**, 770.

en faisant appel à des calculs de type LCAO complétés par CI, ont montré que le réarrangement de l'azoture de formyle avait lieu de façon concertée.³¹

Très récemment, ces résultats ont été confirmés par l'équipe de Abu-Eittah qui s'appuyant sur des calculs basés sur le concept des orbitales moléculaires (calcul MP2) suggère que la décomposition de l'azoture de benzoyle passe par un intermédiaire nitrene.¹⁵ Par ailleurs, deux états de transition et un intermédiaire ont été postulés pour cette transformation (Schéma 11).

Schéma 11. Profil réactionnel calculé par Eittah pour le réarrangement de l'azoture de benzoyle



Le premier état de transition atteint par l'azoture de benzoyle correspondrait à un état où la molécule adopterait la bonne conformation pour

³¹ Rauk, A.; Alewood, P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1498-1510.

l'expulsion d'azote, pour générer l'intermédiaire nitrène. Dans le second état de transition, toutes les interactions interorbitales sont maximales pour permettre la migration du groupement phényle. Le résultat de ce travail conclut donc que le réarrangement de l'azoture procède en deux étapes dont la première suppose la formation d'un nitrène d'acyle à l'état singulet qui par la suite réarrange en isocyanate.

En définitive, il est difficile d'apporter une réponse irrévocable sur la question du réarrangement thermique de Curtius, mais l'opinion générale supporte l'hypothèse d'une migration-1,2 concertée. En effet, les données tirées des études sur l'effet isotopique cinétique ont apporté de sérieux arguments expérimentaux en faveur de ce mécanisme concerté.

Toutes ces études mécanistiques bien qu'elles aient engendré de nombreuses polémiques, ont permis de mettre en évidence un fait important à savoir que l'ensemble des réactions de dégradation étaient intimement liées, et que les observations valables chez l'une sont souvent applicables chez l'autre. C'est ainsi que les études réactionnelles du réarrangement de Schmidt appliqué aux acides carboxyliques suggéraient que le réarrangement thermique de Curtius serait sujet à une éventuelle catalyse acide.

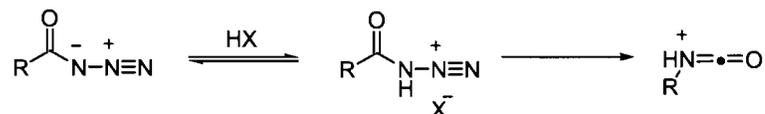
1.2.2 Le réarrangement thermique catalysé en milieu acide

Dans le paragraphe précédent (§ 1.2.1), nous avons largement abordé les travaux des professeurs Yukawa et Tsuno. Leur étude sur la dégradation de divers dérivés azotures de benzoyle *para*-substitués dans le toluène n'avait pas dégagé de courbe de type Hammett linéaire. Lors de cette étude, ils ont également testé l'acide acétique comme solvant réactionnel, ce qui a également conduit à un échec. Cependant en ajoutant 20% d'acide sulfurique à la solution d'acide acétique, ils ont observé une corrélation linéaire d'Hammett soulignant que les groupements électrodonneurs favorisent le réarrangement.³² Cette observation dévoile que c'est le mécanisme concerté qui prévaut dans ces conditions réactionnelles puisque la nature électronique du noyau aromatique influence la cinétique de la réaction. De plus, ce résultat est similaire aux valeurs observées pour la réaction de Schmidt sur les acides carboxyliques, et suggère

³² Yukawa, Y.; Tsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2007-2012.

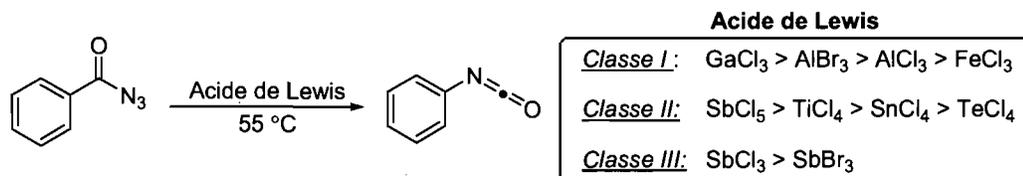
que le réarrangement de Schmidt et le réarrangement de Curtius catalysé par un acide possèdent la même étape cinétiquement déterminante, soit la décomposition de l'acide conjugué de l'azoture d'acyle (Schéma 12).

Schéma 12. Le réarrangement sous catalyse acide



En effet, la protonation de la forme de résonance la plus stable de l'azoture conduit à une forme plus active pour le départ d'azote. Après avoir remarqué que la décomposition de l'azoture d'acyle pouvait être accélérée par l'ajout de d'acide chlorhydrique ou encore de trifluorure de bore, l'équipe du Professeur Newman s'est alors intéressé à exploiter cette caractéristique mais dans des conditions plus douces et versatiles.³³ Ils ont alors entrepris d'étudier par suivi cinétique la décomposition de l'azoture de benzoyle dans le benzène ou le nitrobenzène en présence de divers acides de Lewis. Le but était ici d'évaluer la relation éventuelle entre la force relative de l'acide de Lewis et son effet catalytique sur les vitesses de réarrangement. Leur étude a porté sur des acides de Lewis halogénés et a abouti sur le regroupement de trois classes différentes en fonction des équations cinétiques impliquées dans le réarrangement (Schéma 13). Les auteurs ont également constaté que le réarrangement de Curtius catalysé par des acides de Lewis aprotiques est fortement proportionnel à l'efficacité de ces derniers dans des réactions d'acylation de type Friedel-Crafts.

Schéma 13. Classement des différents acides de Lewis testés dans la décomposition de l'azoture de benzoyle



³³ Coleman, R. A.; Newman, M. S.; Garrett, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4534-4538.

Quelques approfondissements sur le réarrangement de Curtius en présence du tribromure de bore ont été réalisés par Fahr et Neumann.³⁴ Ces derniers ont observé que l'azoture de benzoyle et ses dérivés réagissent avec le trifluorure ou tribromure de bore dans le toluène pour former un complexe stable à -60 °C, mais qui décomposent à -20 °C. Les divers complexes sont obtenus sous une forme cristalline, et l'analyse infrarouge a démontré que la molécule d'acide de Lewis était chélatée sur la fonction carbonyle et non sur le groupement azoture. En effet, les bandes caractéristiques du groupement carbonyle subissent un déplacement important alors que celles de la fonction azoture restent inchangées. On peut supposer que cette même *O*-activation s'est très certainement produite lors de l'étude de Neumann et de ses collaborateurs.

Ce mode d'activation en milieu acide bien que très intéressant du point de vue mécanistique, n'a trouvé que peu d'applications du fait des conditions drastiques. En effet, il faut préciser que le terme catalyse employé par les auteurs ne signifiait pas que des quantités catalytiques d'acide étaient utilisées mais que ceux-ci accélèrent la cinétique de décomposition. Aucun effort pour rendre cette réaction catalytique n'a été entrepris par la suite. En marge de l'activation thermique, il est possible de décomposer les azotures d'acyle par voie photochimique. Cependant même si le réarrangement photochimique conduit également aux isocyanates, la question de son mécanisme a subi un tout autre sort. Les premières expériences ont sans ambiguïté démontré l'existence d'une espèce nitrène dans ces conditions.

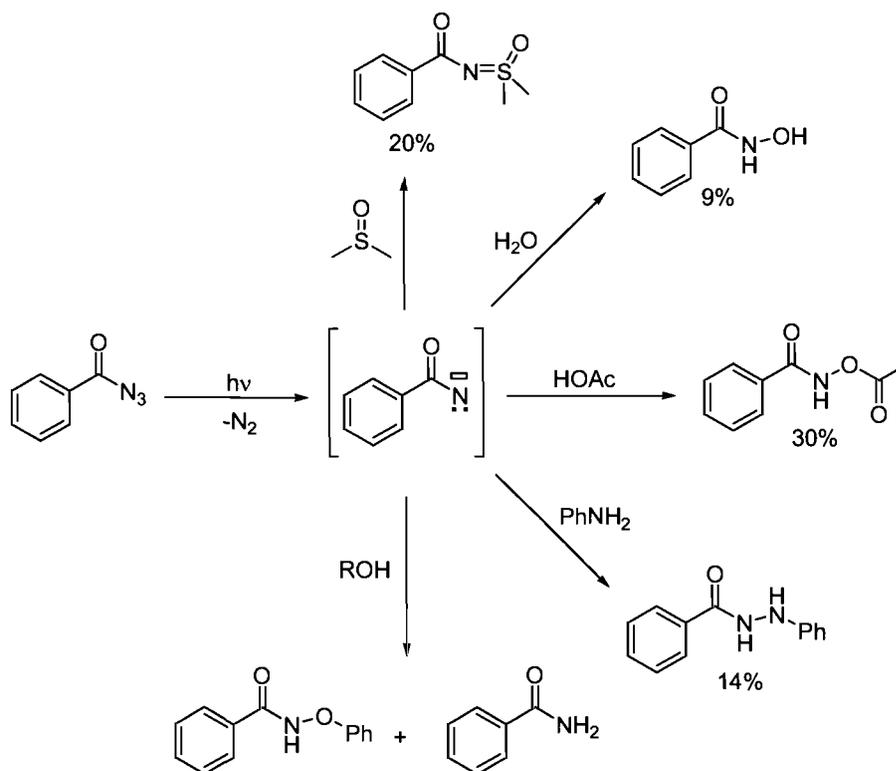
1.2.3 Le réarrangement photochimique

Il est raisonnable de penser qu'une réaction photochimique fournira suffisamment d'énergie pour la rupture du lien N-N₂ sans participation du groupement aryle ou encore alkyle. Les premiers essais de photolyse de l'azoture de benzoyle par irradiation ultra-violet ont très rapidement apporté les preuves de l'existence d'un intermédiaire nitrène d'acyle. En effet, Horner a prouvé par l'intermédiaire de divers

³⁴ Fahr, E.; Neumann, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 595-595.

agents de piégeage que la photolyse de l'azoture de benzoyle procède d'abord par la formation du nitrène de benzoyle (Schéma 14).^{11, 35}

Schéma 14. Divers essais de piégeage réalisés par Horner pour la photolyse de l'azoture de benzoyle



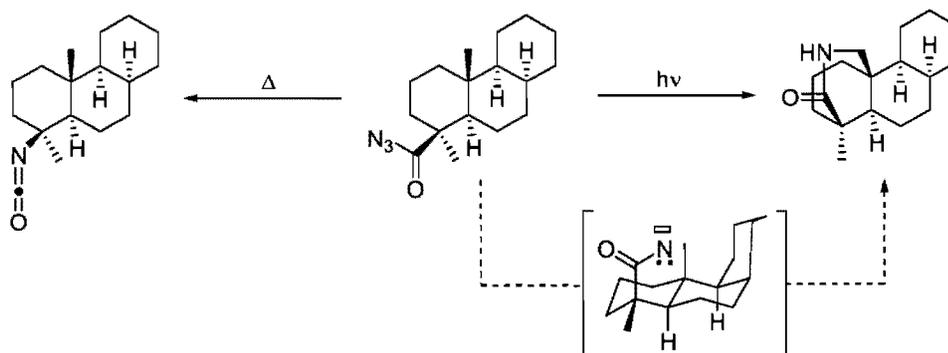
Même si dans ces expériences les produits de piégeage sont isolés avec des rendements médiocres ou à l'état de traces, cela constitue une indication qu'une espèce nitrène pourrait être impliquée dans le mécanisme. La réaction la plus souvent observée reste l'insertion du nitrène dans un lien X-H (avec X = C, O, N). Cette dernière réactivité a été même exploitée lors de la synthèse d'alcaloïdes.³⁶ Le plus souvent le nitrène est engagé dans des réactions d'insertion C-H intramoléculaires. Ainsi, la thermolyse de l'azoture **1** dérivés des acides de type diterpénoïdes, conduit à l'isocyanate **2** attendu d'une réaction de Curtius classique, alors que la photolyse produit

³⁵ Horner, L.; Bauer, G.; Darges, J. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2631.

³⁶ (a) Apsimon, J.; Edwards, O.E. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 896-902. (b) Brown, R.F.C. *Aus. J. Chem.* **1962**, *40*, 1896.

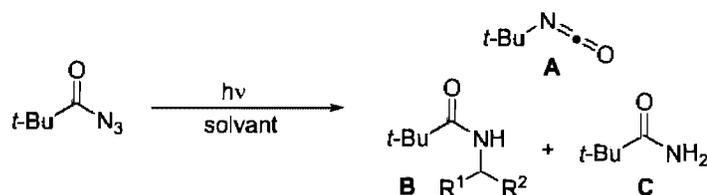
la δ -lactame pontée **3** correspondante (Schéma 15). Cette stratégie a permis la détermination de la stéréochimie absolue de l'atisine appartenant à la famille des alcaloïdes de type Garrya.

Schéma 15. Photolyse de dérivés azotures d'acyle pour la synthèse d'alcaloïdes



Tous ces résultats sont bien évidemment concordants avec l'hypothèse d'un intermédiaire nitrène. Cependant les faibles rendements pour cette transformation ont poussé Lwowski à étudier plus en détail cette réaction. Parallèlement à ces essais de piégeage d'un hypothétique intermédiaire nitrène dans le réarrangement thermique de l'azoture de pivaloyle, il s'est aussi penché sur sa décomposition photochimique.³⁷ Il a réalisé la photolyse de l'azoture de pivaloyle dans divers solvants (Schéma 16). Tout comme son étude thermique précédente (Schéma 8), il a analysé la répartition des produits issus de la réactivité de l'intermédiaire nitrène tels les produits d'insertion C-H sur le solvant (produit B) ou encore l'hydrolyse du nitrène (Produit C).

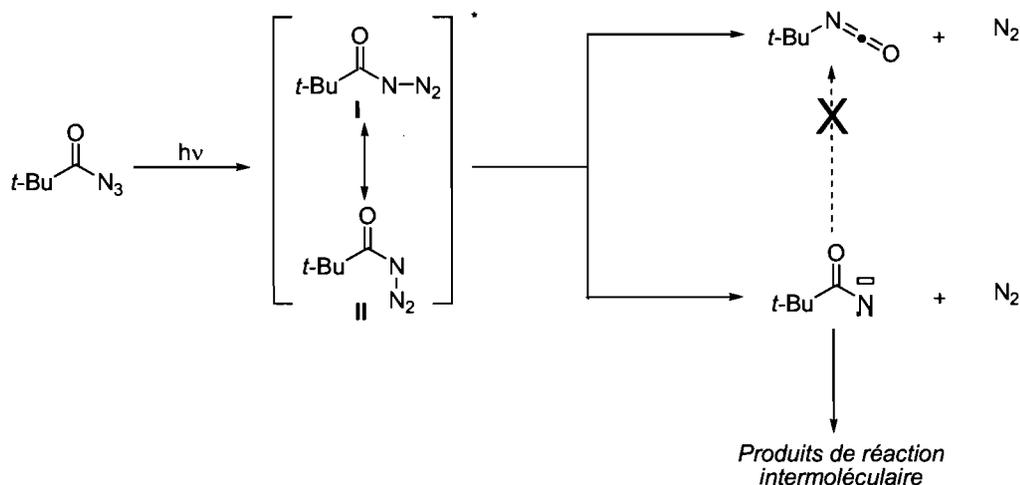
Schéma 16. Photolyse de l'azoture de pivaloyle dans divers solvants réactionnels



³⁷ Linke, S.; Tisue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6308-6310.

Les résultats obtenus montrent que le rendement pour l'isocyanate reste quasiment invariables alors que les rendements pour les produits de réaction intermoléculaire avec le nitrène sont grandement influencés par la nature et la concentration (non présenté) des divers solvants ce qui tend à suggérer que le nitrène n'est pas précurseur de l'isocyanate et que ce dernier pourrait être formé de façon concertée. Lwowski et ses collaborateurs ont supposé que l'excitation photochimique de l'azoture conduit à l'état excité le plus stable, et conduit à l'intermédiaire nitrène par expulsion d'une molécule d'azote (Schéma 17). Le réarrangement devrait se produire simultanément à la perte d'azote, probablement dans ce même état d'excitation *via* la conformation I. Un autre chemin réactionnel envisageable repose sur un état vibrationnel d'excitation plus haut en énergie (conformation II) qui conduit exclusivement à des réactions intermoléculaires propres au nitrène.

Schéma 17. Mécanisme envisagé par Lwowski pour la photolyse de l'azoture de pivaloyle



Malgré les hypothèses mécanistiques dégagées dans le cas de la décomposition de l'azoture de pivaloyle, et il est difficile de conclure à une généralité valable pour tous les azotures d'acyle car peu de systèmes ont été étudiés. On peut toutefois mentionner que dans le cas de la décomposition chimique des azidoformates qui ne peuvent réaliser le réarrangement de Curtius, seuls les produits propres au nitrène

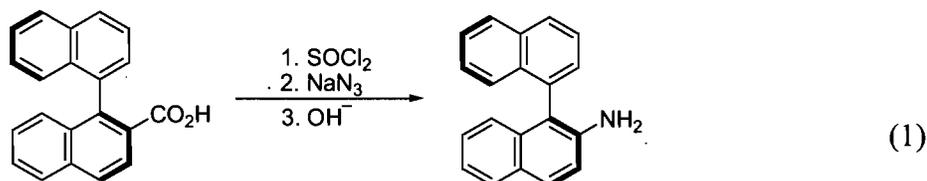
sont isolés,³⁸ soulignant une fois de plus que les azotures d'acyle constituent une catégorie à part entière dans la famille des azotures.

Les paragraphes précédents nous ont clairement mis en évidence que le mécanisme du réarrangement de Curtius procède par une migration concertée d'un groupement aryle ou alkyle vers un atome d'azote déficient en électrons. Aussi rapide que puisse être la migration, il apparaît qu'à un instant donné le groupement migrant se trouve cinétiquement libre. Il conviendrait alors de s'interroger sur la stéréosélectivité de cette migration.

1.2.4 Stéréosélectivité de la réaction

Les divers exemples relatifs à la stéréosélectivité des réactions de dégradation ont pratiquement tous démontré que le réarrangement du lien carbone-azote se produisait avec complète rétention de configuration optique ou géométrique. La première illustration de cette caractéristique a été mise en évidence lorsque des amines optiquement actives ont été isolées suite aux réactions de dégradation à partir de l'acide (*S*)-(+)-2-phénylpropionique et de ses dérivés.³⁹ Les produits de réarrangement ont été récupérés avec 99% de rétention de la pureté optique initiale. Une racémisation partielle (~ 4%) a été observée dans les conditions alcalines fortes de la réaction de Hofmann.

La fiabilité de cette propriété a été mise à profit pour la détermination de la configuration absolue par corrélation avec des composés de configuration connue. Ainsi, la configuration absolue de dérivés binaphtyles a été déterminée en utilisant le réarrangement de Curtius (Équation 1).⁴⁰



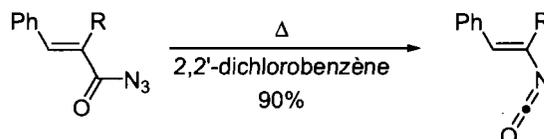
³⁸ Lwowski, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 897-906.

³⁹ (a) Arcus, L.C.; Kenyon, J. *J. Chem. Soc.* **1939**, 916. (b) Campbell, A.; Kenyon, J. *J. Chem. Soc.* **1946**, 25.

⁴⁰ Wilson, J.M.; Cram, D.J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4930-4943.

Par ailleurs, comme exemple intéressant on peut citer également l'application de la réaction de Curtius à des dérivés azotures de *trans*-cinnamoyle. La décomposition de ces composés conduit aux isocyanates- β -*trans* styryles avec conservation totale de la configuration géométrique (Schéma 18).⁴¹

Schéma 18. Exemple de conservation de la configuration géométrique lors de la réaction de Curtius



1.4. Conclusion

Cette bibliographie sur le mécanisme du réarrangement de Curtius nous a démontré que cette réaction a été, au fil des années, le sujet d'une intense polémique. On peut remarquer que toutes les études mécanistiques sont concentrées entre 1896 et 1969, et qu'ensuite les efforts de compréhension ont été abandonnés. Il a été admis que l'ensemble des réactions de dégradation obéissent à un mécanisme de migration-1,2 concerté qui se produit avec rétention de configuration pour le groupement migrant. L'ensemble de ces réactions procède par le même intermédiaire réactionnel, l'isocyanate, qui peut être hydrolysé en l'amine correspondante ou conduire aux dérivés carbamates par solvolysé dans l'alcool approprié. Du fait qu'elle soit la seule des réactions de dégradation à permettre l'isolement de l'isocyanate, la réaction de Curtius a toujours fait l'objet d'une attention toute particulière. Cette spécificité a conduit à faire de cette réaction un outil synthétique attrayant en synthèse organique pour l'élaboration de dérivés azotés. Une autre singularité réside dans le fait que ce s'appuie sur la réactivité de la fonctionnalité azoture, une famille de composés peu exploitée en synthèse organique. Dans le prochain chapitre, nous nous concentrerons évidemment sur les azotures d'acyles. Nous discuterons de leurs propriétés, de leurs applications et surtout de leurs méthodes de préparation.

⁴¹ Mikol, G.J.; Boyer, J.H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 724-726.

CHAPITRE 2

Les azotures d'acyle : préparation et applications synthétiques

2.1. Introduction

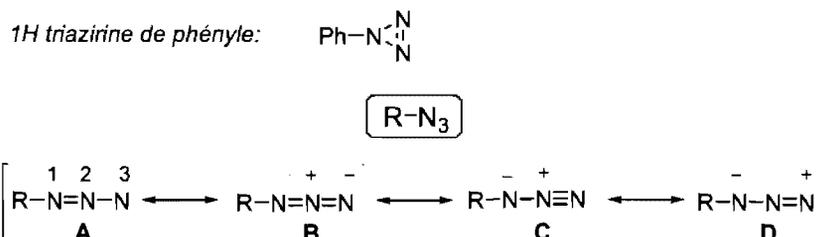
Depuis l'isolement du premier composé azoture organique par Grieb en 1864, de nombreuses méthodes ont émergé pour la synthèse de ces dérivés triazolés riches en électrons. Théodore Curtius a sans conteste contribué à l'essor de cette famille de composés, lorsqu'il découvrit l'acide hydrazoïque ainsi que le réarrangement des azotures d'acyles en isocyanates. Par la suite, le potentiel synthétique des azotures d'acyles, d'aryles ou encore d'alkyles se développa intensément entre les années 1950 et 1960. Les premières applications de ces composés à l'échelle industrielle sont apparues à travers la synthèse d'hétérocycles tels les dérivés triazoles et tétrazoles. Plus récemment, l'application biologique des dérivés azotures de glucosides pour le traitement des maladies sexuellement transmissibles fut internationalement reconnue. Les azotures organiques possèdent une dualité intrigante unique. L'expulsion d'azote de la structure chimique peut être initiée par diverses sources énergétiques externes telles la chaleur et les chocs mécaniques, ce qui confère à ces composés un caractère explosif non négligeable. Malgré cet inconvénient, les azotures restent des outils versatiles en synthèse organique, notamment à travers des réactions de cycloaddition, lors de la synthèse d'amines ou encore comme précurseurs d'espèces nitrènes. Dans ce chapitre, nous discuterons brièvement dans un premier temps des propriétés physiques ainsi que biologiques des azotures organiques. Nous nous concentrerons dans un deuxième temps sur les azotures d'acyles en abordant leurs méthodes de préparation, leur réactivité et plus particulièrement la «réaction de Curtius modifiée».

2.2. Propriétés physico-chimiques des azotures organiques

2.2.1 Structure électronique et propriétés structurales des azotures organiques

Les études structurales sur les azotures ont débuté avec les travaux de Curtius et de Hantzsch⁴² qui postulèrent une structure cyclique pour la 1H-triazine de phényle. Cependant, celle-ci n'expliquant pas la réactivité diversifiée des azotures, a très vite été abandonnée pour quatre structures mésomériques linéaires respectant les règles de l'octet (Schéma 21). Dans les formes A et B, l'azote N₁ adopte un état d'hybridation de type sp^2 avec un atome d'azote central tétravalent. Les formes dipolaires C et D proposées par Pauling⁴³ facilitent la décomposition par le départ d'une molécule d'azote et la formation de nitrènes et sont aussi responsables des réactions-1,3 dipolaires. La structure D permet d'expliquer la régiosélectivité de la réactivité face aux nucléophiles ou aux électrophiles : les électrophiles sont attaqués par N₁ alors que les nucléophiles s'additionnent sur N₃. On peut noter que dans le cas d'azotures aromatiques, le noyau benzénique apporte par conjugaison une stabilisation supplémentaire.

Schéma 19. Formes de résonance des azotures organiques



La fonction azoture est linéaire mais pas rigoureusement plane. Pour la plus simple structure des azotures organiques, l'azoture de méthyle, les angles $\text{CH}_3-\text{N}_1-\text{N}_2\text{N}_3$ et $\text{CH}_3\text{N}_1-\text{N}_2-\text{N}_3$ sont respectivement de $115,3^\circ$ et $172,6^\circ$ (Tableau 3).⁴⁴ Quand on s'intéresse aux longueurs de liaison, on s'aperçoit que le groupement azoture est

⁴² a) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023-3033. b) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275.

⁴³ Pauling, L.; Brockway, L. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 13-20.

⁴⁴ (a) Livingston, R. L.; Rao, C. N. R. *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 756-759. (b) Nguyen, M. T.; Sengupta, D.; Ha, T. K. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6499-6503.

asymétrique, la liaison N₁—N₂ étant considérablement plus longue. Cette différence est accrue dans le cas des dérivés aromatiques car pour ces composés la longueur de la liaison N₂—N₃ est légèrement réduite.

Tableau 3. Distances et angles de liaisons de l'azoture de méthyle

H ₃ C—N ₃	distances	angles	H ₃ C—N ₃
H ₃ C—N ₁	1.47 Å	120.0 °	
N ₁ —N ₂	1.24 Å	115.2 °	
N ₂ —N ₃	1.12 Å	172.5 °	

Finalement, les structures de résonance B et C permettent d'expliquer les moments dipolaires élevés [μ (azoture de benzoyle) = 2.60 D] rapportés pour cette famille de composés.⁴⁵ Par ailleurs, cette forme de résonance est aussi responsable des fortes vibrations asymétriques ($\nu_{as} \approx 2130 \text{ cm}^{-1}$)⁴⁶ observées pour les azotures organiques. Ainsi par analyse infrarouge, cette bande est forte et très caractéristique de cette fonctionnalité.

2.2.2 Propriétés toxiques et explosives des azotures

Alors que les espèces ioniques d'azoture sont relativement stables, les dérivés engagés dans des liens covalents ou dans des complexes de métaux lourds sont répertoriés dans la catégorie des composés explosifs. La chaleur, les chocs mécaniques ou le contact avec certains réactifs chimiques tels l'acide sulfurique concentré conduisent à la décomposition des azotures organiques. De l'azote moléculaire est généré lors du processus ainsi que la libération d'une grande quantité d'énergie. Lors de réactions de décomposition contrôlées, notamment en solution, cette énergie est absorbée par le solvant. En l'absence de solvant, une explosion se produit généralement à moins que cette énergie ne puisse être dissipée sur le squelette organique. Plus le fragment organique est grand et plus le transfert d'énergie est efficace. De ce fait, les

⁴⁵ Syrkin, Y. K. ; Shott-L'vova, E. A. *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.* **1952**, 87, 639-641.

⁴⁶ (a) Sheinker, Y. N. ; Senyavina, L. B. ; Zheltova, V. N. *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.* **1965**, 160, 1339-1342. (b) Lieber, E. ; Rao, C. N. R. ; Thomas, A. E. ; Oftedahl, E. ; Minnis, R. ; Nambury, C. V. N. *Spectrochim. Acta*, **1963**, 19, 1135-1144.

azotures organiques ont été intensément étudiés comme composés explosifs ou initiateurs. En marge des azotures organiques, les azotures ioniques sont explosifs mais également oxydants et corrosifs. L'azoture de sodium qui décompose de façon explosive lorsqu'il est chauffé à 275 °C libère un volume important d'azote. Cette propriété est utilisée dans l'industrie automobile, pour le gonflement brutal des coussins gonflables des voitures. En présence de métaux lourds tels le cuivre et le plomb, l'ion azoture oxyde ces métaux (le plus souvent au degré (+II)) et forme des complexes de type $M^{2+}(N_3^-)_2$ explosifs. Le contact des ions azotures avec des lieux d'accumulation de métaux lourds (évaporateurs rotatifs, tuyaux de canalisation...) présente donc un risque d'explosion important. Il est cependant possible de prévoir ces éventuels accidents par l'utilisation d'une solution de nitrite de sodium ou par oxydation avec du nitrate d'ammonium cérique.⁴⁷

En plus de leurs propriétés explosives, les azotures ont aussi hérité d'un caractère toxique important. Par exemple, la toxicité de l'acide hydrazoïque s'apparente à celle du cyanure d'hydrogène. Des concentrations dans l'air de l'ordre de 0.5 µg/L sont suffisantes pour induire des symptômes marqués d'intoxication. De la même façon, l'azoture de sodium est très toxique (DL₅₀ par voie orale sur les rats = 27 mg/kg) et peut être absorbé par voie cutanée.

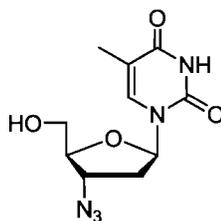
2.3. Applications des azotures organiques en chimie médicinale

Bien que les azotures aient beaucoup été utilisés comme intermédiaires pour la synthèse de produits naturels, aucun produit naturel comportant une fonctionnalité triazène n'a encore été rapporté. Cependant, des séries de composés comportant ce groupement fonctionnel ont été reconnus comme biologiquement actifs. Ces activités biologiques sont le plus souvent associées aux similitudes bioisostériques des azotures avec d'autres groupements fonctionnels. En effet, des parallèles ont souvent été faits entre les azotures et les groupements méthylsulfonyle et aminosulfonyle. Il a été observé que le groupement azoture qui est relativement plus petit que ces derniers, possédait un caractère lipophile plus important. Un exemple très connu d'application biologique des

⁴⁷ (a) Bretherick, L. *Handbook of Reactive Chemical Hazard*, 4th ed.; Butterworths : London, 1990, p. 1360. (b) Military Specifications MIL-S-20552A, *Sodium Azide, Technical*, 1952, July 24. (c) Armour, M.-A- *Waste Disposal in Academic Institutions*, Kaufman, J.A., Ed; Lewis : Chelsea, MI, 1990, p. 122.

azotures est l'AZT (*L*, 3'-déoxy-3'-azoture de thymidine) (Figure 1).⁴⁸ Connu sous le nom de zidovudine, cet analogue de la thymidine dans lequel le groupement alcool est substitué par un azoture, constitue le premier médicament antirétroviral pour le traitement d'infection par le VIH. Même si sa fonction première est celle d'inhibiteur de la transcriptase inverse, récemment il a été montré qu'il intervenait également dans le processus d'apoptose cellulaire. Non seulement le groupement azoture facilite le transport cellulaire, mais il a un impact important dans le métabolisme cellulaire. En effet, les dérivés azotures constituent des donneurs de monoxyde d'azote. En présence de groupements thiols dans l'organisme, les donneurs de monoxyde d'azote diminuent l'apoptose cellulaire, et en particulier celle des lymphocytes T.

Figure 1. Structure de l'AZT



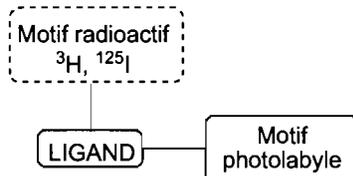
La compréhension de l'action et du fonctionnement des protéines constitue un élément vital pour le progrès de la recherche pharmaceutique. Une étude complète et rigoureuse des protéines passe par la détermination de sa fonction mais aussi de sa localisation *in vivo* dans l'organisme. De ce fait, l'étude d'une protéine nécessite l'élaboration d'une étiquette qui la rendra distinguable par rapport aux milliers d'autres protéines endogènes du corps humain. Les expériences de marquage constituent donc l'outil de choix pour la recherche pharmacologique. Un des modes de marquage couramment utilisé est le marquage par photoaffinité où les ligands comportant une fonction azoture ont fait l'objet d'une attention particulière (Schéma 20).⁴⁹

⁴⁸ (a) Piantadosi, C.; Marasco, C. J.; Morris-Natschke, S. L.; Meyer, K. L.; Gumus, F.; Surles, J. R.; Ishaq, K. S.; Kucera, L. S.; Iyer, N.; et al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1408-1414. (b) Pathak, T. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1623-1668.

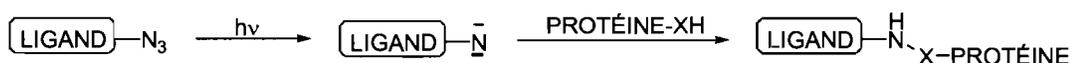
⁴⁹ (a) Gartner, C. A. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 671-689. (b) Fleming, S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12479-12520.

Schéma 20. Principe du marquage par photoaffinité

Structure du ligand :



Principe :



Cette approche est basée sur la photolyse des dérivés azotures qui génère un intermédiaire nitrene. Le ligand peut par la suite «s'accrocher» à la protéine par des réactions d'insertion dans des liens carbone-hydrogène, azote-hydrogène, ou encore soufrés. Bien évidemment, la fonction triazène, précurseur du nitrene, est installée sur une position du ligand qui ne modifie pas son affinité avec le récepteur. Un motif additionnel radioactif peut être incorporé pour l'identification du complexe ligand-protéine une fois formé. Ce principe a par exemple été utilisé pour la synthèse d'analogues de la combrestatine en tant que sondes moléculaires pour l'étude sur la polymérisation de la tubuline.⁵⁰

Ce paragraphe a clairement mis en évidence l'incroyable paradoxe associé aux azotures. D'un côté leur structure intrinsèque en fait des produits explosifs et dangereux, d'un autre côté celle-ci possède une réactivité unique qui trouve des applications en chimie médicinale. De plus, les azotures constituent des précurseurs pour une grande variété de fonctionnalités. La famille des azotures organiques comprend plusieurs groupes qui diffèrent par la nature du groupement fonctionnel qui est engagé par un lien covalent avec le motif triazène. Dans les prochains paragraphes, nous nous intéresserons aux azotures d'acyle puisque cette thèse traite uniquement de cette catégorie de composés. Nous présenterons leurs différents modes de préparation, ainsi que leur réactivité en nous intéressant plus particulièrement à la réaction de Curtius modifiée en présence de diphénylphosphorazidate.

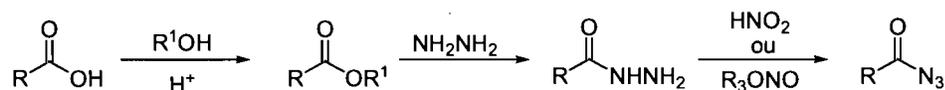
⁵⁰ Pinney, K. G.; Mejia, M. P.; Villalobos, V. M.; Rosenquist, B. E.; Pettit, G. R.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2417-2425.

2.4. Méthodes de préparation des azotures d'acyle

2.4.1 Via les hydrazides

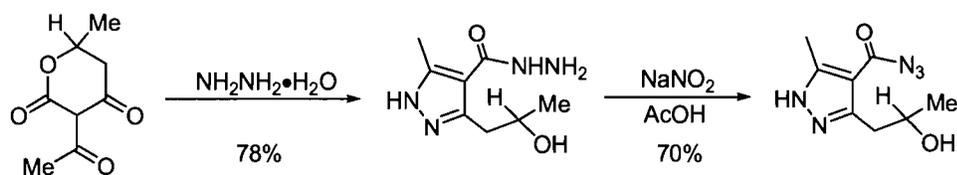
La première méthode classique de synthèse des azotures d'acyle est basée sur l'utilisation des hydrazides. Lors de l'apparition du réarrangement de Curtius, elle constituait l'unique voie d'accès aux azotures d'acyle. Ces derniers sont préparés à partir des hydrazides d'acyle correspondantes générées par réaction d'esters avec l'hydrazine (Schéma 21).^{5,10,51} Par la suite, le traitement de l'hydrazide avec de l'acide nitrique ou des nitrites d'alkyle produit la fonction azoture désirée. Généralement, l'azoture n'est pas isolé, et est utilisé brut ou en solution pour la réaction suivante.

Schéma 21. Synthèse des azotures d'acétyle par les hydrazides



Dans l'exemple suivant, cette méthode a été mise à profit car elle a permis à la fois l'installation de la fonction azoture mais aussi la formation d'un noyau pyrazole en partant d'une lactone fonctionnalisée (Schéma 22).⁵²

Schéma 22. Application de la méthode de synthèse des azotures d'acyles via les hydrazides



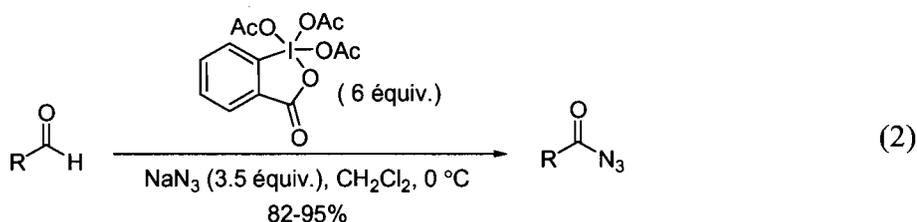
Même si cette voie conduisait aux azotures d'acyle avec de bons rendements, elle nécessitait trois étapes réactionnelles. L'acide carboxylique devant être préalablement transformé en l'ester correspondant, cette méthode a été vite abandonnée au détriment de celle des chlorures d'acyle (voir § 2.4.3).

⁵¹ (a) Jean, L.; Baglin, I.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5645-5649. (b) Nettekoven, M. *Synlett* **2001**, 1917-1920. (c) Macor, J. E.; Mullen, G.; Verhoest, P.; Sampognaro, A.; Shepardson, B.; Mack, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6493-6495.

⁵² Chantegrel, B.; Gelin, S. *Synthesis* **1979**, 584-586.

2.4.2 Via les aldéhydes

De façon générale, ce sont les dérivés d'acides carboxyliques qui ont servi de précurseurs pour la synthèse des azotures d'acyles. Néanmoins certains exemples rapportent l'utilisation d'aldéhydes comme produits de départ. Les premiers résultats avaient révélé que des conditions extrêmement oxydantes telles les combinaisons d'anhydride chromique avec l'azoture de triméthylsilyle⁵³ ou de tétrachlorure de silane en présence de dioxyde de manganèse et d'azoture de sodium,⁵⁴ étaient requises pour réaliser cette transformation. Plus récemment, le Pr. Bose s'est tourné vers le réactif périodinane de Dess-Martin.⁵⁵ Ce réactif est essentiellement connu pour l'oxydation douce d'une large variété d'alcools en dérivés carbonyles. Sa popularité durant les dernières années a démontré qu'il constituait une alternative intéressante et efficace aux conditions classiques et parfois drastiques d'oxydations des alcools. En présence d'azoture de sodium, le réactif de Dess-Martin permet de convertir des aldéhydes aromatiques ou encore aliphatiques en l'azoture d'acyle correspondant avec de bons rendements (Équation 2). Même si les conditions réactionnelles sont douces, le très large excès de réactif iodé hypervalent pose problème lors de l'étape d'isolement du dérivé azoture.



Parallèlement, l'équipe du Pr. Bols envisagea d'exploiter la faible énergie de dissociation du lien C-H (89 kcal/mol) des aldéhydes dans des réactions de substitution radicalaires. Ils remarquèrent, qu'en présence d'iodure d'azoture cette liaison subissait l'attaque du radical azoture.⁵⁶ Afin de limiter les risques d'explosion dus à l'utilisation de l'iodure d'azoture, ce dernier fut générer *in-situ* par traitement de

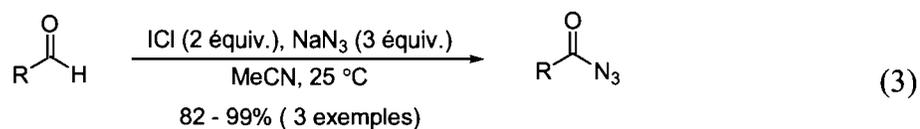
⁵³ Lee, J. G.; Kwak, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3165-3166.

⁵⁴ Elmorsy, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1341-1342.

⁵⁵ Bose, D. S.; Reddy, A. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3543-3545.

⁵⁶ Marinescu, L.; Thinggaard, J.; Thomsen, I. B.; Bols, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9453-9455.

l'iodure de chlore en présence d'azoture de sodium dans l'acétonitrile. Divers aldéhydes furent engagés dans ces conditions réactionnelles, et les azotures d'acyle correspondant furent isolés avec de bons rendements (Équation 3).



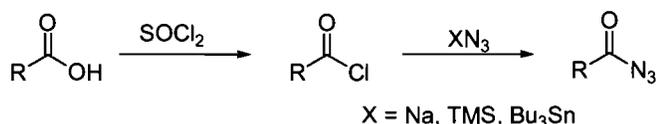
Des tentatives de formation des isocyanates correspondants dans un procédé en un seul pot, en chauffant le milieu réactionnel a conduit à la formation des azotures de carbamoyle lesquels résultent de l'addition d'un radical azoture sur l'isocyanate après le réarrangement de Curtius. En effet, l'excès d'ion azoture conduit à cette réaction secondaire majoritaire.

Cette méthode constitue une approche originale pour la synthèse des azotures d'acyle. Cependant, les stratégies classiques s'appuient sur l'utilisation d'acides carboxyliques comme produit de départ. Ceux-ci sont transformés en analogues activés, plus réactifs pour l'addition de l'anion azoture. Dans ce sens, les premiers dérivés d'acides carboxyliques furent les chlorures d'acyle.

2.4.3 Via les chlorures d'acyle

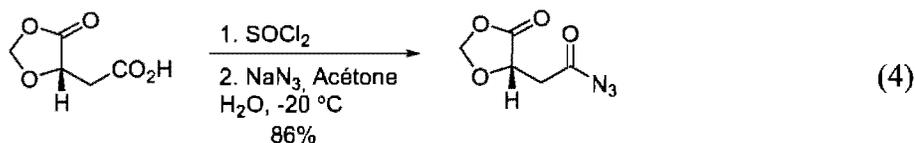
Le passage par les chlorures d'acyles ne requiert que deux réactions pour la conversion de l'acide carboxylique en azoture (Schéma 23).^{5,10,57} C'est pourquoi, Théodore Curtius s'est appuyé sur cette méthode pour la valorisation de sa réaction.

Schéma 23. Synthèse des azotures d'acyle via les chlorures d'acyle



⁵⁷ (a) Erhardt, P. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 883-884. (b) Warren, J. D.; Press: J. B. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 107-110. (c) Pfister, J. R.; Wymann, W. E. *Synthesis* **1983**, 38-40. (d) LoScalzo, R.; Mascitelli, L.; Scarpati, M. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 819-820. (e) Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. *Synthesis* **1996**, 483-487. (f) Govindan, C. K. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 74-77. (g) Kende, A. S.; Lan, J.; Arad, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5237-5239. (h) Patil, B. S.; Vasanthakumar, G.-R.; Babu, V. V. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7274-7280.

Généralement, le chlorure d'acyle est synthétisé par action du chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle sur l'acide carboxylique. Cependant, différents systèmes peuvent être utilisés pour la source d'ion azoture. Des exemples reportent l'utilisation de l'azoture de sodium avec une bonne chimiosélectivité, mais l'utilisation de ce sel nécessite que la réaction soit réalisée en milieu organoaqueux (Équation 4).⁵⁸



La faible solubilité de ce sel azoture dans la majorité des solvants organiques a conduit à l'utilisation d'un mélange d'acide hydrazoïque et de pyridine,⁵⁹ ou des sels quaternaires tels l'azoture de tétrabutylammonium⁶⁰ et de tétraméthylguanidinium.⁶¹ Afin de pallier cette contrainte, des sources organiques d'ion azoture telles l'azoture de triméthylsilyle⁶² ou de tributylstannyle⁶³ ont également été développées. On peut mentionner que l'azoture de triméthylsilyle présente une plus grande stabilité thermique en comparaison avec les autres azotures organiques. On peut supposer que cette stabilité accrue est due aux interactions orbitales $d\pi-p\pi$ entre le silicium et l'azote.¹

Ces modifications ne viennent toutefois pas écarter les problèmes inhérents à l'utilisation des chlorures d'acyle. En effet, ces dérivés chlorés sont réputés comme instables, et leur purification peut s'avérer problématique. À moins d'être fraîchement utilisés, ces derniers peuvent s'isomériser ou se dégrader en présence d'acides minéraux ou d'eau et générer de l'acide chlorhydrique. Ces traces résiduelles d'acide chlorhydrique peuvent par la suite réagir avec l'azoture de sodium lors de la

⁵⁸ Milewska, M.; Poloński, T. *Synthesis*, **1988**, 475-475.

⁵⁹ Van Reijendam, J.W.; Baardman, F. *Synthesis* **1973**, 413-414.

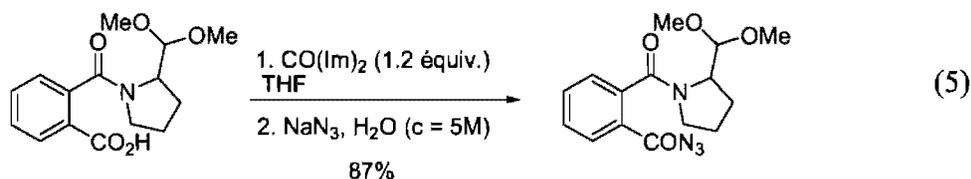
⁶⁰ Brändström, A.; Lamm, B.; Palmertz, I. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1974**, 28, 699-701.

⁶¹ (a) Papa, A.J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1426-1430. (b) Sakai, K.; Anselme, J.P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2387-2388.

⁶² (a) Washburne, S.S.; Peterson, W.R. *Synth. Comm.* **1972**, 2, 227. (b) Washburne, S.S.; Peterson, W.R.; Berman, D.A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1738-1742. (c) Prakash, G. K. S.; Iyer, P. S.; Arvanaghi, M.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3358-3359.

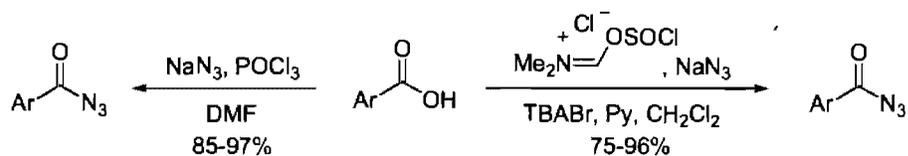
⁶³ Kricheldorf, H.R.; Leppert, E. *Synthesis* **1976**, 329.

formation de l'azoture d'acyle, ce qui amène des problèmes pour la sécurité du protocole. Une alternative consiste à remplacer les chlorures d'acyle par des imidazolides,⁶⁴ qui réagissent avec l'azoture de sodium pour donner les azotures d'acyle correspondants. L'utilisation du 1,1'-diimidazole de carbonyle permet de tolérer des groupements labiles tels les acétals et conduit aux dérivés azotures avec d'excellents rendements (Équation 5).



Des efforts ont également été accomplis pour réaliser la réaction en un seul pot sans étape d'isolement du chlorure d'acyle (Schéma 24). La stratégie est basée sur l'utilisation des complexes de type Vilsmeier-Haack qui permettent à la fois d'activer l'acide carboxylique, et de générer *in-situ* l'ion chlorure nécessaire pour la formation du dérivé chloré. Ainsi, l'équipe du Pr. Palomo a rapporté l'utilisation du chlorure de *N,N*-diméthylchlorosulfitométhanidium pour convertir les acides carboxyliques en azotures d'acyle en une seule étape. Ce sel était préalablement préparé par l'action de la DMF sur le chlorure de thionyle.⁶⁵ Plus récemment, le Pr. Perumal a quant à lui formé ce complexe de type Vilsmeier *in-situ* par traitement d'oxychlorure de phosphore avec de la DMF.⁶⁶ Ces conditions ont été appliquées sur des dérivés de l'acide benzoïque et les azotures d'acyle aromatiques ont pu être isolés avec de très bons rendements.

Schéma 24. Synthèse des azotures d'acyle en un seul pot *via* les chlorures d'acyle



⁶⁴ Weidnerwells, M. A.; Decamp, A.; Mazzocchi, P. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5746-5758.

⁶⁵ Arrieta, A.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3365-3368.

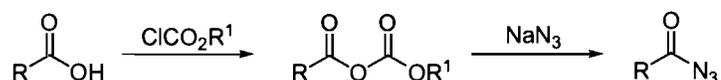
⁶⁶ Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 607-611.

Ces conditions en un seul pot ont contribué à améliorer cette méthode de préparation mais les conditions réactionnelles limitent tout de même leur champ d'application. Une autre approche très populaire consiste à synthétiser les azotures d'acyle en activant l'acide carboxylique par des anhydrides mixtes qui permettent l'utilisation de conditions beaucoup plus douces.

2.4.4 *Via les anhydrides mixtes*

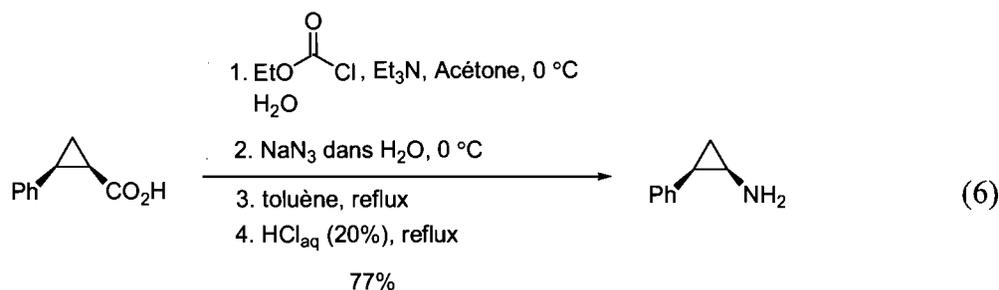
Les anhydrides mixtes de type carbonique-carboxylique, dérivés de la réaction entre des acides carboxyliques et des chloroformates d'alkyles, peuvent être facilement convertis en azotures d'acyle par l'action d'une base en présence d'azoture de sodium (Schéma 25). Cette séquence nécessite des conditions beaucoup plus douces et s'avère donc plus pratique que celle impliquant les chlorures d'acyle.

Schéma 25. Synthèse des azotures d'acyle par la méthode des anhydrides mixtes



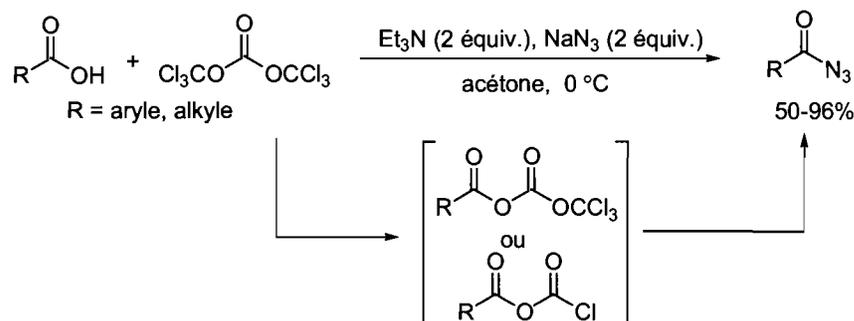
Ces conditions réactionnelles ont ainsi permis de convertir aisément l'acide *cis*-2-phénylcyclopropane carboxylique par réarrangement de Curtius, en *cis*-2-phénylcyclopropylamine sans isomérisation vers l'isomère *trans* (Équation 6).⁶⁷ L'acide carboxylique est activé avec le chloroformate d'éthyle, l'anhydride est par la suite piégé par la solution aqueuse d'azoture de sodium. La décomposition thermique de l'azoture d'acyle suivi d'une hydrolyse acide produit la fonction amine désirée. De façon générale, l'anhydride mixte n'est jamais isolé. En effet, cette réaction est réalisée dans l'acétone dont l'excellente miscibilité avec l'eau permet d'utiliser directement une solution aqueuse d'azoture de sodium sans l'usage d'agents de transfert de phase. Plusieurs fonctionnalités étant tolérées dans ces conditions, cette méthode a trouvé beaucoup d'applications pour la synthèse d'azotures d'acyle.

⁶⁷ Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3511-3511.



L'efficacité de ce protocole a suscité beaucoup d'intérêt pour la synthèse d'azotures d'acyle à partir d'acide carboxyliques en une seule étape.⁶⁸ Comme exemples récents on peut citer l'utilisation du triphosgène en lieu et place du dérivé chloroformate comme agent d'activation (Schéma 26).⁶⁹ Les rendements obtenus sont généralement bons mais le caractère toxique du triphosgène limite considérablement l'application de cette méthodologie.

Schéma 26. Synthèse d'azotures d'acyle par action du triphosgène sur des acides carboxyliques



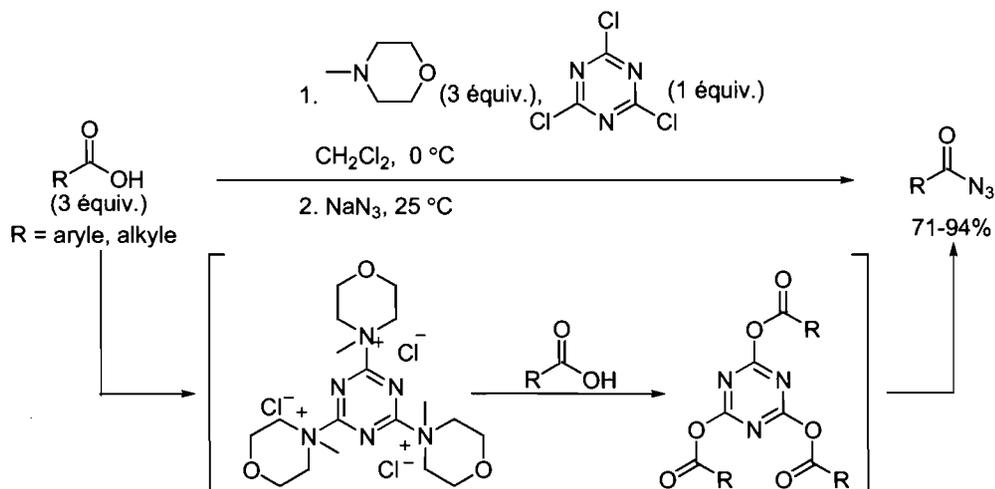
Dans le même contexte, le chlorure de cyanure a aussi été proposé pour l'activation de l'acide carboxylique (Schéma 27).⁷⁰ L'addition de 3 équivalents de *N*-méthylmorpholine sur le chlorure de cyanure forme un sel qui réagit avec l'acide carboxylique pour former un ester activé qui est par la suite piégé par l'azoture de sodium pour conduire à l'azoture d'acyle correspondant.

⁶⁸ (a) Kuramochi, K.; Osada, Y.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9447-9454. (b) Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 213-215. (c) Boeckman, R. K., Jr.; Reeder, L. M. *Synlett* **2004**, 1399-1403. (d) Dussault, P. H.; Xu, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7455-7457.

⁶⁹ Gumaste, V. K.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1345-1346.

⁷⁰ Bandgar, B. P.; Pandit, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3413-3414.

Schéma 27. Synthèse d'azotures d'acyle par action du chlorure de cyanure et de la *N*-méthylmorpholine sur des acides carboxyliques

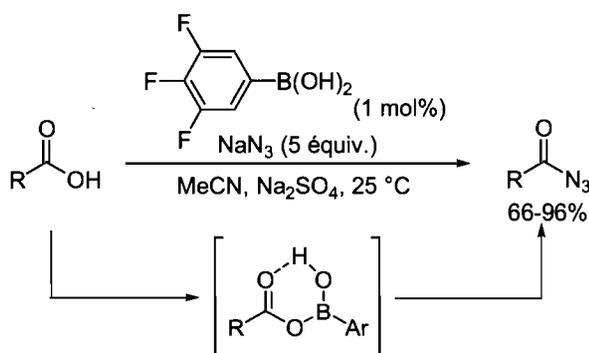


Encore une fois les rendements obtenus pour cette transformation sont excellents, par contre cette séquence n'est pas réellement réalisée en un seul pot, puisque la formation du complexe avec la *N*-méthylmorpholine entraîne la précipitation de sels qui doivent être filtrés, avant la formation de l'azoture.

Une approche très intéressante a également été rapportée par le Pr. Tale. Cette méthode est basée sur la stratégie des anhydrides mixtes, mais s'inspire des travaux développés par Yamamoto, qui a démontré que l'acide boronique du 3,4,5-trifluorobenzène catalysait des réactions d'estérification ou d'amidation d'acides carboxyliques.⁷¹ Les auteurs ont alors étendu cette réactivité à la synthèse des azotures d'acyle (Schéma 28).⁷² Cette réaction catalytique en un seul pot procède vraisemblablement par un intermédiaire à six centres de type acyloxy de bore qui en présence d'azoture de sodium génère l'azoture d'acyle correspondant avec d'excellents rendements. On peut toutefois noter que cette voie nécessite un large excès d'azoture de sodium.

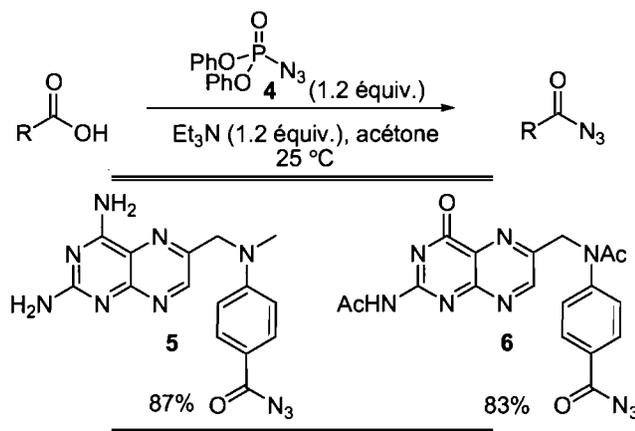
⁷¹ (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196-4197. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3511-3513.

⁷² Tale, R. H.; Patil, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9715-9716.

Schéma 28. Synthèse d'azotures d'acyle par catalyse avec un dérivé d'acide boronique

2.4.5 Via le diphenylphosphorazidate

En 1972, Shioiri et Yamada ont rapporté que le diphenylphosphorazidate **4** (DPPA) constituait une excellente source stable et organique d'ion azoture. En présence de triéthylamine il permet de convertir les acides carboxyliques en azotures d'acyle correspondants (Schéma 29).⁷³

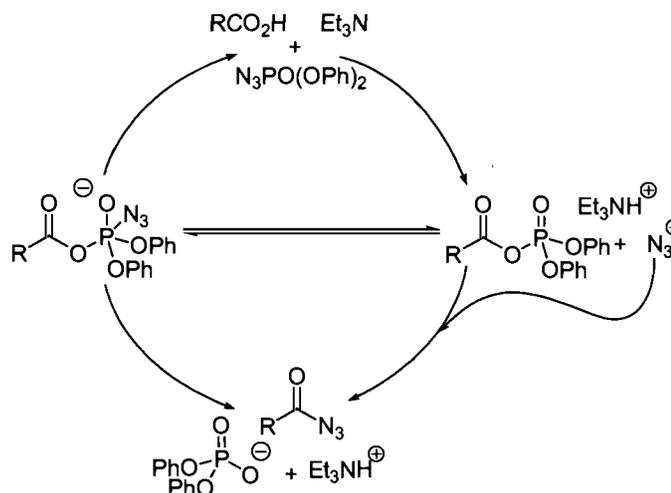
Schéma 29. Synthèse des azotures d'acyle en un seul pot *via* le diphenylphosphorazidate

⁷³ (a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205. (b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151-2157. (c) Murato, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1975**, *23*, 1738-40.

La versatilité de la réaction a pu être appréciée lors de la synthèse des azotures d'acyle très fonctionnalisés **5** et **6** lesquels sont des précurseurs synthétiques pour des inhibiteurs de l'enzyme réductase dihydrofolate.⁷⁴

Le mode d'action de DPPA est unique en son genre puisque le dérivé phosphoré libère *in-situ* l'ion azoture mais permet également l'activation de l'acide carboxylique (Schéma 30).¹⁹

Schéma 30. Mécanisme d'action du diphenylphosphorazidate



En effet, la déprotonation de l'acide carboxylique entraîne la condensation de l'anion carboxylate correspondant sur le diphenylphosphorazidate. Cette addition conduit à la libération de l'ion azoture, qui piège immédiatement l'espèce anhydride phosphorée pour former l'azoture d'acyle. La dualité du réactif DPPA permet d'éviter ainsi l'utilisation de deux ou plusieurs réactifs pour la synthèse des azotures d'acyle.

Bien évidemment, en fournissant ainsi un accès rapide et efficace aux azotures d'acyle, la découverte de cette réactivité révolutionna l'utilisation de ces composés en synthèse organique. Les azotures d'acyle furent essentiellement valorisés à travers le réarrangement de Curtius pour la synthèse d'isocyanates, d'amines et d'uréthanes. Dans le prochain paragraphe, nous aborderons la réactivité de cette

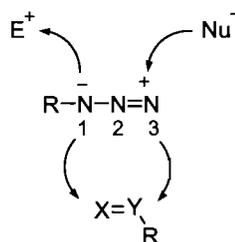
⁷⁴ (a) Martinelli, J. E.; Chaykovsky, M.; Kisliuk, R. L.; Gaumont, Y.; Gittelman, M. C. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 869-874. (b) Martinelli, J. E.; Chaykovsky, M.; Kisliuk, R. L.; Gaumont, Y. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 874-877.

catégorie d'azoture à travers les réactions les plus courantes, et nous discuterons plus en détails de l'apport du DPPA au réarrangement de Curtius.

2.5. Réactivité des azotures d'acyle

Les azotures ont la particularité de présenter des réactivités différentes selon les conditions réactionnelles auxquelles ils sont exposés (Schéma 31). En principe, ils réagissent avec des électrophiles par l'azote N₁, et se font attaquer par des nucléophiles par la position terminale. La structure triazène peut être conservée, mais on peut également observer le clivage du lien simple azote-azote, comme cela est le cas pour la chimie des nitrènes.

Schéma 31. Réactivité des azotures organiques

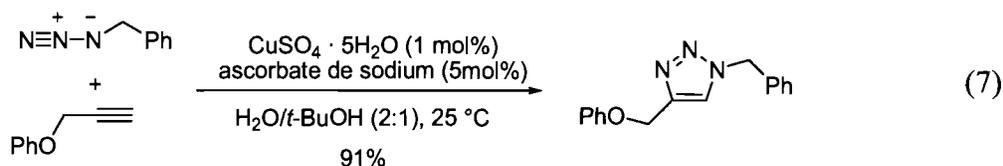


2.5.1 Cycloaddition 1,3-dipolaire

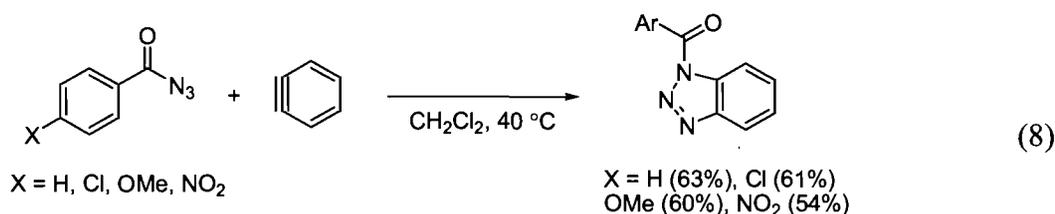
En raison de leur structure électronique les azotures organiques ont d'abord été exploités dans des réactions d'addition 1,3-dipolaire sur des doubles ou des triples liaisons. Depuis les travaux pionniers de Huisgen et de L'Abbé, cette réaction a été intensément étudiée, mais présentait quelques limites telles les températures réactionnelles élevées, et la faible régiosélectivité de la réaction. Les professeurs Meldal⁷⁵ et Sharpless⁷⁶ ont redynamisé cette réaction en observant indépendamment que les sels de cuivre accélèrent cette réaction. Sharpless développa une version catalytique qui conduit aux dérivés triazoles-1,2,3 dans des conditions douces avec d'excellentes régiosélectivités (Équation 7).

⁷⁵ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

⁷⁶ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.



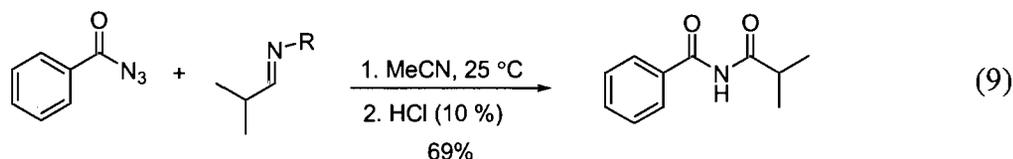
Cependant l'utilisation des azotures d'acyle dans ce type de réaction n'a trouvé que peu d'applications. La formation de dérivés triazoles par réaction d'acétylènes avec des azotures de carbonyles, a d'abord été observée par Curtius, puis étendue par Ried et Schön aux dérivés benzyne (Équation 8).⁷⁷ En prenant comme dipolarophile ce dérivé aromatique, divers azotures de benzoyle *para* substitués ont été testés dans cette réaction, donnant les benzotriazoles correspondants avec des rendements allant jusqu'à 60% de rendement.



Il y a très peu d'exemples reportant la cycloaddition d'azotures d'acyle sur des doubles liaisons. De façon générale, les triazolines générées sont instables, rendant leur isolement problématique. Dans ce sens, on peut mentionner les travaux de Burpitt. Ce dernier a constaté que l'azoture de benzoyle s'additionnait sur des aldimines ou des cétimines.⁷⁸ L'intermédiaire triazoline n'est pas isolé, mais directement hydrolysé pour conduire à l'amide correspondant (Équation 9). Il est intéressant de constater que même si la structure des imines reconnue comme majoritaire est la base de Schiff, l'azoture réagit avec ce dipolarophile selon la forme énamine.

⁷⁷ Ried, W. ; Schön, M. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3142-3143.

⁷⁸ Burpitt, R. D.; Goodlett, V. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4308-4309.



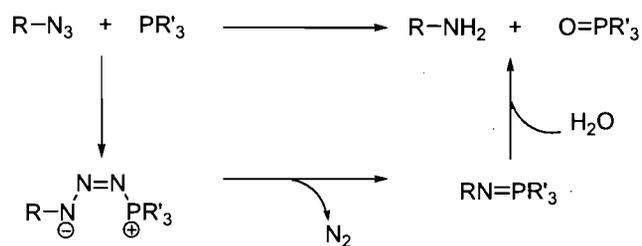
La présence d'un groupement électroattracteur tel le motif benzoyle à la position N₁ affaiblit fortement la structure de l'intermédiaire triazoline, rendant cette position plus labile. Ceci est dû à la stabilisation électronique de la forme bétaïne correspondante.

La réactivité de l'azote associée à sa structure électronique n'est cependant pas uniquement restreinte aux réactions dipolaires. Il se peut que seul l'azote terminal puisse subir une addition nucléophile. Les nucléophiles le plus souvent rencontrés dans ce cas-ci sont les phosphines qui conduisent à la formation d'imino-phosphoranes.

2.5.2 Réaction de Staudinger

L'addition de phosphines sur des azotures organiques est connue sous le nom de réaction de Staudinger. Développée en 1919,⁷⁹ cette réaction implique dans un premier temps, la formation d'un intermédiaire phosphazène résultant de l'addition d'une phosphine sur l'azote terminal de l'azoture (Schéma 32).

Schéma 32. La réaction de Staudinger



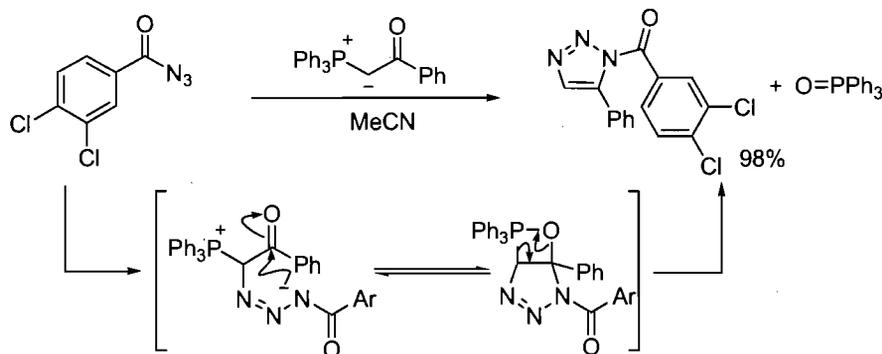
Cet intermédiaire instable perd spontanément une molécule d'azote pour former l'imino-phosphorane qui constitue une espèce plus stable. Celle-ci peut être aisément isolée ou hydrolysée pour produire l'amine correspondante et l'oxyde de triphénylphosphine, réalisant ainsi la réduction de l'azoture.

⁷⁹ Staudinger, H. ; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646.

Cette réaction a grandement contribué à la valorisation des azotures organiques, et notamment pour des applications biologiques. En effet, modifiée sous le nom de ligation de Staudinger, Vilarasa a rapporté que l'intermédiaire iminophosphorane pouvait réagir avec un donneur de groupement acyle pour créer un nouveau lien amide.⁸⁰ Bertozzi et Saxon ont également développé une version intramoléculaire de cette réaction.⁸¹

Même si le premier iminophosphorane dérivé de l'azoture de benzoyle a été isolé par Maltz,⁸² il est difficile de trouver des cas de réaction de Staudinger impliquant cette catégorie d'azotures. Cependant, Harvey proposa une approche très intéressante en remplaçant la phosphine par un ylure de phosphore stabilisé (Schéma 33).⁸³ Il remarqua que l'addition de cet anion phosphoré sur l'azoture produisait le dérivé oxaphosphétane de type Wittig qui décompose pour libérer l'oxyde de triphénylphosphine accompagné du dérivé triazole désiré. On peut noter que l'azoture de formate d'éthyle s'est également montré compatible avec ces conditions réactionnelles.⁸⁴

Schéma 33. Réaction de Staudinger modifiée entre des ylures de phosphores et des azotures



Cette réaction dérivée de la réaction de Staudinger constitue une alternative à la synthèse de dérivés triazoles, mais n'a trouvé que peu d'applications. En effet, ces réactions doivent généralement être réalisées à des températures inférieures à

⁸⁰ Bosch, I.; Gonzalez, A.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5638-5643.

⁸¹ Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007-2010.

⁸² Maltz, H. *Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 10041.

⁸³ Harvey, G. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1587-1590.

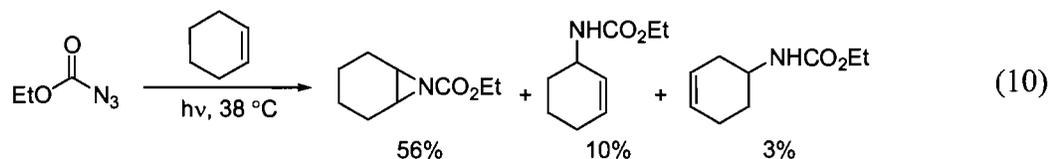
⁸⁴ L'abbé, G.; Bestmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 63-65.

celles correspondant à la décomposition en nitrène pour éviter la formation de réactions secondaires. Cette contrainte limite considérablement l'utilisation de ce type d'azotures pour la formation de triazolines, triazoles ou de tétrazoles. La réactivité première des azotures d'acyle repose sur leur aptitude à générer des espèces nitrènes. Cette spécificité a été considérablement valorisée et trouve beaucoup d'application en synthèse organique.

2.5.3 Les nitrènes d'acyle

Les nitrènes issus des azotures organiques peuvent être générés de façon thermique ou photochimique. Les nitrènes sont souvent considérés comme les analogues azotés des carbènes mais possèdent des propriétés différentes qui leurs sont propres. En effet, une différence de réactivité notable a pu être observée entre l'état singulet ou encore l'état triplet. La réactivité de ces espèces s'étend des cycloadditions, aux réarrangements en passant par les réactions d'insertion. Les nitrènes de carbonyle sont de loin la classe la plus connue des nitrènes. Les espèces de type -CO-N , et -O-CO-N interviennent dans les mêmes réactions et démontrent le même ordre de réactivité même si les nitrènes d'acétyle se sont montré plus sélectifs. Comme mentionné dans le chapitre précédent (§ 1.2.3), les moyens pour générer ces intermédiaires sont différents. Les deux types peuvent provenir de la décomposition photolytique des azotures correspondants, mais la décomposition thermique des azotures de formate pose problème puisque la formation du nitrène s'accompagne de l'isocyanate issu du réarrangement de Curtius.

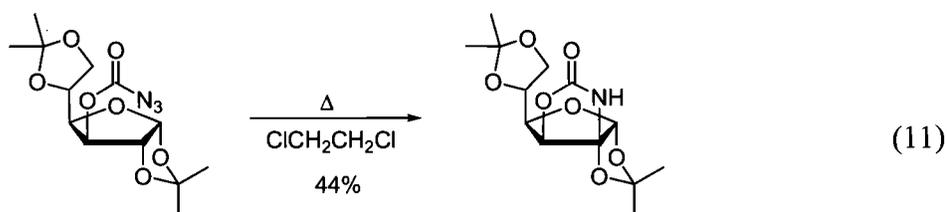
Le nitrène issu de la photolyse de l'azoture de formate d'éthyle fut le premier intermédiaire décrit.⁸⁵ La photolyse de cet azoture dans le cyclohexène mène à la formation de l'aziridine correspondante, de même qu'aux produits d'insertion dans le lien C-H des positions allylique et secondaire (Équation 10).



⁸⁵ Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 277-280.

Suite à cet exemple, les réactions de cycloaddition des nitrènes de carbonyle sur des oléfines ont été énormément utilisées comme outil de synthèse.¹ Comme exemple récent, on peut citer notamment la fonctionnalisation de nanotubes de carbone par photolyse de dérivés de l'azoture de formate réalisée par Holzinger.⁸⁶

Tout comme leur analogues carbonés, les nitrènes réalisent également des réactions d'insertions dans des liens C-H. Les positions tertiaires sont plus réactives que les secondaires, alors que l'insertion dans les positions primaires est plus difficile. Les statistiques d'insertion pour chacune de ces positions lors de l'insertion du nitrène d'éthoxycarbonyle sur le 2-méthylbutane ont été mesurées à 25 :10 :1.⁸⁷ Les réactions intramoléculaires procèdent généralement avec rétention de configuration et une bonne régiosélectivité. Par exemple, dans le cas du tétrahydropyrane, un bon ratio en faveur de la position α a été obtenu. De ce fait, il a été possible de fonctionnaliser des dérivés du furanose par une version intramoléculaire de cette réaction (Équation 11).⁸⁸



La réaction d'insertion peut également avoir lieu sur un lien carbone-hétéroatome, comme cela a pu être observé de façon inattendue pour la synthèse 1,2 benzisothiazol-3(2*H*)-ones (Schéma 34).⁸⁹

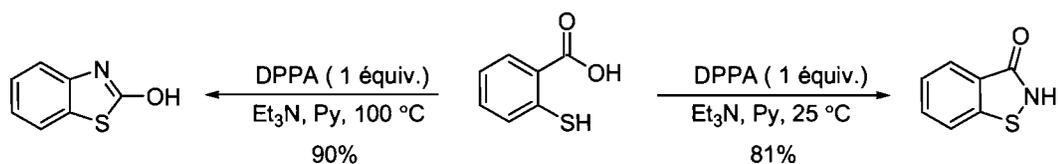
Schéma 34. Synthèse de la 1,2 benzisothiazol-3(2*H*)-one par cyclisation d'un azoture d'acyle

⁸⁶ Holzinger, M.; Abraham, J.; Whelan, P.; Graupner, R.; Ley, L.; Hennrich, F.; Kappes, M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8566-8580.

⁸⁷ Lwowski, W.; Maricich, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3164-3165.

⁸⁸ Berndt, D. F.; Norris, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3961-3962.

⁸⁹ Chiyoda, T.; Iida, K.; Takatori, K.; Kajiwara, M. *Synlett* **2000**, 1427-1428.



En effet, lorsque l'azoture de benzoyle d\u00e9riv\u00e9 de l'acide 2-mercaptobenzo\u00efque est form\u00e9 en pr\u00e9sence de DPPA, celui-ci r\u00e9alise \u00e0 temp\u00e9rature ambiante l'insertion dans le lien S-H. Alors que si la r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 reflux, l'unique produit observ\u00e9 est le produit d'addition du motif thiol sur l'isocyanate.

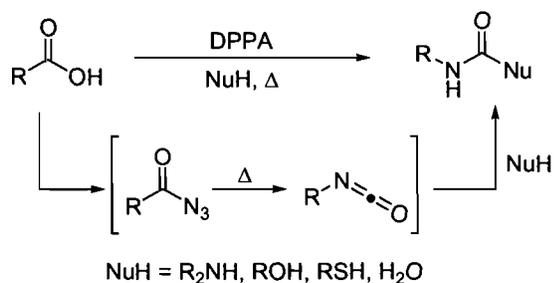
Ces quelques exemples soulignent le potentiel synth\u00e9tique des azotures d'acyle lorsqu'ils sont consid\u00e9r\u00e9s comme pr\u00e9curseurs de nitr\u00e8nes. N\u00e9anmoins c'est r\u00e9ellement en tant que substrats du r\u00e9arrangement de Curtius qu'ils ont \u00e9t\u00e9 popularis\u00e9s. Depuis la d\u00e9couverte du r\u00e9actif DPPA, le r\u00e9arrangement de Curtius a subi un r\u00e9el essor, suscitant encore plus d'attention pour ces d\u00e9riv\u00e9s. En effet, la versatilit\u00e9 de ce r\u00e9actif a permis de synth\u00e9tiser des amines et leurs d\u00e9riv\u00e9s directement en un seul pot \u00e0 partir des acides carboxyliques correspondants.

2.5.4 La r\u00e9action de Curtius «modifi\u00e9e»

Dans la litt\u00e9rature on peut remarquer quelquefois qu'il existe une distinction sur l'appellation du r\u00e9arrangement de Curtius. En effet, la conversion d'un azoture d'acyle en isocyanate est connue sous le nom de *r\u00e9arrangement de Curtius*, alors que la s\u00e9quence qui permet le passage direct des azotures en amines ou ur\u00e9thanes est d\u00e9finie comme la *r\u00e9action de Curtius*. De fa\u00e7on g\u00e9n\u00e9rale dans les m\u00e9thodes classiques, les azotures d'acyles sont isol\u00e9s et le r\u00e9arrangement r\u00e9alis\u00e9 s\u00e9par\u00e9ment dans une autre \u00e9tape r\u00e9actionnelle. Au cours, de ce chapitre on a pu constater que les azotures sont des compos\u00e9s instables et toxiques, c'est pourquoi beaucoup d'efforts ont \u00e9t\u00e9 port\u00e9s \u00e0 la r\u00e9alisation de la r\u00e9action *via* un proc\u00e9d\u00e9 en un seul pot, qui permet la synth\u00e8se de d\u00e9riv\u00e9s amin\u00e9s directement \u00e0 partir d'acides carboxyliques suite \u00e0 l'addition de nucl\u00e9ophiles sur l'isocyanate. Comme mentionn\u00e9 dans le paragraphe § 2.4.3, des r\u00e9actions r\u00e9alis\u00e9es en un seul pot avaient \u00e9t\u00e9 tent\u00e9es en s'appuyant sur la formation de l'interm\u00e9diaire azoture \u00e0 partir des chlorures d'acyle. Cependant la tol\u00e9rance fonctionnelle constituait une r\u00e9elle limite pour une telle approche.

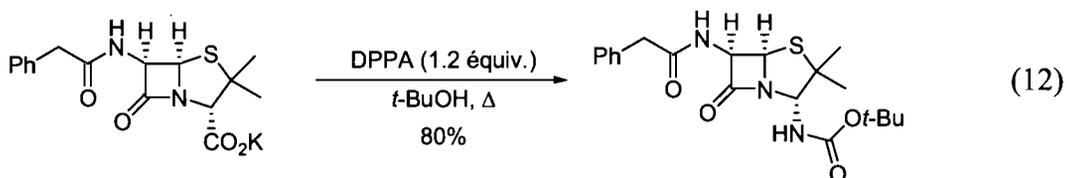
Ce sont les conditions développées par Yamada qui ont réellement permis d'exploiter cette stratégie.⁶⁴ Connue sous le nom de *réaction de Curtius modifiée*, elle s'apparente du point de vue du schéma réactionnel à la réaction de Schmidt, mais aucune ambiguïté n'est possible du point de vue du mécanisme. L'azoture d'acyle est bien généré durant le processus, et réarrange *in-situ* en isocyanate ce dernier est immédiatement piégé par des nucléophiles tels les amines, les alcools, ou les thiols (Schéma 35).

Schéma 35. Présentation de la réaction de Curtius «modifiée»

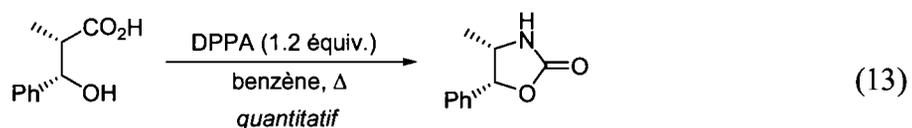


L'addition d'eau ou d'acides minéraux au milieu réactionnel mène à la formation d'amines libre. Le cas des alcools est particulièrement intéressant car il conduit à la synthèse de carbamates. Ces derniers sont des outils synthétiques très utiles car ils constituent notamment des groupements protecteurs de la fonction amine, régulièrement utilisés en synthèse totale. Par ailleurs, étant donné que les conditions de réaction sont douces et neutres cette réaction a été très souvent utilisée pour la synthèse de molécules très fonctionnalisées.⁹⁰ Par exemple, le sel de potassium de la pénicilline G en présence de DPPA et au reflux du *tert*-butanol a pu être converti en l'amine correspondante protégée par un groupement Boc (Équation 12).⁶⁴

⁹⁰ (a) Ecija, M.; Diez, A.; Rubiralta, M.; Casamitjana, N.; Kogan, M. J.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9541-9553. (b) Goeksu, S.; Kazaz, C.; Suetbeyaz, Y.; Secen, H. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3310-3313. (c) Hakogi, T.; Taichi, M.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2801-2804. (d) Kambourakis, S.; Rozzell, J. D. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 699-705. (e) Spino, C.; Gobdout, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12106-12107. (f) Wipf, P.; Pierce, J. G.; Wang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3605-3611. (g) Chien, T.-C.; Meade, E. A.; Hinkley, J. M.; Townsend, L. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2857-2859. (h) Doussineau, T.; Durand, J. O.; Granier, M.; Smaïhi, M.; Valtchev, V. *Synlett* **2004**, 1735-1738. (i) Gomez-Sanchez, E.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1207-1219.

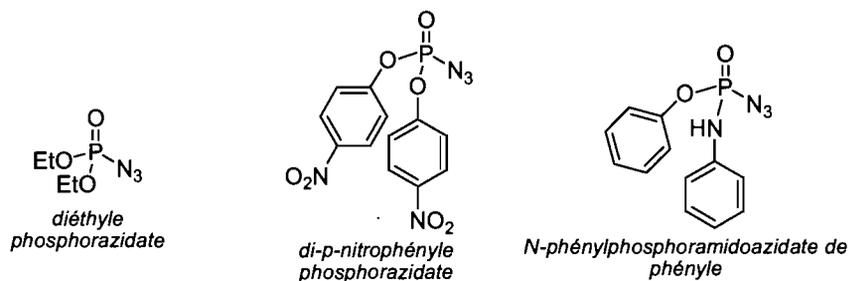


Des versions intramoléculeaires ont été également décrites. Lorsque des acides carboxyliques β -hydroxylés sont traités par le DPPA, les carbamates cycliques correspondants peuvent être isolés avec de bons rendements (Équation 13).⁹¹



D'autres dérivés du DPPA ont été développés pour la réaction de Curtius. Ces analogues diffèrent par la nature des substituants sur le phosphore. En effet, les groupements phényles peuvent être remplacés par des motifs éthyle,⁶⁴ *para*-nitro-phényle, ou encore aniline⁹² (Figure 2). Peu d'exemples reportent l'utilisation de ces dérivés comparativement à la version originale.

Figure 2. Présentation des analogues du DPPA

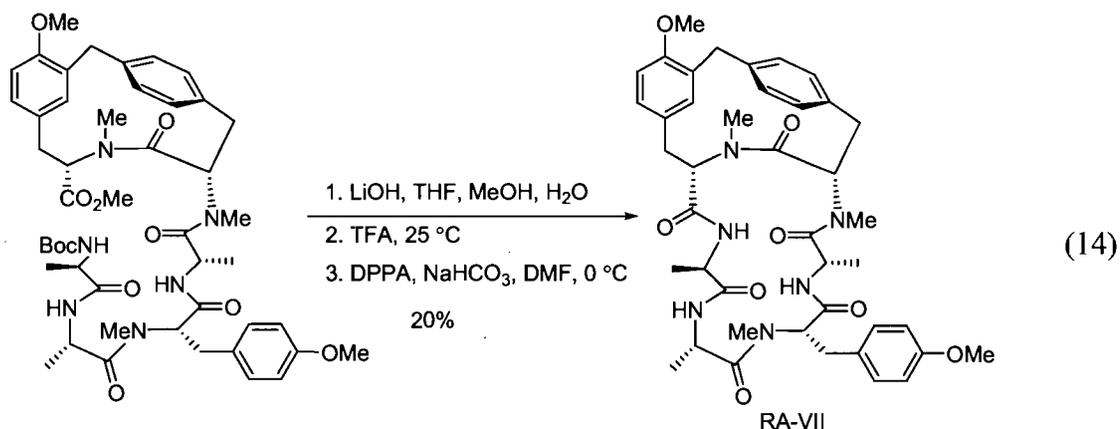


Le champ d'application de cette réaction est large et s'étend de la chimie hétérocyclique à la chimie peptidique en passant par la synthèse totale de produits naturels. Dans ce dernier domaine, la réaction de Curtius «modifiée» est utilisée pour

⁹¹ Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.

⁹² Arrieta, A.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1729.

l'installation de la fonction amine au cours de la synthèse, mais on le retrouve également comme élément clé de la dernière étape de synthèse de dérivés cycliques où l'acide carboxylique est activé par le DPPA. Le Pr. Zhu a basé sa synthèse de l'hexapeptide bicyclic RA-VII sur cette approche (Équation 14).⁹³



Dans cet exemple, la cyclisation s'est faite selon une séquence de saponification, activation avec DPPA, puis une réaction de lactamisation intramoléculaire qui forme le dernier lien peptidique.

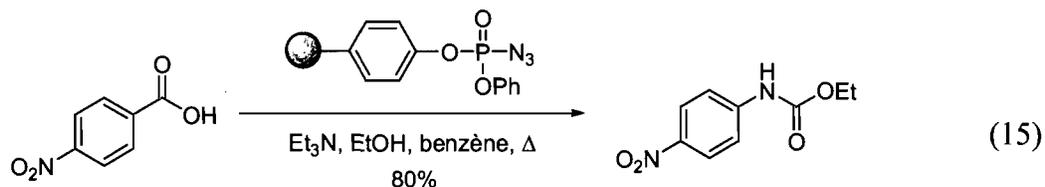
En dépit de l'impact enrichissant qu'a pu apporter ce réactif en synthèse organique, quelques limites subsistent quant à l'utilisation de ce dernier. En effet, la réaction requiert des températures réactionnelles élevées dans des solvants à point d'ébullition élevé, parfois même dans l'alcool pur nécessaire pour l'addition sur l'isocyanate. Les désavantages majeurs résident cependant dans la nature même de cet azoture phosphoré. D'une part, le DPPA reste un réactif coûteux (5 g : 27.90\$CAN)⁹⁴ et d'autre part, ce réactif présente une toxicité particulièrement élevée. De plus, lors des étapes de purification des milieux réactionnels, des difficultés sont souvent rencontrées pour la séparation du produit désiré des résidus phosphorés. Une alternative a été proposée par Taylor qui a réussi à greffer le DPPA sur support solide (Équation 15).⁹⁵ Un des substituants phényle a servi de point d'attache pour l'immobilisation sur une

⁹³ Bigot, A.; Tran Huu Dau, M. E.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6283-6296.

⁹⁴ Catalogue Aldrich 2007-2008.

⁹⁵ a) Lu, Y.; Taylor, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9267-9269. b) Lu, Y.; Taylor, R. T. *Heterocycles* **2004**, *62*, 869-876.

résine et les dérivés carbamates ont pu être isolés sans altération des rendements comparativement à la méthode originale.



Une autre approche consiste à réaliser le réarrangement de Curtius dans des conditions classiques avec le DPPA puis par la suite, piéger l'isocyanate par un alcool immobilisé sur support solide.⁹⁶ Ces alternatives bien qu'intéressantes restent limitées à la chimie sur support solide qui est utilisée dans un contexte bien particulier tel l'élaboration de bibliothèques de composés.

2.6. Conclusion

Ce chapitre nous a donc révélé l'étrange paradoxe existant chez les azotures. Avant tout connus pour leurs propriétés explosives, leur structure originale et unique leur a permis de très vite s'imposer comme des intermédiaires de poids en synthèse organique. Plus récemment, leur côte de popularité a «explosé», avec l'émergence de nouvelles réactivités et nouvelles méthodologies notamment pour les réactions de cycloadditions. Les cas des azotures d'acyles est un peu particulier, car très vite cette classe de composés a suscité un intérêt important grâce au potentiel du réarrangement de Curtius. Afin d'exploiter cette réactivité beaucoup d'efforts ont été portés afin de limiter l'influence de leurs propriétés moins attrayantes (explosivité et toxicité) et le réactif DPPA illustre parfaitement ce point. Ce réactif permet de réaliser la réaction de Curtius non pas à partir d'azotures d'acyles mais directement à partir d'acides carboxyliques, composés stables et non toxiques. Au cours, du processus, l'intermédiaire azoture n'est pas isolé ce qui limite tous les risques liés à sa purification. Cette réaction a trouvé énormément d'applications en synthèse organique en ce qui concerne la formation des dérivés azotés. Son impact est tel que la réaction de Curtius est aujourd'hui directement

⁹⁶ Sunami, S.; Sagara, T.; Ohkubo, M.; Morishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1721-1724.

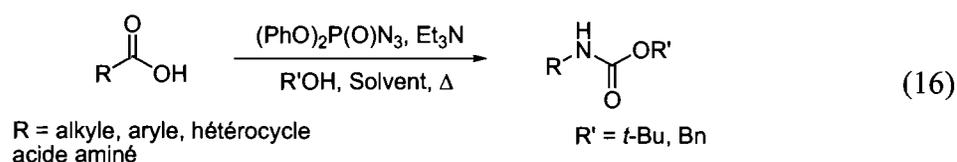
associé à ce réactif. Cependant, on peut noter qu'un certain nombre de désavantages sont liés à l'utilisation du DPPA. En effet, en dépit du coût de ce réactif, ces conditions réactionnelles requièrent des températures élevées dans des solvants le plus souvent possédant un point d'ébullition élevé, ce qui pose le problème de la stabilité thermique du composé engagé en réaction. Par ailleurs, la structure du DPPA conduit à la formation de résidus phosphorés qui peuvent perturber la purification du produit désiré. Sachant que les amines et leurs dérivés trouvent beaucoup d'application en chimie médicinale, ce dernier facteur constitue une contrainte non négligeable. Des efforts ont été entrepris pour l'application de cette réaction sur support solide, permettant un isolement rapide et efficace du produit final. Ces modifications constituent des alternatives intéressantes mais restent limitées du point de vue de leur application car nécessitant des étapes de synthèse préliminaires de greffage des réactifs sur les résines. Même si la réaction de Curtius modifiée reste une référence en matière de synthèse d'amines et de dérivés uréthanes, on peut noter un potentiel d'amélioration de cette réaction.

CHAPITRE 3

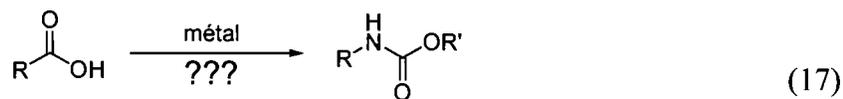
Développement d'un procédé catalytique en un seul pot pour la réaction de Curtius

3.1. Objectifs de recherche

Depuis sa découverte en 1972, le DPPA s'est vite imposé comme le réactif de choix pour la réaction de Curtius. Proposant une version en un seul pot de la réaction, ce réactif donne accès à divers dérivés aminés et notamment les carbamates. Dans ce dernier cas, l'azoture formé n'est pas isolé mais réarrange *in-situ* en isocyanate qui est directement piégé par l'addition d'un alcool (Équation 16).



Malgré l'efficacité et le champ d'application de cette méthodologie, certaines limites liées à l'utilisation de ce réactif subsistent. En effet, les températures réactionnelles élevées, et l'élimination des résidus phosphorés sont des contraintes qui ternissent l'utilisation de cette réaction. Sensibilisés par ces points négatifs, nous avons alors entrepris d'étudier cette réaction en ayant pour but de mettre au point des conditions permettant d'appliquer cette réaction en limitant au maximum les contraintes de la version originale. Nous souhaitons donc développer une méthodologie de synthèse d'amines et de leurs dérivés par une réaction de Curtius avec des températures réactionnelles douces et un protocole d'isolement des produits finaux sécuritaire et efficace. Notre stratégie initiale visait à utiliser les métaux de transitions pour promouvoir la séquence de Curtius (Équation 15).



Pr\u00e9c\u00e9demment \u00e0 nos travaux, aucun exemple de la litt\u00e9rature ne rapporte l'utilisation de m\u00e9taux de transition pour la r\u00e9action de Curtius. Des \u00e9tudes ont montr\u00e9 que le r\u00e9arrangement des azotures d'acyle en isocyanates \u00e9tait acc\u00e9l\u00e9r\u00e9 en pr\u00e9sence d'acides de Lewis,³³ mais aucun exemple de la litt\u00e9rature ne rapporte l'utilisation de cette propri\u00e9t\u00e9 pour une s\u00e9quence en un seul pot. N\u00e9anmoins, les r\u00e9cents travaux de Sharpless sur la catalyse au cuivre des r\u00e9actions 1,3-dipolaires des azotures organiques sur des alcynes d\u00e9montrent tout le potentiel d'une telle strat\u00e9gie.⁶⁸ L'utilisation du chlorure de cuivre a non seulement permis d'abaisser la temp\u00e9rature r\u00e9actionnelle qui \u00e9tait une limite pour la stabilit\u00e9 de certains azotures, mais elle a \u00e9galement apport\u00e9 d'excellentes r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9s pour cette transformation. Inspir\u00e9 de ces r\u00e9sultats, nous supposons que la catalyse engendrerait des conditions r\u00e9actionnelles plus douces pour la r\u00e9action de Curtius. Dans ce chapitre, nous pr\u00e9senterons nos r\u00e9sultats pour le d\u00e9veloppement d'une r\u00e9action de Curtius catalytique. Dans un premier temps, les travaux d'optimisation seront expos\u00e9s, suivis de l'\u00e9tendue de la r\u00e9action, enfin nous aborderons l'aspect s\u00e9curitaire de la r\u00e9action d\u00e9velopp\u00e9e.

3.2. D\u00e9veloppement d'une r\u00e9action de Curtius catalytique

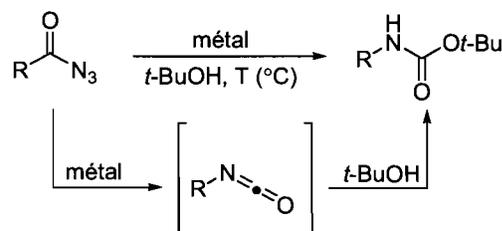
3.2.1. D\u00e9veloppement d'un r\u00e9arrangement de Curtius catalytique

Avant de mettre en place une s\u00e9quence catalytique de synth\u00e8se de carbamates \u00e0 partir d'acides carboxyliques en un seul pot, il est important de s'int\u00e9resser dans un premier temps au r\u00e9arrangement de Curtius proprement dit. Les r\u00e9sultats pr\u00e9sent\u00e9s dans ce paragraphe ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s par Caroline Proulx dans le cadre d'un sujet de ma\u00eetrise.⁹⁷ Ainsi nous nous sommes tourn\u00e9s vers l'\u00e9laboration d'un r\u00e9arrangement de Curtius catalytique en pr\u00e9sence d'une esp\u00e8ce m\u00e9tallique et de *tert*-butanol pour produire les d\u00e9riv\u00e9s carbamates de type Boc correspondants (Sch\u00e9ma 36). L'azoture d'acyle r\u00e9arrangerait sous l'effet d'un complexe organom\u00e9tallique en isocyanate, et ce dernier serait directement pi\u00e9g\u00e9 par le *tert*-butanol pour produire le

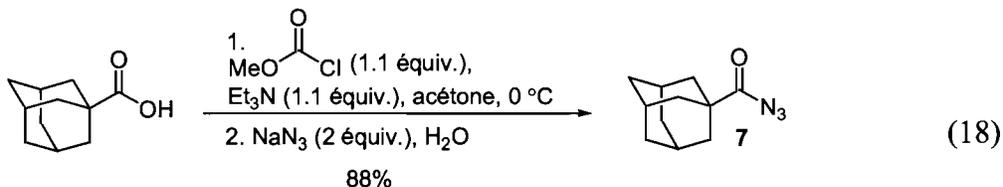
⁹⁷ Proulx, C. Msc. de l'Universit\u00e9 de Montr\u00e9al, 2003.

dérivé aminé correspondant. Le groupement *tert*-butoxycarbonyle représente l'un des groupements protecteur de la fonction amine les plus courants en synthèse organique. Une telle réaction procurerait donc des conditions douces pour le réarrangement de Curtius, mais elle trouverait également des applications pratiques pour la synthèse de dérivés aminés.

Schéma 36. Réarrangement de Curtius catalytique pour la synthèse de carbamates de type Boc



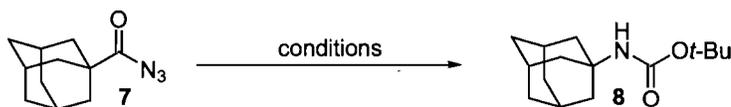
Nos résultats préliminaires ont été effectués sur le 1-adamantyle azoture d'acyle **7**. Ce dérivé azoture, relativement stable en raison de l'encombrement stérique du groupement alkyle, est préparé par la méthode dite des anhydrides mixtes à partir de l'acide carboxylique correspondant (Équation 18). L'isolement est réalisé avec quelques précautions notamment au moment de l'évaporation afin d'éviter tout réarrangement thermique, pour conduire à un rendement brut de 88% pour le composé **7**.



Par la suite, nous avons analysé la réactivité de cet azoture en présence de *tert*-butanol et de divers complexes métalliques à 30 °C (Tableau 4). Parallèlement, la même expérience a été menée en l'absence de toute source métallique, et également en présence de DPPA en partant directement de l'acide carboxylique. Cette étude a dévoilé que l'acétate de cuivre catalysait cette réaction puisque 90% de rendement (Entrée 2) ont été obtenus pour le carbamate correspondant **8**, comparativement au 6% isolés dans le

cas de l'expérience contrôle (Entrée 1). L'utilisation de DPPA à partir de l'acide carboxylique, conduit à de bons rendements également, mais la réaction nécessite 5 jours de réaction à 80 °C (Entrée 3).

Tableau 4. Résultats préliminaires pour le réarrangement de Curtius catalytique



entrée	conditions	rendement (%) ^a
1	<i>t</i> -BuOH, 30 °C, 72h	6
2	Cu(OAc) ₂ (5 mol%), <i>t</i> -BuOH 30 °C, 72h	90
3 ^b	DPPA (1.2 équiv.), <i>t</i> -BuOH 80 °C, 5 jours	71

^a Rendement isolé. ^b À partir de l'acide carboxylique.

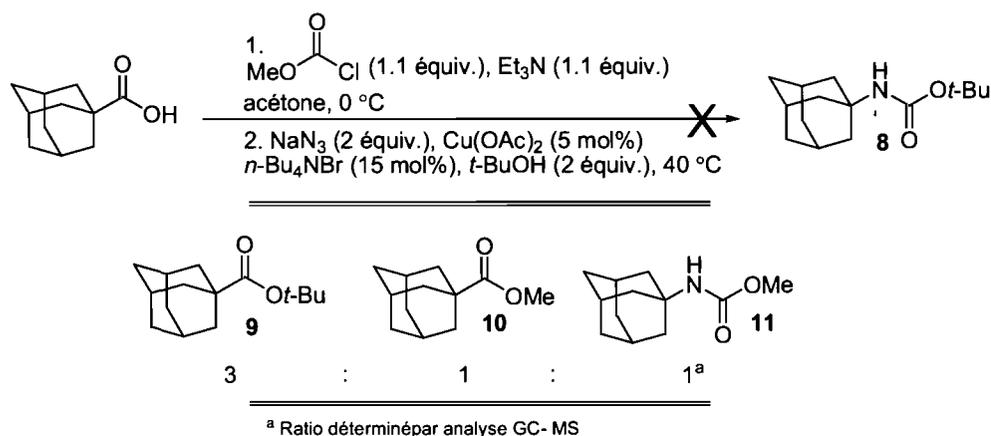
Ce travail préliminaire réalisé par Caroline Proulx souligne la faisabilité et surtout le potentiel d'une telle réaction puisque le réarrangement s'est montré plus efficace que les conditions classiques de DPPA pour le même substrat. Ces résultats très encourageants nous ont poussés à développer une version en un seul pot de cette réaction en partant directement de l'acide carboxylique, afin d'éliminer l'étape d'isolement de l'azoture qui peut s'avérer délicate et qui limite considérablement une telle méthodologie.

3.2.2 Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot

L'approche triviale pour la mise en place d'un procédé en un seul pot consiste à faire cohabiter les deux réactions et de les réaliser consécutivement dans le même ballon. Donc lors de la première réaction l'acide carboxylique est activé en présence de chloroformate de méthyle. De l'azoture de sodium, de l'acétate de cuivre et du *tert*-butanol sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel (Schéma 37). De plus, la température réactionnelle est augmentée à 40 °C afin de reproduire les mêmes conditions que le réarrangement catalytique avec une meilleure efficacité. Par ailleurs, nous avons

cherché à augmenter la solubilité de l'anion azoture sachant que l'eau, utilisée pour la solubilité de l'anion azoture, est incompatible avec la présence d'un catalyseur métallique. C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers l'azoture de tétrabutylammonium qui peut être généré *in-situ* par l'ajout d'une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium. Malheureusement dans ces conditions, aucune formation du carbamate *tert*-butylique **8** n'est observée. Le brut réactionnel comporte un mélange de trois produits qui sont identifiés par analyse GC-MS comme étant l'ester *tert*-butylique majoritaire **9**, l'ester méthylique **10** accompagnés du carbamate méthylique **11**.

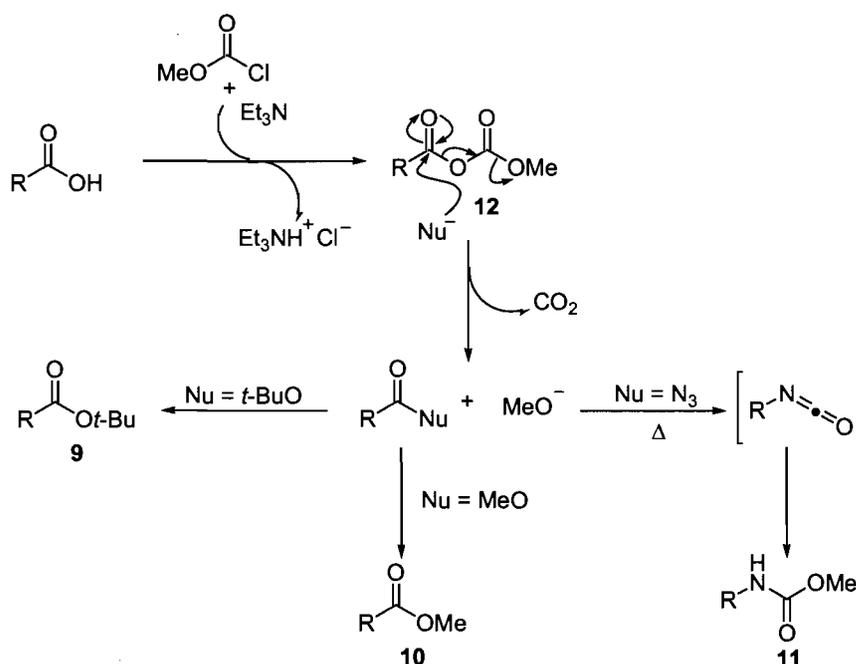
Schéma 37. Résultats préliminaires pour la version en un seul pot



Ce premier résultat bien qu'il ne conduise pas au produit désiré, témoigne par la formation du carbamate méthylique, de la tolérance du réarrangement vis-à-vis des conditions de formation de l'azoture. Néanmoins, on constate que ce n'est pas le nucléophile attendu qui s'additionne sur l'isocyanate. L'apparition de ce nucléophile parasite peut s'expliquer par le mécanisme proposé au Schéma 38. Après réaction de l'acide carboxylique avec le chloroformate de méthyle, l'anhydride mixte **12** est généré. Cette espèce réactive peut être piégée par les divers nucléophiles présents dans le milieu au moment de la seconde étape : le *tert*-butanol et l'azoture de sodium. Cependant la faible solubilité du sel azoture dans l'acétone affecte la formation de l'azoture d'acyle correspondant, ainsi l'addition du *tert*-butanol est cinétiquement favorisée. De plus, l'addition de nucléophiles sur l'intermédiaire **12** entraîne le dégagement de dioxyde de

carbone et la libération de l'ion méthoxyde. Ainsi une troisième espèce nucléophile est générée lors du processus. Cet anion soluble entre en compétition avec le *tert*-butanol, toutefois celui-ci étant en excès, l'ester correspondant est l'espèce majoritaire observée. En absence d'eau, la solubilité de l'azoture de sodium est faible mais partielle, et une faible quantité piège l'anhydride mixte **12** qui conduit à la formation de l'azoture d'acyle correspondant. Ce dernier subit un réarrangement de Curtius, et l'isocyanate réagit avec l'unique nucléophile encore majoritaire à ce stade de la réaction : l'ion méthoxyde.

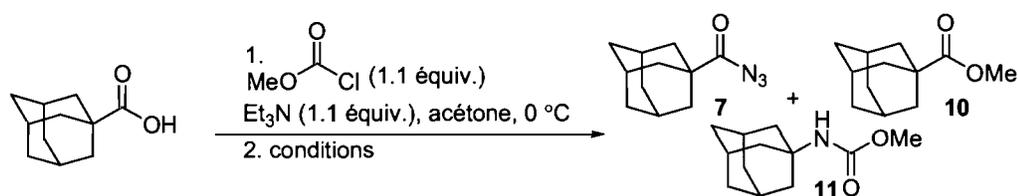
Schéma 38. Mécanisme proposé pour la formation de l'anion méthoxyde



Suite à l'analyse de ces observations il apparaît évident que deux paramètres semblent dicter la faisabilité d'une version en un seul pot du réarrangement catalytique : la solubilité de l'anion azoture ainsi que la nature du résidu alcool du réactif chloroformate. Nous avons donc tenté d'optimiser les conditions réactionnelles afin de favoriser le réarrangement de Curtius et de nous concentrer sur la formation du carbamate méthylique (Tableau 5). Ainsi, le *tert*-butanol qui est la source du produit secondaire majoritaire ne fut pas ajouté lors de la seconde étape. Néanmoins, que cela soit dans le DME ou le DMSO, ces conditions réactionnelles ont conduit à un mélange d'ester méthylique **10**, de carbamate **11**, avec également de l'azoture d'acyle **7** n'ayant

pas réagi (Entrées 1 et 2). Le même mélange de produits a été obtenu lorsque l'azoture de triméthylsilyle a été retenu comme source organique d'ion azoture (Entrée 3).

Tableau 5. Optimisation de la réaction Curtius catalytique en un seul pot



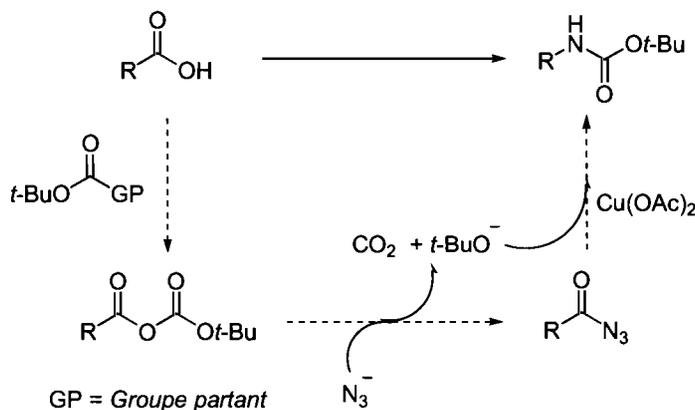
entrée	conditions	observations ^a
1	NaN ₃ (2 équiv.), <i>n</i> -Bu ₄ NBr (15 mol%) Cu(OAc) ₂ (5 mol%), DME, 40 °C	} Mélange des produits 7, 10, 11
2	NaN ₃ (2 équiv.), <i>n</i> -Bu ₄ NBr (15 mol%) Cu(OAc) ₂ (5 mol%), DMSO, 40 °C	
3	TMSN ₃ (2 équiv.), Cu(OAc) ₂ (5 mol%) DMSO, 40 °C	

^a Analyse par GC - MS

Bien que le manque de sélectivité du point de vue de la réactivité restait quelque peu décevant, mais nous avons fait une observation intéressante au niveau expérimental. En effet, dans le DMSO l'association de l'azoture de sodium et du bromure de tétrabutylammonium est totalement soluble. Cette observation souligne que le facteur limitant du système réactionnel repose sur la faible nucléophilie de l'anion azoture par rapport à l'anion méthoxyde. Cet anion alcoxyde est tellement réactif, que dans ces conditions la formation de l'azoture d'acyle est cinétiquement défavorisée.

Il semble que le facteur prédominant pour la mise en place d'une version en un seul pot soit la nucléophilie du motif alcool présent sur le réactif chloroformate, et donc que l'activation de l'acide carboxylique soit l'étape-clé de cette réaction. Notre objectif premier étant la formation de carbamates *tert*-butylique, nous nous sommes tournés vers une classe d'agents activation comportant le motif *tert*-butanol. Ainsi, l'agent d'activation présenterait un double rôle dans le processus. Ce réactif serait en effet utilisé pour la formation de l'anhydride mixte mais également comme source d'alcool pour la dernière étape de la séquence (Schéma 39).

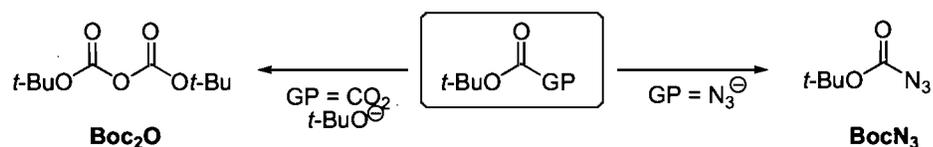
Schéma 39. Complémentarité de la réaction de formation de l'anhydride avec la formation du carbamate *tert*-butylique



Les conditions réactionnelles du Tableau 5 (Entrée 2) offrant une meilleure solubilité pour l'ion azoture comparativement aux conditions initiales (Schéma 37), on peut supposer que l'addition de l'ion azoture sur l'anhydride mixte serait favorisée, permettant d'enclencher la séquence de Curtius et conduire à la formation de l'amine protégée.

Deux approches peuvent être considérées pour le choix de l'activateur de l'acide carboxylique (Schéma 40). En effet, si le résidu *tert*-butanol est fixé, la nature du groupement partant offre une certaine flexibilité.

Schéma 40. Agents d'activation envisagés pour la réaction de Curtius en un seul pot



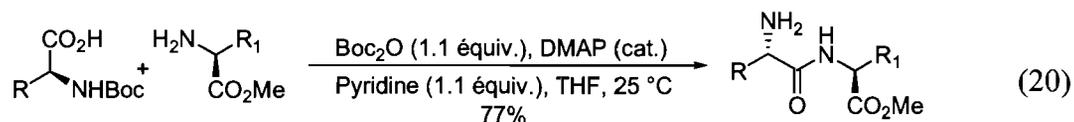
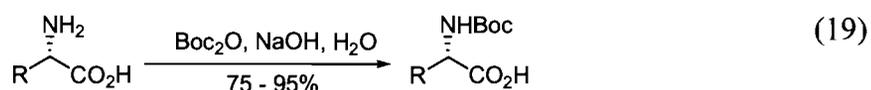
L'analogie chloroformate de *tert*-butyle n'étant pas commercial, le premier réactif trivial à considérer est le carbonate de di-*tert*-butyle ou dans ce cas ci, la décomposition conduit à la libération de dioxyde carbone et de l'anion *tert*-butoxyde. Communément appelé Boc₂O, il est couramment utilisé pour la protection d'amines en chimie peptidique. Une autre alternative, qui s'applique parfaitement à notre cas est l'utilisation de l'azoture de formate de *tert*-butyle. L'espèce nucléofuge de ce dérivé est

en réalité l'anion azoture. Ce réactif présente des similitudes avec le DPPA dans le sens où le même réactif sert à la fois de source organique d'ion azoture mais également d'agent d'activation de l'acide carboxylique. Dans le cadre de notre projet, l'utilisation d'un tel réactif est prometteuse car elle possède les mêmes caractéristiques que DPPA, en évitant les contraintes dues aux résidus phosphorés.

Ces deux stratégies ont été traitées dans le cadre du développement d'une réaction de Curtius catalytique en un seul pot. Dans un premier temps, nous présenterons nos résultats obtenus avec l'utilisation de Boc_2O comme agent d'activation, puis nous aborderons le cas de BocN_3 . Ce dernier fut l'objet de travail d'optimisation approfondi qui sera exposé de façon plus détaillée.

3.2.3 Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot basé sur l'utilisation du Boc_2O

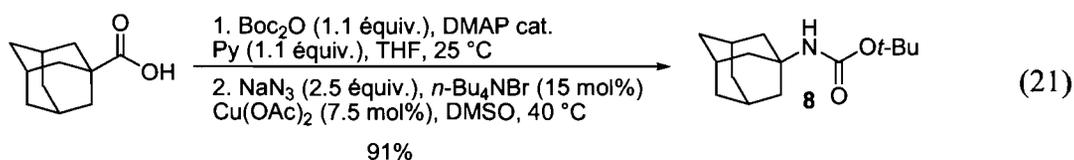
C'est généralement dans le domaine de la synthèse peptidique que le Boc_2O trouve ses applications. Stable vis-à-vis de conditions basiques, il sert de groupement protecteur de la fonction amine⁹⁸ (Équation 19), mais il est également rapporté en tant qu'agent d'activation des acides carboxyliques. Dans ce dernier cas, il est utilisé pour des séquences de couplage peptidique (Équation 20).⁹⁹



⁹⁸ (a) Tarbell, D.S.; Yamamoto, Y.; Pope, B.M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1972**, *69*, 730-732. (b) Ponnusamy, E.; Fotadar, U.; Spisni, A.; Fiat, D. *Synthesis* **1986**, 48-49.

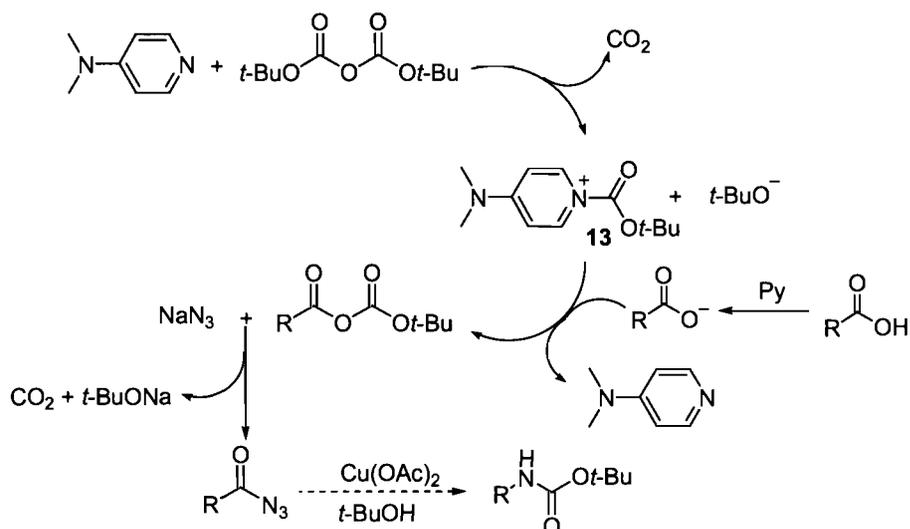
⁹⁹ Mohapatra, D. K.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6879-6880.

Nous avons retenu ces dernières conditions pour la première étape de notre cascade réactionnelle. Le traitement de l'acide carboxylique de l'adamantane avec du Boc₂O, en présence de pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP, conduit à la formation de l'intermédiaire anhydride qui n'est pas isolé mais directement soumis aux conditions de réarrangement de Curtius catalytique (Équation 21). Les conditions retenues pour cette seconde étape correspondent à celles qui ont démontré une meilleure solubilité pour les espèces minérales. Cette combinaison de conditions réactionnelles permet d'isoler la 1-adamantyle amine protégée par un groupement Boc **8** avec un excellent rendement de 83%.



Ce résultat préliminaire est remarquable car il démontre que les deux hypothèses de départ du projet de recherche sont réalisables. En effet, non seulement la réaction de Curtius est réalisée en un seul pot sans isolement de l'intermédiaire azoture **7**, mais le réarrangement se produit à 40 °C et ne requiert pas de températures réactionnelles élevées. En plus d'être accompli dans des conditions douces, ce nouveau procédé s'appuie sur le concept d'économie d'atomes. Le *tert*-butanol nécessaire à l'étape d'addition sur l'isocyanate, provient simplement de la dégradation du Boc₂O. Les deux réactions ont lieu successivement et les produits de la première réaction sont des réactifs pour la seconde étape. Face à cette surprenante compatibilité, il convient de s'interroger sur le mécanisme réactionnel de cette cascade réactionnelle (Schéma 41).

Schéma 41. Mécanisme proposé pour la formation de l'azoture d'acyle par activation avec le système Boc₂O-DMAP



Sur la base des études faites sur le mode d'activation du système Boc₂O-DMAP,¹⁰⁰ la première étape est la formation du complexe **13** qui correspond à une forme plus active du Boc₂O. On peut noter que cette réaction génère 1 équivalent d'ion *tert*-butoxyde. L'addition sur l'espèce active **13** de l'anion carboxylate issu d'une réaction de déprotonation par la pyridine, conduit à la formation de l'anhydride mixte *tert*-butylique correspondant. Dans le DMSO et associé au bromure de tétrabutylammonium (*n*-Bu₄NBr), la solubilité de l'azoture de sodium est optimale pour permettre le piégeage de cette espèce très électrophile, et la libération d'un deuxième équivalent d'anion *tert*-butoxyde. Par la suite, le réarrangement catalysé à l'acétate de cuivre de l'azoture en isocyanate en présence de l'alcoxyde produit le carbamate attendu.

Aux vues du mécanisme, et par rapport aux résultats précédents, il est surprenant que la formation de l'ester *tert*-butylique ne soit pas observée lors du processus. Afin de vérifier la généralité d'une telle sélectivité, nous avons engagé divers catégories d'acides carboxyliques dans ces conditions réactionnelles (Tableau 6).

¹⁰⁰ (a) Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368-6380. (b) Basel, Y.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2529-2533.

Tableau 6. Réarrangement de Curtius catalytique en acétate de cuivre à partir de divers acides carboxyliques

entrée	produit	rendement (%) ^b
1	 14	88
2	 15	-
3	 16	90
4	 17	99

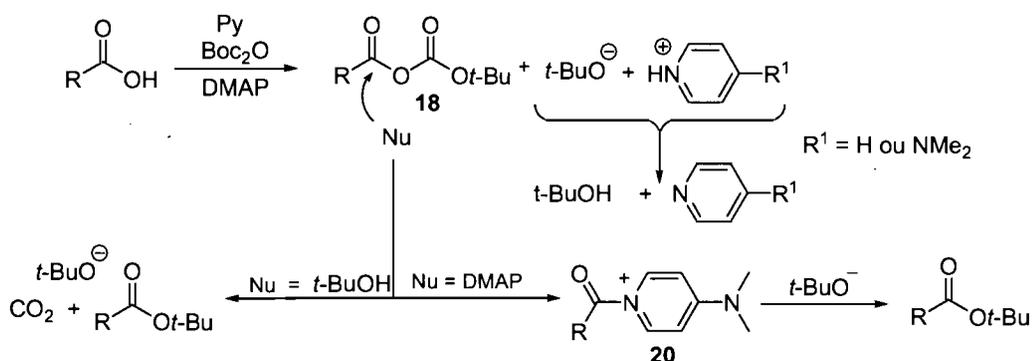
^a Rendement isolé. ^b Conversion par GC/MS

Les résultats obtenus sont décevants. Effectivement, la méthodologie reste encore applicable aux acides aliphatiques secondaires, puisque le carbamate **14** est synthétisé avec un rendement de 88% (Entrée 1). Cependant, aucune réactivité n'est observée pour les dérivés linéaires puisque l'acide hydrocinnamique n'a conduit à aucune conversion (Entrée 2). Par ailleurs, dans le cas d'acides carboxyliques hybridés sp^2 tels l'acide 4-nitro benzoïque ou l'acide *trans*-cinnamique aucune conversion n'a été observée. En effet, l'ester *tert*-butylique correspondant est l'unique produit de réaction (Entrées 3 et 4).

Aucune formation de carbamate n'a pu être observée dans le cas d'un substrat aliphatique linéaire ou encore de dérivés aromatiques, et il semble que c'est l'étape de formation de l'anhydride mixte qui fournit une explication pour ce résultat. En effet, dans le cas de l'acide hydrocinnamique, aucune trace d'azoture d'acyle ou même d'ester *tert*-butylique n'a pu être détecté en fin de réaction. Cette observation souligne que le facteur limitant dans ce cas-ci est la formation de l'anhydride mixte, soit celui-ci ne se forme pas ou alors décompose aussitôt formé. Des tentatives infructueuses de *tert*-butoxycarbonylation de cet acide carboxylique étayent la première hypothèse, et ce

système ne semble pas approprié pour la formation d'anhydride mixte pour des acides carboxyliques primaires. En ce qui concerne les dérivés de type sp^2 , l'ester *tert*-butylique est l'unique produit de réaction, mais cette réaction secondaire ne peut être imputable à la solubilité de l'azoture de sodium. Il faut donc se tourner une fois de plus sur la formation de l'anhydride mixte. Contrairement, aux analogues aliphatiques, ce dernier est bien généré lors de la réaction mais sa réactivité est différente (Schéma 42).

Schéma 42. Réactivité de l'anhydride mixte dans le cas des acides carboxyliques insaturés



En effet, dans ce cas ci, l'anhydride mixte **18** n'est probablement pas stable dans ces conditions et se fait directement piéger par l'anion *tert*-butoxyde, nucléophile en excès généré lors de la première étape. Ce type d'anhydride, probablement plus électrophile réagit avec les nucléophiles présents dans le milieu lors de cette première étape. S'il s'agit du *tert*-butanol, l'attaque aboutit évidemment à la formation de l'ester observé. On pourrait également observer l'addition de la DMAP qui conduit à l'intermédiaire activé **20** qui peut à son tour se faire piéger par l'addition de *tert*-butanol ou l'alcoxyde correspondant.

Ces deux exemples nous révèlent que ces nouvelles conditions réactionnelles de synthèse de carbamates *tert*-butylique, sont sensibles à la stabilité de l'anhydride mixte généré au cours de la première étape. Dans le cas d'acides carboxyliques encombrés tels les acides aliphatiques tertiaires et secondaires, l'encombrement du substituant alkyle empêche l'addition de *tert*-butanol. Ainsi, l'anhydride mixte est suffisamment stable dans ces conditions, pour n'être décomposé

que par l'action de l'azoture de sodium lors de la deuxième étape. De plus, l'encombrement du substituant alkyle favorise l'addition de petites espèces nucléophiles telles l'azoture de sodium. Dans le cas des acides carboxyliques primaires, il en est tout autrement car l'anhydride ne semble tout simplement pas se former dans ces conditions. Les anhydrides provenant d'acides carboxyliques insaturés sont incompatibles avec ces conditions car l'électrophilie du carbonyle et le faible encombrement stérique favorisent l'attaque du *tert*-butanol généré *in-situ*. Pour ce cas particulier, l'ester correspondant est le seul produit réactionnel, et des essais de diminution du temps réactionnel n'ont apporté aucune amélioration.

Cette stratégie de réaction de Curtius en un seul pot, basée sur l'activation de l'acide carboxylique avec du Boc_2O , reste applicable uniquement aux acides carboxyliques secondaires et tertiaires. Ce champ d'application limité, nous a poussé à nous concentrer sur le deuxième mode d'activation présenté préalablement : l'activation par le réactif BocN_3 . Conservant le principe d'économies d'atomes, il pourrait néanmoins apporter la sélectivité et la réactivité attendues pour la formation de l'intermédiaire azoture d'acyle.

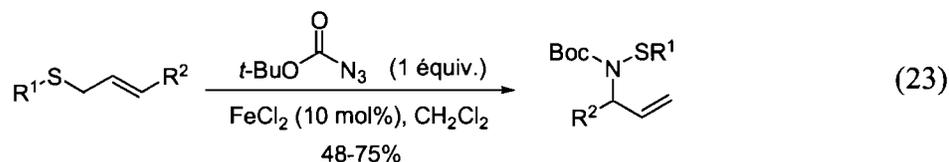
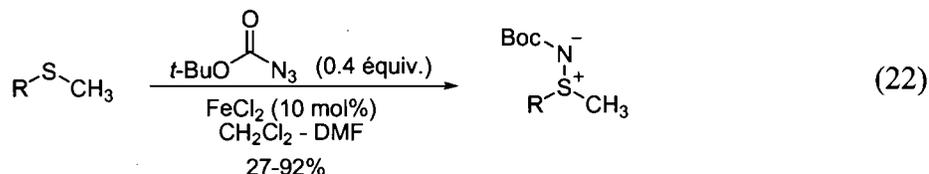
3.2.4 Développement d'un réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot basée sur l'utilisation du BocN_3

Le dérivé BocN_3 appartenant à la catégorie des azotures de formate n'est pas un réactif courant en synthèse organique ou il n'a trouvé que peu d'applications. Cependant, tout comme son analogue anhydride, le BocN_3 a également trouvé des applications pour la protection d'amines aliphatiques.¹⁰¹ Par ailleurs, il n'échappe pas à l'aptitude des azotures d'acyle à générer des espèces nitrènes. Pour l'exploitation de cette réactivité, on peut citer les travaux du Pr Bach. Il a en effet développé une réaction d'addition catalysée par le dichlorure de fer de l'azoture de *tert*-butoxycarbonyle sur divers dérivés de sulfides de méthyle (Équation 22).¹⁰² L'azoture est ainsi converti en ylure de soufre correspondant avec de bons rendements. Il a par la suite observé que dans le cas particulier des thioéthers allyliques ceux-ci pouvaient subir un réarrangement

¹⁰¹ Hansen, J.B. ; Nielsen, M.C. ; Ehrbar, U. ; Buchardt, O. *Synthesis*, **1982**, 404-405.

¹⁰² (a) Bach, T.; Korber, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5015-5016. (b) Bach, T.; Korber, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1033-1039.

de sigmatropique [2,3] pour donner les amines allyliques correspondantes (Équation 23).¹⁰³ Cette réaction a par la suite été étendue par Van Vranken aux thioéthers propargyliques qui produisent des sulfènimides *N*-allényles.¹⁰⁴



Le faible nombre d'exemples de la littérature reportant l'utilisation de BocN₃ est directement lié aux méthodes de préparation de ce réactif. En effet, les méthodes de préparation de ce réactif sont anciennes (la plus récente datant de 1979), longues, parfois fastidieuses et impliquent des intermédiaires de synthèse volatils. Dans le but d'avoir un accès facile à ce composé pour notre étude réactionnelle, nous avons développé une voie d'accès originale et efficace. Nous présenterons donc les méthodes de synthèse existantes de BocN₃, ainsi que notre nouvelle approche pour la synthèse de cet azoture. Par la suite, nous discuterons de sa réactivité pour le développement d'une réaction de Curtius en un seul pot.

3.2.4.1 Méthodes de préparation de BocN₃

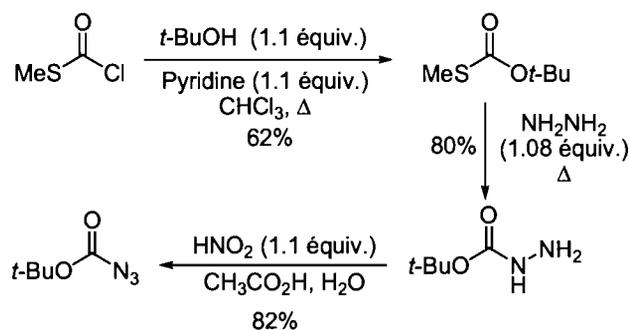
Le premier à s'être intéressé à la synthèse de l'azoture de formate de *tert*-butyle est le Pr Carpino, qui en a fait son substrat de départ pour la synthèse de la *O*-benzoylhydroxylamine. Le dérivé azoture était alors préparé avec de bons rendements selon la méthode classique des hydrazines, celle-ci étant elle-même synthétisée à partir du thioéther correspondant (Schéma 43).¹⁰⁵

¹⁰³ Bach, T.; Korber, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2358-2367.

¹⁰⁴ Bacci, J. P.; Greenman, K. L.; Van Vranken, D. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4955-4958.

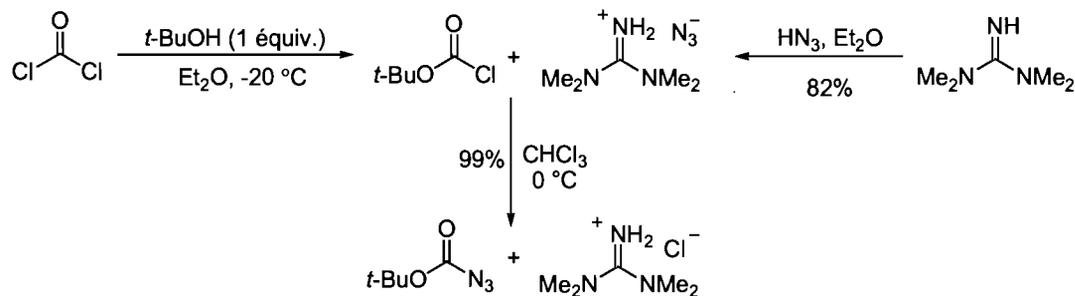
¹⁰⁵ Carpino, L. A.; Carpino, B. A.; Crowley, P. J.; Giza, C. A.; Terry, P. H. *Org. Synth.* **1964**, *44*, 15-17.

Schéma 43. Méthode de préparation du BocN₃ selon Carpino



Afin de diminuer les \u00e9tapes de synth\u00e8se Anselme a envisag\u00e9 la pr\u00e9paration de cet azoture directement par addition de l'anion azoture sur l'analogue chlorure d'acyle correspondant.^{61b} Cependant, l'instabilit\u00e9 du chloroformate de *tert*-butyle interdit l'utilisation d'une source aqueuse d'ion azoture et c'est pourquoi les auteurs se sont tourn\u00e9s vers l'azoture de t\u00e9tram\u00e9thylguanidinium. L'azoture de formate de *tert*-butyle est synth\u00e9tis\u00e9 avec de bons rendements mais les r\u00e9actifs de d\u00e9part n\u00e9cessitent des \u00e9tapes ant\u00e9rieures de synth\u00e8se et l'utilisation du phosg\u00e8ne, tr\u00e8s toxique et dangereux (Sch\u00e9ma 44).

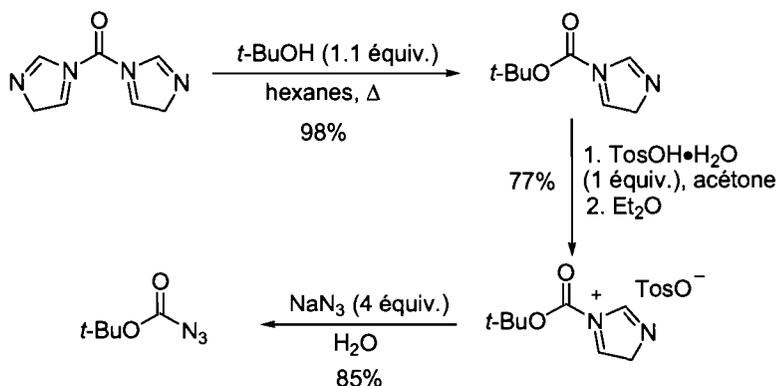
Sch\u00e9ma 44. M\u00e9thode de pr\u00e9paration du BocN₃ selon Anselme



Une approche pour la synth\u00e8se de ce compos\u00e9 a \u00e9t\u00e9 propos\u00e9e par Hideg et ses collaborateurs. Leur m\u00e9thode de pr\u00e9paration s'appuie sur l'utilisation du 1-1' diimidazole de carbonyle (Sch\u00e9ma 45).¹⁰⁶ En raison de la volatilit\u00e9 de l'imidazole de *N-tert*-butoxycarbonyle les rendements varient et ne sont pas toujours reproductibles.

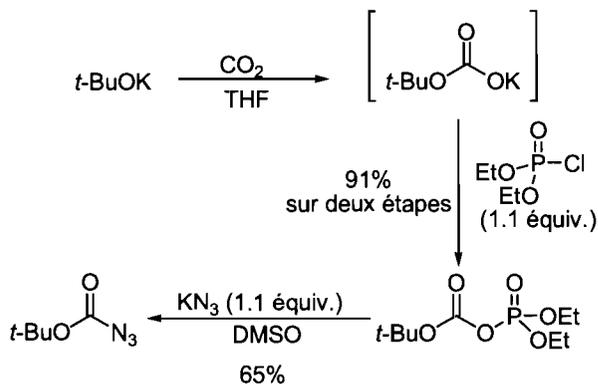
¹⁰⁶ Hankovszky, H.O.; Hideg, K.; Lex, L.; Tigyi, J. *Synthesis*, **1979**, 530-531.

Schéma 45. Méthode de préparation du BocN₃ selon Hideg



Finalemment, la derni\u00e8re synth\u00e8se rapport\u00e9e est \u00e0 mettre \u00e0 l'actif de Tarbell qui a eu recours au *tert*-butoxyde de potassium comme r\u00e9actif de d\u00e9part (Sch\u00e9ma 46).¹⁰⁷

Sch\u00e9ma 46. M\u00e9thode de pr\u00e9paration du BocN₃ selon Tarbell



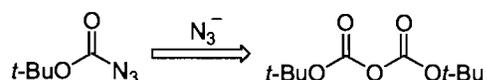
La r\u00e9action de carbonylation de cet alcoxyde en pr\u00e9sence de dioxyde de carbone, suivie par le pi\u00e9geage avec le di\u00e9thylchlorophosphate, conduit \u00e0 la formation de l'anhydride mixte correspondant. Par la suite, le traitement de ce dernier avec une solution d'azoture de potassium dans le DMSO, g\u00e9n\u00e8re le r\u00e9actif BocN₃ avec de bons rendements.

¹⁰⁷ Insalaco, M. A.; Tarbell, D. S. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, 1988; Collect. Vol.VI, p 207.

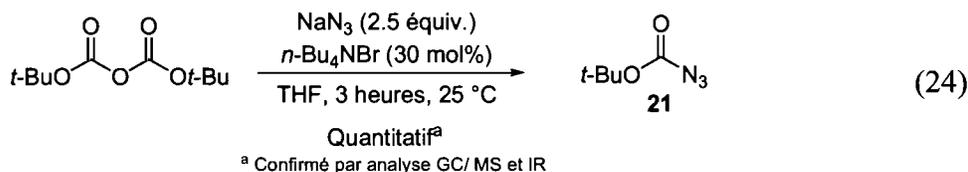
Malgré toutes ces méthodes de préparation, nous étions intéressés à générer ce réactif *in-situ*. En effet, ce dérivé azoture présente une équivalence de 45% avec le trinitrotoluène (TNT),¹⁰⁷ ce qui souligne son fort caractère explosif. Néanmoins ce réactif n'est isolable que par distillation et des accidents ont été décrits lors de sa synthèse.¹⁰⁰ Désireux de développer une méthodologie dans des conditions douces et sécuritaires, cette contrainte engendre des limites à l'utilisation de ce réactif. Une alternative consiste donc à générer ce réactif au cours du processus, sans les étapes d'isolement du réactif pur. Cependant, au regard des méthodes existantes pour la préparation de l'azoture de formate de *tert*-butyle, force est de constater qu'aucune d'entre-elles n'est exploitable pour une formation *in-situ* de ce réactif.

Afin d'évaluer la réactivité de ce réactif pour le développement d'une réaction de Curtius catalytique en un seul pot, nous avons entrepris d'élaborer une nouvelle synthèse de ce réactif qui serait compatible avec les conditions réactionnelles (Schéma 47). En effet, tout comme les exemples de la littérature, nous avons envisagé que l'azoture de formate proviendrait de l'addition de l'ion azoture sur l'analogue *tert*-butyloxy-carbonylé activé. Inspirés par nos résultats précédents, nous avons supposé que le dicarbonate de di-*tert*-butyle serait le précurseur idéal pour la synthèse de BocN₃

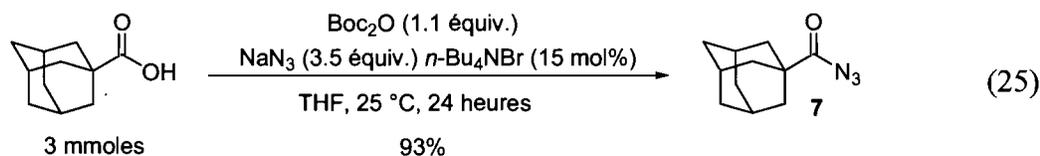
Schéma 47. Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de BocN₃



Les résultats expérimentaux ont surpassé nos attentes, et cette hypothèse rétrosynthétique a été rapidement confirmée. Le traitement d'une solution de Boc₂O dans le THF à 25 °C, en présence d'azoture de sodium, de bromure de tétrabutylammonium conduit à la formation quantitative de l'azoture de formate de *tert*-butyle (Équation 24). Sans étape de purification par distillation, l'azoture est isolé sous la forme d'une huile incolore qui présente une pureté supérieure à 98% par analyse GC-MS.



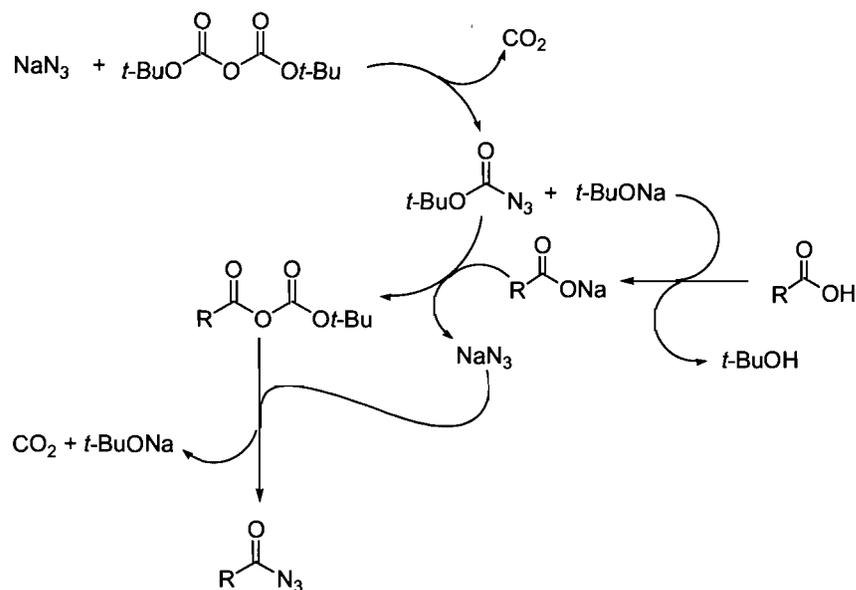
Contrairement aux methodologies existantes, l'azoture est synth\u00e9tis\u00e9 en une seule \u00e9tape r\u00e9actionnelle \u00e0 partir de r\u00e9actifs commerciaux. Cette r\u00e9action constitue le premier exemple de synth\u00e8se de BocN₃ aussi exp\u00e9ditif. La simplicit\u00e9 et l'efficacit\u00e9 de ce protocole sont d'autant plus remarquables, que cette proc\u00e9dure est directement compatible avec nos conditions pr\u00e9c\u00e9dentes mises au point pour le r\u00e9arrangement de Curtius en un seul pot. Afin de nous assur\u00e9s, que ces conditions conduiraient \u00e0 la formation de l'interm\u00e9diaire azoture d'acyle, nous avons soumis l'acide carboxylique d\u00e9riv\u00e9 de l'adamantane aux conditions de l'\u00e9quation 25. Avec 3.5 \u00e9quivalents d'azoture de sodium, mais sans modification des conditions r\u00e9actionnelles, l'azoture d'acyle correspondant est isol\u00e9 avec un rendement de 93%.



Cet excellent rendement est d'autant plus surprenant que le syst\u00e8me r\u00e9actionnel ne n\u00e9cessite pas l'utilisation de DMAP pour activer le Boc₂O ou encore de pyridine pour jouer le r\u00f4le de base. Suite \u00e0 ce r\u00e9sultat, nous avons postul\u00e9 un m\u00e9canisme qui tient compte de toutes ses observations (Sch\u00e9ma 48). La premi\u00e8re \u00e9tape est la formation du BocN₃ r\u00e9sultant de l'addition de l'azoture de sodium sur le Boc₂O. La quantit\u00e9 catalytique de bromure de t\u00e9trabutylammonium favorise cette r\u00e9action, par solubilisation de l'anion azoture dans le solvant organique. Comme attendu cette r\u00e9action s'accompagne de lib\u00e9ration de dioxyde de carbone et de *tert*-butoxyde de sodium. Cet alcoxyde, suite \u00e0 une r\u00e9action acide-base, d\u00e9protone l'acide carboxylique pour g\u00e9n\u00e9rer l'anion carboxylate. Par la suite, ce dernier s'additionne sur l'azoture de formate de *tert*-butyle pour former l'anhydride mixte correspondant. Ce chemin

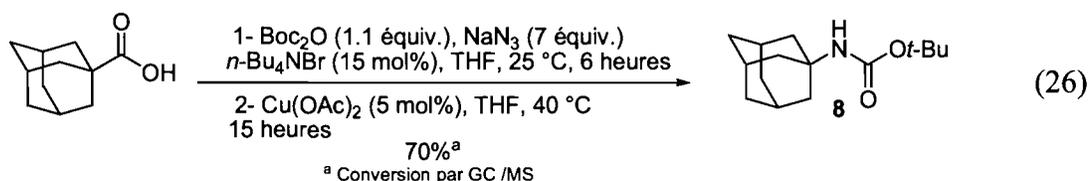
réactionnel a été confirmé par le fait, qu'aucune réaction ne se produit lorsque l'acide carboxylique est mis en présence uniquement de Boc_2O dans le THF. L'anhydride mixte, espèce hautement nucléophile, est ensuite piégé par l'anion azoture, pour conduire à l'azoture d'acyle correspondant.

Schéma 48. Mécanisme proposé pour la formation de l'azoture par activation avec formation *in-situ* de BocN_3



Ces conditions réactionnelles sont originales et permettent l'utilisation du BocN_3 comme agent de *tert*-butylcarbonylation de façon efficace et sécuritaire, puisque celui-ci est généré *in-situ* dans le processus. Aucun agent d'activation supplémentaire tel la DMAP n'est requis pour le déroulement du processus. Par ailleurs, c'est la décomposition du Boc_2O qui fournit la base nécessaire à la déprotonation de l'acide carboxylique. Le concept d'économie d'atomes prend tout son sens ici, puisque le Boc_2O sert à la fois d'agent d'activation, et de base dans le système réactionnel. Ainsi un mélange de *tert*-butoxyde de sodium et de *tert*-butanol est déjà présent dans le milieu réactionnel, pour la prochaine étape de la séquence, à savoir le réarrangement de Curtius catalytique. Nous avons donc couplés ces conditions de formation d'azotures d'acyle avec le réarrangement de Curtius catalysé à l'acétate de cuivre à 40 °C (Équation 26). Afin d'assurer la formation de l'azoture d'acyle dans un

temps relativement court, la première étape a été réalisée avec un excès d'azoture de sodium. Ce qui permet d'obtenir le carbamate *tert*-butylique **8** désiré a été obtenu avec 70% de conversion par analyse GC-MS.



Ce r\u00e9sultat pr\u00e9liminaire est tr\u00e8s encourageant puisqu'il d\u00e9montre qu'une cascade de formation d'un azoture d'acyle \u00e0 partir d'un acide carboxylique *via* une activation par le BocN₃ suivie de r\u00e9arrangement de Curtius catalytique est r\u00e9alisable. La conversion reste moyenne, toutefois l'originalit\u00e9 et les avantages reli\u00e9s \u00e0 ce proc\u00e9d\u00e9, nous ont pouss\u00e9s \u00e0 optimiser les conditions r\u00e9actionnelles. Dans le prochain paragraphe nous exposerons le travail d'optimisation effectu\u00e9 pour l'am\u00e9lioration des conditions r\u00e9actionnelles. Plusieurs param\u00e8tres ont \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s tels le solvant, la nature et la st\u00e9chiom\u00e9trie de l'ion azoture ainsi que la nature de l'esp\u00e8ce catalytique. Finalement, nous pr\u00e9senterons l'\u00e9tendue du syst\u00e8me optimis\u00e9, ainsi que les mesures entreprises afin de s\u00e9curiser le protocole exp\u00e9rimental de la m\u00e9thodologie.

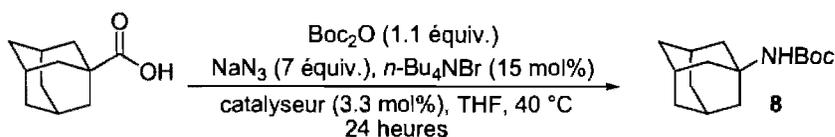
3.2.5 Optimisation de la r\u00e9action de r\u00e9arrangement de Curtius catalytique en un seul pot bas\u00e9e sur l'utilisation du BocN₃

Suite \u00e0 l'analyse du m\u00e9canisme de la r\u00e9action, nous avons d\u00e9cid\u00e9 de modifier le protocole exp\u00e9rimental de cette r\u00e9action. En effet, deux observations pertinentes \u00e9mergent, \u00e0 savoir que l'acide carboxylique n'intervient dans le processus qu'apr\u00e8s la formation du BocN₃ et que le catalyseur de cuivre n'influence th\u00e9oriquement pas la premi\u00e8re \u00e9tape de formation de l'azoture d'acyle. Il est donc envisageable de r\u00e9aliser la r\u00e9action selon un mode op\u00e9ratoire o\u00f9 tous les r\u00e9actifs sont introduits en m\u00eame temps et la temp\u00e9rature fix\u00e9e \u00e0 40 °C d\u00e8s le d\u00e9but de la r\u00e9action. Non seulement cette modification simplifierait le protocole exp\u00e9rimental, mais il pourrait \u00e9galement augmenter la cin\u00e9tique r\u00e9actionnelle, \u00e9tant donn\u00e9 qu'aussit\u00f4t form\u00e9 l'azoture serait soumis instantan\u00e9ment au r\u00e9arrangement de Curtius catalytique. Consid\u00e9rant la

diminution de conversion observée par rapport au système d'activation Boc₂O-DMAP, nous avons entrepris d'analyser dans un premier temps l'influence de la nature du catalyseur sur la réactivité.

3.2.5.1 Optimisation du catalyseur

Divers complexes de métaux de transition, ou d'acides de Lewis ont été testés dans la réaction de Curtius en un seul pot en conservant les conditions réactionnelles précédentes, mais en fixant la quantité de catalyseur à 3.3 mol% (Tableau 7). Pour démontrer le rôle primordial du catalyseur sur la réactivité, nous avons dans un premier temps réalisé l'expérience contrôle, qui consiste à réaliser la réaction en absence de toutes espèces qui sont susceptibles de catalyser la réaction. Dans ces conditions, le carbamate n'est observable qu'à l'état de traces, ce qui témoigne de l'efficacité et de l'importance de l'acétate de cuivre pour la réactivité. L'utilisation d'acides protiques conduit à la formation du carbamate de type Boc avec des rendements compris entre 20 et 25% (Entrées 2 et 3). Les acides de Lewis forts n'ont pour leur part montré aucune réactivité (Entrées 4 à 6). Cependant, certains complexes de fer, ou de rhodium permettent d'obtenir le produit désiré dans des conversions modestes (Entrées 7 à 10). En ce qui concerne les complexes de lanthanides, seul le triflate de lanthane démontre de la réactivité avec 55% de conversion (Entrée 11). Pour les complexes de cuivre, on constate une différence de réactivité en fonction de l'état d'oxydation du cuivre. Les complexes de cuivre (I) ainsi que les sels d'argent ne catalysent pas la réaction, mais une conversion médiocre de 40% est obtenue dans le cas des dérivés de cuivre (II) (Entrées 12 à 15). Cependant dans les mêmes conditions réactionnelles les sels de zinc et de palladium (II) se sont montrés très performants pour catalyser ce réarrangement et le carbamate a pu être obtenu directement à partir de l'acide carboxylique correspondant avec une conversion supérieure ou égale à 90% (Entrées 17 et 18). Néanmoins, c'est le triflate de zinc qui s'est montré l'espèce la plus efficace, car il produit 90% de carbamate après 16 heures de réaction contrairement au dichlorure de palladium qui génère uniquement 40% de l'amine protégée. On peut noter encore une fois l'influence du degré d'oxydation du métal sur la réactivité puisque dans le cas du palladium (0), la conversion chute à 55% (Entrée 16).

Tableau 7. Optimisation du catalyseur

entrée	catalyseur	conversion (%) ^a	entrée	catalyseur	conversion (%) ^a
1	-	≤5	10	Sc(OTf) ₃	≤5
2	HCl ^b	20	11	La(OTf) ₃	55
3	HOTf	25	12	CuCl	≤5
4	MgBr ₂	≤5	13	Cu(OAc) ₂	40
5	TiCl ₄	≤5	14	CuCl ₂	35
6	BF ₃ ·Et ₂ O	≤5	15	Ag(OTf)	20
7	Cl(Rh(PPh ₃) ₃)	≤5	16	Pd ₂ (dba) ₃	55
8	Rh ₂ (OAc) ₄	55	17	PdCl ₂	90 (40) ^c
9	Fe(acac) ₃	60	18	Zn(OTf) ₂	>95 (90) ^c

^a Conversion par GC /MS. L'azoture d'acyle et l'isocyanate sont les sous-produits. ^b c = 0.3M dans THF. ^c 16 heures de réaction.

Ce survol du tableau périodique nous révèle donc que l'acétate de cuivre n'est pas la meilleure espèce catalytique pour les nouvelles conditions réactionnelles basées sur l'activation de l'acide avec le BocN_3 . Même si, le dichlorure de palladium s'est montré efficace, c'est réellement le triflate de zinc qui constitue le meilleur complexe métallique pour promouvoir le réarrangement de Curtius. Les acides protiques ou encore les acides de Lewis n'ont pas apporté de résultats concluants. Toutefois, l'influence du degré d'oxydation des complexes souligne que c'est le caractère acide de Lewis de certains métaux de transition qui prévaut pour une meilleure réactivité.

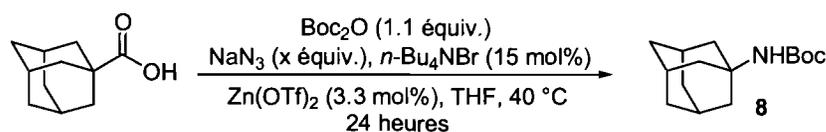
Par la suite, nous avons concentré nos efforts, sur divers sels de zinc, afin d'évaluer l'influence du contre-anion sur la réactivité. Nous avons également à ce stade de notre étude, examiné l'influence de la stœchiométrie de l'azoture de sodium.

3.2.5.2 Influence du sel de zinc et de la stœchiométrie de NaN_3 sur la réactivité

Les conditions réactionnelles développées jusqu'à présent étaient très efficaces, mais nécessitaient un important excès d'azoture de sodium. En conservant, le triflate de zinc comme catalyseur nous avons pu diminué la proportion de

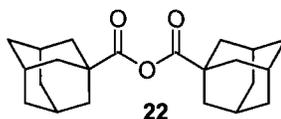
sel azoture utilisé dans le processus (Tableau 8). En abaissant la quantité d'azoture de sodium à 2.5 équivalents, on observe une chute considérable de la conversion, puisque seulement 30% de carbamate sont formés en fin de réaction (Entrée 1). Le produit **22** majoritaire dans ces conditions, correspond à l'addition de l'acide carboxylique sur l'intermédiaire anhydride du fait du manque d'ions dans le milieu réactionnel. Cependant une diminution de moitié de la quantité d'azoture de sodium par rapport aux conditions originales aboutit à une excellente conversion supérieure à 95% pour le carbamate **3** (Entrée 2). Étant donné qu'il n'y a aucune altération de la réactivité dans ces conditions, nous avons donc conservé cette équivalence en ions azoture pour la poursuite de notre optimisation.

Tableau 8. Influence de la stœchiométrie de NaN_3 sur la réactivité



entrée	NaN_3 (x équiv.)	conversion (%) ^a
1	2.5	30 ^b
2	3.5	>95
3	7	>95

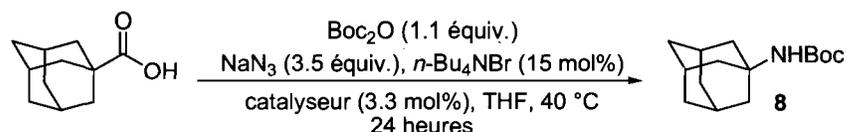
^a Conversion par GC / MS. ^b Produit **22** majoritaire.



Le triflate de zinc constituait la meilleure espèce catalytique pour le réarrangement cependant, il reste à déterminer l'effet du contre-anion sur la réactivité. En effet, l'électronégativité de ce dernier ainsi que le caractère dissociant du complexe, peut jouer un rôle important sur les propriétés du sel de zinc. Des sels d'halogénures de zinc ont été engagés dans la réaction de Curtius en un seul pot selon les conditions de l'entrée 2, Tableau 7. Les résultats obtenus pour cette étude ne semblent pas être corrélés avec l'électronégativité de l'halogénure présent dans le sel de zinc (Tableau 9). Les meilleures conversions sont obtenues dans l'ordre suivant : $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{I}$. L'atome d'halogène le plus volumineux donc la plus faible conversion en carbamate (Entrée 1);

le dichlorure de zinc connu pour ses propriétés d'acide de Lewis, déçoit avec une conversion médiocre de 60% (Entrée 3). Autrement dit, le meilleur complexe pour catalyser le réarrangement reste le triflate de zinc.

Tableau 9. Influence de sels d'halogénures de zinc sur la réactivité



entr\u00e9e	catalyseur	conversion (%) ^a
1	ZnI ₂	20
2	ZnF ₂	40
3	ZnCl ₂	60
4	ZnBr ₂	70
5	Zn(OTf) ₂	>95

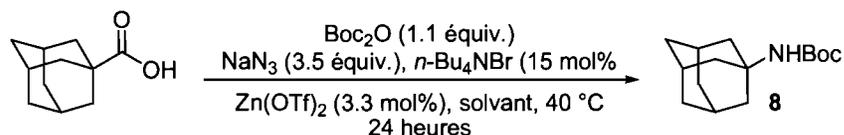
^a Conversion par GC-MS, l'azoture d'acyle et l'isocyanate sont les sous-produits.

3.2.5.3 Influence du solvant sur la r\u00e9activit\u00e9

Le solvant est souvent l'un des param\u00e8tres importants pour le d\u00e9veloppement de m\u00e9thodologies. Ses aptitudes \u00e0 solubiliser, \u00e0 stabiliser les esp\u00e8ces r\u00e9actionnelles, ou encore \u00e0 modifier la polarit\u00e9 du milieu influencent directement le d\u00e9roulement de la r\u00e9action. Ces caract\u00e9ristiques s'appliquent \u00e9galement dans le cadre de notre m\u00e9thodologie. Plusieurs cat\u00e9gories de solvant aux constantes di\u00e9lectriques vari\u00e9es ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es et des r\u00e9sultats surprenants ont \u00e9t\u00e9 recueillis (Tableau 10). En effet, aucun solvant except\u00e9 le THF, ne permet de d\u00e9passer 40 % de conversion pour le carbamate d\u00e9sir\u00e9. Les solvants aprotiques polaires tels l'ac\u00e9tone et l'ac\u00e9tonitrile ne permettent aucune conversion (Entr\u00e9es 1 et 2). Quand le DMSO est employ\u00e9, 30% d'amine prot\u00e9g\u00e9e sont form\u00e9s en compagnie d'un produit secondaire qui r\u00e9sulte de l'intervention du solvant dans le processus (Entr\u00e9e 3). Les solvants aprotiques polaires comme le 1,2-dichloro\u00e9thane, le benz\u00e8ne, ou encore le tolu\u00e8ne inhibent la r\u00e9activit\u00e9 (Entr\u00e9es 4 \u00e0 6). Cependant, une conversion de 40% a pu \u00eatre observ\u00e9e en pr\u00e9sence de DCM (Entr\u00e9e 7). Lorsque des d\u00e9riv\u00e9s de la famille des solvants \u00e9th\u00e9r\u00e9s, cycliques ou acycliques, sont employ\u00e9s, les conversions stagnent \u00e0 20% (Entr\u00e9es 8 \u00e0 11). Par ailleurs,

l'usage de solvants polaires protiques n'a pas apporté d'amélioration. En effet, un mélange organoaqueux de THF et d'eau fait chuter la réactivité, le carbamate étant observable uniquement à l'état de traces (Entrée 12). De plus, lorsque la réaction est réalisée dans le *tert*-butanol une conversion faible de 10% uniquement est obtenue (Entrée 13).

Tableau 10. Influence de divers solvants sur la réactivité



entrée	solvant	conversion (%) ^a
1	acétone	≤5
2	MeCN	≤5
3	DMSO	30
4	1,2 DCE	-
5	benzène	-
6	toluène	≤5
7	DCM	40
8	<i>t</i> -BME	≤5
9	Et ₂ O	15
10	dioxane	20
11	THF/ H ₂ O ^b	≤5
12	<i>t</i> -BuOH	10

^a Conversion par GC /MS -Azoture d'acyle et isocyanate sont les sous-produits. ^b 5 équivalents.

Cette optimisation témoigne de la dépendance de la réactivité vis-à-vis du solvant employé pour la réaction de Curtius en un seul pot. Des solvants utilisés lors des études préliminaires comme le DMSO, ou l'acétone ne donnent pas de résultats satisfaisants. Uniquement le THF est toléré comme solvant réactionnel.

3.2.5.4 Étendue de la réaction

Nous avons par la suite engagé divers acides carboxyliques, dans la version optimale des conditions s'appuyant sur l'activation par BocN₃ (Tableau 11).

Tableau 11. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot

entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 8	90 (85) ^b
2	 14	94
3	 23	57
4	 24	77
5	 25	68
6	 26	57
7	 27	80 (86) ^b
8	 28	72

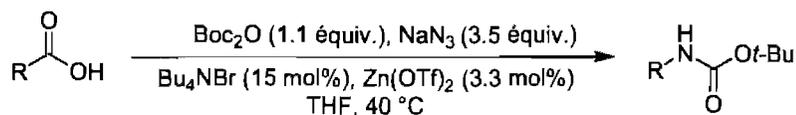
^a Rendement isolé. ^b Réalisé à l'échelle de 10 mmoles.

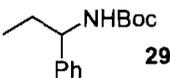
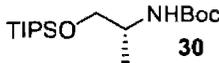
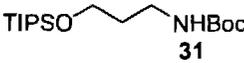
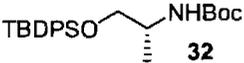
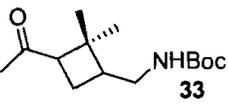
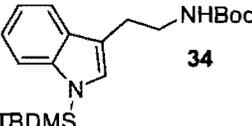
Plusieurs acides carboxyliques ont été soumis à l'action du Boc_2O en présence d'azoture de sodium, de bromure de tétrabutylammonium, et de triflate de zinc dans le THF à 40 °C. Comme attendu les acides carboxyliques tertiaires et secondaires sont compatibles également avec ces nouvelles conditions réactionnelles. Les carbamates **8** et **14** sont obtenus avec d'excellents rendements de 90% et de 94% respectivement (Entrées 1 et 2). Dans le cas des acides secondaires cycliques tel le dérivé du cyclohexane, le rendement diminue mais reste satisfaisant (Entrée 3). Une grande variété d'acides carboxyliques primaires a été soumise aux conditions réactionnelles (Entrée 4 à 8). Ainsi, l'acide issu de l'oxydation du pinène est toléré dans

ces conditions, et donne accès au carbamate *tert*-butylique correspondant **23** avec un bon rendement de 68% (Entrée 5). Le carbamate **24** issu de l'acide phénylvalérique a pu être isolé avec un rendement de 57% (Entrée 6). La substitution de la position- β sur le squelette carboné permet généralement d'augmenter les rendements de façon significative (Entrée 7). L'acide lithocholique étend la méthodologie aux structures polycycliques, avec un très bon rendement de 72% pour le carbamate **28** (Entrée 8). On peut remarquer à travers ces substrats que la méthodologie tolère diverses fonctionnalités tels les cétones, les alcools libres, de même que le motif cyclopropane.

Le brut réactionnel de la réaction de Curtius dans ces conditions est exceptionnellement propre. L'azoture d'acyle est généralement le produit secondaire et peut être éliminé par l'augmentation des temps réactionnels. Néanmoins, pour certains substrats on observe la formation d'un produit secondaire, il s'agit de l'ester *tert*-butylique correspondant (Tableau 12). Dans le cas de l'acide phénylbutyrique ou du dérivé α -chiral les rendements ne sont pas trop affectés, car les carbamates correspondants **29** et **30** ont pu être récupérés en fin de réaction avec des rendements de 60% (Entrées 1 et 2). Une perte de 10% est observée pour le dérivé acide du pentanediol monoprotégé (Entrée 3). Les rendements diminuent aussi dans le cas où le groupement protecteur du carbamate **30** est changé pour un groupement TBDPS, ou pour le dérivé issu du carène (Entrées 4 et 5). Par ailleurs, la proportion d'ester parasite augmente sensiblement pour le composé résultant de l'oxydation du carène où le carbamate correspondant **33** est isolé avec un rendement de 52% (Entrée 5). Le rendement le plus faible est obtenu pour le dérivé de l'acide 3-indole propionique protégé (Entrée 6).

Tableau 12. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot

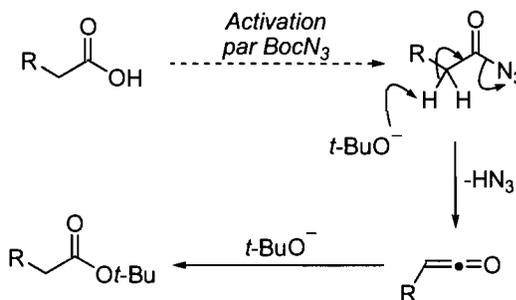


entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 29	58
2	 30	60
3	 31	49
4	 32	49
5	 33	52
6	 34	40

^a Rendement isolé. L'ester *tert*-butylique est le sous-produit

Il est vrai que dans les paragraphes précédents la formation de l'ester *tert*-butylique était attribuée à l'addition de l'anion *tert*-butoxyde sur l'anhydride mixte. Mais le protocole expérimental et les bonnes conversions en carbamate laissent sous-entendre que ce dernier pourrait provenir d'une décomposition de l'intermédiaire azoture d'acyle. Effectivement, on peut supposer que l'élimination d'acide hydrazoïque à partir de l'azoture d'acyle génère le cétène correspondant (Schéma 49).

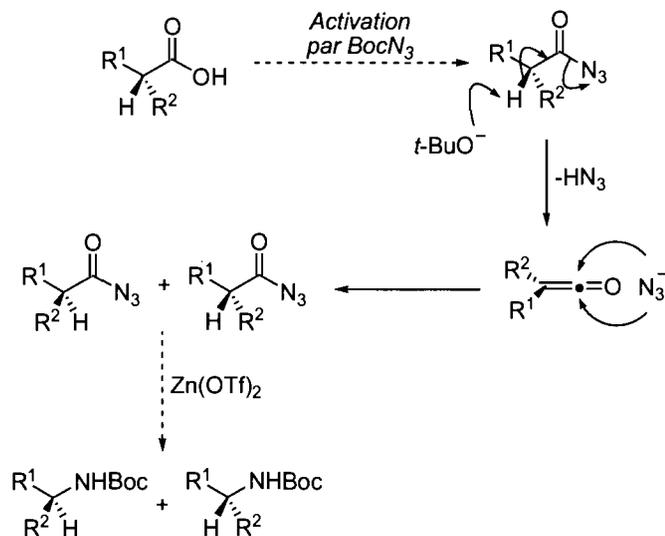
Schéma 49. Mécanisme proposé pour la formation de l'ester *tert*-butylique



Par la suite, l'addition de l'alcoxyde *tert*-butylique provenant de la dégradation du Boc_2O produit l'ester correspondant. Cette réaction compétitrice a lieu autant sur des substrats possédant un hydrogène labile en position α , que des substrats linéaires, donc aucune tendance ne peut être dégagée.

Dans le cas où la position α constitue une position chirale, la formation de l'intermédiaire cétène entraîne une racémisation de la molécule en question (Schéma 50). En effet, le carbone de cette position passe d'un état d'hybridation sp^3 à sp^2 , et l'attaque éventuelle de l'ion azoture sur l'une des faces *Re* ou *Si* n'étant pas contrôlée, l'azoture d'acyle formé, perd en pureté énantiomérique.

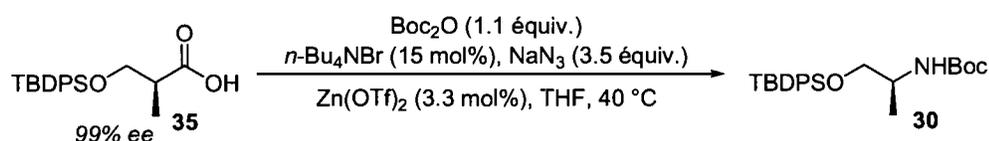
Schéma 50. Processus de racémisation des substrats énantiométrisés



Nous avons constaté que cette hypothèse était vérifiée dans le cas de substrats chiraux. Lorsque l'acide **35** énantiopur est engagé dans les conditions de

Curtius en un seul pot, le carbamate correspondant **30** est recueilli en fin de réaction avec une racémisation partielle (Tableau 13, Entrée 1). En effet, 8% de pureté énantiomérique sont perdus lors de la réaction. Cette perte est non négligeable et limite considérablement l'application de la méthodologie en synthèse énantiosélective. Sachant que le réarrangement de Curtius a lieu avec rétention de configuration, on peut supposer que la racémisation n'est imputable qu'au mécanisme du Schéma 61.

Tableau 13. Optimisation des conditions réactionnelles pour les substrats énatioenrichis



entrée	rendement (%) ^a	temps (h)	ee (%) ^b
1	49	30	88
2	50	16	91
3	48	16	94 ^{c,e}
4	49	16	98 ^{d,e}

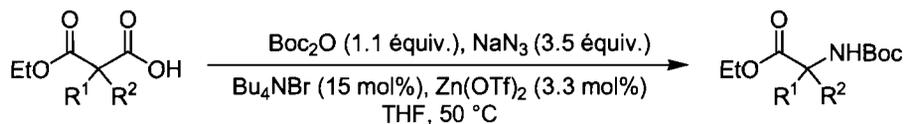
^a Rendement isolé. ^b Mesuré par HPLC sur colonne OD. ^c Addition de l'acide à la pompe seringue sur 3h. ^d Ajout de 0.5 équiv. de *t*-BuOH. ^e Mesuré par SFC sur colonne OD.

La sensibilité de l'intermédiaire azoture semble être le facteur limitant de l'application de la méthodologie aux substrats énatioenrichis α -substitués. Nous avons donc entrepris d'optimiser les conditions réactionnelles pour la synthèse de substrats énatioenrichis tel le composé **30**. En raison de la basicité du milieu réactionnel, la durée de la réaction est évidemment un facteur limitant. Après 30 heures de réaction, l'excès énantiomère du carbamate *tert*-butylique chute à 88% (Entrée 2). Dans un premier temps, nous avons cherché à limiter le temps de contact de l'intermédiaire azoture d'acyle avec le milieu réactionnel. Ainsi, une diminution de l'énantiosélectivité peut être limitée à 4% lorsque l'acide carboxylique est additionné au mélange réactionnel par pompe seringue sur une période de 3 heures (Entrée 3). La formation de l'azoture étant probablement plus rapide que la séquence de réarrangement de Curtius catalytique cette modification du protocole fait en sorte qu'aussitôt formée, la

molécule d'azoture d'acyle est transformée en carbamate correspondant. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à abaisser la basicité du milieu réactionnel. La forte basicité est due au *tert*-butoxyde de sodium, donc le meilleur moyen de diminuer le pH du milieu est d'ajouter l'acide conjugué : le *tert*-butanol. En ajoutant 0.5 équivalents de *tert*-butanol au milieu réactionnel, l'acidité du milieu augmente et la racémisation de l'azoture n'est que partielle. Par ailleurs, la faible quantité d'alcool ne perturbe pas la réactivité, et le carbamate a été isolé avec un rendement de 49% et un excès énantiomérique de 98% (Entrée 4). Ce résultat nous a donné entière satisfaction, puisqu'il permet sans grande modification des conditions réactionnelles, d'étendre la méthodologie aux substrats chiraux qui sont courant en synthèse organique notamment lors de la synthèse de produits naturels.

Une autre catégorie de substrats intéressants pour le réarrangement de Curtius sont les dérivés malonates qui donnent accès aux acides aminés protégés non naturels. La monosaponification des malonates 2,2-disubstitués conduit à la formation du dérivé de l'acide malonique monoestérifié requis pour le réarrangement. Dans le cas de ces composés la réaction est plus lente et nécessite donc l'augmentation de la température réactionnelle. L'ajustement de la température à 50 °C, en utilisant les conditions standards étend les applications de la réaction à la synthèse d'acides aminés protégés α -disubstitués (Tableau 14). Divers acides aminés non naturels ont été isolés avec des rendements allant de 60 à 75% de rendement (Entrée 1 à 3). Les fonctions allyle et phénylyle ont été combinées sur la structure du malonate de départ sans altération sur les rendements de la réaction. Cependant, la forte acidité du proton présent dans le cas des dérivés mono substitués rend ces derniers incompatibles avec les conditions réactionnelles, le produit exclusif étant l'ester *tert*-butylique correspondant (Entrée 4).

Tableau 14. Synthèse d'acides aminés protégés α -disubstitués par réarrangement de Curtius



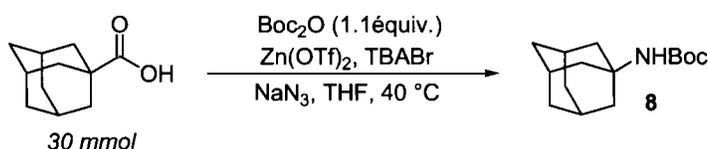
entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 35	75
2	 36	65
3	 37	60
4	 38	^b

^a Rendement isolé. ^b L'ester *tert*-butylique est le produit majoritaire.

En conclusion, ce procédé de réarrangement de Curtius catalytique en un seul pot permet de convertir directement des acides carboxyliques en carbamate à 40 °C ou 50 °C. Les températures réactionnelles peu élevées, la simplicité du protocole expérimental et la disponibilité des réactifs en font une méthode très attrayante. Tous les types d'acides carboxyliques sont compatibles avec ces nouvelles conditions réactionnelles. De plus, la méthodologie tolère une large variété de groupements fonctionnels et notamment les substrats énantiométriques. Cependant, afin de démontrer la versatilité de cette nouvelle réaction, nous étions intéressés à tester son rendement sur plus grande échelle. Effectivement, la portée d'une méthodologie passe par la valeur synthétique des produits auxquels elle donne accès mais également par la quantité de produit qu'elle peut fournir avec de bons rendements. C'est pourquoi, nous avons donc entrepris de tester l'efficacité de la méthodologie sur une échelle de 30 mmoles (~5g de substrat de départ).

Pour l'optimisation de la réaction sur grande échelle, nous nous sommes encore une fois tournés vers l'acide adamantane carboxylique. Hormis le Boc_2O , tous les réactifs du protocole ont été considérés lors de cette étude (Tableau 15). En effet, sur une telle échelle, afin de limiter le coût de la méthodologie, la proportion des différents réactifs impliqués est primordiale et notamment la quantité de solvant employée. Tout d'abord, nous avons vérifié qu'une modification de la concentration initiale du milieu réactionnel n'altérerait pas la réactivité (Entrée 1).

Tableau 15. Optimisation de la réaction sur une échelle de 30 mmoles

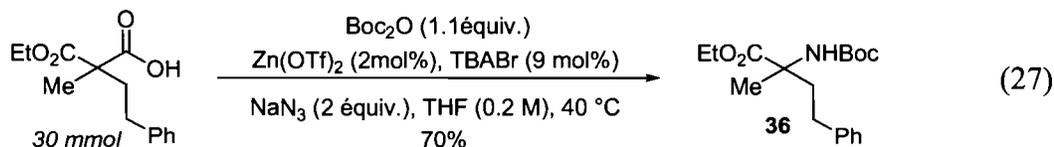


entrée	NaN_3 (équiv.)	Zn(OTf)_2 (mol%)	TBABr (mol%)	c (M)	temps (heure)	conv.(%) ^a
1	3.5	3.3	15	0.2	40	100 (87) ^b
2	3.5	2	9	0.2	40	90
3	2	2	9	0.2	40	70
4	2	2	9	0.4	40	60
5	2	3.3	15	0.2	40	66
6	2	2	9	0.2	64	100 (85) ^b

^a Conversion par GC/MS. L'azoture d'acyle et l'isocyanate sont les sous-produits. ^b Rendement isolé.

En conservant la même concentration, les quantités des catalyseurs de zinc et d'agent de transfert de phase ont été abaissées respectivement à 2 mol% et 9 mol%, c'est-à-dire en conservant le ratio initial. Dans ces conditions, le carbamate *tert*-butylique est observé avec 90% de conversion (Entrée 2). Cependant, une diminution de la quantité d'azoture de sodium à 2 équivalents fait chuter la conversion à 70% (Entrée 3). La concentration du milieu réactionnel à 0.4M ou encore le retour aux quantités initiales de catalyseurs n'ont apporté aucune amélioration (Entrées 4 et 5). Finalement, c'est l'augmentation du temps de la réaction qui permet d'obtenir des rendements équivalents aux conditions initiales (Entrée 6).

Ces conditions ont également pu être appliquées aux dérivés malonates. Tout comme précédemment la température doit être maintenue à 50 °C et le dérivé acide aminé non usuel **36** est isolé dans une proportion de 7 g en fin de réaction (Équation 26).



Les nouvelles conditions mises au point sont très compétitives. Les quantités de réactifs employés sont réduites de façon significative, sans perturber le rendement final de la réaction. Ce résultat est d'autant plus intéressant que la méthodologie a recours à l'azoture de sodium qui présente malheureusement une certaine toxicité. Beaucoup de dérivés azotures sont générés au cours du processus. Malgré une procédure en un seul pot, il conviendrait alors de se demander s'il n'est pas possible de limiter d'une part les risques liés à la toxicité liés à l'azoture et d'autre part prendre les précautions nécessaires en raison de leur caractère explosif. Dans le prochain paragraphe nous présenterons les démarches que nous avons effectuées afin de prévenir les risques liés à l'utilisation des azotures.

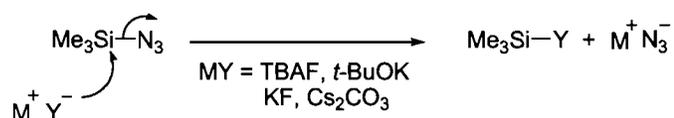
3.2.5.5 Aspect sécuritaire de la méthodologie

Ayant conscience des caractères toxiques et explosifs des azotures, notre but ici était de mettre en place des améliorations au protocole initial qui permettraient de rendre la méthodologie déjà efficace, sécuritaire.

Tout d'abord nous avons envisagé remplacer l'azoture de sodium par l'azoture de triméthylsilyle qui est connu comme étant plus stable et moins toxique que l'espèce minérale. De plus, cette source organique permettrait d'améliorer la solubilité de l'ion azoture dans le milieu réactionnel, et donc de diminuer sa stoechiométrie. Sous la forme azoture de triméthylsilyle, l'anion azoture est sous une forme protégée, donc le point important est sa libération dans le milieu réactionnel. Une stratégie consiste en l'utilisation d'agent de désilylation tels que l'ion fluorure, les alcoxydes ou encore les carbonates (Schéma 51). Il reste néanmoins à vérifier que la

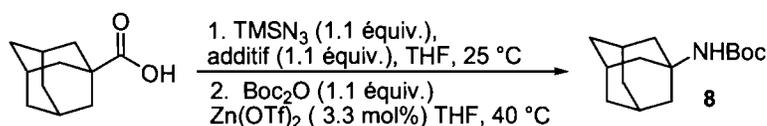
présence de dérivés silylés ne perturbe pas la réactivité du système qui implique de nombreuses espèces anioniques.

Schéma 51. Agents de désilylation de l'azoture de triméthyle silyle



Pour cette optimisation, l'azoture de triméthylsilyle est dans un premier temps mis en présence de l'agent de désilylation puis ce mélange est cannulé sur une solution d'acide carboxylique, de Boc₂O en présence du triflate de zinc (Tableau 16). Les agents fluorés comme le TBAF ou encore le fluorure de potassium n'ont conduit à aucune conversion (Entrées 1 et 2). Le produit majoritaire en fin de réaction est l'acide de départ accompagné de traces d'azoture d'acyle. Seul le *tert*-butoxyde de potassium démontre de la réactivité avec une conversion médiocre de 23% (Entrée 3). Il est clair que l'utilisation du TMSN₃ n'est pas compatible avec une procédure en un seul pot.

Tableau 16. Optimisation de la réaction pour l'utilisation de TMSN₃

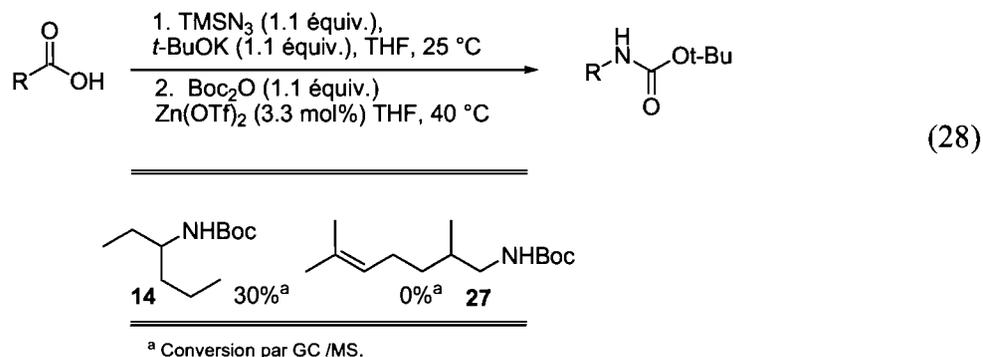


entrée	additif	conversion (%) ^a
1	TBAF	0 ^b
2	KF	0 ^b
3	<i>t</i> -BuOK	23

^a Conversion par GC /MS. ^b L'acide est majoritaire avec des traces d'azoture d'acyle.

Les résultats préliminaires ne sont guère encourageants, et ce même lorsque des acides secondaires ou primaires sont utilisés (Équation 28). Les faibles conversions pour les carbamates **14** et **27** démontrent que l'utilisation de ce

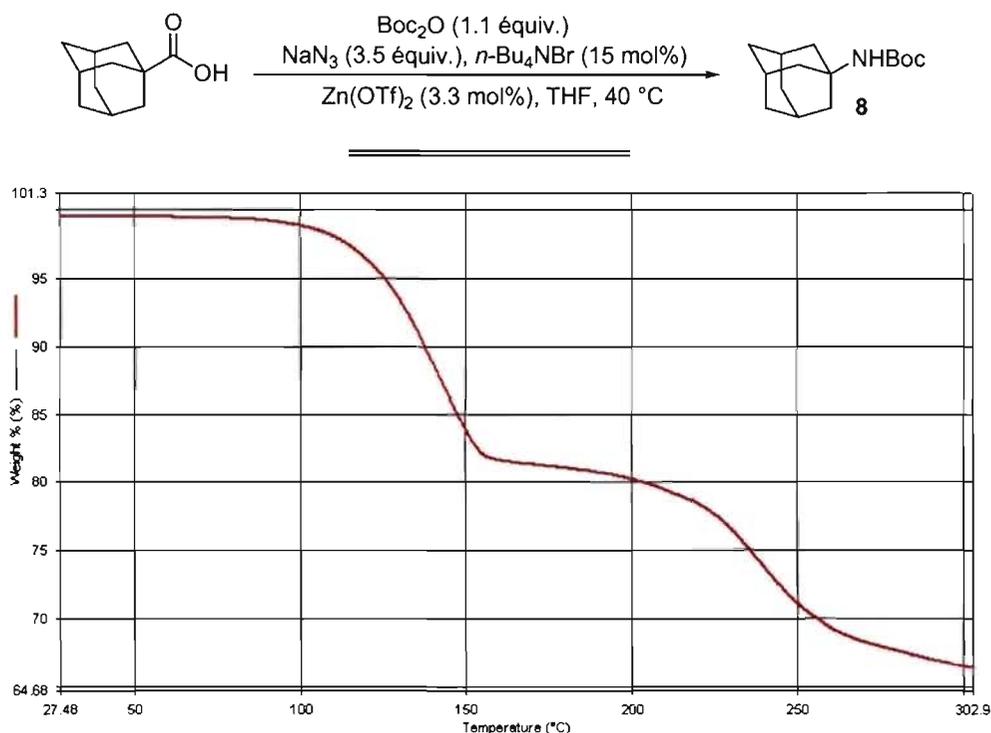
réactif n'est pas applicable à la méthodologie, donc nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.



La réaction procède à une température douce de 40 °C, mais cela ne signifie pas que cette température ne soit pas dans le domaine de décomposition du milieu réactionnel et donc qu'il n'existe aucun risque d'explosion dans ces conditions. Dans le but de déterminer avec exactitude la température de décomposition du milieu réactionnel, nous avons effectué des mesures par thermogravimétrie. L'analyse thermogravimétrique (ATG) est un type de caractérisation destinée à déterminer les changements de poids d'un échantillon en fonction de la température. La ATG est couramment employée en recherche et en analyse pour déterminer les caractéristiques de polymères, l'humidité absorbée par le matériau ou encore les températures de dégradation. En effet, une perte brutale de masse à une certaine température souligne une dégradation de l'échantillon. Nous avons donc utilisé cet outil d'analyse pour notre méthodologie. Un aliquot de la réaction dans les conditions standards appliquées à l'acide carboxylique de l'adamantane, fut prélevé après 6 heures de réaction et soumis à l'analyse ATG (Schéma 52). La courbe d'évolution de la masse en fonction de la température comporte deux inflexions. La première inflexion se produit vers 120 °C, ce qui démontre clairement qu'une perte violente de masse a lieu. Ceci semble indiquer que la dégradation du milieu réactionnel se produit à cette température. La deuxième perte de masse, moins importante apparaît à des températures plus élevées (T = 225 °C). On peut donc constater que la réaction se déroule dans des conditions

totallement sécuritaires entre 25 °C et 100 °C, car la masse du milieu réactionnel est stable.

Schéma 52. Analyse ATG de la réaction de Curtius en un seul pot

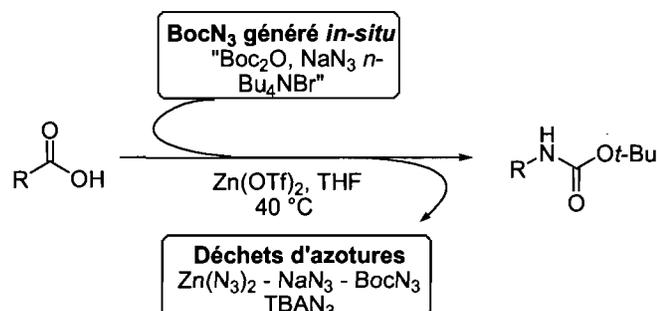


Toutefois il est important aussi de contrôler le système réactionnel même en fin de réaction. C'est pourquoi nous avons accordé une attention toute particulière, à l'étape d'isolement du carbamate. Même si le BocN_3 est généré *in-situ* au cours de la réaction, en fin de réaction il subsiste de nombreux résidus azotures comme l'excès d'azoture de sodium ou encore des sels de zinc (Schéma 53). Il est donc important de développer un protocole efficace afin de les neutraliser en fin de réaction et de limiter tout risque d'explosion. Comme mentionné dans le paragraphe § 2.2.2, les dérivés azoture peuvent être détruits sous l'action d'une solution de nitrite de sodium ou encore de nitrate d'ammonium cérié (CAN). Étant donné que ce dernier est connu pour le clivage de la fonction *tert*-butoxycarbonyle sur les amines,¹⁰⁸ le protocole d'isolement mis en place consiste à neutraliser le milieu réactionnel avec une solution 10% de nitrite

¹⁰⁸ Hwu, J. R.; Jain, M. L.; Tsay, S. C.; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2035-2038.

de sodium, avant l'extraction de la phase aqueuse. Cette précaution nous assure que les divers résidus azotures qui ont pu être formés lors de la réaction sont détruits.

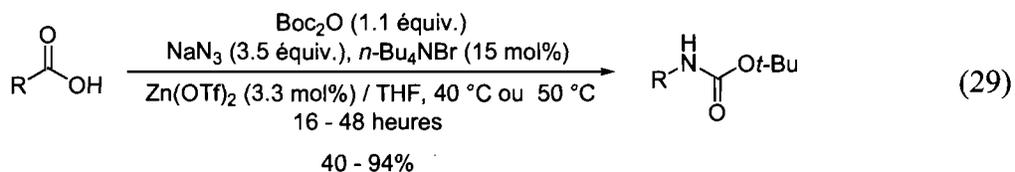
Schéma 53. Présentation des espèces en fin de réaction



En définitive, cette étude sur la sécurité du protocole de la méthodologie, nous a permis de constater que la réaction se déroulait dans des conditions sécuritaires et fiables. Ainsi les risques d'explosion lors de la réaction ont été contrôlés et des mesures ont également été prises dans le but de sécuriser le parachèvement de la réaction.

3.3. Conclusion

Nous avons donc mis au point une méthodologie originale et efficace pour la synthèse d'amines protégées par un groupement Boc à partir d'acides carboxyliques.¹⁰⁹ Cette nouvelle réaction de Curtius en un seul pot se produit à des températures réactionnelles douces comparativement aux conditions originales avec DPPA (Équation 29).



¹⁰⁹ (a) Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107-4110. (b) Lebel, H.; Leogane, O.; Huard, K.; Lectard, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 363-375.

Plusieurs catégories d'acides carboxyliques sont tolérées dans le procédé et diverses fonctionnalités sont également compatibles avec ces conditions. La stratégie de cette nouvelle réaction s'appuie sur l'activation de l'acide carboxylique par le réactif BocN_3 pour la formation de l'intermédiaire azoture d'acyle correspondant. Il est vrai que ce composé à l'état pur est réputé comme étant dangereux et explosif. Cependant l'élaboration d'une nouvelle méthode de synthèse de ce composé à partir de Boc_2O et de NaN_3 en présence de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, permet de générer ce réactif *in-situ* de façon sécuritaire dans des conditions compatibles avec une procédure en un seul pot. Cette approche présente l'avantage d'utiliser le principe d'économies d'atomes, car la décomposition du Boc_2O par l'azoture de sodium entraîne la libération de dioxyde de carbone, mais surtout la libération de *tert*-butoxyde de sodium nécessaire pour la formation du groupement Boc greffé sur l'amine en fin de réaction. Par la suite, le triflate de zinc catalyse la séquence de Curtius pour conduire à la formation du carbamate *tert*-butylique. Le catalyseur de zinc est primordial pour le déroulement de la réaction, mais il conviendrait de se demander dans quelle étape de la séquence de Curtius ce dernier est actif.

Le sujet du projet chapitre est donc dédié à l'aspect mécanistique de cette nouvelle réaction. Nous présenterons les résultats de nos efforts afin de déterminer le rôle du catalyseur et des autres espèces, sur le déroulement de la réaction.

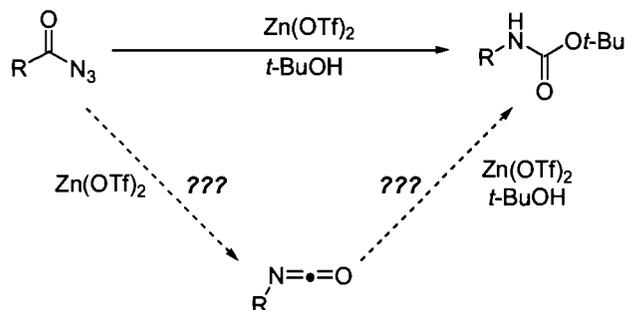
CHAPITRE 4

Aspect mécanistique de la réaction de Curtius en un seul pot catalysée par le triflate de zinc

4.1. Objectifs de recherche

L'efficacité du catalyseur de zinc dans cette nouvelle réaction de Curtius en un seul pot est surprenante. Une quantité catalytique de 3.3 mol% est suffisante pour promouvoir la réaction. Étant donné qu'en l'absence de zinc et à température ambiante, l'azoture d'acyle est isolé avec de bons rendements, il apparaît évident que l'action du complexe métallique se situe lors de la séquence de Curtius qui conduit au carbamate (Schéma 54). Néanmoins, on est en mesure de s'interroger sur le rôle du catalyseur. En effet, ce dernier peut activer le réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate, mais également catalyser l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate.

Schéma 54. Hypothèses sur le rôle du $\text{Zn}(\text{OTf})_2$



Dans ce chapitre nous tenterons donc d'élucider la fonction exacte du triflate de zinc dans le processus. Ainsi, les deux étapes de la séquence de Curtius seront étudiées séparément. À travers une série d'expériences et d'analyses nous mettrons en évidence le fonctionnement de la réaction en dégageant les différentes espèces impliquées. Enfin, suite aux différentes observations de cette étude, nous proposerons un mécanisme pour cette réaction.

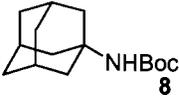
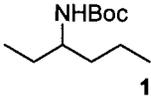
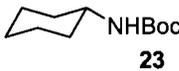
4.2. Étude réactionnelle sur la détermination du rôle du triflate de zinc

4.2.1 Influence du métal sur le réarrangement de l'azoture en isocyanate

Malgré l'optimisation poussée que nous avons effectuée précédemment, il reste un paramètre réactionnel dont nous n'avons pas évalué l'influence sur la réactivité : la température. Nous avons donc débuté notre étude réactionnelle par l'étude sur le comportement du système réactionnel sous des conditions thermiques exclusivement, le but étant d'évaluer la compatibilité de la réaction avec des conditions qui s'apparentent à celles utilisées pour le DPPA. Les conditions standards développées pour la réaction de Curtius ont donc été appliquées à divers acides carboxyliques en l'absence de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ mais au reflux du THF (Tableau 17). Si dans le cas du carbamate **8** le rendement est conservé comparativement aux conditions catalytiques (Entrée 1), les rendements obtenus pour d'autres substrats restent inférieurs. En effet, dans le cas d'acides carboxyliques moins encombrés, le produit majoritaire est l'ester *tert*-butylique correspondant qui affaiblit les rendements (Entrées 2 et 3). L'augmentation de la température conduit donc à des réactions secondaires, ce qui souligne du catalyseur de zinc.

Tableau 17. La réaction de Curtius sous conditions thermiques

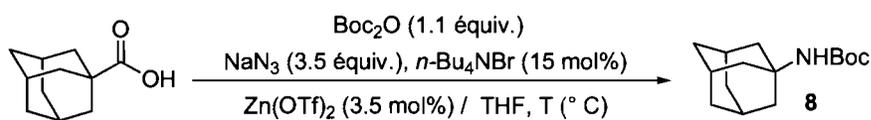
$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \xrightarrow[\text{Bu}_4\text{NBr (15 mol\%), THF, 66 }^\circ\text{C}]{\text{Boc}_2\text{O (1.1 } \text{equiv.}), \text{NaN}_3 \text{ (3.5 } \text{equiv.)}} \text{R}-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{Ot-Bu}$$

entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 8	90
2	 14	48 ^b
3	 23	40 ^b

^a Rendement isolé. ^b L'ester *tert*-butylique est le produit secondaire

Par la suite, nous avons examiné l'effet de la température sur les conditions catalytiques, en réalisant la réaction dans les conditions optimales mais à diverses températures (Tableau 18). Une diminution de 5 °C de la température réactionnelle fait chuter drastiquement la conversion en carbamate à 40% (Entrée 2). Lorsque la réaction est réalisée à 30 °C, le carbamate n'est observable qu'à l'état de traces (Entrée 3). Et à température ambiante, même en présence de triflate de zinc, seul l'azoture d'acyle est recueilli en fin de réaction (Entrée 4).

Tableau 18. Effet de la température sur la réactivité



entrée	température (° C)	conversion (%) ^a
1	40	>95
2	35	40
3	30	<5
4	25	-

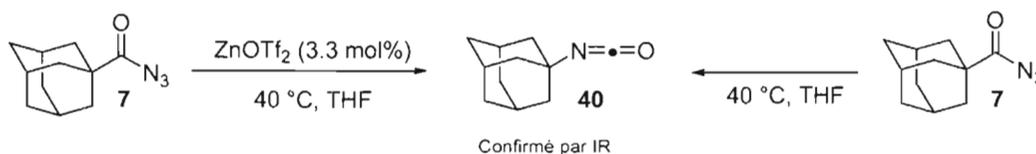
^a Conversion par GC/MS

Cette étude dévoile que la température occupe un rôle prépondérant dans le bon fonctionnement de la réaction. En effet, une telle sensibilité indique que celle-ci intervient, comme le catalyseur de zinc, dans l'une des étapes de la séquence de Curtius.

Nous nous sommes penchés plus en détails sur l'étape du réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate. Nous avons dans un premier temps analysé la décomposition de l'azoture d'acyle dérivé de l'adamantane dans le THF à 40 °C. Que ce soit en présence de triflate de zinc ou sans, l'azoture d'acyle de départ a pu être converti quantitativement en isocyanate **40** (Schéma 55). Effectivement, de façon qualitative pour les deux réactions aucune trace d'azoture n'est observable par analyse IR qui constitue l'outil d'analyse de choix pour l'étude de ce réarrangement. Les deux composés, le substrat de départ et le produit final possèdent des bandes d'absorption caractéristiques. Ces deux fonctionnalités absorbent dans une zone spectrale vierge : la

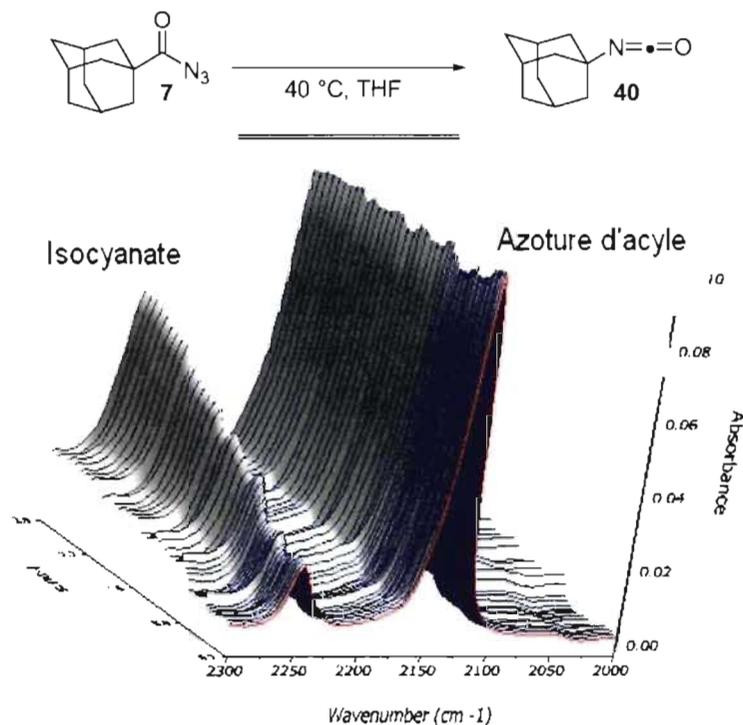
fréquence de vibration de l'azoture se situe à 2130 cm^{-1} et celle de l'isocyanate à 2250 cm^{-1} .

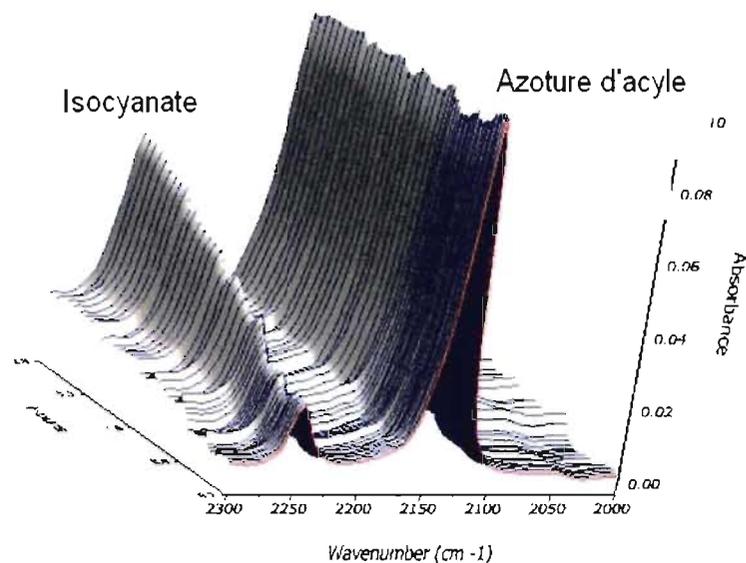
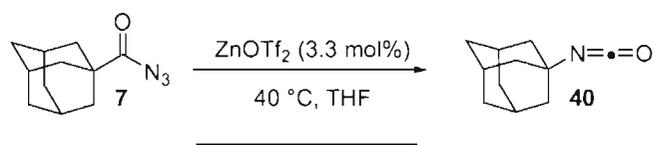
Schéma 55. Influence du métal sur le réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate



Un appareil d'analyse basé sur l'analyse IR se prête particulièrement bien à notre étude réactionnelle : il s'agit du react-IR. Cet instrument d'analyse permet l'étude de milieu réactionnel par analyse IR en mode continu. Par une technologie basée sur la réflexion interne, des spectres IR sont enregistrés toutes les minutes au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. Cette technologie a donc été appliquée à l'étude du réarrangement de l'azoture d'acyle de l'adamantane en isocyanate **40**. Les deux expériences précédentes ont été suivies à l'aide de cette technologie (Schéma 56).

Schéma 56. Expérience React-IR pour le réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate





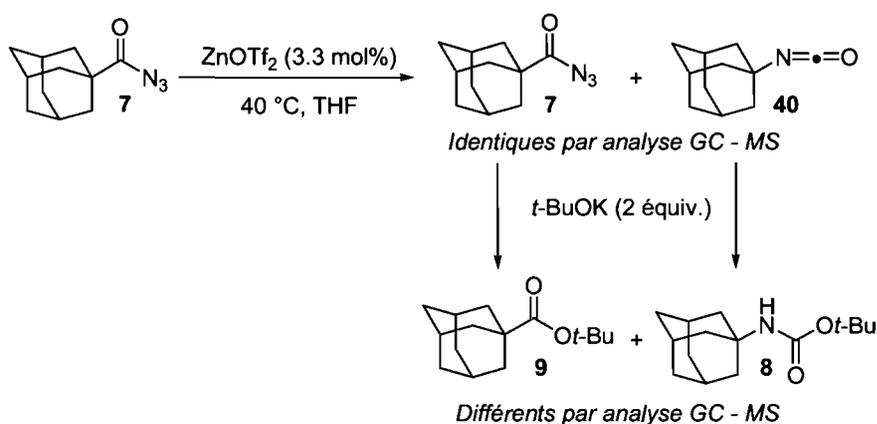
Pour des soucis de clarté, la région d'analyse a été centrée sur les deux fréquences de vibration en question. Ces expériences confirment que pour les deux réactions, on observe la formation de l'isocyanate. De plus, l'influence du catalyseur de zinc ne semble pas très visible. Il s'agit néanmoins d'expériences qualitatives de sorte qu'aucune donnée quantitative ne peut en être tirée.

Nous étions donc intéressés par une étude quantitative de cette réaction. L'outil d'analyse le plus efficace dont nous disposons est l'analyse GC – MS. Toutefois, cette méthode n'est pas du tout appropriée pour l'étude de cette réaction. En effet, les températures élevées requises pour ce type d'analyse conduisent au réarrangement instantané de l'azoture d'acyle en isocyanate. De ce fait, les deux composés possèdent le même temps de rétention, rendant toute quantification d'un mélange de ces composés impossible. Afin de contourner ce problème, nous avons développé un protocole qui permet l'étude de ce réarrangement par analyse GC – MS.

Nous avons envisagé que le traitement du milieu réactionnel issu du réarrangement avec du *tert*-butoxyde de potassium permettrait d'effectuer l'analyse GC – MS. L'addition de l'anion *tert*-butoxyde sur l'azoture résiduel conduirait à la

formation de l'ester *tert*-butylique correspondant, tandis que le piégeage de l'isocyanate avec cet alcoxyde produit le carbamate correspondant. Ainsi le brut réactionnel du réarrangement est converti en un mélange de produits parfaitement différenciables par analyse GC – MS (Schéma 57). Cela sous-entend donc que le suivi du réarrangement de l'azoture **7** en isocyanate **40** équivaut au suivi de la formation de carbamate **8** en fonction de temps.

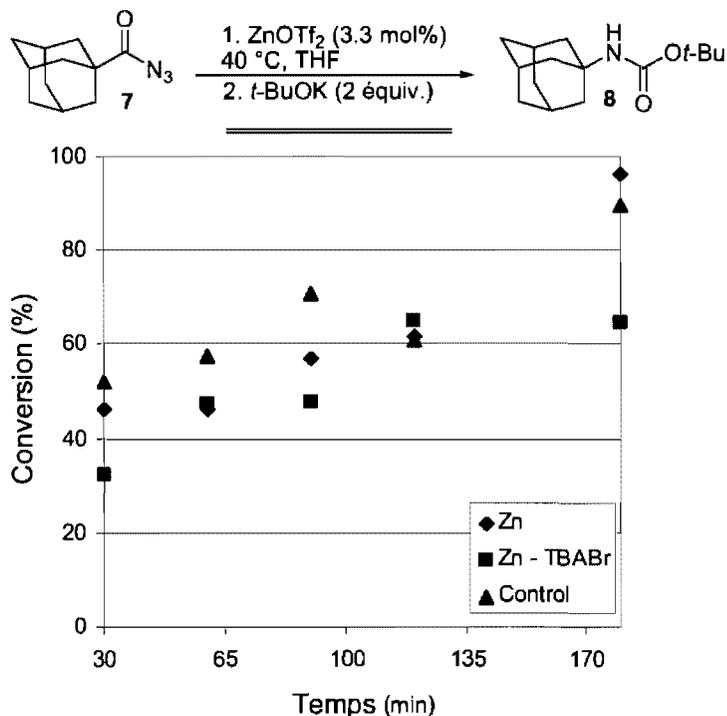
Schéma 57. Présentation du protocole pour suivi réactionnel du réarrangement de l'azoture **7** par analyse GC–MS



Donc en présence de naphthalène comme étalon interne, trois expériences de suivi réactionnel ont été effectuées pour le réarrangement de l'azoture d'acyle dérivé de l'adamantane en isocyanate. Il s'agit bien évidemment, du réarrangement catalytique en présence de triflate de zinc, du réarrangement thermique à 40 °C, mais nous avons également considéré l'influence du bromure de tétrabutylammonium sur les conditions catalytiques (Schéma 58). Le résultat majeur est de constater que les conditions catalytique et thermique aboutissent toutes deux au même résultat. Après 3 heures de réaction, sous les deux conditions 90% de conversion pour le carbamate **3** sont obtenues. En ce qui concerne les conditions thermiques, on observe une période de latence, où la conversion se maintient à ~57% jusqu'à 90 minutes de réaction, puis augmente de façon linéaire en fin de réaction. La cinétique du réarrangement en présence de triflate de zinc est différente puisqu'elle présente une allure de courbe linéaire. L'ajout de l'agent de transfert de phase ralentit cette cinétique réactionnelle, et la conversion finale en

carbamate n'excède pas 65%. On peut attribuer ce ralentissement à l'équilibre probable entre l'azoture d'acyle et l'analogie bromure d'acyle qui résulte du déplacement de l'anion azoture par l'anion bromure. Cependant, dans les conditions de réaction en un seul pot, cet équilibre est déplacé en faveur de l'azoture en raison de l'excès d'ions azoture présents dans le milieu.

Schéma 58. Suivi réactionnel du réarrangement de l'azoture 7 en isocyanate



En dépit de l'erreur expérimentale qui peut survenir sur certaines mesures, ces expériences démontrent clairement que le réarrangement de Curtius de l'azoture en isocyanate n'est pas catalysé par le triflate de zinc. Cette réaction a lieu simplement de façon thermique à 40 °C. Les azotures d'acyles aliphatiques sont des espèces si instables, que cette faible température est suffisante pour promouvoir leur dégradation en isocyanate. Contrairement aux préjugés, la décomposition de ces espèces ne nécessite pas de températures élevées. Nous nous sommes alors concentrés sur le mode d'action du triflate de zinc pour la catalyse de l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate.

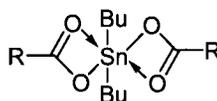
4.2.2 Influence du métal lors de l'addition de l'alcool sur l'isocyanate

Selon les résultats précédents, le triflate de zinc interviendrait dans la seconde étape de la séquence de Curtius, en tant que catalyseur de l'étape d'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate. Mais on peut alors s'interroger sur les précédents de la littérature qui décrivent une telle réactivité.

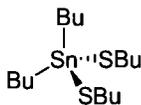
4.2.2.1 Précédents bibliographiques

Les premières études de catalyse pour la réaction entre les isocyanates et les alcools pour former des uréthanes, ont été réalisées par le groupe du Pr. Yokoo en 1967.¹¹⁰ Il a démontré que des complexes organiques d'étain présentent une activité catalytique impressionnante pour cette transformation. Les dérivés actifs peuvent être schématisés sous la forme Bu_2SnX_2 (Figure 2). Les complexes les plus connus, et qui ont trouvé des applications industrielles pour la synthèse de polyuréthanes sont le *di*-laurate de dibutylétain (DBTDL) **41**, l'analogue 2-éthylhexanoate **42**, ou encore le dérivé thiolate **43**.¹¹¹ Houghton a proposé un mécanisme d'action pour ce type de catalyseurs que nous aborderons ultérieurement dans ce chapitre.¹¹²

Figure 3. Structures des catalyseurs d'étain de type Bu_2SnX_2



R = $(CH_2)_{10}CH_3$: *di*-laurate de dibutylétain (DBTDL) **41**
 = CH(Et)Bu : di(2-éthylhexanoate) de dibutyl étain (DBTDB) **42**



Dibutanethiolate de dibutylétain **43**

¹¹⁰ (a) Yokoo, M. ; Ogura, J.; Kanzawa, T.J. *Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1967**, *5*, 57. (b) Otera, J.; Yano, T.; Okawara, R. *Organometallics* **1986**, *5*, 1167-1170.

¹¹¹ Hostettler, F.; Cox, E.F. *Ind. Eng. Chem.* **1960**, *52*, 609.

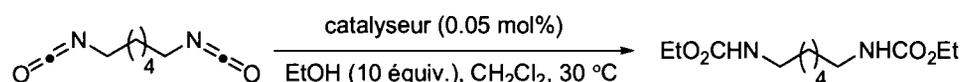
¹¹² (a) Houghton, R. P.; Mulvaney, A. W. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *517*, 107-113. (b) Houghton, R. P.; Mulvaney, A. W. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *518*, 21-27.

En raison de la toxicité des catalyseurs, certains auteurs se sont penchés sur d'autres espèces métalliques pour catalyser cette réaction et notamment le cuivre. Dungan a d'abord rapporté que le chlorure de cuivre (I) était capable de catalyser l'addition d'alcools sur des isocyanates aliphatiques (Équation 29).¹¹³ Même si cette réaction procède avec de bons rendements, les isocyanates encombrés ne sont pas tolérés dans ces conditions réactionnelles.



Les complexes de cuivre¹¹⁴ ou de fer dérivés de composés β -dicarbonyles catalysent également cette réaction. Le Pr. de Souza a d'ailleurs observé par des études cinétiques que le complexe de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ est le meilleur catalyseur pour l'addition de l'éthanol sur le diisocyanate d'hexaméthylène (DIH) (Tableau 19).¹¹⁵ Le complexe de fer est deux fois plus actif que celui d'étain (Entrées 2 et 4). Un catalyseur de zinc a aussi été testé mais s'est montré peu réactif.

Tableau 19. Efficacité de différents catalyseurs pour l'addition de l'éthanol sur le DIH



entrée	turnover (h ⁻¹)	catalyseur	conversion (%) ^a
1	-	-	-
2	74.2	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	99.5
3	18.0	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	27.5
4	29.5	DBTDL	65.7
5	3.6	$\text{Zn}(\text{oct})_2$	14.3

^a Conversion par GC

¹¹³ Duggan, M. E.; Imagire, J. S. *Synthesis* **1989**, 131-132.

¹¹⁴ Evans, S. D.; Houghton, R. P. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2000**, *164*, 157-164.

¹¹⁵ Ligabue, R. A.; Monteiro, A. L.; de Souza, R. F.; de Souza, M. O. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1998**, *130*, 101-105.

Plus récemment, le Pr. Spino a découvert que le complexe de titane $Ti(Ot-Bu)_4$ est capable de catalyser cette réaction.¹¹⁶ La méthodologie s'est montrée performante pour la formation d'uréthanes à partir d'isocyanates encombrés comparativement à certaines méthodologies existantes. Elle est également efficace pour l'installation du groupement Fmoc mais reste sensible à l'encombrement stérique sur le nucléophile (Tableau 20). Dans le cas du *tert*-butanol, les temps de réaction augmentent considérablement, et le milieu réactionnel doit être chauffé à 120 °C (Entrée 3).

Tableau 20. Addition d'alcools sur les isocyanates selon les conditions de Spino

entrée	ROH	temps (h)	rendement (%) ^a
1	9-Fm	1	92
2	<i>i</i> -PrOH	24	79
3	<i>t</i> -BuOH	216	63 ^b

^a Rendement isolé. ^b À 120 °C dans un tube scellé.

On constate que de divers complexes de métaux sont aptes à catalyser la réaction d'addition d'alcools sur les isocyanates. Beaucoup d'exemples décrivent le cas d'addition d'alcools linéaires. L'exemple du Pr. Spino démontre que l'addition d'alcools encombrés sur des isocyanates encombrés est très difficile. De plus, l'étude réalisée par de Souza (Tableau 19) dévoile que les catalyseurs de zinc ne sont pas les espèces les plus actives pour cette réaction. Selon tous ces résultats, il est donc vraiment étonnant d'observer dans la réaction de Curtius en un seul pot, que le $Zn(OTf)_2$ puisse catalyser l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate **40** pour produire le carbamate **8**.

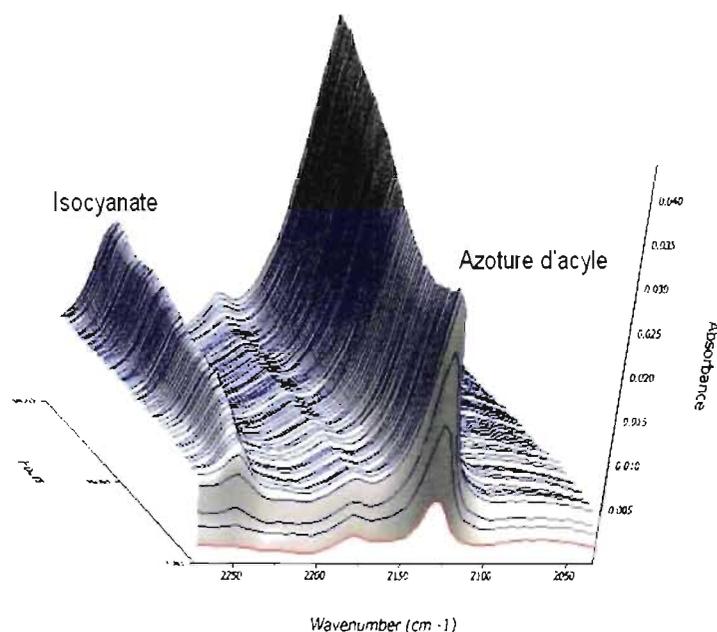
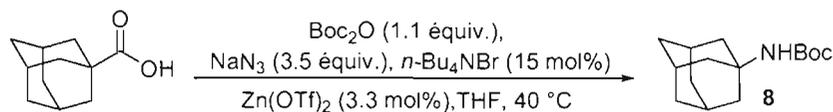
4.2.2.2 Étude réactionnelle

Avant de débiter notre étude sur le rôle du triflate de zinc dans le processus, nous nous sommes intéressés au profil réactionnel impliquant les différentes espèces du processus au cours du temps, et plus particulièrement

¹¹⁶ Spino, C.; Joly, M. A.; Godbout, C.; Arbour, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6118-6121.

l'intermédiaire isocyanate. Notre but ici est donc d'examiner de quelle façon cet intermédiaire se comporte dans le milieu réactionnel. Cette démarche reste qualitative, c'est pourquoi, nous nous sommes encore une fois appuyés sur l'analyse React-IR. La réaction de Curtius en un seul pot appliquée à l'acide 1-adamantane carboxylique dans les conditions réactionnelles classiques à cette fois été étudiée (Schéma 59).

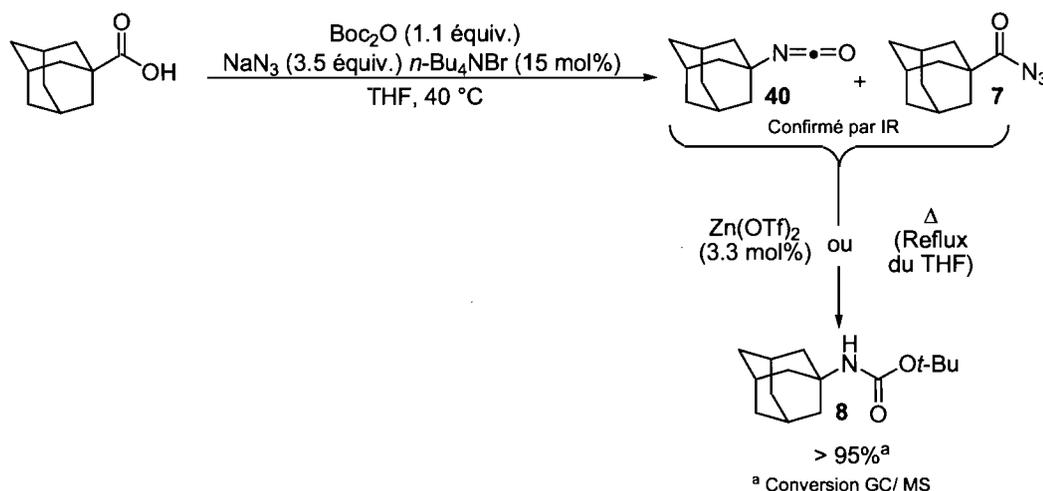
Schéma 59. Suivi React-IR de la réaction de Curtius en un seul pot



Le domaine d'analyse étant focalisé sur la région spectrale des intermédiaires azoture et isocyanate, nous avons pu évaluer le comportement de ces espèces dans le milieu réactionnel. On constate que si la proportion d'azoture d'acyle semble augmenter au cours du temps, celle de l'isocyanate stagne tout au long de la réaction. Il semblerait donc qu'entre ces deux intermédiaires clés de la séquence de Curtius, l'isocyanate soit l'espèce minoritaire en solution. Aussitôt formé, ce composé est immédiatement transformé en carbamate **8**, ce qui souligne que l'addition du *tert*-butanol présente une cinétique réactionnelle rapide.

Par ailleurs, l'expérience contrôle suivante a définitivement étayé l'hypothèse que le triflate de zinc catalysait cette réaction. Quand l'acide carboxylique est soumis aux conditions de réaction de Curtius à 40 °C mais en l'absence de triflate de zinc, l'analyse IR révèle que le milieu réactionnel est constitué uniquement d'un mélange d'azoture d'acyle et d'isocyanate correspondants (Schéma 60). Par ailleurs, l'analyse GC-MS ne confirme aucune formation de carbamate au cours de la réaction. Toutefois, si 3.3 mol% de triflate de zinc sont ajoutés au milieu réactionnel, on observe après 3 heures, une conversion totale pour le carbamate *tert*-butylique désiré. Le même résultat peut être obtenu en portant ce mélange réactionnel à reflux dans le THF.

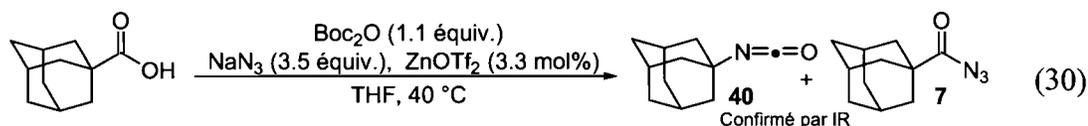
Schéma 60. Expérience contrôle pour le rôle du $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ dans l'addition de l'alcool sur l'isocyanate



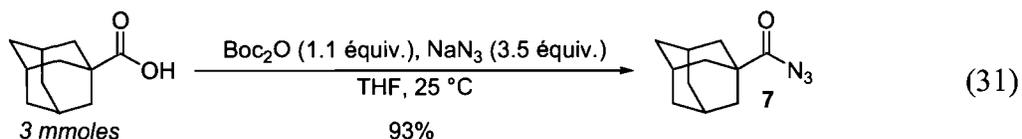
Cette exp\u00e9rience est simple mais tr\u00e8s enrichissante. Non seulement, elle d\u00e9montre explicitement l'implication du triflate de zinc dans l'addition de l'alcool sur l'isocyanate, mais elle apporte des informations sur le r\u00f4le de la temp\u00e9rature dans la r\u00e9action de Curtius. On constate que les temp\u00e9ratures r\u00e9actionnelles \u00e9lev\u00e9es requises dans la version thermique de la r\u00e9action d\u00e9velopp\u00e9e, ou encore dans les conditions de DPPA servent uniquement \u00e0 catalyser l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate. En effet, dans le paragraphe pr\u00e9c\u00e9dent on a d\u00e9montr\u00e9 que les azotures d'acyles aliphatiques sont des esp\u00e8ces hautement instables, qui d\u00e9composent facilement

à 40 °C. Cependant, cette température reste insuffisante pour catalyser l'addition de l'alcool sur l'isocyanate. Dans le cadre de la méthodologie, le triflate de zinc permet de conserver cette température douce lors de l'étape de conversion de l'isocyanate en carbamate.

Cette expérience n'a pas été uniquement réalisée pour le triflate de zinc, mais également pour l'autre espèce catalytique du système, à savoir l'agent de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium. Le résultat de cette expérience est totalement inattendu à ce stade de notre étude. Une expérience similaire à celle précédemment décrite a été réalisée, mais en l'absence d'agent de transfert de phase à 40 °C. Malgré la présence du catalyseur de zinc, aucune conversion pour le carbamate **8** n'a été observée (Équation 30). C'est une nouvelle fois, un mélange d'azoture d'acyle et d'isocyanate qui est recueilli en fin de réaction.



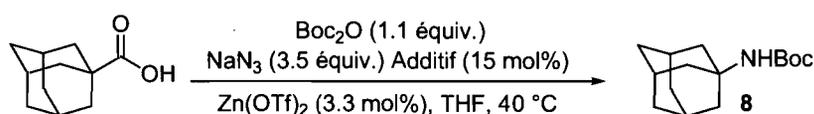
Cette observation souligne que nous avons mal \u00e9valu\u00e9 la fonction du catalyseur de transfert de phase lors du d\u00e9veloppement de la m\u00e9thodologie. Initialement, ce r\u00e9actif avait \u00e9t\u00e9 introduit dans le syst\u00e8me afin d'augmenter la solubilit\u00e9 de l'azoture de sodium dans le solvant organique (paragraphe \u00a7 3.2.3). Manifestement, l'azoture de sodium pr\u00e9sente une solubilit\u00e9 partielle dans le THF, qui est suffisante pour r\u00e9aliser la r\u00e9action. Effectivement, la r\u00e9action de formation de l'azoture d'acyle **7** \u00e0 25 °C peut \u00eatre r\u00e9alis\u00e9e sans agent de transfert de phase, sans alt\u00e9ration sur le rendement, comparativement \u00e0 celui obtenu en pr\u00e9sence du d\u00e9riv\u00e9 bromure (\u00c9quation 31).



En d\u00e9finitive, il appara\u00eet \u00e9vident que l'agent de transfert de phase, tout comme le triflate de zinc, intervient dans l'\u00e9tape d'addition du *tert*-butanol

sur l'isocyanate. Étant donné que le bromure de tétrabutylammonium ne sert pas à générer l'azoture de tétrabutylammonium, et constitue un réactif à part entière du système, nous avons examiné l'influence de divers dérivés ammonium sur la réactivité (Tableau 21). On peut noter que les analogues iodés ou fluorés du bromure de tétrabutylammonium ne démontrent aucune réactivité (Entrées 1 et 2). Seul le dérivé chloré conduit à 70% de conversion pour le carbamate 2 (Entrée 3). Si l'anion est important pour le succès du processus, il en est de même pour le contre cation. L'utilisation du bromure de potassium inhibe la réactivité (Entrée 4), et le bromure de triéthylbenzylammonium donne une conversion médiocre de 30% (Entrée 5).

Tableau 21. Influence du sel d'ammonium sur la réactivité



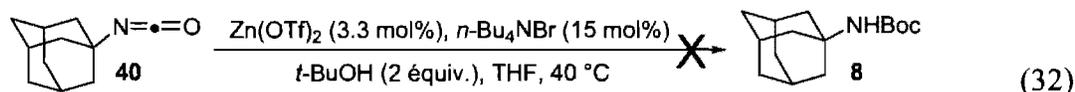
entrée	additif	conversion (%) ^a
1	<i>n</i> -Bu ₄ NI	<5
2	<i>n</i> -Bu ₄ NF	<5
3	<i>n</i> -Bu ₄ NCl·H ₂ O	70
4	KBr	<5
5	Et ₃ NBnBr	30
6	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	92

^a Conversion par GC/ MS

Non seulement le sel d'ammonium est indispensable à la réactivité mais les deux constituants de ce dernier, l'anion et le cation, influencent grandement la réactivité. Seul le chlorure de tétrabutylammonium présente une activité, qui reste néanmoins inférieure à celle du bromure.

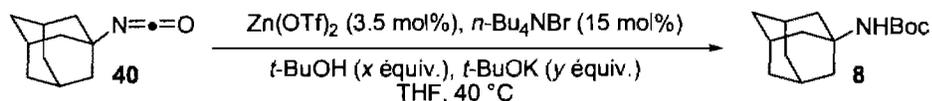
Après ces expériences qui évaluaient la réaction dans sa globalité, nous nous sommes penchés sur l'étape isolée d'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate. Pour cette optimisation le substrat est le 1-adamantane isocyanate **39**. Ce dernier a été préparé par simple thermolyse de l'azoture **7** dans le toluène, avec un rendement de 90%. Cependant, quand ce dernier est traité par un mélange de triflate de zinc, de bromure de tétrabutylammonium dans les proportions standards avec 2

équivalents de *tert*-butanol dans le THF, aucune conversion en carbamate **8** n'est observée (Équation 32).



L'augmentation du temps réactionnel ne change rien à ce résultat qui reste tout de même étonnant. Pas si surprenant si on considère que lors de la réaction en un seul pot, 1 équivalent d'anion *tert*-butoxyde est généré dans le processus. Il est donc important d'incorporer ce réactif pour cette étude de la réaction isolée. Nous avons conservé les conditions précédentes de l'équation 32, excepté que nous avons analysé l'effet de l'ajout de quantités connues d'ions alcoxyde (Tableau 22).

Tableau 22. Influence de l'anion *tert*-butoxyde sur l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate



entrée	t-BuOH / t-BuOK (x équiv.) / (y équiv.)	temps (minutes)	conversion (%) ^a
1	2 / 0	16 h	-
2	1 / 1	10	>95
3	1.5 / 0.5	30	>95
4	1.7 / 0.3	180	90
5	1.9 / 0.1	180	<10

^a Conversion par GC/MS

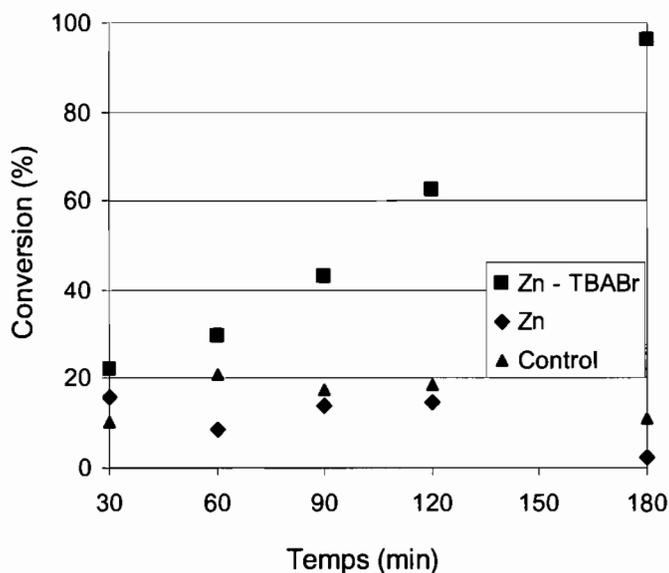
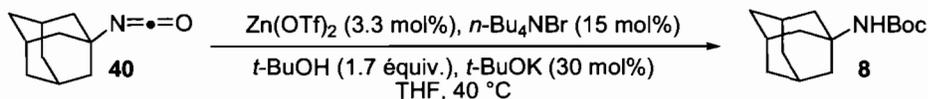
Comme on pourrait s'y attendre un ratio de 1 : 1 de *tert*-butanol et de *tert*-butoxyde de potassium conduit à la conversion totale du carbamate **8** en seulement 10 minutes (Entrée 2). La diminution de la stoechiométrie à 0.5 équivalents ne modifie que légèrement la cinétique de l'addition (Entrée 3). Néanmoins, une quantité catalytique de 30 mol% de la base conjuguée du *tert*-butanol conduit à une conversion de 90% du carbamate, mais après 3 heures de réaction (Entrée 4). Lorsque le

tert-butanol est nettement majoritaire à hauteur de 1.9 équivalents, la conversion chute drastiquement (Entrée 5).

Par le biais de cette étude, on remarque qu'une proportion d'ion *tert*-butoxyde provenant de la décomposition du Boc₂O, est indispensable pour la formation du carbamate *tert*-butylique à partir de l'isocyanate. L'alcool libre, même en présence du système catalytique Zn(OTf)₂ / *n*-Bu₄NBr est incapable de s'additionner sur l'isocyanate. On constate ainsi qu'une troisième espèce catalytique doit être considérée pour cette réaction.

Par ailleurs nous avons effectué un suivi réactionnel de cette réaction par analyse GC-MS. Nous nous sommes appuyés sur ces conditions réactionnelles, pour observer l'évolution de la réaction avec trois systèmes différents : en présence de Zn(OTf)₂, de Zn(OTf)₂ / *n*-Bu₄NBr, et finalement l'expérience contrôle en l'absence de toutes espèces catalytiques (Schéma 61).

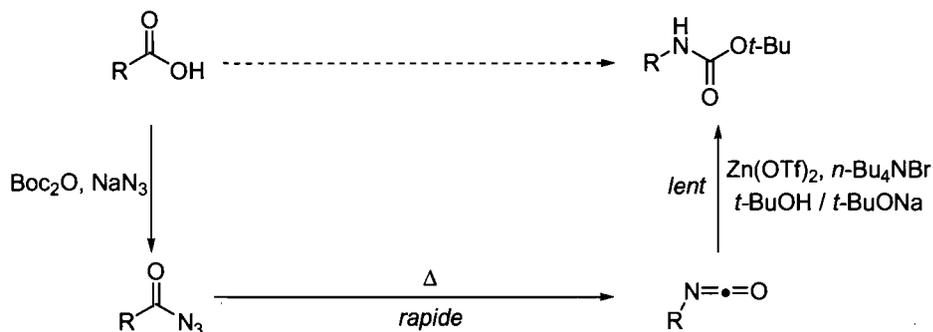
Schéma 61. Suivi réactionnel de la formation du carbamate **8** à partir de l'isocyanate



La différence de réactivité entre les trois réactions est étonnante. La courbe concernant les deux catalyseurs $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ est exponentielle, et atteint la conversion totale en carbamate après 3 heures de réaction. Dans les cas des deux autres expériences, les conversions sont stagnantes et n'excèdent pas 20%. On suppose que sous ces dernières conditions, la conversion en carbamate résulte uniquement de l'addition d'une certaine proportion de l'anion *tert*-butoxyde introduit initialement. Par la suite, la conversion n'évolue plus, car seul le *tert*-butanol reste présent dans le milieu. Il est donc maintenant indiscutable que la combinaison de $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ catalyse l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate **40**.

En définitive, si on dresse un bilan de cette étude réactionnelle, on constate que les deux étapes de la séquence de Curtius sont très différentes (Schéma 62). La première étape de décomposition de l'azoture en isocyanate, est un réarrangement qui se produit thermiquement et qui n'est aucunement accéléré par l'addition du catalyseur de zinc ou du sel d'ammonium. Les azotures d'acyle aliphatiques sont si instable que leur réarrangement se produit thermiquement à la température douce de 40 °C. C'est en fait la seconde étape de formation du carbamate à partir de l'isocyanate qui constitue l'étape cinétiquement déterminante de la séquence. Le système $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ accélère la cinétique réactionnelle de façon étonnante. L'étude de cette réaction a par ailleurs nécessité des ajustements dans la mesure où l'anion *tert*-butoxyde résultant de la dégradation de Boc_2O était également impliqué dans le déroulement de la réaction.

Schéma 62. Rôles des différentes espèces de la réaction de Curtius en un seul pot



Il reste cependant à déterminer le mode d'action des ces trois espèces pour la formation de carbamate. Basé sur des exemples bibliographiques, nous proposerons dans le prochain paragraphe un mécanisme impliquant ces diverses espèces.

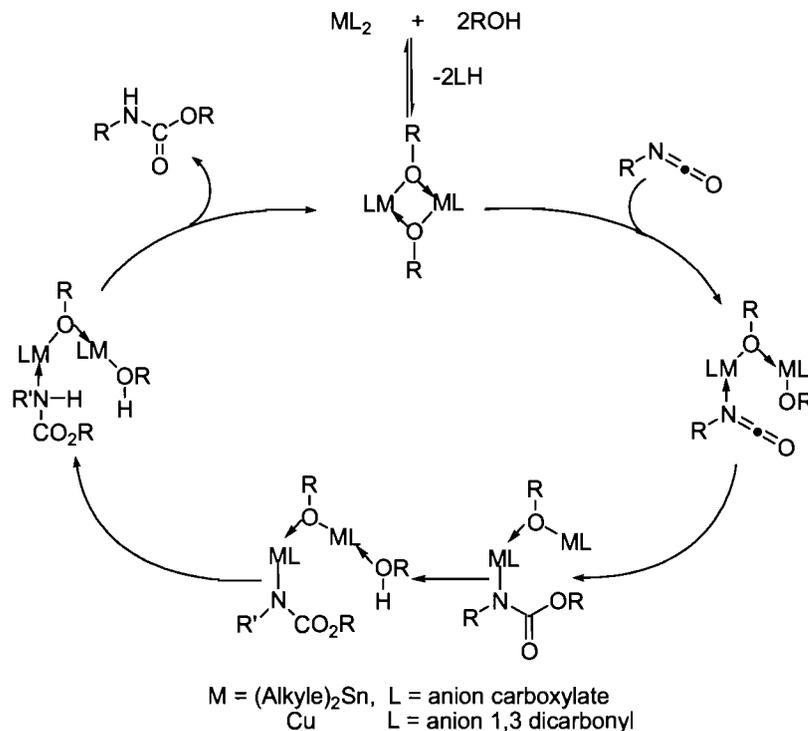
4.2.2.3 Proposition de mécanisme d'action du système $Zn(OTf)_2/n-Bu_4NBr$ pour la formation du carbamate

De façon générale, dans les exemples de la littérature qui relatent l'addition catalytique d'alcools sur des isocyanates, on observe que le plus souvent le même rôle peut être attribué à l'espèce catalytique. Le facteur prépondérant semble être le rapprochement dans l'espace de l'alcool avec l'isocyanate. Ce mode d'action s'apparente au principe de fonctionnement des enzymes métalliques comme celles par exemple contenant un atome de zinc.¹¹⁷ Il est intéressant de constater que pour cette catégorie d'enzymes les espèces binucléaires démontrent une meilleure activité que l'analogie mononucléaire, comme cela a été observé lors de l'hydrolyse du phosphate de *para*-nitrophényle par un complexe macrocyclique binucléaire de Zn(II).¹¹⁸ Il a été postulé qu'un atome de zinc jouait le rôle d'acide de Lewis pour la chélation et la stabilisation du substrat, alors qu'un deuxième atome de zinc servait de support pour l'addition de l'anion hydroxyde. Le Pr Houghton s'est inspiré de ces observations pour proposer un mécanisme concernant l'action de catalyseurs d'étain ou de cuivre pour l'addition d'alcools sur l'isocyanate de phényle (Schéma 63).¹¹⁴ L'auteur postule que ce sont des complexes dimériques de cuivre ou encore d'étain qui sont les espèces actives de cette réaction.

¹¹⁷ Gultneh, Y.; Allwar; Ahvazi, B.; Blaise, D.; Butcher, R. J.; Jasinski, J.; Jasinski, J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *241*, 31-38.

¹¹⁸ Breslow, R.; Singh, S. *Bioorganic Chem.* **1988**, *16*, 408-417.

Schéma 63. Mécanisme proposé par Houghton pour l'addition d'alcools sur les isocyanates catalysée par des complexes d'étain et de cuivre



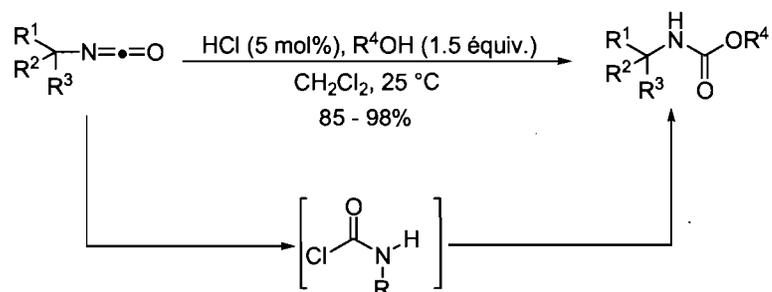
En effet, l'alcoolyse des catalyseurs de cuivre et d'étain conduit à la formation des complexes métalliques correspondants pontés. En présence d'un isocyanate, la structure se brise pour former le produit ouvert correspondant, dans lequel l'isocyanate est coordonné et par la même occasion, activé pour l'addition intramoléculaire de l'alcool adjacent. Par la suite, des étapes successives de chélation, protonation permettent la libération du carbamate, mais également la régénération du catalyseur dimérique. Ce type de mécanisme où une molécule de l'espèce métallique active le substrat électrophile et l'autre délivre le nucléophile, a été établi et vérifié dans plusieurs réactions.¹¹⁹

Cependant, il existe un exemple de la littérature qui ne s'appuie pas sur cette théorie pour expliquer l'action du catalyseur lors de l'addition d'alcools sur des isocyanates. Le groupe du Pr Vaultier a rapporté que des carbamates aliphatiques peuvent être synthétisés à partir d'isocyanates encombrés et d'une quantité

¹¹⁹ Exemple récent : Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367-3368.

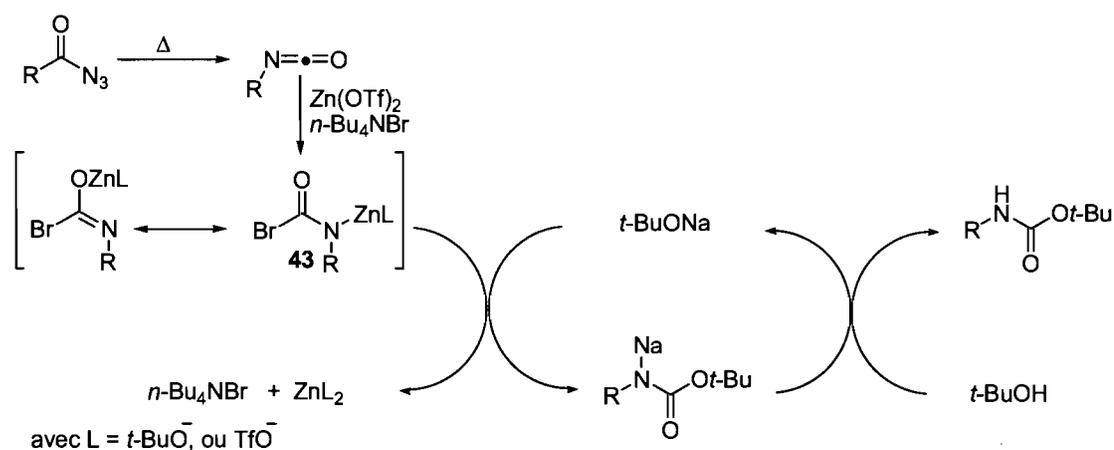
d'acide chlorhydrique, en présence de différents alcools (Schéma 64).¹²⁰ Les rendements obtenus pour cette transformation sont excellents et varient de 85% à 98%. Les auteurs postulent une activation de l'isocyanate par l'acide chlorhydrique, pour conduire au chlorure de carbamoyle correspondant, qui est plus réactif vis-à-vis de l'addition nucléophile de l'alcool.

Schéma 64. Réaction d'addition d'alcools sur les isocyanates développée par Vaultier



Étant donné que notre système catalytique fait intervenir l'anion bromure dans le système, il est difficile d'envisager un mécanisme comme celui de Houghton où le métal joue le rôle uniquement de médiateur entre les deux espèces. Nous nous sommes inspirés de la théorie du groupe du Pr Vaultier pour expliquer le mécanisme d'action des trois catalyseurs dans la réaction de Curtius en un seul pot catalytique que nous avons développée (Schéma 65).

Schéma 65. Proposition sur le mode d'action du système $Zn(OTf)_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr} / t\text{-BuONa}$



¹²⁰ Carboni, B.; Benalil, A.; Roby, P.; Carboni, B.; Vaultier, M. *Synthesis* **1991**, 787-788.

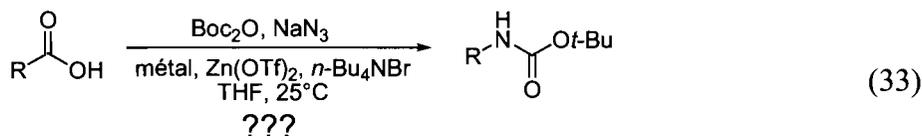
Dans le mécanisme proposé, le triflate de zinc agirait en tant qu'acide de Lewis pour activer le motif carbonyle de l'isocyanate. L'addition de l'anion *tert*-butoxyde sur une telle espèce pourrait être envisagée mais la faible réactivité des alcoolates envers les isocyanates, laisse supposer que l'addition du bromure est favorisée. Une fois, l'anion bromure additionné, l'électrophilie du carbamoyle **44** est suffisamment augmentée pour permettre l'addition de l'alcoxyde. Les groupements triflates présents sur le zinc sont des espèces labiles, et des échanges de ligands sont réalisables. On peut donc envisager pour cette étape, une addition intramoléculaire d'un anion *tert*-butoxyde provenant du catalyseur de zinc.

Il est important de préciser que le protocole en un seul pot de cette méthodologie rend les études mécanistiques difficiles. En effet, plusieurs intermédiaires peuvent être impliqués lors du processus, qui ne sont peut être pas considérés lors de l'étude isolée de chacune des réactions. Le mécanisme proposé tente de fournir des explications sur le mode de fonctionnement des espèces catalytiques, mais aucun des intermédiaires n'a été observé par des techniques d'analyse.

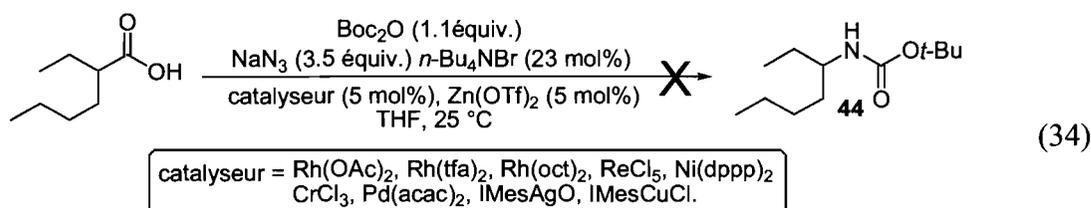
Suite à cette étude mécanistique, il serait intéressant de se demander s'il est envisageable de déterminer une espèce métallique capable de promouvoir le réarrangement des azotures d'acyle aliphatiques en isocyanates.

4.2.3 Développement d'un réarrangement de Curtius à température ambiante

Le développement d'un réarrangement de Curtius catalytique à température ambiante représente un réel défi. Nous avons donc entrepris des recherches pour trouver une espèce catalytique qui serait en mesure de catalyser le réarrangement de Curtius à 25 °C. C'est pourquoi nous avons envisagé d'utiliser les conditions mises au point précédemment mais à température ambiante, en supposant qu'une espèce métallique serait en mesure de catalyser la décomposition de l'azoture en isocyanate (Équation 33). Nous présenterons sommairement les résultats obtenus pour ce sujet de recherche.

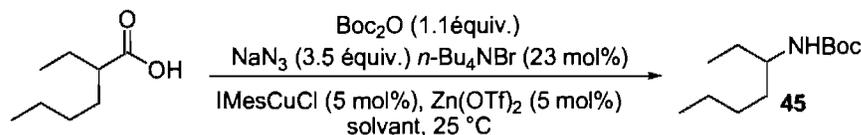


Divers complexes de métaux de transition ont donc été testés pour cette étude, et directement couplés aux conditions en un seul pot catalysées au triflate de zinc afin de convertir l'isocyanate généré en carbamate. Le substrat choisi pour cette optimisation est l'acide 2-éthylhexanoïque, qui a été soumis aux conditions de réaction de Curtius en un seul pot dans le THF, à 25 °C en présence d'une variété de catalyseurs métalliques pour promouvoir le réarrangement de l'intermédiaire azoture (Équation 34). Les proportions de Zn(OTf)₂ et de *n*-Bu₄NBr ont été augmentées pour une meilleure efficacité, malheureusement dans ces conditions aucune trace du carbamate **44** n'a pu être observée.



Nous avons par la suite examiné l'influence du solvant sur la réactivité, en combinaison avec différents complexes métalliques (Tableau 23). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le complexe IMesCuCl. En effet, l'utilisation de ce dernier en présence de dioxane conduit à 42% de conversion pour le carbamate **45** (Entrée 5), alors qu'aucune réaction n'est observée dans le THF (Entrée 4). Néanmoins le DME conduit à une conversion totale est obtenue (Entrée 6). Ces résultats révèlent encore une fois l'importance de la polarité du milieu réactionnel, pour la réactivité. Cet effet de solvant reste néanmoins difficile à expliquer car ces solvants sont incompatibles avec la réaction de Curtius en un seul pot à 40 °C (paragraphe § 3.2.6.3).

Tableau 23. Influence de la nature du solvant sur la réaction de Curtius en un seul pot à 25 °C

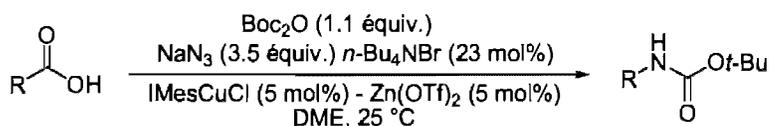


entrée	solvant	conversion(%) ^a
1	toluène	-
2	MeCN	-
3	acétone	-
4	THF	-
5	dioxane	62
6	DME	>95

^a Conversion par GC - MS.

Nous avons par ailleurs évalué le potentiel de cette nouvelle réaction avec ces dernières modifications, mais les résultats préliminaires sont décevants (Tableau 24).

Tableau 24. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot à 25 °C



entrée	produit	rendement (%) ^a
1	8	0%
2	27	0%
3	29	<10% ^b
4	45	77%
5	46	60%

^a Rendement isolé. ^b Conversion par GC - MS.

Les acides carboxyliques d'ordre tertiaire et primaire ne démontrent aucune réactivité, seul l'azoture d'acyle correspondant est recueilli en fin de réaction (Entrées 1 et 2). Seuls les acides carboxyliques secondaires se sont montrés réactifs. Les carbamates **45** et **46** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 77% et 60% (Entrées 4 et 5). On peut cependant remarquer une influence électronique dans ce dernier cas, car l'acide 2-phénylbutyrique ne réagit que très faiblement (Entrée 3). Le champ d'application de cette réaction est très limité. Les substrats compatibles avec cette méthodologie sont réduits aux acides carboxyliques secondaires. Étant donné que la réaction a lieu à température ambiante, la réaction limitante est le réarrangement de l'azoture en isocyanate.

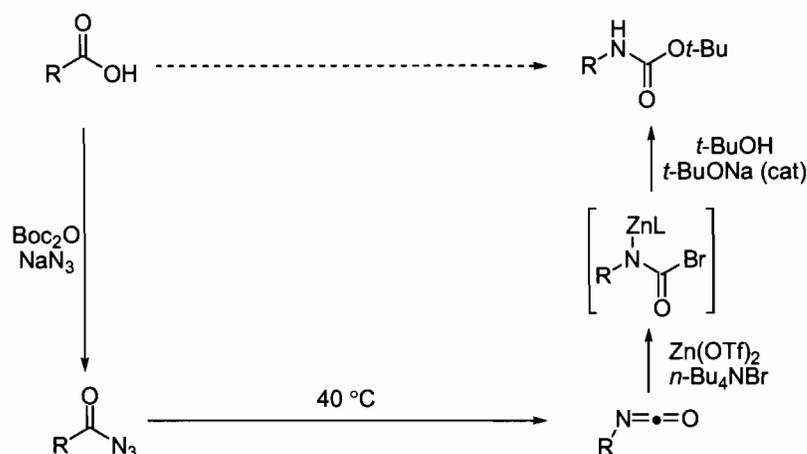
Afin d'interpréter ces résultats, on pourrait supposer que la réactivité est dictée par des règles stériques et électroniques sur l'aptitude migratoire du lien C-C vers l'azote déficient en électrons. Dans le cas des dérivés tertiaires, ce lien est nucléophile en raison du caractère électrodonneur des groupements alkyles, mais stériquement trop encombré pour effectuer la migration dans ces conditions. Les acides carboxyliques primaires quant à eux ne présentent aucune congestion stérique, mais leur faible nucléophilie apparente limite leur capacité à migrer. Seule la classe secondaire présente un bon compromis entre ces deux paramètres. Cependant, un déséquilibre comme dans le cas de l'acide 2-phénylbutyrique (carbamate **29**), où le lien C-C est moins riche en électrons affecte grandement la réactivité. Ces conclusions restent des hypothèses à vérifier expérimentalement.

Ces résultats restent intéressants du point de vue mécanistiques mais médiocres au niveau des applications, c'est pourquoi nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

4.3. Conclusion

Cette étude réactionnelle sur la méthodologie développée s'est avérée intéressante et constructive, elle a apporté énormément d'éléments d'information sur le comportement des différents acteurs de cette nouvelle réaction (Schéma 66).

Schéma 66. Schéma réactionnel de la réaction de Curtius en un seul pot



L'étude s'est focalisée sur la séquence de Curtius, et la première caractéristique dégagée concerne le réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate. En effet, des suivis réactionnels ont clairement démontré que ce réarrangement se produit de façon thermique. Le triflate de zinc n'a aucune influence sur le déroulement de cette réaction, cependant le sel d'ammonium semble diminuer la cinétique réactionnelle. Les azotures d'acyle aliphatiques sont donc des espèces instables qui décomposent à des températures réactionnelles douces. L'effet du catalyseur de zinc se situe dans la deuxième étape de la séquence de Curtius, à savoir l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate. Des expériences contrôlées ont démontré que le complexe jouait un rôle prépondérant dans cette étape. Par ailleurs, ces expériences ont également révélé que nous avons mal jugé la fonction du bromure de tétrabutylammonium dans le processus. Si initialement ce dernier avait été incorporé dans le but d'améliorer la solubilité de l'azoture de sodium, il s'est avéré qu'il intervenait comme catalyseur pour la réaction de l'alcool avec l'isocyanate. Ce résultat est étonnant sachant qu'aucun exemple de la littérature ne relate l'action de tels dérivés pour cette réaction. Nous avons donc postulé que le système $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ catalysait cette deuxième étape de la séquence de Curtius. Toutefois, cette hypothèse a dû être ajustée dans la mesure où il s'avérait qu'une quantité catalytique de *tert*-butoxyde de potassium catalyse la réaction. En effet, lors de la réaction en un seul pot, la décomposition du Boc_2O entraîne la libération de cet alcoxyde, qui par la suite intervient ultérieurement dans le processus. C'est donc un système tricatalytique que nous avons retenu pour expliquer le mode d'action du $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et du $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$. Influencés par les

résultats du Pr. Vaultier, nous avons proposé un mécanisme qui implique la formation d'un intermédiaire bromure de carbamoylé qui résulte de l'activation de l'isocyanate par le triflate de zinc et l'anion bromure. Néanmoins, cet intermédiaire postulé n'a pu être caractérisé, mais il a été mis en évidence, et fournit des explications sur les résultats observés.

Ce nouveau procédé reste original du point de vue de sa conception mais également du côté de son mode de fonctionnement. Le système catalytique impliqué est très efficace et permet l'addition d'un nucléophile très encombré sur l'intermédiaire isocyanate. Par ailleurs, ces conditions permettent d'éviter l'utilisation de conditions thermiques qui mènent à la formation de produits secondaires. Le système $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ présente des similitudes avec la réactivité catalytique de l'acide chlorhydrique pour ce genre de réaction. On peut toutefois mentionner que l'acide chlorhydrique ou encore l'acide triflique ne catalysent pas la réaction. Par ailleurs, la portée de ce nouveau système reste plus grande que la méthodologie développée par Vaultier, étant donné que beaucoup de groupements fonctionnels sont incompatibles avec cet acide fort. Afin d'élargir la portée de cette méthodologie, nous souhaitons étendre ce concept aux dérivés de l'acide benzoïque.

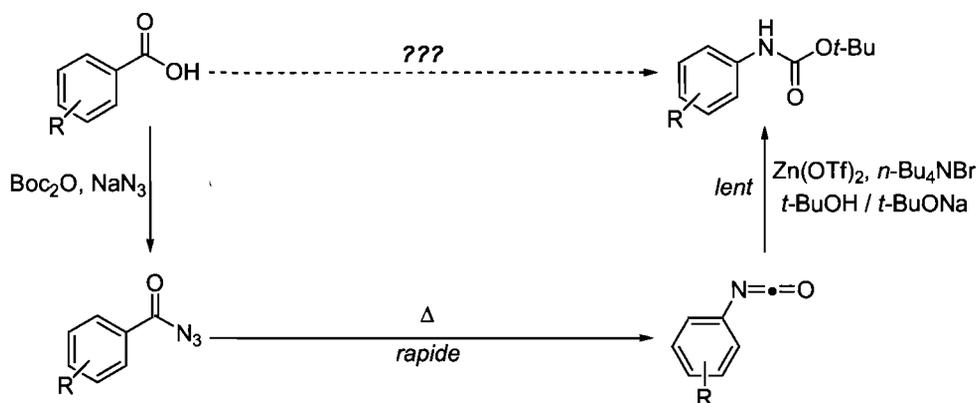
CHAPITRE 5

Développement d'une réaction de Curtius pour la synthèse d'anilines protégées et d'urées aromatiques

5.1. Objectifs de recherche

La nouvelle méthodologie présentée précédemment, basée sur une réaction de Curtius catalytique est très attrayante, mais les résultats préliminaires restent focalisés sur les acides carboxyliques aliphatiques. Il serait intéressant d'étudier le potentiel de la réaction lorsque les dérivés de l'acide benzoïque sont utilisés comme substrats. En effet, une telle application du procédé permettrait d'étendre la méthodologie à la synthèse d'anilines protégées par un groupement Boc. Il s'agit donc d'appliquer la nouvelle réaction catalysée par le système $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ pour l'addition du *tert*-butanol sur des isocyanates aromatiques (Schéma 67).

Schéma 67. Problématique du sujet



Néanmoins quelques problèmes subsistent quant à la réussite d'une telle approche. En effet, l'optimisation de cette méthodologie a révélé que l'activation des acides carboxyliques insaturés par le système Boc_2O -DMAP conduit à la formation des esters *tert*-butylique correspondants (§ 3.2.4). On pourrait se demander si l'activation de l'acide par le réactif BocN_3 généré *in-situ* serait suffisamment efficace pour permettre la

formation de l'azoture de benzoyle. Par ailleurs, le réarrangement de l'azoture en isocyanate étant thermique, il conviendrait d'évaluer la température requise pour promouvoir la décomposition de cette catégorie d'azotures. En définitive, l'extension de la méthodologie aux acides carboxyliques aromatiques comporte une série de paramètres à optimiser, et le développement d'une telle réaction reste un défi. Tout d'abord, nous présenterons la famille des anilines à travers leurs applications synthétiques, ainsi que leurs modes de préparation. Puis nous exposerons notre optimisation pour le développement de cette réaction. Finalement quelques considérations mécanistiques seront abordées, de même qu'une extension de la réaction mise en place, pour la synthèse d'urées aromatiques.

5.2. Applications et méthodes de préparation des dérivés anilines

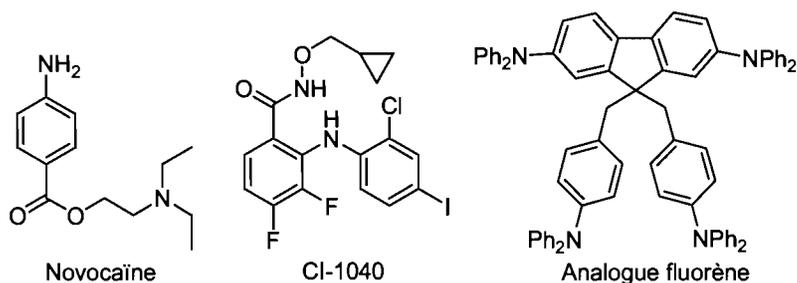
5.2.1 Propriétés des dérivés anilines

Bien que les anilines libres soient reconnues comme étant des agents cancérigènes et mutagènes,¹²¹ elles sont utilisées en tant qu'outils synthétiques pour la synthèse de molécules comportant des liens carbone-azote de nature aromatiques. Ainsi, les anilines polysubstituées constituent une classe importante de composés qui présentent des caractéristiques et des propriétés intéressantes utilisées dans divers domaines. Cette famille de composés trouve des applications comme principe actif dans les industries pharmaceutiques et agrochimiques, mais également dans la chimie des matériaux.¹²² Parmi les nombreux dérivés qui possèdent des propriétés pertinentes, on peut citer les molécules représentées à la Figure 4.

Figure 4. Exemples de dérivés anilines possédant des propriétés particulières

¹²¹ Benigni, R.; Giuliani, A.; Franke, R.; Gruska, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3697-3714.

¹²² (a) Weissermel, K.; Arpe, H. J. *Industrial Organic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1997. (b) Lawrence, S. A. *Amines: Synthesis, Properties, and Application*; Cambridge University Press: Cambridge, 2004.



Ainsi, on peut citer la novocaïne qui est un analogue synthétique de la cocaïne qui a trouvé des applications en tant qu'anesthésique pour des opérations chirurgicales mineures. Initialement, ce dérivé a été utilisé en chirurgie dentaire puis a été abandonné au détriment de composés plus puissants. En ce qui concerne, le secteur pharmaceutique, les chercheurs de Pfizer ont développé récemment un candidat, le CI-1040 qui possède une structure de dérivé aniline *N*-substitué.¹²³ Cette molécule s'inscrit comme inhibiteur efficace de la protéine kinase MEK1, et a manifesté une activité par voie orale contre certaines cellules cancéreuses. Le champ d'application de la famille des anilines ne se limite pas aux propriétés biologiques. Le groupe du Pr. Lin a développé, un analogue tétraaminé du squelette fluorène, qui a dévoilé des propriétés spectroscopiques très intéressantes.¹²⁴ Émettrice de lumière bleue, cette polyaniline a pu être associée au poly *N*-vinylcarbazole (PVK) pour le développement de diodes lumineuses organiques.

Avec ces quelques exemples, on comprend tout l'intérêt synthétique de cette famille de composés. Les propriétés toxiques de l'aniline avaient nui à la valeur synthétique de ce composé, mais depuis le développement de molécules actives comportant ce motif, de nombreuses méthodes de préparation de cette famille se sont distinguées.

5.2.2 Méthodes de préparation des dérivés anilines

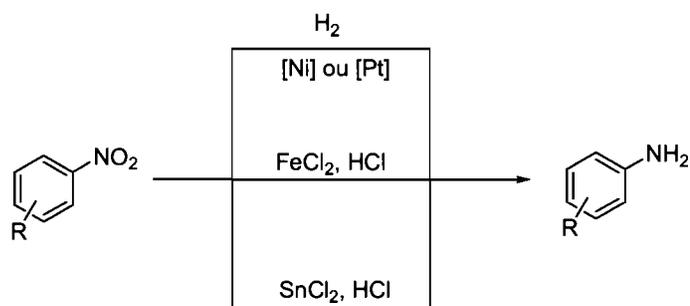
L'un des précurseurs trivial de la fonction amine est le groupement nitro. Il a été couramment utilisé pour la synthèse d'amines aromatiques, par simple réaction

¹²³ Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowan, R. C.; Tecle, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S.; Leopold, W. R.; Saltiel, A. R. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 810-816.

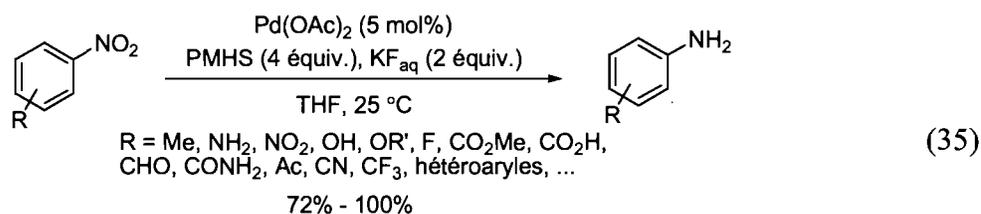
¹²⁴ Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Tsai, C. M.; Lin, H. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3517-3522.

de réduction.^{1a} La réduction peut être réalisée par simple hydrogénation en présence de catalyseurs de platine ou encore de nickel, mais l'utilisation de métaux réducteurs tels l'étain ou le fer en présence d'acide chlorhydrique permet également de réaliser cette transformation (Schéma 68). Néanmoins la faible tolérance de ces réactions, a incité le développement de nouvelles approches.

Schéma 68. Méthodes classiques de réduction du groupement nitro pour la synthèse d'anilines



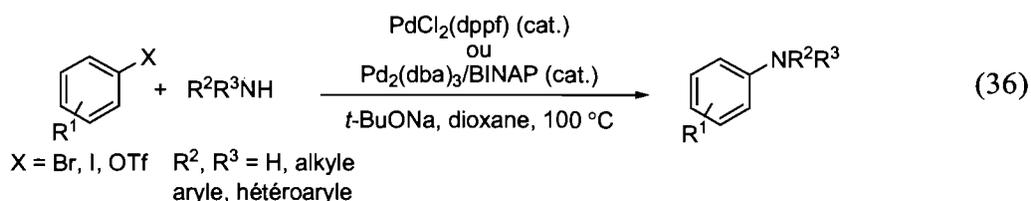
Récemment, le groupe du Pr Maleczka, a développé une nouvelle méthode très compétitive de réduction de dérivés nitro aromatiques en anilines correspondantes (Équation 36).¹²⁵ Cette réduction catalysée par l'acétate de palladium, en présence d'hydroxysiloxane polyméthylé, et de fluorure de potassium possède une compatibilité fonctionnelle exceptionnelle et les amines aromatiques sont obtenues avec d'excellents rendements.



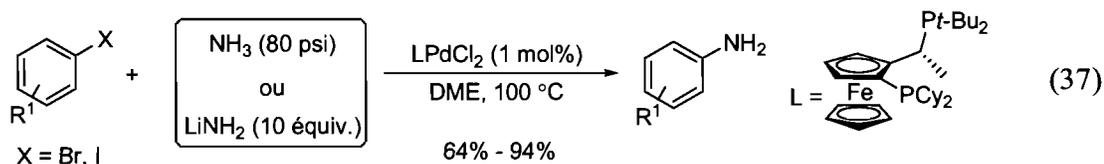
Aujourd'hui force est de constater qu'aucune réaction de synthèse organique ne résiste à la domination de la catalyse par les métaux de transition, et dans ce contexte les méthodes de préparation des anilines n'échappent pas à la règle. Une

¹²⁵ Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5087-5090.

avancée majeure dans ce domaine a été accomplie par les travaux des Pr Buchwald et Hartwig qui ont simultanément démontré que des complexes de palladium catalysaient la réaction d'amination d'halogénures aromatiques.¹²⁶ Originellement, c'est un complexe de palladium comportant une phosphine encombrée qui fournissait les meilleurs résultats. Mais finalement, c'est la deuxième génération de catalyseurs qui s'est montré la plus efficace en s'appuyant sur les ligands DPPF¹²⁷ ou encore BINAP¹²⁸ (Équation 36). La méthodologie tolère les dérivés triflates comme agent de couplage, et permet la synthèse d'anilines disubstituées avec de bons rendements ainsi qu'une grande diversification sur la nature de l'amine employée.



Plus récemment, Hartwig a élargi le concept à la synthèse d'anilines libres. Les nouvelles conditions requièrent l'utilisation d'un complexe de palladium de type ferrocényle très basique (Équation 37).¹²⁹ Deux sources pour l'installation de la fonction amino peuvent être envisagées. La réaction peut être réalisée sous pression d'ammoniac ou encore avec un large excès d'amidure de lithium. De bons rendements sont obtenus pour cette transformation, et les auteurs ont par ailleurs constaté que les dérivés triflates et tosylates ne sont pas compatibles avec ces conditions basiques.



¹²⁶ (a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612. (b) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350. (c) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2047-2067.

¹²⁷ Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.

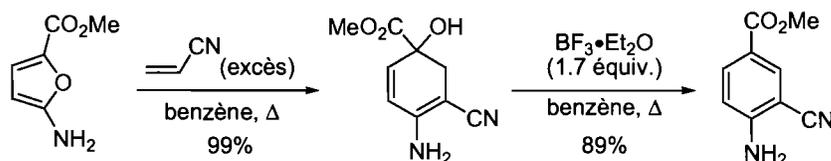
¹²⁸ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.

¹²⁹ Shen, Q. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029.

Il existe de nombreuses variations de la réaction de Buchwald-Hartwig, selon le complexe de palladium ou la base employés. On peut également se tourner vers le cuivre comme espèce métallique, et le lien C-N est formé selon des conditions du couplage d'Ullmann. On peut aussi utiliser des acides boroniques à travers le couplage de Chan-Lam¹³⁰ ou la réaction de Petasis.¹³¹

Pour la synthèse d'anilines libres fonctionnalisées, une approche originale proposée par Padwa consiste à effectuer une réaction de Diels-Alder entre des analogues aminés du furane et des dérivés acrylates (Schéma 69).¹³² En effet, la réaction de cycloaddition fournit le dérivé cyclohexadiénol correspondant qui se réaromatise en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Les rendements sont généralement excellents et diverses anilines avec un degré élevé de fonctionnalisation sont synthétisées en deux étapes uniquement.

Schéma 69. Synthèse d'anilines fonctionnalisées par une réaction de Diels-Alder



En marge de ces méthodes de synthèse modernes, le réarrangement de Curtius appliqué sur des azotures de benzoyle reste très populaire, et particulièrement pour la synthèse de composés biologiquement actifs.¹³³ En effet, le fait qu'une grande variété d'acides benzoïques soient commerciaux, et que cette fonctionnalité puisse s'élaborer facilement lors d'une synthèse totale, présente un avantage non négligeable. Généralement, la réaction de Curtius est réalisée avec le DPPA, et en marge des inconvénients liés à l'utilisation de ce réactif, la réaction a lieu le plus souvent en deux

¹³⁰ (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R. P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936. (b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944.

¹³¹ (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586. (b) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.

¹³² Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4088-4096.

¹³³ (a) Opacic, N.; Barbaric, M.; Zorc, B.; Cetina, M.; Nagy, A.; Frkovic, D.; Kralj, M.; Pavelic, K.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Raic-Malic, S.; Mintas, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 475-482. (b) Suzuki, T.; Nagano, Y.; Kouketsu, A.; Matsuura, A.; Maruyama, S.; Kurotaki, M.; Nakagawa, H.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1019-1032. (c) Varaprasad, C.; Johnson, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2163-2165.

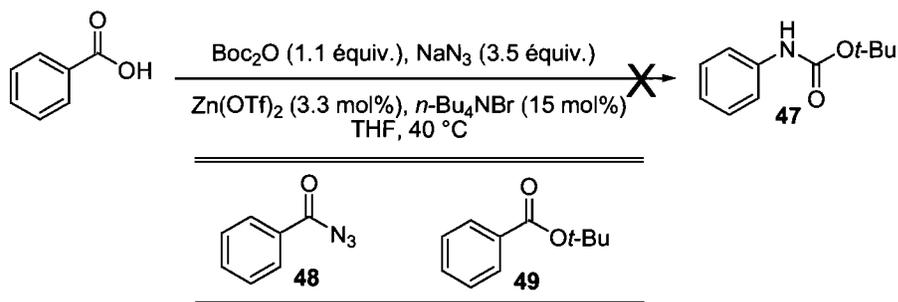
étapes distinctes. Donc le développement d'une réaction de Curtius appliquée à la synthèse d'anilines directement à partir du dérivé benzoïque correspondant, mais en l'absence de DPPA constituerait un outil synthétique très attrayant.

5.3. Développement d'une réaction de Curtius catalytique appliquée aux dérivés de l'acide benzoïque

5.3.1 Résultats préliminaires

La démarche initiale de ce projet consistait à tester les conditions standards efficaces pour les acides carboxyliques aliphatiques (Schéma 70). L'acide benzoïque a donc été traité par une solution de Boc_2O , de NaN_3 dans le THF, en présence de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ à 40 °C. Malheureusement dans ces conditions, nous n'avons jamais observé la formation du carbamate **47**. Les produits majoritaires observés en fin de réaction sont l'azoture de benzoyle **48** ainsi que l'ester *tert*-butylique **49** correspondant.

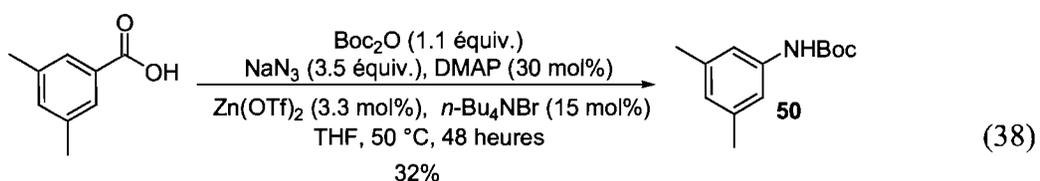
Schéma 70. Réaction de Curtius catalytique appliquée à l'acide benzoïque



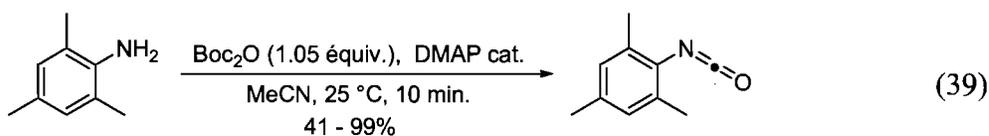
Suite à ce manque de réactivité, nous nous sommes tournés vers le second système réactionnel que nous avons mis en place pour les dérivés malonates. Nous avons donc augmenté la température à 50 °C, mais cette modification n'a apporté aucune amélioration par rapport aux précédents résultats, si ce n'est une augmentation de la proportion de produit **49**.

Sachant que les anhydrides mixtes dérivés de ce type d'acides carboxyliques présentent une réactivité particulière, nous avons supposé que la formation de l'azoture de benzoyle constituait l'étape limitante pour la formation de

l'aniline protégée **47**. C'est pourquoi, l'influence de divers agents d'activation a été évaluée afin de favoriser l'addition de l'anion azoture sur l'intermédiaire anhydride. Nous nous sommes concentrés sur trois systèmes pour l'activation de l'acide carboxylique : Boc_2O / DMAP, la 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (BBDI) et finalement le couple Boc_2O / 1-hydroxybenzotriazole (HOBt). Le premier agent d'activation testé est la DMAP, qui a été introduite en quantité catalytique aux conditions du Schéma 80 à 50 °C appliqué à l'acide 3,5-diméthylbenzoïque (Équation 38). Dans ces conditions, le carbamate **50** issu de la réaction de Curtius est isolé avec un rendement de 32%. Ce résultat est médiocre mais on remarque que la conversion en carbamate augmente. Cependant, le taux de conversion par analyse GC-MS du brut réactionnel indique un ratio de 1 : 1 entre le carbamate et l'isocyanate, malgré 48 heures de réaction. L'ester *tert*-butylique est relégué à l'état de traces et n'affecte pas les rendements.

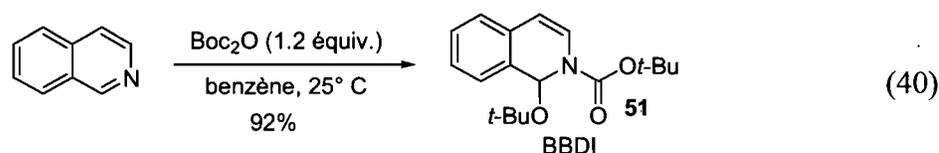


Il semblerait que la cinétique de la séquence de Curtius soit lente et la conversion en carbamate **50** ralentie. Cependant si on s'intéresse à la réactivité des anilines aromatiques protégées par un groupement Boc on constate que celles-ci sont instables en présence de DMAP. En effet, Knölker a démontré que dans ces conditions réactionnelles ces anilides décomposent en isocyanates correspondants (Équation 39).¹³⁴ Cette réaction très efficace, est couramment employée pour la synthèse d'oxazolidinones à partir d'aminoalcools.

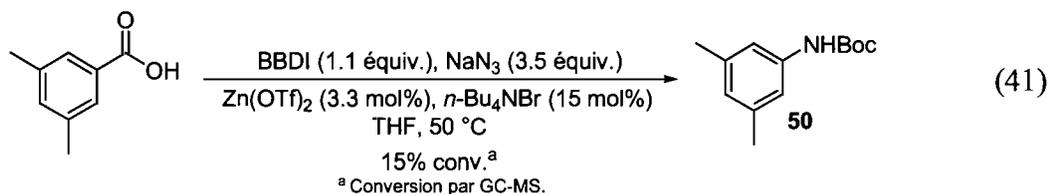


¹³⁴ (a) H.-J. Knölker, T. Braxmeier, G. Schlechtingen, German patent application P 19526081.3, 1995. (b) Knölker, H.-J.; Braxmeier, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2497.

Cet exemple de la littérature suggère donc qu'il existe un équilibre lors de la dernière étape de la réaction de Curtius. Le carbamate *tert*-butylique aussitôt généré décompose en isocyanate, effectuant un cycle réactionnel sans fin, ce qui explique le profil GC-MS observé. L'abaissement de la proportion de DMAP responsable de cette réactivité n'a conduit à aucun progrès pour la conversion en carbamate **50**. Nous avons donc abandonné cette voie, et nous avons testé le BBDI **51** qui est réputé très performant pour la réaction de *tert*-butoxycarbonylation de phénols ou encore d'anilines hydrochlorées dans des conditions douces.¹³⁵ Ce réactif développé par le Pr Takahata est synthétisé par simple décarboxylation du Boc₂O par l'isoquinoline (Équation 40).



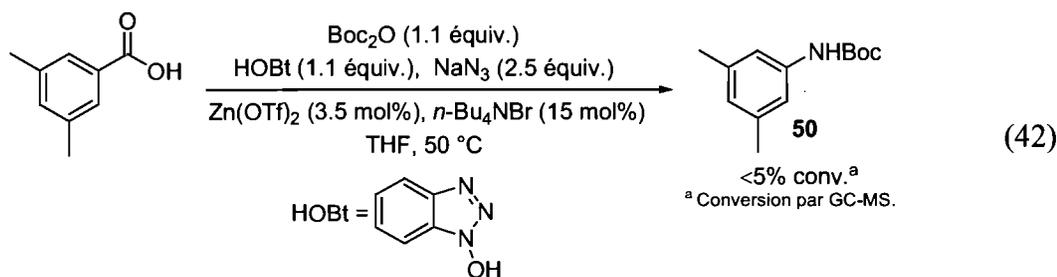
Cependant, ce réactif semble incompatible avec les conditions de Curtius en un seul pot. L'intermédiaire azoture de benzoyle est bien généré, mais seulement 15% de conversion en carbamate **50** sont obtenus (Équation 41).



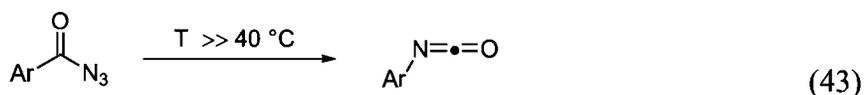
Face à ce résultat très décevant, nous avons eu recours au dernier système d'activation envisagé où le Boc₂O est combiné avec le HOBt. Ce type d'approche a déjà été utilisé lors de réactions de couplage peptidique, ou ce dérivé *N*-hydroxylamine sert comme un auxiliaire nucléophile en présence d'agent de condensation tels le Boc₂O afin de prévenir les risques de racémisation du substrat de départ.⁸⁹ Dans le cadre de la réaction de Curtius en un seul pot, la formation de l'ester activé par le groupement HOBt

¹³⁵ Ouchi, H.; Saito, Y.; Yamamoto, Y.; Takahata, H. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 585-587.

a permis la formation de l'azoture de benzoyle, mais les conversions en carbamate restent faibles (Équation 42).



Les informations à retirer sur l'influence de l'agent d'activation sur la réactivité même si elles paraissent négatives, sont tout de même enrichissantes. Hormis dans le cas du système Boc_2O -DMAP, qui conduit à une réaction secondaire incompatible avec la réaction de Curtius en un seul pot, les deux autres agents d'activation permettent la formation efficace de l'intermédiaire azoture de benzoyle, mais c'est la réactivité de ce dernier lors du réarrangement de Curtius qui semble poser problème. Sa décomposition en isocyanate qui est primordiale pour la formation du carbamate semble difficile, bloquant ainsi toute la séquence réactionnelle. Selon notre étude mécanistique sur la réaction de Curtius pour les acides carboxyliques aliphatiques, cette étape n'est pas sous le contrôle des catalyseurs de zinc ou de transfert de phase, mais exclusivement sous contrôle thermique. Extrapolée au cas des acides aromatiques, cette caractéristique suggère qu'une température de 50 °C est insuffisante pour promouvoir la dégradation des azotures aromatiques en isocyanates. Au regard des calculs théoriques proposés par le Pr. Abu-Eittah (§ 1.2.1), cette catégorie d'azotures est beaucoup plus stable que leurs analogues aliphatiques, et leur réarrangement en isocyanates nécessite donc des températures réactionnelles plus élevées (Équation 43).

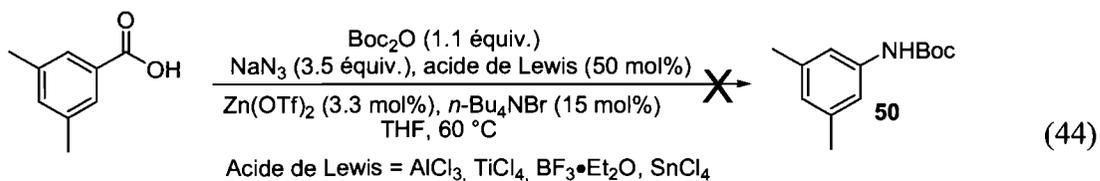


C'est donc sur l'influence de ce paramètre que nous avons décidé de concentrer nos efforts pour le développement d'une réaction de Curtius en un seul pot

appliquée aux acides carboxyliques aromatiques. Par ailleurs, étant donné la stabilité des intermédiaires azotures de benzoyle, nous avons envisagé qu'une espèce métallique serait en mesure de promouvoir leur décomposition en isocyanate. Dans le prochain paragraphe nous exposerons donc nos résultats aussi bien pour le réarrangement thermique des azotures de benzoyle en isocyanates que pour le développement d'une version catalytique de cette réaction.

5.3.2 Étude sur le réarrangement des azotures de benzoyle en isocyanate

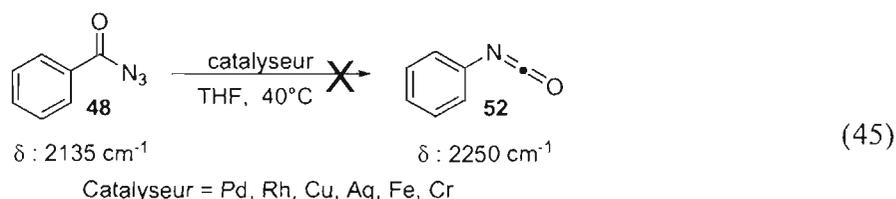
Dans un premier temps, nous nous sommes inspirés des travaux du Pr. Newman. En effet, celui-ci a démontré que le réarrangement de l'azoture de benzoyle en isocyanate peut être accéléré par la présence d'acides de Lewis (§ 1.2.2). En se plaçant à la même température réactionnelle, nous avons testé une variété d'acides de Lewis pour la réaction de Curtius en seul pot. Contrairement aux conditions de Newman, l'acide de Lewis a été utilisé avec une stœchiométrie de 0.5 équivalents (Équation 44).



Dans ces conditions, uniquement des produits de dégradation sont récupérés en fin de réaction. Aucune trace des produits habituellement formés n'est observable par analyse GC-MS. La forte acidité de ces composés semble nuire au déroulement de la réaction, probablement aux premiers stades du processus.

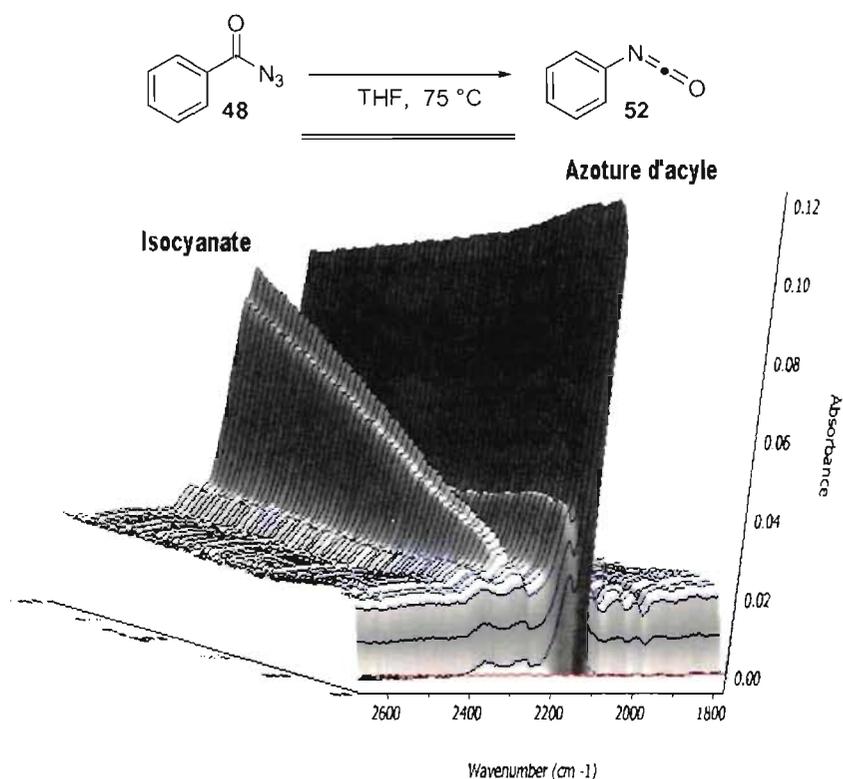
C'est pourquoi, afin de mieux juger l'impact d'une espèce catalytique nous avons étudié uniquement le réarrangement de l'azoture de phényle en isocyanate lorsque soumis à une variété de complexes de métaux de transition (Équation 45). Ce travail a été réalisé en collaboration avec Jonathan Fauvel, dans le cadre d'un stage d'été. Pour cette étude une solution de l'azoture d'acyle **48** dans le THF, a été traitée avec divers complexes métalliques de nature variée. Les deux composés de départ et d'arrivée possédant des fréquences d'absorption caractéristiques, le brut réactionnel a donc été soumis à

l'analyse IR en fin de réaction, ce qui permet une interprétation qualitative de la réaction. Malheureusement, aucune activité catalytique n'a pu être dégagée de cette étude. L'isocyanate **52** n'est observable qu'à l'état de trace indépendamment du solvant ou encore de la durée de la réaction.



Face à notre incapacité à trouver une espèce métallique pour promouvoir le réarrangement des azotures aromatiques, nous nous sommes concentrés sur la version thermique de cette réaction. Ainsi une solution de l'azoture **48** dans le THF a été suivie par analyse Réact-IR, avec une augmentation graduelle de la température à partir de 40 °C (Schéma 71). On observe alors que la formation en isocyanate **52** débute à 75 °C.

Schéma 71. Suivi du réarrangement de l'azoture de benzoyle par Réact-IR.



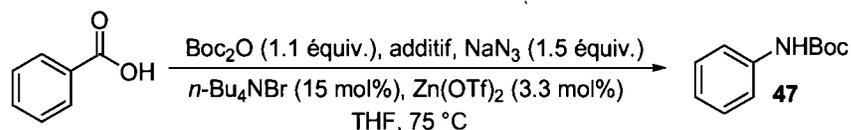
Notre étude sur l'étape de réarrangement des azotures d'acyle aromatiques en isocyanate nous a révélé qu'il est difficile de trouver un complexe métallique pour catalyser leur décomposition. Aucun métal n'a été en mesure de catalyser la formation de l'isocyanate de phényle à 40 °C. Nous nous sommes résolus à nous appuyer sur des conditions thermiques pour le réarrangement de l'intermédiaire azoture lors de la réaction de Curtius en un seul pot pour les dérivés de l'acide benzoïque.

5.4. Développement d'une réaction de Curtius en un seul pot pour les dérivés de l'acide benzoïque

5.4.1 Synthèse de *N*-Boc anilines

En tenant compte de toutes ces observations, nous avons optimisé la réaction de Curtius en un seul pot pour la synthèse de *N*-Boc anilines. Nous avons conservé les conditions standards de réaction de Curtius développées précédemment, excepté que la réaction est réalisée à 75 °C (Tableau 25). Dans ces nouvelles conditions réactionnelles, des conversions médiocres, inférieures à 20% sont obtenues pour la formation du carbamate **47** (Entrée 1). De plus, le catalyseur de zinc ne semble avoir qu'une faible influence sur la réactivité (Entrée 2). Le produit secondaire majoritaire est l'ester *tert*-butylique **49** qui affecte grandement les conversions. Afin de favoriser la formation du carbamate, nous nous sommes tournés vers les agents d'activation précédemment utilisés. Cependant, l'ajout de DMAP, ou de HOBt au milieu réactionnel n'a conduit à aucune amélioration (Entrées 3 et 4)

Tableau 25. Optimisation de la réaction de Curtius catalytique à 75 °C



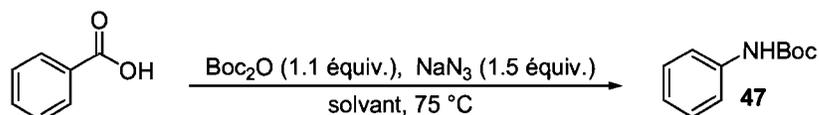
entrée	additif	conversion(%) ^a
1	-	< 20
2	- ^b	< 5
3	DMAP (30 mol%)	15
4	HOBt (1.1 \textit{equiv.})	18 ^c

^a Conversion par GC-MS. ^b Sans Zn(OTf)₂. ^c Rendement isolé.

À la suite de cette étude préliminaire il s'avère que le système catalytique $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ n'exerce aucune activité significative pour la formation du carbamate. Par ailleurs, l'augmentation de la température afin de promouvoir le réarrangement, favorise la formation de l'ester parasite **49**. Les agents d'activation qui s'étaient montrés efficaces préalablement pour la formation de l'intermédiaire azoture n'ont pas donné satisfaction dans ces nouvelles conditions réactionnelles. Nous nous sommes alors tournés vers l'optimisation du solvant afin d'influencer la formation de l'azoture de benzoyle.

Étant donné que le triflate de zinc et le sel d'ammonium n'apportent pas la réactivité escomptée, cette optimisation a été réalisée en l'absence de ces deux espèces. L'acide benzoïque a donc été traité par un mélange de Boc_2O et de NaN_3 dans des solvants de natures variées (Tableau 26). L'utilisation de l'acétonitrile ou du toluène aboutit à des conversions faibles respectives de 20% et 15%, dues à la formation de l'ester *tert*-butylique (Entrées 1 et 2). Les solvants polaires tels le DMSO ou le DMF ne sont pas compatibles avec ces conditions réactionnelles (Entrées 3 et 4). C'est également le cas du diglyme ou encore du dioxane, qui conduisent à une prise en masse du milieu réaction après quelques heures de réactions (Entrées 4 et 5). De façon étonnante, une conversion totale pour le composé **47** est obtenue avec l'utilisation du DME comme solvant réactionnel (Entrée 6).

Tableau 26. Influence du solvant sur la réaction de Curtius en un seul pot

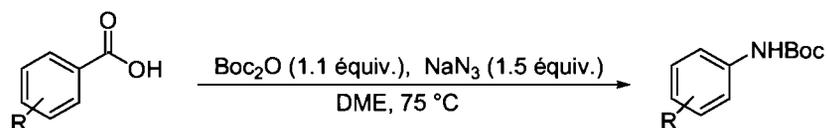


entrée	solvant	conversion (%) ^a
1	MeCN	20
2	toluène	15
3	DMSO	-
4	DMF	-
5	diglyme	_b
6	dioxane	_b
7	DME	99

^a Conversion par GC-MS. ^b Le milieu réactionnel prend en masse.

On constate donc que la solubilité des différents intermédiaires de la séquence réactionnelle est primordiale pour permettre la formation du carbamate attendu. En effet, le DME augmente la solubilité de l'azoture de sodium, et défavorise ainsi l'addition de l'anion *tert*-butoxyde sur l'anhydride mixte. Par ailleurs, ce solvant étheré contrairement au diglyme et au dioxane permet la solvation des espèces anioniques impliquées en début de processus. Cet effet de solvant sur la réactivité est impressionnant, mais il donne accès à des conditions simples et efficaces pour la synthèse de *N*-Boc anilines. Nous avons par la suite évalué le potentiel de cette réaction en soumettant plusieurs dérivés de l'acide benzoïque à ces nouvelles conditions réactionnelles (Tableau 27).

Tableau 27. Étendue de la réaction de synthèse de *N*-Boc anilines



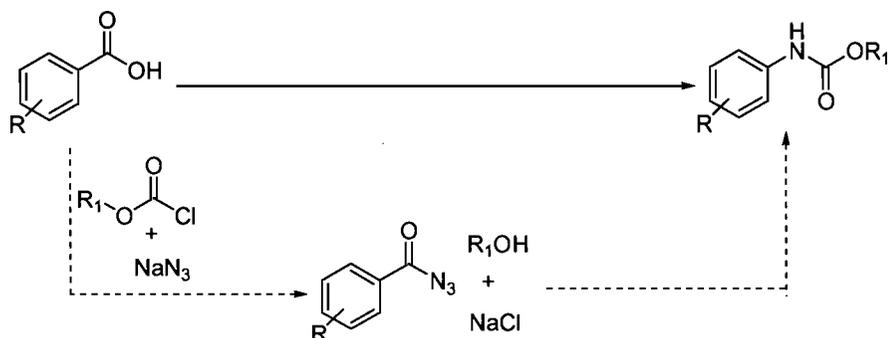
entrée	produit	rendement (%) ^a
1	47	79
2	52	76
3	53	37
4	50	74
5	54	27
6	55	-

^a Rendement isolé

Le carbamate **47** issu de l'acide benzoïque a pu être isolé avec un excellent rendement de 79% (Entrée 1). La substitution de la position *ortho* par un groupement allyle n'affecté pas les rendements et le composé **52** est isolé avec 76% de rendement (Entrée 2). Cependant, la présence d'un iode à cette position fait chuter le rendement à 37% (Entrée 3). Le carbamate de l'acide 3,5-diméthylbenzoïque **50** a pu être synthétisé avec un bon rendement de 74% (Entrée 4). La substitution du noyau aromatique par des fonctionnalités conduit à des rendements médiocres de 27% (Entrée 5) voir nul (Entrée 6).

On peut supposer que ce système réactionnel se comporte selon le mécanisme réactionnel proposé pour l'activation des acides carboxyliques avec le réactif BocN_3 (§ 3.2.5.1). Ensuite, l'azoture de benzoyle généré est soumis aux conditions de réarrangement de Curtius thermique pour former le carbamate désiré.

Même si les résultats préliminaires sont encourageants, on s'aperçoit que le potentiel de cette réaction reste limité. Seuls trois substrats conduisent à des résultats satisfaisants, mais les groupements fonctionnels ne sont pas compatibles avec ces nouvelles conditions réactionnelles. L'équivalent de *tert*-butoxyde de sodium résultant de la réaction entre le Boc_2O et le NaN_3 serait probablement la cause du problème menant à la formation de produits secondaires. Dans le but de développer une méthodologie versatile pour la synthèse de carbamates aromatiques fonctionnalisés, nous avons révisé notre stratégie. En effet, une alternative pour la formation d'un intermédiaire azoture de formate, tel BocN_3 , consiste à traiter un dérivé chloroformate avec de l'azoture de sodium (Schéma 72). Toutefois, contrairement au Boc_2O , l'utilisation du dérivé chloré aboutit à la formation de chlorure de sodium comme produit résiduel. Le recours aux dérivés chloroformates ne vient pas entacher le concept d'économies d'atomes développé depuis le début du projet. Effectivement, lors de la formation de l'azoture de benzoyle, la libération de chlorure de sodium serait accompagnée d'une molécule d'alcool, présent initialement sur l'agent d'activation.

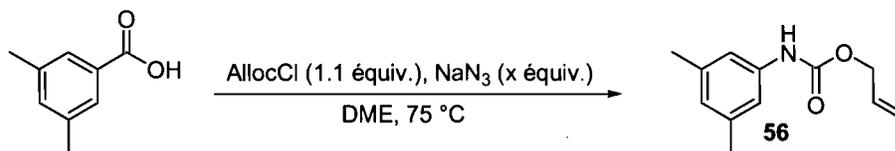
Schéma 72. Stratégie envisagée pour l'utilisation des dérivés chloroformates

L'utilisation des dérivés chloroformates devrait non seulement aboutir à des conditions réactionnelles douces, mais elle devrait également permettre d'étendre la méthodologie à diverses classes de carbamates très utiles en synthèse organique. En effet, plusieurs de ces réactifs sont commerciaux, apportant ainsi une grande flexibilité sur la nature de l'alcool, de sorte que plusieurs types de carbamates peuvent être envisagés après addition de cet alcool sur l'intermédiaire isocyanate.

5.4.2 Synthèse de *N*-Cbz, *N*-Alloc, *N*-Troc anilines

Pour ce nouveau projet de recherche, nous avons donc dans un premier temps évalué la réactivité du système lorsque le Boc_2O est remplacé par le chloroformate d'allyle comme source d'agent d'activation pour les conditions développées pour la synthèse de *N*-Boc anilines (Tableau 28). L'acide 3,5-diméthylbenzoïque a été utilisé comme substrat de départ, et seulement 25% de conversion ont été observés pour la formation du carbamate **56** (Entrée 1). Une augmentation de la stœchiométrie de l'azoture de sodium, ou de la durée de la réaction n'apportent qu'une faible amélioration (Entrées 2 et 3). En dépit des conversions faibles en carbamate, on remarque que le produit secondaire est l'isocyanate correspondant. Ce résultat souligne donc que le chloroformate d'allyle est compatible avec ces conditions réactionnelles, et suffisamment actif pour la formation de l'intermédiaire azoture de benzoyle. Cette première phase du processus se déroule bien, mais l'étape d'addition de l'alcool allylique sur l'isocyanate reste un problème.

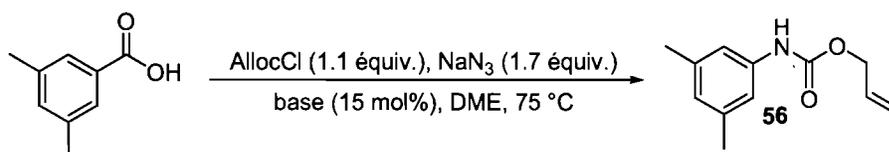
Tableau 28. Essais préliminaires pour l'activation de l'acide par le chloroformate d'allyle



entrée	NaN ₃ (x équiv.)	conversion (%) ^a
1	1.5	25
2	1.9	30
3	1.9	45 ^b

^a Conversion par GC-MS. ^b 40 heures de réaction.

Inspirés par notre étude mécanistique sur l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate de l'adamantane, nous avons examiné l'influence d'une quantité catalytique d'une base sur la réactivité. Nous avons en effet observé que l'addition de 30 mol% de *tert*-butoxyde de sodium était primordiale pour la réactivité du système. Étant donné, que dans le cas présent, l'étape lente semble être la seconde réaction de la séquence de Curtius, nous avons donc engagé une variété de bases dans les conditions précédentes avec un léger excès d'azoture de sodium (Tableau 29). Une base minérale telle le carbonate de potassium, ne conduit qu'à des traces du carbamate **56** (Entrée 1), de même que l'utilisation de dérivés azotés comme la pyridine ou encore la DMAP (Entrées 2 et 3). L'effet escompté de la base se produit lors de l'utilisation de l'hydruire de sodium, puisque 90% du carbamate de type Alloc sont observés en fin de réaction (Entrée 4). La substitution de l'hydruire par un groupement acétate n'altère pas la réactivité (Entrée 5). Finalement, une conversion totale est atteinte avec l'emploi de *tert*-butoxyde de sodium comme source basique (Entrée 7). Par ailleurs, un rendement isolé de 66% a pu être obtenu pour le carbamate **56**. On constate également que la nature du contre-cation influence la réactivité, car une perte de 10% est constatée avec l'utilisation du *tert*-butoxyde de potassium (Entrée 6).

Tableau 29. Influence de l'ajout d'une base sur la réactivité

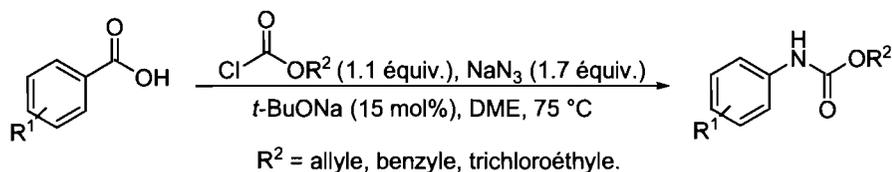
entrée	base (15 mol%)	conversion (%) ^a
1	K ₂ CO ₃	<5 ^b
2	Py	<5 ^b
3	DMAP	<5 ^b
4	NaH	90
5	NaOAc	90
6	<i>t</i> -BuOK	80
7	<i>t</i> -BuONa	>95 (66 %) ^c

^a Conversion par GC-MS. ^b NaN₃ (1.5 équiv.). ^c Rendement isolé

En définitive l'hypothèse postulée à la suite de la première étude a pu être vérifiée. L'ajout d'un précurseur basique semble favoriser l'étape d'addition de l'alcool sur l'isocyanate. Une quantité catalytique de dérivés alcoxyde ou encore d'hydrure, en présence d'un équivalent de l'alcool provenant de la dégradation du chloroformate permet d'atteindre des conversions totales en carbamate. Le *tert*-butoxyde de sodium s'est révélé être la meilleure espèce catalytique. Contrairement aux conditions développées avec le Boc₂O ou un équivalent d'alcoxyde est généré, dans ce cas ci seul du chlorure de sodium est libéré comme produit secondaire, ce qui permet d'introduire l'alcoxyde uniquement en quantité catalytique afin de limiter les réactions secondaires. Nous avons donc vérifié si cette modification du protocole apportait une meilleure tolérance fonctionnelle, comparativement aux conditions précédentes. Trois dérivés chloroformates ont été engagés dans ces nouvelles conditions réactionnelles en présence de dérivés de l'acide benzoïque : les chloroformates d'allyle, de benzyle mais également de trichloroéthyle. L'addition nucléophile des alcools présents sur ces réactifs, conduit respectivement à la formation de *N*-Alloc, *N*-Cbz, et *N*-Troc anilines.

Des acides carboxyliques diversement substitués ont donc été soumis aux nouvelles conditions réactionnelles (Tableau 30).

Tableau 30. Réaction de Curtius en un seul pot appliquée à des acides aromatiques diversement substitués



entrée	produit	GP	rendement (%) ^a
1		Alloc (57) Cbz (58) Troc (59)	57 64, ^b 54 ^b
2		Alloc (56) Cbz (60)	66 58
3		Alloc (61) Cbz (62)	77 55
4		Alloc (63) Cbz (64)	82 81

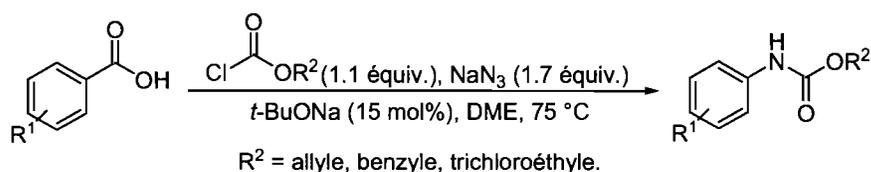
^a Rendement isolé. ^b T = 85 °C.

Quelque soit le réactif chloroformate employé, l'acide benzoïque conduit à des rendements moyens variant entre 54% et 64% (Entrée 1). On note cependant que le dérivé *N*-Troc **59** requiert une température plus élevée. La même tendance est observée avec la substitution des positions *mé*ta par un méthyle (Entrée 2). L'acide 2-naphtanoïque est également toléré, mais on observe un meilleur rendement pour la synthèse du dérivé Alloc **61**. On constate par ailleurs que d'excellents rendements de 80% sont obtenus pour la formation des carbamates **63** et **64** lorsque les groupements thiométhyle et chlore sont incorporés sur le cycle benzénique.

Ce dernier résultat suggère que la nature électronique des substituants influence la réactivité. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à examiner la relation entre la substitution des différentes positions du noyau aromatique et la réactivité. Les premiers substrats testés ont donc été des dérivés *ortho* ou *mé*ta halogénés de l'acide

benzoïque (Tableau 31). Force est de constater que la position *ortho* est nettement plus réactive.

Tableau 31. Influence des positions *ortho* et *méta* sur la réactivité



entrée	produit	GP	rendement (%) ^a
		X	
1		Alloc, Br (65)	83
		I (66)	72
		CHO (67)	29
		Cbz, Br (68)	91
		I (69)	93
		CHO (70)	30
		Troc, I (71)	71 ^b
		X	
2		Alloc, Br (71)	52
		Cl (73)	66
		Cbz, Br (74)	72
		Cl (75)	67

^a Rendement isolé. ^b T = 85 °C.

Quand des atomes de brome ou de iode sont placés à cette position, les rendements sont supérieurs à 80%, excepté pour les carbamates **66** et **71** (Entrée 1). Cependant, la substitution de cette position par un groupement formyle conduit à des rendements médiocres pour les carbamates **67** et **70** correspondants aux composés *N*-Alloc et *N*-Cbz. Dans le cas de la position *méta*, le meilleur rendement de 72% est obtenu pour le dérivé bromure **74** protégé par un groupement Cbz (Entrée 2).

Une position très connue pour être sensible aux effets électroniques est sans conteste la position *para*. Nous avons étudié deux catégories de substituants à cette position : les groupements électrodonneurs (ED) et électroattracteurs (EA) (Tableau 32). Comme attendu, ce sont les groupements de type attracteurs d'électrons qui donnent les meilleurs résultats (Entrée 1). Deux substituants ont été étudiés, le groupement nitro et le groupement acétyle. Indépendamment de la nature du chloroformate utilisé, les composés **76** et **78** issus de l'acide 4-nitrobenzoïque sont obtenus avec les meilleurs

rendements (Entrée 1). C'est uniquement dans le cadre de la synthèse de l'analogue *N*-Troc **80** que le rendement diminue (Entrée 1). En ce qui concerne les substituants électrodonneurs, ce sont les dérivés 4-*tert*-butyl et 4-méthoxy de l'acide benzoïque qui ont été utilisés. Si dans le cas des carbamates *N*-Cbz **83** et **84** aucune différence de réactivité n'a été observée, on obtient un meilleur rendement avec le dérivé *tert*-butyle lorsque le chloroformate d'allyle a été employée (Entrée 2).

Tableau 32. Influence de la position *para* sur la réactivité

$R^2 = \text{allyle, benzyle, trichloroéthyle.}$

entrée	produit	GP	rendement (%) ^a
		EA	
1		Alloc, NO ₂ (76)	78
		Ac (77)	66
		Cbz, NO ₂ (78)	84
		Troc, Ac (79)	80
			41 ^b
		ED	
2		Alloc, OMe (81)	45
		<i>t</i> -Bu (82)	56
		Cbz, OMe (83)	62
		<i>t</i> -Bu (84)	62
		Troc, OMe (85)	48 ^b

^a Rendement isolé. ^b T = 85 °C.

Finalement, pour clore cette étude, nous nous sommes intéressés à la réactivité d'acides carboxyliques insaturés mais non benzéniques (Tableau 33). Ainsi, l'acide 2-benzofurane carboxylique a été soumis à ces conditions réactionnelles et a fourni les dérivés *N*-Alloc **86** et *N*-Cbz **87** avec des rendements respectifs de 69% et 80% (Entrée 1). Néanmoins, dans le cadre de substrats vinyliques comme l'acide *trans*-cinnamique les rendements chutent et n'excèdent pas 50% (Entrée 2). La famille des hétérocycles aromatiques n'est pas compatible avec les conditions réactionnelles, puisque aucune trace de carbamate n'est recueillie pour l'acide 2-pyridine carboxylique

(Entrée 3). Le problème ici réside probablement dans la formation de l'azoture d'acyle où la nature électronique du substrat de départ nuit à la stabilité des intermédiaires.

Tableau 33. Réactivité d'acides carboxyliques insaturés

$R^2 = \text{allyle, benzyle.}$

entrée	produit	GP	rendement (%) ^a
1		Alloc (86) Cbz (87)	69 80
2		Alloc (88) Cbz (89)	52 51
3		Alloc (90) Cbz (91)	- -

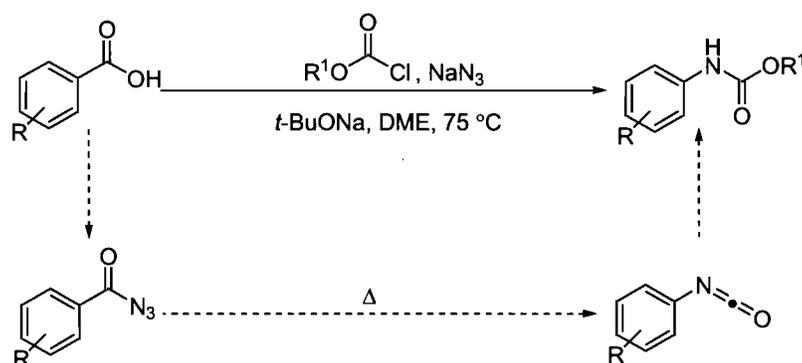
^a Rendement isolé.

En définitive, on constate que ces nouvelles conditions réactionnelles sont intéressantes pour la synthèse de divers carbamates aromatiques. En effet, le recours aux dérivés chloroformates en tant qu'agents d'activation étend la méthodologie à plusieurs classes d'anilines protégées tels les dérivés Alloc, Cbz, ou encore Troc. Les conditions réactionnelles douces engendrent une grande tolérance fonctionnelle de la méthodologie. Le résidu réactionnel du processus est le chlorure de sodium, qui est compatible avec une large variété de fonctionnalités, notamment les groupements nitro, acétyle, méthoxy, *tert*-butyle ou encore les halogénures. L'étude systématique entre la position sur le noyau aromatique et les rendements obtenus révèle que cette réaction est sous influence électronique. Les meilleurs rendements sont obtenus généralement avec les dérivés *ortho* substitués et *para*-substitués par un groupement électroattracteur. Le rôle catalytique de la base semble s'inscrire dans l'accélération de l'étape d'addition de l'alcool sur l'intermédiaire isocyanate. Cependant, la structure différente des substrats impliqués comparativement aux acides aliphatiques nous invite à nous interroger de manière plus approfondie sur le mécanisme d'action de la réaction.

5.5. Étude mécanistique sur la réaction de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates comme agent d'activation

Même si les substrats de départ et les conditions réactionnelles sont différents, cette nouvelle réaction procède selon les mêmes étapes que la réaction de Curtius en un seul pot développée pour les acides aliphatiques. Ainsi la séquence réactionnelle peut être divisée en trois parties distinctes : la formation de l'azoture de benzoyle, son réarrangement en isocyanate, puis finalement la formation de carbamate attendu par addition de l'alcool sur l'isocyanate (Schéma 73).

Schéma 73. Représentation simplifiée de la réaction



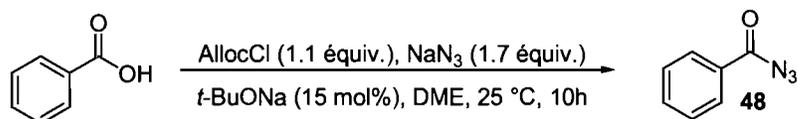
Nous avons donc débuté notre étude mécanistique par l'étape de formation de l'azoture de benzoyle.

5.5.1 Formation de l'azoture de benzoyle

Les premières observations en début d'optimisation réactionnelle nous avaient poussé à introduire un précurseur basique pour promouvoir l'étape d'addition de l'alcool sur l'isocyanate. Néanmoins, il est primordial d'évaluer si ce réactif n'intervient pas prématurément dans la séquence réactionnelle. Nous avons donc examiné l'influence de l'alcoxyde sur la formation de l'azoture d'acyle. Ainsi la formation de l'azoture de benzoyle **48** dans les conditions standards en présence de chloroformate d'allyle, et d'azoture de sodium dans le DME mais à 25 °C, a été sujette à deux expériences témoins (Tableau 34). En effet, l'une des réactions a été réalisée en absence de *tert*-butoxyde de potassium (Entrée 2). On constate qu'aucune différence de réactivité ne peut être

observée pour ces deux réactions, étant donné qu'une conversion totale est obtenue dans les deux cas.

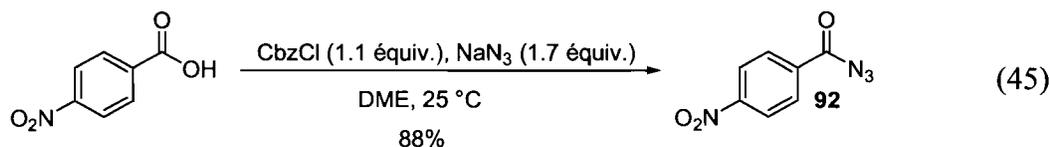
Tableau 34. Influence du *t*-BuONa sur la formation de l'azoture d'acyle



entrée	<i>t</i> -BuONa	conversion (%) ^a
1	<i>oui</i>	98
2	<i>non</i>	95

^a Conversion par GC-MS.

Par ailleurs, le traitement de l'acide 4-nitrobenzoïque avec une solution de chloroformate de benzyle, avec de l'azoture de sodium dans le DME à 25 °C, conduit à la formation de l'azoture d'acyle **92** correspondant avec un excellent rendement de 88% (Équation 45).

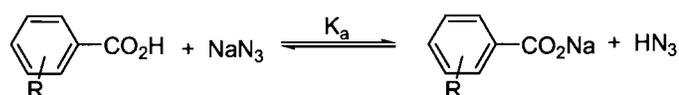


Après ces expériences, il apparaît évident que le *tert*-butoxyde de sodium n'est pas impliqué dans la formation de l'azoture d'acyle. Il faut se tourner vers l'azoture de sodium pour trouver l'espèce basique du système. Si on examine les valeurs de pKa des dérivés benzoïques et de l'acide hydrazoïque (pKa = 4.72), on constate que c'est entre ces deux composés que se produit la réaction acido-basique (Tableau 35),¹³⁶ et l'équilibre de cette réaction dépend de l'acidité du dérivé benzoïque. En effet, la présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sur le noyau aromatique est connue pour influencer la constante d'équilibre K_a des réactions acide-

¹³⁶ Brown, H.C. et al., in Braude, E.A. and F.C. Nachod *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York, 1955.

base. Comparativement à la référence fixée par l'acide benzoïque, les groupements attracteurs comme les halogénures en position *ortho* (Entrées 2 à 4) ou le groupement nitro en position *para* (Entrée 5), stabilisent l'anion carboxylate et donc abaissent la valeur du pKa de l'acide correspondant. Les acides comportant de telles substitutions constituent des acides plus forts et l'équilibre réactionnel est alors déplacé vers la droite. Le phénomène inverse se produit dans le cas de substituants électrodonneurs où leurs valeurs élevées en pKa ont pour conséquence de déplacer l'équilibre vers la gauche (Entrée 6), et de diminuer la concentration en anion carboxylate dans le milieu.

Tableau 35. Table des pKa pour la formation du carboxylate

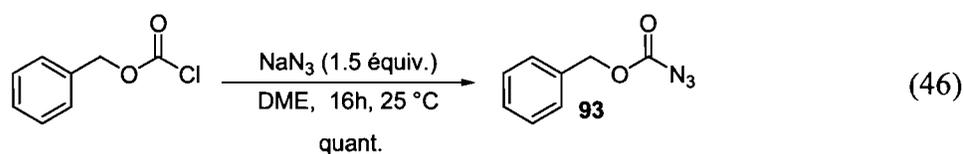


entrée	R	pKa		
		<i>ortho</i>	<i>mé</i> ta	<i>para</i>
1	H	4.20	-	-
2	I	2.85	3.86	-
3	Cl	2.94	3.83	3.99
4	Br	2.85	3.81	4.00
5	NO ₂	2.17	3.45	3.44
6	MeO	4.09	4.09	4.47
7	<i>t</i> -Bu	3.46	4.28	4.40

On constate que la nature électronique du substrat affecte la réactivité dès les premières étapes du processus, l'aptitude à générer l'anion carboxylate influence directement le déroulement de la réaction. Ainsi le rôle de base joué par l'azoture de sodium est une différence fondamentale comparativement aux dérivés aliphatiques, où une telle réactivité est difficilement envisageable. On réalise que contrairement aux acides aliphatiques, la base est déjà présente dans le milieu dès le début de la réaction, et ne résulte pas d'une réaction antérieure. En effet, dans le cas des acides aliphatiques, c'est l'addition de l'azoture de sodium sur le Boc₂O, en produisant donc le BocN₃ qui libère l'anion *tert*-butoxyde requis pour la déprotonation de l'acide carboxylique. On

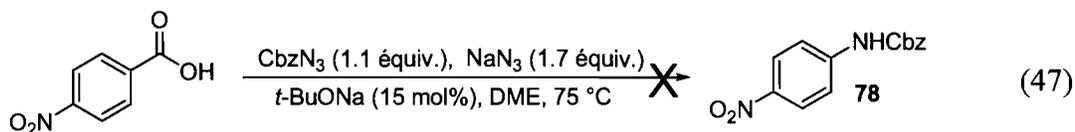
peut alors se questionner sur l'existence d'un intermédiaire de type azoture de formate lors du processus.

L'implication d'une telle espèce dans le cas des dérivés benzoïques est difficilement envisageable, et nous avons donc réalisé quelques expériences afin d'étayer cette hypothèse. Une méthode triviale afin de confirmer l'existence d'un intermédiaire réactionnel, est de si sa stabilité le permet, de l'engager initialement dans la réaction et d'observer l'influence de cette modification sur la réactivité. Il fallait donc tester l'azoture de formate de benzyle (CbzN_3) comme agent d'activation de l'acide carboxylique en lieu et place du chloroformate de benzyle. Il est important de mentionner que ce composé contrairement au BocN_3 ne présente pas de propriétés explosives à l'état pur aussi prononcées. Afin que le composé azoture soit manipulable sans explosion, le nombre d'atomes de carbone de la molécule en question ne doit pas excéder celui des atomes d'azotes, avec $(N_C + N_O) / N_N \geq 3$.¹³⁷ On constate alors que cette condition est respectée dans le cas du CbzN_3 mais pas pour le BocN_3 . La méthode de synthèse envisagée pour l'azoture de formate de benzyle **93**, est similaire à celle développée pour le BocN_3 . L'agent d'activation commercial correspondant, c'est-à-dire le dérivé chloroformate, est traité par une solution d'azoture de sodium, pour conduire à l'azoture désiré avec un rendement quantitatif (Équation 46).

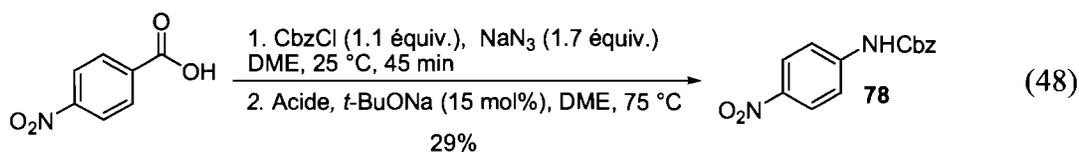


Toutefois lorsque nous avons remplacé le chloroformate de benzyle, par l'azoture **93**, pour la synthèse du carbamate **78** dans les conditions classiques, aucune trace de carbamate n'est observée (Équation 47). Aucune réaction n'a lieu, puisque seul l'acide et l'agent d'activation sont récupérés en fin de réaction.

¹³⁷ a) Smith, P. A. S. *Open-Chain Nitrogen Compounds*, vol. 2, Benjamin, New York, 1966, 211-256; b) Boyer, J. H.; Moriarty, R.; de Darwent, B.; Smith, P. A. S. *Chem. Eng. News*, 1964, 42, 6.

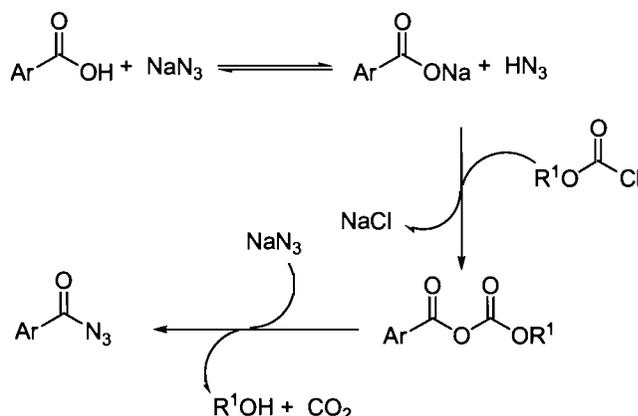


Après cette expérience où le précurseur azoture est introduit pur dans les conditions réactionnelles, nous sommes tournés vers une formation *in-situ* de ce composé car ces conditions de préparation sont compatibles avec la réaction en un seul pot. Dans un premier temps, l'azoture **93** est préparé selon le protocole mis en place précédemment, puis après 45 min de réaction, l'acide carboxylique et l'alcoxyde sont ajoutés puis la température augmentée à 75 °C (Équation 48). Dans ces conditions modifiées, le carbamate **78** a pu être isolé avec un rendement faible de 29%. Sachant que l'agent d'activation **93** s'est montré totalement inactif, ce rendement n'est probablement attribuable qu'aux traces de chloroformate de benzyle n'ayant pas été consommé lors de la première étape.



À la suite de ces deux expériences, il est indéniable qu'un intermédiaire de type azoture de formate n'est pas envisageable pour ces conditions développées pour les acides aromatiques. L'activation de l'acide carboxylique n'est imputable qu'à l'addition du carboxylate correspondant sur le réactif chloroformate. On peut donc proposer le mécanisme suivant pour expliquer la formation de l'azoture de benzoyle dans ces nouvelles conditions réactionnelles (Schéma 74).

Schéma 74. Mécanisme proposé pour la formation de l'azoture de benzoyle



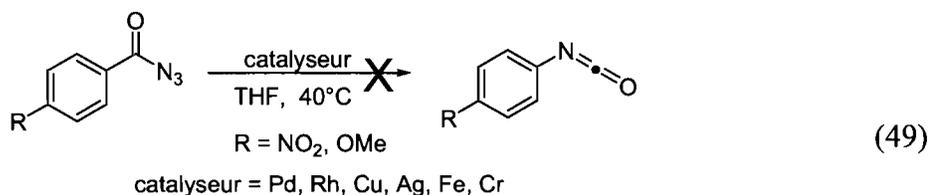
Après la réaction acide-base entre le couple dérivé benzoïque / NaN_3 , le carboxylate généré, réagit avec le dérivé chloroformate pour former l'anhydride mixte correspondant. La formation de cet intermédiaire libère du chlorure de sodium, qui est totalement inactif pour le reste du processus. Ensuite, l'anhydride mixte, espèce hautement électrophile, est piégée par addition de l'azoture de sodium et produit ainsi l'azoture requis pour la poursuite de la réaction. En accord avec l'impact des substituants sur la valeur des pK_a , et donc sur la concentration de l'anion carboxylate, on peut supposer que ces substituants influencent directement la formation de l'azoture d'acyle. Les groupements halogénures en position *ortho*, ou les groupements électroattracteurs en position *para*, accéléreraient la formation de l'azoture dans le processus. Cependant, aucune expérience n'a été réalisée pour supporter cette hypothèse.

Bien que les conditions réactionnelles, soient similaires entre les deux méthodologies (acides aliphatiques et acides aromatiques), l'étape de formation de l'azoture d'acyle se déroule selon des voies bien distinctes. Nous nous sommes par la suite intéressés à la réactivité de l'azoture de benzoyle en fonction des substituants pour le réarrangement thermique en isocyanate.

5.5.2 Réarrangement thermique de l'azoture de benzoyle

Lors de notre investigation pour le développement d'un réarrangement catalytique des azotures de benzoyle, nous n'avons pas uniquement étudié l'azoture de phényle, l'influence de substituants à la position *para* avait été également considérée

(Équation 49). Mais ce changement de substrat n'a apporté aucune amélioration sur la réactivité.



C'est donc la version thermique du réarrangement que nous avons étudiée. Pour cette étude nous nous sommes une fois de plus appuyés sur l'analyse Réact-IR. Les réarrangements des dérivés *para* substitués par un groupement nitro ou méthoxy ont aussi été analysés. Le spectre obtenu pour le dérivé de l'acide 4-nitrobenzoïque révèle une large prédominance pour l'isocyanate **94** (Schéma 75). Dans le cas du groupement électrodonneur, on observe le phénomène inverse, c'est l'azoture d'acyle **95** qui semble être l'espèce majoritaire en solution (Schéma 76).

Ces analyses par Réact-IR semblent indiquer un effet électronique des substituants sur le réarrangement. Néanmoins, aucune données expérimentales quantitatives n'ont pu être tirées de cette étude. Comme mentionné précédemment (§ 5.3.2), une analyse quantitative de cette réaction constitue un réel défi, il est donc difficile d'énoncer des hypothèses, et aucune conclusion ne peut être déduite de cette étude. Nous avons donc concentré nos efforts sur la dernière étape du processus, l'addition de l'alcool sur l'isocyanate.

Schéma 75. Réarrangement thermique d'un azoture de phényle comportant un substituant électroattracteur

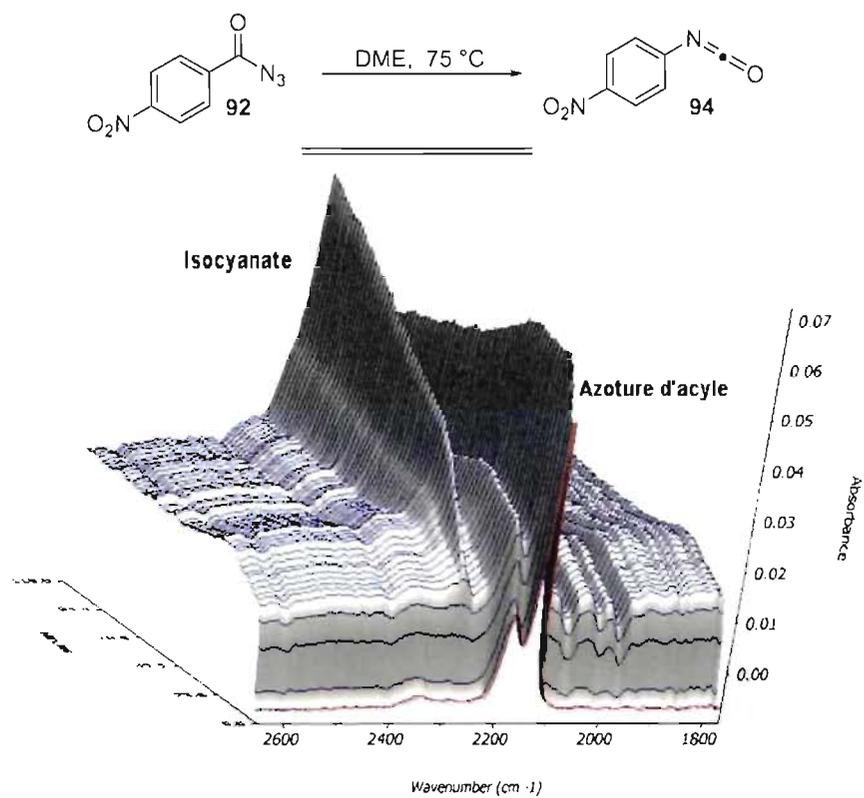
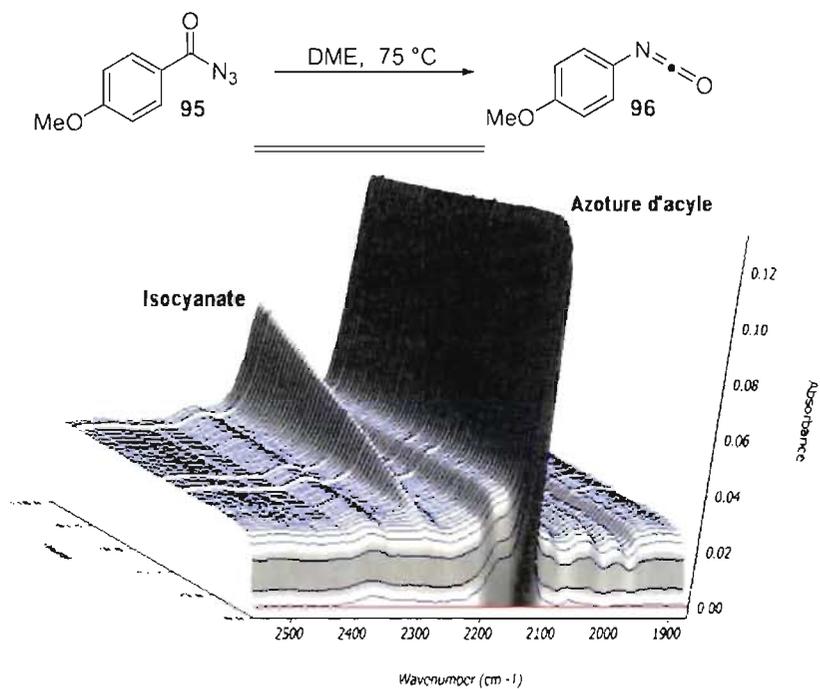
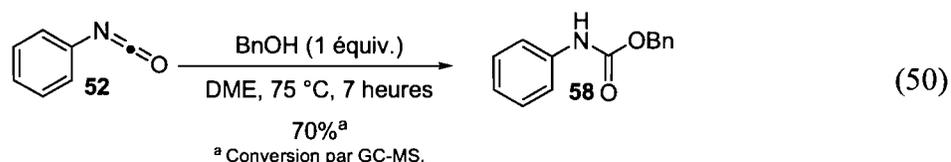


Schéma 76. Réarrangement thermique d'un azoture de phényle comportant un substituant électrodonneur

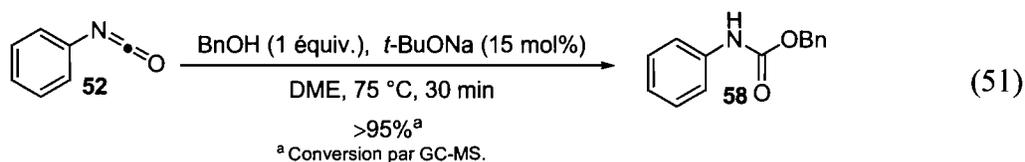


5.5.3 Addition de l'alcool sur l'isocyanate

Même si nous avons anticipé l'effet de l'ajout d'une base sur la réactivité au cours de l'optimisation de la réaction, aucune évidence mécanistique n'avait été apportée. Nous nous sommes donc attachés à mettre en évidence le rôle du *tert*-butoxyde de sodium dans la dernière étape de la séquence de Curtius. Dans un premier temps, nous avons réalisé des expériences témoin pour l'addition de l'alcool benzylique sur l'isocyanate de phényle. Ainsi, l'isocyanate **52** a d'abord été mis en présence d'un équivalent d'alcool benzylique, dans le DME, à 75 °C (Équation 50). Le carbamate **58** a été alors obtenue avec une conversion de 70% après 7 heures de réaction.

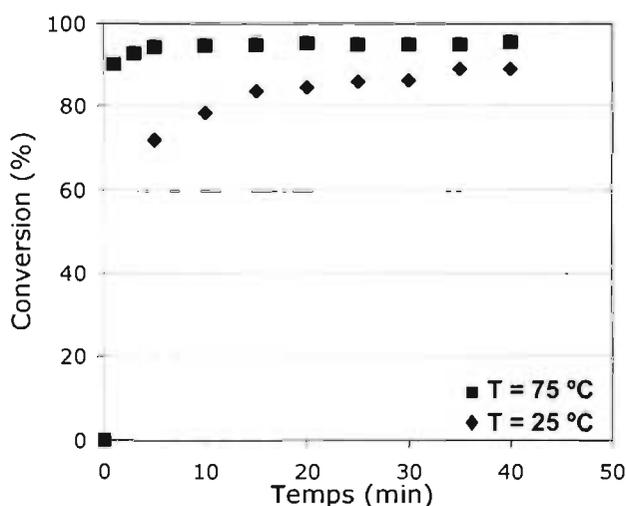
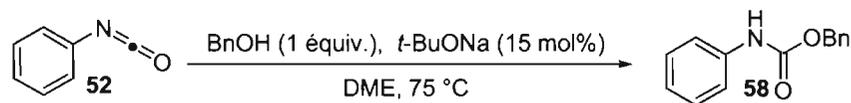


Avec l'ajout d'une quantité catalytique de *t*-BuONa, la conversion totale pour la formation de l'aniline protégée **58** est atteinte en seulement 30 minutes de réaction (Équation 51).

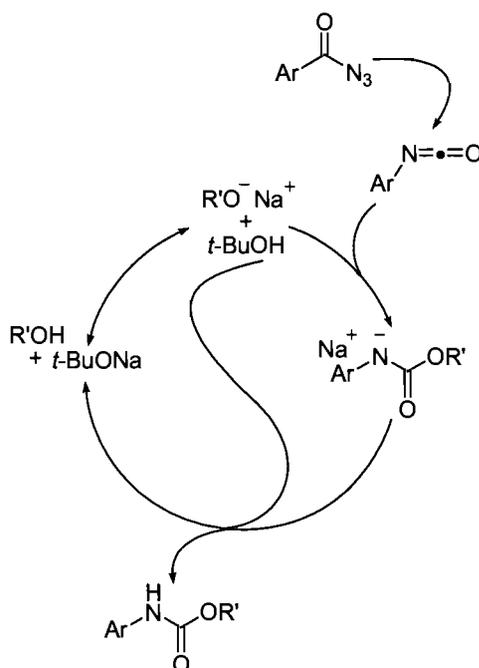


Il est donc évident que la base catalyse l'addition de l'alcool sur l'isocyanate. L'impact de l'anion sur la réactivité est impressionnant et peut également être illustré par un suivi réactionnel par analyse GC-MS qui dévoile que la cinétique de cette réaction est extrêmement rapide (Schéma 77). Après 5 minutes de réaction, la conversion totale est obtenue puis ne varie quasiment plus par la suite. On constate aussi que cette réaction peut avoir lieu également à 25 °C, mais la diminution de la température entraîne un ralentissement de la réaction : 90% de conversion sont atteints après 40 minutes de réaction. L'augmentation de la température accélère donc légèrement l'addition nucléophile.

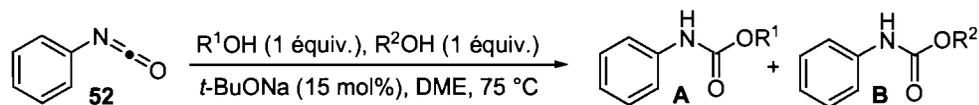
Schéma 77. Suivi réactionnel de l'addition de l'alcool benzylique sur l'isocyanate catalysée au *t*-BuONa.



En accord avec ces quelques expériences qui précisent donc le rôle de la base dans le processus, il est possible de postuler le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 78). Comme démontré précédemment, la formation de l'azoture de benzyle entraîne la libération d'un équivalent d'alcool. Par la suite, la décomposition thermique conduit à la formation de l'isocyanate. Comme on l'a constaté préalablement, l'alcool n'est pas suffisamment réactif et nucléophile pour s'additionner sur l'isocyanate. Néanmoins, en présence de *t*-BuONa on observe une réaction acido-basique qui génère la base conjuguée de l'alcool. Cette espèce plus nucléophile piège l'isocyanate du milieu réactionnel, formant ainsi le sel de sodium du carbamate. Une seconde réaction acide-base entre cet amidure et le *tert*-butanol résiduel, libère le carbamate, et régénère le catalyseur alcoxyde. Ce mécanisme tient compte de la fonction catalytique du *t*-BuONa, mais on ne peut écarter une réaction acide-base entre l'alcool et le sel du carbamate nouvellement formé, pour débiter le processus.

Schéma 78. Mécanisme proposé pour le rôle du *t*-BuONa

Le *t*-BuONa est employé en tant que catalyseur mais il est surprenant de voir qu'aucune addition de cet alcoxyde ne soit observée sur l'isocyanate. En effet, aucune formation de *N*-Boc carbamate n'a lieu au cours de la réaction. Afin de comprendre ce phénomène nous avons réalisé des expériences de compétition pour l'addition de différents alcools sur l'isocyanate. Le but de cette étude comparative est d'établir un classement concernant la réactivité des alcools impliqués dans la formation des carbamates. C'est pourquoi à une solution de l'isocyanate **52** en présence 15 mol% de *t*-BuONa dans le DME à 75 °C, a été ajouté un mélange équimolaire d'alcools (Tableau 36). Ainsi deux alcools différents présents dans un ratio de 1 : 1 rentrent en compétition pour le piégeage de l'isocyanate. L'analyse de la distribution en carbamates **A** et **B** respectifs indique, à proportion égale, l'alcool le plus réactif pour cette réaction. Un mélange d'alcools benzylique et allylique conduit à la formation majoritaire du *N*-Cbz carbamate avec 65% de conversion (Entrée 1). En présence du trichloroéthyléthanol, on observe deux fois plus de produit d'addition de l'alcool allylique sur l'isocyanate (Entrée 2). Par ailleurs aucune compétition n'a lieu entre le trichloroéthyléthanol et le *tert*-butanol étant donné que seul le *N*-Troc carbamate est recueilli en fin de réaction (Entrée 3).

Tableau 36. Expérience entre divers alcools pour l'addition sur l'isocyanate de phényle

entr\u00e9e	R'OH	R''OH	conversion (%) ^a	
			A	B
1	BnOH	AllylOH	65	20
2	AllylOH	Cl ₃ CCH ₂ OH	70	30
3	Cl ₃ CCH ₂ OH	<i>t</i> -BuOH	100	-

^a Conversion par GC-MS.

On peut donc \u00e9tablir le classement suivant \u00e0 propos de la r\u00e9activit\u00e9 des alcools pour l'addition nucl\u00e9ophile sur l'isocyanate : BnOH (pKa = 15.4) > AllylOH (pKa = 15.4) > Cl₃CCH₂OH (pKa = 12.2) > *t*-BuOH (pKa = 17).¹³⁸ L'alcool le plus r\u00e9actif est l'alcool benzylique. Il est difficile d'\u00e9noncer une explication pour l'ordre observ\u00e9, sachant que l'on peut aborder ces r\u00e9sultats autant d'un point de vue \u00e9lectronique que st\u00e9rique. N\u00e9anmoins, la r\u00e9activit\u00e9 ne semble pas proportionnelle \u00e0 la valeur des pKa des alcools. L'alcoxyde le plus fort est l'anion *tert*-butoxyde qui s'av\u00e8re \u00eatre le moins r\u00e9actif de tous. Cette derni\u00e8re observation laisse sous entendre que le facteur pr\u00e9dominant dans ce cas est le param\u00e8tre st\u00e9rique. Par la suite, afin de diff\u00e9rencier les alcools primaires de type RCH₂OH, on peut se tourner vers l'influence des effets \u00e9lectroniques. En raison de l'effet inductif attracteur du groupement Cl₃C- qui stabilise l'alcoxyde correspondant, le pKa de ce dernier est plus faible, ce qui explique son classement parmi cette cat\u00e9gorie d'alcools. Les alcools benzyliques et allyliques poss\u00e8dent la m\u00eame valeur de pKa, et \u00e0 priori devraient d\u00e9montrer la m\u00eame r\u00e9activit\u00e9. Or on observe un net avantage en faveur du groupement ph\u00e9nyle. On peut supposer que la possibilit\u00e9 de d\u00e9localiser la charge n\u00e9gative sur le carbone terminal dans le cas de l'alcool allylique, affecte sa r\u00e9activit\u00e9, contrairement au substituant ph\u00e9nyle o\u00f9 aucune d\u00e9localisation n'est envisageable (\u00c9quation 52).

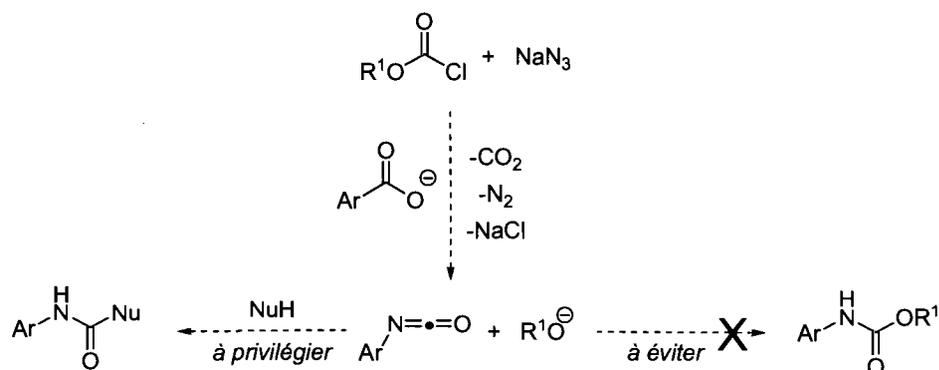
¹³⁸ Valeurs prises dans l'eau : Ballinger, P.; Long, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 795-798.



Cette interprétation reste néanmoins arbitraire mais des expériences plus approfondies devraient être établies afin d'étayer ces hypothèses.

On constate avec cette étude comparative que le *tert*-butanol, probablement en raison de son encombrement stérique important, est l'alcool le moins réactif. Ce résultat explique alors pourquoi aucune addition de *t*-BuONa n'est observée lors du processus. Par ailleurs, cette observation explique les faibles résultats obtenus lors du développement de la réaction pour la synthèse de *N*-Boc carbamates. Non seulement les conditions réactionnelles très basiques limitent la compatibilité fonctionnelle, mais étant donné la faible réactivité de l'alcool, le rendement devient fonction de l'électrophilie de l'isocyanate. Cette hypothèse pourrait expliquer la forte dépendance de ces conditions à la nature du substrat.

Cette étude très enrichissante apporte des informations supplémentaires importantes concernant l'addition de l'alcool sur l'isocyanate, et permet d'expliquer certains des résultats obtenus. On constate notamment que certains alcoxydes possèdent une meilleure aptitude intrinsèque à s'additionner sur l'isocyanate. Nous nous sommes demandés s'il ne serait pas possible de tirer avantage de cette caractéristique. En effet, par un choix de chloroformate approprié, on peut envisager la libération d'un alcool qui ne serait pas capable de s'additionner sur l'isocyanate, et permettre l'addition d'un nucléophile externe (Schéma 79). Le chloroformate choisi servirait dans ce cas-ci uniquement d'agent d'activation pour la formation de l'azoture d'acyle. L'alcool résiduel serait alors uniquement spectateur du milieu réactionnel, autorisant ainsi l'ajout d'un nucléophile qui piégerait alors l'isocyanate pour conduire au produit d'addition correspondant.

Schéma 79. Stratégie envisagée pour l'addition de nucléophiles externes

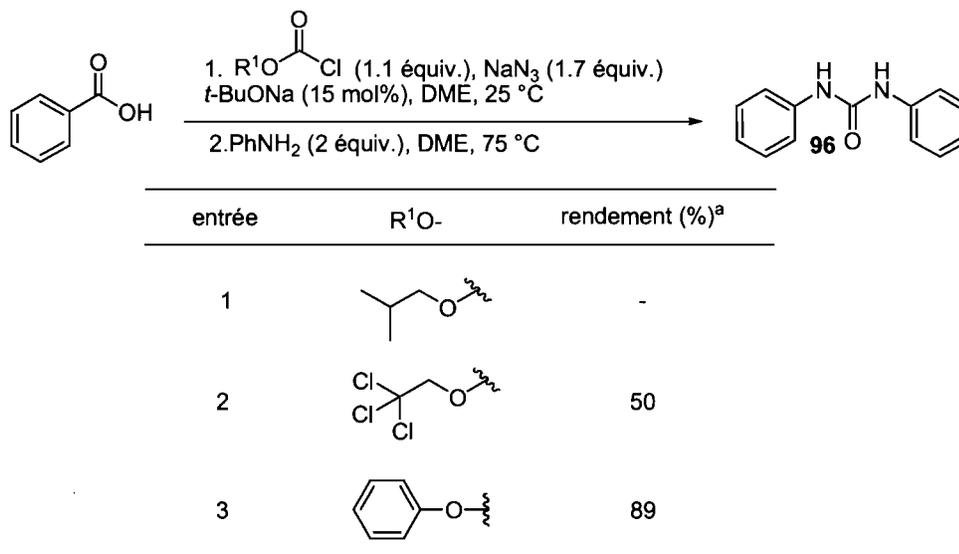
Divers nucléophiles sont envisageables avec cette stratégie, particulièrement les amines qui étendraient la méthodologie à la formation d'urées aromatiques.

5.6. Synthèse d'urées aromatiques par réaction de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates

Le succès d'une telle stratégie repose sur le choix adéquat du dérivé chloroformate. L'alcool porté par l'agent d'activation ne doit pas être nucléophile, afin de ne pas nuire à l'addition du nucléophile externe. À la vue de l'étude comparative, le choix trivial se porte sur le Boc_2O , qui libérerait du *tert*-butanol, l'alcool le moins réactif pour l'addition sur l'isocyanate. Cependant, ce choix ne semble pas approprié dans la mesure où dans certains substrats, on observe une addition efficace de l'alcool. De plus, les conditions réactionnelles basiques seraient une limite importante de la méthodologie. Nous avons donc dans un premier temps optimiser la source de dérivé chloroformate employée pour cette réaction. Le protocole mis en place pour cette optimisation est très simple. Il consiste à réaliser dans une première étape la formation de l'azoture de benzoyle dans les conditions standard à 25 °C, avec le réactif envisagé. Puis lors de la deuxième étape, le nouveau nucléophile est ajouté puis la température augmentée à 75 °C. Nous nous sommes appuyés sur cette procédure, pour notre optimisation de la réaction de formation de l'urée diphenyle **96** en présence de divers agents chloroformates à partir de l'acide benzoïque (Tableau 37). On remarque que le chloroformate d'isobutyle n'a pu fournir l'urée aromatique désirée (Entrée 1).

Cependant un bon rendement de 50% a pu être obtenu avec l'utilisation du chloroformate de trichloroéthyle (Entrée 2). Finalement, c'est le chloroformate de phényle qui donne les meilleurs résultats avec un excellent rendement de 89% pour l'urée **95** (Entrée 3)

Tableau 37. Optimisation du dérivé chloroformate pour la formation de l'urée **96**



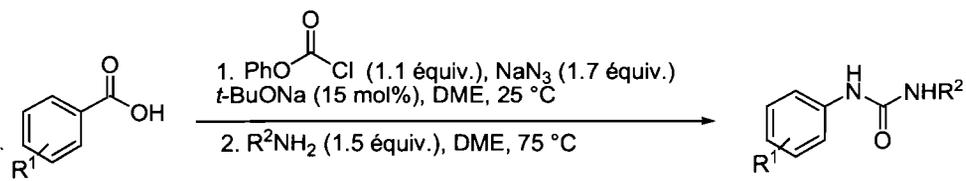
^a Rendement isolé.

Cette optimisation préliminaire démontre que non seulement le concept envisagé initialement est réalisable, mais des conditions très attrayantes ont pu être dégagées. L'utilisation du chloroformate de phényle permet effectivement de générer un alcoolate totalement inactif, qui ne perturbe pas l'addition de l'aniline sur l'isocyanate. Ce résultat est très encourageant et nous avons voulu déterminer si ces nouvelles conditions étaient compétitives pour la synthèse d'urées aromatiques.

Tout d'abord diverses urées aromatiques ont été synthétisées selon les nouvelles conditions (Tableau 38). Ainsi, en fixant l'aniline comme nucléophile, l'acide *para*-nitrobenzoïque ou l'acide *ortho*-iodobenzoïque ont conduit aux urées correspondantes avec des rendements respectifs de 74% et 59% pour les urées **97** et **98** correspondantes (Entrées 2 et 3). La mésidine est aussi tolérée, associée à l'acide benzoïque, elle donne accès à l'urée **99** avec un excellent rendement de 80% (Entrée 4). Lorsqu'un groupement

méthoxy est introduit en position *para* sur le motif de l'acide carboxylique, le rendement diminue, cependant 61% de l'urée **100** sont tout de même isolés (Entrée 5).

Tableau 38. Synthèse d'urées aromatiques par réaction de Curtius en présence de chloroformate de phényle



entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 96	89
2	 97	74
3	 98	59
4	 99	80
5	 100	61

^a Rendement isolé

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux amines aliphatiques en tant que précurseurs nucléophiles pour la méthodologie. Plusieurs catégories d'amines aliphatiques ont donc été engagées dans les conditions développées (Tableau 39). La réaction de Curtius appliquée à l'acide 3,5-diméthylbenzoïque suivie de l'addition de la (*R*)-benzylamine α -méthylée conduit à la formation de l'urée **101** avec un bon rendement de 63% (Entrée 1). Cependant, le remplacement de cette amine par un

analogue *C*-protégé de la phénylalanine entraîne une chute importante du rendement (Entrée 2). En utilisant l'acide *ortho*-iodobenzoïque l'urée **103** est obtenue avec 55% de rendement (Entrée 3). Le degré de substitution de l'amine n'influence pas la réactivité et l'addition de la phénylamine a lieu avec un rendement quasi-similaire de 51% (Entrée 4).

Tableau 39. Compatibilité des amines aliphatiques pour la réaction de Curtius en présence de chloroformate de phényle

entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 101	63
2	 102	29
3	 103	55
4	 104	51
5	 105	54
6	 106	41 ^b

^a Rendement isolé. ^b Essai avec TrocCl.

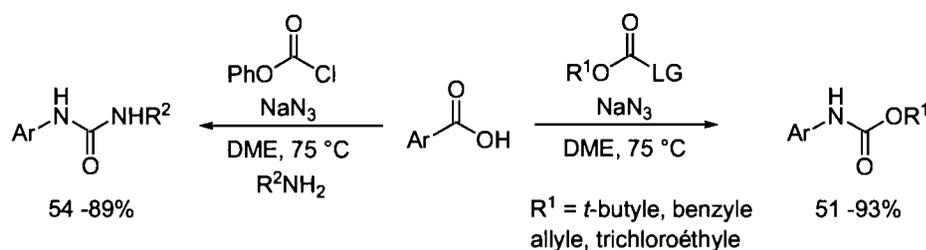
Il est également possible d'étendre la méthodologie aux urées *N*-hydroxylées. L'utilisation de l'hydroxylamine hydrochlorée en tant que nucléophile

donne accès à l'hydroxylurée **105** avec un rendement de 54% (Entrée 5). Par ailleurs, on peut noter que l'analogue pyridine de l'alcool benzylique est compatible avec ces conditions réactionnelles. En utilisant l'acide *para*-nitrobenzoïque en présence de chloroformate de trichloroéthyle, le carbamate correspondant **106** est synthétisé avec un rendement de 41% (Entrée 6).

Après le passage en revue de diverses catégories d'amines comme sources de nucléophiles externes pour la méthodologie on remarque que cette nouvelle méthodologie présente une grande compatibilité fonctionnelle. Généralement les anilines donnent de bons rendements pour la synthèse des urées correspondantes. Dans le cas des amines aliphatiques, on a pu observé cependant que les dérivés des acides aminés présentaient une faible réactivité. Il est important de signaler que la méthodologie constitue également une voie de préparation facile pour les urées *N*-hydroxylées.

En définitive l'utilisation des dérivés chloroformates nous a permis de mettre au point une méthodologie polyvalente pour la réaction de Curtius appliquée aux acides carboxyliques aromatiques. La disponibilité commerciale aisée de ces agents d'activation conduit à la synthèse d'une variété de carbamates très utiles en synthèse organique. En effet, les groupements protecteurs accessibles par cette méthodologie (Alloc, Cbz, Troc) possèdent des conditions de déprotection spécifiques (Schéma 80). Par ailleurs, une légère modification du protocole expérimental, donne accès aux urées aromatiques ainsi qu'aux urées *N*-hydroxylées. Le potentiel de cette réaction simple est étonnant.

Schéma 80. Étendue de la réaction de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates

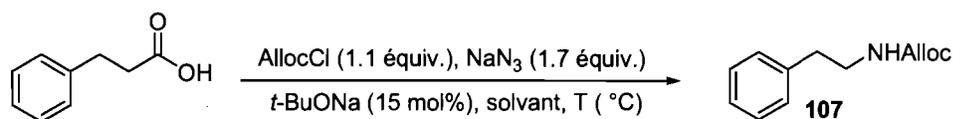


Comparativement à la réaction de Curtius catalytique développée pour la synthèse de carbamates *N*-Boc aliphatiques, cette nouvelle méthodologie s'applique à la synthèse d'une gamme de composés très variés. On peut alors se demander, si cette réaction est également applicable aux acides carboxyliques aliphatiques. Seuls les dérivés de l'acide benzoïque ont été envisagés, mais si les acides aliphatiques étaient également tolérés, cette réaction serait complémentaire à la première méthodologie développée.

5.7. Application de la réaction de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates aux acides carboxyliques aliphatiques

A priori, on pourrait présumer que les acides carboxyliques aliphatiques seraient compatibles avec les conditions de la réaction de Curtius basée sur l'utilisation des dérivés chloroformates. En effet, les chloroformates sont connus comme agent d'activation pour la formation d'azotures d'acyles aliphatiques. De plus, nous avons démontré que ces espèces sont très instables et qu'une température de 40 °C est suffisante pour causer leur décomposition. À une température de 75 °C, il est raisonnable de penser que le réarrangement de l'azoture en isocyanate aura lieu et que, par ailleurs, l'addition de l'alcool sur l'isocyanate sera accélérée thermiquement. Le substrat de cette nouvelle optimisation est l'acide hydrocinnamique, qui a été soumis aux conditions réactionnelles standards pour la synthèse du carbamate protégé *N*-Alloc correspondant (Tableau 40).

Tableau 40. Optimisation de la réaction de Curtius en présence de dérivés chloroformates appliquée à l'acide hydrocinnamique



entr\u00e9e	solvant	temp\u00e9rature ($^\circ\text{C}$)	conversion (%) ^a
1	DME	75	<15
2	DME	75	35 ^b
3	tolu\u00e8ne	110	35
4	tolu\u00e8ne	110	35 ^c

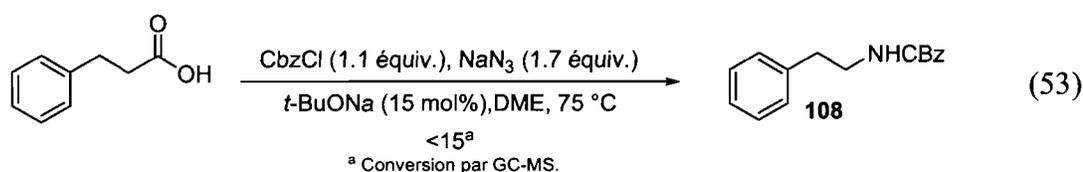
^a Conversion par GC-MS. ^b NaOAc (1.1 \u00e9quiv) employ\u00e9 coomme base. ^c La r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 25 $^\circ\text{C}$ pendant 16 heures puis la temp\u00e9rature augment\u00e9e \u00e0 75 $^\circ\text{C}$.

Malheureusement, les conditions classiques d\u00e9velopp\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment ne conduisent qu'\u00e0 une tr\u00e8s faible conversion de 15% pour la formation du carbamate **107** (Entr\u00e9e 1). L'ajout d'un \u00e9quivalent d'une base plus douce telle l'ac\u00e9tate de sodium n'apporte qu'une faible am\u00e9lioration sur la r\u00e9activit\u00e9, avec 35% de carbamate recueilli (Entr\u00e9e 2). L'utilisation d'un solvant \u00e0 haut point d'\u00e9bullition, afin d'augmenter la temp\u00e9rature r\u00e9actionnelle, aboutit \u00e9galement \u00e0 une conversion m\u00e9diocre de 35% (Entr\u00e9e 3).

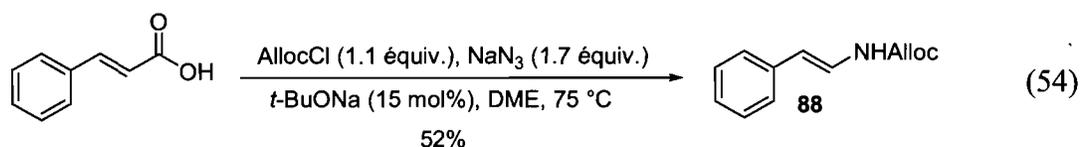
Pour les trois conditions pr\u00e9c\u00e9dentes, les autres compos\u00e9s identifi\u00e9s sont l'isocyanate et l'ester allylique correspondant, avec une proportion nettement majoritaire pour l'isocyanate. Afin de limiter la formation de l'ester, nous avons modifi\u00e9 le protocole. Dans un premier temps la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans les conditions de l'entr\u00e9e 3 \u00e0 25 $^\circ\text{C}$, puis apr\u00e8s 16 heures de r\u00e9action, la temp\u00e9rature est augment\u00e9e \u00e0 75 $^\circ\text{C}$ pour permettre le r\u00e9arrangement de l'azoture d'acyle et la formation du carbamate (Entr\u00e9e 4). Toutefois, cette nouvelle proc\u00e9dure n'a pas du tout influenc\u00e9 la r\u00e9activit\u00e9, et une nouvelle fois la conversion stagne \u00e0 35%.

Ces r\u00e9sultats sont tr\u00e8s d\u00e9cevants, la conversion pour le carbamate **107** n'exc\u00e8de pas 35% malgr\u00e9 les modifications de certains param\u00e8tres. La formation de produits secondaires n'explique pas cette perte de r\u00e9activit\u00e9. En effet, l'ester allylique, le seul compos\u00e9 non attendu dans le brut r\u00e9actionnel, est form\u00e9 avec 20% de conversion. Le produit majoritaire du m\u00e9lange r\u00e9actionnel est en r\u00e9alit\u00e9 l'isocyanate correspondant. Cette faible conversion du syst\u00e8me est donc imputable \u00e0 la faible r\u00e9activit\u00e9 de

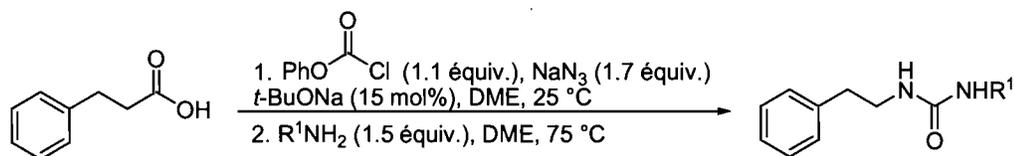
l'isocyanate vis-à-vis de l'addition nucléophile de l'alcool allylique. Effectivement, lorsque l'on se tourne vers le chloroformate de benzyle au lieu du dérivé allylique, la conversion pour le carbamate **108** reste faible et n'excède pas 15% (Équation 53).



Par ailleurs, la nature de l'isocyanate est réellement mise en question lorsque que l'on se tourne vers les résultats obtenus avec l'acide *trans*-cinnamique. Dans les mêmes conditions réactionnelles, le carbamate **88** a été synthétisé avec un rendement de 52% (Équation 55). Pourtant les deux acides carboxyliques possèdent le même squelette carboné et ne diffèrent que par l'état d'hybridation du carbone en position α .



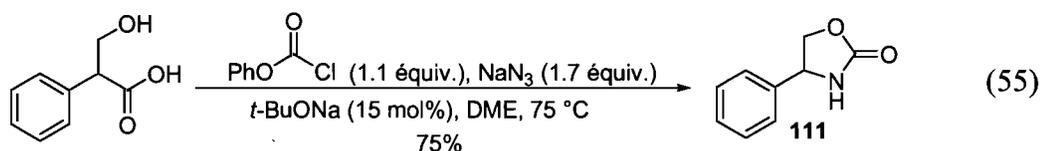
Ces observations nous ont donc inciter à envisager d'autres nucléophiles et plus particulièrement des amines pour le piégeage de l'isocyanate dans le milieu réactionnel. Nous avons soumis l'acide hydrocinnamique aux conditions développées pour la synthèse d'urées aromatiques (Tableau 41). L'addition d'amines aromatiques conduit à la formation d'urées avec de très bons rendements. La formation de l'azoture d'acyle issu de l'acide hydrocinnamique suivie de l'ajout de la mésidine à 75 °C, permet la synthèse de l'urée **109** avec 74% de rendement (Entrée 1). La famille des urées *N*-hydroxylées est également accessible avec ce substrat, mais nécessite l'ajout de d'imidazole, pour un rendement médiocre de 29% pour l'urée **110** (Entrée 3).

Tableau 41. Synthèse d'urées à partir de l'acide hydrocinnamique

entrée	produit	rendement (%) ^a
1	 109	74
2	 110	29 ^b

^a Rendement isolé. ^b Imidazole (2 équiv.) a été ajouté.

Force est de constater que ce changement de nucléophile a eu impact important sur la réactivité du système. En ayant recours à des dérivés aminés comme nucléophiles, les produits d'addition ont pu être isolés avec des rendements allant de 29% à 74%. Ces quelques exemples soulignent que le manque de réactivité observée lors de la synthèse de carbamates *N*-Alloc est réellement attribuable à l'électrophilie de l'isocyanate. Nous avons alors tentés de favoriser l'addition d'alcools en se plaçant dans des conditions d'addition intramoléculaire. Nous nous sommes appuyés sur les conditions développées pour les urées qui permettent l'addition d'un nucléophile externe, autre que l'alcool du chloroformate. En soumettant l'acide tropique à ces conditions réactionnelles, l'oxazolidinone **111** attendue a été isolée avec un bon rendement de 75% (Équation 55).



Cette optimisation préliminaire n'a pas permis d'étendre la méthodologie à la synthèse de carbamates aliphatiques. Les propriétés particulières des isocyanates correspondants, nécessitent l'utilisation de nucléophiles forts tels les amines. Les alcools sont tolérés uniquement dans le cadre d'une version intramoléculaire de la réaction.

Ainsi, la méthodologie de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation de dérivés chloroformates, a tout de même trouvé application pour la synthèse d'urées aliphatiques et d'oxazolidinones. En ce qui concerne le manque de réactivité des alcools en version intermoléculaire, on pourrait concevoir que l'ajout d'une espèce métallique améliorerait les conversions en carbamate. Des exemples de la littérature décrivent l'action de divers complexes de métaux de transition pour catalyser ce type de réaction. Tout comme en version intramoléculaire, le métal se charge de rapprocher spatialement les différentes espèces pour favoriser l'addition de l'alcool sur l'isocyanate (§ 4.2.2.1). Néanmoins, faute de temps, aucune étude d'optimisation afin de trouver un catalyseur compatible avec la réaction de Curtius en un seul pot n'a été entreprise.

5.8. Conclusion

On constate à la fin de ce chapitre, que les résultats obtenus lors de cette optimisation dépassent les attentes initiales. Il est vrai que cette étude n'a pas abouti au développement d'une réaction de Curtius catalytique pour la synthèse d'anilines *N*-Boc, mais la méthodologie finale débouche tout de même sur la synthèse d'anilines protégées très diversifiées, et elle donne accès également à d'autres familles de composés tout en conservant les mêmes conditions réactionnelles.¹³⁹ En effet, durant les efforts préliminaires, aucune espèce catalytique n'a pu être déterminée pour le réarrangement des azotures de benzoyle en isocyanate. Nous nous sommes donc tournés vers des conditions thermiques pour promouvoir ce réarrangement lors de la réaction de Curtius en un seul pot. Ainsi, une version thermique des conditions catalytiques développées pour les acides aliphatiques a été mise au point pour appliquer cette réaction aux acides aromatiques. Le choix de solvant s'est révélé crucial, et des anilines *N*-Boc protégées ont dans un premier temps pu être synthétisées avec de bons rendements. Cependant, ces conditions ne présentant pas une grande tolérance fonctionnelle, nous nous sommes tournés vers les dérivés chloroformates comme agent d'activation de l'acide carboxylique. Ces réactifs connus pour la formation d'azoture d'acyle, présentent l'avantage de générer du chlorure de sodium lors de cette première étape de la séquence; et par ailleurs de nombreux dérivés chloroformates sont commerciaux ce qui conduit à

¹³⁹ Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5717-5720.

une variété d'alcools pour l'addition sur l'isocyanate. Cette approche prometteuse, s'est révélée très efficace pour la synthèse d'une large gamme de carbamates protecteurs de la fonction aniline tels les groupements Alloc, Cbz, ou encore Troc. Une quantité catalytique de base est nécessaire pour la réactivité, mais cette nouvelle méthodologie qui procède avec de bons rendements, est compatible avec une large gamme de fonctionnalités. Par ailleurs, on a pu constater que la réaction était sensible à la nature électronique des substituants présents sur le noyau aromatique. En effet de façon générale les groupements électroattracteurs conduisent aux meilleurs résultats, contrairement aux groupements électrodonneurs. Notre étude mécanistique préliminaire a clairement mis en évidence le rôle de la base pour l'addition des alcools sur l'intermédiaire isocyanate, et laisse supposer que les effets électroniques interviennent sur l'étape de formation de l'isocyanate. De plus, il a été constaté que la nucléophilie de l'alcool était un paramètre important pour la réactivité. Nous avons donc tiré avantage de cette caractéristique pour la synthèse d'urées aromatiques. L'utilisation du chloroformate de phényle comme agent d'activation, permet l'ajout d'un nucléophile externe qui s'additionne en lieu et place de l'anion phénoxyde, qui est totalement inactif pour la réaction d'addition sur l'isocyanate. Ainsi, diverses amines aliphatiques ou aromatiques ont pu être utilisées pour cette nouvelle procédure. Les urées sont synthétisées avec de très bons rendements, et la réaction peut être élargie à la synthèse d'urées *N*-hydroxylées. Néanmoins, l'extension de cette méthodologie aux acides carboxyliques aliphatiques s'est révélée plus problématique. En effet, seule l'addition d'amines en tant que nucléophiles, est compatible avec cette catégorie de substrats. Les alcools ne sont réactifs que par une version intramoléculaire donnant accès ainsi aux oxazolidinones correspondantes.

Cette nouvelle méthodologie de réaction de Curtius en un seul pot basée sur l'utilisation de dérivés chloroformates est donc très versatile, et constitue un accès simple et efficace pour la synthèse d'une large famille de composés. Au regard de la littérature, on remarque que les anilines substituées sont également des précurseurs réputés pour la synthèse d'indoles. On pourrait alors se demander si la méthodologie ne serait pas applicable pour la synthèse de cette classe importante de composés, ce qui

renforcerait la portée de la méthodologie. Dans le prochain chapitre, nous discuterons du développement d'une telle stratégie qui même si elle est attrayante constitue un réel défi.

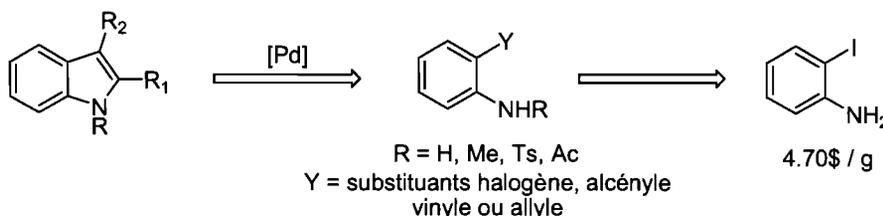
CHAPITRE 6

Développement de procédés en cascade pour la synthèse de dérivés d'indoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

6.1. Objectifs de recherche

Responsable de l'activité biologique dans une grande variété de produits naturels ou pharmaceutiques, le noyau indolique a toujours représenté une cible de choix pour les chimistes organiciens.¹⁴⁰ Depuis la première synthèse d'indoles rapportée par Fischer en 1883,¹⁴¹ de nombreuses méthodes de synthèse ont émergé. À partir des années 1990 une attention toute particulière a été portée sur les réactions catalysées par des complexes de palladium.¹⁴² Ces méthodologies catalytiques permettent la construction du squelette indole en une seule étape, le plus souvent à partir de dérivés anilines ou encore anilides *ortho*-substitués (Schéma 81). Cependant, la plupart de ces dérivés sont synthétisés à partir de la 2-iodoaniline qui est un réactif onéreux et instable, ce qui constitue un désavantage important à l'utilisation de ces méthodologies.

Schéma 81. Synthèse d'indoles par réactions catalysées au palladium



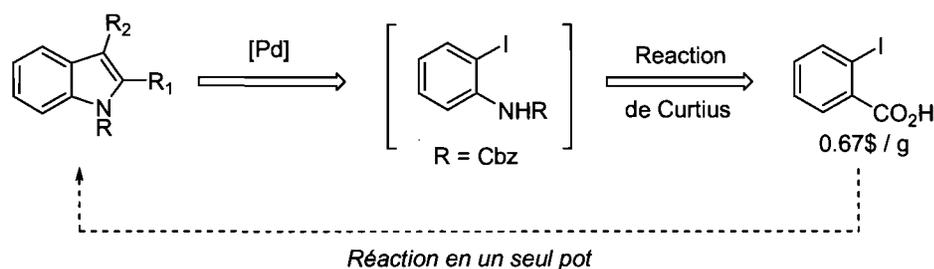
¹⁴⁰ Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press: London, 1996. Pour des revues récentes sur les produits naturels comprenant un noyau indolique voir : (a) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 216-242. (b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278-311. (c) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73-103. Pour une revue générale sur la synthèse d'indoles voir : (d) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2000**, *7*, 1045-1075.

¹⁴¹ (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2241-2245. (b) Fischer, E.; Hess, O. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 559-568. (c) Robinson, B. *The Fischer Indole Synthesis*; John Wiley and Sons: Chichester, 1982.

¹⁴² Pour des revues sur la synthèse d'indoles par catalyse au palladium voir : (a) Hegedus, L. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1113-1226. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285-2309. (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920. (d) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.

Inspiré de nos résultats précédents sur la synthèse d'anilides par réarrangement de Curtius (§ 5.4.2),¹⁴³ nous avons supposé qu'il serait possible de développer un procédé qui donnerait accès en un seul pot aux noyaux indoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque. Par le biais d'une séquence de réactions en cascade en un seul pot, la réaction de Curtius fournirait le précurseur dérivé de la 2-iodoaniline, qui serait directement engagé dans une réaction d'hétéroannulation catalysée par le palladium (Schéma 82). Étant donné le coût de l'acide 2-iodobenzoïque, une telle réaction constituerait une approche pratique et économique pour la synthèse d'indoles par réactions catalysées au palladium.

Schéma 82. Synthèse d'indoles par séquence tandem en un seul pot



Dans les prochains paragraphes, nous présenterons tout d'abord la famille des indoles à travers quelques applications biologiques ainsi que les méthodes classiques de synthèse. Par la suite, nous aborderons plus en détails les méthodes de préparation du noyau indolique par catalyse au palladium. Cette introduction bibliographique sera suivie de nos résultats pour le développement d'une méthodologie de synthèse d'indoles à partir de dérivés de l'acide benzoïque. Nous exposerons alors les stratégies envisagées accompagnées du travail d'optimisation effectué.

6.2. Applications et méthodes de préparation des indoles

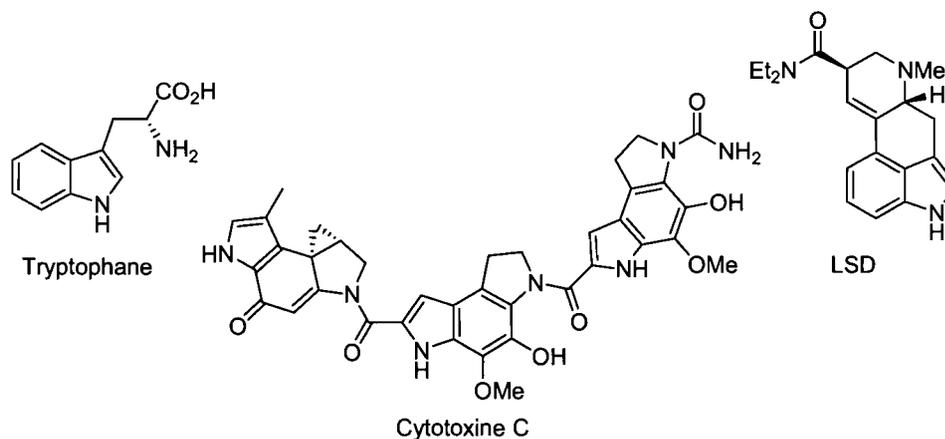
6.2.1 Importance relative en chimie médicinale

Il suffit juste de consulter l'index Merck pour mesurer l'importance des indoles en chimie organique. Cette famille est certainement la plus étudiée dans la

¹⁴³ Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5717-5720.

gamme des composés hétérocycliques ou carbocycliques. Malgré de nombreuses méthodes classiques de synthèse déjà existantes, au fil des années de nouvelles approches n'ont cessé d'émerger, remettant à chaque fois en cause la disponibilité du produit de départ, les rendements, ou encore la diversité des produits obtenus. Cet intérêt était néanmoins justifié, car si en 1972 plus de 500 dérivés alcaloïdes contenant un système indole étaient rapportés, huit ans plus tard, 1200 alcaloïdes de ce type étaient recensés faisant de l'indole l'hétérocycle le plus présent dans la nature. De nombreux composés se sont évidemment ajoutés à la liste depuis, et le noyau indolique s'est souvent trouvé responsable de l'activité biologique de divers produits d'origine naturelle ou synthétique. Parmi ceux-ci, citons quelques composés connus tels le tryptophane, la sérotonine, le LSD ou encore la cytotoxine C (Figure 5).

Figure 5. Exemples d'indoles possédant des propriétés biologiques



Le tryptophane fait partie des acides aminés non naturels essentiels que notre organisme ne peut synthétiser, et ne peut être acquis que par voie alimentaire. Dans le corps humain, cette molécule représente 1% des acides aminés présents dans les protéines (le plus rare des 20 acides aminés). Connue comme étant l'activateur de l'hormone du sommeil (la mélatonine), il est de plus essentiel pour la synthèse de la sérotonine qui est en fait son analogue décarboxylé.

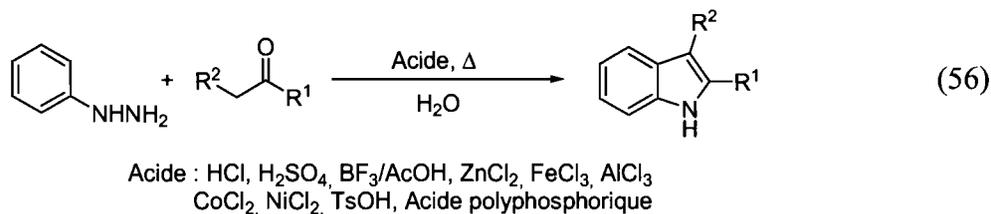
Dans un tout autre domaine, le LSD ou le dérivé diéthyleamide de l'acide lysergique, est une drogue illégale, définie comme psychotrope de la classe des perturbateurs ou psychodysléptiques possédant des propriétés hallucinogènes.

Originellement, cette molécule provient d'un champignon à grain parasite, l'ergot, qui se développe principalement dans le seigle. Par ailleurs, à titre d'usage médical, il peut être utilisé pour le traitement des dépressions et des alcooliques. La cytotoxine C ou encore CC-1065, est quant à elle un antibiotique antitumoral puissant qui possède un squelette original composé de trois noyaux indoliques.

Ces exemples illustrent parfaitement le large champ d'application de ce motif hétérocyclique, justifiant ainsi l'intérêt porté à leur synthèse par les chimistes organiciens.

6.2.2 Synthèse des indoles selon la méthode de Fischer

Le nom indole est en fait l'acronyme d'*indigo* et d'*oléum* utilisé pour son isolement. Pas surprenant que la première synthèse de cet hétérocycle ait été rapportée par Aldof Baeyer en 1866, lors de ses études sur l'indigo.¹⁴⁴ Il a découvert en effet que celui-ci pouvait être réduit en indole sous l'action de zinc métallique en poudre. Cette méthode de synthèse restait néanmoins très limitée, et une avancée majeure dans la synthèse d'indoles fonctionnalisés n'est apparue que 20 ans plus tard, lorsque Fischer reporta la synthèse d'indoles à partir d'hydrazines aromatiques (Équation 56).²

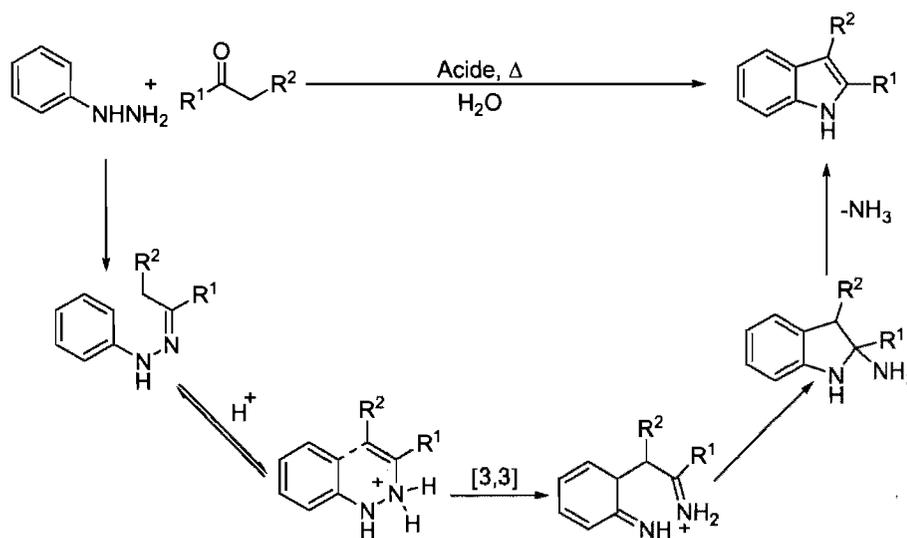


Le protocole consiste à porter à reflux une solution de cétone ou d'aldéhyde avec une hydrazine aromatique en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique ou encore l'acide *para*-toluène sulfonique. Il est important de noter que l'acide peut être introduite de façon catalytique et que l'intermédiaire hydrazone n'est pas isolé. De façon générale, la méthode de synthèse des indoles proposée par Fischer est compatible avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Les limites de la méthode apparaissent lors de l'utilisation de cétones disymétriques qui conduisent à des

¹⁴⁴ Bayer, A. *Justus Lieb. Ann. Chem.* **1886**, 140, 295.

régiosélectivités médiocres. Celles-ci peuvent être augmentées, mais nécessitent une optimisation pour le choix de l'acide, du solvant et de la température. Le mécanisme de cyclisation a fait l'objet d'intenses recherches et c'est le mécanisme proposé par Carlin et Fischer qui a fait l'unanimité.¹⁴⁵ Celui-ci est basé sur un réarrangement sigmatropique [3,3] de l'hydrazone vinylique, tautomère de l'hydrazone générée par réaction de l'hydrazine avec le dérivé carbonyle (Schéma 83). Cet équilibre est équivalent aux équilibres tautomériques cétone-énol ou encore imine-énamine, mais aucune évidence physique n'a pu être démontrée. Par la suite, la cyclisation et un retour à l'aromaticité avec départ d'une molécule d'ammoniac conduisent à l'indole désiré.

Schéma 83. Mécanisme de la réaction de Fischer



Quelques modifications ont été apportées à cette réaction, et les plus reconnues sont sans conteste celles de Japp-Klingemann et de Buchwald.

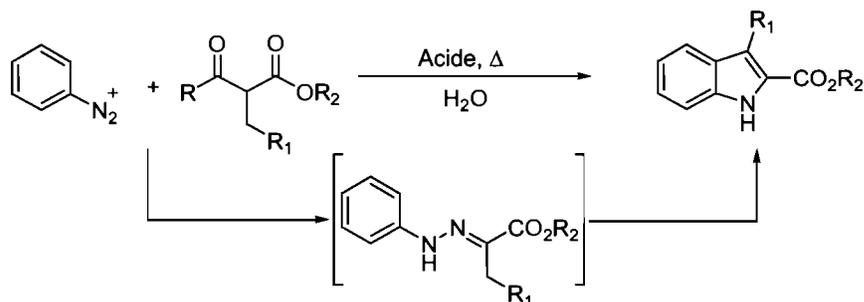
La réaction de Japp-Klingemann a élargi le champ d'application de l'approche de Fischer. Cette réaction est généralement utilisée avec des énolates dérivés de β -cétoesters, et s'appuie sur l'utilisation de sels de diazonium (Schéma 84).¹⁴⁶ La

¹⁴⁵ (a) Robinson, G. M.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 827. (b) Carlin, R. B.; Fisher, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3421-3424.

¹⁴⁶ (a) Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ann.* **1888**, 247, 190-225. (b) Phillips, R. R. *Org. React.* **1959**, 10, 143-178.

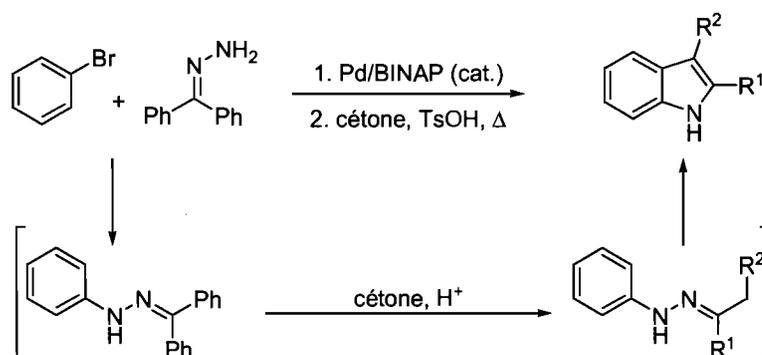
procédure de Japp-Klingemann permet de générer *in-situ* plusieurs hydrazones aromatiques qui ne sont pas synthétisables directement à partir de la cétone correspondante notamment pour des problèmes de stabilité.

Schéma 84. Réaction de Japp-Klingemann



La versatilité de la réaction a encore été améliorée lorsque Buchwald proposa la synthèse d'indoles basée sur l'utilisation des *N*-aryles hydrazones dérivées de la benzophénone (Schéma 85). Celles-ci sont générées par une réaction catalysée au palladium à partir de bromures aromatiques et de la 1-(diphénylméthylène)hydrazine, disponible commercialement et peu coûteuse.¹⁴⁷

Schéma 85. Réaction de Buchwald



Les hydrazones dérivées de la benzophénone sont des espèces non-énolisables, stables et cristallines qui sont incapables de réaliser la réaction d'indolisation de type

¹⁴⁷ (a) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621-6622. (b) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251-10263.

Fischer. Néanmoins en présence d'un acide fort et d'une cétone, la formation de nouvelles hydrazones, cette fois ci énolisables, permet de réaliser ainsi la réaction de Fischer pour produire les indoles correspondants. De façon générale, l'acide *para*-toluène sulfonique se révèle être le meilleur catalyseur, et un léger excès de cétone (1.5 équiv.) semble suffisant pour cette transformation. La réaction de couplage produisant les hydrazones aromatiques nécessite la présence d'un ligand sur le palladium. Initialement, le BINAP montrait la meilleure activité, mais pas des études ont par la suite révélé que le meilleur ligand pour cette transformation est sans conteste le Xantphos.¹⁴⁸ Cette méthodologie est reconnue comme étant très générale et applicable à une large variété de bromures aromatiques et de cétones, conduisant aux indoles correspondants avec de bons à d'excellents rendements.

Il existe de nombreuses autres méthodes classiques pour la synthèse d'indoles, telles que la synthèse de Gassman à partir d'anilines *N*-halogénées, la cyclisation de Madelung des *ortho*-toluidines *N*-acylées, la méthode de Bischer, ou encore la synthèse de Batcho-Leimgruber à partir d'*ortho*-nitro toluènes et de dérivés de la diméthylformamide.^{123d} Ces dernières réactions constituent des outils synthétiques intéressants, mais une approche moderne consiste en l'utilisation de palladium pour réaliser la synthèse d'indoles. Nous allons directement passer au sujet qui nous intéresse dans ce chapitre, à savoir la synthèse d'indoles par des réactions catalysées au palladium, et plus particulièrement celles faisant intervenir des dérivés *ortho*-iodoanilines.

6.2.3 Synthèse d'indoles par catalyse au palladium

À ce jour, la place importante prise par la catalyse par des complexes de palladium aussi bien en synthèse organique que dans des processus industriels n'est plus à démontrer. Le palladium est le métal de choix dans de nombreuses réaction de formations de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.¹⁴⁹ Aucun domaine de la chimie organique n'échappe à la règle, et la chimie hétérocyclique ne fait pas

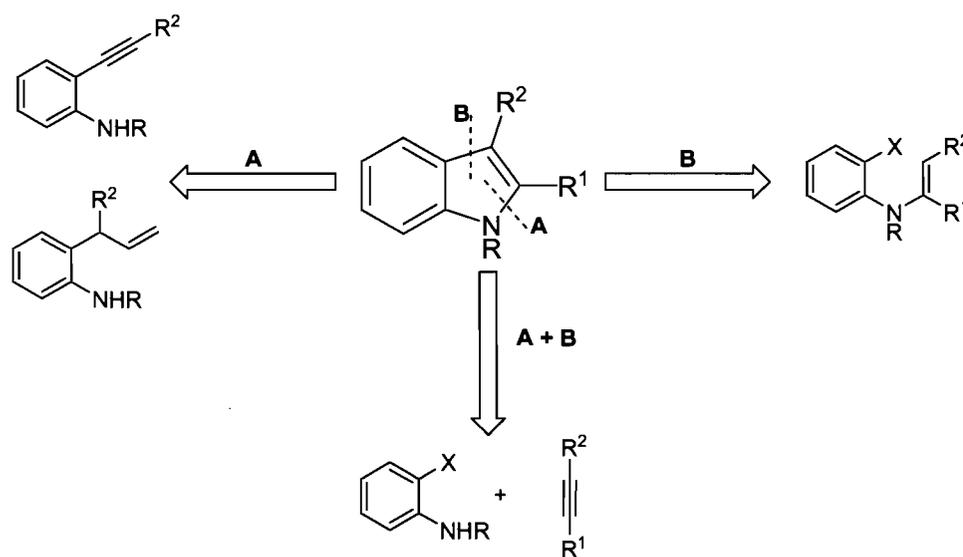
¹⁴⁸ Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.

¹⁴⁹ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts – New Perspectives for the 21st Century*; John Wiley & Sons: New York, 2004.

exception.¹⁵⁰ La catalyse au palladium ainsi qu'avec les métaux de transition en général est dépendante de divers facteurs incluant les ligands, les bases, les solvants ou encore la température. La combinaison de tous ces facteurs conduit à de multiples conditions réactionnelles qui rendent cette chimie inépuisable et riche. Ainsi, le développement intense de méthodologies a contribué à élargir le champ des fonctionnalités ou groupements fonctionnels compatibles avec ce type de réaction.

Plusieurs coupures rétrosynthétiques peuvent être envisagées pour la construction du noyau indolique, et celles qui seront discutées dans ce chapitre sont illustrées dans le Schéma 86.

Schéma 86. Coupures rétrosynthétiques pour la construction du noyau indole



La stratégie commune à ces disconnections est basée sur la construction du noyau pyrrole à partir de précurseurs contenant à la fois une fonction nucléophile azotée, une triple ou encore une double liaison. En terme de liaisons pouvant être créées lors du processus, l'approche impliquant une triple liaison est reconnue comme étant plus la versatile. La fonction azotée et la triple ou double liaison peuvent faire partie du même noyau aromatique (coupure A) ou encore appartenir à deux composés différents (coupure A+B). Dans le cas de la double liaison, une variante consiste à faire porter le

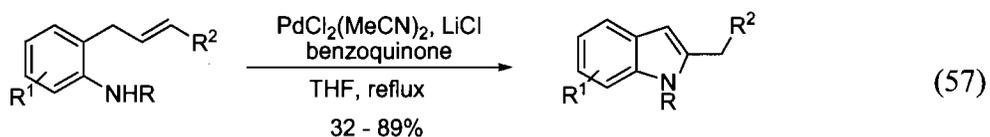
¹⁵⁰ Li, J. J. ; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry* ; Pergamon : New York, 2000.

motif de la double liaison par l'azote lui-même à via la formation d'une énamine (coupure B).

Étant donné que le motif pyrrole est formé en une étape de cyclisation, ces différentes approches reposant sur l'utilisation des anilides *ortho*-substituées sont très populaires et ont fait l'objet de beaucoup d'études.

6.2.3.1 Coupure rétrosynthétique A

Les dérivés anilides *ortho*-allylés sont sans conteste les précurseurs pour la synthèse d'indoles par catalyse au palladium. En 1976, après avoir décrit la synthèse d'amines tertiaires par amination d'oléfines catalysée au palladium, Hegedus a proposé une version intramoléculaire de cette réaction.¹⁵¹ Inspirée d'une réaction de type Wacker, cette méthode constituait une voie d'accès simple aux indoles 2-substitués. Cependant, elle souffrait d'une limite importante, dans la mesure où elle nécessitait une quantité stœchiométrique de dichlorure de palladium. Les auteurs ont remédié par la suite à ce problème en proposant une version catalytique de la réaction en utilisant la benzoquinone comme réoxydant (Équation 58).¹⁵² On peut noter qu'il est possible de greffer un groupement vinylique à la place de l'allyle sans affecter la réactivité.



D'autres systèmes catalytiques ont émergé notamment concernant le système d'oxydation du palladium, mais cette approche n'a trouvé que peu d'applications pour la synthèse d'indoles.

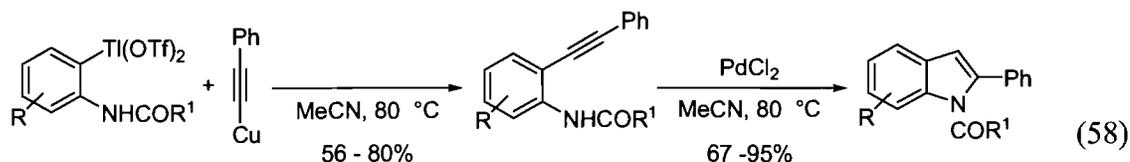
Le premier exemple de formation d'indole par cyclisation d'anilides *ortho*-substituées par un alcyne, a été observé par Taylor et McKillop.¹⁵³ Ils ont montré que le couplage d'un sel de cuivre du phénylacétylène avec des anilides

¹⁵¹ Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674-2676.

¹⁵² Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800-5807.

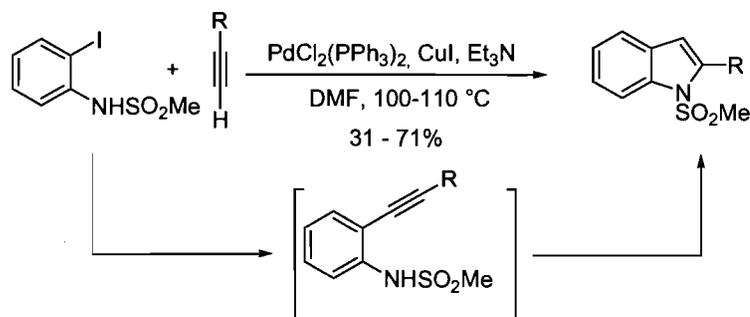
¹⁵³ Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Salgadozamorá, H.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5963-5966.

ortho-thalliées dans l'acétonitrile permet d'obtenir les alcynes disubstitués correspondants avec de bons rendements (Équation 58). Par la suite, un traitement avec du dichlorure de palladium dans l'acétonitrile permet la cyclisation et la formation de 2-phényl indoles *N*-acylés avec de bons rendements.



Plusieurs modifications ont été apportées à cette réaction,¹⁵⁴ notamment celle de Yamanaka qui proposa une version en un seul pot (Schéma 87).¹⁵⁵

Schéma 87. Réaction en un seul pot proposée par Yamanaka



En effet, il a observé qu'en utilisant les conditions de couplage de Sonogashira, des alcynes vrais en présence de mésylanilides *ortho*-iodées pouvaient directement conduire aux indoles correspondants. Les expériences ont démontré que les catalyseurs au cuivre et palladium intervenaient non seulement dans la réaction de couplage, mais aussi dans la réaction de cyclisation.

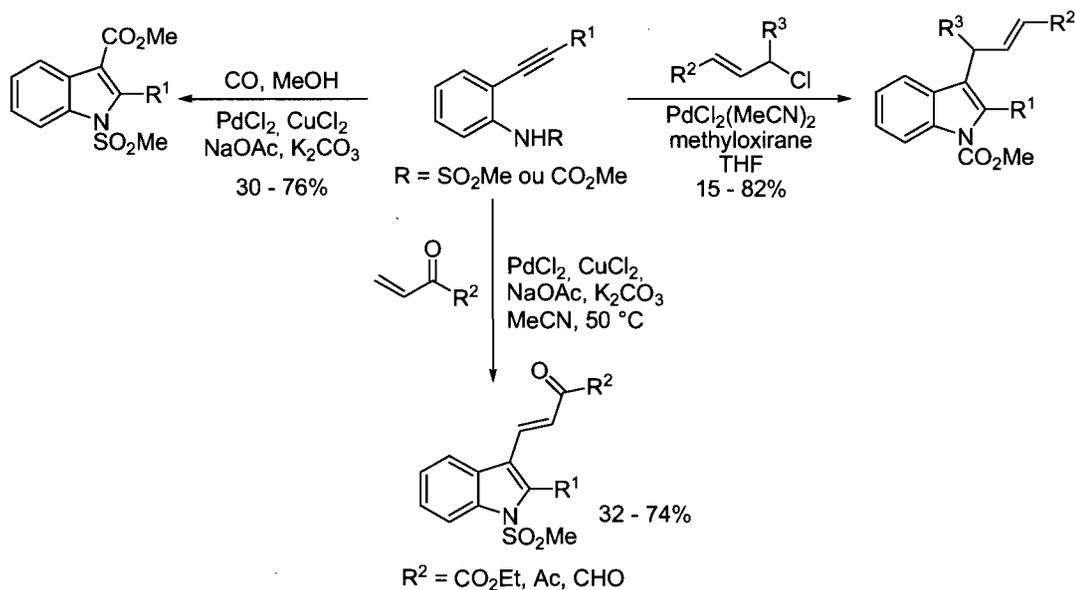
Comme mentionné précédemment en introduction, le recours à une triple liaison permet d'apporter un degré supplémentaire de fonctionnalisation au noyau indolique (Schéma 88). En effet, au lieu de terminer la cyclisation par une

¹⁵⁴ Rudisill, D. E.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5856-5866.

¹⁵⁵ Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1305-1308.

protonation de l'intermédiaire σ -indolye de palladium, il est possible de piéger celui-ci par divers électrophiles tels que du monoxyde de carbone,¹⁵⁶ des dérivés chlorure d'allyle¹⁵⁷ ou encore des alcènes terminaux déficients en électrons.¹⁵⁸

Schéma 88. Exemples de réactions cascade impliquant les anilides *ortho*-substituées par un groupement alcyne



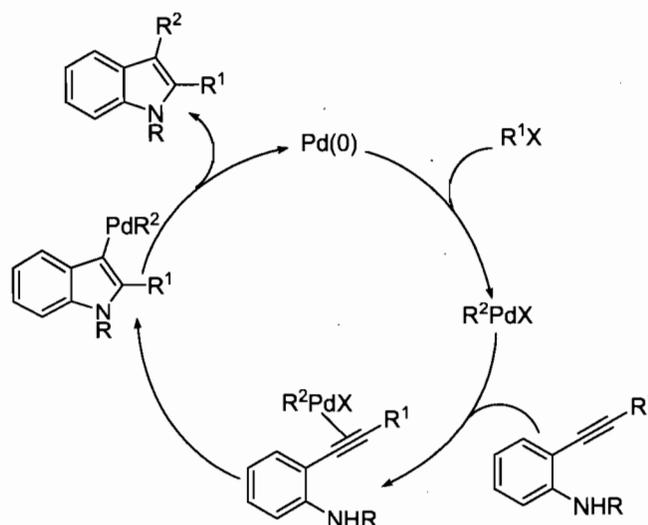
En 1988 lors de leurs travaux sur la synthèse de lactones, Tsuda et Saegusa ont démontré que des complexes π -allyles de palladium étaient capables d'activer des triples liaisons pour l'addition nucléophile d'anion carboxylate. Cette méthodologie a été largement utilisée pour la synthèse d'une large variété de carbocycles et d'hétérocycles, mais fut aussi le précurseur de nouvelles réactivités pour la synthèse d'indoles à partir d'anilides *ortho*-substituées par une fonction alcyne. En effet, en générant *in-situ* un complexe de palladium résultant d'une addition oxydante avec des dérivés halogénés ou triflés, il est possible d'obtenir un intermédiaire σ -indolye de palladium organique, qui par élimination réductrice produira l'indole 2,3-disubstitué correspondant (Schéma 89).

¹⁵⁶ (a) Kondo, Y.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1013-1016. (b) Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11803-11812.

¹⁵⁷ Iritani, K.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799-1802.

¹⁵⁸ Yasuhara, A.; Kaneko, M.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1793-1799.

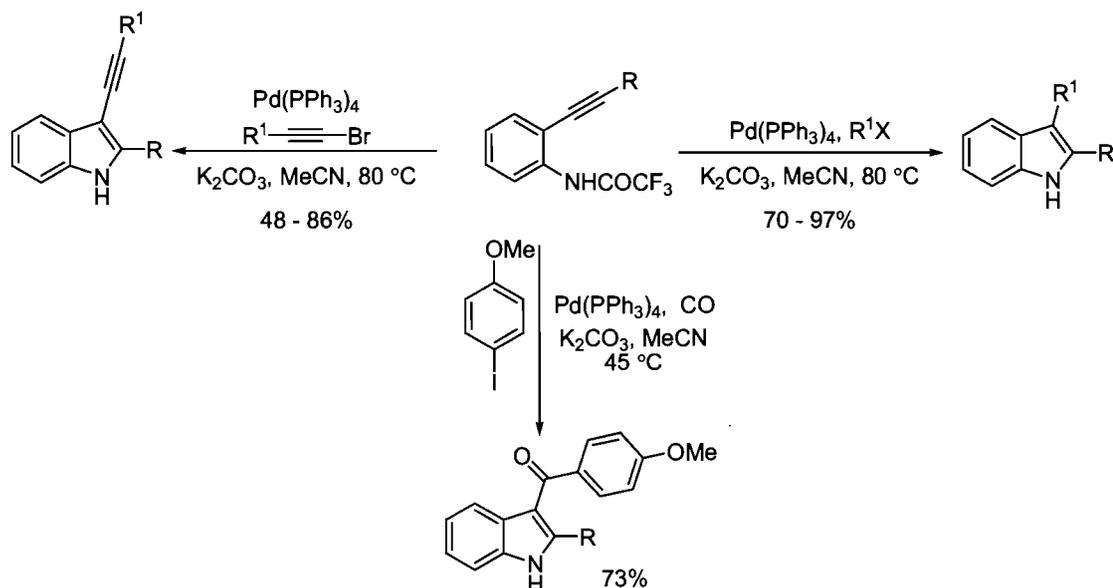
Schéma 89. Mécanisme de cyclisation des anilides *ortho*-substitués par un alcyne



Cacchi fut l'un des pionniers dans le développement de cette approche.¹⁵⁹ Il a démontré que la présence d'un groupement électro-attracteur sur l'azote était obligatoire, pour permettre la formation d'une espèce anionique très nucléophile. Le plus efficace étant un groupement trifluoroacétate qui est clivé lors de la réaction permettant ainsi la formation de l'indole libre. De nombreuses variations ont été proposées, donnant accès de façon efficace à toute une variété d'indoles 2,3 disubstitués, dont quelques exemples sont représentés dans le Schéma 90.

Schéma 90. Exemples de réactions cascade aminopalladation suivie d'élimination réductrice

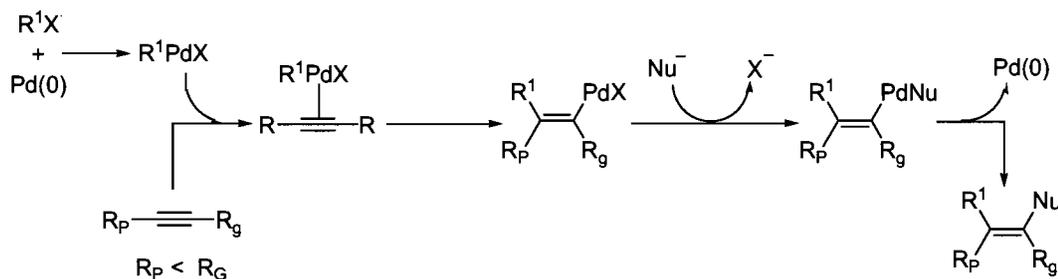
¹⁵⁹ (a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915-3918. (b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001-1011. (c) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2000**, 394-396. (d) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cassetta, A.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Synlett* **2001**, 1605-1607. (e) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Lamba, D.; Marinelli, F.; Parisi, L. M. *Synthesis* **2003**, 728-734. (f) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Synthesis* **2004**, 1889-1894. (g) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Parisi, L. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6213-6217. (h) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Carnicelli, V.; Marinelli, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 437-452.



6.2.3.2 Coupure rétrosynthétique A+B

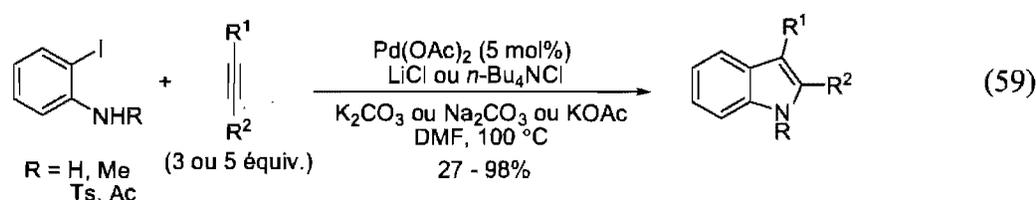
Cette coupure rétrosynthétique fait aussi intervenir la réactivité de complexes de palladium en présence de triple liaison. En effet, il a été montré que l'addition de complexes organiques de palladium sur des alcynes, conduit à la formation d'intermédiaires de carbopalladation.¹⁶⁰ Ceux-ci peuvent être trappés par divers nucléophiles, qui par élimination réductrice conduisent aux oléfines tétrasubstituées correspondantes (Schéma 91).

Schéma 91. Mécanisme de la réaction de carbopalladation d'alcynes en présence de nucléophiles



¹⁶⁰ Pour une revue voir : Cacchi, S. ; Fabrizi, G. *In Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* ; Negishi, E., Ed. ; John Wiley & Sons : New York, 2002 ; p 1335

La modification proposée par Larock est basée sur cette stratégie; en greffant un groupement amine sur le groupement R¹ du Schéma 9, l'addition nucléophile a lieu de façon intramoléculaire, et l'élimination réductrice conduit cette fois-ci au noyau indolique. Ainsi il a décrit la synthèse d'indoles 2,3-disubstitués, par réaction d'annulation catalysée au palladium entre des dérivés de l'*ortho*-iodoaniline et des alcynes.¹⁶¹ Cette réaction catalysée par l'acétate de palladium a lieu en présence d'une base minérale, d'une source d'ions chlorure avec un excès d'alcyne dans la DMF à 100 °C (Équation 59).



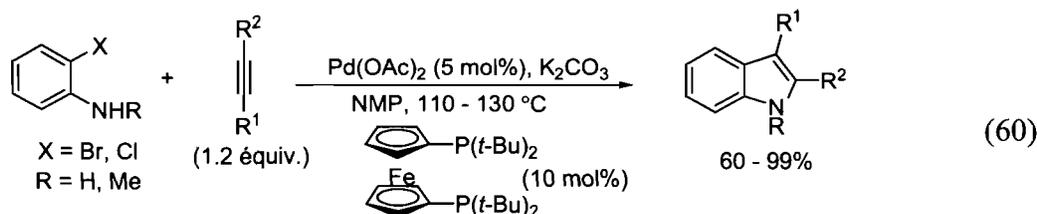
Dans certains cas l'addition de 5 mol% de triphénylphosphine permet d'augmenter les rendements. Plusieurs dérivés de la 2-iodoaniline sont compatibles avec ces conditions réactionnelles tels que les dérivés *N*-méthylés, *N*-acétylés, ou encore *N*-tosylés. La réaction d'annulation de Larock a été largement utilisée pour la synthèse d'indoles, et notamment dans l'industrie pharmaceutique où cette réaction a eu un impact synthétique important.¹⁶²

Cependant, une des limites de cette méthodologie reste l'utilisation de la 2-iodoaniline comme produit de départ, qui est un réactif relativement coûteux. Les analogues bromés ou chlorés, qui sont moins coûteux, ne sont pas compatibles avec ces conditions car la première étape d'addition oxydante requiert une espèce de palladium enrichie en électrons. Il est néanmoins possible de contourner ce problème en incorporant sur le palladium un ligand phosphine de type ferrocényle, très riche en électrons. Senanayake et ses collaborateurs ont ainsi rapporté qu'en présence d'un complexe de ce type et dans des conditions réactionnelles similaires à celle de

¹⁶¹ (a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690. (b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.

¹⁶² Pour l'application de l'hétéroannulation de Larock pour la synthèse de composés pharmaceutiques voir : Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.

Larock, il était possible de réaliser la réaction d'indolisation à partir de 2-bromo ou 2-chloroanilines (Équation 60).¹⁶³ Il est important de noter que dans ces nouvelles conditions un large excès d'alcyne n'est pas nécessaire, et les indoles 2,3 disubstitués correspondants sont obtenus avec de bons rendements et de très bonnes régiosélectivités.



Cette méthode est donc complémentaire à la réaction de Larock et permet d'étendre les applications de cette méthodologie.

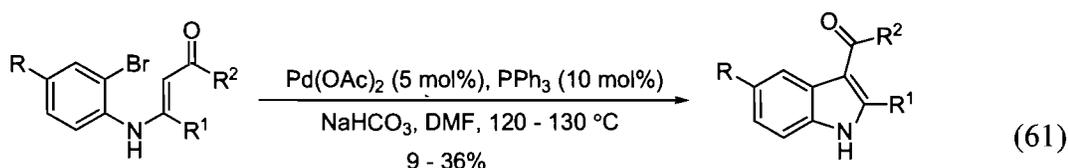
6.2.3.3 Coupure rétrosynthétique B

La réaction de couplage de Heck est certainement la réaction de couplage la plus connue pour la formation de liens carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Bien évidemment, la synthèse d'indoles ne fait pas exception. En 1980, Kibayashi a en effet montré qu'il était possible de former ce squelette hétérocyclique par cyclisation intramoléculaire d'énaminones dérivés de la 2-bromoaniline (Équation 61).¹⁶⁴ Les rendements pour cette réaction étaient cependant faibles. Ces résultats ont par la suite été améliorés en appauvrissant la densité électronique du motif alcène par l'utilisation d'énamines conjuguées à des cétones ou des esters, meilleurs accepteurs de Michaël.¹⁶⁵

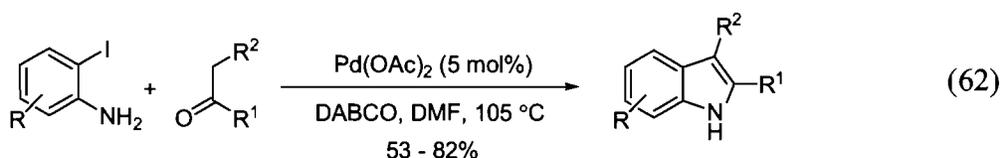
¹⁶³ Shen, M.; Li, G. S.; Lu, B. Z.; Hossain, A.; Roschangar, F.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4129-4132.

¹⁶⁴ Iida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938-2942.

¹⁶⁵ (a) Bozell, J. J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2561-2563. (b) Kasahara, A.; Izumi, T.; Murakami, S.; Yanai, H.; Takatori, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 927-928. (c) Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1990**, 215-218. (d) Michael, J. P.; Chang, S. F.; Wilson, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8365-8368. (e) Chen, L. C.; Yang, S. C.; Wang, H. M. *Synthesis* **1995**, 385-386. (f) Blache, Y.; Sinibaldi-Troin, M. E.; Voltaire, A.; Chavignon, O.; Gramain, J. C.; Teulade, J. C.; Chapat, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8553-8556. (g) Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Parmee, E. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1109-1112. (h) Dajka-Halasz, B.; Monsieurs, K.; Elias, O.; Karolyhazy, L.; Tapolcsanyi, P.; Maes, B. U. W.; Riedl, Z.; Hajos, G.; Dommissie, R. A.; Lemiere, G. L. F.; Kosmrlj, J.; Matyus, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2283-2291. Pour la cyclisation d'aminoquinones aromatiques voir : (i) Akermark, B.; Oslob, J. D.; Heuschert, U. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1325-1326. (j) Knolker, H. J.;



Ce sont certainement les conditions proposées par Chen qui ont permis une avancée significative pour cette approche.¹⁶⁶ Cette modification est basée sur la génération *in-situ* d'énamines dérivées de la 2-iodoaniline, résultant de la condensation de la 2-iodoaniline sur de simples cétones cycliques ou acycliques non activées (Équation 62). L'utilisation d'une base aminée semble être cruciale pour le succès de la réaction. Le palladium étant capable d'oxyder ce type de composés, il est obligatoire d'utiliser le DABCO qui ne peut être oxydé en imine.¹⁶⁷ Tout récemment, la méthodologie a été étendue aux aldéhydes, donnant accès aux indoles 3-substitués, et notamment aux dérivés du tryptophane.¹⁶⁸



Plus récemment, Nazaré a proposé de nouvelles conditions qui permettent de réellement élargir les applications de cette méthodologie, mais aussi de pallier encore une fois au coût de la 2-iodoaniline (Équation 63).¹⁶⁹

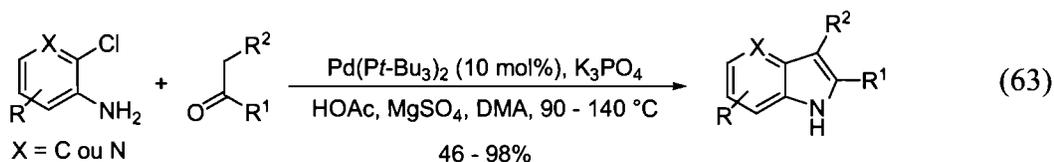
Reddy, K. R.; Wagner, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8267-8270. (k) Knolker, H. J.; Frohner, W.; Reddy, K. R. *Synthesis* **2002**, 557-564.

¹⁶⁶ Chen, C. Y.; Lieberman, D. R.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676-2677.

¹⁶⁷ (a) Shea, K. J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715. (b) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J.; Stephenson, D. K. *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 360-361. (c) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Ang. Chem., Int. Ed* **1995**, *34*, 1348-1350.

¹⁶⁸ Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826-7834.

¹⁶⁹ Nazare, M.; Schneider, C.; Lindenschmidt, A.; Will, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4526-4528.



En utilisant la tri-*tert*-butyle phosphine comme ligand, et une combinaison de triphosphate de potassium, d'acide acétique et de sulfate de magnésium, il est possible de cycliser la 2-chloroaniline ou des dérivés de la 2-chloro 3-aminopyridine en présence de diverses cétones non activées avec de très bons rendements. On peut noter ici que contrairement aux conditions de Chen, les dérivés de l'acétophénone sont aussi compatibles avec ces conditions.

Ces quelques exemples décrivent le potentiel synthétique de la synthèse d'indoles par catalyse au palladium. Ces stratégies sont d'autant plus attrayantes, que certaines d'entre elles requièrent des systèmes catalytiques ne nécessitant pas de ligand sur le palladium. Il est important de souligner que de façon générale ces réactions nécessitent l'utilisation de la 2-iodoaniline comme réactif de départ, ou comme précurseur pour la synthèse d'anilides *ortho*-substituées. Toutefois l'aptitude de ces réactions à générer le noyau indolique en une seule étape, passe sous silence le coût élevé de ce réactif de départ pour accomplir de telles transformations. Un moyen de contourner ce problème consisterait à générer les précurseurs aminés *in-situ*, sans étape d'isolement. C'est pourquoi, nous avons pensé développer une séquence tandem en un seul pot. Le précurseur pour la réaction d'indolisation serait formé par une réaction de Curtius, puis serait directement engagé dans une réaction d'hétéroannulation catalysée au palladium. Dans cette stratégie, le substrat de départ de la séquence serait un dérivé de l'acide benzoïque, un composé peu coûteux et stable. Le succès de ce projet original repose sur l'aptitude de ces deux réactions à «cohabiter» dans le même ballon, la première réaction ne devant pas interférer sur la réactivité de la seconde.

6.3 Procédé cascade réaction de Curtius-Indolisation catalysée au palladium

Les procédés en un seul pot ont suscité depuis quelques années un vif intérêt chez les chimistes organiciens. En effet, ces réactions sont effectuées sans passer par les étapes d'isolement et de purification des intermédiaires formés, permettant des

économies de solvants mais aussi de déchets générés. De plus, elles sont aussi très avantageuses quand les produits formés durant les réactions sont onéreux ou encore instables. Ce sont tous ces arguments qui nous ont incités à développer un procédé tandem où la réaction de Curtius produirait un intermédiaire anilide, qui serait sans isolement engagé dans une réaction d'indolisation. Dans ce paragraphe nous discuterons de nos résultats sur le développement de cette séquence en cascade en un seul pot impliquant la réaction de Curtius couplée à différentes réactions catalysées au palladium. Différentes stratégies ont été envisagées pour la réaction d'indolisation de la cascade, faisant ainsi intervenir divers dérivés de l'acide benzoïque. Dans un premier temps, nous présenterons nos résultats en ayant recours à des acides carboxyliques *ortho*-substitués par un groupement allyle, ou alcyne, puis nous terminerons avec le cas de l'acide 2-iodobenzoïque.

6.3.1 Synthèse d'indoles à partir de l'acide 2-allylbenzoïque

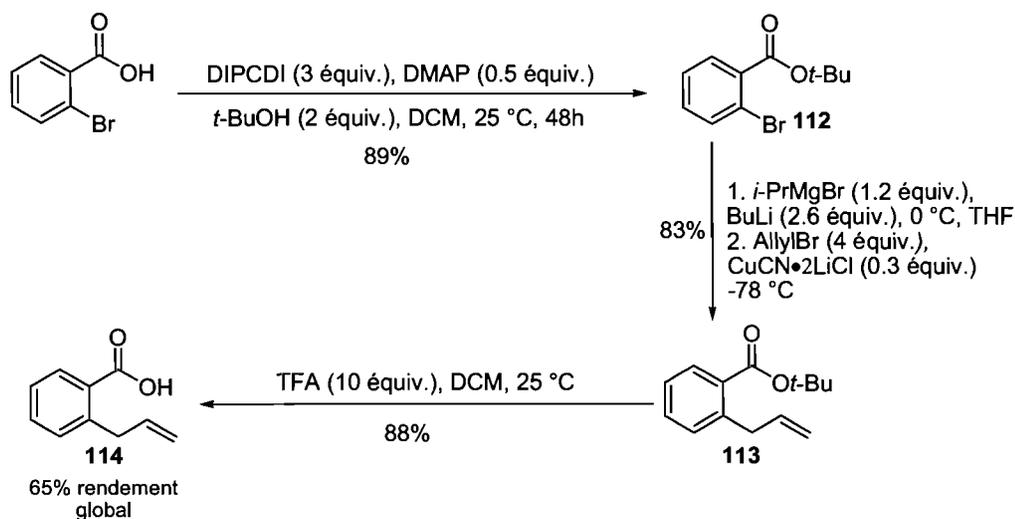
Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la coupure rétrosynthétique permettant la synthèse d'indoles par réaction d'amination intramoléculaire d'oléfines catalysée au palladium (§ 6.2.3.1). En accord avec notre stratégie, il s'agissait de réaliser cette réaction en partant de l'acide 2-allylbenzoïque. La première démarche consiste donc à établir une synthèse de ce précurseur. Quelques efforts préliminaires d'*ortho*-lithiation par échange halogène-métal suivie d'alkylation ne nous ont pas permis d'isoler le produit. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers l'utilisation de magnésiates de lithium développés par Knochel,¹⁷⁰ et plus particulièrement la séquence mise en place par Oshima.¹⁷¹ Nous avons donc effectué la synthèse de cet acide en trois étapes en partant de l'acide 2-bromobenzoïque commercial (Schéma 92). Cet acide est dans un premier temps converti en ester **112** en utilisant la DIPCDI comme agent d'activation, en présence de DMAP et de *tert*-butanol dans le DCM. L'ester correspondant obtenu avec un excellent rendement de 89% est ensuite engagé dans une réaction de couplage, selon les conditions décrites par Oshima. Le produit d'allylation **113** est obtenu avec

¹⁷⁰ Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.

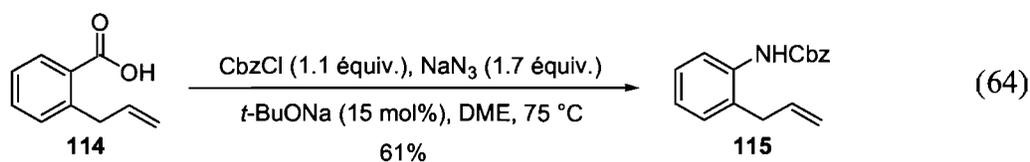
¹⁷¹ (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483. (b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.

83% de rendement est ensuite hydrolysé en présence de TFA pour donner l'acide **114** désiré avec un rendement de 88%.

Schéma 92. Préparation de l'acide 2-allylbenzoïque **114**

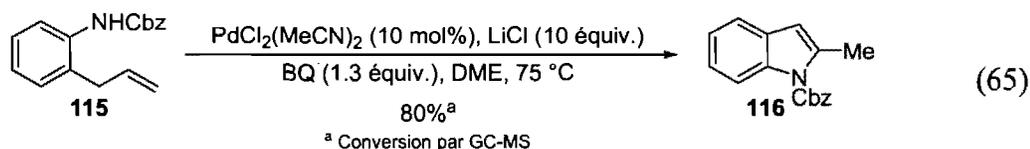


Ayant le substrat recherché en main, nous avons dans un premier temps vérifié que les conditions proposées par Hegedus, s'appliquaient au carbamates aromatiques. Donc en utilisant nos conditions développées dans le chapitre 5 pour les dérivés de l'acide benzoïque, nous avons synthétisé le carbamate correspondant protégé par un groupement Cbz avec un rendement de 61% non optimisé (Équation 64). Nous avons opté pour le protocole utilisant les chloroformates, car les conditions réactionnelles sont plus douces et donc plus adéquates pour un développement d'un procédé en un seul pot. De plus, Stahl avait montré que le groupement Cbz était compatible avec la réaction d'amination d'oléfines catalysée au palladium.¹⁷²



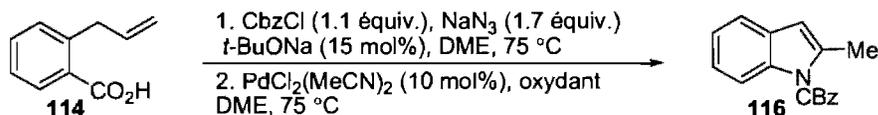
¹⁷² Fix, S. R.; Brice, J. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 164-166.

Soumis à une réaction de cyclisation réalisée dans la DME à 75 °C avec le système catalytique d'Hegedus, ce carbamate conduit au 2-méthylindole correspondant, avec une excellente conversion (Équation 65). Ce résultat encourageant laissait supposer que la réaction pourrait être compatible avec la réaction de Curtius du point de vue du solvant et de la température réactionnelle.



À la suite de ce résultat, nous nous sommes tournés vers une séquence tandem en un seul pot en partant de l'acide 2-allylbenzoïque **114** (Tableau 42).

Tableau 42. Réaction tandem en un seul pot en partant de l'acide 2-allylbenzoïque **114**



entrée	oxydant	rendement (%) ^a
1	BQ (1 équiv.) LiCl (10 équiv.)	-
2	CuCl ₂ (0.5 équiv.)	-
3	Cu(OAc) ₂ (0.5 équiv.) O ₂ atmosphère	-
4	CuCl ₂ (0.5 équiv.) O ₂ atmosphère	29

^a Rendement isolé

Cependant, dans les conditions classiques d'Hegedus, nous n'avons jamais observé le produit de cyclisation recherché (Entrée 1). Les conditions oxydantes requises pour la cyclisation conduisaient à la formation de nombreux produits secondaires de dégradation, bien que l'intermédiaire carbamate restait majoritaire. Nous avons décidé optimiser le système oxydatif qui permet la régénération de l'espèce catalytique de palladium. Nous nous sommes concentrés sur des conditions d'oxydation

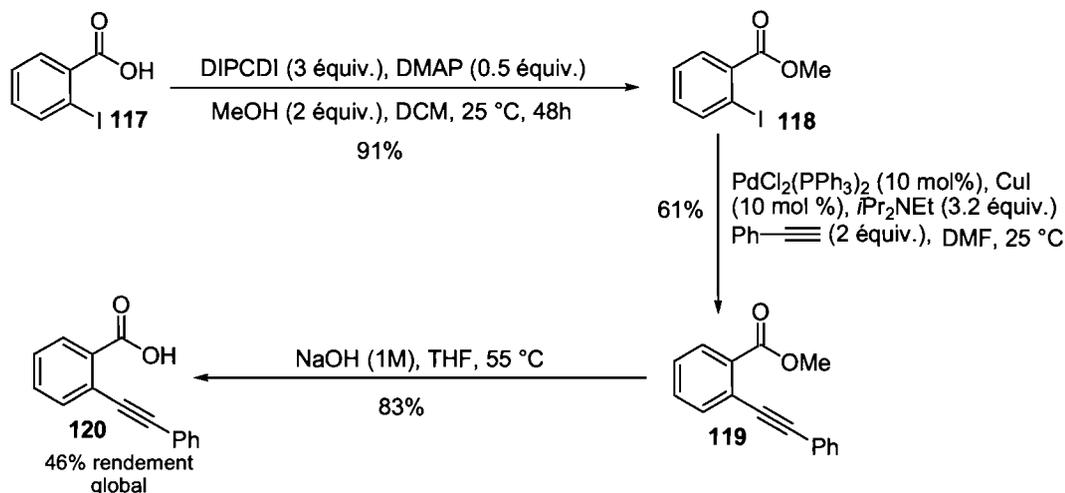
au cuivre, connues pour la réaction de Wacker (Entrées 2 et 3) et finalement un rendement de 29% pour l'indole **116** a été obtenu avec le système employant le dichlorure de cuivre sous atmosphère d'oxygène (Entrée 4).

Face à ces résultats encourageants mais tout de même modestes, et sachant que cette approche ne conduit pas à une grande diversité de produits, nous nous sommes tournés vers la cyclisation intramoléculaire d'anilides *ortho*-substituées par un alcyne comme réaction d'indolisation.

6.3.2 Synthèse d'indoles à partir de l'acide 2-(2-phényléthynyl) benzoïque

Nos recherches débutent par la synthèse de l'acide carboxylique substitué par un groupement alcyne en position *ortho* nécessaire à la réaction de cyclisation. Le remplacement de la fonction allyle par une triple liaison nous pousse à modifier légèrement la séquence réactionnelle (Schéma 93).¹⁷³

Schéma 93. Préparation de l'acide 2-(2-phényléthynyl) benzoïque **120**



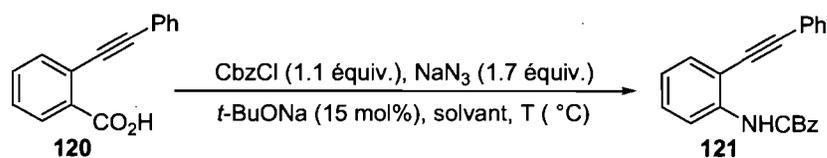
Comme précédemment, la première étape est une réaction d'estérification, pour obtenir l'ester méthylique **118** dérivé de l'acide 2-iodobenzoïque **117** avec un rendement de 91%. La fonction alcyne est par la suite introduite par une

¹⁷³ (a) Shi, C.; Zhang, Q.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 925-932. (b) Zhang, Q.; Shi, C.; Zhang, H. R.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7977-7983.

réaction de Sonogashira en présence de phénylacétylène avec un rendement de 61%. L'hydrolyse du composé **119** en conditions basiques conduit à l'acide désiré **120** avec 83% de rendement.

L'acide carboxylique **120** est par la suite soumis à nos conditions de Curtius en présence de chloroformate de benzyle (Entrée 1, Table 43). Cependant nous n'avons observé que de faibles conversions pour le carbamate Cbz correspondant. Des changements de température (Entrée 2) ou encore de solvants (Entrée 3) n'ont apporté aucune amélioration sur la réactivité, les conversions stagnant à 30%. On pourrait supposer que la fonction azoture d'acyle générée au cours du processus, est incompatible avec la présence d'un groupement alcyne sur le noyau aromatique.

Tableau 43. Réaction de Curtius appliquée à l'acide 2-(2-phényléthyne)benzoïque **120**



entrée	solvant	température (°C)	conversion(%) ^a
1	DME	75	5
2	DME	110	30
3	DMF	110	30

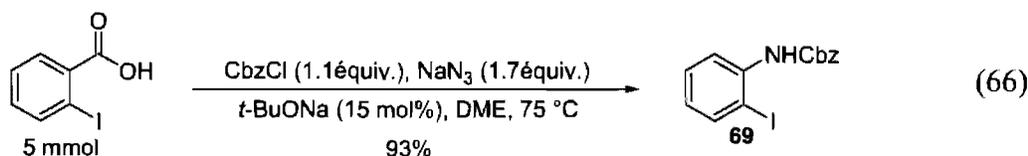
^a Conversion par GC-MS

Étant incapables de synthétiser le carbamate **121** dans des proportions acceptables, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie et nous nous sommes dirigés vers la version intermoléculaire de cette réaction.

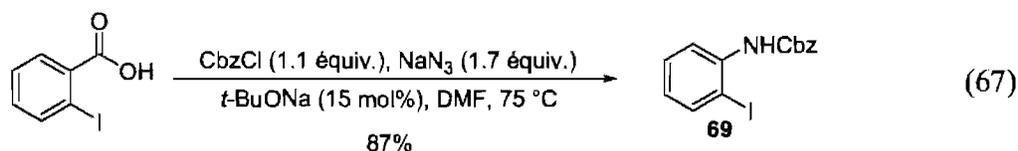
6.3.3 Synthèse d'indoles 2,3-disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

Cette approche s'appuie sur les résultats de Larock pour la synthèse d'indoles par réaction d'hétéroannulation catalysée au palladium entre des dérivés 2-iodoanilines et des alcynes disubstitués. Si dans le cas de la version intramoléculaire, la formation du carbamate protégé par un groupement Cbz **120** était difficile, dans le cas de cette version intermoléculaire ceci n'est plus un problème. En effet, la formation du

benzyle 2-iodophényle carbamate **69** constitue l'un des meilleurs rendements dans les conditions réactionnelles que nous avons développées pour les acides carboxyliques aromatiques. La synthèse de ce carbamate peut être transposée à l'échelle de 5 mmol sans altération de la réactivité et du rendement (Equation 66).



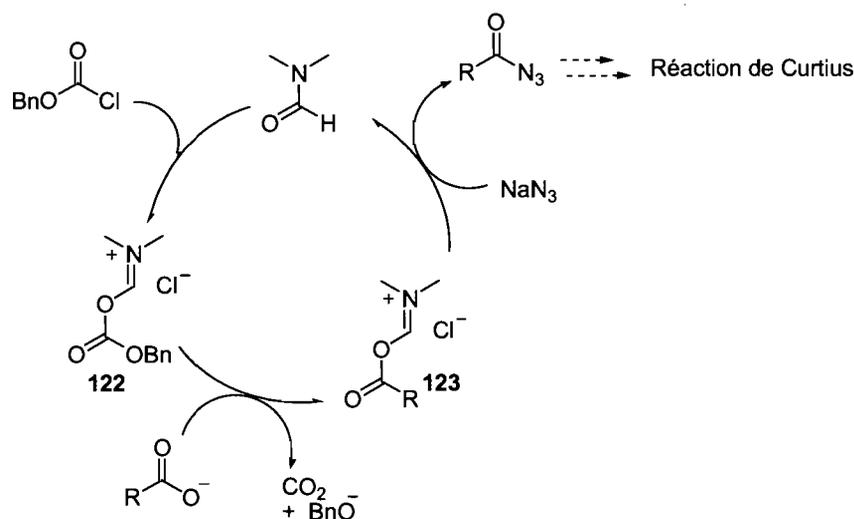
De plus, nous nous sommes assurés que la réaction de Curtius tolérait le DMF comme solvant réactionnel, puisque ce dernier est le solvant de la réaction d'indolisation. En utilisant nos conditions standards, mais en remplaçant le DME par le DMF nous avons été en mesure d'obtenir un rendement de 87% pour la synthèse du benzyle 2-iodophényl carbamate **69** (Équation 67). Ainsi, la versalité des conditions de Curtius développées avec les dérivés chloroformates, nous a permis de réaliser la réaction dans la DMF. Cette légère modification nous assure que la réaction d'indolisation aura lieu dans des conditions optimales évitant ainsi toute réaction secondaire ou perte de réactivité dues à une modification de la polarité du milieu réactionnel.



Par ailleurs, nous avons constaté que l'utilisation de ce solvant impliquait la formation d'une nouvelle espèce dans le milieu réactionnel. En effet, par analyse GC-MS nous avons observé la formation d'un adduit de type Vilsmeier-Haack, qui résulte de l'addition de la DMF sur le phénylchloroformate (Schéma 94). La DMF étant le solvant réactionnel il est raisonnable de penser, que le carboxylate réagit avec ce nouvel agent d'activation **122**, pour générer l'intermédiaire **123** qui est piégé par l'azoture de sodium pour conduire à l'azoture d'acyle correspondant. Cette réactivité de la DMF a

déjà été rapportée lors de la synthèse d'azotures d'acyle aliphatiques.¹⁷⁴ Plus récemment, ce type de réactivité a aussi été illustrée dans la réaction d'amination allylique catalysée à l'iridium développée par Carreira.¹⁷⁵ Dans son système réactionnel, l'acide sulfamique est utilisé comme source d'ammoniac. Cependant, il a observé que la DMF jouait un rôle primordial dans ce processus car elle permettait la libération *in-situ* de l'ammoniaque par formation d'un intermédiaire de type Vilsmeier-Haack, après réaction avec l'acide sulfamique.

Schéma 94. Mécanisme de formation de l'adduit de type Vilsmeier-Haack lors de la réaction de Curtius dans la DMF



Larock a démontré que plusieurs dérivés anilides étaient tolérées dans ces conditions réactionnelles. En effet, cette réaction d'hétéroannulation peut être réalisée avec des précurseurs *N*-méthylés, *N*-acétylés, ou encore *N*-tosylés, et on ne trouve dans la littérature que peu d'exemples décrivant des dérivés carbamates de type uréthane.¹⁷⁶ Donc nous avons dans un premier temps vérifié que le benzyle 2-iodophényle carbamate **69** pouvait cycliser selon le protocole de Larock en présence du 4-octyne

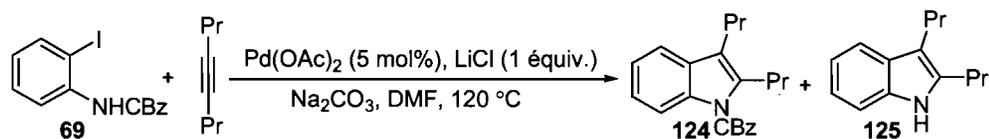
¹⁷⁴ (a) D. V. Banthorpe, dans « *The Chemistry of the Azido Group* », Ed. S. Patai, Interscience, New York, 1971, p. 529. (b) Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 607-611.

¹⁷⁵ Defieber, C.; Ariger, M.A.; Moriel, P.; Carreira, E.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139-3143.

¹⁷⁶ a) Gathergood, N.; Scammells, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 921-923. b) Ma, J.; Yin, W.; Zhou, H.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3491-3494.

(Table 44). Cet alcyne aliphatique symétrique présente en effet l'avantage d'éviter les problèmes de régiosélectivités sur l'indole correspondant. Pour cette optimisation, à une solution de carbamate dans la DMF, nous avons ajouté de l'acétate de palladium, du chlorure de lithium ainsi que des quantités variables de carbonate de sodium et d'alcyne. Cette étude nous a révélé que la base jouait un rôle primordial dans cette réaction.

Tableau 44. Essais d'annulation entre le benzyle 2-iodophénylcarbamate et le 4-octyne



entrée	Na ₂ CO ₃ (équiv.)	alcyne (équiv.)	temps (heure)	conversion(%) ^a		
				69	124	125
1	-	1.5	16	100 ^b	-	-
2	-	1.5	16	100	-	-
3	1.5	1.5	3	20	60	10
4	1.1	3	3	10	60 (48%) ^c	20
5	1.5	1.5	16			79 ^c
6	3	3	3	5	30	50
7	3	3	16			85% ^c

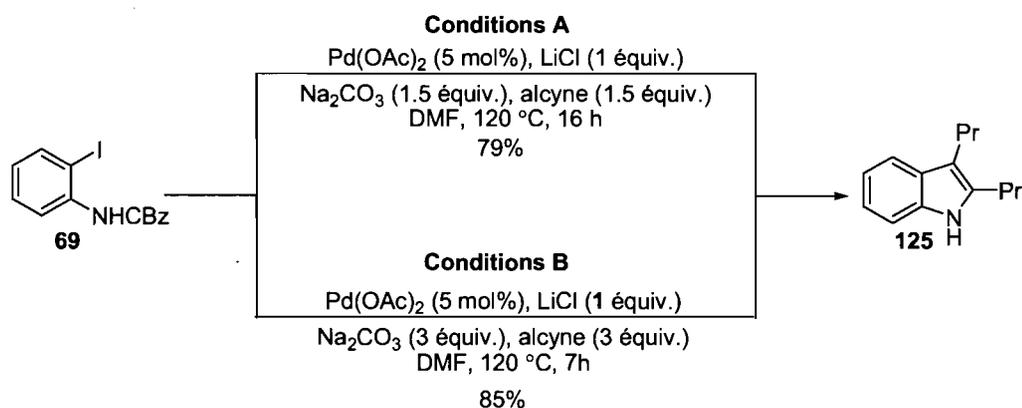
^a Conversion par GC - MS. ^b Essai réalisé sans LiCl. ^c Rendement isolé

En l'absence de base, aucune réaction n'est observée (Entrée 1 et 2). Les conditions classiques conduisent à un mélange de produits comprenant l'indole protégé recherché **124** mais également accompagné de l'hétérocycle déprotégé correspondant **125**, ainsi que du carbamate de départ **69** (Entrée 3). Il est néanmoins possible d'isoler le composé **124** avec un rendement maximal de 48%, en diminuant la stœchiométrie de la base mais en augmentant simultanément la proportion d'alcyne (Entrée 4). Cependant dans les conditions réactionnelles de l'entrée 3, lorsque la réaction est poursuivie plus longtemps, le groupement Cbz est totalement clivé, et l'indole déprotégé **125** a pu être isolé avec un rendement de 79% (Entrée 5). De façon surprenante, en présence d'un excès de base et d'alcyne, la réaction de déprotection est favorisée et l'indole déprotégé constitue le produit majoritaire (Entrée 6). Dans ces nouvelles conditions l'indole

déprotégé **125** est isolé avec un rendement de 85%, après seulement 7 heures de réaction (Entrée 7).

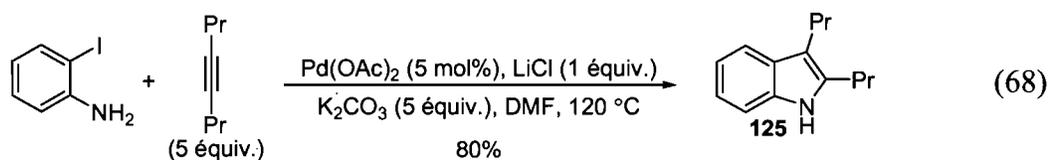
Après ces observations, il est clair que la perte du groupement protecteur se produit sur l'indole protégé **123** et non sur le carbamate de départ. La fonction uréthane greffée sur l'hétérocycle semble instable dans ces conditions réactionnelles, et conduit inéluctablement à la formation de l'indole libre correspondant. Face au rendement modeste maximal obtenu pour l'indole désiré, et l'instabilité de ce composé, nous avons concentré nos efforts sur la formation de l'indole déprotégé. En effet, cette optimisation nous a dévoilé que deux conditions réactionnelles permettent la formation du composé déprotégé **125** avec de bons rendements (Schéma 95).

Schéma 95. Conditions réactionnelles pour la formation d'indole libre à partir du benzyle 2-iodophénylcarbamate **68**



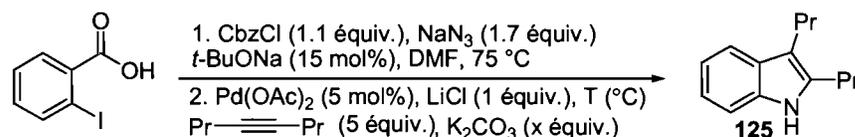
Suite à cette étude nous avons reorienté nos objectifs, et donc concentré nos efforts sur la synthèse de dérivés indoles libres en utilisant l'acide 2-iodobenzoïque comme produit de départ. Même si nous disposions de deux conditions réactionnelles pour la cyclisation du benzyle 2-iodophényle carbamate, nous avons choisi de débiter cette optimisation avec les conditions originales décrites par Larock pour la synthèse d'indoles libres disubstitués. Dans ces conditions optimisées, l'indole **125** est synthétisé par réaction d'annulation catalysée au palladium à partir de la 2-iodoaniline en présence de chlorure de lithium et d'un très large excès de carbonate de potassium et d'alcyne (Équation 68). Notre étude précédente avait clairement démontré que la déprotection du

groupement Cbz avait lieu sur l'indole et non sur le carbamate de départ, mais nous avons décidé de débiter nos recherches en utilisant ces conditions comme références, car ce sont les seules qui décrivent la formation d'indole libre.



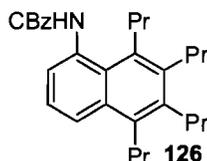
Le protocole expérimental mis en place pour cette nouvelle étude, consistait à soumettre l'acide 2-iodobenzoïque aux conditions de Curtius précédemment décrites en utilisant le DMF comme solvant réactionnel, puis après 5 heures de réaction l'intermédiaire carbamate est sans isolement ou ajout de solvant, directement soumis aux conditions de cyclisation décrites par Larock (Tableau 45).

Tableau 45. Essais préliminaires de cascade réaction de Curtius-Indolisation catalysée au palladium



entrée	LiCl	K ₂ CO ₃ (x équiv.)	température (° C)	rendement (%) ^a
1	oui	5	100	29%
2	non	5	100	- ^b
3	non	1.5	120	69%

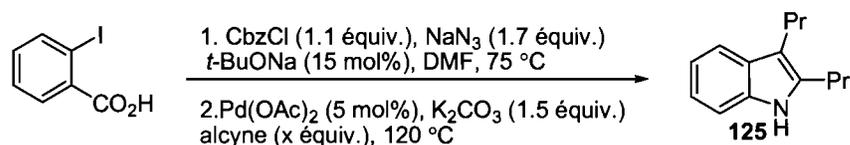
^a Rendement isolé. ^b Produit **125** majoritaire par GC - MS.



Dans un premier temps nous avons réalisé la réaction d'indolisation à 100 °C et 29% de l'indole désiré **125** ont été isolés (Entrée 1). Ce résultat préliminaire est très prometteur, car il démontre que le concept d'une séquence cascade en un seul

pot était réalisable. Par ailleurs, durant son étude réactionnelle de la réaction d'annulation, Larock avait démontré que la stoechiométrie de chlorure de lithium jouait un rôle prépondérant dans le bon déroulement de la réaction. En effet, un excès d'ions chlorure conduit à une diminution de la cinétique réactionnelle et à une perte dramatique du rendement.¹⁶¹ Étant donné qu'un équivalent de chlorure de sodium est généré au cours de la réaction de Curtius, nous avons donc examiné l'influence de l'ajout de chlorure de lithium sur la réactivité de cette séquence tandem. En l'absence d'ions chlorure la réactivité est inhibée et uniquement des traces de l'indole ont pu être observées par analyse GC-MS (Entrée 2). Le produit majoritaire dans ces conditions se trouve être le produit de multi-insertion **126** qui correspond à deux réactions de carbopalladation successives avec l'alcyne en excès, suivie d'une élimination réductrice. Cependant, une augmentation de la température ainsi qu'une diminution de la stoechiométrie de carbonate de potassium pour des conditions plus douces, permettent d'obtenir un bon rendement de 69% pour l'indole libre **125** correspondant (Entrée 3). Il semblerait que l'augmentation de la température ait favorisé l'addition intramoléculaire de l'amine sur le palladium par rapport aux réactions d'insertion en série.

Suite à ces résultats très encourageants, nous avons optimisé les conditions réactionnelles et examiné l'influence de divers paramètres réactionnels sur l'efficacité de cette séquence tandem. Tout d'abord, en fixant la stoechiométrie de la base minérale à 1.5 équivalents, nous avons évalué l'effet de la concentration du milieu réactionnel et de l'alcyne sur la réactivité (Tableau 46). Contre toutes attentes, une dilution du milieu réactionnel ne favorise pas la réaction intramoléculaire et conduit à une chute importante du rendement (Entrées 1 et 2). De la même façon, en présence de 3 équivalents d'alcyne une perte de 30% de rendement est observée. Cependant dans des conditions similaires aux conditions A (Schéma 95) que nous avons retenues pour la réaction d'hétéroannulation, nous avons isolé 73% de l'indole libre (Entrée 4). La concentration du milieu réactionnel permet de baisser la stoechiométrie de l'alcyne sans affecter le rendement isolé (Entrées 2 et 4). Néanmoins cet effet présente des limites car une concentration de 0.25M conduit à 53% de rendement.

Tableau 46. Effet de la concentration du milieu réactionnel et d'alcyne sur la réactivité

entrée	concentration (M)	alcyne (x équiv.)	rendement (%) ^a
1	0.05	5	15
2	0.1	5	69
3	0.1	3	46
4	0.2	1.5	73
5	0.25	1.5	53

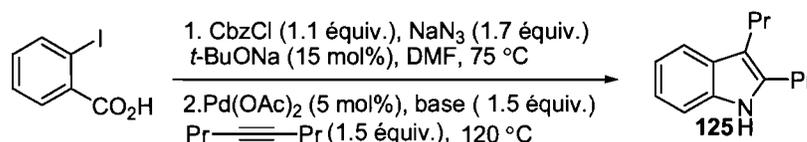
^a Rendement isolé.

Cette optimisation nous a révélé que les conditions classiques de Larock¹⁶¹ n'étaient pas compatibles avec cette séquence tandem en un seul pot. Cependant, les conditions A (Schéma 94) qui requièrent moins de solvant, moins de base et d'alcyne pour l'étape d'indolisation se sont montrées très efficaces. On peut également noter que pour le procédé en un seul pot, l'étape d'indolisation ne nécessite pas l'ajout chlorure de lithium. Désireux d'approfondir les limites de ce procédé en un seul pot nous avons donc conservé ces conditions réactionnelles plus économiques et pratiques pour le travail d'optimisation.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'influence de la nature de la base employée lors de l'étape d'annulation catalysée au palladium. Différentes bases organiques ou minérales ont été testées (Tableau 47). Intéressés à limiter le nombre d'espèces différentes lors de la cascade réactionnelle, le *tert*-butoxyde de sodium a été utilisé comme base pour l'étape de cyclisation. Malheureusement, cette base forte n'a conduit qu'à un faible rendement de 39% pour l'indole désiré (Entrée 1). Les rendements n'ont pu être améliorés lors de l'utilisation d'une base organique plus faible comme la triéthylamine (Entrée 2). Nous avons observé lors de l'optimisation de la réaction de Curtius que les sels d'acétate pouvaient aussi être employés à la place du *tert*-butoxyde de sodium (§ 5.4.2, Tableau 29). Donc, l'acétate de potassium a été utilisé

comme base pour les deux réactions de la séquence, et l'hétérocycle a été obtenu avec un bon rendement de 71% (Entrée 3).

Tableau 47. Effet de la nature de la base sur la réactivité



entrée	base	rendement (%) ^a
1	<i>t</i> -BuONa	39
2	Et ₃ N	44
3	KOAc	71
4	CsCO ₃	40
5	K ₂ CO ₃	73
6	Na ₂ CO ₃	84

^a Rendement isolé.

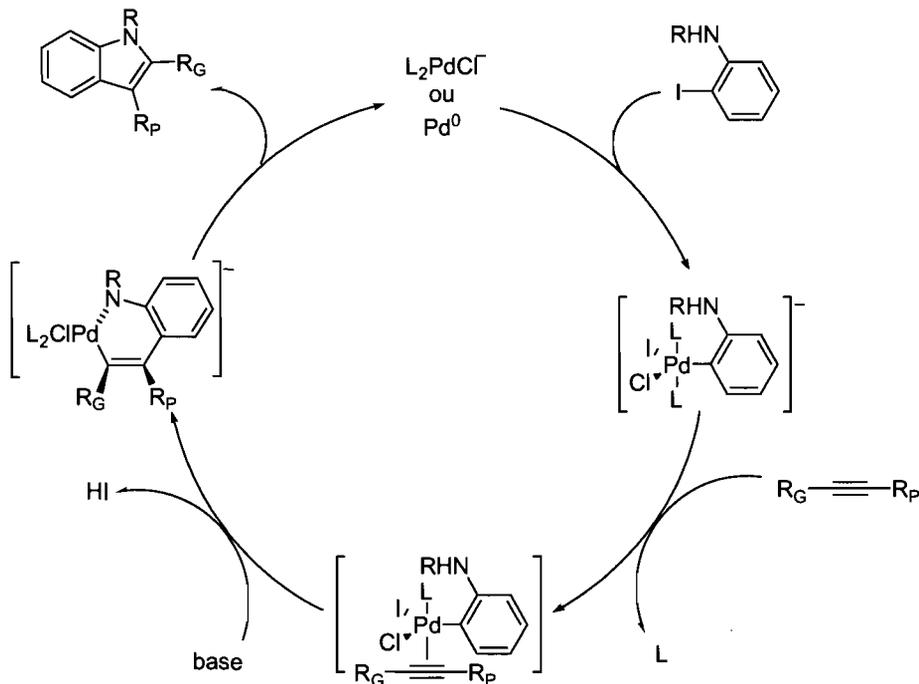
Ce résultat n'est pas surprenant car Larock avait rapporté que l'acétate de potassium était toléré dans cette réaction, et permettait d'obtenir de bons rendements selon les substrats. Par ailleurs, nous avons analysé l'effet du cation de divers dérivés carbonates sur les rendements. Un faible rendement de 40% est obtenu lors de l'utilisation du carbonate de césium (Entrée 4), mais le carbonate de sodium a quant à lui, permis d'obtenir un excellent rendement de 84% pour l'indole libre (Entrée 6). Cet effet de sel reste difficile à expliquer. Toutefois on peut supposer que dans ces conditions, le sodium devenant le contre-ion de toutes les espèces minérales impliquées dans la séquence, les échanges possibles de cation n'ont plus lieu, augmentant probablement la réactivité. Suite à cet excellent résultat pour une séquence de deux réactions, nous avons conservé le carbonate de sodium comme base pour ce procédé en un seul pot.

Même si Larock rapporte que l'acétate de palladium reste le meilleur complexe métallique pour catalyser la réaction d'hétéroannulation, aucune optimisation de complexes de palladium n'est présentée pour cette transformation. Il a cependant démontré que l'ajout de la triphénylphosphine permettait d'augmenter les rendements de la réaction dans le cas de substrats difficiles. Cette observation nous incite à nous

interroger sur le mécanisme de la réaction d'hétéroannulation. Dans ses travaux Larock propose un mécanisme réactionnel, et postule que cette cyclisation procède en six étapes distinctes (Schéma 96):¹⁶¹

- Réduction de l'acétate de palladium en palladium zéro.
- Coordination d'un ion chlorure pour générer un complexe anionique de palladium.
- Addition oxydante de l'iodure d'aryle sur le palladium (0)
- Coordination de l'alcyne, suivie d'une insertion *syn* régiosélective dans le lien carbone-palladium.
- Substitution nucléophile intramoléculaire de l'amine sur l'intermédiaire vinylique de palladium.
- Élimination réductrice pour former l'hétérocycle et régénérer le palladium(0).

Schéma 96. Mécanisme postulé pour l'hétéroannulation de Larock



Ce mécanisme tient compte de l'effet des ions chlorure qui sont indispensables à la réactivité. Cette influence des ions chlorure est un phénomène courant dans la catalyse au palladium et qui a tout d'abord été mis en évidence par Jeffery avec l'utilisation des sels d'ammoniums quaternaires.¹⁷⁷ Le Pr. Jeffery a en effet observé, que ceux-ci permettaient d'augmenter la cinétique de la réaction de couplage de Heck. Par la suite de nombreux exemples ont été rapportés sur l'amélioration de l'efficacité de systèmes catalytiques en présence d'ions halogénures. Basé sur des études électrochimiques, Amatore et Jutand ont démontré que lors du couplage de Heck, la coordination d'un ion chlorure engendrait la formation d'un complexe anionique plus stable pour l'étape d'addition oxydante.¹⁷⁸

On peut néanmoins se questionner sur la génération d'une espèce de palladium (0) à partir du palladium acétate. Depuis les travaux de Heck, de nombreux exemples de la littérature rapportent des réactions de couplage catalysées par des espèces de palladium (II), mais impliquant la formation d'un complexe au degré d'oxydation zéro pour induire l'addition oxydante dans le lien carbone-halogène. Cependant, les explications mécanistiques pour cette étape de réduction sont rares mais l'évidence indirecte d'implication de colloïdes a été reconnue.¹⁷⁹ En effet, lors d'une étude très intéressante sur la nature de l'espèce active dans la réaction de couplage de Heck catalysée au Pd(OAc)₂, Reetz a démontré que des particules de palladium étaient, soit l'espèce catalytique réelle ou un intermédiaire clé dans le déroulement de la réaction.¹⁸⁰ Par ailleurs, le même auteur a également prouvé que la thermolyse de l'acétate de palladium dans un solvant polaire à 100 °C conduisait à la formation de produits volatils (méthane, éthane, dioxyde de carbone) accompagnés de palladium zéro métallique existant sous la forme de particules colloïdales de taille comprise entre 8-10 nm.⁴ Basé sur ces observations, de Vries a proposé un mécanisme expliquant l'évolution de l'état du palladium au cours du processus (Schéma 97).^{181, 182} La thermolyse du

¹⁷⁷ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113-10130.

¹⁷⁸ (a) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375-8384. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541.

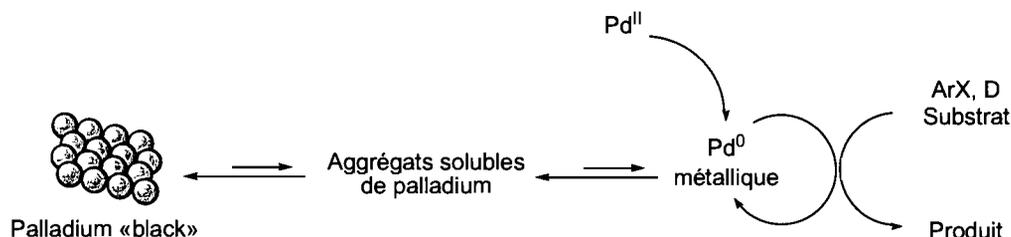
¹⁷⁹ Reetz, M. T.; Lohmer, G. *Chem. Commun.* **1996**, 1921-1922.

¹⁸⁰ Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165-167.

¹⁸¹ de Vries, A. H. M.; Parlevliet, F. J.; Schmieder-van de Vondervoort, L.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; Walet, M. A. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 996-1002.

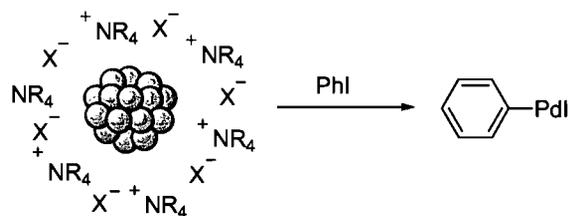
palladium (II) génère du palladium (0) dont la durée de vie est courte en l'absence de ligands stabilisateurs telles les phosphines. Une partie de palladium métallique entre dans le cycle catalytique pour générer les produits de couplage, mais la majeure partie s'aggrège pour former initialement des agrégats solubles de palladium qui, s'ils ne sont pas stabilisés, se dégradent en palladium «black» insolubles et totalement inactifs.

Schéma 97. Différentes espèces de palladium envisagées lors de la réaction de Heck catalysée au $\text{Pd}(\text{OAc})_2$



Même si le schéma laisse supposer un départ probable de palladium (0) de la structure colloïdale, Reetz a démontré qu'en présence de sels d'ammonium quaternaire halogénés l'agrégat était suffisamment stable pour réaliser l'addition oxydante dans un lien carbone-halogène (Schéma 98).¹⁷⁹

Schéma 98. Stabilisation des colloïdes de palladium par des sels d'ammonium quaternaires



Par ailleurs, de Vries a prouvé qu'avec un faible ratio catalyseur/substrat l'aggrégation du catalyseur pour produire du palladium «black» est ralenti drastiquement. En effet, des réactions de couplage de Heck ont pu être réalisées

¹⁸² de Vries, A. H. M.; Mulders, J.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3285-3288.

avec un taux de catalyseur allant de 0.01-0.1%, et ceci même avec des substrats peu réactifs tels les bromures d'aryles.⁶ Ainsi des systèmes impliquant la formation des solutions colloïdales de particules de palladium à partir de quantités homéopathiques¹⁸³ de l'acétate de palladium ont permis d'appliquer la réaction de Heck à grande échelle, en évitant les inconvénients de la catalyse hétérogène.¹⁸⁴

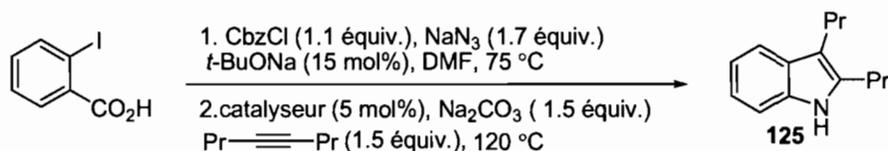
Il est raisonnable de penser que de tels systèmes soient impliqués dans la réaction d'indolisation de Larock. Afin d'évaluer l'influence de la source de palladium sur la réactivité, nous avons donc entrepris de tester divers catalyseurs de palladium dans les nouvelles conditions réactionnelles optimisées précédemment décrites.

Divers sels de palladium au degré d'oxydation (II) ont été utilisés tels que le dichlorure de palladium, l'acétyle acétoacétate de palladium, mais aussi des hétérocomplexes contenant des ligands de type phosphine (Tableau 48).

Tableau 48. Effet du complexe de palladium sur la réactivité

¹⁸³ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

¹⁸⁴ (a) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553-1582. (b) Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679.



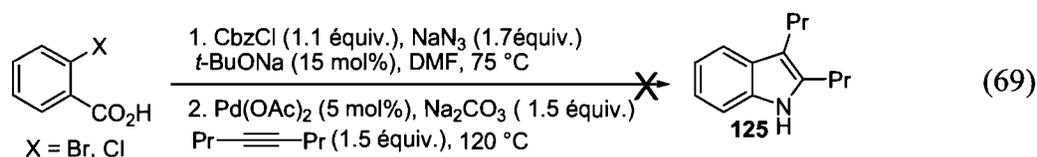
entrée	catalyseur	rendement (%) ^a
1	PdCl ₂	59
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	48
3	Pd(acac) ₂	57
4	PdCl ₂ dppf	58
5	Pd(OH) ₂ /C	-
6	Pd(OAc) ₂ Pt-Bu ₃ •HBF ₄ (10 mol%)	58
7	Pd(OAc) ₂ PPh ₃ (20 mol%)	59
8	Pd(PPh ₃) ₄	71

^a Rendement isolé.

Mais aucun de ces complexes n'a mené à de meilleurs résultats, les rendements oscillants entre 50% et 60% (Entrées 1 à 4). La tentative de catalyse hétérogène à l'aide du catalyseur de Peierlmann supporté sur charbon n'a conduit à aucune conversion (Entrée 5). Nous avons également confirmé que les complexes de palladium zéro catalysent l'étape de cyclisation. Néanmoins l'ajout de triphénylphosphine ou de tri-*tert*-butylphosphine afin de réduire le palladium n'a conduit à aucune amélioration (Entrées 6 et 7). Mais lorsque nous avons eu recours au palladium tetrakis-triphénylphosphine, nous avons été en mesure d'obtenir 71% de rendement pour les deux étapes (Entrée 8). Cependant l'utilisation de ce catalyseur conduit à la libération de triphénylphosphine et de l'oxyde correspondant rendant ainsi la réaction moins «propre» et posant des problèmes lors de la purification des produits. Suite à tous ces résultats, nous avons conservé le palladium acétate comme espèce catalytique pour la seconde étape de cette séquence tandem.

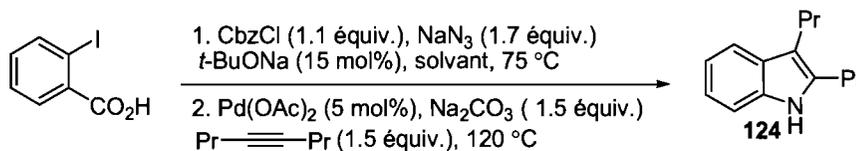
Notre idée première était de développer une séquence tandem à partir de l'acide 2-iodobenzoïque, mais suite à ces excellents résultats préliminaires nous souhaitons étendre le concept aux acides benzoïques 2-halogénés (Équation 69). Il est

toutefois reconnu que l'addition oxydante du palladium dans les liens carbone-brome ou carbone-chlore requiert la présence de ligands très électrodonneurs.¹⁶³ Toutefois, en appliquant les conditions optimales précédentes sur l'acide 2-bromobenzoïque et 2-chlorobenzoïque, nous n'avons jamais observé la formation de dérivés hétérocycliques. L'étape limitante dans ces cas-ci est vraisemblablement l'addition oxydante où l'absence de ligand ne conduit pas à des intermédiaires suffisamment stables pour poursuivre le cycle catalytique.



Le solvant reste le dernier paramètre réactionnel de cette séquence à examiner (Tableau 49). Malgré des résultats satisfaisants, nos expériences antérieures nous ont tout de même incité à analyser un éventuel effet de solvant pour cette nouvelle réaction. Dans un premier temps, le DMF est remplacé par le DME qui est le solvant optimal de l'étape de Curtius, mais aucune trace de produit d'indolisation n'a été observée par analyse GC-MS (Entrée 1). Le passage à un solvant apolaire tel que le toluène n'apporte aucune amélioration concernant la réactivité puisque seul l'intermédiaire carbamate est observé (Entrée 2). Par la suite, les solvants polaires à point d'ébullition élevé étant le plus souvent utilisés pour de telles réactions, nous nous sommes tournés vers des dérivés de la DMF, telles que la DMA et la NMP, mais les rendements sont restés inférieures à 50% (Entrées 3 et 4). Tout comme la réaction de Larock, la DMF reste donc le solvant de choix pour cette cascade réactionnelle en un seul pot.

Tableau 49. Effet du solvant sur la réactivité



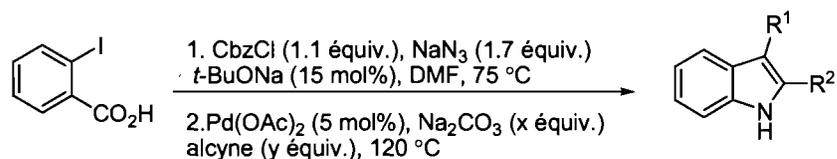
entrée	solvant	rendement ^a
1	DME	-
2	toluène	-
3	NMP	48%
4	DMA	51%

^a Rendement isolé.

Cette optimisation a permis de démontrer que la synthèse d'indoles libres à partir de l'acide 2-iodobenzoïque est réalisable. Par ailleurs, les conditions réactionnelles développées sont très avantageuses par rapport aux conditions originales. Non seulement ce procédé en un seul pot évite l'utilisation de la 2-iodoaniline comme réactif de départ, mais la suppression d'étapes d'isolement et de purification permet d'augmenter les rendements.

Afin d'approfondir la méthodologie, nous avons examiné l'étendue de la réaction et engagé divers alcynes disubstitués dans ces nouvelles conditions (Tableau 50). Nous avons eu recours à deux types de conditions réactionnelles. Les conditions A correspondant aux conditions issues de l'optimisation précédente mais nous avons également utilisé les conditions B qui sont basées sur l'utilisation d'un excès de base et d'alcyne.

Tableau 50. Étendue de la réaction de synthèse d'indoles 2,3-disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque



entrée	alkyne	produit	conditions ^b	rendement (%) ^a
1	Pr—C≡C—Pr	 125	A	70
			B	84 (77) ^c
2	Ph—C≡C—Ph	 127	A	67
			B	77
3	Me—C≡C—t-Bu	 128	A	64
			B	56
4	Ph—C≡C—TMS	 129	A	50
			B	82
5	Me—C≡C—TMS	 130	A	39

^a Rendement isolé. ^b Conditions A : Na₂CO₃ (1.5 équiv.), Alkyne (1.5 équiv.). Conditions B : Na₂CO₃ (3 équiv.), Alkyne (3 équiv.). ^c Rendement sur 2 étapes.

Nous avons effectivement constaté que lors des réactions d'annulation du 2-iodocarbamate de benzyle **69**, celles-ci conduisaient à d'aussi bons rendements avec des temps de réaction plus courts. En ce qui concerne la séquence cascade en un seul pot, même si les conditions A permettent de synthétiser les dérivés indoles avec de bons rendements, de meilleurs résultats sont obtenus avec les conditions B. Malgré le fait que ces dernières soient moins économiques, elles offrent en moyenne un gain de 10% lors de l'isolement des produits.

On remarque dans un premier temps, que le procédé en un seul pot est plus efficace pour la synthèse de l'indole **125** comparativement à la synthèse séquentielle (Entrée 1). De bons rendements sont obtenus dans le cas d'alcynes symétriques de type aromatique. En effet, l'acétylène de diphenyle conduit à un rendement de 77% pour l'indole **127**

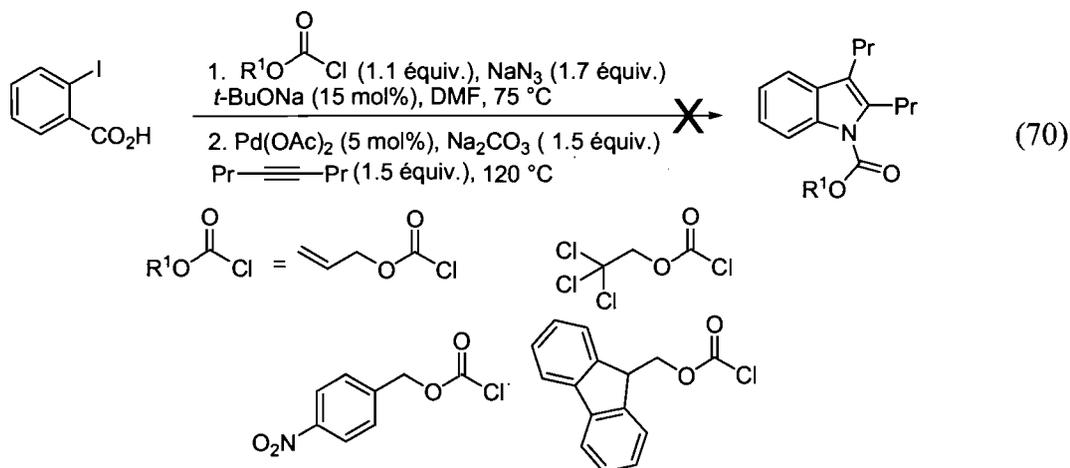
correspondant (Entrée 2). Les alcynes disymétriques tels le 4,4-diméthylpentyne, fonctionnent également avec des rendements moyens, mais l'indole **128** est obtenu avec une régiosélectivité complète (Entrée 3). Les dérivés indoles portant un groupement silyle en position 2 sont aussi accessibles par cette méthodologie. Cependant, probablement en raison de la stabilité du produit généré, la nature du substituant en position 3 influence les rendements. L'indole **129** possédant un groupement phényle à cette position est isolé avec de meilleurs rendements contrairement à l'analogue **190** avec un substituant méthyle (Entrées 5 et 6). Ces exemples sont d'autant plus intéressants, que ces composés sont des intermédiaires pour la synthèse de d'autres dérivés indoles fonctionnalisés en position 2.¹⁶¹

Ainsi, nous avons développé une procédure cascade en un seul pot efficace qui couple la réaction de Curtius avec la réaction d'hétéroannulation de Larock. Cette nouvelle méthodologie donne accès aux dérivés indoles libres 2,3-disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque. Les rendements isolés pour les dérivés hétérocycliques varient de bons à excellents pour une séquence réactionnelle de deux étapes. Un des faits remarquables de cette cascade réactionnelle est que l'on observe une réelle synergie entre les deux réactions de la séquence. Un des sous produits de la première étape est un réactif clé pour le déroulement de la seconde. En effet, le chlorure de sodium généré lors de la réaction de Curtius est en fait la source d'ions chlorure requise pour la réaction d'indolisation. Ce procédé en un seul pot ne se limite pas uniquement à éviter les étapes de purification et d'isolation mais il repose sur une réelle synergie entre les deux réactions, ce qui en fait un processus rare qui rejoint le concept d'économie d'atomes.

Ces résultats donnent évidemment entière satisfaction, mais ce procédé original donne uniquement accès aux dérivés indoles libres. Or les motifs indoles protégés constituent des synthons intéressants car ils peuvent être des intermédiaires réactionnels pour la synthèse d'indoles fonctionnalisés, ou posséder dans certains cas des propriétés biologiques. Nous avons donc exploré la synthèse d'indoles protégés par un groupement Cbz à l'aide du même procédé en un seul pot.

Notre étude sur la réaction d'annulation du 2-iodocarbamate de benzyle **69** avec le 4-octyne dans les conditions de Larock nous avait clairement démontré que la

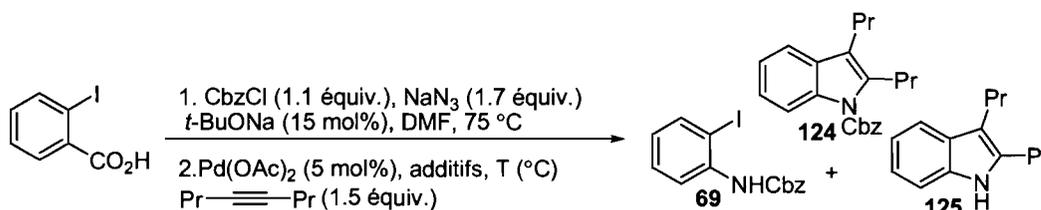
fonction uréthane sur l'hétérocycle n'était pas du tout stable dans ces conditions. Mais nous avons tout de même étudié l'influence de divers paramètres en vue de favoriser la formation de l'indole **124**. Dans un premier temps, nous avons engagé d'autres réactifs chloroformates lors de la première réaction du tandem (Équation 70). En effet, si le groupement Cbz, est clivé dans ces conditions réactionnelles, il se peut que d'autres fonctions de type carbamates puissent «résister» lors du processus. Le chloroformate d'allyle et de trichloroéthyle qui conduisent à de bons rendements pour la réaction de Curtius, s'avèrent cependant être incompatibles avec les conditions d'hétéroannulation de Larock. Aucune trace de produit d'indolisation n'a en effet été observée. La fonction nitrobenzyloxycarbonyle, connue comme étant plus résistante que l'analogue benzyloxycarbonyle, ou encore le groupement Fmoc ne nous ont pas permis d'obtenir l'indole protégé correspondant. Néanmoins dans ces deux cas, le problème semble différent des deux premiers chloroformates cités, car c'est la réaction de Curtius qui ne fonctionne pas. Les alcools correspondants semblent présenter de difficultés à additionner sur l'isocyanate.



Suite à ces résultats décevants, nous avons conservé le benzylchloroformate comme agent d'activation de la réaction de Curtius, et tenté de modifier les conditions de l'étape de cyclisation afin que le groupement Cbz soit conservé sur l'hétérocycle en fin de réaction (Tableau 51). Sachant l'influence de la base dans la déprotection du groupement protecteur, les expériences ont été réalisées en l'absence de carbonate de sodium pour l'étape d'hétéroannulation. Le premier essai est

l'expérience témoin, qui a révélé que même en l'absence de base la réaction de déprotection avait tout de même lieu (Entrée 1). Lors de cette expérience «contrôle», on constate que l'indole libre **125** reste le produit majoritaire. La base favoriserait le clivage du groupement benzyle mais ne serait pas le seul responsable de cette réaction secondaire. Nous avons pensé que la température réactionnelle serait aussi susceptible d'influencer l'étape de déprotection. C'est pourquoi, nous avons abaissé la température à 105 °C (Entrée 2). Cette diminution de température a entraîné une disparition du dérivé indole libre. Mais nous observons un nouveau mélange de produits constitué de l'indole protégé désiré **124**, accompagné de l'intermédiaire carbamate issu de la réaction de Curtius.

Tableau 51. Essais d'optimisation pour la formation de l'indole protégé dans la séquence en un seul pot



entrée	température (°C)	additifs	Ratio ^a		
			124	125	69
1	120	-	1	1.5	-
2	105	-	1	-	5
3	120 ^b	-	3	1	12
4	120 ^b	Na ₂ CO ₃ (1.5 équiv.)	1	0.8	1
5	120	<i>t</i> -BuOH ^c	1	7	2.2

^a Déterminé par GC - MS. ^b 5 heures de réaction pour la seconde étape. ^c 0.5 équiv.

Ce résultat signifie que l'abaissement de la température s'est accompagné d'une diminution de la réactivité lors de la réaction de couplage, probablement au niveau de l'addition oxydante dans le lien carbone-halogène. Nous étions donc contraints de réaliser cette optimisation à 120 °C, et nous avons examiné l'effet du temps sur la réactivité. L'acide 2-iodobenzoïque a été soumis aux conditions de l'entrée 1, excepté que la réaction de cyclisation fut stoppée après 5 heures de

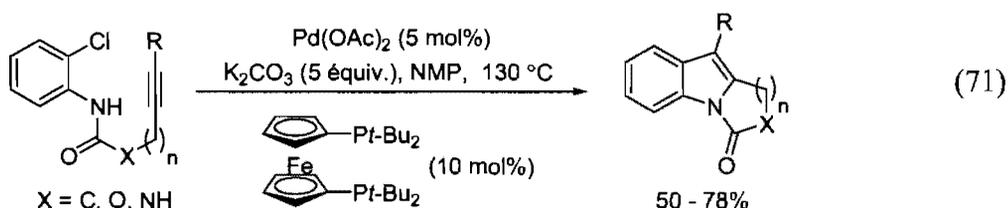
réaction (Entrée 3). Il est surprenant de constater que nous obtenons encore une fois un mélange de carbamate **69** et d'indole protégé **124** accompagné de traces du produit déprotégé **125**. Ce résultat confirme que la déprotection se produit sur l'hétérocycle, et que la cinétique de cette réaction est relativement lente. L'effet du carbonate de sodium a une nouvelle fois été mis en évidence lors de cette optimisation. En ajoutant 1.5 équivalents de carbonate de sodium aux conditions de l'entrée 3 on observe un mélange quasi équimolaire des trois composés (Entrée 4). Le temps et la température n'étant pas des paramètres exploitables pour favoriser la formation de l'hétérocycle protégé, nous nous sommes intéressés au pH du milieu réactionnel. En effet, sans aucune base dans la deuxième étape d'indolisation, les conditions de l'entrée 1 ont conduit aux produits de cyclisation. Ce résultat est quelque peu surprenant, sachant que lors de l'optimisation de la formation de l'indole **124** à partir du carbamate **69**, nous avons constaté que sans ajout de base il n'y avait aucune réactivité (Entrée 2, Tableau 44). On pourrait alors supposer que la basicité du milieu réactionnel après la réaction de Curtius est suffisant pour induire de la réactivité. Nous avons donc envisagé de diminuer la basicité du milieu réactionnel. Ainsi, 0.5 équivalents de *tert*-butanol, l'acide conjugué du *tert*-butoxyde sodium, ont été ajoutés mais sans influence sur la distribution des produits (Entrée 5).

Ces résultats quelque peu décourageants, nous ont poussé à envisager une autre stratégie s'appuyant sur notre séquence tandem à partir de l'acide 2-iodobenzoïque, pour la synthèse d'indoles *N*-substitués. Les conditions de Curtius que nous avons développées pour les dérivés de l'acide benzoïque donne accès aux carbamates correspondants, mais nous avons rapporté que les urées aromatiques étaient aussi accessibles par cette voie. Nous étions donc intéressés à introduire cette méthodologie dans notre procédé en un seul pot pour la synthèse de dérivés indoles de type carboxamide.

6.3.4 Synthèse d'indoles *N*-carboxamides 2,3 disubstitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

Cette nouvelle extension du concept de synthèse d'indoles à partir de l'acide benzoïque signifiait que la séquence cascade comporterait trois réactions successives réalisées en un seul pot. De plus, ce projet représentait un réel défi car aucun

exemple d'hétéroannulation intermoléculaire catalysée au palladium entre des urées aromatiques et des alcynes n'avait rapporté précédemment. Seule une version intramoléculaire de cette réaction ou l'urée aromatique de départ comporte déjà la fonction alcyne nécessaire pour la cyclisation a été proposée par l'équipe du Dr Senanayake, permettant d'accéder en une seule étape à des squelettes carbocycliques complexes avec de bons rendements (Équation 71).¹⁸⁵ Le système catalytique utilisé ici est similaire à celui développé pour l'hétéroannulation de la 2-chloroaniline et des alcynes,¹⁴⁶ il met en jeu du palladium acétate en présence d'un ligand ferrocényle et de carbonate de potassium dans la NMP à 130 °C.

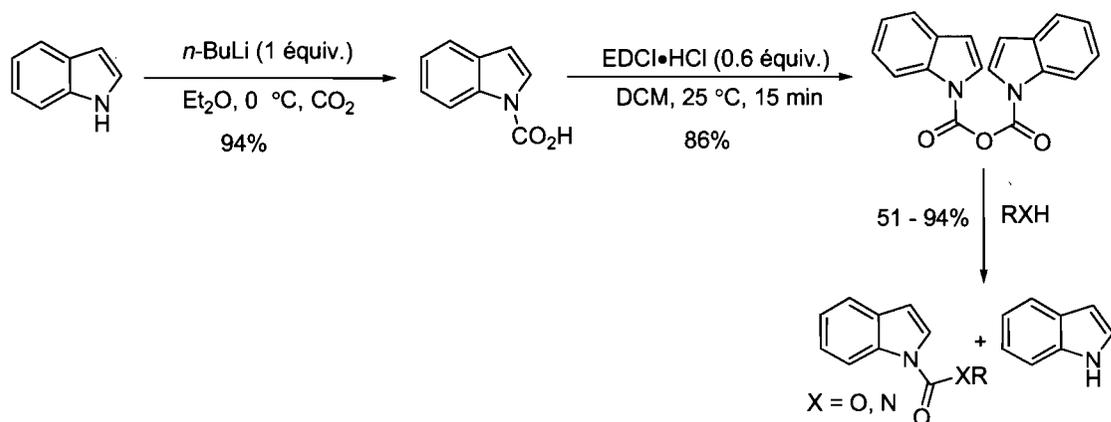


Néanmoins, en dépit de cet exemple intramoléculaire de catalyse au palladium, il existe d'autres voies de synthèse de ces dérivés basées sur des réactions plus classiques. L'une des méthodes les plus intéressantes est certainement celle développée par Boger et Patel qui ne nécessite pas de conditions acides ou basiques pour générer ce type de dérivé *N*-carboxyle (Schéma 99).¹⁸⁶

Schéma 99. Synthèse de dérivés indoles *N*-carboxamides selon la méthode de Boger

¹⁸⁵ Liu, J. X.; Shen, M.; Zhang, Y. D.; Li, G. S.; Khodabocus, A.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Farina, V.; Senanayake, C. H.; Lu, B. *Z. Org. Lett.* **2006**, 8, 3573-3575.

¹⁸⁶ Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3934-3936.

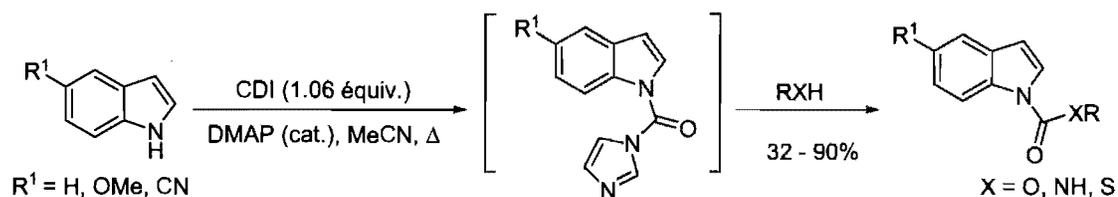


Cette voie de synthèse repose sur l'addition de nucléophiles sur l'anhydride symétrique dérivé de l'acide 1-carboxylique de l'indole. Celui-ci est préparé par piégeage de l'indole *N*-lithié avec du dioxyde de carbone. Un excès de cet acide carboxylique en présence d'un dérivé carbodiimide conduit à la formation de l'espèce très électrophile, qui est par la suite soumise à divers nucléophiles pour donner les dérivés carbamates ou urées correspondants avec de bons rendements. Malgré des conditions réactionnelles douces, la réaction est limitée à l'utilisation de l'indole lui-même, c'est-à-dire sans substitution sur le noyau hétérocyclique, et requiert deux équivalents d'indole pour générer l'anhydride symétrique.

Tout en conservant des conditions neutres, Macor et ses collaborateurs ont montré que l'activation de l'indole par le carbonyle diimidazole permettait de réaliser la synthèse de ces dérivés en une seule étape (Schéma 100).¹⁸⁷ En présence de quantité catalytique de DMAP pour induire la réaction d'acylation, cet agent d'activation conduit à la formation de l'indole activé qui n'est pas isolé mais traité *in-situ* par divers nucléophiles. Les dérivés 1-carboxamides, 1-carboxylates ou 1-thiocarboxylates correspondants sont obtenus avec de bons rendement. De plus la réaction est compatible avec la présence de divers substituants sur le motif benzénique de l'hétérocycle.

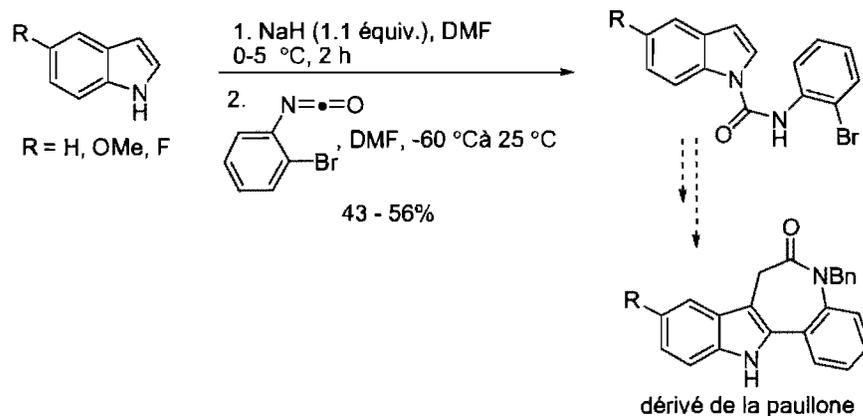
Schéma 100. Synthèse de dérivés indoles *N*-carboxamides selon la méthode de Macor

¹⁸⁷ Macor, J. E.; Cuff, A.; Cornelius, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2733-2736.



Une autre voie triviale consiste en l'addition du noyau indolique sur un dérivé isocyanate. Bremner a utilisé cette stratégie lors de la synthèse de dérivés de la paullone (Schéma 101).¹⁸⁸ Partant du fait que très peu de dérivés isocyanates sont disponibles commercialement, cette approche nécessite des étapes d'isolement et de purification de ces composés potentiellement instables.

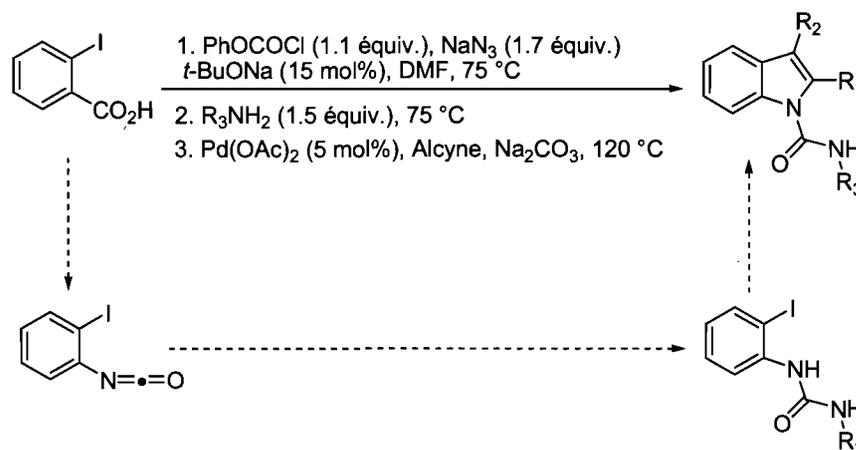
Schéma 101. Synthèse de dérivés indoles *N*-carboxamides selon la méthode de Bremner



Ce bref survol bibliographique nous a révélé que les méthodes existantes pour la synthèse de dérivés indoles 1-carboxamides restaient limitées. En effet, les composés obtenus ne comportent généralement aucune substitution en positions 2 et 3, et requièrent donc des étapes ultérieures de fonctionnalisation du noyau hétérocyclique. Cependant l'approche que nous proposons permettrait en une seule étape d'accéder à des dérivés *N*-carboxamides 2,3-disubstitués (Schéma 102).

¹⁸⁸ Bremner, J. B.; Sengpracha, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5489-5498.

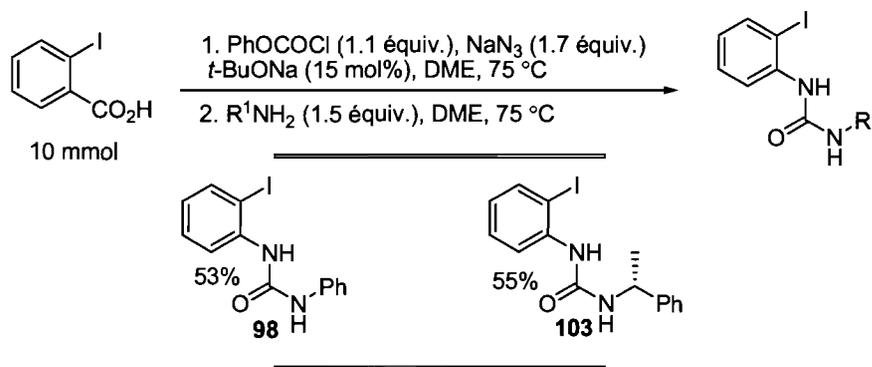
Schéma 102. Présentation de la stratégie envisagée pour la synthèse d'indoles *N*-carboxamides 2,3-disubstitués à partir de la réaction Curtius



En effet, les conditions mises au point pour la synthèse d'urées aromatiques produiraient l'urée 1-(2-iodophényle) 3-phényle et ce précurseur halogéné serait par la suite directement soumis *in-situ* aux conditions d'indolisation de type Larock. Cette stratégie est d'autant plus intéressante qu'elle donne accès en une seule étape à des produits fonctionnalisés puisque plusieurs catégories d'amines et d'alcynes sont tolérées dans nos différents protocoles.

Comme précédemment, nous avons débuté notre étude en nous penchant dans un premier temps sur la réaction d'annulation entre des urées *ortho*-iodées et le 4-octyne. Deux urées différentes ont été prises pour cibles, l'une comportant une fonction aniline, l'autre issue de l'addition d'une amine aliphatique (Schéma 102).

Schéma 103. Synthèse d'urées aromatiques *ortho*-iodées



Tout d'abord, l'acide 2-iodobenzoïque a été soumis aux conditions développées préalablement pour la synthèse d'urées aromatiques en prenant donc l'aniline comme agent nucléophile mais aussi la (*R*)-méthylbenzylamine. Les urées aromatiques **98** et **103** ont pu être synthétisées sur une échelle de 10 mmol avec des rendements respectifs de 53% et 55% sans optimisation.

Disposant de ces deux urées halogénées nous les avons engagées dans une réaction d'hétéroannulation en présence du 4-octyne, selon les conditions développées précédemment (Tableau 52). Force est de constater, qu'une fois de plus la présence de carbonate de sodium conduit au clivage de la fonction *N*-carboxamide. En soumettant l'urée 1-(2-iodophényl)-3-phényle (**98**) aux conditions classiques de cyclisation, uniquement l'indole libre correspondant est récupéré en fin de réaction (Entrée 1). Cependant, sans ajout d'ions chlorure on constate une conversion de 52% pour le dérivé indole 1-carboxamide correspondant (Entrée 2). Le même phénomène est aussi remarqué dans le cas de l'urée 1-(2-iodophényl)-3-((*R*)-1-phényléthyle) (**103**) qui conduit à 50% de conversion après 3 heures de réaction (Entrée 3).

Tableau 52. Essais d'annulation entre des urées aromatiques *ortho*-iodées et le 4-octyne

entrée	R ¹	Na ₂ CO ₃ (équiv.)	LiCl (équiv.)	conversion (%) ^a
1	Ph	1.5	1	- ^b
2	Ph	-	-	52
3		-	-	50

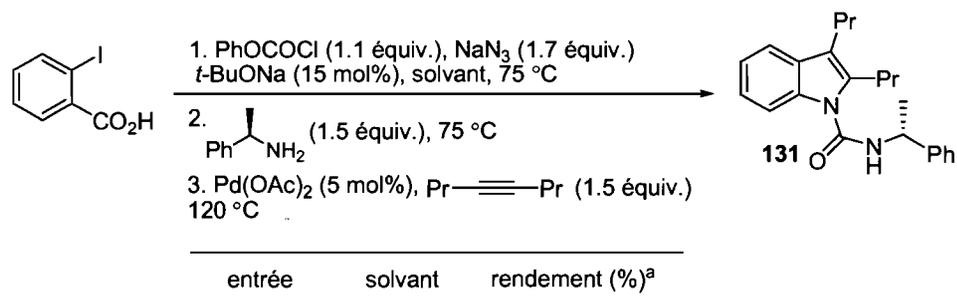
^a Conversion par GC - MS. ^b Conversion totale pour l'Indole libre

Ces résultats préliminaires sont très intéressants car ils indiquent clairement que la réaction d'annulation entre des urées *ortho*-iodées et des alcynes est réalisable. Dans ce type de substrats, l'absence de carbonate de sodium est primordiale

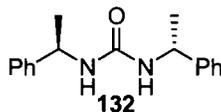
pour conserver la fonction urée sur l'hétérocycle; de plus l'ajout d'ions chlorure semble diminuer la vitesse de cyclisation.

Nous avons donc appliqué ces conditions réactionnelles dans une séquence de trois réactions en un seul pot à partir de l'acide 2-iodobenzoïque (Tableau 53). Dans une première étape, celui-ci était transformé en l'isocyanate correspondant pendant 4 heures, en utilisant le phénylchloroformate comme agent d'activation dans le DMF à 75 °C. En effet, ce dérivé chloroformate génère lors du processus l'ion phénoxyde, espèce non nucléophile qui est incapable de réagir avec l'isocyanate. Au cours de la deuxième étape, l'isocyanate est piégé par l'ajout de l'amine dans le milieu réactionnel. Après 4 heures de réaction, l'urée correspondante est soumise aux conditions d'indolisation retenues précédemment. Pour des raisons de stabilité du produit formé nous avons choisi la méthylbenzylamine comme nucléophile, dans l'étape de formation de l'urée.

Tableau 53. Essai préliminaire de synthèse de dérivés indole *N*-carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

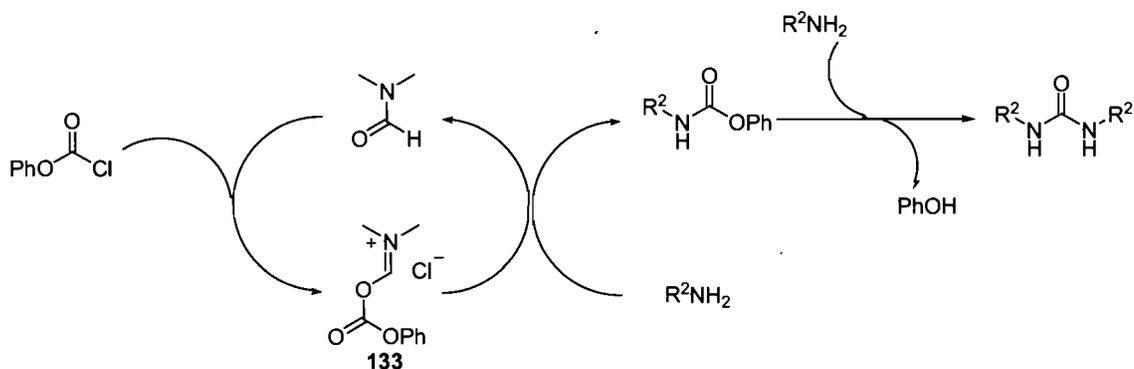


^a Rendement isolé. ^b Conversion par GC-MS ^cEssai réalisé avec Pd(PPh₃)₄. ^d Alcyne (3 équiv.).



Dans ces conditions réactionnelles utilisant le DMF comme solvant nous avons été en mesure d'isoler 19% du dérivé carboxamide **131** correspondant (Entrée 1). Ce premier essai restait très encourageant, néanmoins l'analyse GC-MS du milieu réactionnel indiquait la présence d'un produit secondaire nettement majoritaire. Il s'agissait en fait de l'urée symétrique **132** issue de l'amine. Comme mentionné précédemment dans ces conditions le DMF réagit avec le dérivé chloroformate pour former dans le milieu un nouvel agent d'activation de type Vilsmeier-Haack. Même si on ne peut écarter l'hypothèse d'une activation de l'amine par simple réaction avec le chloroformate résiduel, l'observation de l'espèce **133**, nous pousse à proposer le mécanisme suivant (Schéma 104). Le caractère nucléofuge de l'ion phénoxyde conduit à l'addition d'une molécule d'amine sur le dérivé **133** et ainsi former l'urée parasite **132**.

Schéma 104. Mécanisme de formation de l'urée **131**



Nous avons tenté d'éviter cette réaction secondaire, en utilisant des dérivés de la DMF qui limiterait la formation du produit d'activation (Tableau 54). Nous nous sommes tournés vers la DMA et la NMP comme solvants réactionnels. Basé sur la structure de ces dérivés, une telle réactivité reste envisageable avec la DMA, mais semble fortement défavorisé dans le cas de la structure cyclique de la NMP. Ces hypothèses ont été confirmées, lorsque la DMA et la NMP ont remplacé la DMF dans cette séquence en un seul pot. Dans le cas de la DMA, le produit d'autocondensation reste présent dans le milieu, et affaiblit les conversions pour le produit désiré (Entrée 2). Cependant dans les cas de la NMP, aucune trace du produit d'autocondensation n'est observé et un rendement de 48% a pu être obtenu (Entrée 3). Ce dernier résultat est très

encourageant, car il démontre que non seulement la réaction parasite est inhibée, mais que la réaction d'indolisation entre l'urée et l'amine est favorisée. Nous avons également examiné l'effet du palladium sur la réactivité en utilisant le complexe tétrakis (triphénylphosphine) de palladium, pour la dernière étape de la séquence. Mais cette source de palladium zéro n'a pas apporté d'amélioration (Entrée 4). Finalement, c'est un excès d'alcyne qui nous a permis d'augmenter de façon significative les rendements permettant d'isoler 59% de l'indole *N*-carboxamide **131** désiré.

Cet excellent rendement pour une séquence réactionnelle de trois étapes nous a incité à étudier l'étendue de cette nouvelle réaction. En utilisant les dernières conditions optimales développées avec le 4-octyne, divers amines ont été engagées dans cette cascade réactionnelle (Tableau 54). Dans un premier temps, l'isomère linéaire de la méthylbenzylamine, la phénytyle amine a donné un rendement de 40% pour la synthèse de l'indole **134** correspondant (Entrée 1). Selon les résultats obtenus lors de la synthèse d'urées aromatiques, cette baisse de rendement est due à l'étape de formation de l'urée. En effet, la phénytyle amine étant moins nucléophile, l'addition sur l'isocyanate est plus difficile, et donc dans les mêmes conditions des rendements plus faibles. Dans le cas de la cyclohexamine, aucun produit de cyclisation **135** n'a été observé, seule l'urée correspondante a été récupérée (Entrée 2). L'encombrement stérique dû au groupement cyclohexyle pourrait être responsable de ce manque de réactivité. Lorsque la 1-adamantamine est employée, cet effet stérique vient stopper la réactivité de la réaction de Curtius car aucune trace de l'urée correspondante n'a été observée (Entrée 3). La réaction peut être étendue aux dérivés des acides aminés, dans la mesure où la phényl glycine conduit dans un rendement modeste de 29% au produit attendu **137** (Entrée 4). Enfin, comme montré lors de l'optimisation l'aniline est aussi compatible avec cette cascade réactionnelle, mais trois équivalents d'amine sont nécessaires pour atteindre un rendement maximal de 34% pour l'indole **138** (Entrée 5).

Tableau 54. Synthèse d'indoles *N*-carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

entrée	R ¹ NH ₂	produit	rendement (%) ^a
1			40
2			-
3			-
4			29
5			34 ^b

^a Rendement isolé. ^b PhNH₂ (3 équiv.).

Diverses amines de natures différentes, aromatiques, aliphatiques linéaires ou secondaires, sont tolérées dans cette séquence en un seul pot, donnant accès aux dérivés indoles *N*-carboxamides en une seule étape, avec des rendements de bons à modestes. Bien que ces rendements soient modestes, les résultats de cette séquence restent exceptionnels sachant que trois réactions consécutives sont réalisées dans le même ballon. Lors de cette optimisation, nous avons pu constater que l'encombrement stérique influençait le déroulement de la réaction. Autant l'étape de formation de l'urée que la réaction d'indolisation sont affectées par ce facteur. C'est pourquoi, nous avons

aussi évalué la tolérance de la méthodologie face à différents types d'alcynes. Ainsi, l'amine ayant donné le meilleur résultat prédemment a été couplée avec trois alcynes. Afin d'évaluer réellement l'effet de l'alcyne, nous avons choisi de fixer un des substituants de la triple liaison par un groupement phényle (Tableau 55). Néanmoins, seule une substitution par un groupement TMS nous a donné satisfaction, avec un rendement de 34% pour l'indole **140** correspondant (Entrée 2). La présence d'un groupement alkyle ou encore phényle n'ont pas permis de former l'indole désiré (Entrées 1 et 3), conduisant à la formation de l'indole libre correspondant par clivage de la fonction urée.

Tableau 55. Effet de la nature de l'alcyne sur la réaction de synthèse d'indoles *N*-carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

entrée	alcyne	produit	rendement(%) ^a
1			-
2			34
3			-

^a Rendement isolé.

Finalement cette analyse sur l'effet de la nature de l'alcyne n'a pas conduit à la synthèse des indoles correspondants avec les rendements escomptés. Certes la substitution sur l'indole final a influencé la réactivité, mais essentiellement au niveau de la stabilité du composé généré. La nature électronique des substituants modifie la structure électronique du noyau indolique formé, entraînant un clivage de la fonction urée pour fournir l'indole libre plus stable.

Au regard de ces résultats, un des paramètres réactionnels qui vient nuire au bon fonctionnement du système est certainement la réaction de l'amine avec l'agent d'activation **133**. Cette réaction secondaire affecte l'efficacité de la réaction de Curtius pour la formation de l'urée nécessaire à l'indolisation. Même si cette réaction a pu être éliminée ou encore limitée dans certains cas, il n'en reste pas moins qu'elle dépend de la nature de l'amine qui altère au bon déroulement de la séquence. Lors de l'optimisation de solvant effectuée sur la réaction (Tableau 53), nous avons constaté qu'un analogue cyclique du DMF, la NMP permettait contrôler la réaction secondaire de formation de l'agent d'activation. Afin de limiter la formation de l'urée symétrique, nous avons également imposé cette caractéristique à l'amine employée pour la formation de l'urée. C'est pourquoi nous avons testé la réactivité d'amines cycliques telles la morpholine, la pipéridine ou encore la pyrrolidine. Ces amines disubstituées ont été engagées dans la cascade réactionnelle en un seul pot en présence d'alcyne symétriques aliphatiques ou aromatiques (Tableau 56).

En utilisant la pipéridine comme nucléophile lors de la formation de l'urée, de bons rendements ont été obtenue dans la cascade réactionnelle. Lorsqu'elle est associé au 4-octyne, l'indole **142** attendu est isolé avec un rendement de 54% (Entrée 1). Les rendements augmentent lors de l'utilisation du diphénylacétylène pour l'étape de cyclisation puisque le dérivé indole *N*-carboxamide **143** est isolé avec 68% de rendement (Entrée 2). En présence du même alcyne et de la pyrrolidine, on note une légère baisse de rendement pour la synthèse de l'indole **144** (Entrée 3). Par ailleurs, lorsque la pipéridine est remplacée par la morpholine, la même tendance est observée au niveau des rendements. En présence d'alcyne aliphatiques ou aromatiques symétriques,

les indoles **145** et **146** sont obtenus avec de bon rendements respectifs de 52% et 64% (Entrées 4 et 5).

Tableau 56. Effet d'amines cycliques sur la réaction de synthèse d'indoles *N*-carboxamide à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

entrée	amine	alcyne	produit	rendement (%) ^a
1		Pr-C≡C-Pr		54
2		Ph-C≡C-Ph		68
3		Ph-C≡C-Ph		60
4		Pr-C≡C-Pr		52
5		Ph-C≡C-Ph		64

^a Rendement isolé.

Cette modification sur la structure de l'amine engagée dans le processus a eu un impact impressionnant sur la réactivité. En effet, les amines cycliques comme la

pipéridine, la pyrrolidine ou encore la morpholine ont conduit à la synthèse des dérivés *N*-carboxamide avec des rendements compris entre 52% et 68%. Ces résultats sont d'autant plus exceptionnels que les bruts réactionnels sont exceptionnellement propres, les seuls produits récupérés en fin de réaction sont l'excès d'alcyne accompagné du produit désiré. Dans les différents exemples, aucune trace de l'urée parasite n'a été détectée, ce qui sous-entend que l'hypothèse de départ semble fondée.

En conclusion, le développement d'un procédé cascade en un seul pot de trois réactions, nous a permis de synthétiser divers dérivés indoles *N*-carboxamides 2,3-disubstitués en une seule étape en partant de l'acide 2-iodobenzoïque. En dépit du fait qu'aucun exemple d'indolisation d'urées aromatiques *ortho*-iodées avec des alcynes n'ait été décrit, nous avons mis au point des conditions de cyclisation efficaces. Ce premier exemple de cyclisation met en jeu l'acétate de palladium comme catalyseur et ne requiert aucune base. Par ailleurs, l'utilisation de la NMP comme solvant s'est avéré crucial pour le succès du processus. Divers amines et alcynes sont compatibles avec ces conditions réactionnelles produisant les urées correspondantes avec des rendements allant de modestes à très bons. On peut noter que l'utilisation d'amines cycliques a permis une augmentation significative de l'efficacité du procédé. Ces résultats sont d'autant plus remarquables qu'il s'agit d'une séquence réactionnelle de trois étapes, sans isolation des divers intermédiaires réactionnels.

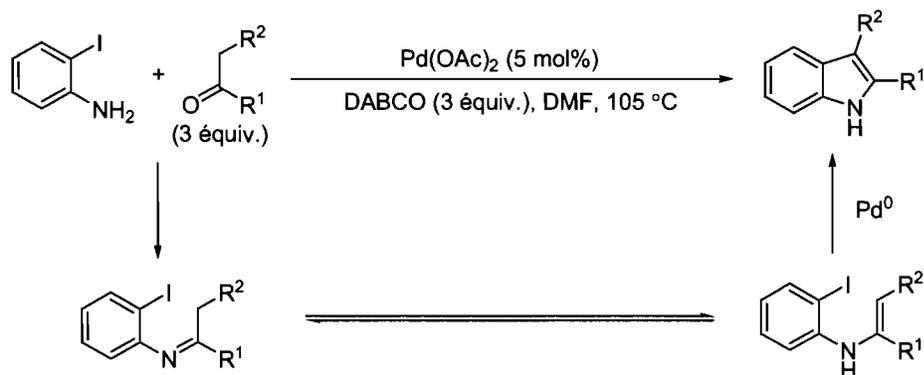
En nous appuyant sur les conditions de Larock, nous avons mis au point des procédés en seul pot originaux et efficaces. Seulement, cette stratégie se limite uniquement à la synthèse de dérivés indoles 2,3-disubstitués. Dans le but de développer des conditions réactionnelles compétitives et d'élargir l'étendue du concept, nous nous sommes intéressés aux méthodologies de Chen et de Zhu, qui s'appuie sur les dérivés carbonylés comme partenaires de couplage.^{166, 168}

6.3.5 Synthèse d'indoles 3-substitués et de dérivés carbazoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

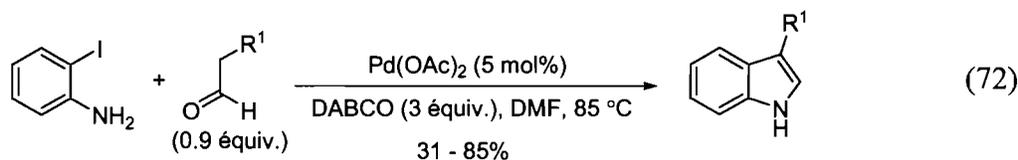
Une autre méthodologie très populaire pour la synthèse de dérivés indoles par catalyse au palladium est sans conteste la stratégie développée par Chen, qui réalise la réaction d'indolisation entre la 2-iodoaniline et des cétones (Schéma 105).¹⁶⁶

Cette réaction qui se produit dans des conditions simples et douces en présence de palladium et d'un excès de DABCO à 120 °C, constitue une méthode de synthèse efficace pour les dérivés carbazoles ainsi que pour des indoles 3-substitués. Le mécanisme de cette réaction implique en premier lieu la formation d'une imine par condensation de la 2-iodoaniline sur le dérivé carbonyle. En milieu basique, celle-ci coexiste par tautomérie avec sa forme énamine, qui en présence de l'acétate de palladium réalise une cyclisation de type Heck intramoléculaire, pour produire l'indole correspondant.

Schéma 105. Présentation de la réaction d'hétéroannulation entre la 2-iodoaniline et les cétones selon le protocole Chen



Il reste néanmoins surprenant que l'extension aux aldéhydes n'ait été développée que très récemment par Zhu (Équation 72). En conservant les mêmes conditions réactionnelles, mais en abaissant la température, cette extension permet d'accéder aux dérivés indoles 3-substitués en une seule étape en partant de la 2-iodoaniline.¹⁵¹



Cette méthodologie offrant une voie d'accès simple et efficace à une catégorie d'indoles peu souvent rencontrés, nous nous sommes d'abord intéressés à cette

réaction comme deuxième application de notre séquence tandem en un seul pot. Le but étant ici de réaliser la réaction de Curtius sur l'acide 2-iodobenzoïque et de soumettre directement le milieu réactionnel aux conditions de couplage développées par Zhu.

Ce projet restait quelque peu ambitieux car nous présumions que la formation de l'énamine à partir du produit de la réaction de Curtius serait difficile. En effet, notre étude précédente avait démontré que le benzyle 2-iodophénylcarbamate (**68**) était une espèce relativement stable dans ce type de conditions réactionnelles. Le succès de cette cascade réactionnelle, repose uniquement sur la capacité à générer la 2-iodoaniline lors du processus. C'est pourquoi, lors de notre optimisation nous nous sommes directement intéressés à la séquence tandem en un seul pot en partant de l'acide 2-iodobenzoïque. Dans le cadre de cette étude nous avons utilisé l'hydrocinnamaldéhyde comme partenaire de couplage (Tableau 57).

Tableau 57. Essais préliminaires de séquence cascade réaction de Curtius-Indolisation catalysée au palladium de type Chen

entrée	aldéhyde (x équiv.)	[Pd]	température (°C)	conversion (%) ^a
1	1	Pd(OAc) ₂	85	<5
2	1	Pd(OAc) ₂	120	30
3	3	Pd(OAc) ₂	120	<10
4	0.9	Pd(OAc) ₂	120	55 (50%) ^b
5	0.9	Pd(OAc) ₂ , Pt-Bu ₃ HF ₄ (10 mol%)	120	55 ^b
6	0.9	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5 mol%) P(o-Tol) ₃ (10 mol%)	120	41 ^b

^a Conversion par GC-MS. ^b Rendement isolé.

Dans la première étape, la réaction de Curtius est réalisée dans les conditions standards avec le DMF comme solvant réactionnel, puis sans isolement, les

conditions d'indolisation de Zhu sont appliquées au milieu réactionnel. Notre premier essai en un seul pot n'est pas très encourageant car uniquement des traces de l'indole libre **147** ont pu être observées par analyse GC-MS (Entrée 1). Influencés par nos précédents résultats obtenus avec les conditions de Larock, nous avons évalué l'influence de la température sur la réactivité, et ajusté la température réactionnelle à 120 °C. Cette modification a pour conséquence d'augmenter les conversions, puisque 30% d'indole libre ont pu être observés (Entrée 2). Cependant l'hétérocycle **148** n'était pas la seule espèce présente puisque celui-ci était accompagné de l'imine résiduelle dans un ratio 1 : 1. Même si ce résultat laissait place à l'optimisation, il prouvait que cette séquence était réalisable, et démontrait que dans ces conditions particulière l'intermédiaire 2-iodo phénylbenzyle carbamate (**69**) n'est pas stable. En effet, la température semble responsable du clivage du groupement Cbz pour conduire à la 2-iodoaniline. Cette amine libre peut par la suite réagir avec l'aldéhyde pour former l'imine requise pour la cyclisation. L'étape clé du processus étant la formation de l'imine, nous avons étudié l'influence de la stoechiométrie de l'aldéhyde sur la réactivité. Un excès de dérivé carbonyle provoque une nette chute dans les conversions (Entrée 3). En utilisant l'hydrocinnaldéhyde comme réactif limitant à hauteur de 0.90 équivalents, l'hétérocycle est le composé majoritaire, et 50% de rendement isolé ont pu être obtenu (Entrée 4). Dans ces conditions, l'imine est observable à l'état de traces par analyse GC-MS, et n'affecte pas la réactivité. En conservant cette stoechiométrie pour l'aldéhyde et cette température, nous avons étudié l'activité des complexes de palladium zéro générés *in-situ*, en associant l'acétate de palladium à un sel de tri-*tert*-butylphosphine ou en utilisant un mélange du complexe tribenzylidène acétone de palladium et de ligand tri-*ortho*-tolylphosphine (Entrées 5 et 6). Le meilleur rendement de 55% a été obtenu avec la phosphine la plus basique, la tri-*tert*-butylphosphine (Entrée 5). Cependant ces résultats ne justifiaient pas l'ajout de ligand dans le système catalytique, nous avons donc conservé l'acétate de palladium seul, comme catalyseur de la réaction d'indolisation.

Suite à ces résultats préliminaires très satisfaisants, nous avons soumis différents aldéhydes à cette séquence réactionnelle en un seul pot, afin d'évaluer sa tolérance fonctionnelle (Tableau 58).

Tableau 58. Étendue de la réaction de synthèse d'indoles 3-substitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

entrée	aldéhyde	produit	rendement (%) ^a
1			35
2			29 ^b
3			-
4			40
5			39
6			53

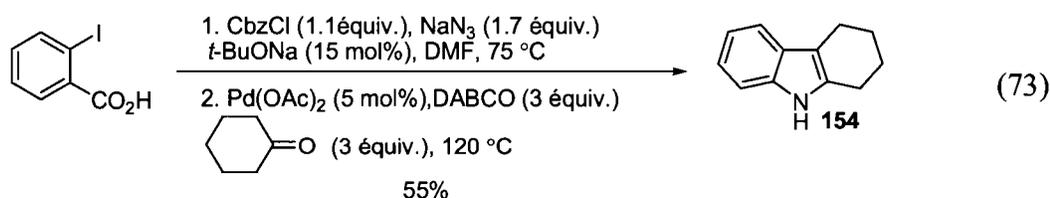
^a Rendement isolé. ^b Conversion par GC-MS.

Il est intéressant de remarquer que dans le cas du phényle acétaldéhyde, qui est un dérivé de l'hydrocinnamaldéhyde avec un carbone en moins, l'indole **148** est obtenu avec un rendement inférieur de 35% (Entrée 1). Cette perte de rendement est probablement due à la gêne stérique importante lors de l'étape de cyclisation de type Heck avec l'intermédiaire énamine. L'hexanal conduit à une conversion médiocre de

29% pour l'indole 3-substitué correspondant **149** (Entrée 2). Un point important de la nouvelle réaction d'indolisation développée par Zhu est que cette dernière s'inscrit dans le cadre de la synthèse de dérivés du tryptophane. En effet, Zhu a montré que l'utilisation de l'aldéhyde dérivé de l'acide glutamique, représente un agent de couplage parfait pour la synthèse de dérivés protégés du tryptophane en une seule étape. Nous avons engagé cet aldéhyde dans la cascade réactionnelle, mais nous n'avons jamais observé le dérivé de l'acide aminé correspondant (Entrée 3). Le seul produit récupéré en fin de réaction est la 2-iodoaniline. La fonction amine présente sur cet aldéhyde est protégée par deux fonctions carbamate de type Boc. Or la fonction uréthane ne semble pas résister à ces conditions réactionnelles, donc cet aldéhyde instable dans ces conditions réactionnelles, dégraderait ou générerait par réaction intramoléculaire la forme hémiaminale correspondante totalement inactive. Un substrat qui nous intéresse également est l'aldéhyde issu de la monoprotection du 1,4-butanediol. Ce type de substrat apporte un degré de fonctionnalisation supplémentaire, car la fonction hydroxyle nouvellement greffée sur l'hétérocycle est très versatile et peut être transformée en une variété de fonctionnalités très utiles en synthèse organique. Trois groupements protecteurs pour la fonction hydroxyle furent envisagés : deux groupements silylés ainsi qu'un groupement benzyle. Dans le cas des dérivés silylés, des rendements d'environ 40% ont été obtenus pour les indoles 3-substitués correspondants **151** et **152** (Entrées 4 et 5). La fonction benzyle s'est montrée plus robuste, car la séquence aboutit à un bon rendement final de 53% pour l'indole **153** (Entrée 6). En conclusion, des rendements de bons à médiocres ont été obtenus pour cette séquence réactionnelle. Cette cascade réactionnelle a cependant montré des limites face à la tolérance fonctionnelle, puisque certaines fonctionnalités se sont avérées instables. Ces résultats restent néanmoins remarquables puisqu'encore une fois deux réactions sont tolérées dans le même processus. Par ailleurs, cette nouvelle séquence vient encore enrichir le concept de synthèse d'indoles à partir d'acides carboxyliques, par la synthèse d'indoles 3-substitués à partir de l'acide 2-iodobenzoïque.

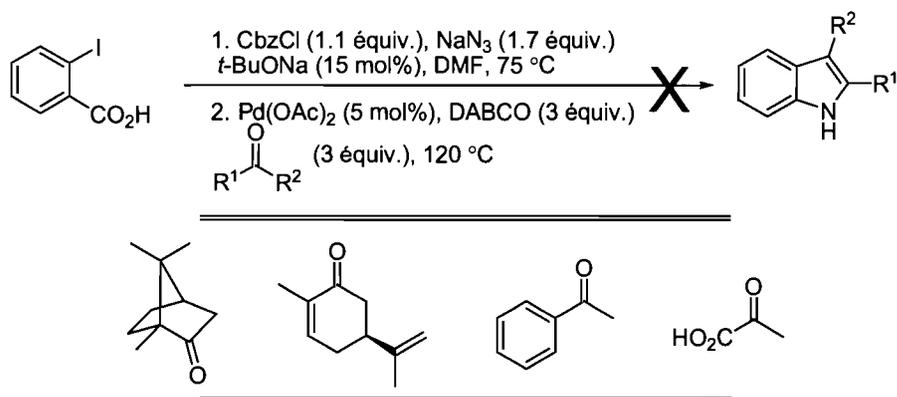
Nous avons également engagé des cétones dans cette cascade réactionnelle à partir de l'acide 2-iodobenzoïque. Les mêmes conditions précédemment décrites furent utilisées, mais avec un excès de cétone lors de l'étape d'indolisation

catalysée au palladium. Malheureusement, seule la cyclohexanone s'est avérée compatible avec ce procédé en un seul pot, conduisant au dérivé tétrahydrocarbazole **154** avec un rendement de 55% (Équation 73).



En effet, des cétones cycliques telles la carvone ou le camphre n'ont donné aucun résultat (Schéma 106). Ces cétones non rapportées dans la publication originale de Chen, semblent souffrir de l'encombrement stérique lors de l'étape de formation de l'imine. De même, des dérivés de type α -méthylcétones tels la benzophénone ou encore l'acide pyruvique se sont montrés totalement inactifs dans cette séquence tandem en un seul pot. L'ajout de $MgSO_4$ pour favoriser la formation de l'imine comme présenté dans certains exemples n'a pas apporté d'amélioration.

Schéma 106. Cétones non compatibles avec la séquence tandem à partir de l'acide 2-iodobenzoïque



Finalement, l'extension de la méthodologie aux dérivés carbonylés comme partenaires de couplage s'est avérée concluante dans le cas des aldéhydes. Divers dérivés indoles 3-substitués ont pu être synthétisés selon une cascade réactionnelle en un seul pot en partant directement de l'acide 2-iodobenzoïque. L'étape

d'indolisation requiert cependant une augmentation de la température par rapport aux conditions originales de Zhu. En effet comparativement, aux conditions de Larock, cette modification engendre le clivage de la fonction Cbz du carbamate. Cette étape est primordiale pour la formation de l'imine et donc pour le bon déroulement du processus. Divers aldéhydes ont pu être testés produisant les indoles correspondants avec de bons rendements, mais les dérivés du tryptophane ne sont pas accessibles avec cette méthodologie. En ce qui concerne les cétones, seule la cyclohexanone a conduit à des résultats satisfaisants. Ainsi avec ce nouveau protocole, le concept de synthèse de dérivés indoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque est élargi aux indoles 3-substitués, ainsi qu'aux dérivés tétrahydrocarbazoles.

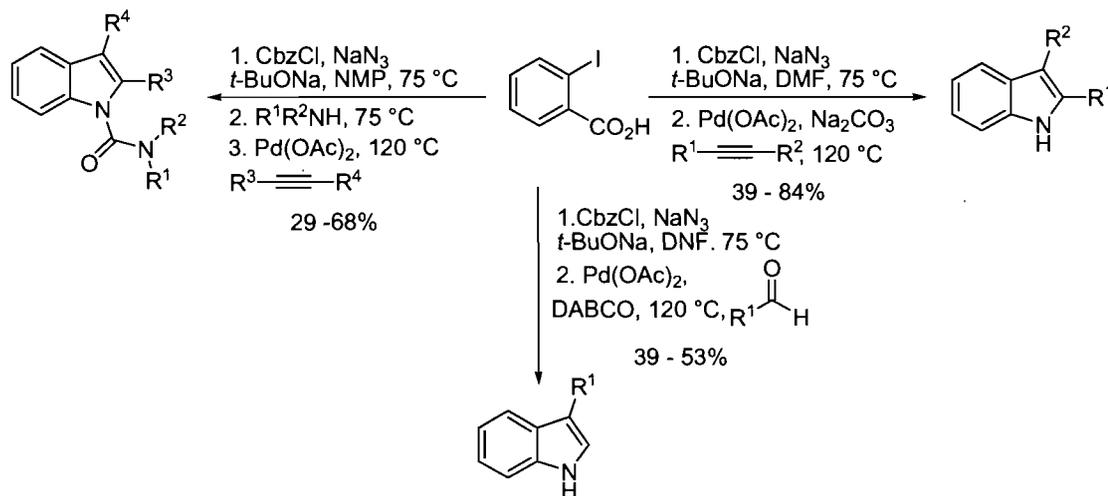
6.4 Conclusion

Ces travaux de recherche pour le développement d'un procédé de synthèse d'indoles à partir d'acides carboxyliques, auront définitivement été très constructifs.¹⁸⁹ En dépit de prouver qu'une telle approche est réalisable, cette étude aura également illustré la portée synthétique de la réaction de Curtius en un seul pot que nous avons développée pour les dérivés de l'acide benzoïque. En effet, le succès de ce projet était basée sur la tolérance entre la réaction de Curtius et la réaction d'indolisation catalysée au palladium. Le meilleur substrat pour cette cascade s'avère être l'acide 2-iodobenzoïque qui peut être soumis à deux conditions d'hétéroannulation en un seul pot après la réaction de Curtius (Schéma 107). La réaction d'indolisation la plus efficace est sans conteste celle développée par Larock, qui est basée sur une réaction de cyclisation catalysée au palladium acétate entre des dérivés de la 2-iodoaniline et des alcynes disubstitués. La compatibilité entre ces deux réactions est exceptionnelle. Nous avons pu observer une réelle synergie entre ces deux réactions puisque la source d'ions chlorure requise pour la réaction d'indolisation est en réalité le chlorure de sodium généré lors de la réaction de Curtius. Cette observation s'est avérée cruciale pour la réussite de la cascade réactionnelle. Par ailleurs, nous avons constaté qu'un groupement protecteur de type uréthane sur l'indole n'était pas compatible avec les conditions réactionnelles. Ce

¹⁸⁹ Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *47*, 350-352.

l'hétérocyclique, est difficilement contrôlable. Nous nous sommes alors concentrés sur la synthèse d'indoles libres disubstitués directement à partir de l'acide 2-iodobenzoïque.

Schéma 107. Synthèse d'indoles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque



Différents types d'alcynes sont compatibles avec les conditions développées, donnant un accès simple à une grande variété d'indoles libres avec des rendements compris entre 39% et 84%. Par la suite, cette nouvelle cascade réactionnelle a pu être élargie à la synthèse d'indoles *N*-carboxamides. En effet, nous nous sommes appuyés sur les conditions mises au point pour la formation d'urées aromatiques comme première étape de la séquence. Pour cette réaction, différentes catégories d'amines ont été évaluées conduisant aux hétérocycles substitués correspondants avec des rendements allant de 29% à 68%. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec des amines cycliques telles la pipéridine ou encore la morpholine. Il est important de noter que cette cascade en un seul pot constitue le premier exemple de réaction d'indolisation intermoléculaire impliquant des urées aromatiques et des alcynes. Par ailleurs, en utilisant les conditions mises au point par Zhu les dérivés carbonylés ont également pu être utilisés comme partenaires de couplage, mais la séquence reste limitée aux aldéhydes qui offrent les meilleurs résultats. Des dérivés indoles 3- substitués ont pu être ainsi synthétisés avec des rendements variant de 39% à 53%. Dans le cas des cétones seule la cyclohexane s'est révélée compatible avec ces conditions.

premier exemple de réaction d'indolisation intermoléculaire impliquant des urées aromatiques et des alcynes. Par ailleurs, en utilisant les conditions mises au point par Zhu les dérivés carbonylés ont également pu être utilisés comme partenaires de couplage, mais la séquence reste limitée aux aldéhydes qui offrent les meilleurs résultats. Des dérivés indoles 3- substitués ont pu être ainsi synthétisés avec des rendements variant de 39% à 53%. Dans le cas des cétones seule la cyclohexane s'est révélée compatible avec ces conditions.

En définitive, ces procédés cascades en un seul pot permettent d'accéder à une grande variété d'indoles libres ou substitués directement à partir de l'acide 2-iodobenzoïque. Le succès de ce réel défi synthétique n'est attribuable qu'à la versatilité de la réaction de Curtius en seul pot que nous avons développée pour les acides carboxyliques aromatiques.

CHAPITRE 7

Conclusions générales et perspectives

7.1. Conclusions générales

C'est sans conteste l'utilisation du DPPA qui a contribué à l'essor de la réaction de Curtius en synthèse organique. Développé par Shioiri et Yamada⁷³ ce réactif permet en effet de réaliser la réaction de Curtius directement à partir d'un acide carboxylique. Par ailleurs, au reflux d'un alcool l'isocyanate est directement transformé en carbamate correspondant. Donnant ainsi un accès rapide à une fonction amine protégée, cette méthode est couramment utilisée et notamment lors de synthèse totale de produits biologiques. Cependant quelques désavantages sont associés à cette méthodologie, dont les températures réactionnelles élevées ainsi que les résidus phosphorés difficiles à éliminer lors de la purification. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au développement d'un procédé catalytique pour la réaction de Curtius en un seul pot. Notre stratégie visait à utiliser la catalyse des métaux de transition en vue d'améliorer ces conditions réactionnelles et d'explorer de nouvelles réactivités.

Dans un premier temps nous avons développé un procédé en un seul pot catalytique en zinc pour la synthèse de carbamates aliphatiques de type Boc. Une grande variété d'amines protégées a pu être synthétisée avec de bons rendements directement à partir de l'acide carboxylique correspondant. La réaction se produit à des températures réactionnelles douces, et ne nécessite pas de reflux comparativement à l'utilisation du DPPA. Les carbamates sont isolés avec une grande pureté en fin de réaction par simple chromatographie sur gel de silice. Cette nouvelle méthodologie repose sur l'activation de l'acide carboxylique par le BocN_3 . Ce réactif est généré *in situ* de façon sécuritaire par simple addition d'azoture de sodium sur le Boc_2O dans le THF, ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire azoture d'acyle. Cette espèce hautement instable à 40 °C réarrange spontanément en isocyanate. Ce dernier en présence de triflate de zinc et de bromure de tétrabutylammonium se fait piéger par le *tert*-butanol issu de la dégradation

du Boc₂O. Cette particularité constitue une caractéristique originale de la réaction qui s'appuie donc sur le concept d'économie d'atomes. En effet, lors de la formation du BocN₃, un équivalent de *tert*-butoxyde de sodium est généré, qui ensuite par réaction acide-base avec l'acide carboxylique produit le *tert*-butanol requis pour la formation du carbamate. Ce procédé en un seul pot est d'autant plus efficace que tous les réactifs sont introduits simultanément et que donc toutes les réactions du processus ont lieu consécutivement sans perturbation de la cascade réactionnelle. Ces spécificités rendent la méthodologie économique, et écologique puisque les quantités de réactifs et de solvants sont diminuées. Plusieurs catégories d'acides tels les acides primaires, secondaires, tertiaires ou encore cycliques sont compatibles avec le procédé catalytique. Par ailleurs, la réaction a démontré une grande tolérance fonctionnelle puisque diverses fonctionnalités ont pu être soumises aux conditions réactionnelles. Ainsi la méthodologie a pu être utilisée pour la synthèse d'acides aminés non naturels en utilisant les dérivés malonates, ce qui souligne la portée synthétique de cette réaction.

Cette réaction constitue donc le premier exemple de réaction de Curtius catalytique, et nous souhaitons identifier le rôle du catalyseur de zinc dans le processus. Dans un premier temps, nous avons clairement mis en évidence le fait que le triflate de zinc n'intervenait pas dans l'étape de réarrangement de l'azoture d'acyle en isocyanate. En effet, notre étude a révélé que les azotures d'acyle sont des espèces hautement instables qui décomposent facilement à 40 °C contrairement aux idées préconçues. En accord avec nos expériences, l'action du catalyseur de zinc se situe lors de l'étape d'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate. Par ailleurs, il semblerait que cela soit un système tricatalytique qui soit responsable de l'activité. La formation du carbamate *tert*-butylique serait en effet assurée par l'action sur l'isocyanate du triflate de zinc couplé au bromure de tétrabutylammonium en présence de *tert*-butoxyde de sodium. L'agent de transfert de phase initialement introduit pour améliorer la solubilité de l'azoture de sodium servirait en réalité de co-catalyseur. Nous postulons ainsi une activation de l'isocyanate par le triflate de zinc et le bromure de tétrabutylammonium pour générer un intermédiaire de type bromure de carbamoyle qui constitue une espèce plus électrophile que l'isocyanate. Par ailleurs des traces de *tert*-butoxyde de sodium semblent nécessaires pour l'initiation du cycle catalytique. Ce système catalytique assure l'addition d'un

alcool très encombré sur un isocyanate sans avoir recours à des températures réactionnelles élevées. Nous souhaitons par la suite appliquer ce nouveau procédé catalytique aux dérivés de l'acide benzoïque.

Cependant il n'a pas été possible d'utiliser ces conditions réactionnelles pour la synthèse d'anilines protégées de type Boc. En effet, la stabilité des azotures de benzoyle étant plus grande, leur réarrangement en isocyanate requiert des températures réactionnelles élevées. Face à l'incapacité à trouver une espèce métallique pour catalyser ce réarrangement nous nous sommes tournés vers des conditions réactionnelles exclusivement thermiques. Ainsi tout en conservant le mode d'activation par BocN_3 nous avons développé un procédé en un seul pot pour la synthèse d'anilines protégées par un groupement Boc. Ce résultat bien qu'encourageant ne donnait pas entière satisfaction puisque seuls certains substrats se sont montrés compatibles avec ces nouvelles conditions réactionnelles, probablement en raison du milieu réactionnel très basiques. Nous nous sommes alors tournés vers les dérivés chloroformates comme agent d'activation qui conduisent à des conditions réactionnelles plus douces, puisque leur dégradation entraîne la formation de chlorure de sodium. L'ajout d'une quantité catalytique de *tert*-butoxyde de sodium est primordial pour le bon déroulement de la réaction mais la grande disponibilité de ces réactifs nous a permis d'étendre la méthodologie à la synthèse de grande variété de carbamates aromatiques. Ainsi tout en conservant un procédé en un seul pot, plusieurs groupements protecteurs de la fonction amine sont accessibles par cette voie : Alloc, Cbz ou encore Troc. Nous avons développé une méthodologie versatile et douce où plus de 32 exemples ont été rapportés avec des rendements de médiocres à excellents, seuls les acides carboxyliques linéaires se sont montrés inactifs. Nous nous sommes par la suite appuyés sur cette méthodologie pour accéder à d'autres classes de composés.

Le principe des procédés développés jusqu'à maintenant repose sur l'addition d'un alcool sur l'isocyanate et nous souhaitons donc élargir le concept à l'utilisation d'autres nucléophiles. Les réactifs chloroformates se prêtant le mieux à cette stratégie, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'urées aromatiques par réaction de Curtius. Cette modification nécessite donc un agent chloroformate comportant un alcool non nucléophile afin d'éviter toute compétition avec l'amine nouvellement introduite. Ainsi,

en utilisant le chloroformate de phényle nous avons été en mesure de synthétiser une grande variété d'urées aromatiques à partir de dérivés de l'acide benzoïque. Plusieurs types d'amines comprenant des amines aromatiques, aliphatiques ou encore la *N*-hydroxylamine ont pu être employés pour cette nouvelle réaction.

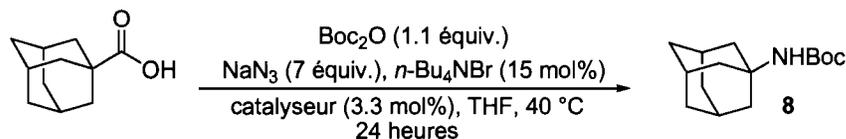
La dernière partie de cette thèse s'est finalement concentrée sur le développement de cascades réactionnelles en un seul pot basées sur la réaction de Curtius. Notre but visait à exploiter nos nouvelles conditions réactionnelles pour la synthèse d'indoles à partir d'acides carboxyliques. Ce projet constituait un réel défi car aucun exemple dans la littérature ne rapporte cette voie d'accès pour cette famille d'hétérocycle. Nous avons supposé qu'une méthode originale de synthèse d'indoles serait de développer un procédé tandem, qui ferait intervenir la réaction de Curtius comme première étape. Le but étant de remplacer la 2-iodoaniline couramment employée pour la formation d'indoles catalysée au palladium par l'acide 2-iodobenzoïque qui est beaucoup moins coûteux que son analogue aminé. L'acide 2-iodobenzoïque a été donc traité avec les conditions de Curtius développées avec le chloroformate de benzyle puis directement soumis aux réactions d'indolisation catalysées au palladium. Le concept s'est montré très efficace pour la synthèse d'une grande variété d'indoles libres, en nous appuyant sur deux réactions hétéroannulation telles la réaction de Larock ou encore celle de Zhu qui utilisent respectivement les alcynes et les aldéhydes comme agent de couplage. En effet, le groupement Cbz de l'intermédiaire carbamate ne résiste pas aux conditions de couplage et est clivé lors de la formation de l'hétérocycle. Par ailleurs, cette séquence a pu être employée pour la formation d'indoles *N*-carboxamides, en utilisant les conditions développées pour la synthèse d'urées aromatiques comme première étape de la cascade réactionnelle couplée à la réaction de Larock. Cette séquence constitue ainsi le premier exemple d'hétéroannulation intermoléculaire impliquant des alcynes et des urées aromatiques. Différentes amines sont tolérées dans le processus et les rendements obtenus sont bons pour une séquence de trois étapes en un seul pot. Ce nouveau procédé catalytique en un seul pot a révélé le potentiel synthétique de la réaction de Curtius, mais a également permis de proposer une voie synthétique pour la synthèse d'indoles plus économique comparativement aux méthodes standards.

En définitive, au cours de cette thèse, nous avons pu développer une série de procédés qui donnent accès à une large gamme de composés à partir de la réaction de Curtius. Tout d'abord nous avons mis au point un système catalytiques en zinc qui s'est révélé très efficace mais également très instructif en ce qui concerne la compréhension du mécanisme de cette réaction. Par la suite en s'inspirant de cette méthodologie nous avons conçu d'autres procédés en un seul pot qui élargissent la gamme de composés accessibles. Finalement, la versatilité de ces nouvelles conditions a pu être exploitée lors du développement de réactions tandem en un seul pot. Non seulement, ce sujet de recherche aura été enrichissant du point de vue académique par la découverte de nouvelles réactivités, mais il aura fourni des outils de synthèse performants pour la formation de composés à haute valeur ajoutée.

7.2. Perspectives

Lors de notre optimisation de l'espèce catalytique pour la réaction de Curtius, nous avons constaté que le dichlorure de palladium disposait d'une activité aussi efficace que celle du triflate de zinc pour la formation du carbamate *tert*-butylique **8** après 24 heures de réaction. Ce résultat reste d'autant plus surprenant qu'après 16 heures la conversion pour ce complexe de palladium (II) n'est que de 40% alors qu'est elle est quasi-quantitative pour le sel de zinc (Tableau 59).

Tableau 59. Comparaison d'activité entre le triflate de zinc et le dichlorure de palladium pour le réarrangement de Curtius catalytique



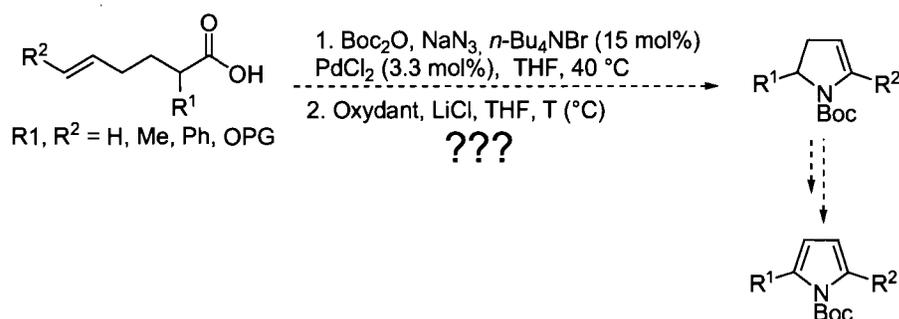
entrée	catalyseur	conversion(%) ^a
1	PdCl ₂	90 (40) ^b
2	Zn(OTf) ₂	>95 (90) ^b

^a Conversion par GC /MS. ^b 16 heures de réaction.

À la vue de ce résultat il semblerait alors que les deux catalyseurs empruntent des chemins réactionnels totalement différents. Faute de temps, notre étude mécanistique s'est concentrée sur l'activité du triflate de zinc. Néanmoins, cette observation aurait nécessité une étude beaucoup plus approfondie. Il se pourrait en effet, que les caractéristiques de la réaction catalysée par le dichlorure de palladium soit fondamentalement différentes de celles observées avec le catalyseur de zinc. Il serait important d'évaluer la relation entre le dichlorure de palladium et l'agent de transfert de phase. Par ailleurs, il se pourrait que la formation de l'ester *tert*-butylique comme produit secondaire pour certains substrats soit moins ou pas du tout observable dans ce cas-ci, les deux catalyseurs deviendraient alors complémentaires et l'étendue de cette méthodologie plus grande.

De plus, en s'appuyant sur les réactivités connues de ce type de complexe de palladium (II), on pourrait envisager une séquence multicatalytique où le dichlorure de palladium catalyserait la réaction de Curtius, et serait par la suite directement engagé dans une seconde étape réactionnelle. Un exemple original viserait à appliquer une cascade réactionnelle réaction de Curtius couplée à une réaction de type Wacker sur des acides δ , ω insaturés (Schéma 108). Si une telle réaction était réalisable elle conduirait en une seule étape à des dérivés dihydropyrroles, qui par la suite pourraient être oxydés en pyrroles correspondants.

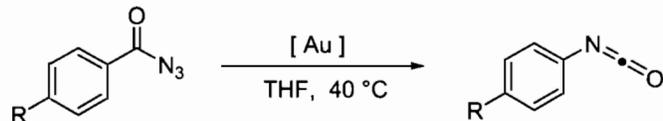
Schéma 108. Comparaison d'activité entre le triflate de zinc et le dichlorure de palladium pour le réarrangement de Curtius catalytique



La méthodologie développée dans le cas des dérivés de l'acide benzoïque a conduit à d'excellents résultats pour la synthèse d'une grande variété d'anilines

protégées et d'urées aromatiques. Cependant, un aspect de ce projet reste en suspens : il s'agit du développement d'un réarrangement de Curtius catalytique des azotures de benzoyle en isocyanate. L'étude préliminaire pour dégager un complexe métallique capable de promouvoir cette réaction n'a pas été concluante. Plusieurs complexes de métaux de transition du tableau périodique ont été testés. Un grand nombre de métaux de nature et structure différentes a été évalué. Toutefois la catégorie des complexes n'a pas été abordée. En effet, depuis ces dernières années, ces complexes ont subi un réel essor du fait de leurs propriétés d'acides de Lewis remarquables.¹⁹⁰ De façon générale ces derniers interviennent dans l'activation d'insaturations telles les doubles ou triples liaisons. Postulant que le réarrangement des azotures de benzoyle en isocyanate serait accéléré par un acide de Lewis, il serait pertinent de tester l'activité de divers complexes d'or sur cette réaction (Schéma 109). Une telle réaction serait une alternative aux conditions réactionnelles thermiques développées pour la synthèse d'anilines protégées par des conditions réactionnelles plus douces.

Schéma 109. Réarrangement des azotures de benzoyles catalysé par des complexes d'or



Nous avons pu exploiter le potentiel des conditions réactionnelles mise au point pour les dérivés benzoïques par le développement d'une cascade réactionnelle en un seul pot pour la synthèse d'indoles. Des indoles disubstitués ou encore 3-substitués sont accessibles par la méthodologie. L'application à la synthèse d'indoles 2-substitués reste à combler. Les premières tentatives se sont montrées infructueuses en partant de l'acide benzoïque **119** *ortho*-substitué par un groupement alcyne. Une alternative à cette approche consisterait à utiliser une nouvelle fois l'acide 2-iodobenzoïque **116** comme substrat de départ (Schéma 110).

¹⁹⁰ Pour une revue récente voir Gorin, D.J.; Toste, F.D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403.

Partie expérimentale

Notes Générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.¹ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka et Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution aqueuse d'acide phosphomolibdique (PMA), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still² en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh ; diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m²/g). L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisés comme gradient lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité *Omnisolv*.

¹ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), AV-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), ARX-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)) et AV-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C), 162 MHz (^{31}P)) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0) pour éviter la confusion. Dans le cas des noyaux benzéniques, l'assignation est faite en employant les lettres a, b, c et d données aux carbones en débutant par le centre quaternaire. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series GC System*, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (*Electron Impact*). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : méthodes d'analyse et temps de rétention. Deux méthodes d'analyse ont été utilisées pour la mesure des conversions réactionnelles (substrat/produit) :

Faster 40 : débute à 40 °C pendant 2 minutes suivi de 10 °C par minute jusqu'à 140 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C.

HTemp : débute à 40 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C pendant 5 minutes.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur UV à iode. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant, et le temps de rétention (t_R).

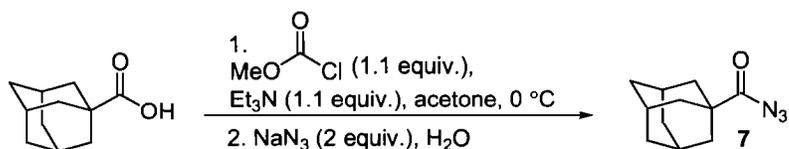
Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer *Spectrum One* équipé d'un ATR *Golden Gate Diamond*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System* d'Agilent Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Les procédures générales décrivant les protocoles expérimentaux sont placées en annexe de même que la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés. Par ailleurs, cette partie du manuscrit sera rédigée exclusivement en anglais.

Annexes

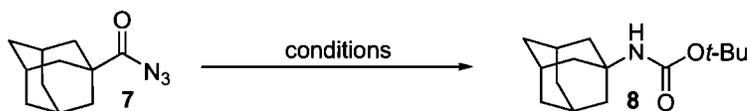
General Procedure

Equation 18.



To a solution of 1-adamantane carboxylic acid (1.00 g, 5.55 mmol, 1 equiv.) in acetone (25 ml) at 0 °C in an ice bath, triethylamine (850 μ L, 6.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. Methylchloroformate (471 μ L, 6.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to the reaction mixture which was slowly stirred at 0 °C. for 1 hour, and treated with a solution of sodium azide (722 mg, 11.1 mmol, 2 equiv.) in a mixture of acetone (10 mL) and water (5 mL) over 30 minutes. The mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred for 4 hours. The mixture was quenched with saturated NH_4Cl and diluted with dichloromethane (80 ml). The phases were separated and the aqueous layer washed with dichloromethane (3 x 70 ml). The organic layers were combined and washed with saturated NaHCO_3 (70 mL), saturated NH_4Cl (70 ml), brine (70 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude acyl azide **7** was obtained as a white solid (1.06 g, 93%).

Table 4.



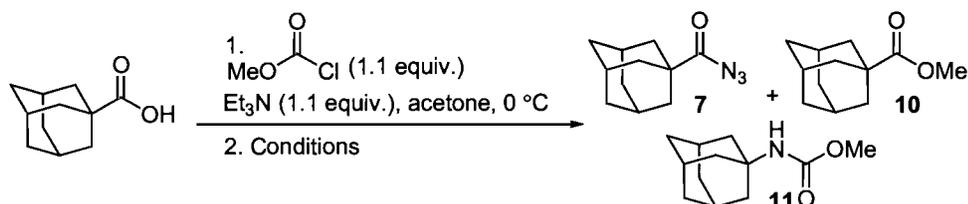
A solution of 1-adamantane acyl azide **7** (227.6 mg, 1.110 mmol, 1.0 equiv.) in *t*-BuOH (5 mL) at 30 °C was stirred for 72 hours (Entry 1).

Entry 2 : $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10.0 mg, 0.055 mmol, 0.05 equiv.) was added and the mixture was stirred at 30 °C for 72 hours.

Entry 3 : to a solution of adamantane carboxylic acid (200.0 mg, 1.110 mmol, 1 equiv.) in *t*-BuOH (5 mL), DPPA (239.0 μ L, 1.110 mmol, 1 equiv.), and triethylamine

(154.0 μL , 1.110 mmol, 1 equiv.) were added, and the reaction mixture was heated at 80 $^{\circ}\text{C}$ for 5 days. The resulting reaction mixture was then filtered on a short pad of silica gel eluting with ethyl acetate. Evaporation of the solvent under reduced pressure affords the crude carbamate **8**, which was purified by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

Table 5.

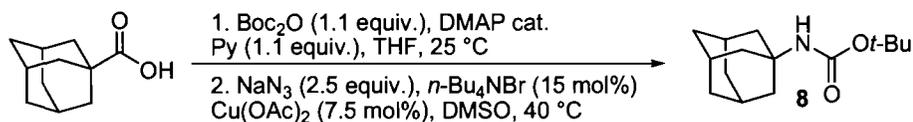


A solution of 1-adamantane carboxylic acid (200.0 mg, 1.110 mmol, 1 equiv.) in acetone (7 ml) at 0 $^{\circ}\text{C}$ (ice bath) was treated with triethylamine (170.0 μL , 1.220 mmol, 1.1 equiv.), followed by methylchloroformate (92.0 μL , 1.220 mmol, 1.1 equiv.), which was added slowly at 0 $^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 1 hour and transferred by filtered canula (with a filter paper) to :

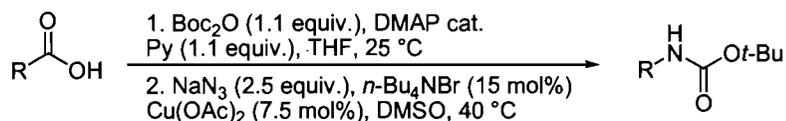
Entry 1: a solution of sodium azide (144.0 mg, 2.220 mmol, 2 equiv.), tetrabutylammonium bromide (78.0 mg, 0.33 mmol, 0.30 equiv.) and Cu(OAc)₂ (10.0 mg, 0.055 mmol, 0.05 equiv.) in DME (3 ml). The resulting mixture was heated to 40 $^{\circ}\text{C}$ and stirred for 24 hours. The product ratio was determined by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample

Entry 2: a solution of sodium azide (144.0 mg, 2.220 mmol, 2 equiv.), tetrabutylammonium bromide (78.0 mg, 0.33 mmol, 0.30 equiv.) and Cu(OAc)₂ (10.0 mg, 0.055 mmol, 0.05 equiv.) in DMSO (3 ml). The resulting mixture was heated to 40 $^{\circ}\text{C}$ and stirred for 24 hours. The product ratio was determined by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

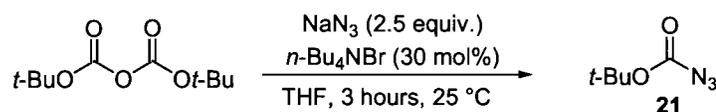
Entry 3: a solution of trimethylsilyl azide (370.0 μL , 2.770 mmol, 2.5 equiv.) and Cu(OAc)₂ (10.0 mg, 0.055 mmol, 0.05 equiv.) in DMSO (3 ml). The resulting mixture was heated to 40 $^{\circ}\text{C}$ and stirred for 24 hours. The product ratio was determined by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Equation 21.

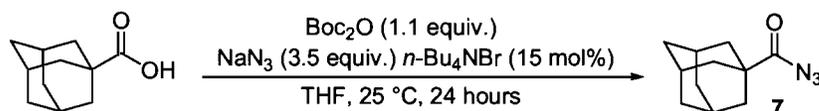
A solution of 1-adamantane carboxylic acid (200.0 mg, 1.110 mmol, 1 equiv.) and DMAP (20.0 mg, 0.166 mmol, 0.15 equiv.) in THF (7 ml) at 0 °C (ice bath) was treated with pyridine (99.0 μ L, 1.220 mmol, 1.1 equiv.) followed by di-*tert*butyldicarbonate (250.0 μ L, 1.110 mmol, 1 equiv.), was stirred at 25 °C for 1 hour, and evaporated to a crude orange oil that was dissolved in DMSO (2 mL). The resulting solution was transferred by canula to a solution of sodium azide (144.0 mg, 2.220 mmol, 2 equiv.), tetrabutylammonium bromide (54.0 mg, 0.166 mmol, 0.15 equiv.) Cu(OAc)₂ (15.1 mg, 0.083 mmol, 0.07 equiv.) and *t*-BuOH (210.0 μ L, 2.220 mmol, 2 equiv.) in DMSO (7 ml). The resulting mixture was heated at 40 °C, stirred for 30 hours of reaction and quenched with saturated NH₄Cl. The mixture was then diluted with dichloromethane (30 ml). The aqueous layer was separated and washed with dichloromethane (3 x 25 ml). The organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (30 ml), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The desired carbamate **8** (253 mg, 91%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

Table 6.

See procedure for Equation 21

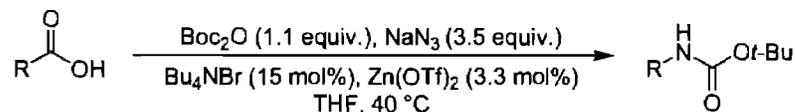
Equation 24.

To a solution of sodium azide (216.0 mg, 3.320 mmol, 2.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (129 mg, 0.4 mmol, 0.30 equiv.) in THF (5 mL) and di-*tert*butyldicarbonate (305.0 μL , 1.330s mmol, 1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 25 $^\circ\text{C}$ for 3 hours, treated with a 10% solution of NaNO_2 (20 ml), diluted with ethyl acetate (20 ml), and stirred for 20 min at 25 $^\circ\text{C}$. The aqueous layer was separated and washed with ethyl acetate (3 x 25 ml). The combined organic layers were washed with saturated NH_4Cl (2 x 30 ml), saturated NaHCO_3 (2 x 30 mL) and brine (30 mL) and evaporated under reduced pressure at 25 $^\circ\text{C}$. The desired azidoformate **21** (188 mg, 99%) was obtained as a colorless oil.

Equation 25.

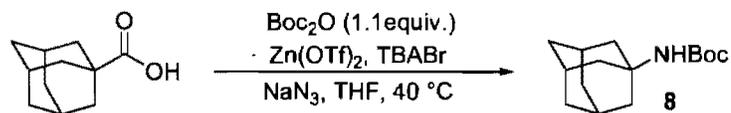
A solution of 1-adamantane carboxylic acid (540 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.), sodium azide (666.3 mg, 10.250 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (145.0 mg, 0.450 mmol, 0.15 equiv.) in THF (30 ml) was treated with di-*tert*butyldicarbonate (750 μL , 3.3 mmol, 1.1 equiv.) and stirred at 25 $^\circ\text{C}$ for 16 hours. The mixture was quenched with a 10% solution of NaNO_2 (60 ml), diluted with ethyl ether (60 ml), stirred for 20 min at 25 $^\circ\text{C}$ and the phases were separated. The aqueous layer was washed with ethyl ether (3 x 50 ml). The organic layers were combined and washed with water (2x60 ml), saturated NH_4Cl (2x60 ml), saturated NaHCO_3 (2x60 mL), brine (60 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude acyl azide **7** (610 mg, 99%) was obtained a white solid.

General procedure A for the zinc catalyzed Curtius rearrangement on aliphatic carboxylic acids. Tables 7, 8, 9, 10, 11, 12 and 14.



A solution of sodium azide (341.0 mg, 5.250 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (72.0 mg, 0.225 mmol, 0.15 equiv.), zinc triflate (II) (18.0 mg, 0.049 mmol, 0.033 equiv.) and carboxylic acid (1.50 mmol, 1 equiv.) in THF (15.0 mL) at 40 °C, was treated with di-*tert*-butyldicarbonate (375.0 μL, 1.650 mmol, 1.1 equiv.). Then the resulting mixture was stirred at 40 °C (50 °C for malonate derivatives) until GC-MS analysis showed complete conversion. The mixture was treated with a 10% solution of NaNO₂ (30 ml). The mixture was then diluted with ethyl acetate (30 ml) stirred for 20 min at 25 °C and the phases were separated. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic layers were combined, washed with saturated NH₄Cl (2x30 ml), saturated NaHCO₃ (2x30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude carbamate was purified by flash chromatography on silica gel.

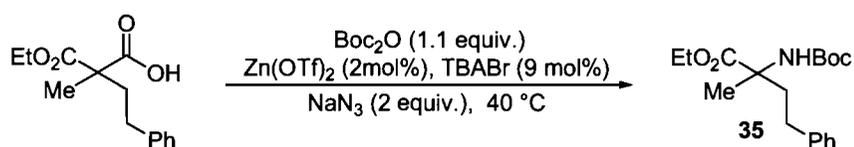
Table 15 (Entry 6).



A flame-dried 250 mL three-necked, round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer and rubber septum with argon inlet was charged with sodium azide (3.90 g, 60.0 mmol, 2 equiv. or 6.83 g, 105.00 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (870 mg, 2.70 mmol, 0.09 equiv. or 1.45 g, 4.50 mmol, 3.5 equiv.), zinc triflate (II) (218 mg, 0.60 mmol, 0.02 equiv. or 360 mg, 0.990 mmol, 0.033 equiv.) and finally carboxylic acid (5.40 g, 30.00 mmol, 1 equiv.). The system was flushed with argon. After 10 min, THF (150 mL) was added via syringe to the flask which was heated in an oil bath at 40 °C, treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (7.58

mL, 33.00 mmol, 1.1 equiv.) and stirred under argon at 40 °C for 64 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with a 50 mL portion of a 10% solution of NaNO₂. The biphasic mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and transferred to a 500 mL separatory funnel. The layers were separated and the organic layer was washed successively with saturated aqueous NH₄Cl (75 mL), brine (75 mL), and then dried over Na₂SO₄ (50 g). The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure to afford a white solid. The solid residue was transferred to a 250 mL flask equipped with a reflux condenser and dissolved in boiling mixture of hexanes (90 mL) and ethyl acetate (2 mL) until the complete dissolution of the solid occurs along with the formation of a sluggish orange oil. The clear solution was separated from this residue and then concentrated under reduced pressure to afford a white solid, which was recrystallized from a mixture of hexanes (70 mL), and chloroform (2 mL). The resulting crystalline product was filtered through a fritted funnel and dried under vacuum to yield 5.5 g of product. The mother liquor was concentrated under reduced pressure, and the resulting white solid recrystallized from hexanes (30 mL) to yield 0.85 g of additional product after filtration through a fritted funnel and drying as above. The solids are combined to provide 6.41 g (85% yield) of the pure compound **8** as a crystalline white solid.

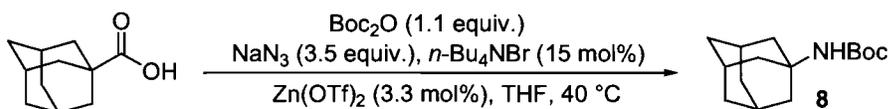
Equation 27.



A flame-dried 250 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer and rubber septum with an argon inlet, was charged with 2-(ethoxycarbonyl)-2-methyl-4-phenylbutanoic acid (**163**) (7.51 g, 30.0 mmol, 1 equiv.), sodium azide (3.9 g, 60.0 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutyl ammonium bromide (870 mg, 2.70 mmol, 0.09 equiv.), and finally zinc triflate (220 mg, 0.60 mmol, 0.02 equiv.). The system was flushed with argon. After 10 min, 150 mL of THF was added via syringe to the flask which was heated with in oil bath at 50 °C, treated with di-*tert*-butyl

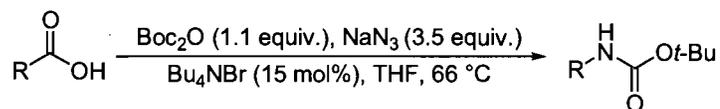
dicarbonate (7.58 mL, 33.0 mmol, 1.1 equiv.) and stirred under argon at 50 °C for 50 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and quenched with a 50 mL portion of a 10% solution of NaNO₂. The biphasic mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and transferred to a 500 mL separation funnel. The layers were separated, and the organic layer was washed successively with saturated aqueous NH₄Cl (75 mL), brine (75 mL), and then dried over Na₂SO₄ (50 g). The organic layer was filtered and concentrated at 40 °C by rotary evaporation to afford a orange oil. Purification by column chromatography affords 6.75 g (70 % yield) of the pure title compound as colorless oil.

Scheme 53.



To a solution of sodium azide (227.5 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (48.0 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), 1-admantane carboxylic acid (180.2 mg, 1.000 mmol, 1 equiv.) and zinc triflate (II) (12.0 mg, 0.033 mmol, 0.033 equiv.) in THF (10.0 mL) at 40 °C, di-*tert*butyldicarbonate (253 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 40 °C for 5 hours. Then the mixture is allowed to cool at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. A sample of the resulting white crude solid was submitted to TGA analysis.

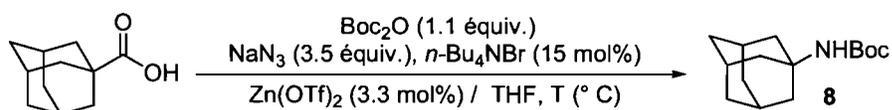
Table 17.



To a solution of sodium azide (341.0 mg, 5.250 mmol, 1 equiv.), tetrabutylammonium bromide (72.0 mg, 0.225 mmol, 0.15 equiv.) and carboxylic acid (1.50 mmol, 1 equiv.) in THF (15.0 mL) at 40 °C, di-*tert*butyldicarbonate (375.0 μL, 1.650 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was heated to reflux at 66 °C. When the reaction

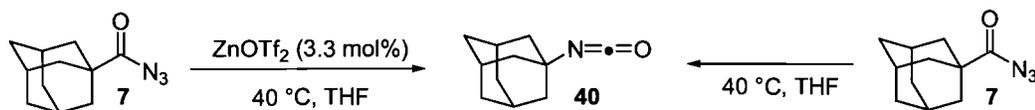
was completed by GC analysis, the mixture was allowed to cool at room temperature and a 10% solution of NaNO₂ (30 ml) was added. The mixture was then diluted with ethyl acetate (30 ml), and stirred for 20 min at 25 °C. The layers were separated and aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (2 x 30 ml), saturated NaHCO₃ (2 x 30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude carbamate was purified by flash chromatography on silica gel.

Table 18.



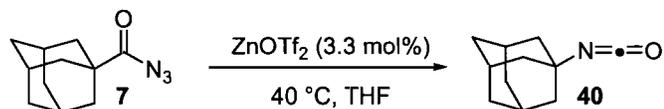
To a solution of sodium azide (341.0 mg, 5.250 mmol), tetrabutylammonium bromide (72.0 mg, 0.225 mmol), zinc triflate (II) (18.0 mg, 0.049 mmol) and 1-adamantane carboxylic acid (270.3 mg, 1.500 mmol, 1.5 equiv.) in THF (15.0 mL) at the appropriate temperature, di-*tert*-butyldicarbonate (375.0 μ L, 1.650 mmol) was added. Then the resulting mixture was stirred at the appropriate temperature for 24 hours. The conversion of product **8** (Faster40, t_R (**8**) = 14.26 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

General procedure C for IR analysis acyl azide rearrangement Scheme 56.



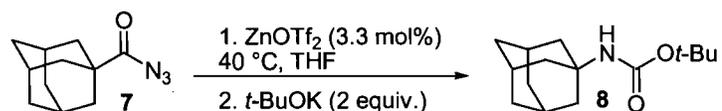
To a solution of acyl azide **7** (102.6 mg, 0.500 mmol, 1 equiv.) in THF (5.0 mL), zinc triflate (6.0 mg, 0.016 mmol, 0.033 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 3 hours. Then the solvent was removed under reduced pressure (the bath temperature must not exceed 30 °C) and the crude mixture was then submitted to IR analysis.

General procedure D for React-IR analysis of the acyl azide rearrangement. Scheme 57, 75 and 76.



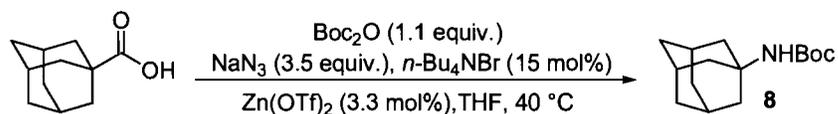
To a solution of acyl azide **7** (102.6 mg, 0.500 mmol, 1 equiv.) in THF (3.0 mL), zinc triflate (6.0 mg, 0.016 mmol, 0.033 equiv.) was added, the React-IR probe was introduced into the solution and the resulting mixture was stirred at $40\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 hours.

Kinetics experiments for the acyl azide **7 rearrangement. Scheme 58 and 59.**



To a solution of acyl azide **7** (41 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and naphthalene (26 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in THF (3.0 mL), zinc triflate (2.5 mg, 0.007 mmol, 0.033 equiv.) or tetrabutyl ammonium bromide (10.0 mg, 0.030 mmol, 0.15 equiv.) was added, and the resulting mixture was stirred at $40\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, 60 min, 80 min, 120 min, and 180 min. After the appropriate reaction time, the reaction mixture was allowed to cool at $25\text{ }^\circ\text{C}$, and potassium *tert*-butoxyde (45 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.) was added. The mixture was stirred at $25\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 min. The conversion of products **8** and **9** (Faster40, t_{R} (**9**) = 12.62 min, t_{R} (**8**) = 14.26 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

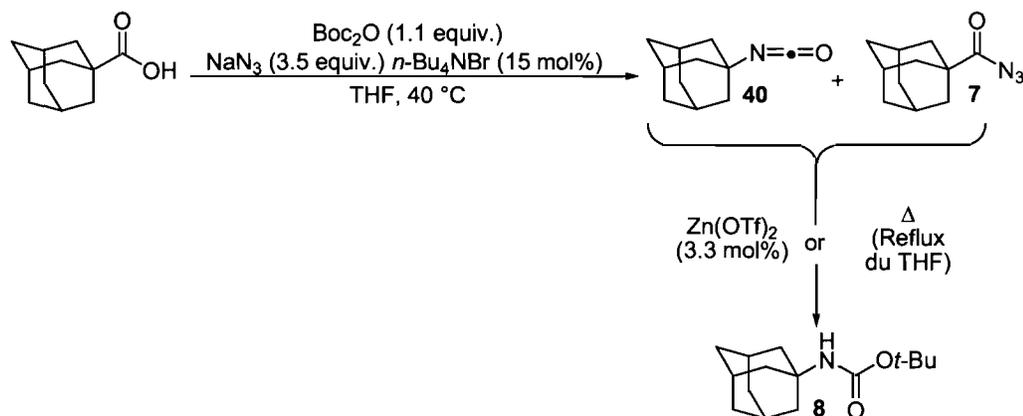
Scheme 60.



To a solution of sodium azide (341 mg, 1.750 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (72.0 mg, 0.075 mmol, 0.15 equiv.) in THF (5.0 mL) at $40\text{ }^\circ\text{C}$, zinc triflate (6.0 mg, 0.016 mmol, 0.033 equiv.) was added and the React-IR probe was introduced into

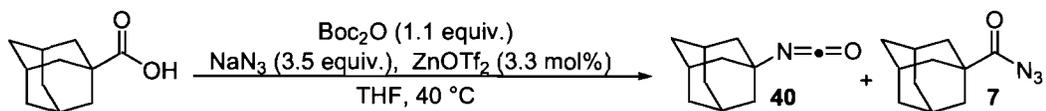
the solution. Then 1-adamantane carboxylic acid (90.0 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.) and finally di-*tert*butyldicarbonate (126.0 μ L, 0.550 mmol, 1.1 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 16 hours.

Scheme 61.



To a solution of sodium azide (227.5 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (48.0 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), 1-adamantane carboxylic acid (180.2 mg, 1.000 mmol, 1 equiv.) in THF (10.0 mL) at 40 °C, di-*tert*butyldicarbonate (253 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. After 16 hours, a filtered reaction mixture sample was submitted to IR analysis and zinc triflate (II) (12.0 mg, 0.033 mmol, 0.033 equiv.) was added and the mixture stirred at 40 °C for 3 hours or the mixture was put upon refluxing for 3 hours. The conversion of product **8** (Faster40, t_{R} (**8**) = 14.26 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

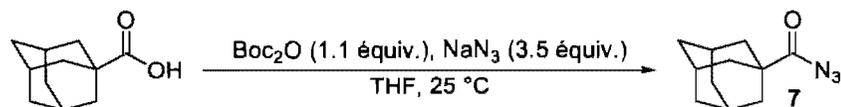
Equation 30.



To a solution of sodium azide (227.5 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), zinc triflate (II) (12.0 mg, 0.033 mmol, 0.033 equiv.) and 1-adamantane carboxylic acid (180.2 mg, 1.000 mmol, 1 equiv.) in THF (10.0 mL) at 40 °C, di-*tert*butyldicarbonate (379.0 μ L, 1.650 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was then stirred at 40 °C for 16

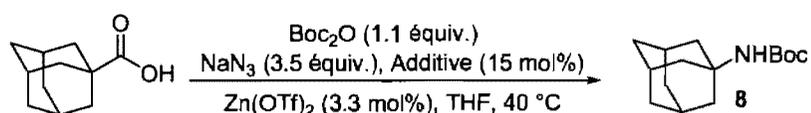
hours. The solvent was then removed under reduced pressure (the bath temperature must not exceed 30 °C), and the crude mixture was then submitted to IR analysis and GC/MS analysis.

Equation 31.



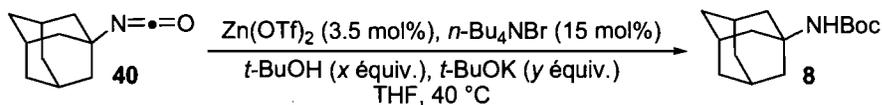
To a solution of 1-adamantane carboxylic acid (540.7 mg, 3.000 mmol, 1 equiv.), sodium azide (666.3 mg, 10.250 mmol, 3.5 equiv.) in THF (30 ml), di-*tert*butyldicarbonate (750 μL , 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was stirred at 25 °C. After 16 hours of reaction a 10% solution of NaNO_2 (60 ml) was added. The mixture was then diluted with ethyl ether (60 ml), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The aqueous layer was washed with ethyl ether (3 x 50 ml) and the combined organic layers were washed with water (2 x 60 ml), with saturated NH_4Cl (2 x 60 ml), with saturated NaHCO_3 (2 x 60 mL) and brine (60 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude acyl azide 7 (610 mg, 99%) was obtained a white amorphous solid.

Table 21.



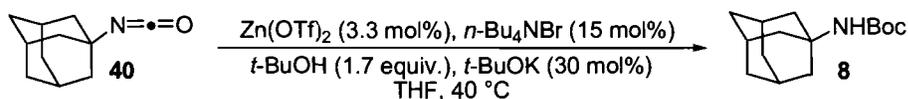
To a solution of sodium azide (227.5 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), the additive (0.15 mmol, 0.15 equiv.), 1-admantane carboxylic acid (180.2 mg, 1.000 mmol, 1 equiv.) and zinc triflate (II) (12.0 mg, 0.033 mmol, 0.033 equiv.) in THF (10.0 mL) at 40 °C, di-*tert*butyldicarbonate (253 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was stirred at 40 °C for 24 hours. The conversion of product 8 (Faster40, t_R (8) = 14.26 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Equation 32 and Table 22.



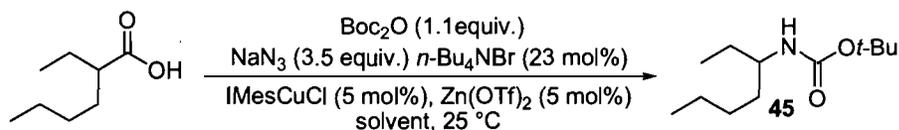
To a solution of 1-adamantane isocyanate **40** (88.6 mg, 0.500 mmol, 1 equiv.), zinc triflate (6.0 mg, 0.016 mmol, 0.033 equiv.), tetrabutyl ammonium bromide (24.0 mg, 0.075 mmol, 0.15 equiv.) in THF (5.0 mL), *tert*-butanol (*x* equiv.) and potassium *tert*-butoxyde (*y* equiv.) were added and the resulting mixture was stirred at 40 °C for appropriate time. The conversion of products **8** and **40** (Faster40, t_R (**40**) = 10.48 min, t_R (**8**) = 14.26 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Scheme 62.



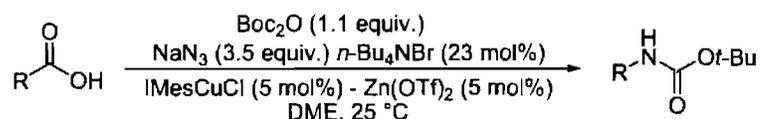
To a solution of 1-adamantane isocyanate **40** (35.5 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), naphthalene (26 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), zinc triflate (2.5 mg, 0.007 mmol, 0.033 equiv.), tetrabutyl ammonium bromide (10.0 mg, 0.030 mmol, 0.15 equiv.) in THF (3.0 mL), *tert*-butanol (0.34 mmol, 1.7 equiv.) and potassium *tert*-butoxyde (7.0 mg, 0.060 mmol, 0.3 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, and 180 min. The conversion of product **8** and **40** (Faster40, t_R (**40**) = 10.48 min, t_R (**8**) = 14.26 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Table 23.



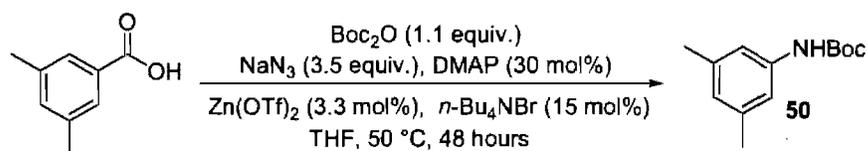
To a solution of sodium azide (45.5 mg, 0.700 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (15.0 mg, 0.046 mmol, 0.23 equiv.), zinc triflate (4.0 mg, 0.010 mmol, 0.05 equiv.), 2-ethylhexanoic acid (31 μ L, 0.2 mmol, 1 equiv.) and IMeCuCl (4.0 mg, 0.010 mmol, 0.05 equiv.) in the appropriate solvent (2.0 mL) at 25 $^{\circ}$ C, di-*tert*butyldicarbonate (50.0 μ L, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was stirred at 25 $^{\circ}$ C for 24 hours. The conversion of product **45** (Faster 40: t_R (**45**) = 8.74 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

General procedure E for the zinc and copper catalyzed Curtius rearrangement on aliphatic carboxylic acids. Table 24.



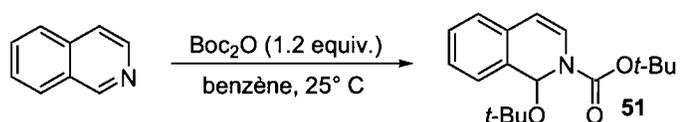
To a solution of sodium azide (227.0 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (73.0 mg, 0.230 mmol, 0.23 equiv.), zinc triflate (18.0 mg, 0.050 mmol, 0.05 equiv.), the carboxylic acid (1.0 mmol, 1 equiv.) and IMeCuCl (20.0 mg, 0.050 mmol, 0.05 equiv.) in DME (10.0 mL) at 25 $^{\circ}$ C, di-*tert*butyldicarbonate (253 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was stirred at 25 $^{\circ}$ C, when the reaction is completed by GC analysis, a 10% solution of NaNO₂ (30 ml) was added. The mixture was then diluted with ethyl acetate (30 ml), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 $^{\circ}$ C. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 25 ml) and the combined organic layers were washed with saturated NH₄Cl (2x30 ml), saturated NaHCO₃ (2x30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure and the crude carbamate was purified by flash chromatography on silica gel.

Equation 38.



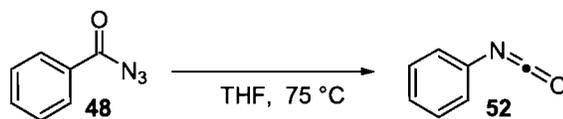
To a solution of sodium azide (341 mg, 5.250 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (72.0 mg, 0.225 mmol, 0.15 equiv.), zinc triflate (II) (18.0 mg, 0.049 mmol, 0.033 equiv.), dimethylamino pyridine (55.0 mg, 0.450 mmol, 0.30 equiv.) and 3,5-dimethyl benzoic acid (225 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in THF (15.0 mL) at 50 °C, di-*tert*butyldicarbonate (375.0 μ L, 1.650 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was stirred at 50 °C. When the reaction is completed by GC/MS analysis, a 10% solution of NaNO₂ (30 ml) was added. The mixture was then diluted with ethyl acetate (30 ml), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The layers were separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (2 x 30 ml), saturated NaHCO₃ (2 x 30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure and the crude carbamate **50** was purified by flash chromatography on silica gel.

Equation 40.

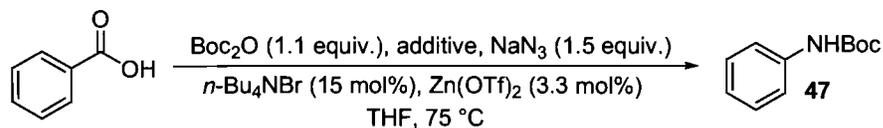


To a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (7.86 g, 36.00 mmol, 1.2 equiv.) in benzene (10 mL), a stirred solution of isoquinoline (3.87 g, 30.00 mmol, 1 equiv.) in benzene (20 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for 6 hours at room temperature. After concentration in vacuo, the residue was purified by recrystallization from pentane or distilled under reduced pressure (0.4 mmHg, 115 °C) to give **51** (7.37 g, 81%) as colorless prisms.

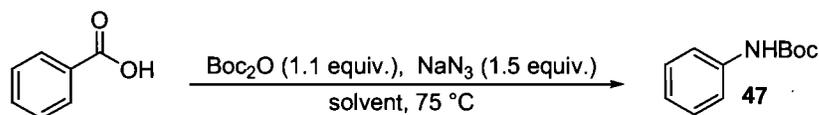
Scheme 71.



The reaction was carried out according to the procedure **D** with a THF (3 mL) solution of acyl azide **48** (74 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) at 75 °C.

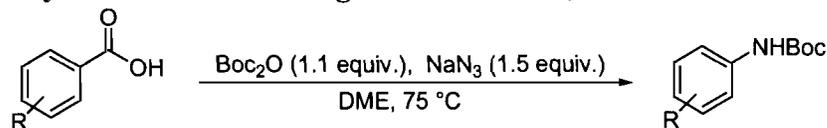
Table 25.

To a solution of sodium azide (227.5 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (48.0 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), zinc triflate (II) (12.0 mg, 0.033 mmol, 0.033 equiv.) and additive (dimethylaminopyridine : 55.0 mg, 0.450 mmol, 0.30 equiv., or 1-hydroxybenzotriazole : 149 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) (Entries 3 and 4) in THF (10.0 mL) at 75 °C, di-*tert*butyldicarbonate (253 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 75 °C for 16 hours. The conversion of product **47** (Faster40, t_R (**47**) = 11.80 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Tableau 26.

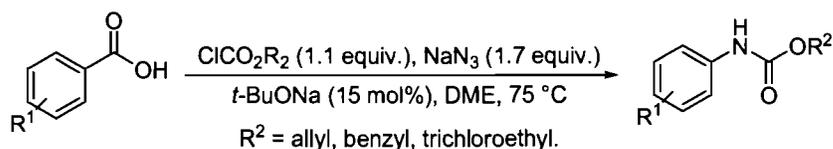
To a solution of sodium azide (227.5 mg, 3.500 mmol, 3.5 equiv.), tetrabutylammonium bromide (48.0 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), benzoic acid (122.0 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), zinc triflate (II) (12.0 mg, 0.033 mmol, 0.033 equiv.) in the solvent (10.0 mL) at 75 °C, di-*tert*butyldicarbonate (253 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 75 °C for 16 hours. The conversion of product **47** (Faster40, t_R (**46**) = 11.80 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

General procedure F for the synthesis of aromatic *tert*-Butoxycarbonyl (Boc) Carbamates by the Curtius rearrangement. Table 25, 26 and 27.

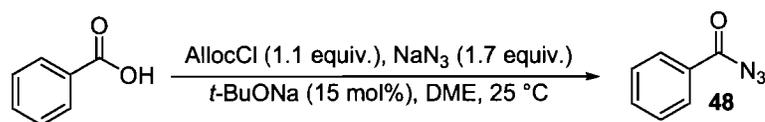


To a solution of sodium azide (97.5 mg, 1.500 mmol), and carboxylic acid (1.0 mmol) in DME (10.0 mL) at 25 °C, di-*tert*butyldicarbonate (250 μ L 1.1 mmol) was added. Then the resulting mixture was stirred at 75 °C. When the reaction is completed by GC analysis, a 10% solution of NaNO₂ (20 ml) was added. The mixture was then diluted with chloroform (20 ml), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The aqueous layer was acidified with a 10% solution of HCl to pH = 4 and then washed with chloroform (3 x 30 ml) The organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (2x20 ml), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude carbamate was purified by flash chromatography on silica gel.

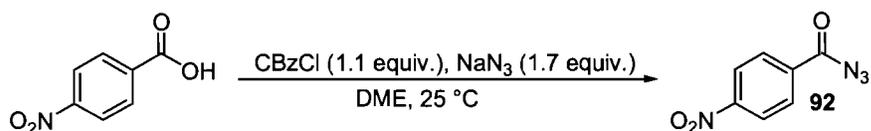
General procedure G for the synthesis of Alloc-,Cbz-,Troc-carbamates by the Curtius rearrangement. Table 28, 29, 30, 31, 32, 33 and 43. Equation 64, 66, 67.



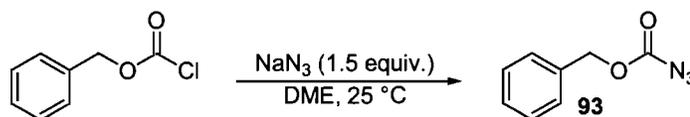
To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxyde (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), and carboxylic acid (1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10 mL) at 25 °C, the chloroformate reagent (allylchloroformate: 120 μ L, benzylchloroformate: 150 μ L, or 2,2,2 trichloroethylchloroformate: 112 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. Then the resulting mixture was stirred at 75 °C (85 °C for Troc derivatives). When the reaction is completed by GC analysis, the mixture was diluted with dichloromethane and a pre-absorption on silica was made. The crude carbamate was then purified by flash chromatography on silica gel.

Table 34.

The reactions were carried out according to the procedure **G** with a DME (10 mL) solution of benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) at 25 °C for 10 hours. The conversion of product **48** (Faster40, t_R (**48**) = 4.13 min) was obtained by GC/MS and IR analysis of a filtered reaction mixture sample.

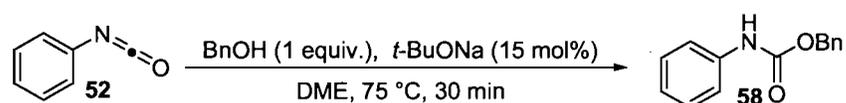
Equation 45.

To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv.) and 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10 mL) at 25 °C, benzylchloroformate (157 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Then the crude mixture was quenched with a 10% solution of NaNO_2 (20 mL). The mixture was then diluted with ethyl acetate (20 mL), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The phases were separated and the aqueous layer washed with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic layers were combined and washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude acyl azide **92** was purified by flash chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexanes).

Equation 46.

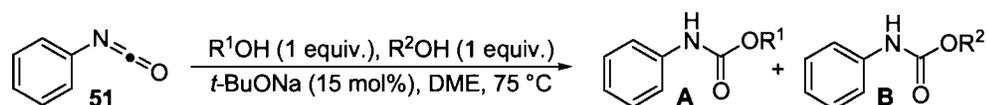
To a solution of sodium azide (357.0 mg, 5.500 mmol) in DME (50.0 mL) at 25 °C, benzylchloroformate (714 μ L, 5.0 mmol) was added. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Then the crude mixture was filtered through a short pad of celite and eluted with diethyl ether. Concentration under reduced pressure affords a slightly yellow oil. The crude material was purified by filtration on a short pad of silica gel (2% EtOAc/hexanes) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The desired azidoformate **93** (875 mg, 99%) was obtained as colorless oil

Equation 50, 51 and Scheme 77.



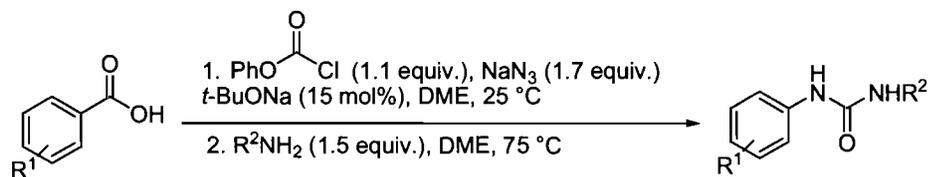
To a solution of benzyl alcohol (103 μ L, 1.0 mmol, 1 equiv.), phenylisocyanate **52** (109 μ L, 1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10 mL) at 75 °C, sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.15 mmol, 0.15 equiv.) was added (Equation 51). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 30 minutes or 7 hours. The conversion of product **58** was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Table 36.



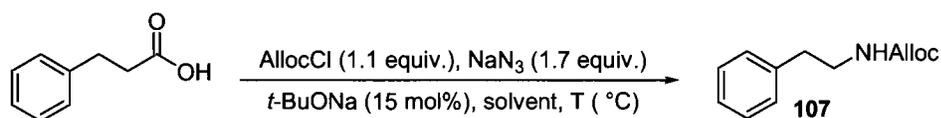
To a solution of the 2 alcohols (benzyl alcohol : 103 μ L, allyl alcohol : 68 μ L, trichloroethanol : 96 μ L, 1.0 mmol, 1 equiv.), naphthalene (128 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), and phenylisocyanate (109 μ L, 1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10 mL) at 75 °C, sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 75 °C for 3 hours. The reaction was allowed to cool at room temperature and the conversion of products were obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

General procedure H for the synthesis of aromatic ureas by the Curtius rearrangement. Table 37, 38, 39 and 41. Scheme 107.



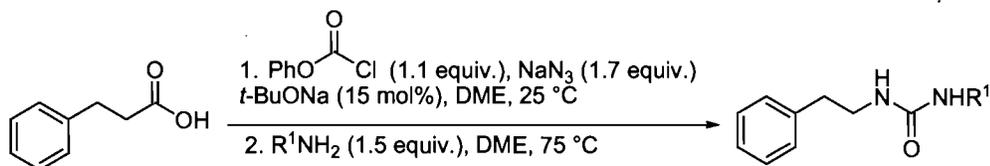
To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), and carboxylic acid (1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10.0 mL) at 25 °C, phenylchloroformate (140 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.) or 2,2,2 trichloroethylchloroformate (112 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The amine derivative (1.50 mmol, 1.5 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at for 16 hours at 75 °C. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with hexanes (40 mL). The resulting solution is poured into ice-cold water with continuous stirring, 10 mL water was added and the stirring maintained for 20 minutes. The solid was filtered and recrystallized when needed.

Table 40. and Equation 53.



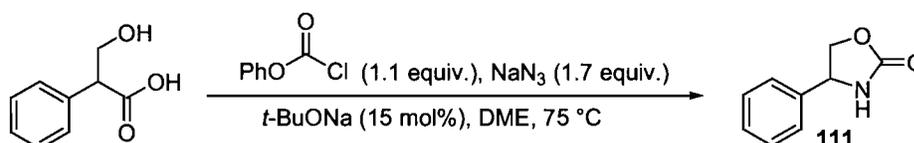
To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), and hydrocinnamic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in the appropriate solvent (10 mL) at 25 °C, was added 2,2,2 trichloroethylchloroformate (112 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.) or benzylchloroformate (150 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.). Then the resulting mixture was stirred at 75 °C (DME as solvent) or 110 °C (toluene as solvent) for 24 hours. The conversion of product **107** (HTemp, t_R (**107**) = 6.60 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

General procedure I for the synthesis of aliphatic ureas by the Curtius rearrangement. Table 41.



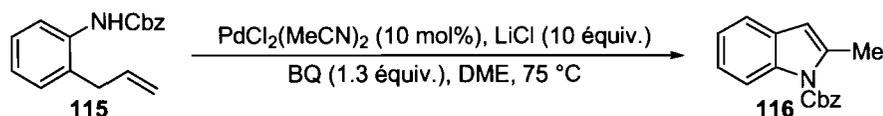
To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), and hydrocinnamic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10 mL) at 25 °C, phenylchloroformate (140 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The amine derivative (1.50 mmol, 1.5 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at for 16 hours at 75 °C. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with hexanes (40 mL). The resulting solution is poured into ice-cold water with continuous stirring, 10 mL water was added and the stirring maintains for 20 minutes. The solid was filtered and recrystallized when needed.

Equation 55.



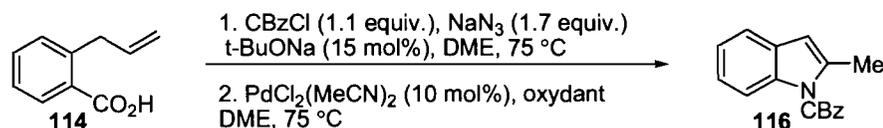
To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.70 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.), and tropic acid (166 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in DME (10 mL) at 25 °C, phenylchloroformate (140 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 75 °C for 16 hours. When the reaction is completed by GC/MS analysis, the mixture was diluted with dichloromethane and a pre-absorption on silica was made. The desired oxazolidinone **111** (122 mg, 75%) was obtained as a white solid after flash chromatography (25% EtOAc/DCM).

Equation 65.



To a solution of carbamate **115** (34.7 mg, 0.130 mmol, 1 equiv.) in DME (1.5 mL) was added $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (4.0 mg, 0.013 mmol, 0.10 equiv.), lithium chloride (55 mg, 1.3 mmol, 10 equiv.), and benzoquinone (18.0 mg, 0.170 mmol, 1.3 equiv.). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 16 hours. Then the mixture was filtered on a short pad of silica, eluted with ethyl acetate and concentrated *in vacuo*. The conversion of product **115** (HTemp, t_R (**115**) = 9.71 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Table 42.



To a solution of sodium azide (55.2 mg, 0.850 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxyde (5.0 mg, 0.075 mmol, 0.15 equiv.), and 2-allylbenzoic acid **114** (81 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in DME (5 mL) at 25 °C, was added benzylchloroformate (77 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv.). Then the resulting mixture was stirred at 75 °C. After 5 hours of reaction, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (13.0 mg, 0.050 mmol, 0.10 equiv.) was introduced along with :

Entry 1 : benzoquinone (54 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and lithium chloride (212 mg, 5 mmol, 10 equiv.) were added. The mixture was then stirred at 75 °C for 16 hours.

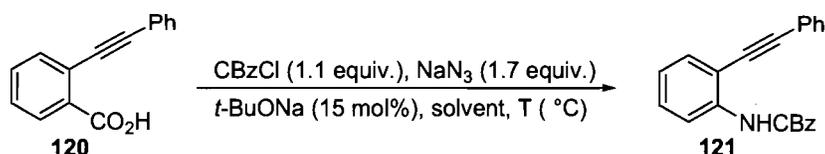
Entry 2 : copper chloride (II) (42.0 mg, 0.250 mmol, 0.5 equiv.) was added and the mixture was then stirred at 75 °C for 16 hours.

Entry 3 : copper acetate (II) (45.0 mg, 0.250 mmol, 0.5 equiv.) was added and the flask was purged with an oxygen atmosphere with right exclusion of argon. Then the mixture was stirred at 75 °C for 16 hours under oxyden atmosphere.

Entry 4 : copper chloride (II) (42.0 mg, 0.250 mmol, 0.5 equiv.) was added and the flask was purged with an oxygen atmosphere with right exclusion of argon. The

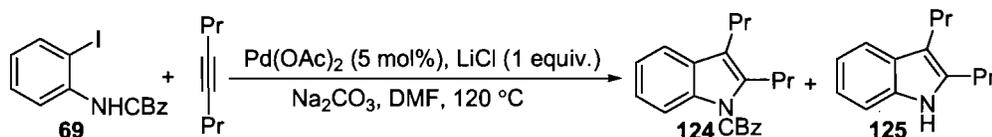
mixture was then stirred at 75 °C for 16 hours under oxygen atmosphere. Then the reaction mixture was filtered on a short pad of silica, eluted with ethyl acetate and concentrated *in vacuo*. The crude indole **116** was then purified by flash chromatography on silica gel.

Table 43.



The reaction was carried out according to the procedure G with a DME or DMF (5 mL) solution of carboxylic acid **120** (111 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) at 75 °C or 110 °C. The conversion of product **121** (HTemp : t_R (**121**) = 11.94 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Table 44. Scheme 95.

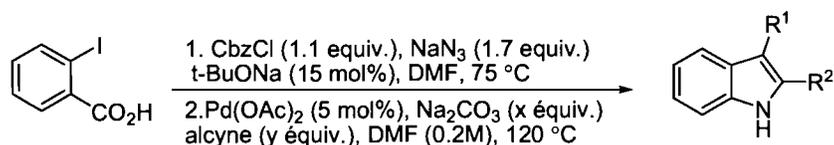


To a solution of Pd(OAc)₂ (6.0 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv.), LiCl (21.2 mg, 0.500 mmol), Na₂CO₃ (79.0 mg, 0.750 mmol, 1.5 equiv. or 159 mg, 1.5 mmol, 3 equiv.) and benzyl 2-iodophenylcarbamate (**69**) (176 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), in DMF (2.5 mL) at 25 °C, 4-octyne (110.0 μL, 0.750 mmol, 1.5 equiv. or 220 μL, 1.5 mmol, 3 equiv.) was added. The resulting mixture was then stirred at 120 °C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered on a short pad of celite and eluted with EtOAc and :

Entries 1, 2, 3, 5, 6 : concentrated *in vacuo*. The conversion of products **69**, **124**, **125** (HTemp : t_R (**69**) = 9.51 min, t_R (**124**) = 10.97 min, t_R (**125**) = 7.25 min) was obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

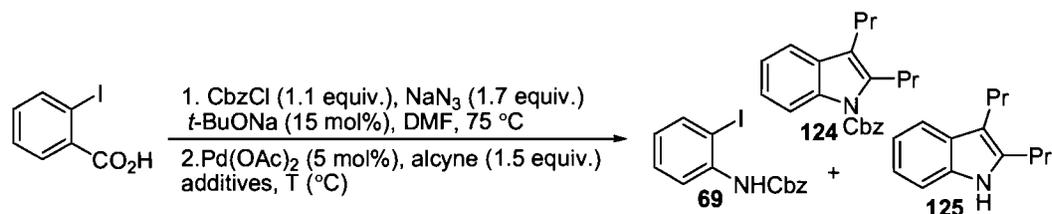
Entries 4, 7 : the resulting organic layer was washed with saturated NH_4Cl (2 x 30 mL), and brine (30 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The desired CBz-protected indole **124** or free indole **125** were obtained as a pale yellow oil after flash chromatography.

General procedure J for the synthesis of indoles through a one-pot Curtius rearrangement / Pd-catalyzed indolization with internal alkynes. Table 45, 46, 47, 48, 49 and 50. Equation 60



To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.) and 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in the appropriate solvent (5 mL) at 25 °C, benzyl chloroformate (150 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was then stirred at 75 °C for 5 hours. The reaction mixture was allowed to cool at room temperature, then Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.050 mmol, 0.05 equiv.), sodium carbonate (159 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv. or 318 mg, 3.0 mmol, 3 equiv.), and the alkyne (1.5 mmol, 1.5 equiv. or 3 mmol, 3 equiv.) were introduced and the mixture was heated to 120 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered on a short pad of celite which was washed with EtOAc (100 mL). The resulting organic layer was washed with saturated NH_4Cl (2 x 40 mL), brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 evaporated under reduced pressure. The crude indoles were purified by flash chromatography on silica gel.

Table 51.



To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.) and 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in the appropriate solvent (5 mL) at 25 °C, benzyl chloroformate (150 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was then stirred at 75 °C for 5 hours, the reaction mixture was allowed to cool at room temperature, then Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.050 mmol, 0.05 equiv.), 4-octyne (220 μ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and the additive were introduced :

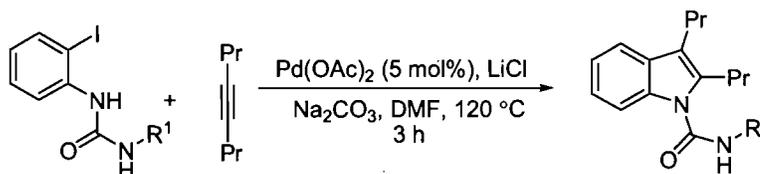
Entries 1, 2, 3 : no additive.

Entry 4 : sodium carbonate (159 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.).

Entry 5 : *tert*-butanol (47 μ L, 0.5 mmol, 0.5 equiv.).

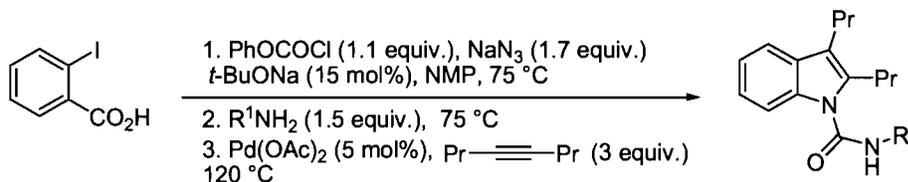
Then the mixture was heated at 120 °C (Entry 2 : 105 °C) for 16 hours (Entries 3, 4 : 5 hours). The reaction mixture was cooled to room temperature and the conversion of products **69**, **124**, **125** (HTemp : t_R (**69**) = 9.51 min , t_R (**124**) = 10.97 min, t_R (**125**) = 7.25 min) were obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample. were obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

Table 52.



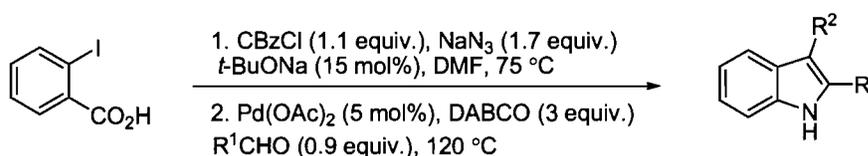
To a solution of Pd(OAc)₂ (6.0 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv.), LiCl (21.2 mg, 0.500 mmol, 1 equiv.), Na₂CO₃ (79.0 mg, 0.750 mmol, 1.5 equiv.) (Entry 1) and 1-(2-iodophenyl)-3-phenylurea (**98**) (169 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) (Entries 1, 2, 3) or 1-(2-iodophenyl)-3-((*R*)-1-phenylethyl)urea (**103**) (183 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) (Entries 4, 5), in DMF (2.5 mL) at 25 °C, was added 4-octyne (110.0 μ L, 0.750 mmol, 1.5 equiv. or 220 μ L, 1.5 mmol, 3 equiv.). The resulting mixture was then stirred at 120 °C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the conversion of products **131**, **138** (HTemp : t_R (**131**) = 11.15 min , t_R (**138**) = 11.37 min) were obtained by GC/MS analysis of a filtered reaction mixture sample.

General procedure K for the synthesis of indoles through a one-pot Curtius rearrangement / urea formation / Pd-catalyzed indolization with internal alkynes.
Table 53, 54, 55 and 56.



To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv.), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.) and 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in NMP (5 mL) at 25 °C, phenyl chloroformate (140 μL, 1.10 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was then stirred at 75 °C for 5 hours, the amine derivative was added (1.50 mmol), and the stirring maintained for another 3 hours at 75 °C. Finally, the reaction mixture was allowed to cool at room temperature, then Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.050 mmol, 0.05 equiv.) and the alkyne (3 mmol, 3 equiv.) were introduced and the mixture was heated to 120 °C for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and filtered on a short pad of celite® which was washed with EtOAc (100 mL). The resulting organic layer was washed with aqueous KOH (0.5 M, 2 x 40 mL), saturated NH₄Cl (40 mL), brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure L for the synthesis of indoles through a one-pot Curtius rearrangement / Pd-catalyzed indolization with carbonyl compounds. Table 57, 58.
Equation 73.

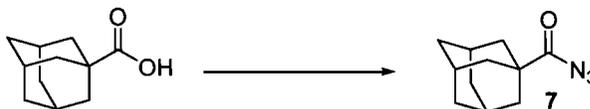


To a solution of sodium azide (110.5 mg, 1.700 mmol, 1.7 equiv), sodium *tert*-butoxide (14.4 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.) and 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1

equiv.) in DMF (5.0 mL) at 25 °C, benzyl chloroformate (150 μ L, 1.10 mmol) was added. The resulting mixture was then stirred at 75 °C for 5 hours, the reaction mixture was allowed to cool at room temperature, then Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.050 mmol for ketone and 10.1 mg, 0.045 mmol for aldehydes, 0.05 equiv.), DABCO (336.5 mg, 3.000 mmol, 3 equiv.), and cyclohexanone (311 μ L, 3.0 mmol, 3 equiv.) or the aldehyde (0.90 mmol, 0.9 equiv.) were introduced, and the mixture was then heated to 120 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered on a short pad of celite and eluted with EtOAc (100 mL). The resulting organic solution was washed with saturated NH₄Cl (2 x 40 mL), brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Synthesis and Characterization of Products

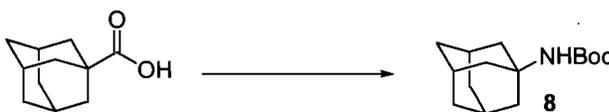
1-Adamantane acyl azide (7).



According to the procedure described for Equation 18 or Equation 31, the acyl azide **7** was obtained as a white solid.

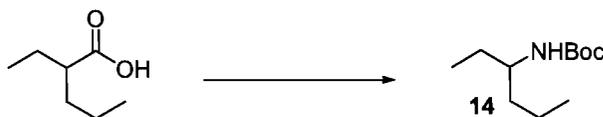
R_f 0.62 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.02-1.96 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 5H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 185.2 (br), 38.4, 36.1, 27.7, 27.2; **IR** (neat) 2906, 2851, 2136, 1703, 1451, 1213, 1008, 811, 677 cm⁻¹ (NB: the compound could not be analyzed by HMRS analysis due to its decomposition into isocyanate in the injector).

tert-Butyl adamantan-1-ylcarbamate (**8**).



The title compound was prepared from 1-adamantane carboxylic acid (270 mg, 1.5 mmol) according to the general procedure A. The desired carbamate **8** (339 mg, 90%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.62 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 101 °C **¹H NMR** (400 MHz, 70 °C, C₆D₆) δ 4.37 (s (br), 1H, NH), 2.05 (s (l), 3H, CHCH₂), 1.91 (s, 6H, CH₂CNH₂Boc), 1.64 (m, 6H, CH₂CH), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.0 (br), 78.5 (br), 50.3, 41.8, 36.3, 29.5, 28.4; **IR** (neat) 3324, 3268, 2904, 2850, 1684, 1360, 1164, 1027, 628 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₅NO₂Na [M+Na]⁺: 274.1777. Found: 274.1778.

***tert*-Butyl hexan-3-yl-carbamate (14).**

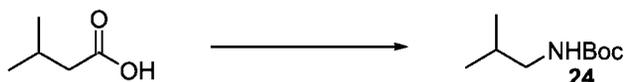
The title compound was prepared from 2-ethyl pentanoic acid (195 mg, 1.5 mmol) according to the general procedure A. The desired carbamate **14** (285 mg, 94%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a white solid

R_f 0.59 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 47 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 3.93 (s (br), 1H, NH), 3.63 (m, 1H, CHCO_2H), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44-1.18 (m, 6H, CH_2), 0.92 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 78.2, 51.5, 37.0, 28.1, 28.0, 18.9, 13.7, 9.9; **IR** (neat) 3317, 2962, 2930, 2873, 1678, 1530, 1162, 663 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 224.1621. Found: 224.1620.

***tert*-Butyl cyclohexylcarbamate (23)**

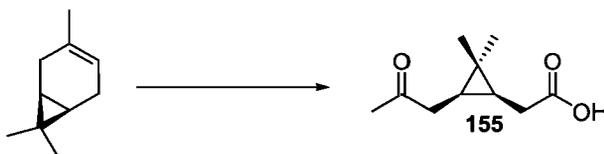
The title compound was prepared from cyclohexane carboxylic acid (192 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **23** (170 mg, 57%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.71 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 4.22 (s (br), 1H, NH), 3.60-3.53 (m, 1H, CH_{cycle}), 1.89-1.85 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53-1.50 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 1.47-1.41 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 1.26-1.15 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$), 1.09-0.92 (m, 3H, $\text{CH}_{2\text{cycle}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 79.4, 50.0, 33.9, 28.8, 25.9, 25.3; **IR** (neat) 33321, 2930, 2853, 1677, 1520, 1236, 1164, 1026, 782 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 222.1464. Found: 222.1468.

tert-Butyl isobutylcarbamate (24)

The title compound was prepared from isovaleric acid (176 μ L, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **24** (200 mg, 77%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as colorless oil.

R_f 0.57 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 $^\circ\text{C}$, C_6D_6) δ 4.62 (s (br), 1H, NH), 2.91 (s (l), 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.73-1.66 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s (l), 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (d, $J = 7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 78.8, 47.9, 28.8, 28.3, 19.9; **IR** (neat) 3356, 2961, 2931, 2872, 1688, 1512, 1164, 644 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 196.1308. Found: 196.1309.

(1'R,3R)-2-(3'-(2-Oxopropyl)-Acetyl-2',2'-dimethylcyclopropyl)acetic acid (155)³

To a solution of (-)-3-carene (2.54 ml, 16.00 mmol, 1 equiv.) in a 2 : 2 : 3 mixture of carbon tetrachloride-acetonitrile-water (130ml) was added at 25 $^\circ\text{C}$ catalytic ruthenium trichloride hydrate (120 mg) and sodium periodate (13.4 g, 63.0 mmol). Then the reaction mixture was stirred at 25 $^\circ\text{C}$, after 24 hours of reaction ether (100 ml) was added and the mixture was stirred for 5 min and the aqueous layer was washed with ether (2 x 100 ml). The combined organic extracts were washed with saturated NH_4Cl (100 mL), saturated NaHCO_3 (100 mL), brine (100 mL), then dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexanes then 30% EtOAc/hexanes). The

³ Procedure inspired by the following protocol: (a) Mitra, R. B.; Kulkarni, G. H.; Muljiani, Z.; Khanna, P. N. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1139-1149. (b) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

desired [2,2-dimethyl-3-(2-oxopropyl) cyclopropyl] acetic acid **155** (2.55 g, 86%) was obtained as a orange oil.

R_f 0.47 (10% MeOH/DCM); $[\alpha]_D = -11.7$ (c , 1.0, MeOH₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.37 (s(l), 1H, OH), 2.29-2.02 (m, 3H, CH₂Ac, CH_{cycle}), 1.98 (s, 3H, CH₃CO), 0.91 (s, 3H, CH_{3cycle}), 0.80-0.75 (m, 2H, CH₂CO₂H), 0.72 (s, 3H, CH_{3cycle}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 209.2, 178.0, 38.7, 29.5, 29.0, 27.9, 21.1, 20.6, 16.7, 14.4.

***tert*-Butyl ((1*S*,3*R*)-3-acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)methylcarbamate (**25**)**



The title compound was prepared from 2-((1*S*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(2-oxopropyl)cyclopropyl)acetic acid **155** (276 mg, 1.5 mmol) according to the general procedure A. The desired carbamate **25** (240 mg, 68%) was obtained as an orange oil after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.50 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D = -11.06$ (c , 0.1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C₆D₆) δ 4.48 (s (br), 1H, NH), 3.27-3.21 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.00-2.94 (m, 1H, CH₂NHBoc), 2.10 (dd, $J = 7, 4$ Hz, 2H, CH₂Ac), 1.82 (s, 3H, CH₃CO), 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45-1.40 (m, 3H, CH₂Ac, CH_{cycle}), 0.99 (s, 3H, CH_{3cycle}), 0.82 (s, 3H, CH_{3cycle}), 0.80-0.76 (m, 1H, CH₂CO₂H), 0.66-0.60 (m, 1H, CH₂CO₂H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 209.2, 155.8, 79.0, 38.8, 37.0, 29.8, 28.5, 28.3, 25.6, 21.2, 17.2, 14.9; **IR** (neat) 3331, 3357, 2977, 1700, 1511, 1164, 754, 645 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺: 278.1726. Found: 278.1728.

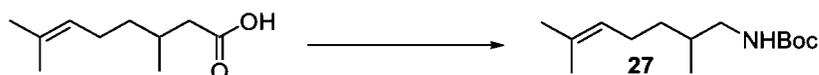
***tert*-Butyl 4-phenylbutylcarbamate (**26**)**



The title compound was prepared from phenylvaleric acid (267 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **26** (213 mg, 57%) was obtained as colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.50 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 7.25-7.23 (m, 3H, H_{ar}), 7.18-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 4.54 (s (br), 1H, NH), 3.12-3.11 (m, 2H, CH_2NHBoc), 2.61 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1.67-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.53-1.46 (m, 2H, CH_2), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 141.9, 128.1, 128.0, 125.5, 78.7, 40.1, 35.2, 29.4, 28.3, 28.1; **IR** (neat) 3356, 2976, 2931, 2860, 1689, 1507, 1165, 1165, 748, 698 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1801. Found: 250.1797.

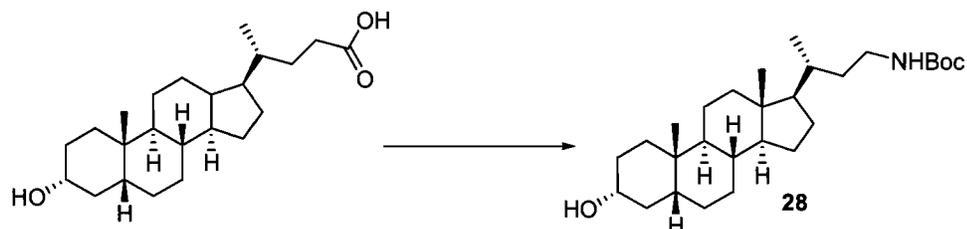
***tert*-Butyl 2,6-dimethylhept-5-enylcarbamate (27)**



The title compound was prepared from citronellic acid (276 μL , 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **27** (290.0 mg, 80%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.69 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 5.22-5.18 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.27 (s (l), 1H NH), 3.10-3.04 (m, 1H, CH_2NHBoc), 2.97-2.91 (m, 1H, CH_2NHBoc), 2.10-1.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 1.75 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53-1.49 (m, 1H, CHCH_3), 1.41-1.32 (m, 1H, CH_2CH), 1.18-1.09 (m, 1H, CH_2CH), 0.83 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 131.2, 124.3, 78.7, 46.4, 34.2, 33.1, 28.3, 25.5, 25.2, 17.5, 17.3; **IR** (neat) 2967, 2917, 1690, 1169, 986, 664 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.2114. Found: 242.2110.

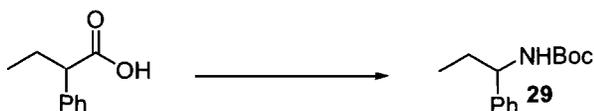
***tert*-Butyl (*R*)-3-((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,14*R*,17*R*)-hexadecahydro-3-hydroxy-10-methyl-1*H*-cyclopenta[α]phenanthren-17-yl)butylcarbamate (**28**)**



The title compound was prepared from lithocholic acid (544 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **28** (455.0 mg, 70%) was obtained as a white solid after precipitation with dichloromethane.

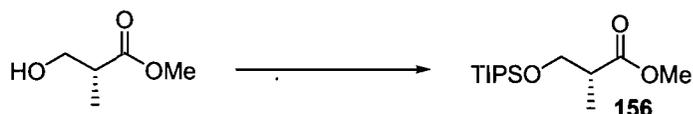
R_f 0.53 (5% MeOH/DCM); **mp** 181 °C; **[α]_D** = + 6.26 (*c*, 0.1, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO, 100 °C) δ 3.46-3.38 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.87-1.54 (m, 6H), 1.46-1.07 (m, 18H), 0.99-0.90 (m, 5H), 0.90 (s, 9H), 0.66 (s, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 175.2, 70.1, 60.0 56.2, 55.7, 42.4, 41.7, 36.3, 35.5, 35.3, 34.9, 34.3, 30.9, 30.8, 30.4, 27.9, 27.0, 26.3, 24.0, 23.4, 20.9, 20.6, 18.3, 14.2, 12.0; **IR** (neat) 3277, 2926, 2860, 2528, 1700, 1448, 1331, 1213, 1042, 1033, 687 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₈H₄₉NO₃Na [M+Na]⁺: 470.3604. Found: 470.3608.

***tert*-Butyl 1-phenylpropylcarbamate (**29**)**



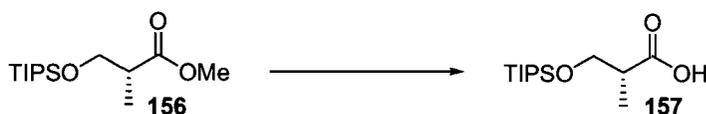
The title compound was prepared from 1-phenyl butyric acid (246 mg, 1.5 mmol) according to the general procedure A. The desired carbamate **29** (205.0 mg, 58%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes)

R_f 0.45 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 95 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.19 (m, *H_{ar}*), 4.74 (s (br), 1H, *NH*), 1.72-1.65 (m, 2H, *CH*₂*CH*₃), 1.57 (s (l), 9H, *C*(*CH*₃)₃), 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3H, *CH*₂*CH*₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 142.7, 128.3, 126.8, 126.2, 79.0, 56.2, 29.7, 28.2, 10.5; **IR** (neat) 3356, 2965, 2872, 1675, 1522, 1163, 706. 628 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₂₅NO₂ [M+H]⁺: 236.1645. Found: 236.1647.

(R)-Methyl 2-methyl-3-(triisopropylsilyloxy)propanoate (156)

To a solution of triisopropylsilyl chloride (12.8 mL, 60.0 mmol, 1.2 equiv.), imidazole (4.1 g, 60.0 mmol, 1.2 equiv.) in dichloromethane (250 mL) was added (*R*)-methyl 2-(hydroxymethyl)propanoate (5.5 mL, 50.0 mmol, 1 equiv.) at 0 °C (ice bath). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours. Then NH₄Cl (100 ml) was added and the aqueous layer was washed with ether (2 x 150 ml) and the combined organic layers were washed with saturated and brine (150 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure and the crude protected ester **156** was used for the next step without further purification.

R_f 0.67 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (dd, *J* = 6.7, 9 Hz, 1H, CHCH₂), 3.79 (dd, *J* = 6, 9 Hz, 1H, CHCH₂), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.68-2.59 (m, 1H, CH CH₃), 1.13 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.03-1.00 (m, 21H, SiCH(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 65.2, 51.4, 42.6, 17.8, 13.4, 11.9.

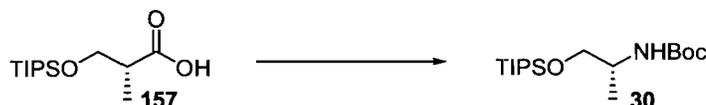
(R)-2-Methyl-3-(triisopropylsilyloxy)propanoic acid (157)

To a solution of 2-methyl-3-triisopropylsilyloxy propionic acid methyl ester (**156**) (1.70 g, 4.80 mmol) in 1:1:3 MeOH-H₂O-THF (48 mL) was LiOH (240 mg, 10.0 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 36 hours. The reaction mixture was then acidified with a 10% aqueous solution of hydrochloric acid (10 mL) until pH = 2. The aqueous layer was washed with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), and then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5% MeOH/dichloromethane). 2-Methyl-3-

triisopropylsilyloxy propionic acid (**157**) (559 mg, 58%) was obtained as a colorless oil.

R_f 0.42 (10% MeOH/DCM); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (dd, $J = 7, 9$ Hz, 1H, OCH_2), 3.79 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H, OCH_2), 2.71-2.63 (m, 1H, CHCH_3), 1.18 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.07-1.03 (m, 21H, $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 181.1, 65.4, 42.5, 17.8, 13.2, 11.9.

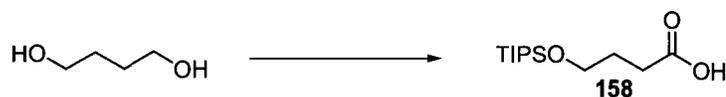
(R)-tert-Butyl 1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-ylcarbamate (30)



The title compound was prepared from 2-methyl-3-triisopropylsilyloxy propionic acid (**157**) (391 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **30** (298 mg, 60%) was obtained as colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.80 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{25} = +24.5$ (c , 1.0, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (s (br), 1H, NH), 3.73-3.67 (m, 2H, CHCH_3 , CH_2OTIPS), 3.62-3.58 (m, 1H, CH_2OTIPS), 1.52 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.08-1.05 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 78.7, 66.5, 47.7, 28.3, 17.8, 17.5, 11.8; **IR** (neat) 3352, 2942, 2866, 1704, 1496, 1365, 1173, 1059, 882, 687 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 354.2435. Found: 354.2434.

4-(Triisopropylsilyloxy)butanoic acid (158)

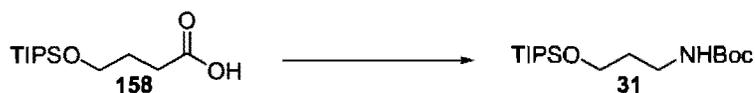


⁴ Parkkari, T.; Savinainen, J. R.; Rauhala, A. L.; Tolonen, T. L.; Nevalainen, T.; Laitinen, J. T.; Gynther, J.; Jarvinen, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3231-3234.

To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (1.92 g, 50.00 mmol) in THF (100 mL), 1,4-butanediol (4.43 mL, 50.00 mmol) was added at 0 °C. After 15 min stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 hour. The triisopropylsilyl chloride (12.80 mL, 50.00 mmol) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 45 min. The mixture was quenched by addition of saturated Na₂CO₃ (100 mL) and extracted with AcOEt (3 x 150 mL). The organic layers were combined and washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the monoprotected alcohol as a colorless oil. Then the crude product (2.60 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), and treated with TEMPO (62.5 mg, 0.400 mmol, 0.04 equiv.) and NaBr (154 mg, 1.5 mmol, 0.15 equiv.). A basic solution of NaOCl (67 mL) was buffered to pH = 8 by addition of NaHCO₃ and subsequently transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with MeOH (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated to give a residue that was purified by flash chromatography (5% MeOH/DCM) to provide the carboxylic acid **158** (10.73 g, 88%) was obtained as colorless oil.

R_f 0.46 (10% MeOH/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 2.41 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CO₂H), 2.22-2.15 (m, 2H, CH₂CH₂OTIPS), 1.02-0.96 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 68.4, 27.6, 21.9, 17.5, 12.1; IR (neat) 3431, 2978, 2936, 1714, 1490, 1168, 1066, 929, 665 cm⁻¹.

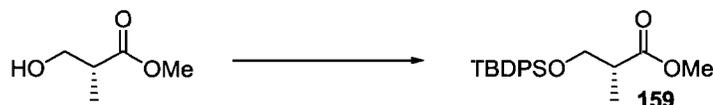
***tert*-Butyl 3-(triisopropylsilyloxy)propylcarbamate (31)**



The title compound was prepared from 4-(triisopropylsilyloxy)butanoic acid (**158**) (391 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **31** (244 mg, 49%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.73 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.23 (s (l), 1H, NH), 3.79 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 3.28-3.23 (m, 2H, CH_2NHBoc), 1.73-1.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05-1.04 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 78.6, 62.8, 39.4, 31.9, 28.3, 17.9, 11.8; **IR** (neat) 3359, 2942, 2866, 1695, 1505, 1365, 1248, 1173, 1100, 882 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 354.2440. Found: 354.2435.

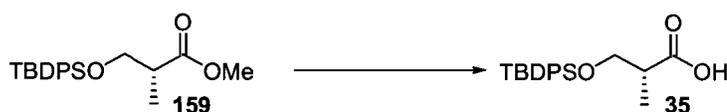
(*R*)-Methyl 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanoate (159**)⁵**



The title compound was prepared according to the literature preparation to provide the crude protected ester **159** which was used for the next step without further purification.

R_f 0.68 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D = +1.6$ (c, 1.0, MeOH) (Lit. $[\alpha]_D = +12.5$ (c, 2.6, EtOAc)); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.71 (m, 5H, H_{ar}), 7.47-7.41 (m, 7H, H_{ar}), 3.89 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, CHCH_2), 3.79 (dd, $J = 6, 10$ Hz, 1H, CHCH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 2.83-2.72 (m, 1H, CHCH_3), 1.20 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 135.5, 134.7, 133.4, 133.3, 129.6, 129.4, 127.6, 127.5, 65.8, 51.4, 42.3, 26.6, 26.5, 19.1, 13.4.

(*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanoic acid (35**)**



To a solution of (*R*)-Methyl 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanoate (**159**) (1.78 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) in 1:1:3 MeOH- H_2O -THF (52 mL), LiOH (240 mg, 10.0 mmol, 2 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours.

⁵ (a) Ley, S. V.; Anthony, N. J.; Armstrong, A.; Brasca, M. G.; Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A. B.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R. N.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7161-7194. (b) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909-5922.

The reaction mixture was then acidified with a 10% aqueous solution of hydrochloric acid (10 mL) until pH = 2. The aqueous layer was washed with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layers were combined and washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to afford a residue that was purified by flash chromatography on silica gel (2% MeOH/dichloromethane). (*R*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanoic acid (**35**) (1.56 g, 91%) was obtained as a colorless oil.

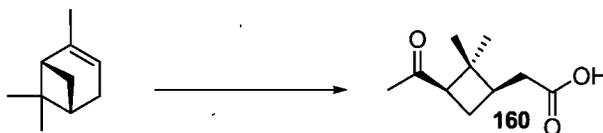
R_f 0.52 (5% MeOH/DCM); [α]_D = + 8.8 (*c*, 1.0, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s(l), 1H, OH), 7.85-7.80 (m, 5H, H_{ar}), 7.52-7.46 (m, 7H, H_{ar}), 3.98 (dd, *J* = 7, 10 Hz, 1H, CHCH₂), 3.89 (dd, *J* = 6, 10 Hz, 1H, CHCH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.92-2.81 (m, 1H, CH CH₃), 1.30 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.18 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181.3, 135.5, 134.8, 133.25, 133.21, 129.7, 129.5, 127.7, 127.6, 65.6, 42.3, 26.7, 26.5, 19.2, 13.2.

(*R*)-*tert*-Butyl 1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-ylcarbamate (32**)**



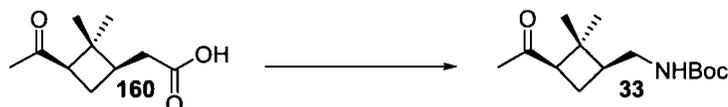
The title compound was prepared from (*R*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanoic acid (**35**) (342 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **32** (203 mg, 49%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes)

R_f 0.55 (20% EtOAc/hexanes); [α]_D = +8.16 (*c*, 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, 70 °C, C₆D₆) δ 7.76-7.68 (m, 4H, H_{ar}), 7.48-7.38 (m, 6H, H_{ar}), 4.72 (s (l), 1H, NH), 3.83 (s (l), 1H, CHCH₂), 3.71-3.67 (m, 1H, CHCH₃), 3.57 (dd, *J* = 4, 10 Hz, 1H, CH₂CH), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.12-1.10 (m, 9H, SiC(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 135.5, 134.8, 133.3, 129.7, 129.5, 127.7, 127.6, 79.0, 67.0, 47.7, 28.4, 26.8, 26.5, 19.3, 17.8; IR (neat) 3356, 2942, 2866, 1496, 1452, 1365, 1173, 1059, 882, 683 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₅NO₃Si [M+H]⁺: 414.2459. Found: 414.2460.

2-((1*R*,3*R*)-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)acetic acid [(-)-*cis*-Pinonic Acid] (**160**)⁶

The tilted compound was prepared according to the literature preparation to provide quantitatively crude (-)-*cis*-pinonic acid (**160**), (2.55 g, 86%) which can be crystallized but was used without purification for practical purposes

R_f 0.42 (10% MeOH/DCM); $[\alpha]_D = + 4.74$ (c , 1.0, MeOH) (Lit. $[\alpha]_D = + 77.8$ (c , 2.03, MeOH)); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s(l), 1H, OH), 2.78 (dd, 1H, $J = 8, 10$ Hz, CHAc), 2.27-2.15 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CH_2 cycle), 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 1.87-1.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.20 (s, 3H, CH_3 cycle), 0.74 (s, 3H, CH_3 cycle); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 208.0, 178.2, 53.8, 43.0, 37.4, 34.5, 29.8, 22.7, 17.0.

tert-Butyl ((1*S*,3*R*)-3-acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)methylcarbamate (**33**)

The title compound was prepared from (-)-*cis*-pinonic acid (**160**) (276 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **33** (199 mg, 52%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.27 (20% EtOAc/hexanes); mp 41 °C; $[\alpha]_D = + 4.74$ (c , 1.0, MeOH₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 4.20 (s (l), 1H, NH), 3.12-3.05 (m, 1H, CH_2NHBoc), 2.97-2.90 (m, 1H, CH_2NHBoc), 2.42 (dd, 1H, $J = 8, 10$ Hz, CHAc), 2.02-1.87 (m, 2H, CH_2 cycle), 1.74 (s, 3H, CH_3CO), 1.71-1.67 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{NHBoc}$), 1.54 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 207.3, 155.6, 78.7, 53.4, 42.4, 40.98, 40.78, 30.5, 30.0, 28.1, 20.9, 16.9; IR (neat) 3307, 2977, 2948,

⁶ (a) Moglioni, A. G.; Garcia-Exposito, E.; Aguado, G. P.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuno, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3934-3940. (b) Fache, F.; Piva, O.; Mirabel, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2511-2513.

1699, 1681, 1528, 1363, 1275, 1168, 1138, 862 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 278.1727. Found: 278.1725.

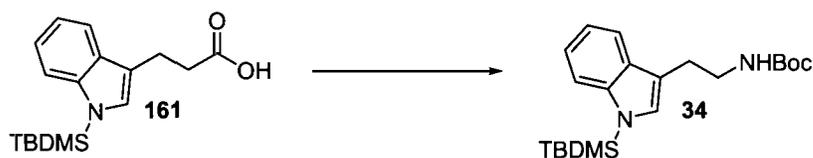
3-(1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (161)



To a solution of hexamethyldisilylazide (1.93 g, 10.56 mmol, 2 equiv.) in THF (55ml), a solution of 3-indolepropionic acid (1.0 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 1h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with *tert*-butyldimethylsilyl chloride (876 mg, 5.810 mmol, 1.1 equiv.).⁷ The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until the reaction was shown to be completed by TLC analysis. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h. The reaction was quenched by careful addition of saturated aqueous NH_4Cl (50 ml). The two layers were separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 50 ml). The organic extracts were combined, washed with brine (70 mL), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5% EtOAc/dichloromethane) to afford the desired 3-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-1*H*-indol-3-yl] propionic acid (**161**) (1.27 g, 81%) was obtained as a white solid.

R_f 0.42 (10% MeOH/DCM); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.58 (m, 1H, H_{ar}), 7.51-7.49 (m, 1H, H_{ar}), 7.20-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 7.00 (s(l), 1H, CHNSi), 3.14-3.10 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.79 (dd, $J = 7, 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.60 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 141.5, 130.5, 128.1, 121.5, 119.4, 118.5, 116.4, 114.0, 34.6, 26.3, 20.4, 19.5, -3.9.

⁷ Procedure inspired by the following protocol: Grieco, P. A.; Hon, Y. S.; Perez-Medrano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1630-1631.

***tert*-Butyl 2-(1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (**34**)**

The title compound was prepared from 3-(1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (**161**) (455 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure A. The desired carbamate **34** (225 mg, 40%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.59 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.57 (m, 1H, H_{ar}), 7.50-7.49 (m, 1H, H_{ar}), 7.18-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 6.99 (s, 1H, =CNHTBDMS), 4.59 (s (l), 1H, NH), 3.46-3.44 (m, 2H, CH_2NHBoc), 2.94 (t, 2H, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.59 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 141.4, 130.6, 128.6, 121.4, 119.3, 118.6, 114.8, 113.8, 78.9, 40.5, 28.3, 26.2, 25.6, 19.4, -4.0; **IR** (neat) 3396, 2925, 2857, 1695, 1512, 1451, 1270, 1249, 1141, 970, 955, 820, 744 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.2282. Found: 397.2283.

Diethyl 2-methyl-2-phenethylmalonate (162**)^{8,9}**

A flame-dried 500 mL two-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped stirrer bar, fitted with an addition funnel and a rubber septum fitted with an argon inlet, was charged with sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (4.0 g, 100.0 mmol, 1 equiv.). The system was then flushed with argon and DMF (140 mL) was added. The resulting solution was cooled to 0 °C with an ice bath for 20 min, before a solution of

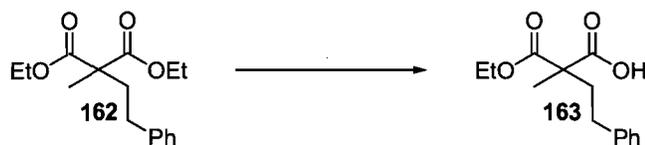
⁸ Procedure inspired by the following protocol: Fujita, T.; Adachi, K.; Kohara, T.; Kiuchi, M.; Chiba, K.; Teshima, K.; Mishina, T. U.S. 1999, 88pp., Cont.-int-part of Appl. No. PCT/JP95/01654. CODEN: USXXAM US5948820.

⁹ Leogane, O.; Lebel, H. *Org. Synth.* **2007** *Soumis*.

methyl diethylmalonate (17.2 mL, 100.0 mmol, 1 equiv.) in DMF (30 mL) was added dropwise via the addition funnel. The colorless mixture was stirred for 45 min under argon at 0 °C. A solution of 2-bromo-ethyl benzene (13.7 mL, 100.0 mmol, 1 equiv.) in DMF (30 mL) was then added dropwise over 20 minutes via the addition funnel. The resulting mixture was stirred under argon at room temperature for 4h30 min. The reaction mixture was then poured into cold water (400 mL) in a 1L erlenmeyer, and stirred for 15 min. The layers were separated in a 1L separatory funnel and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (2 x 350 mL). The organic layers were combined and washed with brine (350 mL), dried over Na₂SO₄ (160 g), filtered and concentrated at 40 °C by rotary evaporation (122 mbar). The resulting oil was placed on a high vacuum pump 24 hours to removal the residual solvent traces and affords the crude malonate **162** as a clearly pale yellow oil which was used in the next step without further purification.

R_f 0.38 (10% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.20-7.18 (m, 3H, *H_{ar}*), 4.19 (q, *J* = 7 Hz, 4H, OCH₂CH₃), 2.60-2.56 (m, 2H, CH₂Ph), 2.19-2.15 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 6H, OCH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 141.5, 128.37, 128.34, 125.9, 61.2, 53.6, 37.5, 30.8, 20.0, 14.1; **IR** (neat) 2981, 1729, 1455, 1258, 1182, 1105, 1027, 700 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₂₃NO₄ [M+H]⁺: 279.1591. Found: 279.1588. **Anal.** Calcd. for C₁₆H₂₂NO₄: C, 69.04; H, 7.97; O, 22.99; found: C, 69.03; H, 8.26; O, 22.48.

2-(Ethoxycarbonyl)-2-methyl-4-phenylbutanoic acid (**163**)^{8,9}

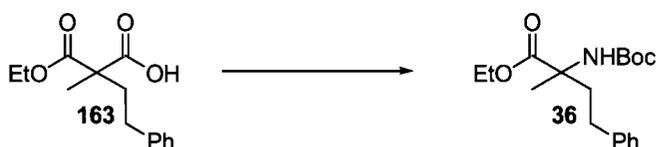


A 500 mL two-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped stirrer, fitted with an addition funnel and a rubber septum fitted with an argon inlet, was charged with diethyl 2-methyl-2-phenethylmalonate (**163**) (16.7 g, 60.0 mmol, 1 equiv.), and ethanol (150 mL). The flask was then heated with an oil bath at 50 °C. A solution of potassium hydroxide (3.4 g, 60.6 mmol, 1.01 equiv.) in a water-ethanol mixture was added dropwise over 15 minutes via the addition funnel. The colorless homogeneous solution was then allowed to stir under argon at 50 °C for 64 hours. The reaction mixture is then

cooled to room temperature, transferred to a 500 mL one-necked flask and concentrated at 50 °C by rotary evaporation. The resulting white solid was dissolved in 250 mL of water, and was washed with ethyl acetate (350 mL). The aqueous solution was then acidified with 8 mL of concentrated hydrochloric acid, and washed with ethyl acetate (2 x 350 mL). The organic layers were combined and washed with brine (250 mL), dried over Na₂SO₄ (200 g) and concentrated at 40 °C by rotary evaporation (122 mbar then 50 mbar). The resulting colorless oil was dried under vacuum and smoothly crystallizes at room temperature to afford 9.30 g (62% yield) of the pure carboxylic acid **164** as a white crystalline solid.

R_f 0.49 (10% MeOH/DCM); **mp** 80 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.21-7.18 (m, 3H, *H_{ar}*), 4.23 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.63-2.59 (m, 2H, CH₂Ph), 2.27-2.14 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 172.2, 141.1, 128.4, 128.3, 126.1, 61.8, 53.6, 37.7, 30.9, 20.3, 14.6; **IR** (neat) 2966, 2941, 1744, 1701, 1453, 1280, 1179, 1066, 933, 751, 696 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 273.1097. Found: 273.1094. **Anal.** Calcd. for C₁₄H₁₈O₄: C, 67.18; H, 7.25; found: C, 67.18; H, 7.25.

***tert*-Butyl 2-(ethoxycarbonyl)-4-phenylbutan-2-ylcarbamate (**36**)**

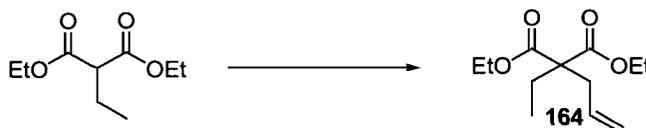


The title compound was prepared from 2-(ethoxycarbonyl)-2-methyl-4-phenylbutanoic acid (**163**) (356 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure B. The desired carbamate **36** (351 mg, 73%) was obtained as colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.28 (10% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, 70 °C, C₆D₆) δ 7.11-6.99 (m, 11H, *H_{ar}*), 5.32 (s (l), 1H, *NH*), 3.86 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.63-2.47 (m, 2H, CH₂Ph), 2.44-2.37 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.10-2.03 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (t, *J* = 7Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃)

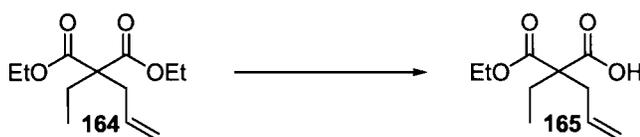
δ 173.9, 153.9, 141.0, 128.0, 125.6, 78.8, 61.0, 59.0, 38.2, 30.3, 28.0, 23.2, 13.8; **IR** (neat) 3426, 2978, 2935, 1712, 1495, 1365, 1164, 1057, 699 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 344.1832. Found: 344.1817. **Anal.** Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 67.26; H, 8.47; N, 4.36; O, 19.91; found: C, 67.24; H, 8.44; N, 4.46; O, 19.88.

Diethyl 2-allyl-2-ethylmalonate (164)⁸



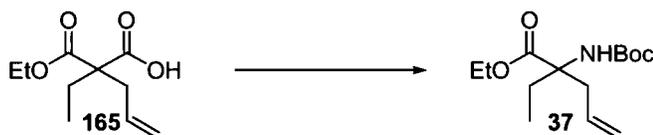
To a suspension of NaH 60 % in oil (660 mg, 16.5 mmol, 1.1 equiv.) in THF (150s ml) was added dropwise diethyl 2-ethylmalonate (2.81 mL, 15.00 mmol, 1 equiv.) in a ice bath at 0 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1h. Then allyl bromide (1.3 mL, 15.0 mmol, 1 equiv.) was added and the resulting solution was put upon refluxing. After 16 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and H_2O (75 ml) was added then the mixture was slowly acidified with concentrated HCl until pH = 2 and the aqueous layer was washed with ether (3 x 75 mL). The organic layers were combined and washed with brine (75 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude malonate **164** was obtained as a clearly pale yellow oil which is used in the next step without further purification.

R_f 0.62 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.63-5.53 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.07-5.00 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.12 (q, $J = 7$ Hz, 4H, OCH_2CH_3), 2.58 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3); **NMR ¹³C** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 132.4, 119.0, 118.5, 60.9, 57.7, 36.6, 36.2, 29.6, 25.0, 14.0, 8.1; **IR** (neat) 2922, 2853, 1732, 1462, 1231, 1031, 654 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 251.1354. Found: 251.1350.

2-(Ethoxycarbonyl)-2-ethylpent-4-enoic acid (165)⁸

To a solution of diethyl 2-allyl-2-ethylmalonate (**164**) (4.0 g, 17.5 mmol, 1 equiv.) in ethanol (170 ml) and water (170 mL), was added a 10% solution of KOH (47.0 mL) over 15 min. The mixture was then stirred at room temperature. After 30 hours, the mixture was slowly acidified with concentrated HCl until pH = 2 and the aqueous layer was washed with dichloromethane (2 x 150 mL). The organic layers were combined washed with brine (150 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The desired carboxylic acid **165** (1.75 g, 50%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% MeOH/DCM).

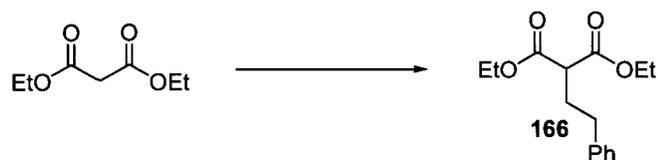
R_f 0.51 (10% MeOH/DCM); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.32 (s(l), 1H, OH), 5.68-5.57 (m, 1H, CH=CH₂), 5.11-5.04 (m, 2H, CH=CH₂), 4.19 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.68-2.56 (m, 2H, CH₂=CH), 1.96-1.86 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 171.7, 132.0, 119.0, 61.6, 58.0, 37.1, 26.0, 13.9, 8.4; **IR** (neat) 33290, 2977, 1658, 1601, 1574, 1277, 1216, 1164, 814 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ : 223.0939. Found : 223.0941.

***tert*-Butyl 3-(ethoxycarbonyl)hex-5-en-3-ylcarbamate (37)**

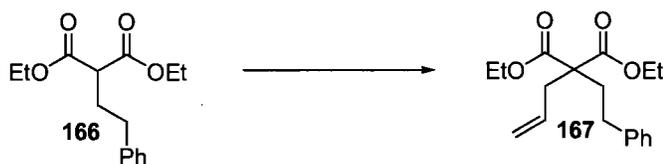
The title compound was prepared from 2-(ethoxycarbonyl)-2-ethylpent-4-enoic acid (**165**) (356 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure B. The desired carbamate **37** (351 mg, 73%) was obtained as colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.57 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 70 °C, C_6D_6) δ 5.79-5.69 (m, 1H; (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.54 (s (l), 1H, NH), 5.09-4.99 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.91 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.23-3.11 (m, 1H, CH_2CH_3), 2.61-2.57 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 2.44-2.37 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.83-1.74 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.80 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 153.6, 132.5, 132.2, 118.6, 118.3, 78.7, 63.7, 61.3, 39.2, 28.1, 14.0, 8.0; **IR** (neat) 3431, 2978, 2936, 1714, 1490, 1168, 1066, 929, 665 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 294.1676. Found: 294.1672.

Diethyl 2-phenethylmalonate (**166**)

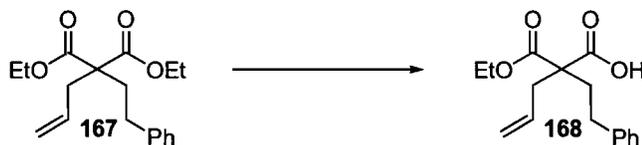


To a suspension of NaH 60 % in oil (6.32 g, 164.50 mmol, 1 equiv.) in THF (400 ml) in a ice bath at 0 °C, diethyl malonate (25.0 mL, 164.5 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1h. Then 2-bromo-ethyl benzene (22.5 mL, 164.5 mmol, 1 equiv.) was added and the resulting solution was heated to reflux for 16 hours, cooled to room temperature and treated with H_2O (150 ml) and slowly acidified with concentrated HCl to pH = 2. The aqueous layer was separated and washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined and washed with brine (150 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product **166** was obtained as a clearly pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.22-7.18 (m, 3H, H_{ar}), 4.20 (q, $J = 7$ Hz, 4H, OCH_2CH_3), 3.35 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CHCH_2), 2.69-2.65 (m, 2H, CH_2Ph), 2.23 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CHCH_2), 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 6H, OCH_2CH_3); **NMR** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 140.5, 128.4, 128.3, 126.0, 61.2, 51.1, 33.2, 30.2, 13.9.

Diethyl 2-allyl-2-phenethylmalonate (**167**)⁸

To a suspension of NaH 60 % in oil (660 mg, 16.5 mmol, 1.1 equiv.) in THF (150 ml) in a ice bath at 0 °C, was added dropwise diethyl 2-phenethylmalonate (**166**) (3.96 g, 15.0 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1h. Then allyl bromide (1.3 mL, 15.0 mmol, 1 equiv.) was added and the resulting solution was heated to reflux for 16 hours, cooled to room temperature, treated with H₂O (75 ml), and slowly acidified with concentrated HCl to pH = 2. The aqueous layer was washed with ether (3 x 75 mL). The organic layers were combined and washed with brine (75 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude malonate **167** was obtained as a clearly pale yellow oil which is used in the next step without further purification.

R_f 0.72 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.18 (m, 5H, *H_{ar}*), 5.76-5.69 (m, 1H, CH=CH₂), 5.21-5.14 (m, 2H, CH=CH₂), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, OCH₂CH₃), 2.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH), 2.58-2.54 (m, 2H, CH₂Ph), 2.23-2.19 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 141.3, 132.3, 128.3, 128.2, 125.9, 118.91 (s,1C), 61.1, 57.1, 37.0, 34.1, 30.3, 29.6, 14.0; **IR** (neat) 2926, 1730, 1203, 1180, 700 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₈H₂₅O₄Na [M+H]⁺ : 305.1747. Found : 305.1757.

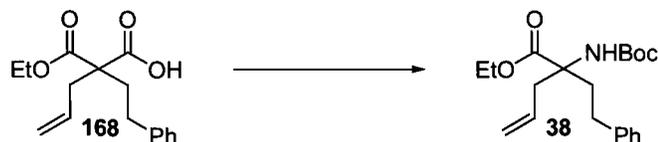
2-(Ethoxycarbonyl)-2-phenethylpent-4-enoic acid (**168**)⁸

To a solution of diethyl 2-allyl-2-phenethylmalonate (**167**) (4.0 g, 15.5 mmol, 1 equiv.) in ethanol (160 ml) and water (160 mL), was added a 10% solution of KOH (40.0 mL) over 15 min. The mixture was then stirred at room temperature. After 30 hours, the

mixture was slowly acidified with concentrated HCl until pH = 2 and the aqueous layer was washed with dichloromethane (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The desired carboxylic acid **168** (1.75 g, 50%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% MeOH/DCM).

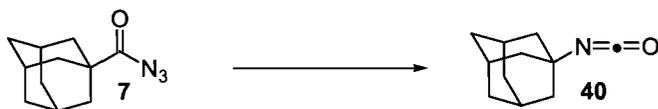
R_f 0.58 (10% MeOH/DCM); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.13 (m, 5H, *H_{ar}*), 5.75-5.61 (m, 1H, CH=CH₂), 5.18-5.10 (m, 2H, CH=CH₂), 4.25-4.15 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.81-2.46 (m, 4H, CH₂CH ; CH₂Ph), 2.29-2.11 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 171.4, 140.9, 131.8, 128.34, 128.26, 126.0, 119.4, 61.7, 57.4, 37.9, 34.9, 30.6, 14.0; **IR** (neat) 2979, 2920, 1702, 1222, 1181, 1058, 749, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₂₀O₄ [M+H]⁺ : 277.1434. Found : 277.1439.

***tert*-Butyl 3-(ethoxycarbonyl)-1-phenylhex-5-en-3-ylcarbamate (38)**



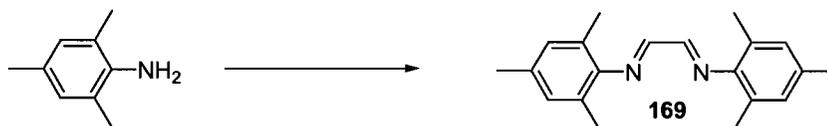
The title compound was prepared from 2-(ethoxycarbonyl)-2-phenethylpent-4-enoic acid (**168**) (414 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure B. The desired carbamate **38** (312 mg, 60%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes then 10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.59 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, 70 °C, C₆D₆) δ 7.11-6.99 (m, 11H, *H_{ar}*), 5.75-5.63 (m, 2H, CH=CH₂, NH), 5.06-4.96 (m, 2H, CH=CH₂), 3.88-3.80 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (t, J = 7Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 153.6, 141.2, 132.3, 128.3, 128.2, 125.8, 118.7, 78.9, 63.1, 61.5, 39.8, 36.9, 30.5, 28.2, 14.1; **IR** (neat) 3426, 2978, 2932, 1713, 1489, 1164, 1029, 918, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₀H₂₉NO₄Na [M+Na]⁺ : 370.1989. Found: 370.1989.

1-Adamantane isocyanate (39)

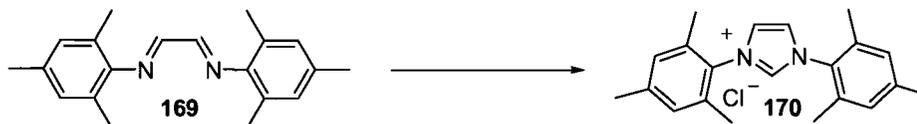
A THF (15 ml) solution of crude acyl azide **7** was refluxed for 5 hours. After evaporation of the solvent, the crude material was purified by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes), providing the corresponding isocyanate **40** (468 mg, 88%) as a white solid.

R_f 0.85 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 118 °C **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 1.65 (m, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 122.7 (br), 55.6, 45.2, 35.6, 29.6; **IR** (neat) 2906, 2851, 2253, 1621, 1552, 1355, 1056, 876, 813 cm⁻¹;

(2E)-N-((E)-2-(mesitylimino)ethylidene)-2,4,6-trimethylbenzenamine (169)¹⁰

The title compound was prepared according to the literature preparation. The desired diimine **169** (8.25 g, 80 %) was obtained as a yellow solid.

R_f 0.74 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 2H), 6.91 (s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.16 (s, 12H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 147.4, 134.2, 128.9, 126.5, 20.7, 18.2; **HRMS** (ESI) calcd for [M+H]⁺ : 293.2012. Found : 293.2115.

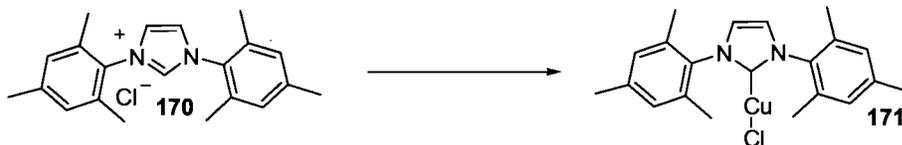
1,3-Dimesityl-1*H*-imidazol-3-ium chloride - IMesHCl (170)¹⁰

¹⁰ Arduengo, A.J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H.A.; Goerlich, J.R.; Marshall, W.J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 14523-14534.

The title compound was prepared according to the literature preparation. The desired salt **171** (2.4 g, 23 %) was obtained as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H, NCHN), 7.63 (s, 2H, CHN), 6.99 (s, 4H, $H_{ar}(\text{meta})$), 2.31 (s, 6H, $\text{CH}_3(\text{para})$), 2.14 (s, 12H, $\text{CH}_3(\text{ortho})$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 139.6, 134.0, 130.5, 129.8, 124.4, 21.0, 17.5.

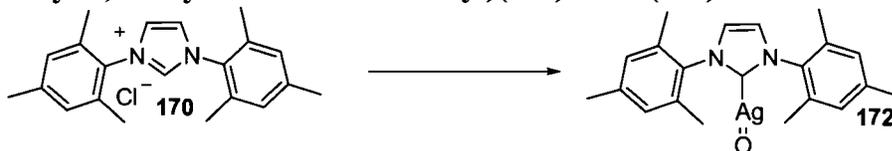
(1,3-Dimesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl) copper(II) chloride – IMesCuCl (171)¹¹



The title compound was prepared according to the literature preparation. Filtration affords IMesCuCl **172** (2.77 g, 68 %) as a pale yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H, CHN), 6.99 (s, 4H, $H_{ar}(\text{meta})$), 2.34 (s, 6H, $\text{CH}_3(\text{para})$), 2.10 (s, 12H, $\text{CH}_3(\text{ortho})$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 135.0, 134.5, 129.4, 122.2, 21.0, 17.7.

(1,3-Dimesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)(oxo)silver (173)



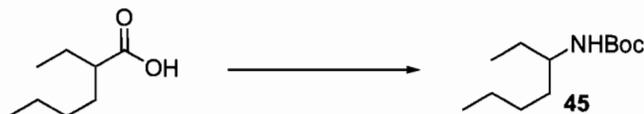
To a solution of silver oxide (II) (92 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.) and molecular sieves 4A (70 mg) in benzene (2 mL), a solution of 1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium chloride (**171**) (68 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was slowly added. The resulting suspension was stirred for 16 h at 25 °C and filtered through a pad of Celite®

¹¹ Okamoto, S.; Tominaga, S.; Saino, N.; Kase, K.; Shimoda, K. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6001-6007.

(eluted with dichloromethane). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The desired silver oxocomplexe **173** was obtained (425 mg, 83 %) as a pale yellow solid solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 2H, *CHN*), 6.98 (s, 4H, *H_{ar}(meta)*), 2.34 (s, 6H, *CH₃(para)*), 2.06 (s, 12H, *CH₃(ortho)*); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.6, 134.6, 122.7, 122.6, 21.0, 17.6; **IR** (neat) 2914, 2853, 1486, 1435, 1236, 1074, 865, 743 cm^{-1} .

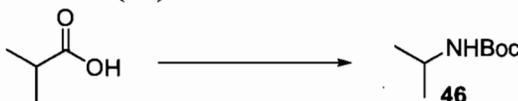
tert-Butyl heptan-3-ylcarbamate (**45**)



The title compound was prepared from 2-ethylhexanoic acid (144 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure E. The desired carbamate **45** (165 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

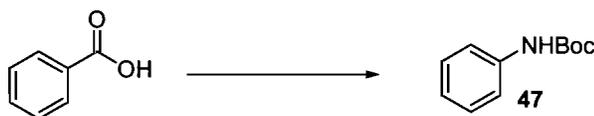
R_f 0.59 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.26-4.24 (s (br), 1H, *NH*), 3.47-3.46 (s (l), 1H, *CHNHoc*), 1.51 (s, 9H, *C(CH₃)₃*), 1.42-1.24 (m, 7H, *CH₂CH₃*), 0.91-0.86 (m, 7H, *CH₂CH₃*); **NMR** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.7, 85.12, 51.7, 37.3, 28.4, 27.4, 19.1, 14.0, 10.1; **IR** (neat) 3426, 2978, 2932, 1713, 1489, 1164, 1029, 918, 699 cm^{-1} .

tert-Butyl isopropylcarbamate (**46**)



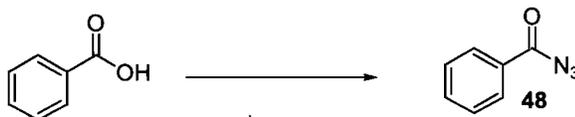
The title compound was prepared from isobutyric acid (88 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure E. The desired carbamate **46** (95 mg, 60%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.57 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 65 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33-4.32 (s (br), 1H, *NH*), 3.75-3.73 (s (br), 1H, *CHNHoc*), 1.43 (s, 9H, *C(CH₃)₃*), 1.11 (d, *J* = 7 Hz, 6H, *CHCH₃*); **NMR** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 78.8, 42.4, 28.3, 23.0; **IR** (neat) 3338, 2975, 2934, 1680, 1531, 1344, 1247, 1167, 940 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 182.1151. Found: 182.1154.

***tert*-Butyl phenylcarbamate (47)**

The title compound was prepared from benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure F. The desired carbamate **47** (152 mg, 79%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.62 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 130 °C (Lit. mp 135-138 °C); ¹² **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.37 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.33-7.29 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.07-7.04 (m, 1H, *H_{ar}*), 6.50 (s (br), 1H, NH), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³ **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.7, 138.3, 128.9, 122.9, 118.5, 80.4, 28.3; **IR** (neat) 3301, 3042, 2983, 2933, 1684, 1597, 1527, 1439, 1242, 1147, 1054, 743, 691 cm⁻¹; **HRMS (ESI)** calcd for C₁₁H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺: 216.0995. Found: 216.0990.

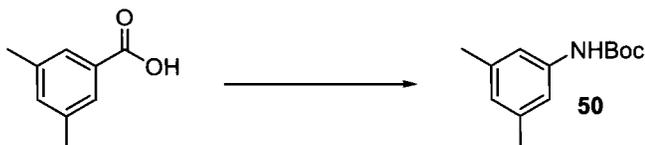
Benzoyl azide (48)

To a solution of benzoic acid (1.83 g, 15.00 mmol, 1 equiv.) in THF (150 mL) at 25 °C, CDI (2.71 g, 16.50 mmol, 1.1 equiv.) was added. The solution was stirred at 25 °C for 2 hours. Then a solution of sodium azide (8.0 g, 123.0 mmol, 8.2 equiv.) in H₂O (25 mL) was added to the resulting mixture which was stirred for 2 hours at 25 °C, and treated with a 10% solution of NaNO₂ (70 mL) followed by diethyl ether (50 mL), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The aqueous layer was washed with diethyl ether (2 x 70 mL) and the organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (2 x 70 mL), saturated NaHCO₃ (2 x 70 mL), brine (70 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The desired acyl azide **48** was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

¹² Bailey, W.J.; Griffith, J.R. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2690-2692.

R_f 0.74 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.59 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.43 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 134.2, 130.4, 129.3, 128.5; **IR** (neat) 3014, 2913, 2794, 2168, 2131, 1690, 1236, 1001, 685 cm^{-1} .

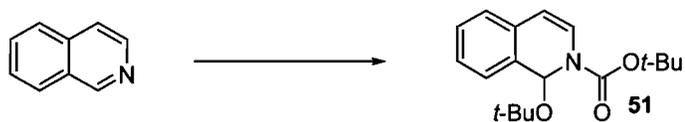
***tert*-Butyl 3,5-dimethylphenylcarbamate (50)**



The title compound was prepared from 3,5-dimethylbenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure F. The desired carbamate **50** (163 mg, 74%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.69 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 73 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (s (br), 2H, H_{ar}), 6.68 (s (br), 1H, H_{ar}), 6.48 (s (br), 1H, NH), 2.31 (s, 6H, CH_3), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 138.6, 138.1, 124.7, 116.2, 80.2, 28.3, 21.3; **IR** (neat) 3356, 2968, 2918, 1691, 1520, 1430, 1232, 1153, 1075, 1010, 842, 687 cm^{-1} ; **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 244.1308. Found: 244.1298.

1-*tert*-Butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (51)¹³



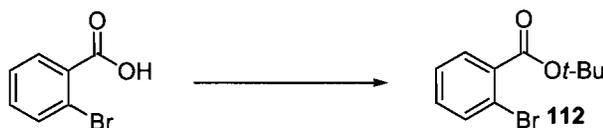
The title compound was prepared according to literature preparation to provide the isoquinoline **51** (7.37 g, 81%) as colorless prisms.

mp 112 °C (Lit. mp 114-115 °C) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.20 (m, 4H, H_{ar}), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H, = CHNH), 6.67 (s (br), 1H, NCHOt-Bu), 6.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H, = CH), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3(\text{Boc})$), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3(\text{t-BuO})$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz,

¹³ Ouchi, H.; Saito, Y.; Yamamoto, Y.; Takahahe, H. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 585-587.

CDCl₃) δ 131.3, 130.0, 128.0, 126.7, 126.4, 125.0, 124.1, 109.3, 105.1, 81.8, 75.3, 74.3, 28.7, 28.2.

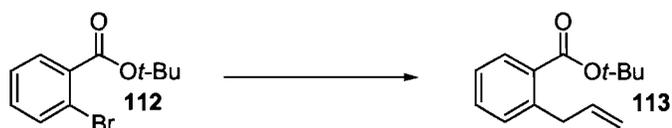
***tert*-Butyl 2-bromobenzoate (112)**



To a solution of 2-bromobenzoic acid (5.0 g, 24.9 mmol, 1 equiv.), DMAP (1.52 g, 12.44 mmol, 0.5 equiv.), and *tert*-butanol (2.85 mL, 29.88 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (80 mL) at 25 °C, DIPCDI (4.70 mL, 22.88 mmol, 1.2 equiv.) was added. The mixture was stirred at 25 °C. After 48 hours of reaction, the solution was filtered through a short pad of Celite® and eluted with ether. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The desired ester **112** (1.14 g, 89%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% AcOEt/hexanes).

R_f 0.31 (5% AcOEt/hexanes); **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.61 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.33 (td, *J* = 8, 1 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.27 (td, *J* = 8, 2 Hz, 1H, *H_{ar}*), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 134.2, 133.9, 131.7, 130.7, 127.0, 120.9, 82.4, 28.0 (3C).

***tert*-Butyl 2-allylbenzoate (113)¹⁴**



The title compound was prepared according to the literature preparation. The desired ester **112** was obtained as a colorless oil (1.81 g, 88%) after flash chromatography (2% AcOEt/hexanes).

R_f 0.35 (5% AcOEt/hexanes); **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.40 (td, *J* = 8, 1 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.26 (t, *J* = 7 Hz, 2H, *H_{ar}*, *H_{ar}*), 6.03 (ddt, *J* = 17, 10,

¹⁴ (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483. (b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.

6.40 Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.07-4.98 (m, 2H, $CH=CH_2$), 3.74 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 1.60 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1, 140.5, 137.4, 131.8, 131.2, 130.6, 130.1, 125.9, 115.4, 81.1, 38.2, 28.1.

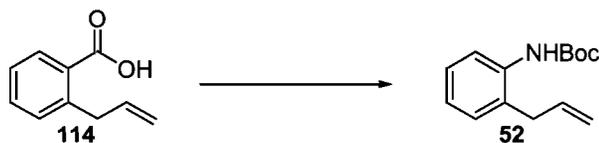
2-Allylbenzoic acid (**114**)¹³



The title compound was prepared according to the literature preparation. The desired carboxylic acid **114** was obtained (1.31 g, 88%) as a white solid after flash chromatography (5% MeOH/DCM).

R_f 0.45 (25% AcOEt/hexanes); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.24 (s, 1H, OH), 8.07 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.51 (td, $J = 7, 1$ Hz, 1H, H_{ar}), H, 7.36-7.29 (m, 2H, H_{ar} , H_{ar}), 6.06 (ddt, $J = 17, 11, 6$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.09-5.07 (m, 1H, $CH=CH_{2cis}$), 5.06-5.02 (m, 1H, $CH=CH_{2trans}$), 3.85 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 142.7, 137.2, 133.0, 131.6, 131.1, 128.1, 126.21, 115.7, 38.5.

tert-Butyl 2-allylphenylcarbamate (**52**)

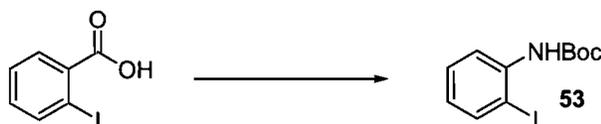


The title compound was prepared from 2-allylbenzoic acid (**114**) (162 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure F. The desired carbamate **52** (177 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.71 (20% EtOAc/hexanes); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.17 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.48 (s (br), 1H, NH), 5.99 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.20-5.17 (m, 1H, $CH=CH_{2cis}$), 5.11-5.07 (m, 1H, $CH=CH_{2trans}$), 3.39 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2CH), 1.54 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.2, 136.4, 135.8, 130.0, 127.3, 123.9, 121.9, 116.5, 80.3, 36.5, 28.3; IR (neat) 3356, 2968, 2918, 1691, 1520, 1430, 1232,

1153, 1075, 1010, 842, 687 cm^{-1} ; **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256.1308. Found: 256.1302.

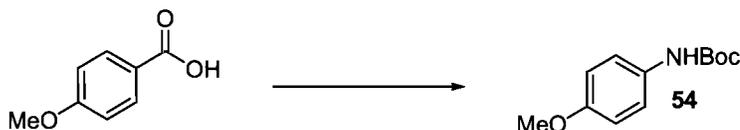
***tert*-Butyl 2-iodophenylcarbamate (**53**)¹⁵**



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure F. The desired carbamate **53** (118 mg, 37%) was obtained as a pale brown solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.63 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.81 (s (br), 1H, NH), 6.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 139.0, 129.3, 129.1, 124.8, 119.9, 88.5, 80.9, 27.9; **IR** (neat) 3241, 2975, 2930, 1724, 1272, 1241, 1148, 764 cm^{-1} .

***tert*-Butyl 4-methoxyphenylcarbamate (**54**)**

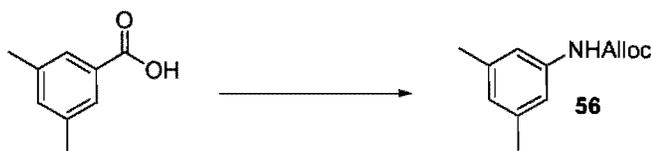


The title compound was prepared from *para*-anisic acid (152mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure F. The desired carbamate **54** (60 mg, 27%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.45 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 89 °C (Lit. mp 91.5-92.3°C); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.36 (s (br), 1H, NH), 3.78 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 131.4, 120.5, 114.1, 80.2, 55.5, 28.3; **IR** (neat) 3363, 2971, 1691, 1511, 1234, 1156, 1024, 823, 724 cm^{-1} ; **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 246.1100. Found: 246.1093.

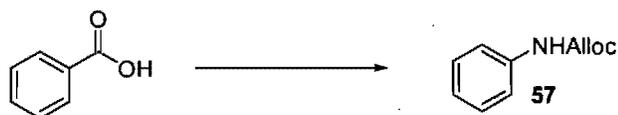
¹⁵ Arnold, L. A.; Luo, W.; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3005-3007.

¹⁶ Sho, I. S.; Gong, L.; Muchowski, J.M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7288.

Allyl 3,5-dimethylphenylcarbamate (56)

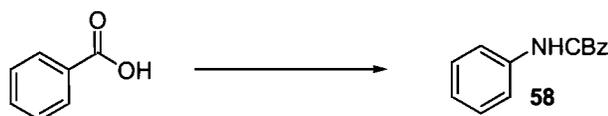
The title compound was prepared from 3,5 dimethylbenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **56** (135 mg, 66%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.50 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 37 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s (br), 2H, *H_{ar}*), 6.80 (s (br), 1H, NH), 6.72 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 6.03-5.93 (m, 1H, CH=CH₂), 5.39-5.35 (m, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.28-5.25 (m, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.68-4.66 (m, 2H, CH₂O), 2.29 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 138.6, 137.5, 132.4, 125.1, 117.9, 116.4, 65.6, 21.2; **IR** (neat) 3316, 2919, 1704, 1614, 1548, 1450, 1218, 1084, 931, 841, 769 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 206.1176. Found: 206.1168.

Allyl phenylcarbamate (57)

The title compound was prepared from benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **57** (101 mg, 57 %) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.45 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 48 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.38 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.33-7.29 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.07 (t, *J* = 7 Hz, 1H, *H_{ar}*), 6.70 (s (br), 1H, NH), 5.97 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.39-5.34 (m, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.28-5.25 (m, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.68-4.66 (m, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 137.7, 132.4, 129.0, 123.4, 118.7, 118.1, 65.8; **IR** (neat) 3302, 3061, 2955, 1701, 1596, 1533, 1442, 1222, 1054, 936, 743, 692 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 178.0863. Found: 178.0866.

Benzyl phenylcarbamate (58)

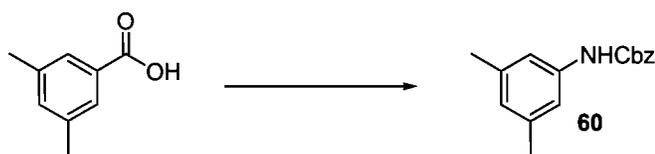
The title compound was prepared from benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **58** (145 mg, 64%) was obtained after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes), as a white solid.

R_f 0.49 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 38 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.29 (m, 9H, *H_{ar}*), 7.10-7.05 (m, 1H, *H_{ar}*), 6.70 (s (br), 1H, *NH*), 5.21 (s, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 137.7, 132.4, 129.05, 128.96 (2C), 123.4, 118.6, 118.1, 65.8; **IR** (neat) 3267, 3135, 3076, 2953, 2894, 1686, 1598, 1542, 1443, 1315, 1236, 1223, 1055, 845, 735, 693 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 228.1020. Found: 228.1019.

2,2,2-Trichloroethyl phenylcarbamate (59)

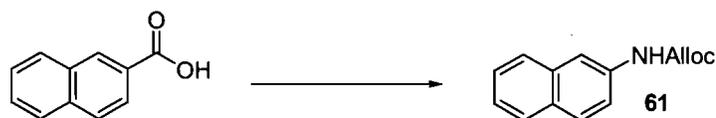
The title compound was prepared from benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **59** (145 mg, 54%) was obtained as a white solid after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes).

R_f 0.68 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 49 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.36-7.32 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.14-7.10 (m, 1H, *H_{ar}*), 6.86 (s (br), 1H, *NH*), 4.83 (s, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 137.0, 129.1, 124.1, 118.8, 95.2, 74.5; **IR** (neat) 3290, 3143, 3087, 2953, 1735, 1712, 1599, 1546, 1445, 1313, 1221, 1109, 1062, 825, 712, 691 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₉H₉Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 267.9693. Found: 267.9686.

Benzyl 3,5-dimethylphenylcarbamate (60)

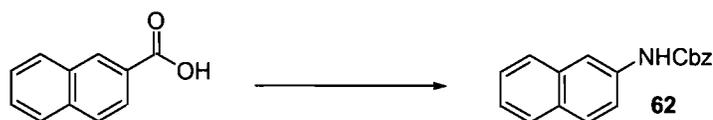
The title compound was prepared from 3,5-dimethylbenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **60** (148 mg, 58%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.49 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 43 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (m, 5H, *H_{ar}*), 7.02 (s (br), 2H, *H_{ar}*), 6.72 (s (br), 1H, NH), 6.60 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 5.19 (s, 2H, CH₂O), 2.29 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3, 138.7, 137.5, 136.1, 128.5, 128.2, 125.2, 116.4, 66.8, 21.3; **IR** (neat) 3289, 3034, 2917, 1694, 1531, 1453, 1269, 1215, 1078, 838, 739, 685 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 256.1333. Found: 256.1332.

Allyl naphthalen-3-ylcarbamate (61)

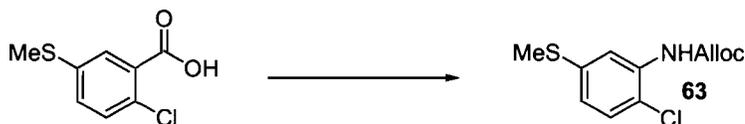
The title compound was prepared from 2-naphthanoic acid (172 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **61** (175 mg, 77%) was obtained as a pale brown solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 98 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.88 (m, 3H, *H_{ar}*), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.54-7.47 (m, 3H, *H_{ar}*), 7.13 (s (br), 1H, NH), 6.09-5.99 (m, 1H, CH=CH₂), 5.42 (d, *J* = 17 Hz, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.31 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.76 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 133.9, 132.4, 132.3, 128.6, 126.7, 126.1, 125.9, 125.7, 125.0, 120.4, 119.1, 118.2, 66.0; **IR** (neat) 3265, 3050, 2940, 1693, 1525, 1501, 1253, 1230, 1103, 990, 785, 764 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 228.1024. Found: 228.1019.

Benzyl naphthalen-3-ylcarbamate (62)

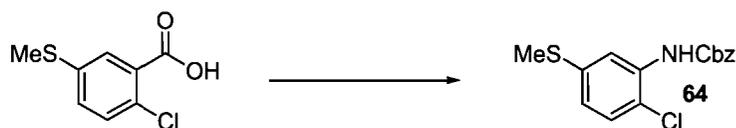
The title compound was prepared from 2-naphthanoic acid (172 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure G. The desired carbamate **62** (152 mg, 55%) was obtained after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes), as a pale brown solid.

R_f 0.30 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 117 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.89 (m, 3H, *H_{ar}*), 7.71 (d, *J* = 8Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.54-7.42 (m, 8H, *H_{ar}*), 7.15 (s (br), 1H, NH), 5.30 (s, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2, /36.0, /34.0, 132.3, 128.6, 128.5, 128.32, 128.29, 126.6, 126.1, 126.0, 125.7, 125.0, 120.4, 118.9, 67.2; **IR** (neat) 3277, 3031, 2950, 1688, 1534, 1502, 1235, 1068, 766, 694 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₈H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 278.1188. Found: 278.1175.

Allyl 2-chloro-5-(methylthio)phenylcarbamate (63)

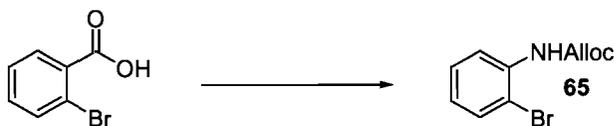
The title compound was prepared from 2-chloro-5-(methylthio)benzoic acid (203 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **63** (211 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.50 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.24-7.21 (m, 2H, *H_{ar}*, NH), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 6.04-5.95 (m, 1H, CH=CH₂), 5.40 (d, *J* = 17 Hz, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.30 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.70 (d, *J* = 5 Hz, 2H, CH₂O), 2.49 (s, 3H, CH₃S); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 138.8, 134.7, 131.9, 128.8, 121.3, 118.5, 118.1, 116.6, 66.1, 15.6; **IR** 3413, 2922, 1739, 1577, 1516, 1407, 1272, 1209, 1067, 928, 765 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₁H₁₃ClNO₂S [M+H]⁺: 258.0350. Found: 258.0351.

Benzyl 2-chloro-5-(methylthio)phenylcarbamate (64)

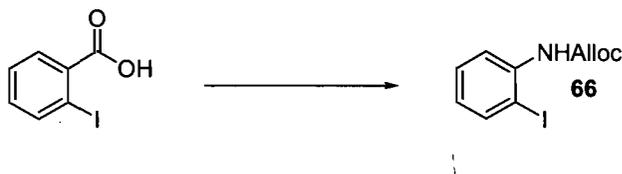
The title compound was prepared from 2-chloro-5-(methylthio)benzoic acid (203 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **64** (249 mg, 81%) was obtained as a white solid, after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.49 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 42 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.45-7.35 (m, 5H, *H_{ar}*), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H_{ar}*, *NH*), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 5.24 (s, 2H, CH₂O), 2.49 (s, 3H, CH₃S); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.7, 138.7, 135.5, 134.7, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 121.3, 118.1, 116.6, 67.3, 15.5; **IR** (neat) 3408, 2921, 1737, 1577, 1515, 1407, 1206, 1063, 905, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₁₅NO₂SCl [M+H]⁺: 308.0518. Found: 308.0506.

Allyl 2-bromophenylcarbamate (65)

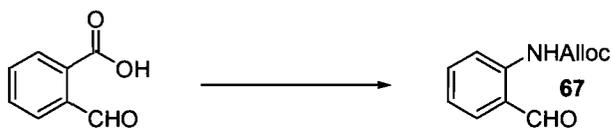
The title compound was prepared from 2-bromobenzoic acid (201 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **65** (212 mg, 83%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.55 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.30 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.19 (s (br), 1H, *NH*), 6.92 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 5.99 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.40-5.36 (m, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.30-5.27 (m, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.70-4.68 (m, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.7, 135.6, 132.2, 132.1, 128.3, 124.2, 120.1, 118.4, 112.5, 66.0; **IR** (neat) 3404, 2947, 1739, 1593, 1578, 1521, 1437, 1207, 1065, 750 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₁NO₂ [M+H]⁺: 255.9966. Found: 255.9967.

Allyl 2-iodophenylcarbamate (66)

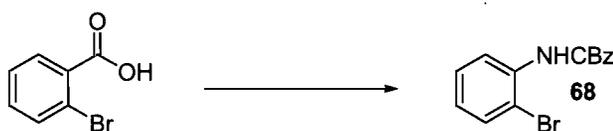
The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **66** (218 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.61 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.35 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.03 (s (br), 1H, NH), 6.82 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.02 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.43-5.38 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2trans}$), 5.33-5.29 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2cis}$), 4.72-4.70 (m, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 138.8, 138.2, 132.2, 129.2, 125.1, 120.3, 118.5, 88.8, 66.1; **IR** (neat) 3385, 2959, 1733, 1585, 1516, 1434, 1204, 1038, 750 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.9829. Found: 303.9826.

Allyl 2-formylphenylcarbamate (67)

The title compound was prepared from 2-carboxybenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **67** (59 mg, 29%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.58 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.66 (s (br), 1H, NH), 9.92 (s, 1H, CHO), 8.48 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.66 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.82 (dt, $J = 2, 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (dt, $J = 1, 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 5.99 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2trans}$), 5.28 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2cis}$), 4.69 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 1195.0, 153.3, 141.1, 136.0, 132.2, 121.9, 121.3, 118.3, 118.2, 65.9; **IR** (neat) 3281, 3086, 2943, 2883, 1729, 1659, 1585, 1521, 1453, 1240, 1192, 1053, 765 cm^{-1} .

Benzyl 2-bromophenylcarbamate (68)

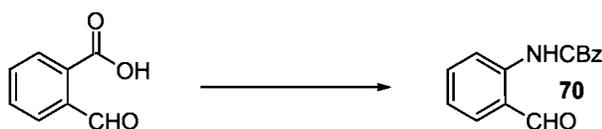
The title compound was prepared from 2-bromobenzoic acid (201 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **68** (278 mg, 91%) was obtained as a white solid, after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.45 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 41 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.45-7.29 (m, 6H, *H_{ar}*), 7.22 (s (br), 1H, NH), 6.94 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 5.23 (s, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 135.7, 132.3, 128.7, 128.5, 128.42, 128.38, 124.3, 120.1, 112.5, 67.3; **IR** (neat) 3288, 3056, 3031, 2954, 1698, 1579, 1522, 1437, 1233, 1068, 1025, 843, 738 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₃NO₂Br [M+H]⁺: 306.0124. Found: 306.0124.

Benzyl 2-iodophenylcarbamate (69)

The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **69** (328 mg, 93%) was obtained as a white solid, after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.57 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 49 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.77 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.46-7.33 (m, 6H, *H_{ar}*), 7.05 (s (br), 1H, NH), 6.81 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 5.24 (s, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 151.4, 138.8, 138.2, 135.7, 129.2, 128.6, 128.3, 125.1, 120.3, 88.8, 67.2; **IR** 3383, 3031, 2953, 1732, 1586, 1514, 1432, 1201, 1036, 741 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₂INO₂ [M+H]⁺: 353.9985. Found: 353.9982.

Benzyl 2-formylphenylcarbamate (70)

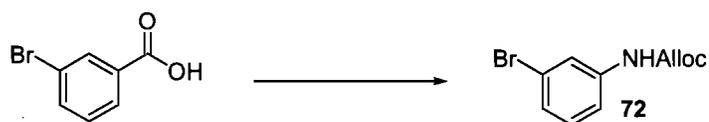
The title compound was prepared from 2-carboxybenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **70** (76 mg, 30%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes).

R_f 0.61 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.69 (s (br), 1H, NH), 9.89 (d, $J = 3$ Hz, 1H, CHO), 8.48 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.65-7.57 (m, 2H, H_{ar}), 7.46-7.31 (m, 5H, H_{ar}), 7.17 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 5.24 (s, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.0, 153.5, 141.1, 136.0, 128.6, 128.3, 122.0, 121.4, 118.4, 67.1; **IR** (neat) 3277, 3034, 2956, 2878, 1723, 1667, 1588, 1531, 1450, 1201, 1039, 754, 698 cm^{-1} .

2,2,2-Trichloroethyl 2-iodophenylcarbamate (71)

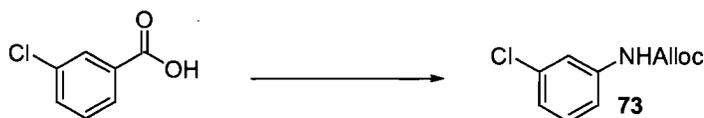
The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **71** (280 mg, 71%) was obtained as a white solid, after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.82 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 61 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d (br), $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.35 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (s (br), 1H, NH), 6.84 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 4.83 (s, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 151.9, 139.0, 137.5, 129.4, 125.9, 120.8, 95.1, 74.6; **IR** (neat) 3295, 3057, 2958, 1762, 1691, 1522, 1435, 1279, 1226, 1102, 990, 808, 712 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_3\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.8659. Found: 393.8653.

Allyl 3-bromophenylcarbamate (72)

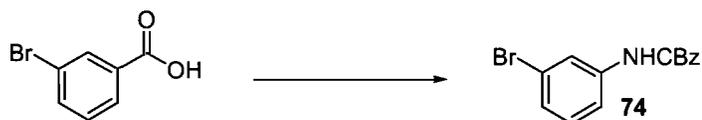
The title compound was prepared from 3-bromobenzoic acid (201 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **72** (133 mg, 52%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.38 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.31-7.28 (m, 1H, *H_{ar}*), 7.23-7.16 (m, 2H, *H_{ar}*), 6.72 (s(br), 1H, *NH*), 5.98 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, *CH=CH₂*), 5.40-5.36 (m, 1H, *CH=CH_{2trans}*), 5.31-5.28 (m, 1H, *CH=CH_{2cis}*), 4.70-4.68 (m, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 139.0, 132.1, 130.2, 126.3, 122.6, 121.5, 118.4, 117.0, 66.0; **IR** (neat) 3311, 3082, 2948, 1704, 1589, 1525, 1480, 1274, 1215, 1055, 994, 771 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₁NO₂Br [M+H]⁺: 255.9969. Found: 255.9967.

Allyl 3-chlorophenylcarbamate (73)

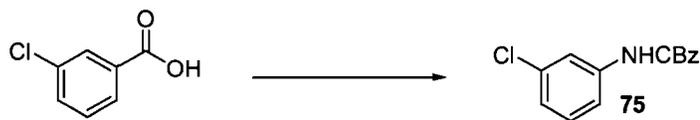
The title compound was prepared from 3-chlorobenzoic acid (156 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **73** (139 mg, 66%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.38 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.28-7.20 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.06-7.04 (m, 1H, *H_{ar}*), 6.94 (s (br), 1H, *NH*), 6.02-5.92 (m, 1H, *CH=CH₂*), 5.38 (d, *J* = 17 Hz, 1H, *CH=CH_{2trans}*), 5.29 (d, *J* = 10 Hz, 1H, *CH=CH_{2cis}*), 4.69 (d, *J* = 5 Hz, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 138.9, 134.7, 132.1, 129.9, 123.5, 118.7, 118.4, 116.6, 66.0; **IR** (neat) 3309, 3085, 1710, 1598, 1535, 1427, 1275, 1225, 1058, 879, 777 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₁ClNO₂ [M+H]⁺: 212.0473. Found: 212.0483.

Benzyl 3-bromophenylcarbamate (74)

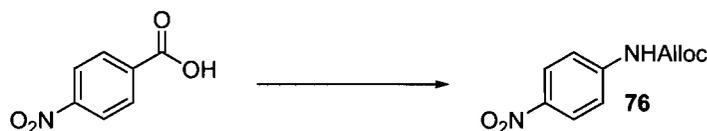
The title compound was prepared from 3-bromobenzoic acid (201 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **74** (220 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes).

R_f 0.28 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.40-7.39 (m, 5H, *H_{ar}*), 7.32-7.14 (m, 3H, *H_{ar}*), 7.07 (s (br), 1H, *NH*), 5.22 (s, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.1, 139.0, 135.6, 130.2, 128.5, 128.3, 128.2, 126.3, 122.6, 121.5, 117.1, 67.1; **IR** (neat) 3310, 3032, 2955, 1700, 1588, 1522, 1421, 1274, 1211, 1051, 869, 769 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₃NO₂Br [M+H]⁺: 306.0120. Found: 306.0124.

Benzyl 3-chlorophenylcarbamate (75)

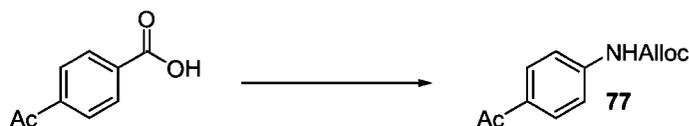
The title compound was prepared from 3-chlorobenzoic acid (156 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **75** (175 mg, 67%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes).

R_f 0.44 (20% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.39-7.36 (m, 5H, *H_{ar}*), 7.26-7.18 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.06-7.04 (m, 2H, *H_{ar}*, *NH*), 5.20 (s, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 138.9, 135.6, 134.5, 129.9, 128.5, 128.3, 128.2, 123.4, 118.6, 116.6, 67.1; **IR** (neat) 3310, 3033, 2955, 1704, 1594, 1530, 1426, 1213, 1054, 883, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₃NO₂Cl [M+H]⁺: 262.0632. Found: 262.0629.

Allyl 4-nitrophenylcarbamate (76)

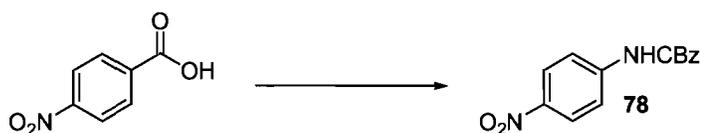
The title compound was prepared from 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **76** (173 mg, 78%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (30% EtOAc/hexanes).

R_f 0.16 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 94 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.58-7.55 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.20 (s (br), 1H, *NH*), 6.00-5.90 (m, 1H, *CH=CH₂*), 5.37 (d, *J* = 17 Hz, 1H, *CH=CH_{2trans}*), 5.29 (d, *J* = 10 Hz, 1H, *CH=CH_{2cis}*), 4.69 (d, *J* = 6 Hz, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 143.9, 142.9, 131.7, 125.2, 118.9, 117.7, 66.4; **IR** (neat) 3376, 3092, 2947, 2887, 1731, 1546, 1508, 1493, 1321, 1204, 1056, 853, 747 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₁N₂O₄ [M+H]⁺: 223.0713. Found: 223.0709.

Allyl 4-acetylphenylcarbamate (77)

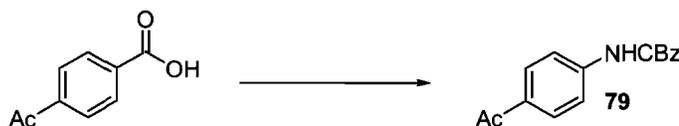
The title compound was prepared from 4-acetylbenzoic acid (164 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **77** (144 mg, 66%) was obtained as a white solid after flash chromatography (30% EtOAc/hexanes).

R_f 0.11 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 116 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.50 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.09 (s (br), 1H, *NH*), 5.94 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, *CH=CH₂*), 5.40-5.35 (m, 1H, *CH=CH_{2trans}*), 5.29-5.26 (m, 1H, *CH=CH_{2cis}*), 4.69-4.67 (m, 2H, *CH₂O*), 2.57 (s, 3H, *CH₃CO*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 197.1, 152.8, 142.5, 131.98, 131.95, 129.8, 118.5, 117.6, 66.0, 26.3; **IR** (neat) 3297, 3191, 3112, 3065, 2949, 1724, 1660, 1588, 1531, 1410, 1208, 1053, 845, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 220.0968. Found: 220.0959.

Benzyl 4-nitrophenylcarbamate (78)

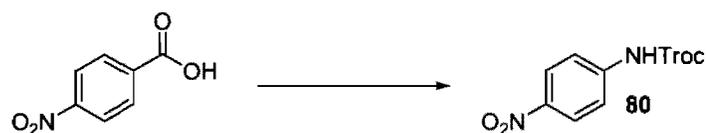
The title compound was prepared from 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **78** (228 mg, 84%) was obtained after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes), as a yellow solid.

R_f 0.24 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 142 °C; **¹H NMR** (40 MHz, DMSO) δ 10.52 (s (br), 1H, *NH*), 8.18 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.70 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.46-7.33 (m, 5H, *H_{ar}*), 5.20 (s, 2H, *CH₂O*); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 153.0, 145.6, 141.6, 136.0, 128.4, 128.3, 128.2, 125.0, 117.5, 66.4; **IR** (neat) 3330, 1738, 1599, 1544, 1492, 1328, 1213, 1061, 845, 727 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₃N₂O₄ [M+H]⁺: 273.0870. Found: 273.0876.

Benzyl 4-acetylphenylcarbamate (79)

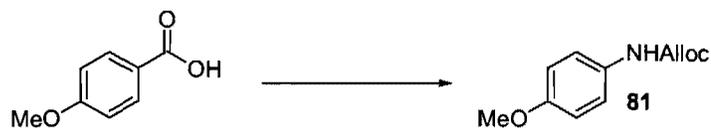
The title compound was prepared from 4-acetylbenzoic acid (164 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **79** (215 mg, 80%) was obtained after flash chromatography (30% EtOAc/hexanes), as a white solid.

R_f 0.12 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 114 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.51 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.39-7.34 (m, 6H, *H_{ar}*, *NH*), 5.19 (s, 2H, *CH₂O*), 2.54 (s, 3H, *CH₃CO*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 197.1, 152.9, 142.4, 135.6, 132.0, 129.8, 128.6, 128.4, 128.2, 117.6, 67.2, 26.3; **IR** (neat) 3283, 3190, 3062, 2966, 1718, 1666, 1588, 1537, 1413, 1319, 1217, 1187, 1047, 959, 843, 695 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 270.1125. Found: 270.1124.

2,2,2-Trichloroethyl 4-nitrophenylcarbamate (80)

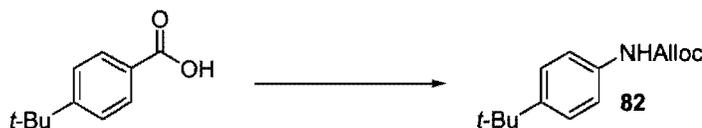
The title compound was prepared from 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **80** (128 mg, 41%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (30% EtOAc/hexanes).

R_f 0.42 (20% EtOAc/hexanes); mp 124 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.62 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.34 (s (br), 1H, NH), 4.85 (s, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 151.0, 143.3, 143.1, 125.2, 118.2, 94.7, 74.7; IR (neat) 3293, 3087, 2967, 1741, 1597, 1550, 1505, 1493, 1303, 1205, 1099, 1050, 850, 715 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.9545. Found: 312.9544.

Allyl 4-methoxyphenylcarbamate (81)

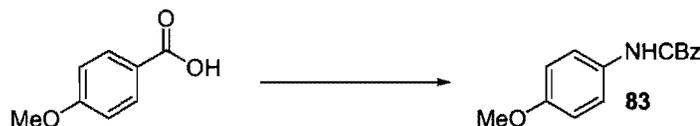
The title compound was prepared from 4-methoxybenzoic acid (152 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **81** (93 mg, 45%) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.30 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s (br), 2H, H_{ar}), 6.83 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.80 (s (br), 1H, NH), 5.94 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.35 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.24 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.64 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2O), 3.77 (s, 3H, CH_3O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 153.6, 132.5, 130.8, 120.6, 118.0, 114.1, 65.7, 55.4; IR (neat) 3310, 2933, 1703, 1514, 1414, 1221, 1033, 828 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.0960. Found: 208.0968.

Allyl 4-*tert*-butylphenylcarbamate (82)

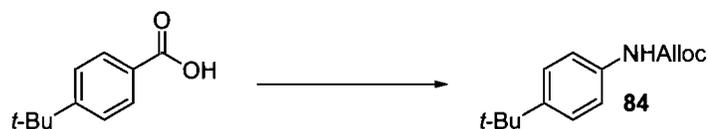
The title compound was prepared from 4-*tert*-butyl benzoic acid (178 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **82** (130 mg, 56 %) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.52 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 72 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s (br), 4H, *H_{ar}*), 6.81 (s (br), 1H, NH), 5.98 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.36 (d, *J* = 17 Hz, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.26 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.67 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂O), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 146.3, 135.1, 132.5, 125.8, 118.5, 118.0, 65.7, 34.2, 31.3; **IR** (neat) 3326, 2964, 2868, 1698, 1529, 1407, 1226, 1054, 992, 836, 768 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 234.1495. Found: 234.1488.

Benzyl 4-methoxyphenylcarbamate (83)

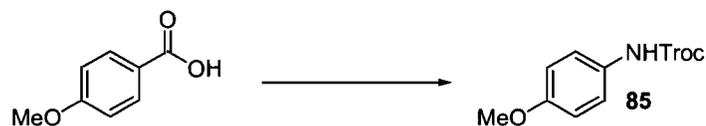
The title compound was prepared from 4-methoxybenzoic acid (152 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **83** (159 mg, 62%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.20 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 88 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 8H, *H_{ar}*, NH), 6.87 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 5.21 (s, 2H, CH₂O), 3.80 (s, 3H, CH₃O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 153.7, 136.1, 130.8, 128.5, 128.1 (2C), 120.6, 114.1, 66.8, 55.4; **IR** (neat) 3303, 3041, 2969, 2843, 1699, 1526, 1511, 1414, 1234, 1187, 1063, 1027, 823, 741 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 258.1125. Found: 258.1131.

Benzyl 4-*tert*-butylphenylcarbamate (84)

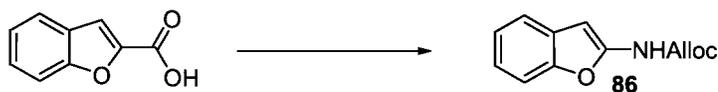
The title compound was prepared from 4-*tert*-butylbenzoic acid (178 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **84** (175 mg, 62%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.40 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 64 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.33 (m, 9H, *H_{ar}*), 6.71 (s (br), 1H, *NH*), 5.21 (s, 2H, *CH*₂O), 1.31 (s (br), 9H, *C(CH*₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3, 146.3, 136.1, 135.0, 128.6 (2C), 128.3, 125.8, 118.4, 66.9, 34.2, 31.3; **IR** (neat) 3335, 3051, 2955, 2900, 2865, 1694, 1596, 1533, 1410, 1229, 1065, 831, 740, 661 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₈H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 284.1651. Found: 284.1645.

2,2,2-Trichloroethyl 4-methoxyphenylcarbamate (85)

The title compound was prepared from *p*-anisic acid (152 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **85** (143 mg, 48%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (30% EtOAc/hexanes).

R_f 0.82 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 61 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H_{ar}*), 6.88 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 6.80 (s (br), 1H, *NH*), 4.81 (s, 2H, *CH*₂O), 3.79 (s, 3H, *CH*₃O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 151.9, 130.0, 120.9, 114.2, 95.3, 74.4, 55.4; **IR** (neat) 3297, 3072, 2943, 1731, 1538, 1509, 1209, 1180, 1107, 1022, 738, 710 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₀Cl₃N₂O₄ [M+H]⁺: 297.9805. Found: 297.9799.

Allyl benzofuran-2-ylcarbamate (86)

The title compound was prepared from benzofuranbenzoic acid (162 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **86** (150 mg, 69%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.30 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 94 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.47 (m, 1H, *H_{ar}*), 7.34-7.33 (m, 1H, *H_{ar}*), 7.22-7.15 (m, 3H, *H_{ar}*), 6.52 (s (br), 1H, *NH*), 5.98 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.42-5.37 (m, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.32-5.29 (m, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.75-4.73 (m, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 151.7, 150.0, 147.7, 131.7, 129.4, 123.1, 122.5, 120.0, 118.8, 110.2, 88.9, 66.7; **IR** (neat) 3237, 3073, 2962, 1703, 1607, 1551, 1454, 1226, 1061, 938, 783 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₂NO₃ [M+H]⁺: 218.0812. Found: 218.0817.

Benzyl benzofuran-2-ylcarbamate (87)

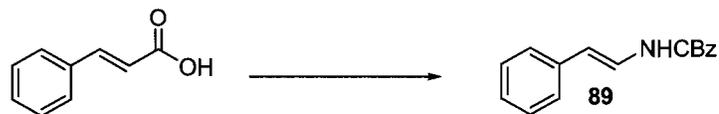
The title compound was prepared from 2-benzofuranbenzoic acid (162 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **87** (214 mg, 80%) was obtained as a yellow solid, after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.41 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 81 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.32 (m, 7H, *H_{ar}*), 7.28 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 7.23-7.15 (m, 2H, *H_{ar}*), 6.55 (s (br), 1H, *NH*), 5.27 (s, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8, 150.1, 147.6, 135.3, 129.4, 128.65, 128.57, 128.4, 123.2, 122.5, 120.1, 110.2, 88.9, 67.9; **IR** (neat) 3287, 3149, 3063, 2962, 1703, 1608, 1542, 1454, 1215, 1058, 733 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 268.0979. Found: 268.0968.

Allyl styrylcarbamate (88)

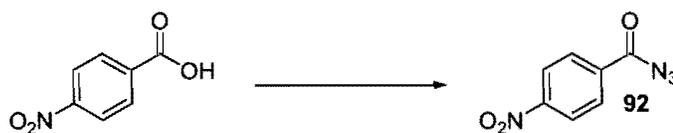
The title compound was prepared from *trans*-cinnamic acid (148 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **88** (106 mg, 52 %) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.40 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 68 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO, 85 °C) δ 9.45 (s (br), 1H, NH), 7.29-7.24 (m, 4H, *H_{ar}*), 7.14-7.08 (m, 2H, *H_{ar}*, CHNHAllyl), 6.11 (d, *J* = 14 Hz, 1H, CHPh), 5.97 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.37-5.32 (m, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.25-5.22 (m, 1H, CH=CH_{2cis}), 4.62-4.60 (m, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3, 136.1, 132.1, 128.6, 126.3, 125.3, 123.9, 118.4, 110.8, 66.2; **IR** (neat) 3291, 3060, 3027, 1698, 1656, 1530, 1252, 1055, 937, 748, 690 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₃NO₂ [M+H]⁺: 204.1019. Found: 204.1017.

Benzyl styrylcarbamate (89)

The title compound was prepared from *trans*-cinnamic acid (148 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **89** (129 mg, 51%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes).

R_f 0.42 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 94 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO, 85 °C) δ 9.51 (s (br), 1H), 7.41-7.32 (m, 4H, *H_{ar}*), 7.29-7.24 (m, 5H, *H_{ar}*), 7.15-7.09 (m, 2H, *H_{ar}*, CHNHAllyl), 6.11 (d, *J* = 14 Hz, 1H, CHPh), 5.16 (s, 2H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 136.1, 135.7, 128.6 (2C), 128.4, 128.3, 126.3, 125.2, 123.8, 110.9, 67.4; **IR** (neat) 3276, 3032, 1710, 1659, 1517, 1496, 1221, 1051, 946, 746, 695 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 254.1185. Found: 254.1175.

4-Nitrobenzoyl azide (92)

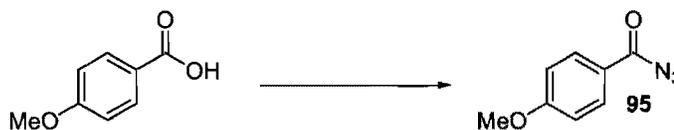
The title compound was prepared according to the procedure reported for Equation 45 which affords the desired acyl azide **92** (169 mg, 88%) as a yellow solid.

R_f 0.37 (5% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, H_{ar}), 8.19 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, H_{ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 151.1, 135.6, 130.5, 123.7; **IR** (neat) 3115, 2190, 2137, 1674, 1605, 1521, 1349, 1236, 1161, 847, 705cm^{-1} .

Benzylazidoformate-CBzN₃ (93)

The title compound was prepared according to the procedure described for Equation 46 which affords the desired azidoformate **93** (875 mg, 99%) as a colorless oil.

R_f 0.51 (5% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 5H, H_{ar}), 5.25 (s, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 134.2, 128.6, 128.5, 128.4, 69.8; **IR** (neat) 3035, 2140, 1728, 1456, 1377, 1231, 960, 749, 697cm^{-1} .

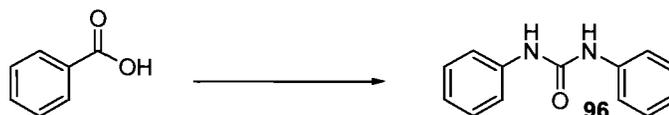
4-Methoxybenzoyl azide (95)

To a solution of *p*-anisic acid (2.28 g, 15.00 mmol, 1 equiv.) in THF (150 mL) at 25 °C, was added CDI (2.71 g, 16.50 mmol, 1.1 equiv.). The solution was stirred at 25 °C for 2 hours. Then a solution of sodium azide (8.0 g, 123.0 mmol, 8.2 equiv.) in H_2O (25 mL) was added and the resulting mixture was stirred 2 hours at 25 °C. Then a 10% solution of

NaNO₂ (70 mL) was added. The mixture was then diluted with diethyl ether (50 ml), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The aqueous layer was washed with diethyl ether (2 x 70 ml) and the organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (2 x 70 ml), saturated NaHCO₃ (2 x 70 mL), brine (70 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The desired acyl azide **95** was obtained as a white solid () after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.51 (40% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 6.92 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 3.86 (s, 3H, OCH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 164.5, 131.7, 123.1, 113.9, 55.5; **IR** (neat) 3068, 2990, 2136, 1676, 1595, 1508, 1245, 1235, 1120, 972 cm⁻¹.

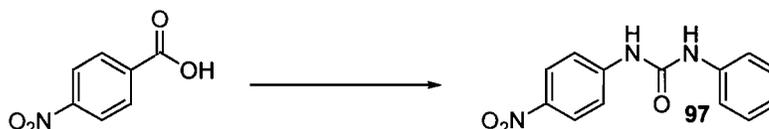
1,3-Diphenylurea (**96**)



The title compound was prepared from benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and aniline (137 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **96** (189 mg, 89%) was obtained as a white solid after filtration.

R_f 0.51 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 219 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s (br), 2H, *NH*), 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 4H, *H_{ar}*), 7.27 (t, *J* = 8 Hz, 4H, *H_{ar}*), 6.96 (t, *J* = 7 Hz, 2H, *H_{ar}*); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 152.4, 139.6, 128.7, 121.7, 118.1; **IR** (neat) 3281, 3036, 1646, 1592, 1538, 1496, 1439, 1230, 893, 751 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₁₂N₂ONa [M+Na]⁺: 235.0842. Found: 235.0843.

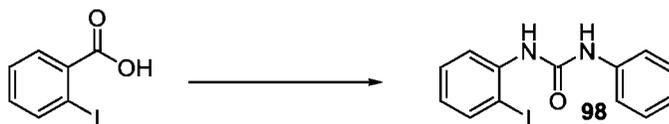
1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylurea (**97**)



The title compound was prepared from 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and aniline (137 μ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **97** (182 mg, 71%) was obtained as a pale yellow solid after filtration.

R_f 0.34 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 217 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s (br), 1H, NH), 8.91 (s (br), 1H, NH), 8.19 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.69 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.02 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 151.9, 146.3, 140.9, 138.9, 128.8, 125.1, 122.5, 118.6, 117.4; **IR** (neat) 3288, 164, 1606, 1593, 1556, 1488, 1343, 1233, 1110, 856, 750 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.0872. Found: 258.0872.

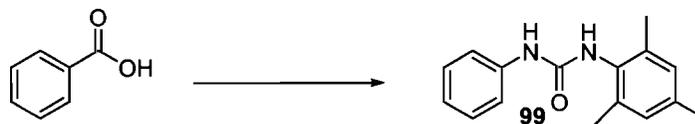
1-(2-Iodophenyl)-3-phenylurea (**98**)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and aniline (137 μ L, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **98** (200 mg, 59%) was obtained as a white solid after filtration.

R_f 0.64 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 217 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s (br), 1H, NH), 7.88 (s (br), 1H, NH), 7.85-7.82 (m, 2H, H_{ar}), 7.47-7.45 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.27 (m, 3H, H_{ar}), 6.98 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.84 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H_{ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 152.3, 139.8, 139.5, 138.9, 128.8, 128.5, 125.0, 123.0, 122.0, 118.1, 91.3; **IR** (neat) 3280, 1645, 1573, 1543, 1444, 1289, 1229, 1014, 897, 749 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O I}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.9994. Found: 338.9988.

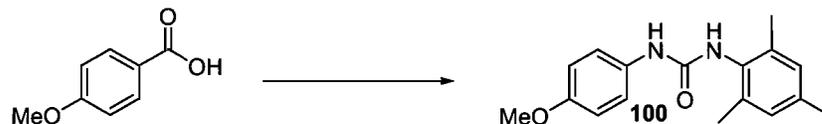
1-Mesityl-3-phenylurea (**99**)



The title compound was prepared from benzoic acid (122 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and mesidine (211 μ L, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **99** (203 mg, 80%) was obtained as a white solid after trituration in Et₂O.

R_f 0.52 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 226 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s (br), 1H, NH), 7.60 (s, 1H, NH), 7.44-7.42 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.25-7.22 (m, 2H, *H_{ar}*), 6.93-6.87 (m, 5H, *H_{ar}*), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 153.5, 140.7, 135.2, 134.6, 132.9, 128.6, 128.2, 120.9, 117.5, 20.5, 18.3; **IR** (neat) 3279, 2917, 1641, 1595, 1550, 1495, 1228, 858, 694 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₁₉N₂O [M+H]⁺: 255.1492. Found: 255.1484

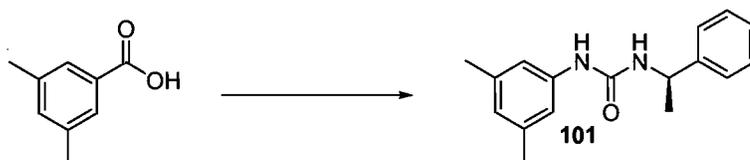
1-Mesityl-3-(4-methoxyphenyl)urea (**100**)



The title compound was prepared from 4-methoxybenzoic acid (152 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and mesidine (211 μ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **100** (173 mg, 61%) was obtained as a white solid after trituration in Et₂O.

R_f 0.47 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 244 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s (br), 1H, NH), 7.50 (s, 1H, NH), 7.33 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 6.87-6.82 (m, 4H, *H_{ar}*), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 154.0, 153.4, 135.2, 134.7, 133.4, 132.7, 128.2, 119.5, 113.8, 55.1, 20.4, 18.1; **IR** (neat) 3288, 2916, 2835, 1637, 1599, 1555, 1508, 1247, 1222, 837, 683 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 285.1595. Found: 285.1597.

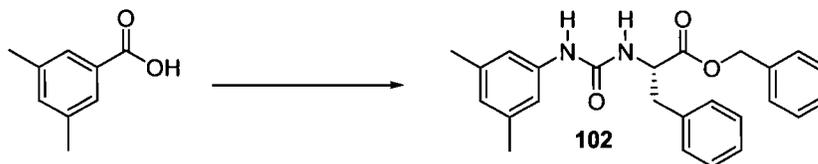
1-(3,5-Dimethylphenyl)-3-((*R*)-1-phenylethyl)urea (**101**)



The title compound was prepared from 3,5-dimethylbenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and (*R*)-methylbenzyl amine (191 μ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **101** (182 mg, 63%) was obtained as a white solid after filtration.

R_f 0.69 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 167 °C; $[\alpha]_D^{25} = +6.6$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.33-7.32 (m, 4H, *H_{ar}*), 7.25-7.21 (m, 1H, *H_{ar}*), 6.97 (s, 2H, *H_{ar}*), 6.58 (d, *J* = 8 Hz, 1H, NH), 6.52 (s, 1H, *H_{ar}*), 4.80-4.76 (m, 1H, CHCH₃), 2.17 (s, 6H, CH₃), 1.37 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 154.3, 145.2, 140.2, 137.4, 128.2, 126.5, 125.7, 122.6, 115.2, 48.5, 23.0, 21.0; **IR** (neat) 3305, 2968, 2922, 1632, 1558, 1445, 1231, 850, 685 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₇H₂₀N₂O [M+H]⁺: 269.1652. Found: 269.1652.

(*S*)-Benzyl 2-(3-(3,5-dimethylphenyl)ureido)-3-phenylpropanoate (102**)**



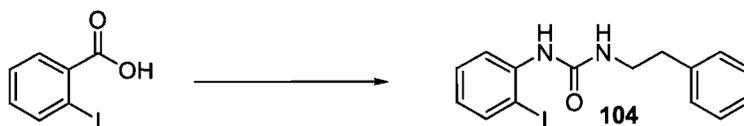
The title compound was prepared from 3,5-dimethylbenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and (*L*)-phenylalanine benzyl ester (438 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **102** (116 mg, 29%) was obtained as a white solid after filtration.

R_f 0.65 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 156 °C; $[\alpha]_D^{25} = -1.2$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H, NH), 7.33-7.23 (m, 8H, *H_{ar}*), 7.18-7.16 (m, 2H, *H_{ar}*), 6.97 (s, 2H, *H_{ar}*), 6.55 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 6.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH₂O), 4.57-4.51 (m, 1H, CHNH), 3.08-2.97 (m, 2H, PhCH₂CH), 2.19 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 172.0, 154.6, 139.8, 137.5, 136.7, 135.7, 129.3, 129.1, 128.5, 128.29, 128.26, 128.0, 127.9, 126.5, 122.9, 115.3, 65.9, 53.8, 37.2, 21.0; **IR** (neat) 3301, 3030, 1726, 1635, 1551, 1345, 1199, 1076, 698 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₅H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺: 403.2016. Found: 403.2021.

(R)-1-(2-iodophenyl)-3-(1-phenylethyl)urea (103)

The title compound was prepared from 3,5-dimethylbenzoic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and (*R*)-methylbenzyl amine (191 μ L, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **103** (182 mg, 63%) was obtained as a white solid after filtration.

R_f 0.66 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 126 °C; **[α]_D²⁵** = +5.8 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, *J* = 2, 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.77 (dd, *J* = 2, 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.59-7.57 (m, 3H, *H_{ar}*, NH), 7.35-7.33 (m, 3H, *H_{ar}*), 7.28-7.23 (m, 2H, *H_{ar}*), 6.76-6.71 (m, 1H, NH), 4.85-4.78 (m, 1H, CHCH₃), 1.39 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 154.0, 145.0, 140.4, 138.7, 128.3, 128.2, 126.6, 125.7, 123.9, 121.8, 89.7, 48.7, 25.8, 23.0; **IR** (neat) 3282, 3054, 2976, 1634, 1575, 1556, 1433, 1231, 1016, 739 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₁₅IN₂O [*M*+Na]⁺: 389.0121. Found: 389.0124.

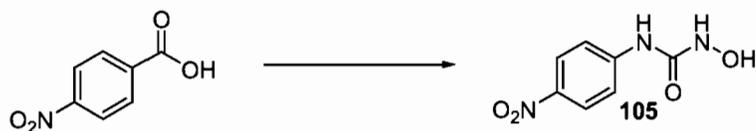
1-(2-Iodophenyl)-3-phenethylurea (104)

The title compound was prepared from 2 iodobenzoic acid (2.48 g, 10.00 mmol, 1 equiv.) and phenethylamine (1.88 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure H. The desired urea **104** (1.87 mg, 51%) was obtained as a brown solid after filtration.

R_f 0.64 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 108 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 7.77-7.76 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.68 (s, 1H, NH), 7.33-7.19 (m, 7H, *H_{ar}*), 6.75 (t, *J* = 8 Hz, 1H, NH), 3.33-3.30 (m, 2H, CH₂NH), 2.75 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂Ph); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 155.9, 139.6, 135.3, 134.4, 133.2, 128.6, 128.2, 125.9, 40.8, 36.0, 20.4, 18.0; **IR** (neat)

3302, 3027, 2940, 1639, 1557, 1515, 1431, 1251, 1229, 1015, 738 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{IN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.017. Found: 367.0302.

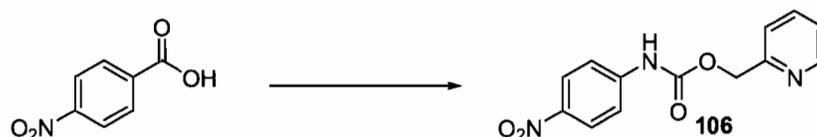
1-Hydroxy-3-(4-nitrophenyl)urea (**105**)



The title compound was prepared from 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and *N*-hydroxylamine hydrochloride (139 mg, 2.0 mmol, 2 equiv.) according to the general procedure H. After 20 hours of reaction, a 10% solution of NaNO_2 (20 ml) was added. The mixture was then diluted with ethyl acetate (20 ml), and the resulting mixture was stirred for 20 min at 25 °C. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 30 ml) The organic layers were combined and washed with saturated NH_4Cl (2x20 ml), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to afford an orange oil. The desired urea **105** (106 mg, 54%) was obtained as a yellow solid, after flash chromatography (5% MeOH/ CHCl_3).

R_f 0.51 (5% MeOH/ CHCl_3); **mp** 140 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H, NH), 9.28 (s, 1H, NH), 9.15 (s, 1H, OH), 8.15 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{ar}); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 157.6, 146.3, 141.1, 124.7, 118.3; **IR** (neat) 3288, 2938, 2835, 1628, 1508, 1443, 1245, 1167, 1026, 842, 768 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198.0509. Found: 198.0512.

(Pyridin-2-yl)methyl 4-nitrophenylcarbamate (**106**)

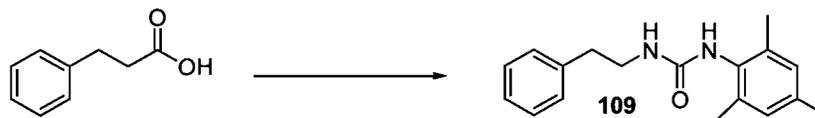


The title compound was prepared from 4-nitrobenzoic acid (167 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and 2-pyridine methanol (145 μL , 1.50 mmol, 1.5 equiv.) according to the general

procedure H. The desired carbamate **106** (182 mg, 41%) was obtained as a pale green solid after trituration in CHCl_3 .

R_f 0.19 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 185 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H, NH), 8.58-8.57 (m, 1H, *H_{py}*), 8.22 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.87-7.83 (m, 1H, *H_{py}*), 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.49-7.47 (m, 1H, *H_{py}*), 7.38-7.35 (m, 1H, *H_{py}*), 5.27 (s, 2H, CH_2O), 1.37 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH_3); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 155.5, 152.9, 149.1, 145.4, 141.7, 136.9, 125.0, 123.0, 121.7, 117.6, 66.8; **IR** (neat) 3197, 2922, 1728, 1595, 1560, 1496, 1332, 1214, 1049, 851, 765, 749 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.0830. Found: 274.0822.

1-Mesityl-3-phenethylurea (109)



The title compound was prepared from hydrocinnamic acid (150 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and mesidine (211 μL , 1.5 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure

I. The desired urea **109** (209 mg, 74%) was obtained as a white solid after filtration.

R_f 0.42 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 162 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 1H, NH), 7.31-7.27 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.22-7.20 (m, 3H, *H_{ar}*), 6.85 (s (br), 1H, *H_{ar}*), 6.83 (s (br), 2H, *H_{ar}*), 5.90 (s (br), 1H, NH), 3.30-3.23 (m, 2H, CH_2NH), 2.71 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH_2Ph), 2.20 (s (br), 3H, CH_3), 2.08 (s (br), 6H, CH_3); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 155.9, 139.6, 135.3, 134.4, 133.2, 128.6, 128.1, 125.9, 40.8, 36.0, 20.4, 18.0; **IR** (neat) 3285, 2918, 2861, 1626, 1606, 1556, 1234, 847 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 305.1624. Found: 305.1624.

1-Hydroxy-3-phenethylurea (110)



The title compound was prepared from hydrocinnamic acid (1.5 g, 10.0 mmol, 1 equiv.), imidazole (1.36 g, 20.00 mmol, 2 equiv.), and *N*-hydroxylamine hydrochloride (1.04 g, 15.00 mmol, 1.5 equiv.) according to the general procedure I. The desired urea **110** (520 mg, 29%) was obtained as a white solid after flash chromatography.

R_f 0.13 (40% EtOAc/hexanes); **mp** 89 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (s, 1H, OH), 8.29 (s, 1H, NH), 7.31-7.26 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.21-7.18 (m, 3H, *H_{ar}*), 6.72-6.70 (m, 1H, OH), 3.30-3.25 (m, 2H, CH₂NH), 2.75-2.71 (m, 2H, CH₂Ph); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 161.3, 139.5, 128.5, 128.2, 125.9, 40.2, 35.9; **IR** (neat) 3328, 3132, 3028, 2870, 1606, 1550, 1498, 1422, 1138, 1078, 768, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₉H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 181.0971. Found: 181.0963.

4-Phenylloxazolidin-2-one (**111**)



The title compound was prepared from tropic acid (166 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), according to the procedure described for Equation 55. The desired oxazolidinone **111** (122 mg, 75%) was obtained as a white solid after flash chromatography (25% EtOAc/DCM).

R_f 0.53 (25% EtOAc/DCM); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.33 (m, 5H, *H_{ar}*), 5.71 (s (l), 1H, NH), 4.98-4.94 (m, 1H, CHNH), 4.74 (t, *J* = 9 Hz, 1H, CH₂O), 4.19 (dd, *J* = 7, 9 Hz, 1H, CH₂O); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 139.1, 129.0, 128.5, 125.9, 72.4, 56.2.

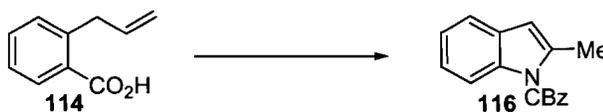
Benzyl 2-allylphenylcarbamate (**115**)



The title compound was prepared from 2-allylbenzoic acid **114** (81 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure G. The desired carbamate **115** (81 mg, 61%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

R_f 0.51 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s (br), 1H, H_{ar}), 7.43-7.37 (m, 5H, H_{ar}), 7.31-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.19-7.09 (m, 1H, H_{ar}), 6.69 (s (br), 1H, NH), 6.02-5.92 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (s, 2H, CH_2O), 5.20-5.16 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2cis}$), 5.08-5.04 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2trans}$), 3.39-3.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 142.8, 135.7, 130.1, 128.6, 128.2, 127.5, 124.5, 124.5, 116.7, 67.0, 36.5; **IR** (neat) 3273, 3075, 3004, 2965, 1690, 1532, 1240, 1057, 918, 742 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 290.1151. Found: 290.1154.

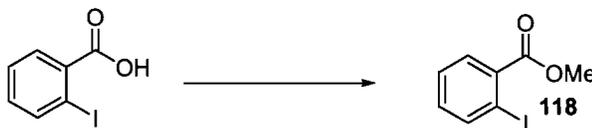
Benzyl 2-methyl-1H-indole-1-carboxylate (**116**)



The title compound was prepared from 2-allylbenzoic acid **114** (81 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) according to the procedure described for Table 42. The desired carbamate **116** (36 mg, 29%) was obtained as an orange oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

R_f 0.74 (10% Et_2O /Pentane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{ar}), 7.19-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 7.31 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5.44 (s, 2H, CH_2O), 2.57 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 152.0, 137.8, 136.4, 136.0, 135.1, 128.75, 128.67, 128.6, 123.4, 122.9, 119.6, 115.6, 108.6, 68.6, 16.9; **IR** (neat) 2926, 1733, 1455, 1324, 1211, 795, 751 cm^{-1} .

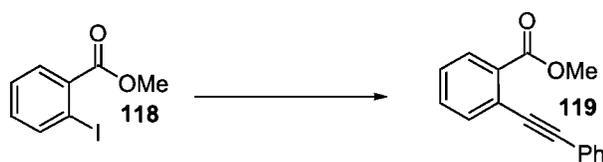
Methyl 2-iodobenzoate (**118**)



To a solution of 2-iodobenzoic acid (3.72 g, 15.00 mmol, 1 equiv.), DMAP (916 mg, 7.5 mmol, 0.5 equiv.), and methanol (1.21 mL, 30.00 mmol, 2 equiv.) in DCM (50 mL) at 25 °C was added DIPCDI (3.1 mL, 19.5 mmol, 1.3 equiv.). The mixture was stirred at 25 °C. After 48 hours of reaction, the solution was filtered through a shortpad of Celite® and eluted with ether. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The desired ester **118** was obtained (3.57 g, 91%) as a colorless oil after flash chromatography (2% AcOEt/hexanes).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 3.88 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 141.0, 134.8, 132.5, 130.7, 127.7, 93.9, 52.3.

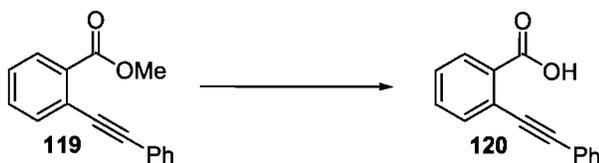
Methyl 2-(2-phenylethynyl)benzoate (**119**)¹⁷



The title compound was prepared according to the literature preparation. The desired ester **119** (1.32 g, 61%) was obtained as an orange oil, after flash chromatography (5% AcOEt/hexanes).

R_f 0.55 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.61-7.59 (m, 2H, H_{ar}), 7.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.41-7.36 (m, 4H, H_{ar}), 3.98 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 153.9, 151.7, 131.6, 130.4, 128.5, 128.3, 127.8, 123.6, 123.2, 94.3, 88.2, 52.1.

2-(2-phenylethynyl)benzoic acid (**120**)¹³



¹⁷ Shi, C.; Zhang, Q.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 925-932.

The title compound was prepared according to the literature preparation. The desired carboxylic acid **120** (959 mg, 83%) was obtained as a white solid after flash chromatography (40% EtOAc/hexanes).

R_f 0.47 (40% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.58-7.53 (m, 3H, H_{ar}), 7.41 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.31-7.29 (m, 3H, H_{ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 134.1, 132.3, 131.7, 131.3, 128.6, 128.0, 123.1, 105.1.

Benzyl 2,3-di-*n*-propylindole-1-carboxylate (**124**)



The title compound was prepared from benzyl 2-iodophenylcarbamate **69** (247 mg, 0.7 mmol, 1 equiv.) according to the procedure described for Table 42. The desired CBz-protected indole **124** (112 mg, 48%) was obtained as a slightly yellow oil after flash chromatography (5% Et_2O /pentane).

R_f 0.70 (10% Et_2O /pentane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.09 (m, 1H, H_{ar}), 7.52-7.49 (m, 2H, H_{ar}), 7.47-7.37 (m, 4H, H_{ar}), 7.24-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 5.46 (s, 2H, CH_2O), 2.95-2.91 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.65-2.61 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.68-1.52 (m, 4H, CH_2CH_2), 0.99 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 151.8, 137.2, 135.8, 135.0, 130.4, 128.74, 128.71, 128.65, 123.5, 122.6, 119.5, 118.2, 115.7, 68.5, 28.2, 26.1, 23.5, 23.4, 14.2, 14.0; **IR** (neat) 3034, 2957, 2930, 1728, 1457, 1392, 1320, 1222, 1139, 1107, 745 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 358.1777. Found: 358.1771.

2,3-Di-*n*-propylindole (**125**)¹⁸

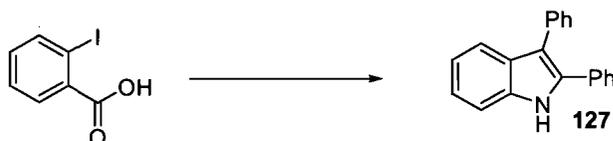


¹⁸ Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.

The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure J. The desired indole **125** (169 mg, 84%) was obtained as a slightly yellow oil after flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

R_f 0.39 (10% Et₂O/pentane); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 1H, *NH*), 7.56 (d, *J* = 7 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.31-7.28 (m, 1H, *H_{ar}*), 7.16-7.08 (m, 2H, *H_{ar}*), 2.76-2.69 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.77-1.66 (m, 4H, CH₂CH₃), 1.04-0.98 (m, 6H, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.3, 135.1, 128.8, 120.7, 118.8, 118.4, 112.1, 110.4, 28.1, 26.2, 24.1, 23.1, 14.2, 14.0; **IR** (neat) 3406, 2956, 2929, 2869, 1461, 1244, 740 cm⁻¹; **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₂₀N [M+H]⁺: 202.1590. Found: 202.1586.

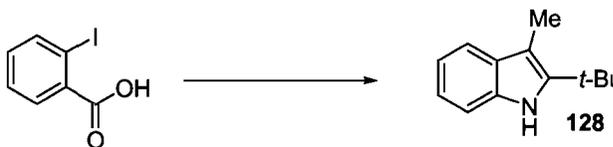
2,3-Diphenylindole (**127**)¹⁷



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure J. The desired indole **127** (207 mg, 77%) was obtained as a white solid after flash chromatography (15% EtOAc/pentane).

R_f 0.21 (10% Et₂O/pentane); **mp** 109 °C (Lit. mp 108-110 °C);¹⁹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s (br), 1H, *NH*), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.46-7.24 (m, 12H, *H_{ar}*), 7.17 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 135.0, 134.0, 132.6, 130.1, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7, 126.2, 122.7, 120.4, 119.7, 115.0, 110.9; **IR** (neat) 3410, 3056, 1600, 1454, 1243, 1070, 959, 738, 696 cm⁻¹; **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₁₆N [M+H]⁺: 270.1277. Found: 270.1272.

2-*tert*-Butyl-3-methylindole (**128**)¹⁷

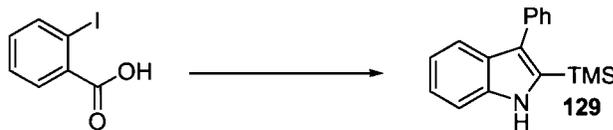


¹⁹ Lu, B. Z.; Zhao, W. Y.; Wei, H. X.; Dufour, M.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3271-3274.

The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure J. The desired indole **128** (105 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% Et₂O/pentane).

R_f 0.42 (10% Et₂O/pentane); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s (br), 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 133.6, 130.4, 120.9, 118.9, 117.7, 110.1, 105.2, 32.7, 29.9, 10.2; **IR** (neat) 3438, 3055, 2956, 2866, 1460, 1299, 1246, 1007, 737 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₁₈NNa [M+H]⁺: 188.1434. Found: 188.1428.

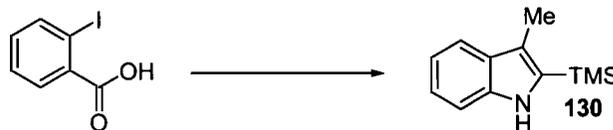
2-(Trimethylsilyl)-3-phenylindole (**129**)¹⁷



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure J. The desired indole **129** (217 mg, 82%) was obtained as a pale orange solid after flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

R_f 0.45 (10% Et₂O/pentane); **mp** 103 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s (br), 1H, NH), 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.49-7.41 (m, 5H, *H_{ar}*), 7.37-7.33 (m, 1H, *H_{ar}*), 7.23 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 136.5, 134.0, 130.3, 128.0, 126.5, 122.6, 119.8, 19.5, 110.7, -0.41; **IR** (neat) 3412, 3054, 2956, 2894, 1604, 1480, 1245, 1152, 833, 749, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₇H₁₉NSiNa [M+Na]⁺: 266.1359. Found: 266.1362.

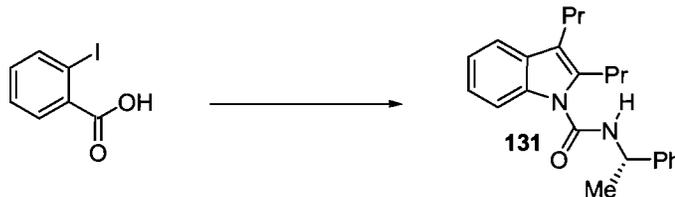
3-Methyl-2-(trimethylsilyl)indole (**130**)¹⁷



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure J. The desired indole **130** (79 mg, 39%) was obtained as a slightly yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/pentane).

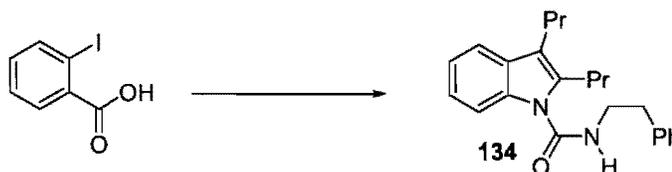
R_f 0.75 (10% Et₂O/pentane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s (br), 1H, NH), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.39-7.37 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.21 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.13 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 2.45 (s, 3H, =CCH₃), 0.42 (s, 9H, Si(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 132.9, 128.8, 122.2, 120.2, 119.6, 118.6, 110.6, 10.4, -0.9; IR (neat) 3439, 3056, 2953, 1453, 1249, 837, 740 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₈NSi [M+H]⁺: 204.1196. Found: 204.1203.

***N*-((*R*)-1-Phenylethyl)-2,3-dipropylindole-1-carboxamide (**131**)**



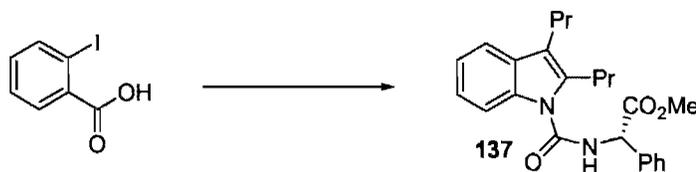
The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **131** (205 mg, 59%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

R_f 0.27 (10% Et₂O/pentane); mp 119 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, *J* = 8 Hz, 1H, NH), 7.49-7.44 (m, 4H, *H_{ar}*), 7.36 (t, *J* = 7 Hz, 3H, *H_{ar}*), 7.28-7.25 (m, 1H, *H_{ar}*), 7.15-7.06 (m, 2H, *H_{ar}*), 5.08-5.00 (m, 1H, CHCH₃), 2.83-2.74 (m, 2H, CH₂C=), 2.62 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂C=), 1.58-1.51 (m, 5H, CH₂CH₃, CHCH₃), 1.39-1.34 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.76 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 144.0, 135.9, 134.9, 128.2, 126.8, 126.1, 121.7, 120.3, 118.1, 114.6, 111.6, 50.3, 26.4, 25.4, 23.4, 22.6, 22.1, 13.9, 13.6; IR (neat) 3273, 2958, 2869, 1671, 1598, 1521, 1440, 1321, 1205, 739 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₈N₂O_{Na} [M+Na]⁺: 371.2094. Found 371.2087.

***N*-Phenethyl-2,3-dipropylindole-1-carboxamide (134)**

The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure. The desired indole **134** (136 mg, 39%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

R_f 0.15 (10% Et₂O/pentane); **mp** 74 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (m, 1H, *NH*), 7.45 (d, *J* = 7 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.36-7.31 (m, 4H, *H_{ar}*), 7.26-7.23 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.08-7.01 (m, 2H, *H_{ar}*), 3.61-3.56 (m, 2H, CH₂NH), 2.93 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂NH), 2.80 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂C=), 2.61 (m, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂C=), 1.60-1.50 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.49-1.40 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.84 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 139.0, 135.9, 134.6, 128.7, 128.3, 126.1, 121.5, 120.2, 118.0, 114.7, 111.8, 41.6, 34.4, 26.4, 25.4, 23.4, 22.7, 13.9, 13.7; **IR** (neat) 3288, 3029, 2958, 2930, 1667, 1533, 1456, 1321, 1210, 1026, 730 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₃H₂₉N₂O [M+H]⁺: 349.2274. Found 349.2264.

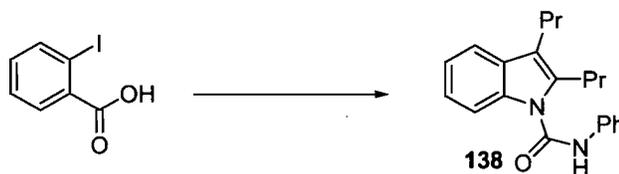
***(S)*-Methyl 2-(2,3-dipropylindole-1-carboxamido)-2-phenylacetate (137)**

The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **137** (102 mg, 26%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% Et₂O /pentane).

R_f 0.19 (10% Et₂O/pentane); **mp** 83 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (d, *J* = 7 Hz, 1H, *NH*), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.54-7.52 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H_{ar}*), 7.43-7.37 (m, 3H, *H_{ar}*), 7.16-7.07 (m, 2H, *H_{ar}*), 5.64 (d, *J* = 7 Hz, 1H, CHCO₂Me), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.89-2.75 (m, 2H, CH₂C=), 2.62 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂C=), 1.61-

1.52 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.50-1.41 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.92 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.81 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 152.1, 136.0, 135.7, 135.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 121.8, 120.5, 118.0, 15.1, 112.0, 57.9, 52.3, 26.5, 25.3, 23.3, 22.5, 13.8, 13.7; IR (neat) 3296, 3035, 2951, 2921, 1745, 1665, 1528, 1458, 1370, 1324, 1179, 1069, 744, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.2157. Found 393.2172.

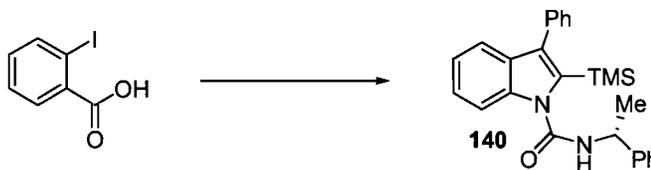
N-Phenyl-2,3-dipropylindole-1-carboxamide (138)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **138** (109 mg, 34%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% Et_2O /pentane).

R_f 0.42 (10% Et_2O /pentane); mp 111 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.64 (s, 1H, NH), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.53 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.39 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.20-7.13 (m, 3H, H_{ar}), 2.93 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 2.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 1.63-1.52 (m, 4H, CH_2CH_3), 0.96 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 138.3, 135.9, 135.0, 128.9, 128.4, 123.8, 122.1, 120.8, 199.4, 118.3, 115.7, 111.8, 26.5, 25.4, 23.4, 22.8, 13.9, 13.7; IR (neat) 3273, 2958, 2869, 1671, 1598, 1521, 1455, 1440, 1321, 1205, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.1781. Found 343.1775.

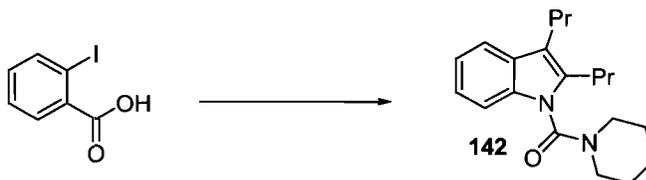
2-(Trimethylsilyl)-3-phenyl-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)indole-1-carboxamide (140)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol) according to the general procedure K. The desired indole **140** (140 mg, 34%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% Et₂O/pentane).

R_f 0.32 (10% Et₂O/pentane); **mp** 40 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H, NH), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.53-7.26 (m, 12H, *H_{ar}*), 7.15-7.11 (m, 1H, *H_{ar}*), 5.11-5.05 (m, 1H, CHCH₃), 1.58 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), -0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.3, 143.8, 136.7, 135.7, 135.4, 130.9, 130.1, 128.9, 128.2, 127.3, 126.9, 126.3, 123.7, 121.2, 118.9, 112.1, 50.7, 22.4, 0.5; **IR** (neat) 3315, 3027, 2975, 1675, 1494, 1297, 1243, 1180, 839, 742 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₆H₂₈N₂OSiNa [M+Na]⁺: 435.1863. Found 435.1854.

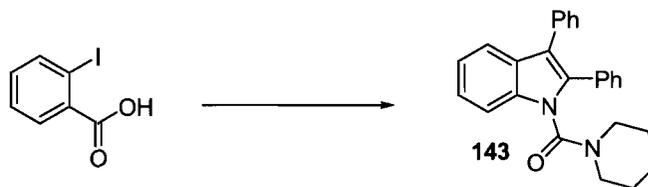
(Piperidin-1-yl)(2,3-dipropyl-1H-indol-1-yl)methanone (142)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **142** (169 mg, 54%) was obtained as a pale orange oil after flash chromatography (20% Et₂O/pentane).

R_f 0.20 (10% Et₂O/pentane); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO, 70 °C) δ 7.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.15 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.08 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 3.44-3.31 (m, 4H, NHCH_{2cy}), 2.77 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂C=), 2.66 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂C=), 1.68-1.49 (m, 10H, CH_{2cy}, CH₂CH₃), 0.97-0.89 (m, 6H, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO, 70 °C) δ 151.9, 135.5, 134.2, 127.8, 121.4, 119.7, 117.9, 114.3, 109.9, 45.6, 25.7, 25.1, 25.0, 23.1, 22.7, 21.9, 13.2, 13.0; **IR** (neat) 2932, 2866, 1674, 1455, 1422, 1230, 1017, 740 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₀H₂₈N₂ONa [M+Na]⁺: 335.2094. Found 335.2086.

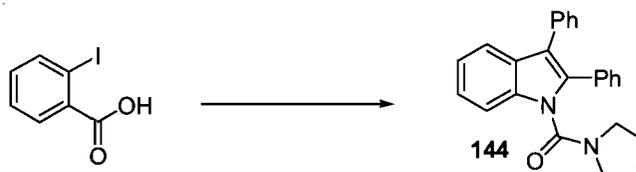
(2,3-Diphenyl-indol-1-yl)(piperidin-1-yl)methanone (143)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **143** (259 mg, 68%) was obtained as a white solid after flash chromatography (3:1, Et₂O/pentane).

R_f 0.31 (3:1 Et₂O/pentane); **mp** 145 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO, 70 °C) δ 7.58 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.38-7.27 (m, 11H, *H_{ar}*), 7.21 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 3.33-3.23 (m, 4H, NHCH_{2cy}), 1.55-1.46 (m, 4H, CH_{2cy}), 1.26-1.19 (m, 2H, CH_{2cy}); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO, 70 °C) δ 151.0, 134.9, 134.6, 133.2, 130.4, 129.3, 129.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.0, 126.0, 123.0, 121.0, 118.8, 116.4, 110.6, 45.3, 24.7, 22.9; **IR** (neat) 2938, 2923, 1677, 1445, 1426, 1237, 1146, 743, 696 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₆H₂₅N₂O [M+H]⁺: 381.1950. Found 381.1961.

(2,3-diphenyl-1H-indol-1-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone (144)

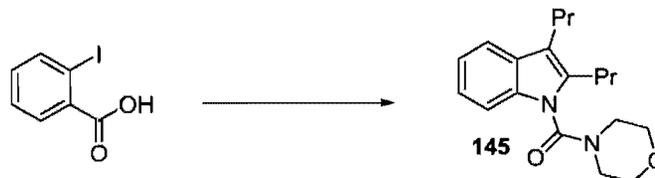


The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **144** (227 mg, 62%) was obtained as a white solid after flash chromatography (3:1, Et₂O/pentane).

R_f 0.17 (3:1, Et₂O/pentane); **mp** 109 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO, 70 °C) δ 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.38-7.26 (m, 11H, *H_{ar}*), 7.21 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 3.29-3.21 (m (br), 4H, NHCH_{2cy}), 1.79-1.66 (m (br), 4H, CH_{2cy}); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO, 70 °C) δ 150.3, 134.4, 134.1, 133.3, 130.6, 129.3, 128.9, 127.9, 127.7, 127.5, 127.1, 126.0, 123.0, 120.9, 118.8, 116.4, 110.6, 46.3, 24.0; **IR**

(neat) 2974, 2879, 1699, 1678, 1399, 1238, 740, 700 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.1805. Found 367.1804.

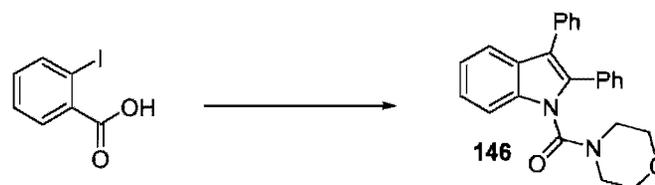
Morpholino(2,3-dipropyl-1*H*-indol-1-yl)methanone (145)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **145** (163 mg, 52%) was obtained as a pale orange oil after flash chromatography (20% Et_2O /pentane).

R_f 0.15 (10% Et_2O /pentane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.27-7.24 (m, 1H, H_{ar}), 7.21-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 3.80-3.54 (m, 10H, CH_{2cy} , $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 2.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 1.68-1.56 (m, 4H, CH_2CH_3), 0.98 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.94 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 136.4, 134.8, 129.1, 122.2, 120.8, 118.9, 110.6, 105.1, 66.7, 26.7, 26.2, 23.7, 23.3, 14.2, 13.9; **IR** (neat) 2957, 2868, 1675, 1455, 1416, 1233, 1115, 742 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.2067. Found 315.2067.

Morpholino(2,3-diphenyl-indol-1-yl)methanone (146)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure K. The desired indole **146** (245 mg, 64%) was obtained as a white solid after flash chromatography (3:1, Et_2O /pentane).

R_f 0.12 (3:1, Et_2O /pentane); **mp** 160°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 70 °C) δ 7.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.52 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.40-7.29 (m, 11H, H_{ar}), 7.23 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 3.59-3.51 (m, 2H, OCH_{2cy}), 3.38-3.32 (m, 2H, OCH_{2cys}), 3.27-3.16 (m, 4H,

NHCH_{2cy}); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO, 70 °C) δ 151.3, 134.9, 134.5, 133.1, 130.4, 129.3, 129.2, 127.9, 127.84, 127.79, 127.2, 126.1, 123.2, 121.3, 118.9, 116.8, 110.8, 65.1, 44.9; IR (neat) 3041, 2969, 2862, 1682, 1441, 1415, 1206, 1107, 756, 738, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 383.1777. Found 383.1759.

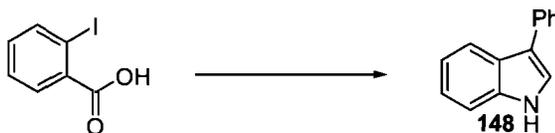
3-Benzylindole (**147**)²⁰



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure. The desired indole **147** (94 mg, 50%) was obtained as a pale yellow solid after flash chromatography (15% EtOAc/pentane).

R_f 0.41 (10% Et₂O/pentane); mp 105 °C (Lit. mp 105-106 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s (br), 1H, NH), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.31-7.28 (m, 4H, *H_{ar}*), 7.21-7.24 (m, 2H, *H_{ar}*), 7.09 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 6.93 (m, 1H, NHCH), 4.13 (s, 2H, CH₂Ph); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 128.6, 128.3, 127.4, 125.8, 122.2, 122.0, 119.3, 119.1, 115.8, 111.0, 31.6; IR (neat) 3396, 3057, 2909, 2842, 1600, 1456, 1339, 1222, 1087, 1009, 740 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₃N [M+H]⁺: 208.1121. Found: 208.1117.

3-Phenylindole (**148**)¹⁹

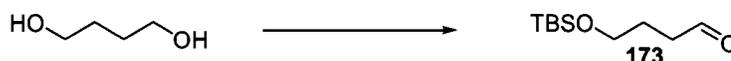


The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure L. The desired indole **148** (73 mg, 38%) was obtained as an orange oil after flash chromatography (15% EtOAc/pentane).

²⁰ Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826-7834.

R_f 0.37 (10% Et₂O/pentane); mp 84 °C (Lit. mp 86-88 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s (br), 1H, NH), 7.97 (d, J = 8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.71-7.69 (m, 2H, H_{ar}), 7.49-7.43 (m, 3H, H_{ar}), 7.26 (d, J = 2 Hz, 2H, NHCH), 7.33-7.20 (m, 3H, H_{ar}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 128.7, 127.5, 125.9, 122.4, 121.7, 120.3, 119.8, 111.4; IR (neat) 3415, 2940, 2863, 1602, 1456, 1070, 882, 740 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₂N [M+H]⁺: 194.0964. Found: 194.0965.

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)butanal (**173**)²¹



To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (13.3 g, 333.0 mmol, 1 equiv.) in THF (500 mL) was added 1,4-butanediol (29.5 mL, 333.0 mmol, 1 equiv.) at 0 °C. After 15 min stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 hour. The *tert*-butyldimethylsilyl chloride (25.6 g, 166.4 mmol, 0.5 equiv.) in THF (30 mL) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 45 min at 23 °C. The mixture was quenched by addition of saturated NH₄Cl (100 mL) and washed with CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to give the monoprotected alcohol as colorless oil. Then the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (800 mL), and TEMPO (1.03 g, 6.60 mmol, 0.02 equiv.) and NaBr (2.56 g, 24.90 mmol, 0.075 equiv.) were added. A basic solution of NaOCl (330 mL) was buffered to pH = 8 by addition of NaHCO₃. This solution was then transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with MeOH (200 mL), washed with CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). The organic layers were combined and washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde **173** (30.1 g, 90%) as colorless oil after flash chromatography (5% AcOEt/hexanes).

R_f 0.60 (20% AcOEt/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, J = 2 Hz, 1H, CHO), 3.65 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.51 (dt, J = 7, 2 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.86 (tt,

²¹ (a) Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562. (b) Groth, T.; Meldal, M. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 34-44.

$J = 7, 6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 61.9, 40.6, 25.7, 25.3, 18.1, -5.5; IR (neat) 2954, 2929, 2857, 1727, 1472, 1254, 1097, 834 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1461; found: 203.1458.

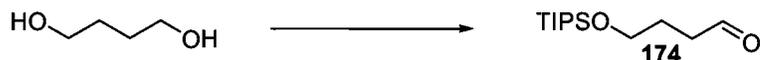
3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)indole (151)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure L. The desired indole **151** (107 mg, 39%) was obtained as an orange oil after flash chromatography (15% EtOAc/pentane).

R_f 0.19 (10% Et₂O/pentane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s (br), 1H, NH), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.22 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.15 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (m, 1H, NHCH), 3.92 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 3.03 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.1, 127.6, 122.0, 121.8, 119.2, 118.9, 113.1, 11.0, 63.9, 29.0, 26.0, 18.4, -5.3; IR (neat) 3413, 2952, 2856, 1456, 1254, 1091, 834, 740 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 298.1598. Found: 298.1595.

4-(Triisopropylsilyloxy)butanal (174)



To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (1.92 g, 50.00 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) was added 1,4-butanediol (4.43 mL, 50.00 mmol, 1 equiv.) at 0 °C. After 15 min of stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 hour. The triisopropylsilyl chloride (12.80 mL, 50.00 mmol, 1 equiv.) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 45 min. The mixture was quenched by addition of saturated Na_2CO_3 (100 mL) and washed with AcOEt (3 x 150 mL). The

organic layers were combined and washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the monoprotected alcohol as colorless oil. Then the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (70 mL), and TEMPO (312 mg, 2.0 mmol, 0.04 equiv.) and NaBr (771 mg, 7.5 mmol, 0.15 equiv.) were added. A basic solution of NaOCl (100 mL) was buffered to pH = 8 by addition of NaHCO₃. This solution was then transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with MeOH (80 mL), washed with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The organic layers were combined and washed with saturated NH₄Cl (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde **174** (10.73 g, 88%) as colorless oil after flash chromatography (10% AcOEt/hexanes).

R_f 0.50 (20% AcOEt/hexanes). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, *J* = 2 Hz, 1H, CHO), 3.73 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 2.53 (dt, *J* = 7, 2 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.92-1.82 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 1.15-0.92 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 202.3, 61.9, 40.4, 25.2, 17.5, 11.5; **IR** (neat) 2942, 2865, 1727, 1463, 1384, 1102, 1014, 881 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₃H₂₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 267.17508; found: 267.45600.

3-(2-(Triisopropylsilyloxy)ethyl)-1H-indole (**152**)

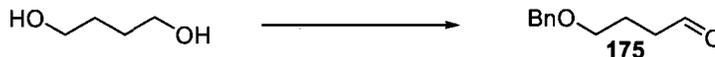


The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure L. The desired indole **152** (107 mg, 39%) was obtained as an orange oil after flash chromatography (15% EtOAc/pentane).

R_f 0.39 (10% Et₂O/pentane); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s (br), 1H, NH), 7.63 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.19 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.13 (q, *J* = 8 Hz, 1H, *H_{ar}*), 7.06-7.05 (m, 1H, NHCH), 3.96 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 3.04 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂OTBS), 1.09-1.06 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 136.1, 128.7, 127.4, 121.8, 119.1, 118.8, 11.0, 64.1, 29.1, 18.0, 12.0; **IR** (neat)

3415, 2941, 2864, 1457, 1100, 740 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NOSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 340.2067. Found: 340.2066.

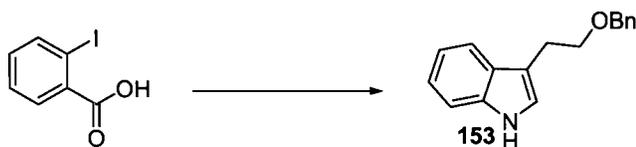
4-(Benzyloxy)butanal (**175**)



To a solution of sodium hydride 60% dispersion in oil (480 mg, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) in THF (100 mL) was added 1,4-butanediol (3.54 mL, 40.00 mmol, 4 equiv.) at 0 °C. After 15 min of stirring, the mixture was warmed to room temperature for 1 hour. The benzyl bromide (1.19 mL, 10.00 mmol, 1 equiv.) was added in one portion to the solution and vigorous stirring was maintained for 16 hours. The mixture was quenched by addition of saturated Na_2CO_3 (100 mL) and washed with diethyl ether (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to give the monoprotected alcohol as colorless oil. Then the crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (70 mL), and TEMPO (65.5 mg, 0.400 mmol, 0.04 equiv.) and KBr (178.5 mg, 0.150 mmol, 0.15 equiv.) were added. A basic solution of NaOCl (50 mL) was buffered to pH = 8 by addition of NaHCO_3 . This solution was then transferred at 0 °C to the reaction mixture. After vigorous stirring at room temperature for 1 hour, the reaction was quenched with MeOH (80 mL), washed with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The organic layers were combined and washed with saturated NH_4Cl (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde **175** (10.73 g, 88%) as colorless oil after flash chromatography (10% AcOEt/hexanes).

R_f 0.45 (20% AcOEt/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (m, 1H, CHO), 7.37-7.26 (m, 5H, H_{ar}), 4.49 (s, 2H, CH_2Ph), 3.51 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2OBn), 2.55 (t, J = 7Hz, 2H, CH_2CHO), 1.99-1.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 138.1, 128.2, 127.4, 104.9, 72.7, 68.9, 40.7, 22.4; **IR** (neat) 3030, 2856, 1722, 1361, 1096, 739 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 201.0888. Found: 201.0886.

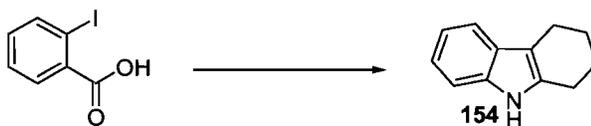
3-(2-(benzyloxy)ethyl)indole (**153**)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L. The desired indole **153** (120 mg, 53%) was obtained as an orange oil after flash chromatography (15% EtOAc/pentane).

R_f 0.45 (10% Et₂O/pentane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s (br), 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37-7.28 (m, 6H, H_{ar}), 7.19 (t, J = 8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (s (br), 1H, =CHNH), 4.57 (s, 2H, CH₂Ph), 3.79 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.10 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂OBn); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 136.0, 128.3 (2C), 127.6, 127.50, 127.46, 122.0, 121.8, 119.1, 118.7, 112.8, 111.0, 72.9, 70.5, 25.7; IR (neat) 3339, 2981, 1446, 1378, 1122, 1079, 946, 630 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₇NO [M+Na]⁺: 274.1202. Found: 274.1202.

6,7,8,9-Tetrahydrocarbazole (**154**)



The title compound was prepared from 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L. The desired carbazole **154** (96 mg, 56%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/pentane).

R_f 0.26 (10% Et₂O/pentane); mp 117 °C (Lit. mp 117 °C);²² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s (br), 1H, NH), 7.46 (d, J = 7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29-7.27 (m, 1H, H_{ar}), 7.13-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 2.75-2.70 (m, 4H, CH_{2cy}), 1.95-1.84 (m, 4H, CH_{2cy}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 134.0, 127.8, 120.9, 119.1, 117.7, 110.3, 23.3, 23.22, 23.20, 20.9; IR (neat) 3393, 2927, 2852, 1469, 1450, 1234, 1143, 1009, 736 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄N [M+H]⁺: 172.1120. Found 172.1119.

²² Adam, G.; Andrieux, J.; Plat, M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 399-407.