

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE DU RÉARRANGEMENT AZA-CLAISEN :
LE RÉARRANGEMENT DES SULFONAMIDES

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

PAR
GUILLAUME COUTURE

MAI 2022

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire, de cette thèse ou de cet essai a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire, de sa thèse ou de son essai.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire, cette thèse ou cet essai. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire, de cette thèse et de son essai requiert son autorisation.

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE DU RÉARRANGEMENT AZA-CLAISEN : LE
RÉARRANGEMENT DES SULFONAMIDES

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE L'UQAM

PAR

GUILLAUME COUTURE

MAI 2022

REMERCIEMENTS

Bien que j'aie été le seul à travailler sur mon projet, il serait erroné de dire que j'ai travaillé seul. Au cours de mon parcours, j'ai eu la chance d'avoir l'appui de personnes formidables et j'espère que ces quelques mots pourront transmettre mes sentiments d'appréciation.

À Benoit, merci de m'avoir accueilli dans le laboratoire. À mes yeux, la formation que j'ai pu recevoir sous ta tutelle m'a permis de devenir un meilleur chimiste et une meilleure personne. Ton code éthique rigoureux m'a permis de prendre confiance en mes capacités et d'être fier de mes succès. Merci pour ces années et pour ta confiance.

À Simon, merci de ton support. Tes encouragements quotidiens, ton humour et tes idées m'ont permis de progresser dans ce projet et, après 2 ans, d'écrire ce mémoire. L'amitié que nous avons développée restera des meilleurs souvenirs de mon passage à l'université.

À mes collègues de laboratoire, vous m'avez permis d'évoluer dans un environnement de travail agréable et stimulant. À Alexis, mon partenaire de laboratoire pendant cinq de ces six années d'université, tu m'as permis d'avoir un objectif. Par ton travail extraordinaire, tu as toujours mis la barre haute et tu m'as permis d'avoir un rival. Je continuerai de te partager mes techniques de laboratoire interdites. Merci également à Clodie pour m'avoir appris la différence entre une trace et une empreinte, à Frank pour m'avoir appris la modélisation et avoir vérifié mes méthodes de travail et à Douglas pour m'avoir donné la piqûre de l'enseignement.

Aux techniciens du département que j'ai côtoyé (Jocelyn, JP, Vickie et Francis), merci pour vos conseils et tous les services auxquels j'ai eu accès. Je me sens privilégié d'avoir pu être guidé par votre expérience. Je suis honoré d'avoir eu la chance d'enseigner à vos côtés au cours de ma dernière année de maîtrise.

À mes amis (Jon, Andréanne, DD, Alexandre, Maude, Emmanuelle et ceux que je ne nomme pas), merci de m'avoir épaulé au cours de ce parcours. La COVID n'a pas aidé à rester proche, mais j'ai toujours pu compter sur votre support et votre écoute même à quelques centaines de kilomètres. Vous étiez présents dans moments les plus hauts et les plus bas. Votre rencontre est la meilleure découverte que j'aie faite pendant mes années d'université.

À mes parents, merci d'avoir cru en moi. Sans la moindre connaissance en chimie pour me conseiller, vous avez su m'écouter lorsque j'avais besoin d'évacuer. Votre support m'a permis de me concentrer sur mes études. Malgré nos faibles différends, j'ai une fierté énorme d'être votre fils et je vous aime de tout mon cœur. À ma sœur, continue de persévérer dans tes études, je suis fier de ton parcours et de tes efforts. À ma tante Chantale, merci de m'avoir aidé dans la rédaction de ce document et de m'avoir conseillé dans le choix de mon vocabulaire. À ma tante Manon, merci d'avoir pris le temps de me conseiller malgré ton horaire chargé.

À vous chers lecteurs, merci de prendre le temps de lire cet ouvrage représentant les deux dernières années de ma vie. J'espère que mes observations sauront guider vos réactions vers des rendements fructueux.

« Downwards is the only way forwards. »

- Dominick Cobb

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES SCHÉMAS	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES GRAPHIQUES.....	xvi
LISTE DES ANNEXES.....	xvii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	xxi
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xxv
RÉSUMÉ	xxvii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I LE RÉARRANGEMENT DE CLAISEN	5
1.1 Historique et mise en contexte	5
1.2 Les paramètres de réarrangement.....	12
1.3 Les dérivés du Claisen.....	19
CHAPITRE II MODÉLISATION MOLÉCULAIRE DU AZA-CLAISEN	28
2.1 Introduction et historique	28
2.2 Études mécanistiques précédentes.....	31
2.3 Résultats de modélisation en lien avec le projet.....	38
CHAPITRE III SYNTHÈSE DES SUBSTRATS ET RÉSULTATS DES RÉARRANGEMENTS AZA-CLAISEN	61

3.1 Préparation d'allyl vinyl amines.....	61
3.2 Synthèse et résultats des réarrangements des sulfonamides.....	66
3.3 Synthèse et résultats des réarrangements des arylamines.....	109
CHAPITRE IV CONCLUSION GLOBALE ET PERSPECTIVES FUTURES....	123
4.1 Conclusions des résultats.....	123
4.2 Perspectives futures	126
CHAPITRE V MÉTHODE EXPÉRIMENTALE.....	130
ANNEXE A SPECTRES RMN	156
ANNEXE B DONNÉES DE MODÉLISATION DE LA FIGURE 2.2	201
ANNEXE C CHROMATOGRAMME DE CPG-SM	202
RÉFÉRENCES.....	207

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
0.1 Réarrangement d'allyl vinyl amide via la méthode Daoust	2
0.2 Étude du réarrangement proposé	3
1.1 Le réarrangement d'allyl aryl éther de Claisen.....	5
1.2 Le réarrangement de l'allyl vinyl éther	6
1.3 Orbitales HOMO et LUMO à l'état de transition.....	8
1.4 Quatre états de transition théorique possibles du réarrangement de Claisen	9
1.5 Réarrangement de Claisen théorique avec un carbone chiral.....	10
1.6 Réarrangements théoriques menant aux produits <i>syn/anti</i> de façon majoritaire.....	11
1.7 Réarrangement de Claisen catalysé avec un acide de Lewis dur.....	15
1.8 Réarrangement de Claisen favorisant la position pseudo-axiale par Nonoshita.....	17
1.9 Réarrangement de Claisen énantiosélectif à partir d'un acide de Lewis chiral	18
1.10 Exemple d'un réarrangement Ireland-Claisen.....	20

1.11 Réarrangement de Carroll avec ou sans ajout de palladium.....	21
1.12 Réarrangement Eschenmoser-Claisen et réarrangement Johnson-Claisen..	21
1.14 Réarrangement de Belluš-Claisen.....	22
1.15 Réarrangement de Saucy-Marbet	23
1.15 Réarrangements hétéro-Claisen	24
1.16 Réarrangement aza-Claisen utilisé par Katayama	24
1.17 Réarrangement aza-Claisen utilisé par Vogel.....	25
1.18 Réarrangement aza-Claisen utilisé par McCurry.....	26
2.1 Propositions des mécanismes ionique et radicalaire.....	33
2.2 Proposition de réarrangement ionique pour les molécules 89 et 91	36
2.3 Proposition du mécanisme aromatique.....	37
2.4 Réarrangement d'allyl vinyl amine	40
2.5 Réarrangement du cation <i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -dialkylanilinium (95).....	43
2.6 Réarrangements possibles de 108	45
2.7 Réarrangements possibles de l'anilinium 116	46
2.8 Formation de l'aldimine 173 après le réarrangement de 154	55
2.9 Réarrangement aza-Claisen des molécules substituées en position C ₂ ou en position C ₄	58
3.1 Méthodes proposées pour la synthèse d'allyl vinyl sulfonamide	61

3.2	Préparation d'AVA débutant par la vinylation de dérivé d'amide	63
3.3	Préparation d'AVA par condensation.....	64
3.4	Préparation de précurseurs à réarrangement aza-Claisen à partir de dérivé d'aniline	65
3.5	Formation de dérivés d'aniline précurseurs à réarrangement aza-Claisen par couplage.....	66
3.6	Préparation des allyl sulfonamides 209 à 212	67
3.7	Addition d'une chaîne 2-bromoéthyle sur des <i>N</i> -allyl-sulfonamides	68
3.8	Élimination du brome afin de former des AVA	70
3.9	Réactions secondaires observées par CPG-SM et RMN ¹ H pendant la réaction d'élimination du schéma 3.8.....	71
3.10	Substitutions nucléophiles aromatiques observées pour lors de la réaction d'élimination de 216	72
3.11	Tentatives d'élimination du brome de la molécule 216	73
3.12	Essai de réarrangement aza-Claisen au four à micro-ondes de 137 pour former 224	78
3.13	Essai de réarrangement aza-Claisen au four à micro-ondes de 139 pour former 225	79
3.14	Essai de réarrangement aza-Claisen de 218 dans l' <i>ortho</i> -xylène	80
3.15	Essai de réarrangement aza-Claisen de 137 dans le 1,4-dioxane	81
3.16	Essai de réarrangement aza-Claisen dans le DMF	83
3.17	Formation des molécules 227 et 228 à partir de 137	85

3.18	Essais de réarrangement aza-Claisen de 138 dans divers solvants.....	86
3.19	Essais de réarrangement aza-Claisen de 137 - 139 à de hautes température	88
3.20	Réaction d'hydrolyse de l'aldimine 224	91
3.21	Synthèse de l'amide de Weinreb 235 à partir de 60	92
3.22	Réduction de l'amide de Weinreb 235 en en aldéhyde	93
3.23	Réactions de couplage avec un diiodure vinylique	94
3.24	Essais de réarrangement à partir du mélange de nosyle 143 et 238	96
3.25	Essai de réarrangement de 237 au four à micro-ondes	97
3.26	Tentative de couplage du sulfonamide 230 et du diiodoéthène 181	98
3.27	Essais de réactions de couplage pour former des éthers d'énol.....	98
3.28	Essais de synthèse de iodures vinyliques 246 et 247	99
3.29	Essai de synthèse d'un AVA par condensation	100
3.30	Tentative de fonctionnalisation de la chaîne allylique par couplage de Heck.....	101
3.31	Fonctionnalisation allylique de 209 par métathèse croisée	102
3.32	Mécanisme général d'une métathèse croisée.....	103
3.33	Formation d'un allyl sulfonamide à partir de l'alcool cinnamique (261)....	104
3.34	Formation de 264 en passant par des intermédiaires sulfonés de 261	105
3.35	Essais de réarrangement de 139 en présence d'un nucléophile.....	106

3.36	Essai de réarrangement aza-Claisen de 139 en présence de 208	108
3.37	Synthèse de bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -diméthylanilinium (271)	109
3.38	Réarrangement aza-Claisen du sel d'anilinium 271	110
3.39	Réarrangement aza-Claisen du sel d'anilinium 100	113
3.40	Formation des bromures d'anilinium à partir des anilines 282 à 284	114
3.41	Formation du bromure d'anilinium 286 lors de la purification de 277	115
3.42	Synthèse et réarrangement aza-Claisen de 278	116
3.43	Produits obtenus lors du réarrangement de 278	117
3.44	Formation de 290 par migration du cation 291	117
3.45	Synthèse et réarrangement du bromure d'anilinium 279	118
3.46	Synthèse et réarrangement du bromure d'anilinium 281	119
4.1	Méthode <i>in situ</i> pour faire le sel et le réarrangement aza-Claisen.....	127
4.2	Conditions réactionnelles proposées pour le réarrangement à partir de 301 et 180 par la méthode <i>in situ</i>	128
4.3	Couplage au cuivre suivi d'un réarrangement aza-Claisen par la méthode <i>in situ</i> pour former l'aldéhyde 307	129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
1.1 Prédiction de l'effet d'un substituant sur la barrière énergétique du réarrangement en fonction de la position du substituant sur la molécule selon Burrow et Carpenter	14
2.1 Vitesse de réaction relatives des molécules 89 , 90 et 91 par rapport à 15 dans divers solvant.....	35
2.2 Différences d'énergies d'activation de Gibbs et totales pour les sulfones 135 à 143	50
2.3 Différences d'énergies d'activation de Gibbs et totales pour les substrats 146 à 153 accessibles par la chimie du cuivre.....	52
2.4 Molécules modélisées en fonction des substituants R ₁ et R ₂ sur la chaîne vinyle.	53
2.5 Différences d'énergies d'activation de Gibbs et totales pour les molécules 155 à 172	54
2.6 Molécules choisies pour l'étude de l'encombrement stérique par la modélisation moléculaire.....	56
3.1 Rendement des réactions pour les molécules 209 à 212	67
3.2 Rendement des réactions pour les molécules 214 à 217	69
3.3 Rendement des réactions d'élimination de 214 à 217	70
3.4 Conditions d'élimination testées pour l'élimination du brome de 216	73

3.5	Comparaison de la formation des différents produits pour les entrées 5 – 7 du tableau 3.4.....	76
3.6	Conditions de chauffage et rendements des essais du schéma 3.12.	78
3.7	Conditions de chauffage et rendements des essais du schéma 3.13.	79
3.8	Résultats des réarrangements de 218 dans les conditions du schéma 3.14.	80
3.9	Résultats des essais de réarrangements de 137 dans les conditions du schéma 3.15.	82
3.10	Résultats des essais de réarrangements dans les conditions du schéma 3.1	83
3.11	Résultats des essais de réarrangement du schéma 3.18.....	87
3.12	Résultats des essais de réarrangement du schéma 3.19.....	89
3.13	Résultats des réactions essayées du schéma 3.22.....	93
3.14	Résultats des réactions du schéma 3.35.....	107
3.15	Optimisation de la réaction du schéma 3.38.....	111
3.16	Molécules choisies et leurs énergies d'activation de Gibbs pour l'étude des réarrangement d'anilinium.....	114
3.17	Rendements expérimentaux et énergies d'activation de Gibbs des réarrangements aza-Claisen étudiés.....	121

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Ratio des vitesses de réarrangement de l'allyl vinyl éther substitué par rapport à la molécule non substituée	13
2.1 Molécules étudiées par Gajewski	33
2.2 Illustration des différentes chaînes butyle	42
2.3 Différentes dérivées d'arylamine étudiées.....	44
2.4 Modélisation de l'état de transition entre 108 et 108-syn	48
2.5 Modélisation de l'état de transition entre 108 et 108-anti	48
2.6 Représentation des molécules 171 et 172	54
2.7 Illustration de la molécule 162	55
2.8 Démonstration des carones de la molécules 137	56
3.1 Produits identifiés par CPG-SM à la suite de la réaction de l'entrée 5 du tableau 3.4.....	75
3.2 Spectre CPG du brut de réaction de l'entrée 6 du tableau 3.4 après 48 h ...	75
3.3 Spectre RMN ¹³ C confirmant l'isomérisation de la chaîne allylique pour la réaction de l'entrée 6 du tableau 3.10.....	85
3.4 Comparaison des spectres CPG des entrées 2 et 3 du tableau 3.12.....	90

3.5	Illustration de la molécule 231	90
3.6	Spectre RMN 1H du mélange de 143 et 238	95
3.7	Produits de réaction pour la réaction avec le substrat 253 du schéma 3.31.	103
3.8	Modèles choisis pour l'étude des réarrangements d'anilinium	113

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique	Page
2.1 Graphique de l'énergie d'activation de Gibbs en fonction de la charge de Mulliken sur l'azote à l'état de transition pour différentes amines	40
2.2 Énergie d'activation de Gibbs en fonction de la charge de Mulliken sur l'azote à l'état de transition pour les molécules 100 à 131	47
2.3 Graphique de l'énergie d'activation de Gibbs en fonction de la différence d'énergie entre les molécules initiale et finale lors du réarrangement	57
2.4 Graphique de l'énergie d'activation de Gibbs moyenne des molécules du tableau 2.6 en fonction de la position de leur substituant.....	59

LISTE DES ANNEXES

Annexe	Page
A.1 RMN ^1H : <i>N</i> -allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (209) dans CDCl_3	157
A.2 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (209) dans CDCl_3	158
A.3 RMN ^1H : <i>N</i> -allyl-méthylsulfonamide (210) dans CDCl_3	159
A.4 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl-méthylsulfonamide (210) dans CDCl_3	160
A.5 RMN ^1H : <i>N</i> -allyl-4-nitrobenzènesulfonamide (211) dans CDCl_3	161
A.6 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl-4-nitrobenzènesulfonamide (211) dans CDCl_3	162
A.7 RMN ^1H : <i>N</i> -allyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (212) dans CDCl_3	163
A.8 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (212) dans CDCl_3	164
A.9 RMN ^1H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (214) dans CDCl_3	165
A.10 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (214) dans CDCl_3	166
A.11 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-méthylsulfonamide (215) dans CDCl_3	167
A.12 RMN ^{13}C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-méthylsulfonamide (215) dans CDCl_3	168

A.13 RMN ¹ H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-4-nitrobenzènesulfonamide (216) dans CDCl ₃	169
A.14 RMN ¹³ C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-4-nitrobenzènesulfonamide (216) dans CDCl ₃	170
A.15 RMN ¹ H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-4-méthoxybenzènesulfonamide (217) dans CDCl ₃	171
A.16 RMN ¹³ C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-bromoéthyl)-4-méthoxybenzènesulfonamide (217) dans CDCl ₃	172
A.17 RMN ¹ H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -vinyl-4-méthylbenzènesulfonamide (137) dans CDCl ₃	173
A.18 RMN ¹³ C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -vinyl-4-méthylbenzènesulfonamide (137) dans CDCl ₃	174
A.19 RMN ¹ H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -vinyl-méthylsulfonamide (138) dans CDCl ₃	175
A.20 RMN ¹³ C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -vinyl-méthylsulfonamide (138) dans CDCl ₃	176
A.21 RMN ¹ H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -vinyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (139) dans CDCl ₃	177
A.22 RMN ¹³ C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -vinyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (139) dans CDCl ₃	178
A.23 RMN ¹ H : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(<i>E</i> -iodovinyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (237) dans CDCl ₃	179
A.24 RMN ¹³ C : <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(<i>E</i> -iodovinyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (237) dans CDCl ₃	180
A.25 RMN ¹ H : <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthyl-4-penténamide (235) dans CDCl ₃	181
A.26 RMN ¹³ C : <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthyl-4-penténamide (235) dans CDCl ₃	182

A.27 RMN ¹ H : Bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -diméthylanilinium (271) dans D ₂ O	183
A.28 RMN ¹³ C : Bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -diméthylanilinium (271) dans D ₂ O ...	184
A.29 RMN ¹ H : Bromure de <i>N</i> -(3,3-diméthylallyl)- <i>N,N</i> -diméthylanilinium (278) dans D ₂ O	185
A.30 RMN ¹³ C : Bromure de <i>N</i> -(3,3-diméthylallyl)- <i>N,N</i> -diméthylanilinium (278) dans D ₂ O	186
A.31 RMN ¹ H : Bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -méthylanilinium (279) dans D ₂ O	187
A.32 RMN ¹³ C : Bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -méthylanilinium (279) dans D ₂ O	188
A.33 RMN ¹ H : Bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -diméthyl-4-phénoxyanilinium (281) dans D ₂ O	189
A.34 RMN ¹³ C : Bromure de <i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -diméthyl-4-phénoxyanilinium (281) dans D ₂ O	190
A.35 RMN ¹ H : 2-allyl- <i>N,N</i> -diméthylaniline (274) dans CDCl ₃	191
A.36 RMN ¹³ C : 2-allyl- <i>N,N</i> -diméthylaniline (274) dans CDCl ₃	192
A.37 RMN ¹ H : 2-allyl- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -méthylaniline (294) dans CDCl ₃	193
A.38 RMN ¹³ C : 2-allyl- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -méthylaniline (294) dans CDCl ₃	194
A.39 RMN ¹ H : 2-allyl- <i>N,N</i> -diméthyl-4-phénoxyaniline (299) dans CDCl ₃	195
A.40 RMN ¹³ C : 2-allyl- <i>N,N</i> -diméthyl-4-phénoxyaniline (299) dans CDCl ₃	196
A.41 RMN ¹ H : <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -méthylaniline (293) dans CDCl ₃	197
A.42 RMN ¹³ C : <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -méthylaniline (293) dans CDCl ₃	198

A.43 RMN ¹ H : <i>N,N</i> -diméthyl-4-phénoxyaniline (298) dans CDCl ₃	199
A.44 RMN ¹³ C : <i>N,N</i> -diméthyl-4-phénoxyaniline (298) dans CDCl ₃	200
B.1 Résultats empiriques de la figure 2.2.....	201
C.1 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de 221	203
C.2 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de 139	204
C.3 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de 143	204
C.4 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de INC A	205
C.5 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de INC B	205
C.6 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de 217	206
C.7 Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de 216	206

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

A.L.	Acide de Lewis
Ac	Acétate
Ar	Aryl
AVA	Allyl Vinyl Amine
Bu	Butyl
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CI	Interaction de configuration (<i>Configuration Interaction</i>)
CLHP-SM	Chromatographe Liquide à Haute Pression couplé à un Spectromètre de Masse
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
d	Doublet (RMN)
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet de doublet (RMN)
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de Densité (<i>Density Functional Theory</i>)
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DMA	Diméthylacétamide

DMEDA	1,2-Diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dt	Doublet de triplet (RMN)
E	Équivalent (évaluation qualitative)
e. é.	Excès Énantiomérique
E2	Élimination bimoléculaire
éq.	Équivalent (quantité)
ESI	Ionisation par électronébuliseur (<i>Electrospray Ionization</i>)
Et	Éthyl
Et ₂ O	Éther diéthylique
Et ₃ N	Triéthylamine
f	Faible (IR)
F	Faible (évaluation qualitative)
HF	Hatree-Fock
HMO	Orbitale moléculaire de Hückel (<i>Hückel Molecular Orbital</i>)
HOMO	Orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
i	Intense (IR)

I	Signal le plus intense (évaluation qualitative)
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyle
<i>In situ</i>	À l'endroit même
IR	Infrarouge
KIE	Effet isotopique cinétique (<i>Kinetic Isotope Effect</i>)
LUMO	Orbitale moléculaire vide la plus basse en énergie (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
m	Moyen (IR)
M	Moyenne (évaluation qualitative)
Me	Méthyl
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
Ms	Mésyl
Ns	Nosyl
n. o.	Non observé
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolid-2-one
NNDMA	<i>N,N</i> -diméthylaniline
Ph	Phényl
PMA	Acide phosphomolybdique
q	Quadruplet (RMN)

Q-TOF	Quadrupole couplé à un temps de vol (<i>Quadrupole Time-Of-Flight</i>)
quat.	Quaternaire (RMN)
qx	Quintuplet (RMN)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	Singulet
SM	Spectrométrie de Masse
SM-HR	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
S _N Ar	Substitution Nucléophile Aromatique
S _N 1	Substitution Nucléophile monomoléculaire
S _N 2	Substitution Nucléophile bimoléculaire
sx	Sextuplet (RMN)
t	Triplet (RMN)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
td	Triplet de doublet (RMN)
THF	Tétrahydrofurane
TMHD	2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione
TMS-Cl	Chlorure de triméthylsilyle
Ts	Tosyl
TsCl	Chlorure de Tosyl

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

%	Pour cent
°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
cm ⁻¹	Par centimètre
δ	Déplacement chimique
Δ	Chaleur
ΔG [‡]	Différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et l'état initial
ΔG _t	Différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état final et l'état initial
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
J	Constante de couplage (RMN)
kcal/mol	Kilocalorie par mole
kJ/mol	Kilojoule par mole
L	Litre

M	Molaire
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mol	Mole
mM	Millimolaire
m/z	Masse sur charge
ppm	Partie par million
μm	Micromètre

RÉSUMÉ

Le réarrangement de Claisen est un réarrangement sigmatropique [3,3] suprafacial concerté. Depuis plus d'un siècle, de nombreuses études ont été réalisées sur ce type de réarrangement qui permet de transformer des allyle vinyle éthers en des aldéhydes γ,δ -insaturés. Cependant, son homologue azoté, le réarrangement aza-Claisen, est peu connu et a été beaucoup moins étudié.

Au cours de ce projet, le réarrangement aza-Claisen a d'abord été étudié à l'ordinateur à l'aide de la modélisation moléculaire. Les différences d'énergies entre les précurseurs, les produits et les états de transition de différents substrats ont été comparées. Selon les résultats de modélisation, les sulfones sont de meilleures candidates pour faire le réarrangement. La synthèse expérimentale d'allyl-vinyl-sulfonamides a permis la comparaison avec les résultats de modélisation. Plusieurs réactions secondaires ont été observées lors du réarrangement de ce type de molécules et le produit de réarrangement n'a pas été observé au cours de ce projet.

La modélisation moléculaire a également permis de confirmer que la barrière énergétique du réarrangement aza-Claisen est plus basse lorsque le substrat possède une charge positive sur l'azote. Différents sels d'anilinium ont été modélisés et synthétisés en laboratoire. Leurs énergies d'activation en modélisation ont été comparées à leurs rendements de réarrangement en laboratoire afin d'établir un lien entre l'énergie d'activation de Gibbs nécessaire au réarrangement et le rendement expérimental permettant ainsi d'offrir une piste de corrélation entre les deux.

INTRODUCTION

En chimie organique, différentes méthodes de synthèse permettent parfois d'arriver au même produit. De nombreuses interprétations existent afin de définir ce qui serait la « meilleure méthode ». Certains peuvent se pencher davantage sur le rendement de la synthèse et d'autres sur le coût environnemental, alors qu'une entreprise pourrait prendre une décision ne s'appuyant que sur les aspects financiers. Bien que plusieurs réactions chimiques soient optimisées depuis quelques dizaines d'années, voire plus, il existe encore une variété de molécules difficilement synthétisables dont la méthode de synthèse pourrait être améliorée. On peut rapidement penser à des médicaments qui, devant un organisme devenant progressivement résistant auxdits médicaments, doivent constamment être modifiés afin de les optimiser¹.

Afin d'approcher ces complexes problèmes synthétiques, l'utilisation de la famille des acides aminés est l'une des méthodes accessible pour la chimie pharmaceutique. Les acides aminés peuvent être regroupés selon leur fonction biologique, leur activité ou autre, mais chimiquement un acide aminé est une molécule ayant un carbone portant une amine, un acide carboxylique, un hydrogène et un quatrième groupement. Le quatrième groupement peut être un de ceux observés naturellement dans la nature, mais peut également être toute autre fonction chimique. Le corps humain dégrade moins rapidement les protéines contenant un ou des acides aminés non naturels. En effet, le site actif de l'enzyme dégradant une telle protéine ne la reconnaît pas ou la reconnaît moins en raison de cette modification structurale² augmentant ainsi sa durée de vie. Plusieurs entreprises pharmaceutiques exploitent ce principe en utilisant des acides aminés non naturels dans leurs stratégies de développement de molécules thérapeutiques.

L'intérêt pharmaceutique de ce type de molécule a causé, à son tour, un intérêt des chimistes organiciens vers la synthèse d'acides aminés non naturels. Une méthode de synthèse développée par le laboratoire du professeur Benoit Daoust met de l'avant la chimie du cuivre et un réarrangement de Claisen (voir Schéma 0.1).

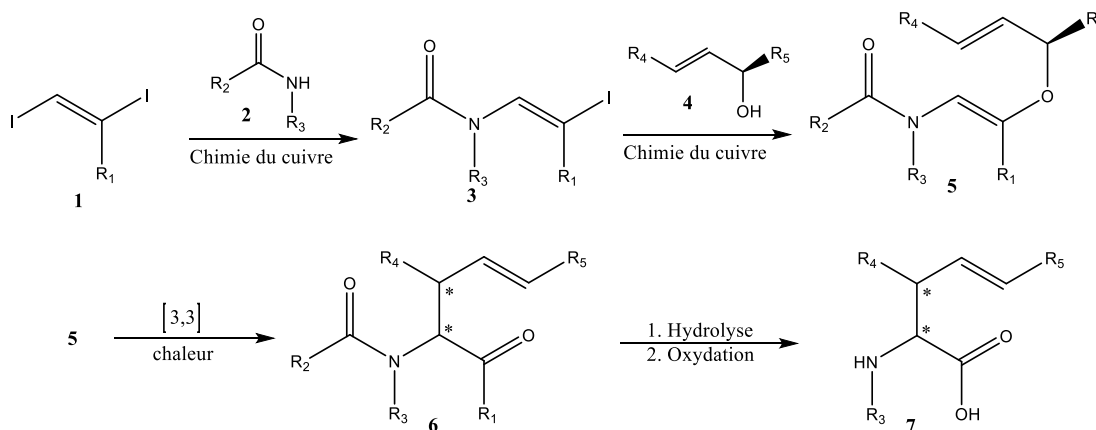


Schéma 1 : Réarrangement d'allyl vinyl amide via la méthode Daoust

À l'aide de couplages au cuivre, la méthode développée par le professeur Daoust effectue les couplages successifs d'un amide³/carbamate⁴ **2** et d'un alcool allylique **4** à un diiodoalcène⁵ **1**. L'allyl vinyl éther correspondant **5** peut ensuite faire un réarrangement de Claisen pour former **6**. En faisant l'hydrolyse de l'amide et l'oxydation du carbonyle restant lorsque R₁ = H, la molécule **7** est obtenue. La molécule **7** possède un carbone portant une amine, un acide carboxylique, un hydrogène et une chaîne variable. Il s'agit d'un acide aminé non naturel. La méthode permet également d'avoir un contrôle *syn/anti* sur les centres chiraux formés (identifiés par des astérisques). Après avoir développé une expertise dans l'utilisation des réarrangements de type Claisen, le groupe a ensuite voulu étendre ses recherches vers des réactions analogues. La chimie du cuivre permet de faire des couplages entre des atomes de carbone sp² vinylique portant un halogénure et des atomes d'azote dans une fonction amide ou carbamate. Sachant qu'il y a moins de recherche sur l'analogue azoté

du réarrangement de Claisen, le aza-Claisen, le groupe a proposé un modèle de synthèse rapide basé sur les expertises déjà disponibles afin de poursuivre ses recherches vers les réarrangements aza-Claisen (voir Schéma 0.2).

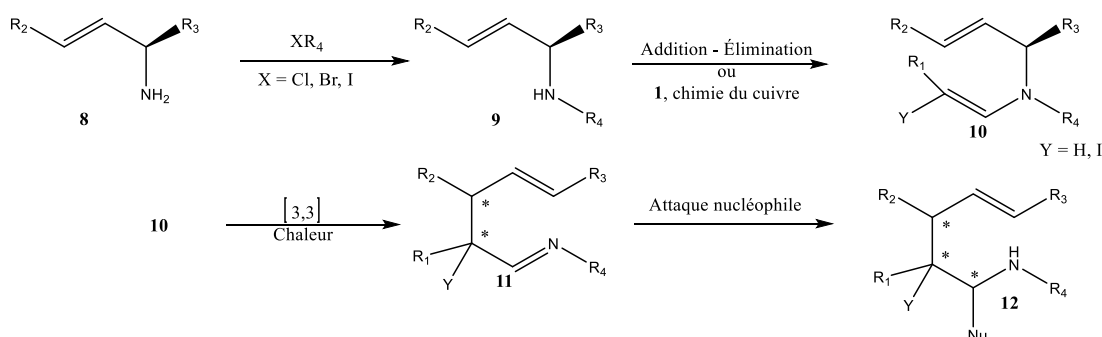


Schéma 2 : Étude du réarrangement proposé

En débutant avec une allyl amine **8**, il est possible de facilement ajouter un groupe sur l'azote par S_N2 . L'amine correspondante **9** peut faire une réaction d'addition – élimination ou une réaction de couplage par la chimie du cuivre pour former un allyl vinyl amine **10**. La molécule **10** peut ensuite faire un réarrangement [3,3] afin de former l'imine **11**. En fonction des différents groupements sur **11**, il peut être intéressant de faire une attaque nucléophile afin d'ajouter une fonction supplémentaire sur la molécule pour former **12**. La synthèse rapide vers l'intermédiaire **10** permet d'avoir un grand degré de liberté quant au motif et permet de faire une large étude de la réaction.

La vastité est autant un avantage qu'un défaut lorsque l'objectif d'un projet est de faire une étude étendue. En effet, il est difficile de se concentrer sur les réactions les plus prometteuses lorsque celles-ci sont dispersées dans une étendue de réactions possibles. Afin de se concentrer sur les réactions attrayantes, il est important d'utiliser la chimie computationnelle. L'étude d'une réaction par ordinateur permet rapidement de mettre l'emphase sur les molécules les plus susceptibles de faire le réarrangement aza-Claisen

voulu et ainsi, avoir davantage de résultats positifs. En se concentrant sur des réactions à plus grands potentiels, il sera possible d'utiliser des conditions réactionnelles plus douces. Il est vital, lors d'une étude aussi large, de prendre en compte les utilisations futures de la réaction étudiée. En développant des méthodes douces, les chimistes utilisant les résultats de cette étude seront davantage portés, dans le futur, à utiliser cette méthode de réaction. Finalement, la modélisation permet également de prédire les futurs défis dans le projet. En mettant de l'avant les candidats prometteurs, la modélisation permet également d'observer si certaines familles de molécules sont plus ou moins susceptibles de produire la réaction voulue.

CHAPITRE I

LE RÉARRANGEMENT DE CLAISEN

1.1 Historique et mise en contexte

Le réarrangement de Claisen est un réarrangement sigmatropique [3,3] suprafacial concerté. Tout d'abord publié en 1912⁶ dans un article du « *Chemische Berichte* », la réaction de M. Ludwig Claisen consiste en l'isomérisation d'un allyl aryl éther afin de former l'*ortho*-allyl phénol correspondant sous l'effet de chaleur (voir Schéma 1.1).

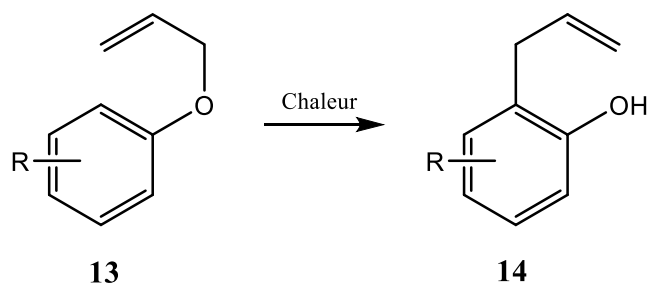


Schéma 1.1 : Le réarrangement d'allyl aryl éther de Claisen

Cette réaction est maintenant étudiée depuis plus d'un siècle. Les études ont permis de définir ce réarrangement comme étant sigmatropique. Un réarrangement sigmatropique est une réaction péricyclique par laquelle il y a un bris et une formation d'une liaison σ et deux liaisons π en passant par un état de transition pseudo-cyclique⁷. L'exemple le plus simple de ce réarrangement est celui de l'allyl vinyl éther en aldéhyde γ,δ -insaturé.

Bien que la plupart des réarrangements sigmatropiques soient des réactions réversibles⁷, ce n'est pas le cas lors du réarrangement de Claisen puisque la formation d'un carbonyle est très favorable énergétiquement. Il s'agit ici de la force motrice de cette réaction (voir Schéma 1.2).

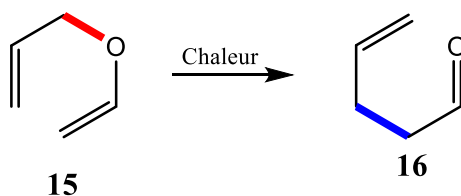


Schéma 1.2 : Le réarrangement de l'allyl vinyl éther

Dans le schéma 1.2, on aperçoit la liaison σ en rouge qui se brise et celle en bleu qui se forme. La réaction est concertée; elle se passe donc en une seule étape. Cette particularité mène à des débats sur la vraie voie mécanistique de la réaction puisque celle-ci ne produit pas d'intermédiaire isolable. En effet, plusieurs propositions mécanistiques existent actuellement, mais celles-ci divergent en fonction des conditions réactionnelles et de la nature des substituants sur le substrat. Des études de modélisation appuient l'hypothèse des « multiples » états de transition. Ce sujet sera abordé en profondeur lors de la section 2.2 sur la chimie computationnelle. Le réarrangement est qualifié comme étant [3,3] puisque celui-ci passe par un état de transition impliquant deux fois trois atomes. Alors que l'un de ces systèmes est riche en électrons, l'autre est pauvre. Une molécule est plus ou moins réactive en fonction des niveaux d'énergie de ses orbitales. Plus les énergies des orbitales HOMO et LUMO sont semblables, plus la réaction sera rapide.

C'est en utilisant une approche centrée sur la théorie des orbitales frontières moléculaires qu'on observe comment les niveaux énergétiques des orbitales influencent le réarrangement.

Certaines hypothèses du mécanisme du réarrangement de Claisen consistent à la formation de « pseudo-charges ». Ces hypothèses de mécanisme font partie d'un ensemble d'hypothèses et ce sujet est abordé à la section 2.2. Cependant, pour l'exemple du schéma 1.3, nous allons assumer que le réarrangement de Claisen utilise ce mécanisme. Le « bris » de la liaison C₄ – O peut entraîner, à l'état de transition **17**, la formation de pseudo-charges pour former **17.1** et **17.2**. Puisque l'oxygène est plus électronégatif qu'un carbone, celui-ci obtient une charge pseudo-négative à l'état de transition alors que le carbone C₄ développe une charge pseudo-positive (molécule **17.1**). Les charges sont stabilisées par résonance.

Les pseudo-charges formées vont influencer les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires HOMO et LUMO. En effet, les systèmes riches en électrons ont des HOMO et LUMO plus énergétiquement élevée alors que les systèmes pauvres en électrons ont des HOMO et des LUMO plus énergétiquement faibles⁸. Puisque « *l'interaction (le recouvrement) est toujours meilleure entre deux orbitales qui ont des énergies semblables* »⁹, et que la vitesse de réaction entre les orbitales est influencée par l'interaction de celles-ci, la HOMO du système vinylique de **17.3** réagit avec la LUMO du système allylique puisque ces deux orbitales moléculaires ont des énergies semblables. Le réarrangement est suprafacial. En d'autres mots, le groupement faisant la migration reste sur la même face du système conjugué.

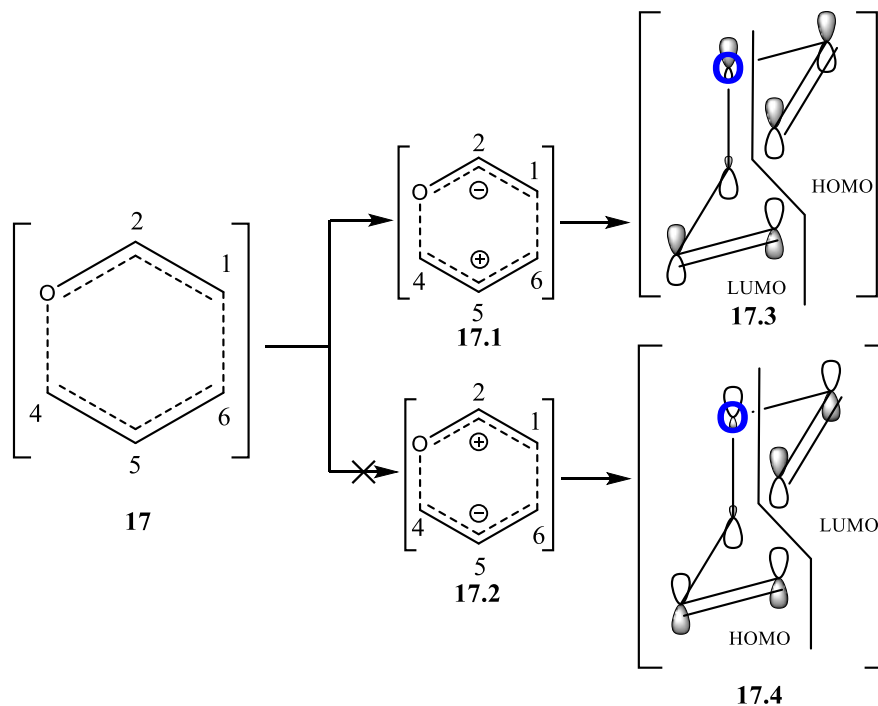


Schéma 1.3 : Orbitales HOMO et LUMO à l'état de transition

Ce recouvrement d'orbitales vient appuyer la conformation pseudo-cyclique de l'état de transition. La rigidité de cet état de transition permet également d'assister à des sélectivités de type *syn/anti* lors du réarrangement de molécules plus complexes. Cette diastéréosélectivité est démontrée dans le schéma 1.4.

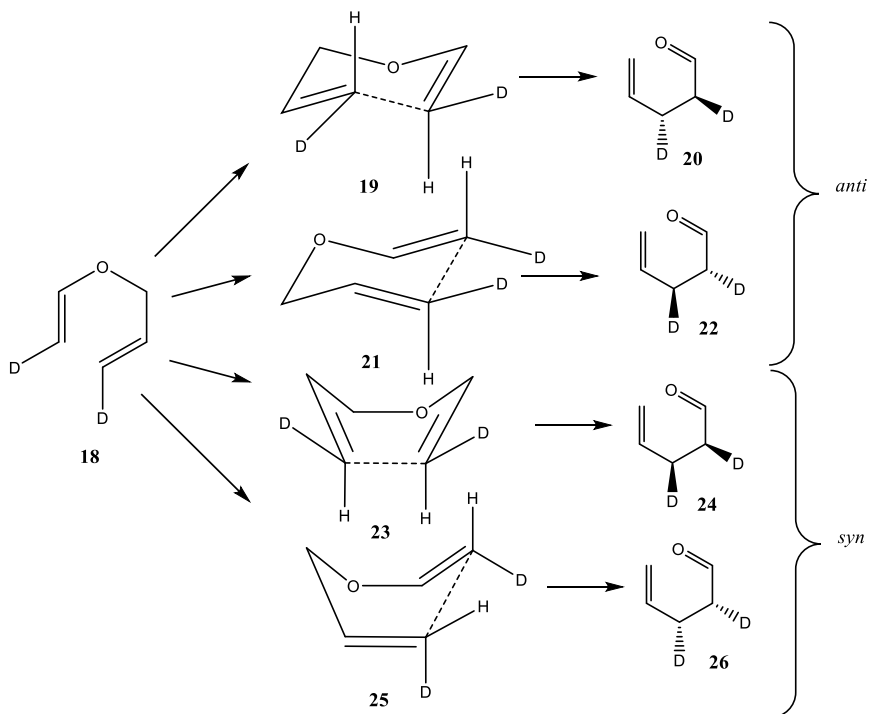


Schéma 1.4 : Quatre états de transition théorique possibles du réarrangement de Claisen

On aperçoit ici que la molécule **18** peut passer par quatre états de transition différents. Les deux premiers (**19** et **21**) étant l'état de transition pseudo-chaire et les deux derniers (**23** et **25**) étant l'état de transition pseudo-bateau. Puisque la conformation chaise est plus thermodynamiquement stable que la conformation bateau d'environ 6 kcal/mol¹⁰, les diastéréoisomères *anti*, qui passent par la conformation pseudo-chaire, seront favorisés. Il est cependant possible de favoriser la synthèse d'un de ces isomères en modifiant légèrement la molécule par la transformation en centre chiral du carbone prochiral de l'allyl vinyl éther (voir Schéma 1.5).

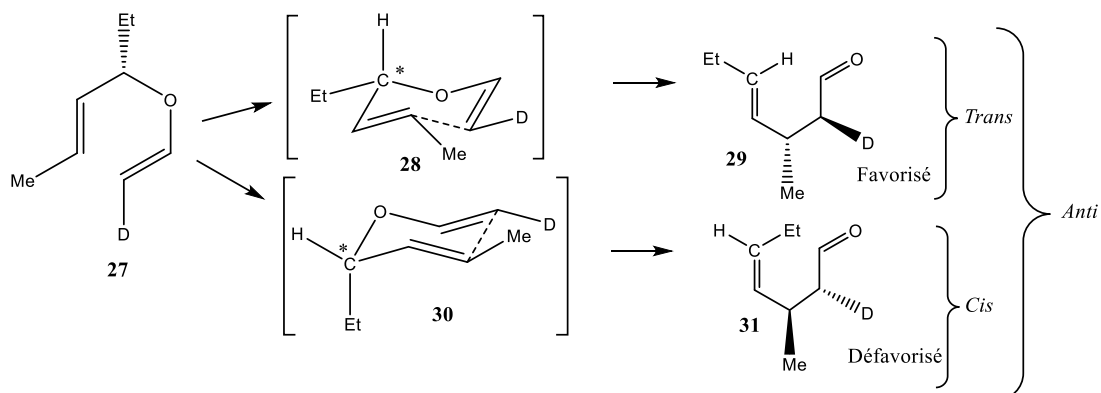


Schéma 1.5 : Réarrangement de Claisen théorique avec un carbone chiral

Lorsque ce carbone devient chiral, un des deux états pseudo-chaise devient favorisé. Le groupement éthyle ici préfère se placer en position pseudo-équatoriale plutôt qu'en position pseudo-axiale. Cette différence peut mener à d'excellentes sélectivités¹¹. La réaction peut donc être diastéréosélective via l'état de transition pseudo-chaise, mais également énantiosélective puisque si la molécule a un centre chiral, celui-ci va mener à la synthèse d'un seul des deux énantiomères possibles. Le contrôle *syn/anti* est cependant plus facile d'accès et mène également à d'excellentes sélectivités avec des ratios jusqu'à 95 : 5 en faveur du produit *anti*¹² lorsque le substrat initial a deux oléfines *trans*. Il est possible de contrôler la sélectivité *syn/anti* avec l'orientation des doubles liaisons initiales comme démontré dans le schéma 1.6.

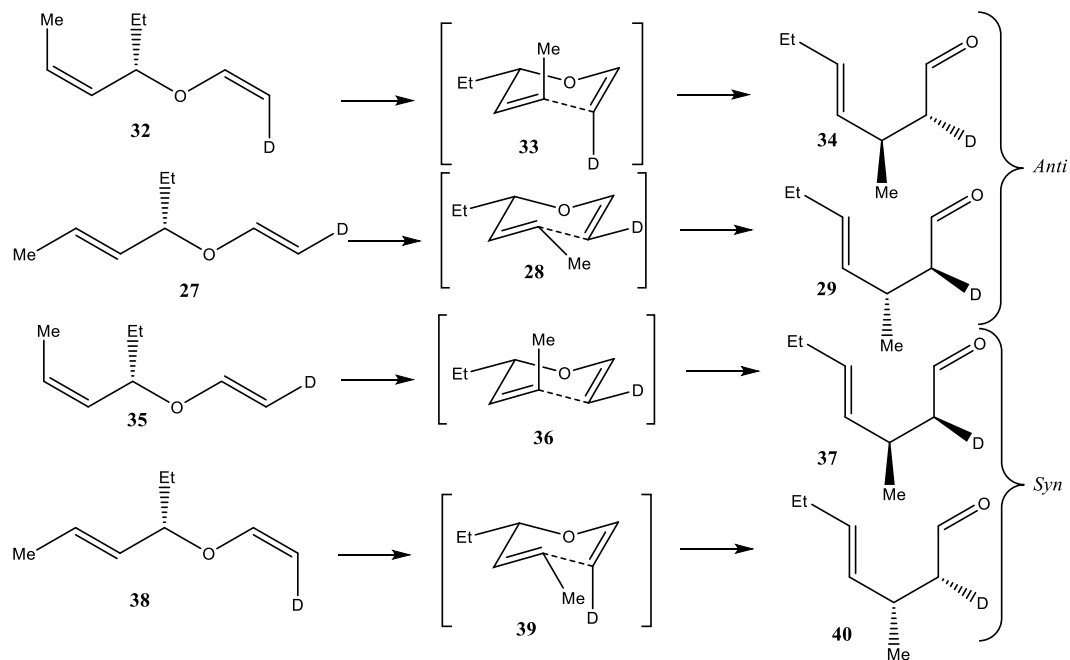


Schéma 1.6 : Réarrangements théoriques menant aux produits *syn/anti* de façon majoritaire

En prenant le bon substrat de départ, il est possible de favoriser le produit *syn* ou *anti* désiré. Le contrôle sur les centres chiraux formés a mené à l'utilisation du réarrangement de Claisen dans plusieurs synthèses totales¹³⁻¹⁶. Le groupement chiral initial guide la formation des deux nouveaux afin d'obtenir une méthode énantiosélective. Il y a transfert de chiralité.

Le réarrangement de Claisen peut également être catalysé par de la lumière¹⁷. Afin de différencier celui-ci du Claisen classique, il porte le nom de « photo-Claisen ».

1.2 Les paramètres de réarrangement

Lors de synthèse énantiosélective ou diastéréosélective, l'ajustement de la quantité d'énergie fournie à la réaction est important. Donner trop peu d'énergie à la réaction cause un faible rendement, alors que donner trop d'énergie cause de faibles excès énantiomériques ou diastéréomériques. Alors qu'il a été prouvé qu'il est possible de faire le réarrangement simplement en chauffant la molécule dans un four à micro-ondes^{3, 12}, le chauffage conventionnel dans un solvant est majoritairement utilisé. Les réarrangements de Claisen ne nécessitent habituellement pas l'utilisation d'additif. Le solvant peut donc être principalement choisi en fonction de sa compatibilité avec la molécule à l'étude. Puisque la chaleur est nécessaire lors de cette réaction, un solvant volatil ne permet pas d'atteindre les températures nécessaires pour effectuer le réarrangement. Un deuxième aspect à considérer est la polarité du solvant. En effet, plusieurs études démontrent que la vitesse de réaction a une corrélation positive avec la polarité du solvant¹⁸ : plus le solvant est polaire, plus la réaction est rapide. Cette corrélation appuie l'hypothèse d'un état de transition comportant des pseudo-charges (section 2.2). Puisque les solvants polaires aprotiques fonctionnent aussi bien que les solvants polaires protiques, l'interaction accélérant le réarrangement n'est pas liée aux ponts hydrogènes¹⁹. Les solvants polaires, étant meilleurs pour solvater des charges, permettent d'obtenir un état de transition plus stable, favorisant ainsi la réaction.

Le solvant n'est pas le seul aspect à considérer dans le but d'augmenter la vitesse de réaction. En effet, certains groupements sont connus pour influencer la vitesse de réaction de la molécule en fonction de leur position sur la molécule. Plusieurs études systématiques ont été faites avec l'objectif de caractériser l'influence d'un groupement sur la vitesse de réaction. C'est ainsi qu'un groupe de recherche s'est lancé sur la synthèse de 5 isomères dérivés de l'allyl vinyl éther afin de comparer l'effet d'un substituant sur la vitesse de réaction²⁰ (voir Figure 1.1).

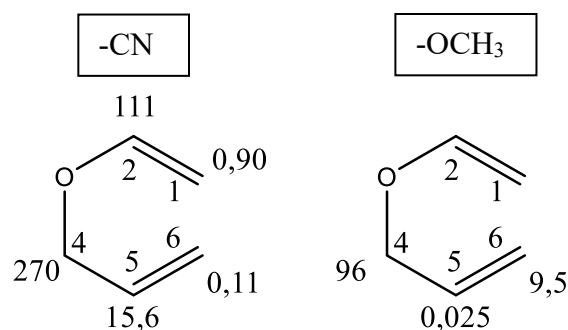


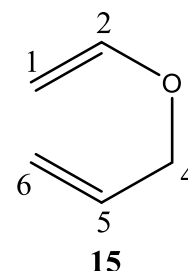
Figure 1.1 : Ratio des vitesses de réarrangement de l'allyl vinyl éther substitué par rapport à la molécule non substituée²¹

Dans la figure 1.1 est représentée la vitesse de réaction de la molécule portant le groupement électroattracteur nitrile par rapport à l'allyl vinyl éther sans substituant en fonction de la position du groupement nitrile. Poser le groupement nitrile en position 4 rend donc la réaction 270 x plus rapide que pour la molécule sans le substituant. Le groupement cyanure a été choisi puisqu'il est faible accepteur d'électrons π . Cependant, tous les groupements n'ont pas le même effet lorsqu'ils sont à la même position. En effet, alors que le groupement nitrile accélère la réaction en position 5 et la ralentie en position 6, l'inverse est observé pour le groupement électrodonneur méthoxy. La vitesse de réaction de l'allyl vinyl éther ayant un groupement méthoxy en position 5 est 40 x plus lente (0,025 x plus rapide) que la molécule ne portant pas le groupement.

Finalement, en utilisant une approche basée sur la méthode d'orbitales moléculaires de Hückel (HMO), Burrow et Carpenter²² proposent un modèle faisant la prédiction de l'effet d'un substituant sur la vitesse de réaction en fonction de sa position sur molécule et de sa nature vis-à-vis les électrons π (voir tableau 1.1).

Tableau 1.1 : Prédiction de l'effet d'un substituant sur la barrière énergétique du réarrangement en fonction de la position du substituant sur la molécule selon Burrow et Carpenter ²²

Position du substituant	Effet de la nature du substituant sur la barrière énergétique du réarrangement	
	Donneur d'électron π	Receveur d'électron π
1	-	+
2	-	-
4	-	-
5	+	\pm^*
6	+	+



*Explications ci-dessous

Ce tableau permet d'observer rapidement si un groupement π -donneur ou π -accepteur baisse ou augmente l'énergie d'activation du réarrangement. Un signe « - » abaisse la barrière énergétique et augmente donc la vitesse de réaction. En position 5 pour un groupement accepteur, les auteurs rapportent que les calculs HMO ne convergent pas vers une seule réponse; ils rapportent donc le signe \pm . Alors que le tableau 1.1 permet de prédire rapidement l'effet sur la vitesse de réaction, cette théorie n'est pas à l'abri de facteurs externes. Plusieurs variations ne sont pas supportées par ce tableau telles que l'effet sur une molécule poly-substituée²³. L'article de Barluenga²³ rapporte également que lorsqu'un comportement « stabilisateur de radical » peut être adopté par le groupement ajouté, la théorie de Burrow et Carpenter ne semble pas être en accord avec les résultats expérimentaux suggérant ainsi un changement au niveau mécanistique du réarrangement. En comparant la position C₅ de la figure 1.1 avec le tableau, on observe que le groupement méthoxy accélère la réaction plutôt que la ralentir. Curran²⁴ propose qu'une stabilisation à l'état de transition entre l'orbital sigma

anti-liante et π vinylique, semblable à un effet anomère, vient accélérer le réarrangement. Cette observation est en contradiction avec l'hypothèse de Burrow et Carpenter. Bien que le modèle ne soit pas applicable dans tous les cas, la simplicité de celui-ci lui permet d'être utilisé facilement. Les études voulant observer le caractère d'un substituant sont maintenant réalisées à l'ordinateur afin d'aller chercher plus de données ainsi que plus de liberté pour le choix des groupements.

Comme mentionné précédemment, bien que les réarrangements de Claisen n'utilisent habituellement pas d'additif, il est possible de catalyser la réaction à l'aide d'acides de Lewis durs et mous. Les acides de Lewis durs sont des atomes de faibles masses ayant une affinité pour l'oxygène alors que les acides de Lewis mous sont des atomes ayant de grosses masses avec une affinité pour les systèmes insaturés de l'allyl vinyl éther. Des rendements allant jusqu'à 89 % peuvent être atteints avec une température aussi basse que 10 °C lorsqu'un acide de Lewis dur est utilisé²⁵. L'ajout de fonctions sensibles à haute température est donc possible lors de l'utilisation d'un catalyseur puisque celles-ci ne se dégraderont pas lors du réarrangement (voir Schéma 1.7).

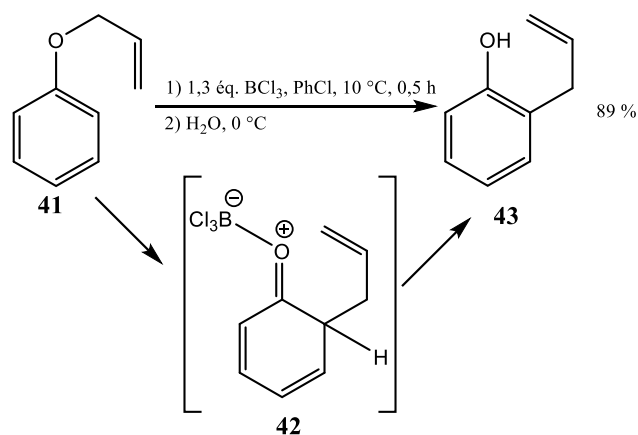


Schéma 1.7 : Réarrangement de Claisen catalysé avec un acide de Lewis dur

L'allyl phényl éther **41** forme l'intermédiaire **42** sous l'effet de la chaleur avec un acide de Lewis dur (ici, le BCl_3) pour catalyser la réaction. L'oxygène met ses électrons libres dans la case quantique vide du bore, créant une charge positive partielle sur l'allyl phényl éther et il y a réarrangement. L'aldéhyde formé est tautomérisé afin de reformer le cycle aromatique. Finalement, l'eau vient aider la tautomérisation de la molécule réarrangée pour former la molécule **43**. Puisque, lors du réarrangement, la liaison $\text{C}_4 - \text{O}$ est brisée et qu'il s'agit d'une forte demande énergétique lors du réarrangement, l'affaiblissement de cette liaison pourrait catalyser la réaction. L'acide de Lewis dur accepte une paire d'électrons libres de l'oxygène. La charge créée sur celui-ci affaiblit les liaisons de l'oxygène venant ainsi catalyser de façon efficace la réaction. Également, en ajoutant un troisième groupement sur l'oxygène, celui-ci devient beaucoup plus encombré. La forte population d'atomes autour de l'oxygène cause une augmentation de la longueur de liaison ce qui affaiblit celle-ci²⁶. C'est l'addition de ces deux phénomènes qui permet de faire le réarrangement à de si basses températures.

Il est également possible de favoriser la synthèse d'un énantiomère avec un acide de Lewis dur. L'état de transition pseudo-chaise favorise, comme mentionné précédemment, les groupements en pseudo-équatorial plutôt qu'en pseudo-axial. Des chercheurs ont pu, à l'aide d'un gros acide de Lewis dur, favoriser la position pseudo-axial pour le groupement du carbone chiral²⁷ (voir Schéma 1.8).

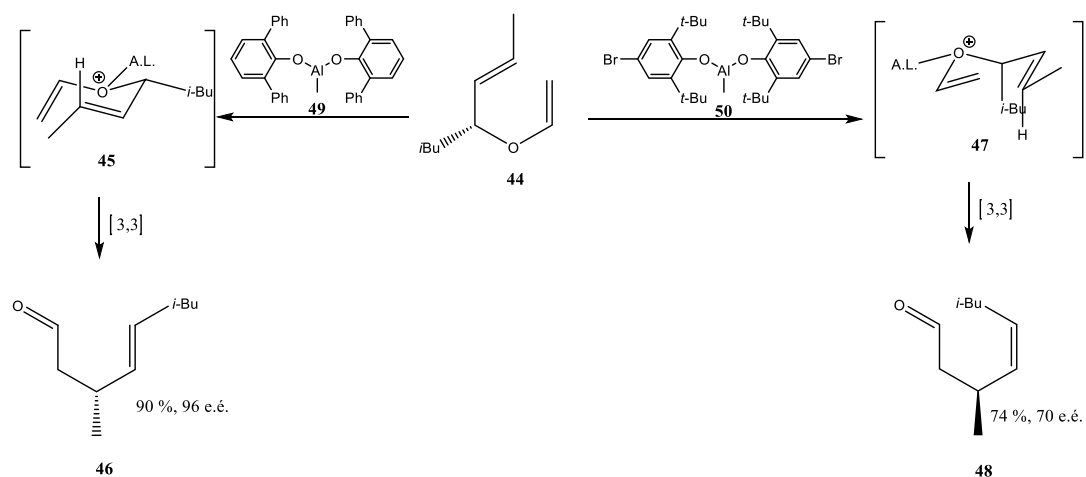


Schéma 1.8 : Réarrangement de Claisen favorisant la position pseudo-axiale par Nonoshita²⁷

En débutant avec la molécule chirale **44**, les auteurs rapportent une sélection vers l'énantiomère **46** lorsque la réaction est catalysée par l'acide de Lewis **49**. La pseudo-chaise obtenue à l'état de transition est celle attendue avec le groupement *iso*-butyle en position pseudo-équatoriale. L'énantiomère **48** est cependant obtenu lorsque la molécule chirale **44** est traitée avec l'acide de Lewis **50**. On observe alors que le groupement *iso*-butyle adopte la position pseudo-axiale. Les groupements *tert*-butyles de l'acide de Lewis, étant plus encombrant dans l'espace que les groupements phényles, « poussent » le groupement *iso*-butyle de l'allyl vinyl éther en position pseudo-axiale. Peu de méthodes de synthèse asymétrique existent. Dans l'exemple ci-dessus, la chiralité de la molécule initiale guide la réaction. Une autre méthode de synthèse asymétrique utilise un catalyseur chiral. Il est possible de rendre une méthode énantiosélective en utilisant, pour le réarrangement de Claisen, un acide de Lewis chiral dur. Une molécule n'ayant aucune chiralité initiale peut alors former, après le réarrangement, deux centres chiraux contrôlés²⁸. Au schéma 1.9 est illustré un exemple d'induction asymétrique à partir d'un acide de Lewis.

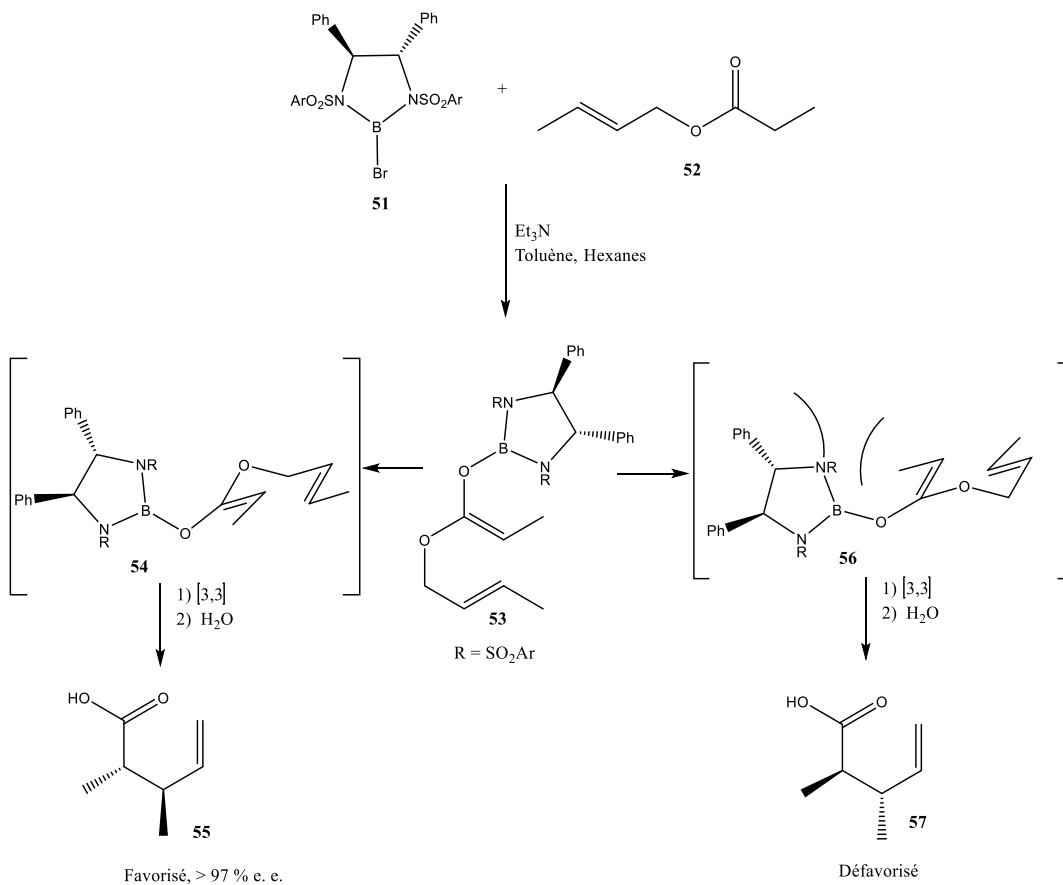


Schéma 1.9 : Réarrangement de Claisen énantiosélectif à partir d'un acide de Lewis chiral²⁸

Le mélange de **51** et **52** permet, en conditions légèrement basiques, d'obtenir la molécule **53**. L'énolate formé en conditions basiques peut réagir avec le catalyseur de bore chiral formant le substrat **53** qui peut faire un réarrangement. Au cours du réarrangement, deux pseudo-chaises peuvent être formées. Le groupement phényle pointant vers l'arrière du catalyseur vient faire un encombrement stérique avec le méthyle sur la molécule **56**. Puisque cet encombrement n'est pas observé sur la pseudo-chaise **54**, sa formation est ainsi favorisée et des excès énantiomériques supérieurs à 97 % sont observés à la suite de l'hydrolyse pour former **55**. Les catalyseurs acides de

Lewis mous vont, pour leur part, se coordonner aux insaturations des systèmes π afin de les rapprocher et les déstabiliser dans le but de permettre d'atteindre l'état de transition plus rapidement et plus facilement. Bien que beaucoup de métaux sont disponibles pour faire ce type de catalyse, le palladium est l'un des meilleurs choix. Or d'autres, comme le titane, le zinc et l'argent, peuvent causer la décomposition des produits, donnant ainsi de faibles rendements¹⁸.

Les acides de Lewis durs ont plus d'affinité pour le carbonyle formé que pour l'éther initial, il est donc nécessaire d'en utiliser au moins un équivalent pour faire la réaction. Puisque les acides de Lewis mous ont plus d'affinité pour le substrat contenant deux alcènes que pour le produit qui n'en dispose que d'un seul, il est possible de les utiliser en quantité catalytique.

1.3 Les dérivés du réarrangement de Claisen

L'intérêt grandissant vers les réarrangements de Claisen a amené les chercheurs à développer des méthodes d'utilisation diverses. Alors que le réarrangement de Claisen permet d'obtenir un aldéhyde, il est rapidement devenu intéressant de pouvoir élargir l'horizon des fonctions chimiques atteignables. Puisque le réarrangement de l'allyl vinyl éther donne l'aldéhyde γ,δ -insaturé, une modification du substrat est nécessaire afin de pouvoir former, par exemple, un acide carboxylique γ,δ -insaturé. Pour ce faire, plusieurs se sont tournés vers la synthèse d'une espèce réactionnelle intermédiaire pouvant faire le réarrangement. Un exemple populaire est le réarrangement de Ireland-Claisen²⁹ (voir Schéma 1.10).

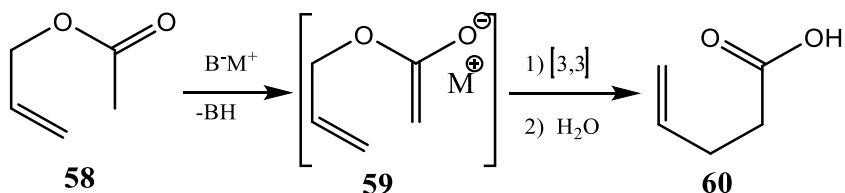


Schéma 1.10 : Exemple d'un réarrangement Ireland-Claisen

Lors d'un réarrangement Ireland-Claisen, un acétate d'allyle **58** est mis en solution avec une base forte afin de former l'énolate **59** avec le contre-ion de la base. L'intermédiaire peut être « trappé » afin de le rendre plus stable à l'aide d'un chlorure de silicium, mais ce n'est pas toujours utilisé. Après le réarrangement, le produit hydrolysé obtenu est l'acide carboxylique γ,δ -insaturé **60**. Semblable au réarrangement Ireland-Claisen, le réarrangement de Carroll utilise une base pour déprotoner un composé 1,3-dicarbonylé pour obtenir une espèce intermédiaire pouvant faire le réarrangement³⁰. Il est important de noter que, pour le réarrangement de Carroll, remplacer l'ajout de base par l'ajout de palladium change le mécanisme de réaction. Une fois le palladium ajouté, il y a coordination de la chaîne allylique avec le palladium et un bris de liaison entre la chaîne allylique et l'oxygène. Le départ du CO_2 permet ensuite à l'énolate de faire une attaque sur la chaîne allylique. Bien que le produit obtenu soit tout de même un carbonyle γ,δ insaturé, le mécanisme n'est pas un réarrangement sigmatropique [3,3] suprafacial concerté (voir Schéma 1.11).

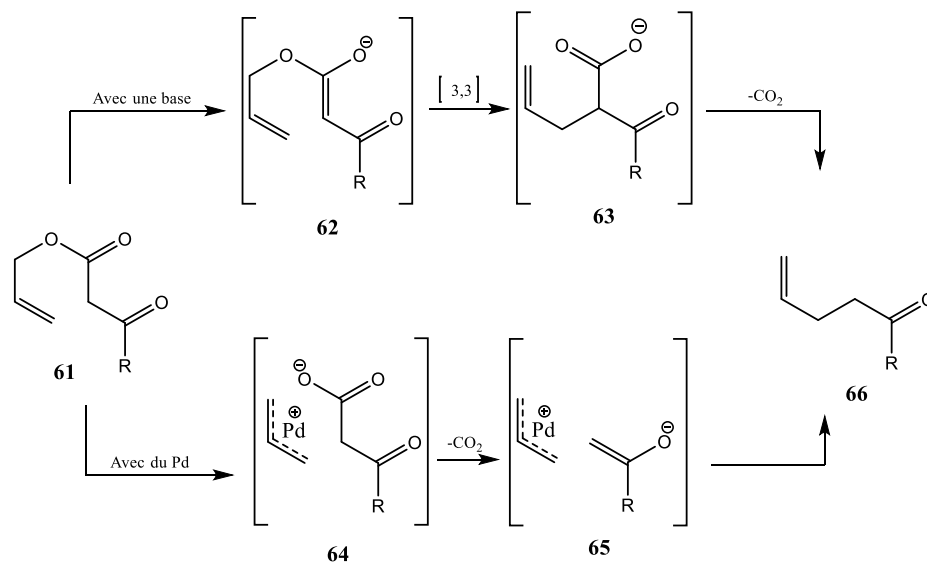


Schéma 1.11 : Réarrangement de Carroll avec ou sans ajout de palladium

Deux autres exemples de dérivé du réarrangement de Claisen sont les réarrangements Eschenmoser-Claisen³¹ et Johnson-Claisen³² (voir Schéma 1.12).

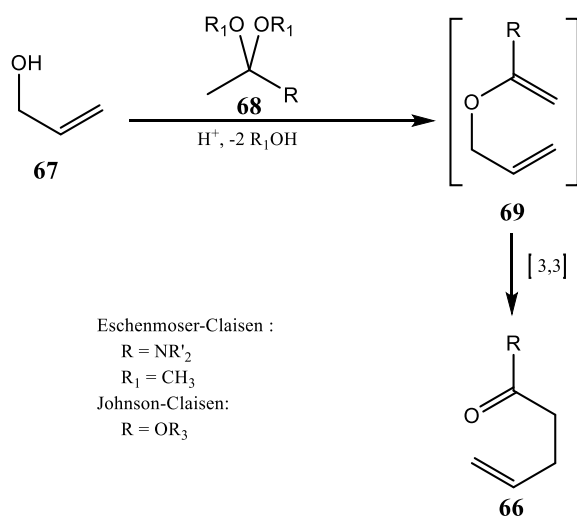


Schéma 1.12 : Réarrangement Eschenmoser-Claisen et réarrangement Johnson-Claisen

Lors de ce réarrangement, un alcool allylique **67** est mis en présence d'un acide protique et d'une orthoamine pour le réarrangement d'Eschenmoser-Claisen ou en présence d'un orthoéther pour le réarrangement Johnson-Claisen. L'espèce intermédiaire **69** formée fait le réarrangement et forme respectivement un amide ou un ester **66**. Un réarrangement permettant de faire des lactones insaturées est le réarrangement Belluš-Claisen³³ (voir Schéma 1.13).

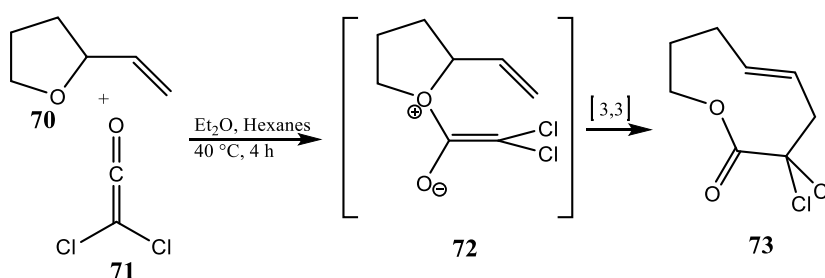


Schéma 1.13 : Réarrangement de Belluš-Claisen

Ce réarrangement, principalement utilisé pour agrandir une structure cyclique, est observé lorsqu'un éther allylique **70** est mis en présence d'un chloro-cétène **71**. Le zwitterion **72** résultant comporte une chaîne allyl vinyl éther pouvant faire le réarrangement. De façon analogue aux acides de Lewis durs, les charges développées lors du réarrangement permettent d'accélérer la vitesse de réaction. À la suite du réarrangement, le produit est tautomérisé afin d'obtenir l'ester **73**. Si l'éther initial **70** est une molécule cyclique, alors le réarrangement permet d'obtenir une lactone chlorée comme observée dans le schéma 1.13. Les chlores restants, peuvent être utilisés comme poignée chimique afin de poursuivre la synthèse. En changeant la fonction allyle pour une fonction propargyle, le réarrangement de Saucy-Marbet³⁴ peut être observé (voir Schéma 1.14).

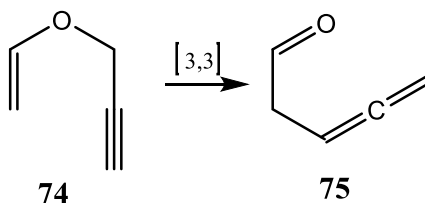


Schéma 1.14 : Réarrangement de Saucy-Marbet

En débutant avec un propargyl vinyl éther **74**, il est possible de faire le réarrangement pour former l'allène **75** correspondant. L'attention grandissante vers les réarrangements de Claisen a également poussé un intérêt vers les homologues carbonés, souffrés et azotés de celui-ci.

Découvert en 1940, le réarrangement de Cope est le réarrangement d'un 1,5-hexadiène ($X=CH_2$) en un isomère 1,5-hexadiène (voir Schéma 1.15). Alors que les réarrangements de Claisen utilisent des chauffages entre 150 °C et 200 °C¹⁸, le réarrangement de Cope se produit à des températures entre 150 °C et 250 °C^{7, 35}. En comparant avec le réarrangement de Claisen, aucune liaison forte n'est formée. Les meilleurs rendements du réarrangement de Cope sont obtenus lorsqu'il y a libération de tension de cycle ou formation d'une molécule thermodynamiquement plus stable permettant de déplacer l'équilibre de réaction vers la formation des produits. En remplaçant l'oxygène par un soufre ($X=S$), il est possible de faire le réarrangement thio-Claisen à des températures entre 207 °C et 240 °C³⁶. Initialement développés pour des substrats aromatiques, les réarrangements thio-Claisen peuvent maintenant être utilisés pour les réarrangements aliphatiques. Finalement, en remplaçant l'oxygène par un azote ($X=NH$), il est possible de faire des réarrangements aza-Claisen. Le premier réarrangement de ce genre a été effectué sur une molécule aromatique à une température de 260 °C^{37, 38}.

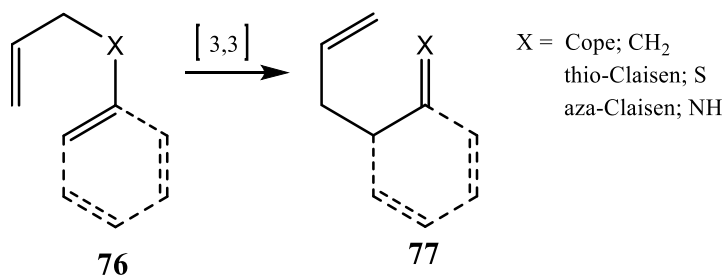
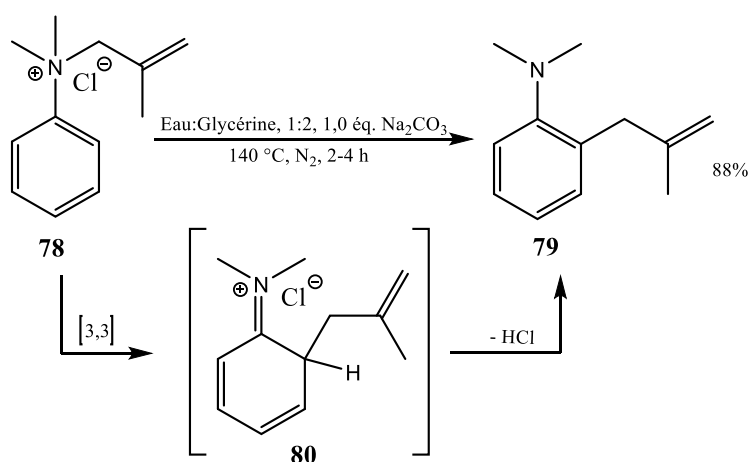


Schéma 1.15 : Réarrangements hétéro-Claisen

De fortes températures de chauffage sont généralement requises³⁷ pour le réarrangement aza-Claisen et celles-ci causent de la dégradation sous forme de perte du groupement allylique ou de décomposition de la molécule. Pareillement au réarrangement de Claisen classique, le réarrangement aza-Claisen peut être catalysé par des acides de Lewis et des acides de Brønsted³⁹. Puisque la charge sur l'azote peut être obtenue par la formation d'un sel d'amine stable et isolable, plusieurs chercheurs se sont alors concentrés sur la formation d'un sel allylique avec le précurseur de *N,N*-dialkyl-aryl-amine afin de faire un réarrangement à 140 °C⁴⁰ (voir un exemple au Schéma 1.16).

Schéma 1.16 : Réarrangement aza-Claisen utilisé par Katayama⁴⁰

L'abaissement de la température de plus de 100 °C tout en gardant de bons rendements est non négligeable. Bien qu'une base soit utilisée conservant le HCl formé lors de la réaction, la réaction n'utilise pas de catalyseur puisque l'effet exploité, l'activation par une charge sur l'azote, est partie intégrante de la molécule. Le seul déchet étant l'acide halogéné, on peut qualifier la réaction de respectueuse de l'environnement. Peu d'exemples aliphatiques démontrent le même succès. En effet, afin de pouvoir réaliser une réaction à de plus basses températures sans catalyseur, une libération de tension de cycle doit être utilisée afin de pouvoir effectuer la réaction⁴¹. Dans le schéma 1.17 ci-dessous, on observe un réarrangement aza-Claisen d'un divinyl aziridine où le cycle aromatique n'est pas impliqué.

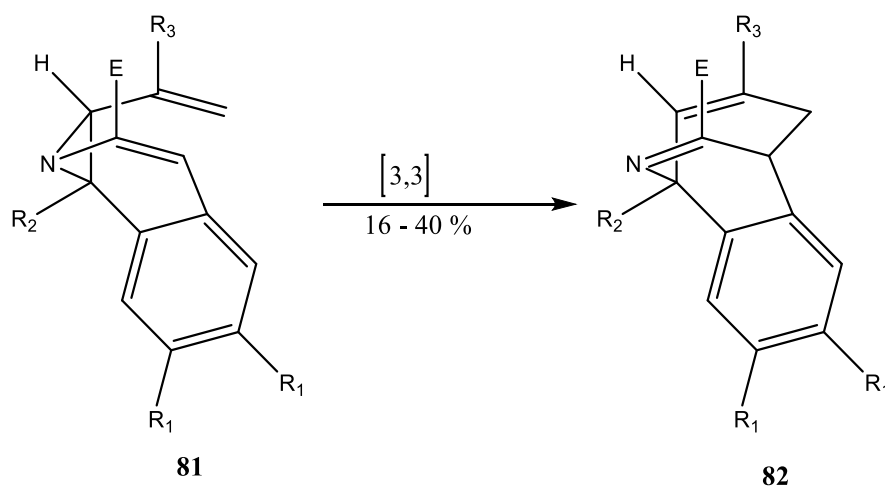


Schéma 1.17 : Réarrangement aza-Claisen utilisé par Vogel⁴¹

La molécule **81** passe par un état de transition pseudo-bateau très rapidement pour former **82**. Les auteurs ne rapportent pas la température exacte de la réaction. Bien que ce type de conformation permette de baisser l'énergie requise pour faire le réarrangement, l'application de ce principe reste limitée à une très faible quantité de substrats puisqu'il peut être difficile et inefficace de produire un motif rigide pouvant faire le réarrangement et libérer une tension de cycle. L'utilisation d'un azote

quaternaire est donc un moyen plus général d'accélérer le réarrangement aza-Claisen. Plusieurs études se sont donc concentrées sur le développement de méthodes utilisant un azote quaternaire afin de réaliser le réarrangement avec une charge positive sur l'azote. Il est démontré, au schéma 1.16, qu'il est possible de faire un réarrangement aza-Claisen par la formation d'un sel d'arylamine. Cependant, le cycle aromatique n'est pas nécessaire pour faire le sel ou le réarrangement. En effet, il est possible d'utiliser des bromures d'allyle et des vinylamines aliphatiques⁴² pour former des sels et permettre, comme démontré au schéma 1.18, de faire le réarrangement à de faibles températures.

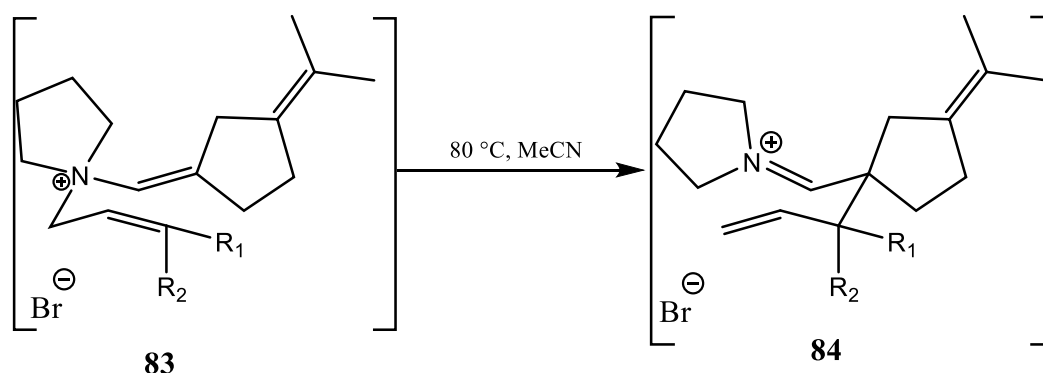


Schéma 1.18 : Réarrangement aza-Claisen publié dans un article de McCurry⁴²

Le réarrangement s'effectue, ici, à basse température, sans catalyseur et sans libération de tension de cycle. En débutant avec le sel allylique **83**, il est possible de réaliser le réarrangement à 80 °C dans l'acétonitrile et d'obtenir des rendements du composé **84** pouvant atteindre 75 %. Puisqu'aucun bris d'aromaticité n'est nécessaire pour catalyser le réarrangement, il est possible d'abaisser fortement la température de la réaction. Bien que l'utilisation du bromure allylique ne soit pas limitée aux usages aliphatiques, l'utilisation de celui-ci, sur un motif sans cycle aromatique, permet d'agrandir les horizons d'utilisation de la réaction.

Plusieurs variantes du réarrangement de Claisen ont également leur propre analogue azoté. Les réarrangements Ireland-Claisen⁴³, Eschenmoser-Claisen⁴⁴, Johnson-Claisen¹⁸ et Saucy-Marbet⁴⁵ ont tous des exemples connus de leurs homologues azotés.

Afin de pouvoir étudier le réarrangement aza-Claisen sous sa forme la plus simple, celui-ci sera premièrement étudié avec une amine tertiaire. Puisque l'énergie d'activation est plus élevée que pour un réarrangement de Claisen classique³⁷, l'étude des différents substrats possédant un motif *N*-allyl-*N*-vinylamine sera premièrement réalisée par modélisation moléculaire. Au mieux de nos connaissances, aucune étude systématique n'a été réalisée à par modélisation sur un large éventail de substrats. Puisque peu d'informations sont actuellement disponibles à savoir quel substrat est le plus susceptible de faire le réarrangement, une recherche de substrat doit premièrement être réalisée à l'aide de la modélisation moléculaire. S'il est toutefois impossible de réussir à effectuer le réarrangement avec les amines tertiaires modélisées, les amines quaternaires seront modélisées et synthétisées.

CHAPITRE II

MODÉLISATION MOLÉCULAIRE DU AZA-CLAISEN

2.1 Introduction et historique

La chimie computationnelle est l'application de la chimie théorique de systèmes mathématiques à des systèmes informatiques afin de modéliser la chimie. La modélisation de la chimie à l'échelle moléculaire ou la modélisation moléculaire permet de résoudre l'équation de Schrödinger avec une marge d'erreur calculable. Malheureusement, à l'exception de l'hydrogène atomique, il n'y a pas de résolution exacte de l'équation. L'approximation de Born-Oppenheimer⁴⁶ propose une séparation des mouvements nucléaires et électroniques qui permet de calculer une énergie supérieure ou égale à l'énergie exacte. La résolution de l'équation de Schrödinger avec l'approximation de Born-Oppenheimer permet de calculer des propriétés de molécules chimiques complexes, cependant le temps de calcul nécessaire pour faire la résolution peut être très élevé et les résultats obtenus sont biaisés par leur méthode de calcul.

Des méthodes de calculs permettent de raccourcir le temps nécessaire pour obtenir un résultat. Les méthodes les plus courantes sont les méthodes *Ab Initio*, semi-empiriques, la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) et la mécanique moléculaire. Chacune de ces méthodes exploite des principes quantiques différents.

Les méthodes *Ab Initio* de type Hartree-Fock (HF) font, entre autres, une approximation des répulsions électroniques qui permettent de résoudre l'équation de Schrödinger. Les méthodes semi-empiriques utilisent certaines approximations expérimentales pour retirer des paramètres des calculs. Ces méthodes ne prennent pas en compte les électrons de cœur ainsi que certains termes d'interaction tels que les intégrales à deux électrons dans l'Hamiltonien. La théorie fonctionnelle de densité (DFT) définit la densité électronique comme une combinaison linéaire de fonctions mathématiques. Les calculs de DFT utilisent ensuite une fonctionnelle pour calculer l'énergie à partir de la densité électronique des orbitales. Ces fonctionnelles peuvent être utilisées autant avec des paramètres quantiques qu'avec des valeurs expérimentales. Finalement, la mécanique moléculaire ignore complètement la mécanique quantique en enlevant les termes de fonction d'onde et de densité électronique. Chacune des méthodes a des avantages et des désavantages par rapport aux autres méthodes. En effet, les méthodes *Ab Initio* offrent les valeurs les plus exactes, mais ont les temps de calcul les plus élevés. Les méthodes semi-empiriques sont plus rapides que les méthodes *Ab Initio*, mais sont paramétrées avec certaines valeurs expérimentales. Elles ne sont donc pas idéales pour l'étude de nouvelles molécules. Les méthodes de DFT sont également plus rapides que les méthodes *Ab Initio*, mais ne sont pas efficaces pour les interactions intermoléculaires⁴⁷. Les méthodes de mécanique moléculaire sont principalement utilisées pour les grosses molécules puisqu'il s'agit des méthodes de calculs les plus rapides, mais ces méthodes ont également besoin de paramètres expérimentaux. De nos jours, il est possible de choisir parmi des banques de méthodes et de paramètres, bien que cette réalité n'a pas toujours été présente.

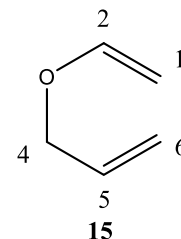
La chimie computationnelle est apparue avec le début de l'ère digitale et l'invention d'ordinateurs de plus en plus puissants. Les principes quantiques avaient été postulés depuis quelques dizaines d'années lors de la réalisation des premiers calculs de modélisation à l'ordinateur vers la fin des années 1950. Rapidement, la chimie computationnelle est venue révolutionner le monde de la chimie grâce à son

accessibilité. Plusieurs études ont ensuite été publiées en 1967, dont une thèse incluant des calculs sur les paramètres du réarrangement de Claisen⁴⁸ en utilisant une méthode semi-empirique. Malheureusement pour l'auteur, l'utilisation d'un hétéroatome dans le squelette moléculaire rendait la distribution de charges « *grossly distorted* ». L'auteur n'arrivait donc pas à un résultat fiable. En 1984, un article a été publié rapportant pour la première fois l'optimisation de l'état de transition du réarrangement de Claisen et de Cope⁴⁹. La méthode semi-empirique MNDO utilisée a permis de calculer l'énergie libre de Gibbs (ΔG^\ddagger) nécessaire pour faire le réarrangement de Claisen à 135 kJ/mol (32,3 kcal/mol). La validité des résultats obtenus fut critiquée²⁶ puisque leur méthode n'était pas optimisée pour des états de transition. Plusieurs méthodes ont ensuite été mises à l'épreuve afin d'obtenir une énergie calculée par ordinateur la plus près possible de la valeur expérimentale. En 1988, la méthode *Ab Initio* (RMP2, 6-31G*) permet de calculer une énergie d'activation de Gibbs pour le réarrangement de 103 kJ/mol (24,6 kcal/mol)⁵⁰. Quelques années plus tard, soit en 1993, une méthode de calcul semi-empirique MNDO modifiée a permis de calculer l'énergie de réarrangement à 123 kJ/mol (29,3 kcal/mol)⁵¹. Ce résultat était le plus près de la valeur expérimentale disponible lors de cette modélisation; soit 125 kJ/mol (29,8 kcal/mol). L'optimisation rapide des méthodes de calculs et de la puissance des ordinateurs a permis, entre 1984 et 1993, d'obtenir des résultats de calculs précis et de plus en plus exacts. Puisque les méthodes de DFT et *Ab Initio* ne sont pas utilisées pour l'optimisation dans un solvant¹⁹, les méthodes semi-empiriques sont toujours nécessaires de nos jours⁵². Les méthodes de DFT sont cependant privilégiées pour l'optimisation en phase gazeuse de petites molécules organiques. En effet, les méthodes de DFT B3LYP/6-31G+(d) sont utilisées pour de simples molécules organiques depuis plus de 10 ans⁵³. Ces méthodes sont autant utilisées pour les études sur le réarrangement de Claisen⁵⁴ que sur le réarrangement aza-Claisen⁵⁵.

Comme mentionné précédemment à la section 1.2, la nature des substituants sur la molécule influence l'état de transition du réarrangement. Puisque, dans le cadre de notre étude systématique, les résultats de modélisation guident les synthèses en laboratoire, il est important de bien identifier les facteurs pouvant agir sur l'énergie d'activation de Gibbs du réarrangement et de comprendre leurs effets.

2.2 Études mécanistiques précédentes

Comme mentionné à la section 2.1, les études de modélisation du réarrangement de Claisen ont réellement débuté en 1984. Bien que les études mécanistiques les plus récentes soient réalisées à l'ordinateur, les premières études du mécanisme ont débuté bien avant l'arrivée de cet outil électronique. Afin de pouvoir étudier le mécanisme sur la molécule la plus simple, la synthèse de l'allyl vinyl éther a tout d'abord été réalisée en 1938⁵⁶. La synthèse expérimentale était nécessaire pour l'étude du mécanisme. Ayant cette molécule disponible, il a ainsi été possible de comparer la vitesse de réaction de celle-ci⁵⁷ à la vitesse de réaction de molécules substituées⁵⁸. La vitesse de réaction d'un allyl vinyl éther portant un ou des groupements a ainsi été comparée à la vitesse de réaction de l'allyl vinyl éther **15** et divers postulats ont pu ensuite être formulés et vérifiés.



Une étude publiée en 1963, ayant comme intérêt la barrière entropique du réarrangement de Claisen, a calculé une entropie négative assez élevée pour la formation de l'état de transition suggérant un état de transition bien organisé. Les résultats se sont révélés compatibles avec un mécanisme intramoléculaire concerté⁵⁹. Un an plus tard, une étude a été réalisée et, pour la première fois, un transfert de chiralité a été observé prouvant que le réarrangement est une réaction suprafaciale⁶⁰. Il

fut alors confirmé que le réarrangement est sigmatropique, suprafacial et concerté, mais peu d'informations sur l'état de transition en soi étaient encore disponibles.

Lors de la première étude de modélisation du réarrangement publiée en 1984, une méthode de calcul semi-empirique MNDO modifiée a été utilisée. Les auteurs ont rapporté que certains états de transitions ont démontré un caractère biradical.

Plusieurs méthodes d'interaction de configuration (CI) existent. Un CI consiste en la promotion d'électrons dans des orbitales vides d'une molécule. L'interaction des différentes configurations électroniques permet d'améliorer l'exactitude d'une méthode. Les méthodes de CI ne sont pas efficaces pour les systèmes avec des configurations électroniques « ouvertes » (open-shell)⁶¹. Dans le cadre de leur étude, les auteurs ont fait leurs calculs avec la méthode MNDO paramétrée pour les configurations électroniques « fermées » (closed-shell) et ont observé un caractère biradical caractéristique d'une configuration électronique ouverte. L'introduction d'un CI, bien que non optimal pour les configurations électroniques ouvertes, devrait alors grandement affecter leurs calculs d'énergie. Lors du calcul avec CI, les auteurs ont calculé une énergie de 82,8 kJ/mol (19,8 kcal/mol) ce qui est 52,3 kJ/mol plus bas que leur calcul sans CI. La corrélation introduite par le CI s'additionne à la corrélation d'électrons déjà présente dans leur méthode. Il est possible de remarquer l'erreur introduite par la corrélation excessive en observant la différence des énergies calculées. Comme mentionnée précédemment, leur méthode n'était pas optimisée pour des calculs d'état de transition, mais en plus, l'interprétation de la « corrélation excessive » menant à des énergies « trop » basses n'est pas bien établie. Bien qu'il s'agit de la première étude à l'ordinateur de ce genre, peu de résultats sont actuellement fiables et leur hypothèse quant à la nature de l'étude de transition peut facilement être attaquée.

Puisque le réarrangement est exothermique, le postulat de Hammond suggère un état de transition tôt ressemblant plus aux réactifs qu'aux produits⁶². Basé sur cette hypothèse, Gajewski et al.⁶³ proposent, en 1989, qu'à l'état de transition, la liaison O – C₄ est plus rapidement brisée que la liaison C₁ – C₆ n'est formée. Afin de déterminer si la réaction forme des charges ou des radicaux, ils préparent les composés **85** à **88** (voir Figure 2.1).

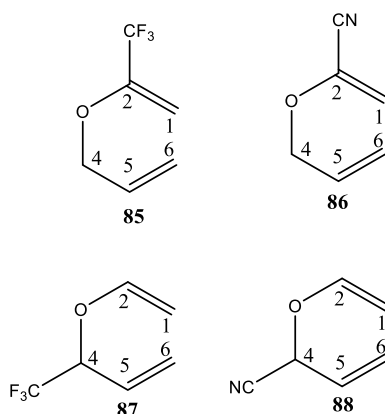


Figure 2.1 : Molécules étudiées par Gajewski⁶³

Les deux propositions de mécanisme assumant un état de transition tôt sont donc les suivantes : schéma 2.1. Puisque le bris de la liaison C₄ – O semble être la « première » étape du mécanisme (schéma 2.1), un groupement stabilisant en position C₄ permettrait d'abaisser l'énergie d'activation.

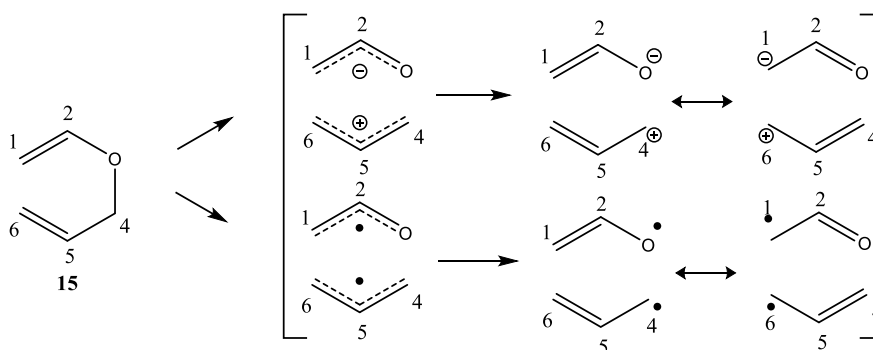
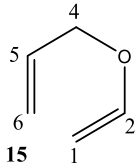
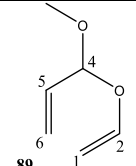
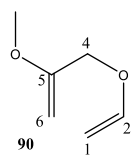
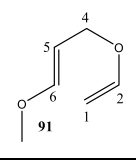


Schéma 2.1 : Propositions des mécanismes ionique et radicalaire

Comme présenté au tableau 1.1, Burrow et Carpenter ont calculé qu'un groupement électroattacteur en C₄ accélère la réaction. Gajewski propose plutôt que le groupement cyano utilisé par Burrow et Carpenter agit comme stabilisateur de radical. La synthèse des molécules **85** à **88** permet d'examiner cette hypothèse. Puisque le groupement CF₃ est électroattracteur et ne possède pas de forme de résonance pouvant stabiliser un radical en C₄, les molécules **85** et **87** renseignent sur l'état de transition de type ionique. Le groupement cyano est électroattracteur, mais possède une forme de résonance pouvant stabiliser un radical en C₄. Il renseigne donc sur un état de transition de type radicalaire. Puisque les deux séries de molécules possèdent un groupement électroattracteur, mais que seules les molécules **86** et **88** peuvent également stabiliser les radicaux, l'augmentation de la vitesse de réaction pour les molécules **86** et **88** confirmerait qu'il s'agit d'un état de transition radicalaire. Au cours de leur étude, les auteurs ont déterminé que la molécule **85** a une vitesse de réarrangement 73 x plus rapide que l'allyl vinyl éther **15**. Pourtant, avoir le groupement CF₃ sur le C₄ n'affecte presque pas la vitesse de réaction. Ils ont observé que la réaction est accélérée lorsque le groupement CF₃ est sur C₂ et ont conclu qu'il s'agit d'une déstabilisation du substrat initial. Lorsque le groupement CN est présent sur C₄ (**88**), l'énergie d'activation est 15 kJ/mol (3,5 kcal/mol) plus basse que pour le réarrangement de **15**. Le réarrangement de **87** a une énergie d'activation seulement 2,1 kJ/mol (0,5 kcal/mol) inférieure au réarrangement de **15**. L'abaissement de l'énergie d'activation du réarrangement, lorsqu'un groupement stabilisateur de radicaux est en position C₄, suggère fortement un mécanisme radicalaire. Cette hypothèse est supportée par l'absence de cet effet lors de la présence du groupement CF₃.

Une étude publiée en 1987 arrive cependant à la conclusion d'un état de transition polaire. En effet, en comparant les vitesses de réaction des molécules portant un groupement méthoxy en C₄, C₅ et C₆, Coates et al. n'ont pas observé d'état de transition biradicalaire⁶⁴ (voir tableau 2.1).

Tableau 2.1 : Vitesse de réaction relatives des molécules **89**, **90** et **91** par rapport à **15** dans divers solvants.

Entrée	Molécule	Vitesse de réaction relative dans le benzène d_6 à 80 °C	Solvant	Vitesse de réaction relative
1	 15	1,0	Benzène- d_6	1
2			Acétonitrile- d_3	1,5
3			Méthanol- d_4	1,7
4	 89	96	Benzène- d_6	1
5			Acétonitrile- d_3	2,1
6			Méthanol- d_4	18
7	 90	0,025	Benzène- d_6	1
8			Acétonitrile- d_3	1,5
9			Méthanol- d_4	*aucun réarrangement
10	 91	9,5	Benzène- d_6	1
11			Acétonitrile- d_3	3,2
12			Méthanol- d_4	68

Dans ce tableau est représentée la vitesse de réarrangement de **89** à **91** par rapport à **15** dans du benzène- d_6 à 80 °C. Il y est également inscrit la vitesse de réaction relative d'une molécule dans divers solvants en fonction de la vitesse dans le benzène- d_6 . Placer le groupement méthoxy sur C₄ (entrées 4 – 6) permet d'avoir une vitesse de réaction la plus élevée. Ce résultat est en accord avec la théorie de Burrow et Carpenter²⁰. Comme présenté au schéma 2.1, lorsqu'il y a bris de la liaison C₄ – O, une charge positive peut être obtenue sur C₄, puis être stabilisée par résonance sur C₆. Placer le groupement méthoxy sur C₆ permet donc de faire le réarrangement 9,5 x plus rapidement que la molécule non substituée **15**. Bien que mettre un groupement méthoxy sur C₄ accélère

le plus la réaction, c'est, entre autres, en regardant les entrées 6 et 12 que les auteurs ont observé un caractère dipolaire. En effet, alors que la réaction est 18 x plus rapide dans le méthanol que dans le benzène (entrées 6 vs 4), celle-ci est 68 x plus rapide dans le méthanol que dans le benzène pour le méthoxy en C₆ (entrées 12 et 10). Cette observation est expliquée par les formes de résonance suivantes pour le méthoxy en C₄ par rapport au méthoxy en C₆ (voir Schéma 2.2).

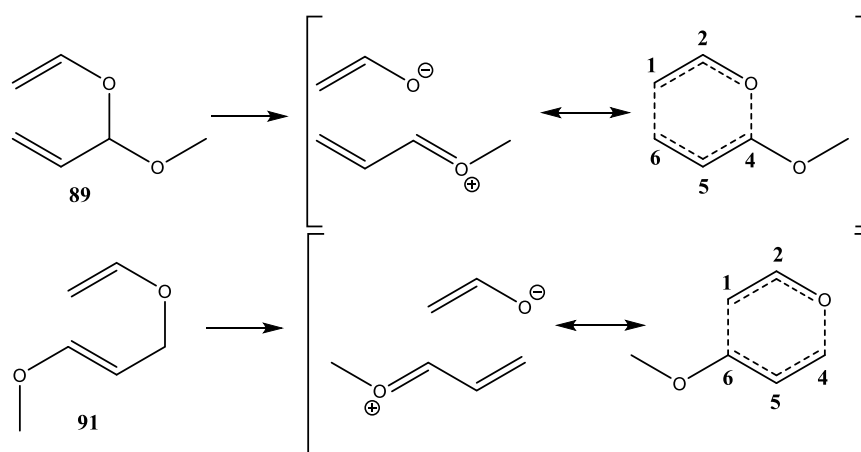


Schéma 2.2 : Proposition de réarrangement ionique pour les molécules **89** et **91**

L'inversion de dipôle observée pendant le réarrangement de **91** permettrait d'abaisser l'énergie d'activation. Les solvants polaires, meilleurs pour solvater les charges, induisent également une vitesse de réaction plus rapide que celle du solvant non polaire (benzène). Les différentes observations faites au cours de l'étude permettent aux auteurs de postuler que le mécanisme observé au cours de leur étude semble polaire et concerté.

L'état de transition polaire est appuyé par des résultats de modélisation publiés en 1992⁶⁵. Des calculs d'optimisation en *Ab Initio* ont utilisé une simulation Monte-Carlo qui a permis de découvrir qu'à l'état initial, l'allyl vinyl éther **15** peut faire un seul pont hydrogène avec de l'eau, mais qu'à l'état de transition (**17**), au moins deux ponts

hydrogène sont possibles⁶⁵. L'augmentation du moment dipolaire dans l'eau serait causée par un état de transition polaire. Cette hypothèse est en désaccord à l'étude de modélisation précédente qui suggérait un mécanisme biradicalaire.

Une étude publiée confirme que la liaison C₄ – O n'est pas complètement brisée à l'état de transition. En effet, une étude des effets isotopiques cinétiques^{66, 67} (KIE : Kinetic Isotope Effect) a démontré, qu'à l'état de transition, la liaison C₄ – O est brisée de 50 % à 70 % alors que la liaison C₁ – C₆ est formée de 10 % à 30 %⁶⁸. Plusieurs études KIE^{69, 70} ont permis aux chercheurs d'appuyer un état de transition biradicalaire ou ionique en fonction des substituants sur la molécule à l'étude ainsi que leurs paramètres de réarrangement. Le débat s'est poursuivi avec les études réalisées en modélisation moléculaire. En effet, les études à l'ordinateur appuient un état de transition polaire, mais également un état de transition aromatique (voir Schéma 2.3).

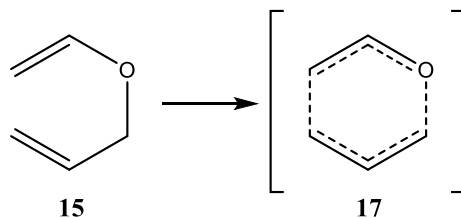


Schéma 2.3 : Proposition du mécanisme aromatique

Une étude réalisée par Davidson et al. en utilisant une méthode *Ab Initio* RHF/6-31G* calcule une polarisation des électrons, ou distorsion du nuage d'électrons, considérablement plus élevée à l'état de transition qu'à l'état initial⁷¹. Ce résultat suggère un état de transition ayant de plus forts moments dipolaires, mais sans charges formelles. Contrairement aux méthodes semi-empiriques MP2 et *Ab Initio* RHF, les études de DFT permettent de mieux modéliser l'état de transition et d'obtenir des résultats plus exacts par rapport à la valeur expérimentale^{21, 72}. Les études de DFT prédisent également un état de transition de type aromatique basé sur la longueur de la

liaison O. – C₄ à l'état de transition⁷³. En 1999, une étude réalisée en DFT B3LYP 6-31G* suggère que l'état de transition possède une délocalisation de type aromatique avec une faible sensibilité aux effets polaires⁷⁴ réfutant un état de transition de type ionique.

En définitive, la nature de l'état de transition du réarrangement de Claisen peut être décrite de façon polaire, ionique, radicalaire ou aromatique. Elle dépend principalement des conditions dans lesquelles l'expérience est réalisée et à l'interprétation des résultats expérimentaux⁷⁵.

Plusieurs études ont utilisé la modélisation moléculaire afin de mieux comprendre une réaction expérimentale. Il est commun de lire à propos de la modélisation de différents états de transition dans le but d'expliquer une sélectivité⁷⁶. Les études de modélisation du réarrangement aza-Claisen incluent rarement des molécules autres que les dérivés d'aniline^{55, 77}. Puisque notre investigation ne se limite pas aux dérivés d'aniline, une étude systématique du réarrangement aza-Claisen permettra d'orienter le projet vers les dérivés les plus intéressants et de prédire les possibles complications lors du projet.

2.3 Résultats de modélisation en lien avec le projet

La première étude du projet, réalisée à l'ordinateur, consiste en la modélisation du réarrangement aza-Claisen. Pour ce faire, plusieurs molécules ont été modélisées et optimisées avec la méthode de DFT B3LYP/6-311+G**. Tous les résultats de modélisation présentés dans ce document ont été optimisés selon cette méthode de calcul et tous les états de transition ont été confirmés par la présence d'une bande infrarouge théorique négative confirmant le bris de liaison. La méthode de DFT B3LYP a été choisie puisque la littérature la plus récente utilise principalement cette méthode⁷⁸. Une méthode RHF aurait pu être utilisée, cependant les temps de calcul plus élevés lors de l'utilisation de méthodes *Ab Initio* n'étaient pas idéaux dans

l'optique d'une étude systématique et d'une durée maximale définie. Le jeu de base 6-311+G** a été choisi. Le jeu de base 6-31G a été développé pour de petits atomes, les fonctions de polarisation y sont ajoutées (***) pour les gros atomes⁷⁹. Les fonctions diffuses ont également été ajoutées au jeu de base pour les gros atomes (+) car, comme présenté dans l'introduction, nous avons prévu la présence d'un iode sur nos modèles. Puisque l'étude de modélisation réalisée dans ce travail est centrée sur la modélisation d'états de transition, ajouter les fonctions diffuses pour les gros atomes, tels que l'iode, est nécessaire pour bien estimer les possibles interactions intramoléculaires affectant les énergies calculées. Parmi les jeux de base nous étant disponibles, il était possible d'inclure les fonctions de polarisation (***) et les fonctions diffuses (+) pour les gros atomes si les fonctions de polarisation pour l'hydrogène étaient également incluses (**). Cette méthode de modélisation est utilisée dans la littérature⁷⁰ pour la modélisation de réarrangements de Claisen et est utilisée pour tous les calculs de modélisation présentés dans ce manuscrit.

Le réarrangement de Claisen consiste en un réarrangement d'un éther alors que le réarrangement aza-Claisen consiste en un réarrangement d'une amine. Puisque l'azote forme naturellement trois liaisons σ contrairement à un oxygène qui en fait deux, nous avons posé comme hypothèse que le troisième groupement sur l'azote (autre que la partie allylique et vinylique) aurait un effet important sur l'énergie d'activation de Gibbs. La première étude du projet, réalisée à l'ordinateur, consiste à évaluer la façon dont différents groupements sur l'azote affectent le réarrangement de l'allyl vinyl amine (AVA) correspondante et à trouver des généralités. Une grande diversité de groupements a été modélisée afin d'étudier cette hypothèse (voir Schéma 2.4 et Graphique 2.1).

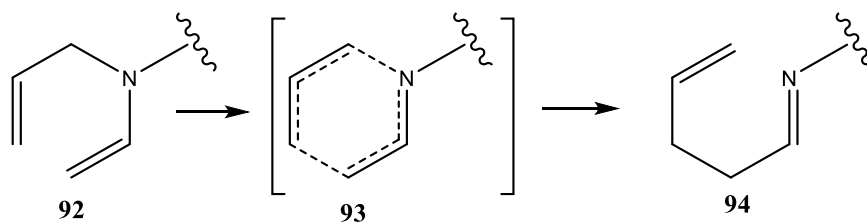
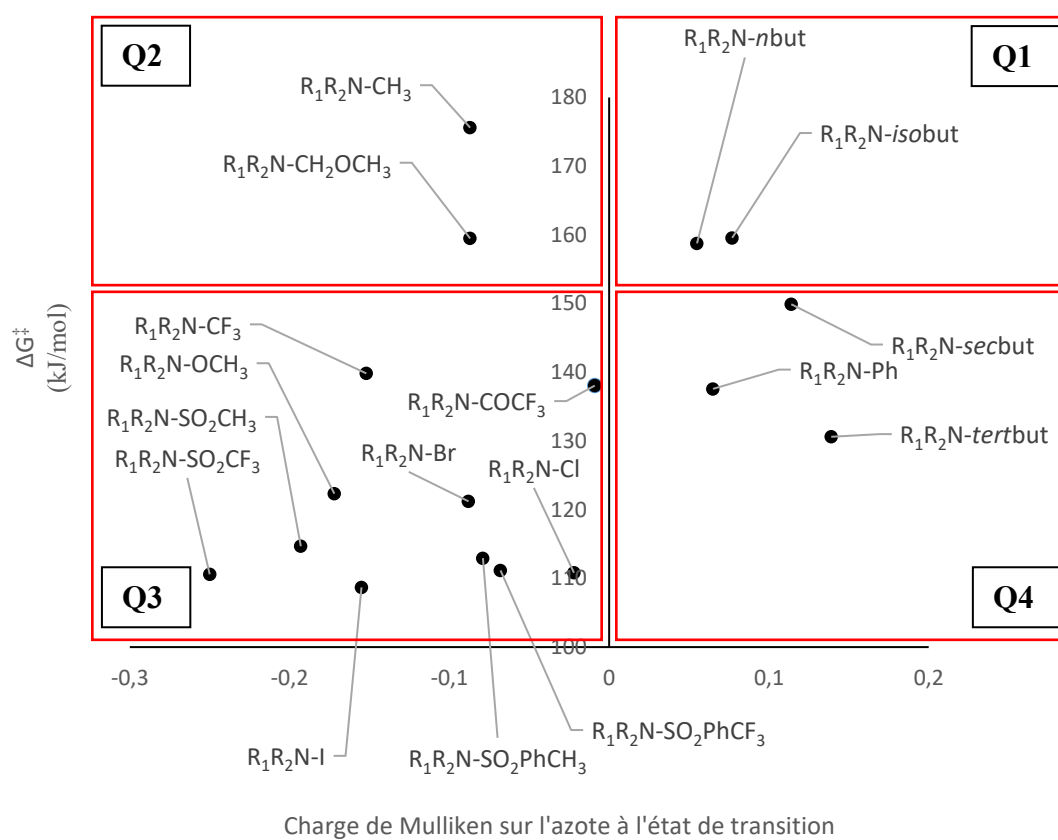


Schéma 2.4 : Réarrangement d'allyl vinyl amine



Graphique 2.1 : Graphique de l'énergie d'activation de Gibbs en fonction de la charge de Mulliken sur l'azote à l'état de transition pour différentes amines

Les résultats de ces premiers calculs sont présentés dans le graphique 2.1. Dans ce graphique est représentée l'énergie d'activation de Gibbs de molécules en fonction de la charge de Mulliken sur l'azote à l'état de transition où R_1R_2 correspond aux chaînes *N*-allyl et *N*-vinyl. Le graphique 2.1 a été séparé en 4 quadrants séparés à $X = 0$ et à $Y = 152,7$ kJ/mol. Cette valeur correspond à l'énergie d'activation de Gibbs nécessaire pour réaliser le réarrangement de l'allyl vinyl amine la plus simple; R_1R_2N-H . La charge de Mulliken correspond à la population d'électrons⁸⁰ sur un atome. Une charge de Mulliken négative indique donc une faible population d'électrons sur l'azote. La présence d'un groupement électro-attracteur devrait abaisser la population d'électrons et ainsi, donner une charge de Mulliken négative. L'intérêt initial du « recensement » du graphique 2.1 n'était pas de découvrir le groupement abaissant le plus l'énergie d'activation de Gibbs, mais d'identifier une propriété d'un ou des groupements qui abaisse, généralement, l'énergie d'activation de Gibbs. Malheureusement, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'énergie d'activation de Gibbs et la charge de Mulliken comme représentée au graphique 2.1. La longueur des liaisons avant – pendant – après l'état de transition sur les liaisons formées ou brisées, la différence d'énergie globale de la réaction et de l'électronégativité du groupement ont également été comparées à l'énergie d'activation sans toutefois observer de corrélation. Les graphiques de ces différentes propriétés ne sont donc pas inclus dans cet ouvrage. Il est cependant possible de ressortir deux observations à partir du graphique 2.1. Premièrement, de tous les groupements électro-attracteurs (charge de Mulliken faible) présents dans les quadrants **Q2** et **Q3**, la majorité est présente dans le quadrant **Q3** et semblent avoir une faible énergie d'activation de Gibbs. Les sulfones paraissent toutes particulièrement efficaces pour abaisser l'énergie d'activation de Gibbs. Cette observation est en concordance avec la théorie des sections 1.2 et 1.3 où une charge positive, impliquant une faible population d'électrons sur l'hétéroatome, catalyse le réarrangement. Bien qu'il soit possible de modéliser des halogénures et que ceux-ci semblent abaisser l'énergie d'activation de Gibbs du réarrangement, la synthèse en laboratoire de ces molécules ayant de faibles stabilités serait difficile. Leurs

candidatures n'ont pas été retenues pour la suite du projet. La deuxième observation qu'on peut tirer du graphique 2.1 est la variation importante entre les énergies d'activation de Gibbs pour les différentes chaînes butyles. En effet, un facteur stérique semble être observé puisqu'une ramification importante près de l'azote (*tert*-butyle) abaisse plus l'énergie d'activation de Gibbs qu'un groupement moins ramifié (*n*-butyle). Cette hypothèse est appuyée par les différences d'énergie entre le groupement *sec*-butyle et *iso*-butyle puisque la différence entre ces deux groupements est simplement l'emplacement d'un CH₃ (voir Figure 2.2⁸¹).

Une différence entre les groupements *n*-butyle et *iso*-butyle aurait pu être observée sur le graphique 2.1, mais ce n'est pas le cas. L'encombrement stérique de l'*iso*-butyle doit donc être semblable à celui du *n*-butyle. Autant pour *n*-butyle que pour l'*iso*-butyle, le carbone faisant un lien avec l'azote est un carbone

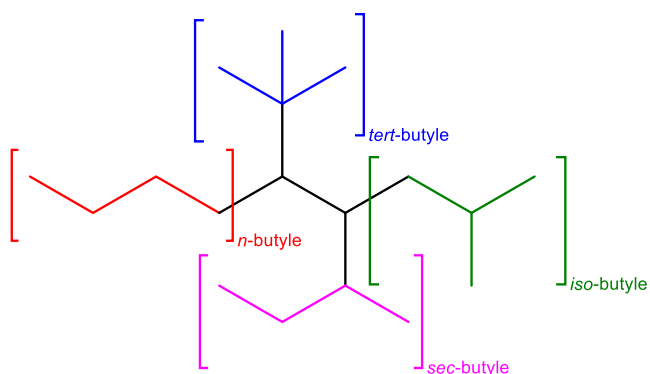


Figure 2.2 : Illustration des différentes chaînes butyle

secondaire, alors que dans le cas du *sec*-butyle, il s'agit d'un carbone tertiaire. Une autre différence d'énergie est observée entre la présence d'un carbone tertiaire et le carbone quaternaire du *tert*-butyle. Ce phénomène semble indiquer la présence d'un facteur stérique lors du réarrangement et est étudié plus tard dans ce chapitre. Bien que l'objectif principal lors de la réalisation du graphique 2.1 n'a pas été atteint, deux observations ont été dégagées permettant de diriger le projet de modélisation et la synthèse en laboratoire.

Afin d'approfondir la première observation du graphique 2.1, des amines quaternaires ont été modélisées. Les molécules du quadrant **Q3** du graphique 2.1 ont une faible population d'électrons et une faible énergie d'activation de Gibbs. Afin d'accentuer cet effet, la modélisation d'amines quaternaires permet de calculer les énergies d'activation de Gibbs de molécules possédant une charge positive. Conformément aux sections 1.2 et 1.3, la présence d'une charge positive sur la molécule devrait permettre d'obtenir de très faibles énergies d'activation de Gibbs. Le réarrangement d'anilinium a été modélisé afin confirmer cette hypothèse (voir Schéma 2.5).

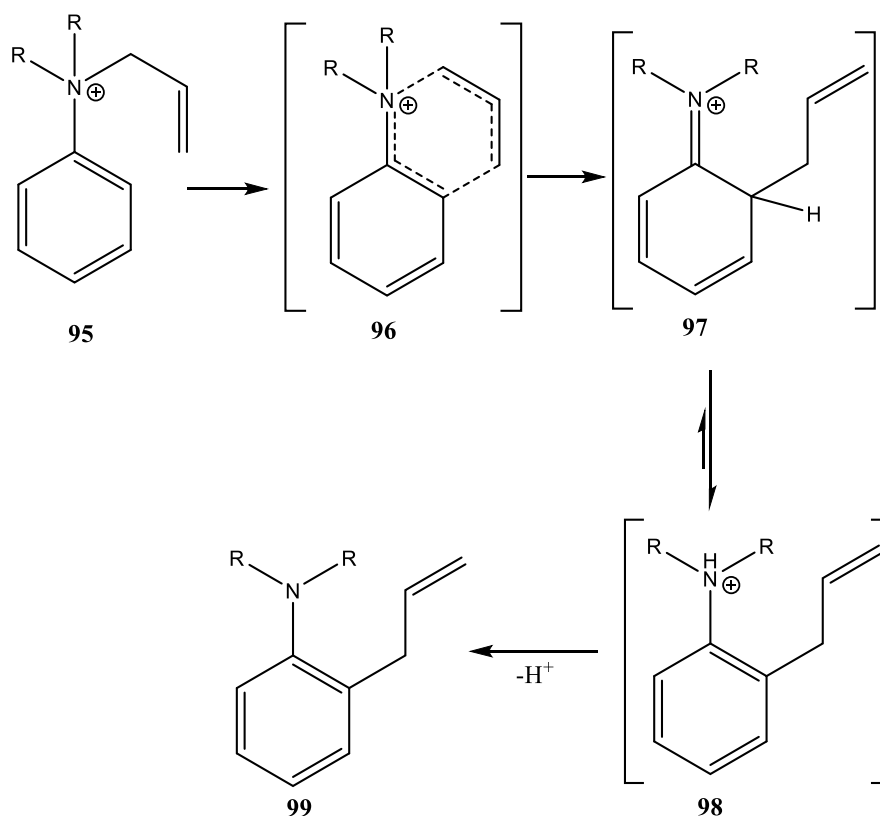


Schéma 2.5 : Réarrangement du cation *N*-allyl-*N,N*-dialkylanilinium (**95**)

Les différents dérivés d'aniline **98** à **129** modélisés sont illustrés à la figure 2.3. Nous avons assumé que le retour de l'aromaticité par la tautomérisation de **97** en **98** est très rapide et n'est pas l'étape limitante de cette réaction. Cette étape n'a pas été modélisée. Bien qu'il soit possible de former un sel d'anilinium ayant des liaisons N – H, aucun des cations de la figure 2.3 ne porte ce type de liaison. Au graphique 2.1, nous avons relevé qu'un encombrement stérique près de l'azote semble abaisser la barrière énergétique et, puisqu'un méthyle possède un plus grand encombrement stérique qu'un hydrogène, les méthyles ont été utilisés pour la majorité des molécules de la figure 2.3.

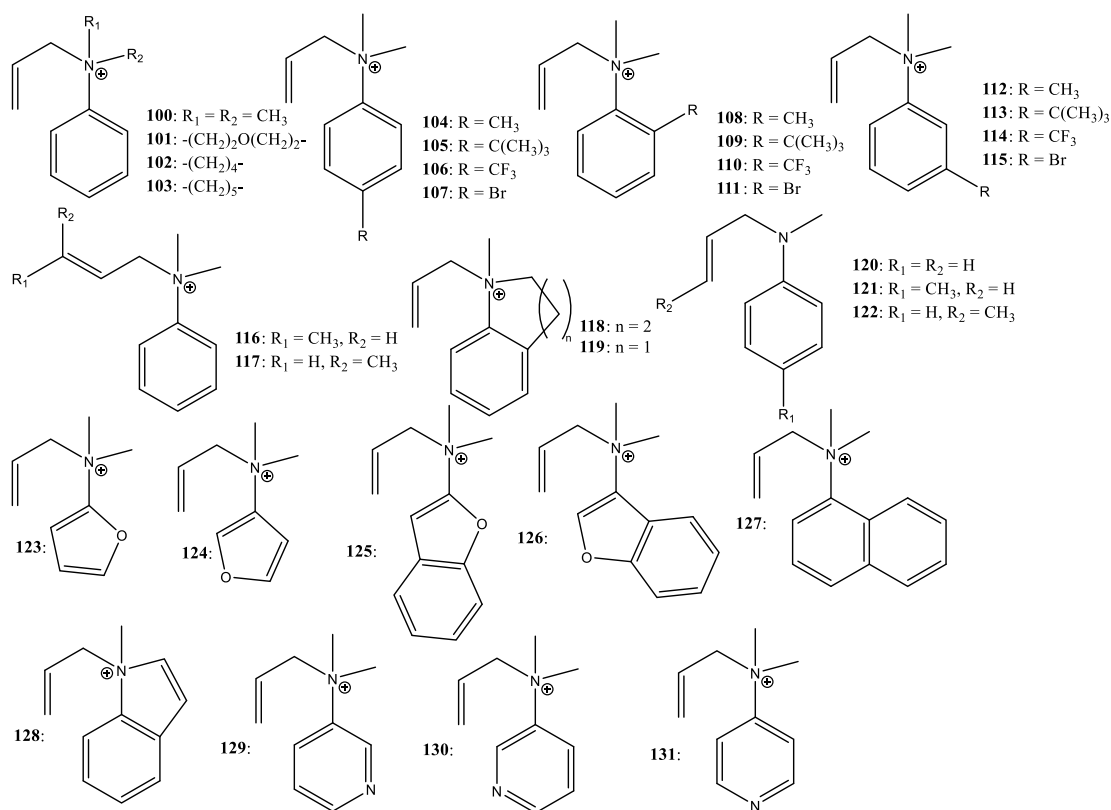


Figure 2.3 : Différentes dérivées d'arylamine étudiées

La modélisation permet l'accès à un large inventaire de molécules. Profitant de cet aspect, les molécules **100** à **103** ont été modélisées puisqu'elles peuvent être simples à synthétiser au laboratoire. Les molécules **104** à **107** ont été choisies afin de comparer l'effet d'un groupe donneur ou attracteur, petit et gros sur l'énergie d'activation de Gibbs. Afin d'observer l'effet sur les positions *ortho* et *mé*ta, les molécules **108** à **115** ont également été modélisées en gardant les mêmes groupements. À première vue, il semble que les molécules **108** à **111** peuvent faire le réarrangement du côté du substituant, nommé *syn*, ou du côté libre, nommé *anti* (voir Schéma 2.6). Cependant, puisque le réarrangement est suivi d'une perte de proton causant le retour de l'aromaticité, seuls les réarrangements *anti* ont été conservés pour les molécules **109** à **111**, car la synthèse des molécules *syn* est impossible par réarrangement aza-Claisen.

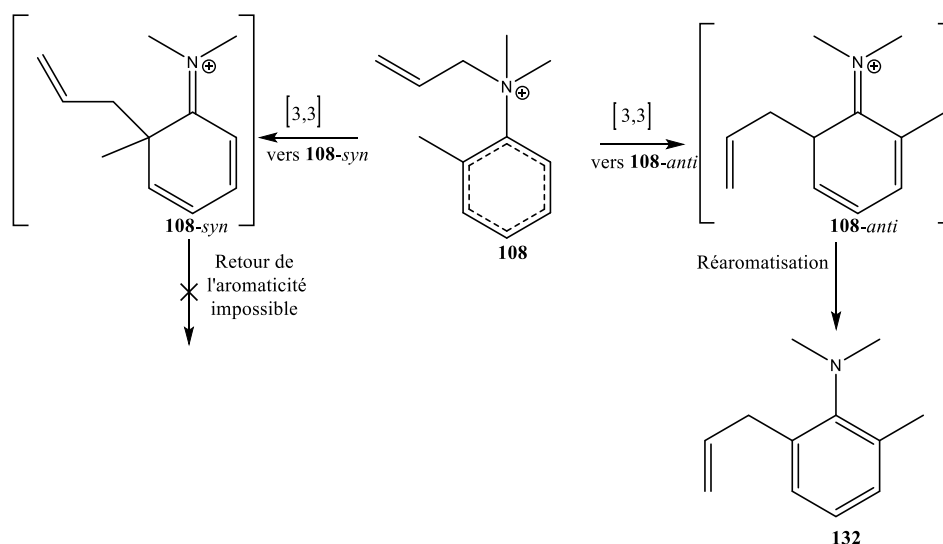


Schéma 2.6 : Réarrangements possibles de **108**

Seule la molécule **108-syn** a été conservée de la série *syn* pour les molécules **108** à **111** et seulement à des fins de comparaison. Pour leur part, les molécules **112** à **115**, substituées en *mé*ta, peuvent donner le produit final isomérisé *syn* ou *anti*; les deux réarrangements ont donc été modélisés. Le réarrangement des molécules **116** et **117**

donne, pour chacun, des énantiomères (voir Schéma 2.7) et ceux-ci devraient avoir la même énergie d'activation de Gibbs. D'ailleurs, lors des calculs à l'ordinateur, deux valeurs similaires ($<0,1$ kJ/mol de différence) ont été obtenues pour chaque énantiomère. Les différences d'énergie et de charge de Mulliken étaient, pour deux énantiomères, beaucoup trop faibles et considérées négligeables. Une seule valeur (énantiomère *R,R*) a été gardée par paire d'énantiomères. Cette approximation permet de réduire le temps de traitement des données sachant que les différences d'énergie sont négligeables.

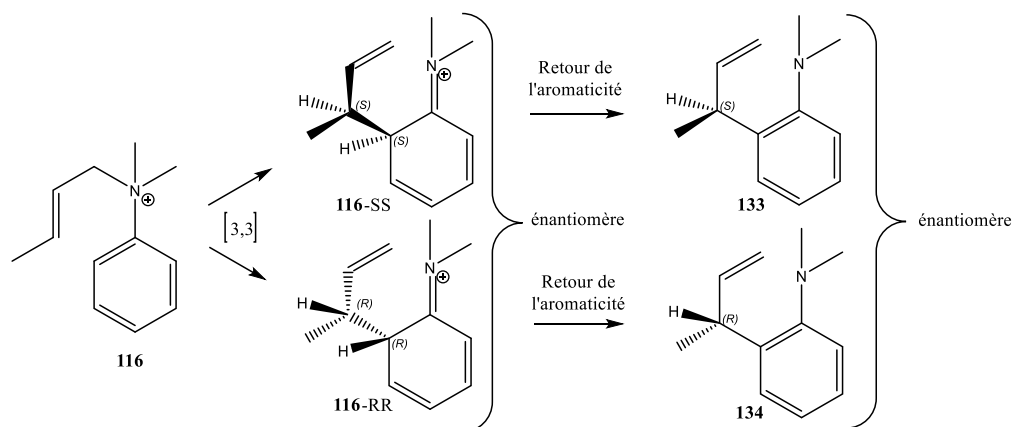
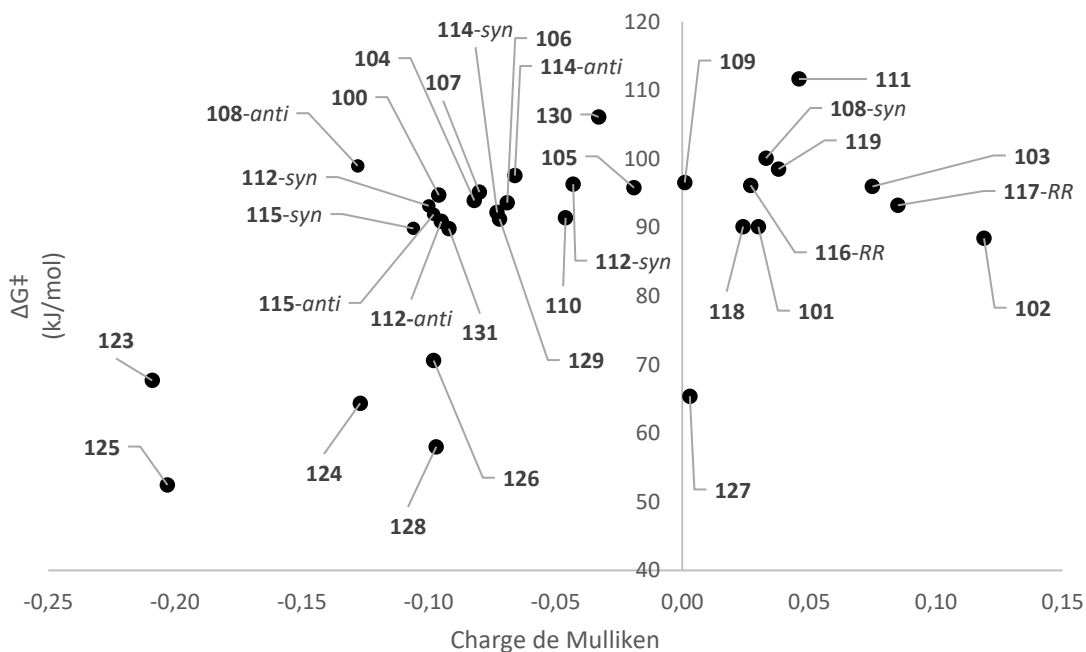


Schéma 2.7 : Réarrangements possibles de l'anilinium **116**

Les molécules **118** et **119** permettent d'observer une tension plus forte dans la molécule. Les molécules **120** à **122** ont également été modélisées même si ces molécules ne possèdent pas de charge. Les calculs de ces molécules permettent de confirmer si la charge positive abaisse bien l'énergie d'activation de Gibbs. Les résultats de ces molécules sont disponibles dans l'annexe B, mais ont été omis du graphique 2.2 ci-dessous puisque leurs énergies d'activation sont presque deux fois plus élevées que le reste des molécules. Les molécules **123** à **128** possèdent un deuxième cycle aromatique. Il est ainsi possible d'observer l'effet d'une plus grande délocalisation d'électron. Les

molécules **129** à **131** ont été modélisées afin de bien voir l'effet de la position 2, 3 ou 4-pyridine sur l'énergie de réarrangement.



Graphique 2.2 : Énergie d'activation de Gibbs en fonction de la charge de Mulliken sur l'azote à l'état de transition pour les molécules **100** à **131**

Dans ce graphique est représentée l'énergie d'activation de Gibbs en fonction de la charge de Mulliken sur l'azote à l'état de transition. Les énergies d'activation sont, dans tous les cas du graphique 2.2, plus faibles que pour les molécules du graphique 2.1. La charge positive sur l'azote semble bien abaisser l'énergie d'activation de Gibbs. Encore une fois, aucune corrélation ne semble être observée entre l'énergie d'activation de Gibbs et la charge de Mulliken sur l'azote lors de l'état de transition. Des différences majeures de charge de Mulliken sont observables sur le graphique 2.2. En effet, en comparant la molécule **108-syn** et **108-anti**, on remarque que, même si les deux réarrangements ont une énergie d'activation de Gibbs similaire, leur charge de

Mulliken est grandement différente. En regardant en trois dimensions l'optimisation de la géométrie de ces molécules faites par l'ordinateur, on s'aperçoit que la forme pseudo-chaise ne permet pas d'obtenir un recouvrement orbitalaire parfait pour la molécule **108-syn** (voir figure 2.4).

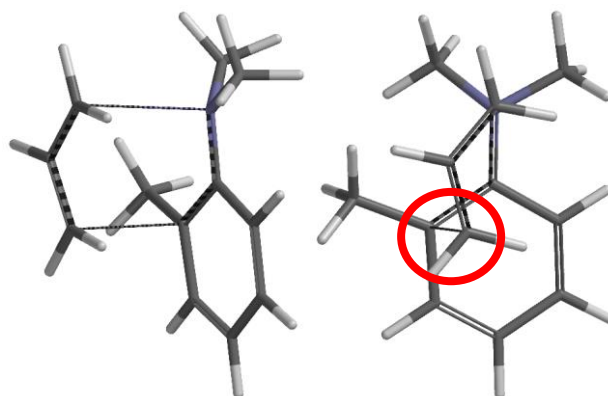


Figure 2.4 : Modélisation de l'état de transition entre **108** et **108-syn**

On voit, en regardant dans le cercle rouge, que les carbones sp^2 allylique et aromatique ne sont pas alignés lors de l'état de transition. Lors du réarrangement de la molécule **108-anti**, ces carbones sont parfaitement alignés (voir Figure 2.5).

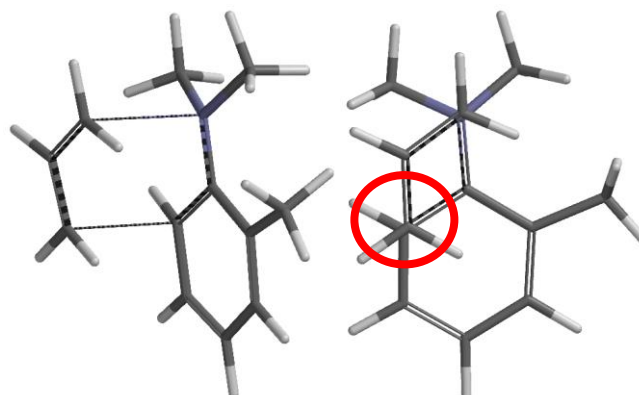


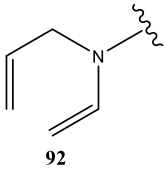
Figure 2.5 : Modélisation de l'état de transition entre **108** et **108-anti**

Il est difficile de commenter cette observation avec certitude puisque les deux molécules ont une différence d'énergie d'activation de Gibbs de 1,1 kJ/mol ce qui est très faible. Bien qu'un recouvrement imparfait des atomes au réarrangement pourrait impliquer une augmentation de l'énergie d'activation de Gibbs, et ainsi, la présence d'un facteur électronique, la différence d'énergie d'activation de Gibbs entre les deux molécules est trop faible pour tirer cette conclusion. Aussi improbable que cela puisse paraître, il pourrait y avoir un facteur électronique n'affectant pas l'énergie d'activation de Gibbs, mais agissant sur la population d'électrons. Ce désalignement est également présent pour toutes les molécules ayant une charge de Mulliken positive. Il ne s'agit donc pas de données aberrantes pour les molécules **108**, mais bien d'une corrélation entre ce qui semble être le recouvrement orbitalaire et la population d'électrons sur l'azote lors de l'état de transition. Puisque la charge de Mulliken n'a pas démontré de corrélation pour les graphique 2.1 et 2.2, ce paramètre théorique n'a pas été conservé pour l'interprétation des données futures. Quelques molécules ont des énergies d'activations de Gibbs beaucoup plus faibles que les autres dans le graphique 2.2. En effet, les molécules **123** à **128** ont des énergies d'activations plus basses. Ces molécules ont toutes une « double aromaticité ». Le cycle aromatique participant au réarrangement est adjacent à un deuxième cycle aromatique. Il semble donc y avoir une augmentation de la réactivité du cycle aromatique lorsque les charges partielles développées à l'état de transition sont davantage délocalisées. La première observation du graphique 2.1 révèle qu'une faible population d'électron sur l'azote permet d'obtenir une faible énergie d'activation de Gibbs. Cette observation a été confirmée dans le graphique 2.2 où toutes les énergies d'activation de Gibbs des amines quaternaires sont plus faibles que pour les amines tertiaires du graphique 2.1.

Notre intérêt est retourné aux réarrangements aza-Claisen utilisant une chaîne vinylique. Bien que les réarrangements des aniliniums ont des énergies d'activation de Gibbs plus faibles, le réarrangement des molécules portant une chaîne *N*-vinyl permet d'accéder à une diversité de substrats supplémentaires, ce qui nous permet d'étudier

plus d'aspects du réarrangement aza-Claisen. Les groupements les plus intéressants du graphique 2.1 sont les sulfones. Les sulfones modélisées au graphique 2.1 ont toutes une énergie d'activation de Gibbs plutôt basse. L'éventail de sulfones modélisés a donc été élargi afin de confirmer qu'il s'agit bien d'un effet commun à toutes les sulfones (voir tableau 2.2).

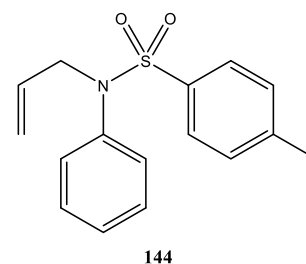
Tableau 2.2 : Différences d'énergies d'activation de Gibbs et d'énergie totales pour les sulfones **135** à **143**

Entrée	 92	Molécule	Différence d'énergie (kJ/mol)	
			État de transition (ΔG^\ddagger)	Totale (ΔG_t)
1	-SO ₂ -CF ₃	135	110,6	-52,5
2	-SO ₂ -Ph-4-CF ₃	136	111,2	-60,1
3	-SO ₂ -Ph-4-CH ₃	137	112,9	-60,7
4	-SO ₂ -CH ₃	138	114,7	-44,2
5	-SO ₂ -Ph-4-OMe	139	121,4	-33,7
6	-SO ₂ -Ph-4-COOMe	140	124,9	-56,6
7	-SO ₂ -Ph-4-NH ₂	141	127,1	-56,9
8	-SO ₂ -Ph	142	130,6	-56,7
9	-SO ₂ -Ph-4-NO ₂	143	140,4	-46,4

Il est rapidement possible de constater que les 4 sulfones initialement modélisées ont les énergies d'activation de Gibbs les plus faibles (entrées 1 à 4). Les faibles énergies d'activation de Gibbs observées au graphique 2.1 pour les sulfones ne sont pas représentatives de toutes les sulfones. En effet, une haute énergie d'activation est calculée pour **143**. Il est également possible de remarquer que même si les molécules **136** et **143** désactivent toutes deux le cycle aromatique, leurs énergies d'activation sont grandement différentes. Les entrées 3 et 7 démontrent que rendre le cycle aromatique plus riche ne semble pas converger vers un abaissement de l'énergie d'activation de Gibbs non plus.

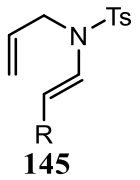
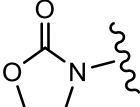
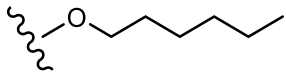
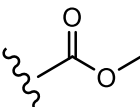
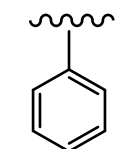
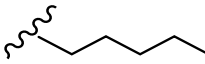
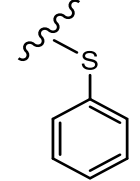
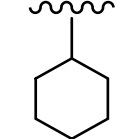
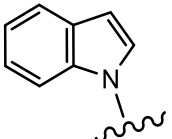
Le choix du groupement SO_2 semble être aussi important que le choix de la section aromatique. La synthèse en laboratoire vers des *N*-allyl-*N*-vinylsulfonamides a débuté à la suite des résultats du tableau 2.2. Puisque la première dérivée de sulfone accessible au laboratoire était le précurseur nécessaire vers la synthèse de l'entrée 3, les modélisations subséquentes utilisent le groupement tosyloxy comme troisième groupement sur l'azote afin de mieux diriger les résultats de modélisation obtenus vers une application expérimentale. Pour toutes les entrées du tableau 2.2, le ΔG_t est négatif. Cette observation est attendue puisqu'il y a formation d'une imine conjuguée avec le SO_2 augmentant sa stabilité d'un point de vue thermodynamique lors du réarrangement.

La molécule *N*-allyl-*N*-phényl-tosylamide (**144**) a également été modélisée. L'énergie d'activation de Gibbs calculée est beaucoup plus haute que lorsque le groupement vinyle est utilisé. En effet, l'utilisation d'un phényle augmente l'énergie d'activation de Gibbs à 154,7 kJ/mol ce qui est



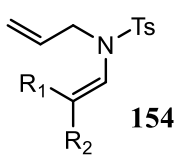
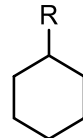
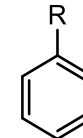

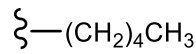
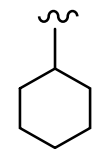
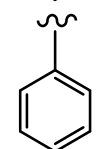
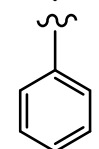
41,8 kJ/mol de plus que l'entrée 3 du tableau 2.2. Cette augmentation de l'énergie d'activation de Gibbs est attendue, car il y a également bris de l'aromaticité lors du réarrangement augmentant la demande énergétique. L'utilisation d'un vinyle est donc à prioriser afin de garder une faible énergie d'activation. Dans le schéma 0.2 du chapitre d'introduction, une méthode permettant le couplage d'un vinyle sur un azote à partir d'un 1,2-diiodoéthène **1** selon la méthode du professeur Daoust a été présentée. Une modélisation des molécules susceptible d'être synthétisée par cette méthode a été effectuée afin de découvrir si un substrat rapidement disponible permettrait de réaliser le réarrangement avec sa faible énergie d'activation de Gibbs (voir Tableau 2.3).

Tableau 2.3 : Différences d'énergies d'activation de Gibbs et d'énergies totales pour les substrats **146** à **153** accessibles par la chimie du cuivre.

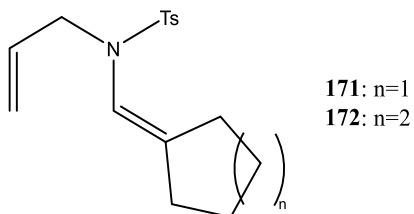
Entrée	 145	Molécule	Différence d'énergie (kJ/mol)	
			État de transition (ΔG^\ddagger)	Totale (ΔG_t)
1		146	134,8	-28,7
2		147	134,8	-28,7
3		148	137,1	-21,2
4		149	130,3	-33,6
5		150	128,7	-42,0
6		151	129,6	-45,2
7		152	134,7	-26,8
8		153	130,1	-32,0

Comme le montrent les entrées 1 à 8 du tableau 2.3, la synthèse de ces molécules substituées en *trans* n'aiderait pas à abaisser l'énergie d'activation de Gibbs par rapport au vinyle non substitué (112,9 kJ/mol). Encore une fois, le ΔG_t est négatif comme attendu. Cette observation a soulevé la question suivante: serait-ce le cas pour toutes les molécules substituées sur la partie vinylique? Afin de répondre à cette question, plusieurs molécules (voir Tableau 2.4) ont été testées afin de confirmer l'effet d'un substituant en position terminale sur le groupement vinylique (voir Tableau 2.5).

Tableau 2.4 : Molécules modélisées en fonction des substituants R_1 et R_2 sur la chaîne vinylique.

 154	R_2			
	$R-CH_3$	$R-(CH_2)_4CH_3$		
 	155	159	163	167
	156	160	164	168
	157	161	165	169
	158	162	166	170

Le tableau 2.4 présente les différents modèles modélisés. La molécule **161** du tableau 2.4 a donc un groupement cyclohexyle en R_1 et un groupement *n*-pentyl en R_2 . Deux molécules où R_1 et R_2 forment un cycle ont également été modélisées où **171** est un cycle à 5 et **172** un cycle à 6 (voir Figure 2.6).

Figure 2.6 : Représentation des molécules **171** et **172**Tableau 2.5 : Différences d'énergies d'activation de Gibbs et d'énergies totales pour les molécules **155** à **172**

Molécule	Différence d'énergie (kJ/mol)	
	État de transition (ΔG^\ddagger)	Totale (ΔG_t)
155	119,8	-3,3
156	124,9	12,5
157	<u>104,0</u>	9,8
158	115,3	2,4
159	139,0	1,2
160	132,7	24,1
161	<u>103,5</u>	19,5
162	<u>99,6</u>	19,3
163	131,6	23,4
164	151,4	43,2
165	126,8	43,0
166	123,9	37,0
167	123,1	25,9
168	132,7	23,8
169	<u>111,1</u>	28,3
170	125,4	62,4
171	146,3	21,0
172	130,5	3,5

Dans le tableau 2,5, on remarque que les énergies d'activation des molécules **157**, **161**, **162** et **169** sont inférieures à la valeur de référence de la molécule non substituée où $R_1 = R_2 = H$ (112,9 kJ/mol). Il est intéressant de noter que trois de ces molécules portent le groupement cyclohexyle en *cis*. Aucune hypothèse acceptable n'a encore été formulée pour rationaliser ce résultat.

La valeur la plus basse du tableau 2.5 appartient à la molécule **162** avec le groupement phényle en *cis*. En regardant la molécule en trois dimensions, nous émettons l'hypothèse qu'il pourrait y avoir un effet électronique de conjugaison stabilisant lors de l'état de transition, venant ainsi abaisser l'énergie d'activation de Gibbs nécessaire au réarrangement.

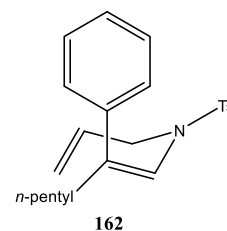


Figure 2.7 : Illustration de la molécule **162**

Dans presque tous les cas, la molécule finale est moins stable que la molécule initiale. Le puits d'énergie créé par la formation de la liaison $C = N$ ne compense pas l'encombrement intramoléculaire créé dans la molécule post-réarrangement. Les deux groupements du vinyle initial se retrouvent, après le réarrangement aza-Claisen, au centre de la molécule sur un carbone sp^3 (voir Schéma 2.8). Les dérivés de cette famille seront donc exclus de nos essais en laboratoire.

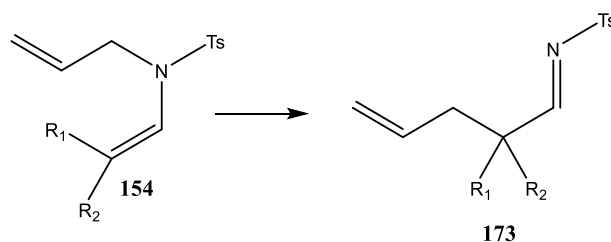


Schéma 2.8 : Formation de l'aldimine **173** après le réarrangement de **154**

Seul **155** au tableau 2.5 conduit à un produit plus stable que le substrat de départ. Deux petits groupements sont présents sur la chaîne vinylique de la molécule **155**. Les deux méthyles, de la molécule **155**, sont les plus petits groupements R modélisés du tableau 2.4. L'encombrement stérique généré après le réarrangement est faible et permet tout de même de favoriser la formation de l'aldimine. C'est pourquoi la molécule **155** est la seule ayant une différence d'énergie négative entre la molécule initiale et finale.

Premièrement soulevés lors de l'analyse du graphique 2.1, les effets stériques sont importants dans le réarrangement aza-Claisen. Afin de mieux étudier ces effets, quatre groupements ont été modélisés sur chacun des carbones de la molécule afin de quantifier l'effet de l'encombrement stérique sur le réarrangement aza-Claisen. Contrairement aux études systématiques de l'effet d'un groupement sur la vitesse réaction, la modélisation de différents groupements électro-attracteurs et électro-donneurs permet d'observer un effet commun et pas l'effet d'un substituant en particulier.

Les groupements méthyles, *tert*-butyles, trifluorométhyles et nitro ont été modélisés sur chaque carbone de la molécule. Pour les carbones 1 et 6, les groupements ont été placés en *trans* (voir Tableau 2.6).

Tableau 2.6 : Molécules choisies pour l'étude de l'encombrement stérique par la modélisation moléculaire

Entrée	Substituant
A	-CH ₃
B	-C(CH ₃) ₃
C	-CF ₃
D	-NO ₂

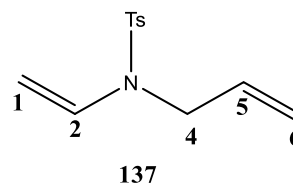
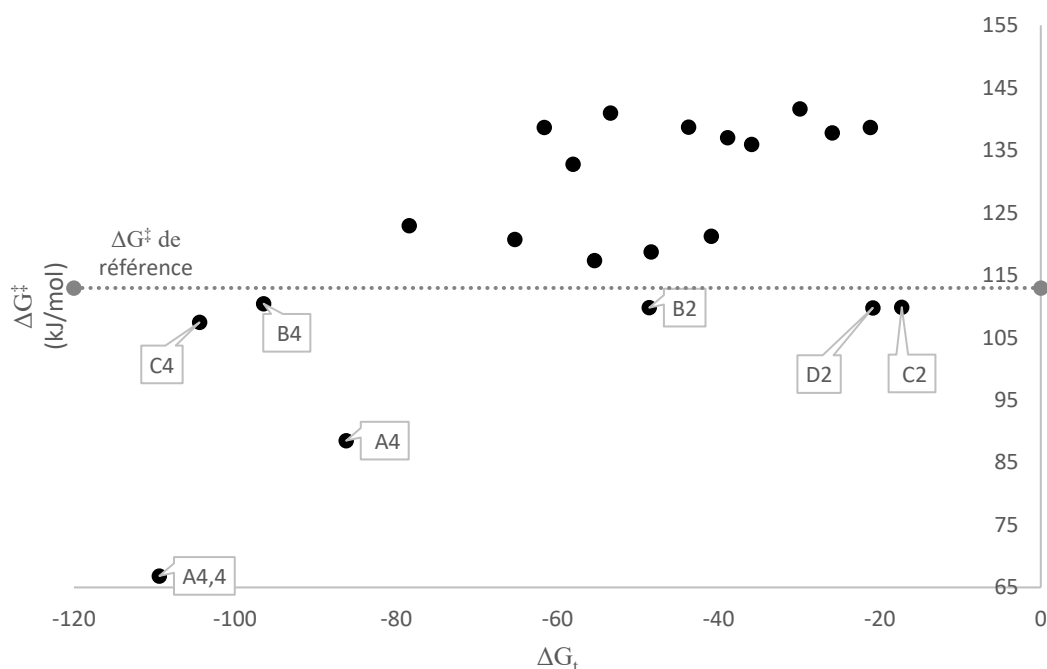


Figure 2.8: Dénomination des carbones de la molécule **137**

La molécule B4 porte donc un groupement *tert*-butyle sur le carbone C₄, et tous les autres substituants, à l'exception du tosylo, sont des hydrogènes. La molécule A_{4,4} porte exceptionnellement deux méthyles sur le carbone 4.



Graphique 2.3 : Graphique de l'énergie d'activation de Gibbs en fonction de la différence d'énergie entre les molécules initiale et finale lors du réarrangement

Dans le graphique 2.3 sont représentées les différentes molécules selon leur énergie d'activation de Gibbs (en Y) en fonction de la différence d'énergie entre l'état initial et final (en X). Sur ce graphique, on s'aperçoit rapidement que seuls les modèles possédant un substituant sur les carbones en position C₂ ou C₄ ont une énergie d'activation de Gibbs inférieure à la valeur de référence ne portant que des hydrogènes (137). Ces carbones sont ceux adjacents à l'azote. Puisque la liaison N – C₄ se brise lors du réarrangement, affaiblir cette liaison par l'utilisation de l'encombrement stérique semble bien abaisser l'énergie nécessaire pour effectuer le réarrangement. On

s'aperçoit également qu'il y a une grosse différence d'énergie entre **A4** et **A4,4**. Cette différence peut être expliquée par une différence des molécules initiales. En effet, la molécule **A4,4** possède déjà une géométrie favorable pour réaliser le réarrangement créé par l'encombrement du méthyle supplémentaire. Un effet connu favorisant les réactions intramoléculaires basé sur ce genre d'encombrement est l'effet Thorpe-Ingold⁸² où des réactions de fermeture de cycle peuvent être grandement accélérées à l'aide d'un repliement favorable initial⁸³. Les groupements des entrées C et D du tableau 2.6 ont été choisis afin d'observer si, sur le carbone C₄, leur présence affectait grandement l'énergie d'activation de Gibbs. Rapidement, on constate que ce n'est pas le cas. En effet, la présence d'un groupement méthyle semble être beaucoup plus efficace. Il est également possible d'observer, dans le graphique 2.3, que les substituants sur le carbone C₂ sont à droite dans le nuage de point alors que les substituants sur le carbone C₄ sont à gauche. Les modèles possédant un substituant en C₄ forment un produit plus stable. Puisque seul le réarrangement de molécules substituées en C₄ permet de libérer une tension stérique, il est normal d'observer ces résultats. En effet, le réarrangement d'une molécule substituée sur C₂ forme un encombrement entre le substituant (R) et le groupement porté par l'azote (Ts) (voir Schéma 2.9).

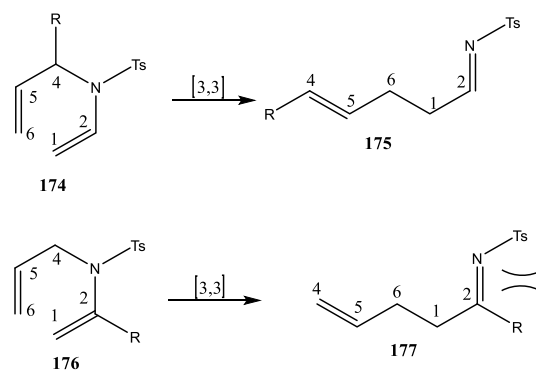
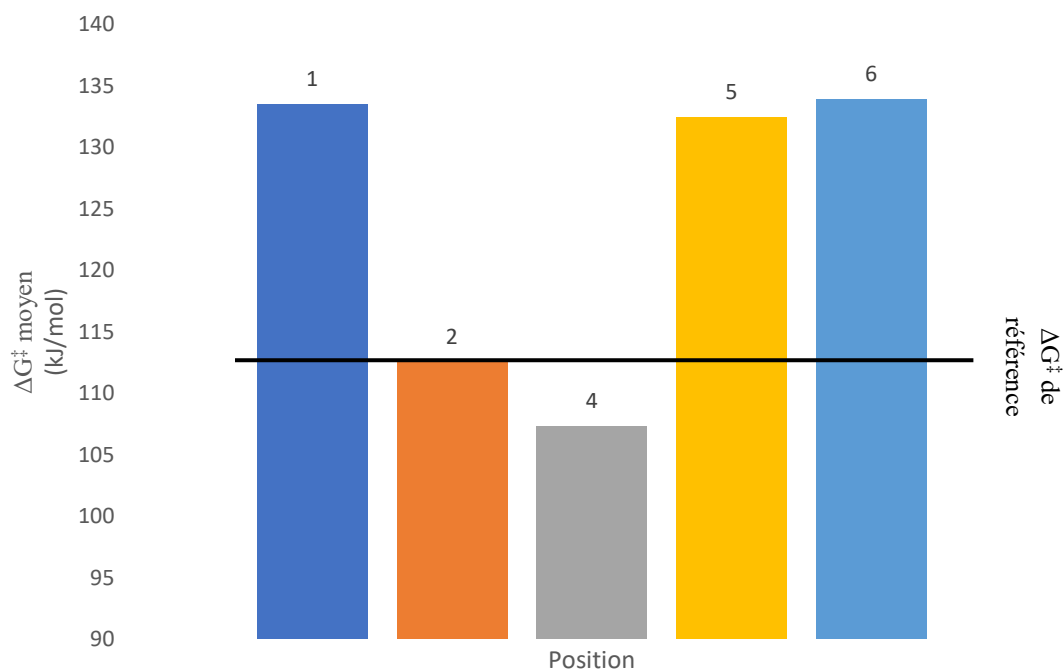


Schéma 2.9 : Réarrangement aza-Claisen des molécules substituées en position C₂ ou en position C₄

Finalement, afin de confirmer que les différences d'énergies observées sont bien attribuables à l'encombrement stérique et non pas à un effet polaire, électronique ou autre du substituant, la moyenne des énergies d'activation de Gibbs a été calculée en fonction de la position des substituants (voir Graphique 2.4).



Graphique 2.4 : Graphique de l'énergie d'activation de Gibbs moyenne des molécules du tableau 2.6 en fonction de la position de leur substituant.

Pour la réalisation du graphique 2.4, la molécule **A4,4** du tableau 2.6 a été retirée des données statistiques. Ce graphique nous permet de conclure que l'encombrement stérique sur C_4 est idéal afin d'abaisser l'énergie d'activation de Gibbs du réarrangement. L'application en synthèse totale de ce principe⁸⁴⁻⁸⁶ afin de faire des réarrangements à de plus faibles températures confirme l'importance de rechercher une énergie d'activation de Gibbs faible. Substituer la molécule en position C_2 affecte faiblement, en moyenne, les énergies d'activation de Gibbs calculées. Les positions C_1 ,

C₅ et C₆ ont une énergie d'activation de Gibbs plus haute que la molécule **137**. La substitution d'un des hydrogènes sur l'un de ces carbones est donc défavorable au réarrangement aza-Claisen.

L'intérêt principal du projet est de rendre le réarrangement aza-Claisen accessible. Plus le réarrangement peut se faire en conditions douces, plus il sera accessible. Comme observé au graphique 2.1, les sulfonamides semblent abaisser l'énergie d'activation de Gibbs ce qui a tout d'abord orienté le projet vers la synthèse d'allyl vinyl sulfonamides. Deuxièmement, puisque les sels d'anilinium ont également de faibles énergies d'activation de Gibbs, ils seront également synthétisés et étudiés.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DES SUBSTRATS ET RÉSULTATS DES RÉARRANGEMENTS AZA-CLAISEN

3.1 Préparation d'allyl vinyl amines

Plusieurs méthodes peuvent être employées pour les synthèses d'AVA (allyl vinyl amine) puisqu'elles sont des molécules avec des fonctionnalités simples étudiées depuis plusieurs années. Une voie de synthèse choisie parmi celles disponibles débute par la formation d'une allylamine *N*-substituée (voir Schéma 3.1).

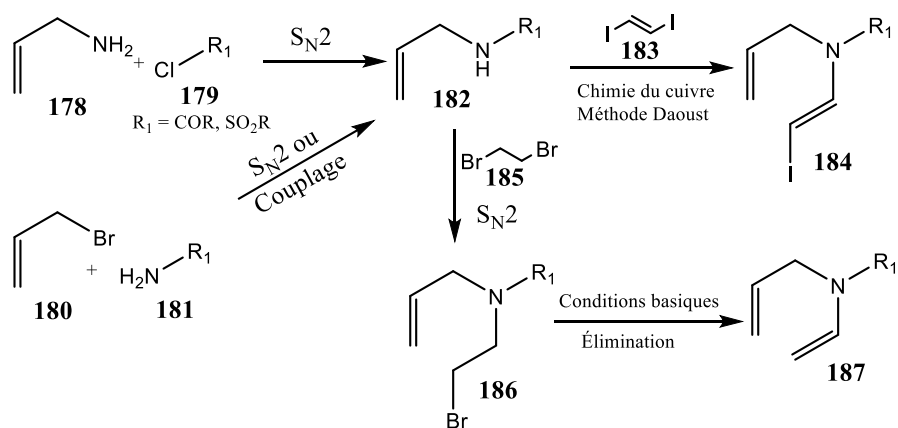


Schéma 3.1 : Méthodes proposées pour la synthèse d'allyl vinyl sulfonamide

La réaction entre l'allylamine (**178**) et un électrophile, par exemple un chlorure de sulfonyle ou un chlorure d'acyle **179**, permet d'obtenir la molécule **182**^{87, 88}. L'ajout d'un groupement électro-attracteur est à prioriser afin de ne pas observer de polysubstitutions⁸⁹. Bien que l'utilisation d'halogénures d'allyle permettrait également d'obtenir **182**, l'azote de **178** (un amine) est beaucoup plus nucléophile que l'azote de **181** (un amide / un sulfonamide) et cette différence pourrait possiblement nuire aux rendements de ces réactions. Des méthodes organométalliques sont également disponibles. Des exemples populaires pour les chaînes allyliques sont les réactions de Tsuji-Trost⁹⁰. Pour les méthodes organométalliques, un sulfonamide **181** et un halogénure allylique **180** doivent être utilisés. La diversité des molécules initiales est offerte par le choix de méthode et permet d'agrandir l'étendue de la recherche. Comme démontré dans le schéma 3.1, deux voies synthétiques sont ensuite indiquées dans le but d'insérer le groupement vinylique sur la molécule. Bien que jamais réalisée précédemment dans notre laboratoire, l'expertise du laboratoire Daoust sur la iodo-vinylation de dérivés d'amides permet, par l'utilisation du 1,2-diiodoéthène (**183**), de réaliser une iodo-vinylation avec un sulfonamide **181** afin d'obtenir le substrat désiré **184**. L'iode restant sur la molécule **184** permet la réalisation de réactions de couplages supplémentaires ou, après le réarrangement, d'effectuer des réactions de type S_N2. La méthode de couplage présentée ici fait partie d'un ensemble de méthodes de chimie organométallique disponibles utilisant autant le palladium⁹¹ que le cuivre^{5, 92}. Cependant, les calculs de modélisation de la section 2.3 prévoient que les molécules accessibles par ce type de chimie, les fonctionnalisations vinyliques, ne sont pas de bons choix pour faire le réarrangement aza-Claisen. C'est pourquoi une deuxième voie de synthèse a été choisie permettant, par réactions d'addition – élimination, d'obtenir un groupement vinyle sans iode **187**.

Le groupement vinyle peut également être le premier à être ajouté. En effet, le couplage entre un dérivé d'amide et halogénure vinylique permet d'obtenir le dérivé de vinylamide correspondant (voir Schéma 3.2).

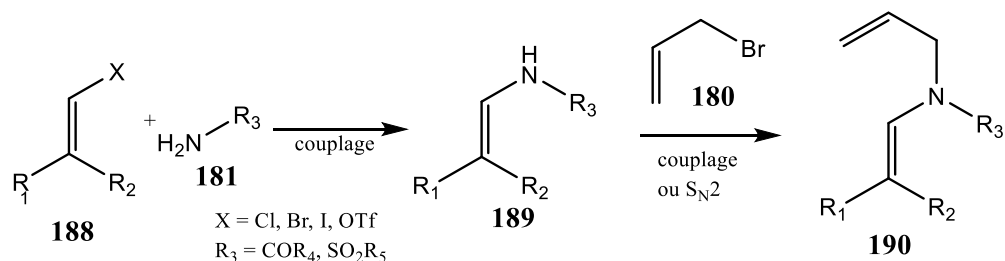


Schéma 3.2 : Préparation d'AVA débutant par la vinylation de dérivé d'amide

À partir d'un halogénure ou d'un triflate vinylique **188** ainsi qu'un dérivé amide **181**, il est possible, par couplage, de former l'amide vinylique **189**⁹³. Il est possible de former un amide vinylique tel que celui présenté au schéma 3.2 à cause de la présence du groupement électroattracteur. La délocalisation du doublet libre de l'azote dans le groupement électroattracteur abaisse l'énergie relative de la molécule, la stabilisant. Sans la présence de ce groupement, une énamine serait plus réactive. Comme démontré au schéma 3.1, il est possible d'ajouter la chaîne allylique à l'amide **189** par couplage ou par S_{N2} ⁹⁴ pour former **190**.

La condensation de l'allylamine (**178**) sur un carbonyle énolisable permet d'obtenir le dérivé d'énimine correspondant **192** qui, en conditions basiques, peut former l'AVA **194**. Il s'agit d'une autre méthode simple et accessible qui permet, en peu d'étapes, d'arriver à la synthèse d'une AVA (voir Schéma 3.3).

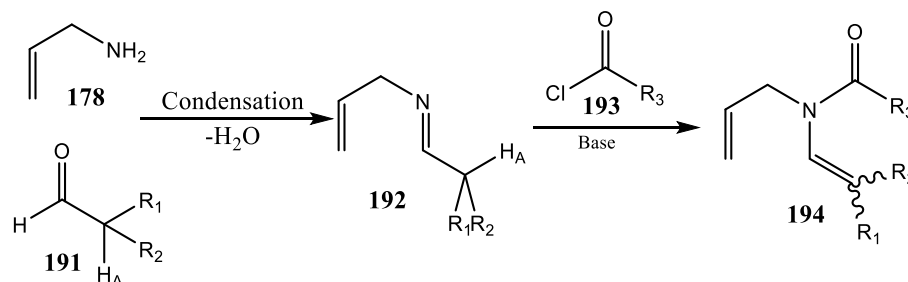


Schéma 3.3 : Préparation d'AVA par condensation

Un aldéhyde **191** est choisi puisque les aldéhydes sont généralement plus réactifs que les cétones. La condensation forme l'imine **192** et éjecte de l'eau. L'élimination du proton H_A permet d'obtenir une énamine trappée par la présence d'un chlorure d'acide **193** et d'obtenir la fonctionnalité vinylique⁹⁵. Une base non nucléophile, comme la triéthylamine, est idéale afin d'éviter les réactions secondaires entre la base et l'électrophile **193**. Une base forte n'est pas nécessaire pour cette réaction puisque le proton H_A peut facilement être arraché pour former l'oléfine **194** plus stable.

Comme mentionné précédemment et démontré dans la section 2.3, le réarrangement aza-Claisen peut également se produire si l'oléfine vinylique est remplacée par un cycle aromatique. La synthèse de ces dérivés d'aniline permet d'obtenir des amines tertiaires pour former ultimement des sels d'amines quaternaires portant un cycle aromatique, ouvrant la voie à d'autres dérivées (voir Schéma 3.4).

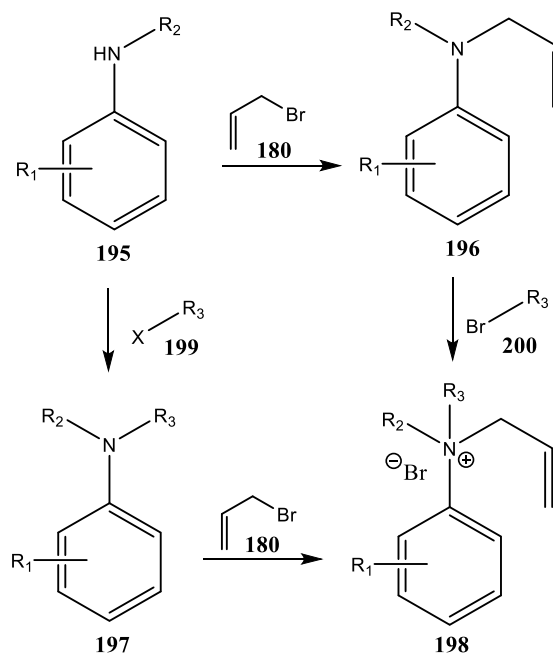


Schéma 3.4 : Préparation de précurseurs à réarrangement aza-Claisen à partir de dérivé d'aniline

En débutant avec l'aniline **195**, il est possible d'ajouter un seul groupement sur l'azote⁹⁶. Si ce groupement est un groupement allylique, l'amine tertiaire **196** est formée. Le groupement ajouté sur **195** peut également être un groupement alkyle par l'utilisation d'un halogénoalcane **199** dans le but de former **197**. Cette voie synthétique se poursuit avec l'addition de la chaîne allylique à l'amine tertiaire **197** dans le but de former le sel **198**. Comme démontré à la section 2.3, les amines quaternaires du graphique 2.2 ont toutes une énergie d'activation de Gibbs plus faible que les amines tertiaires. Elles sont à prioriser pour l'étude des arylamines. Afin de faciliter le réarrangement de **196**, la chaîne R_3 peut être ajoutée pour former le sel, offrant ainsi deux voies synthétiques menant au même produit.

La liaison N – C_{Ar} peut également être formée par couplage (voir Schéma 3.5).

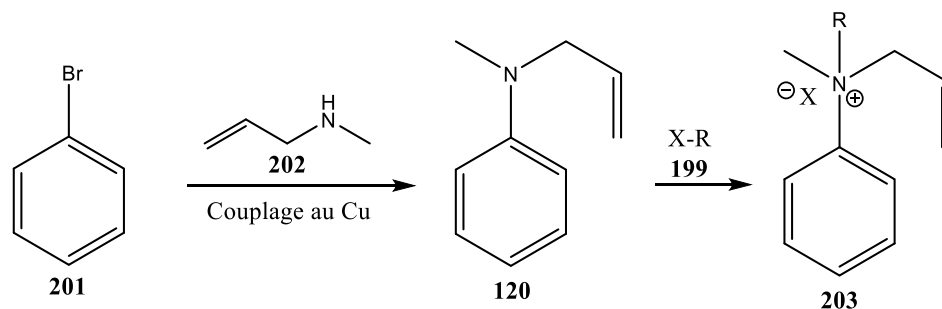


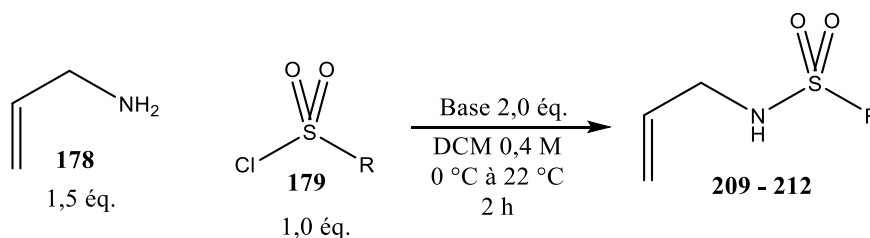
Schéma 3.5 : Formation de dérivés d'aniline précurseurs à réarrangement aza-Claisen par couplage

La réaction entre le bromure aromatique **201** et l'amine allylique secondaire **202** permet, par couplage au cuivre, de former l'allyl aryl amine **120**⁹⁷. Le sel **203** peut ensuite être obtenu avec l'halogénoalcane désiré⁹⁸.

La synthèse des précurseurs et leurs résultats respectifs sont présentés en deux volets. Premièrement, la synthèse et les résultats des réarrangements des sulfonamides seront présentés (voir section 3.2), suivis de la synthèse et des résultats des réarrangements des arylamines (voir section 3.3).

3.2 Synthèse et résultats des réarrangements des sulfonamides

La préparation des allylamides a été effectuée selon la méthode présentée au schéma 3.1. En débutant avec l'allylamine (**178**) ainsi qu'un chlorure de sulfone **179**, il a été possible, à l'aide d'une base faible dans du dichlorométhane, de préparer l'allylamide correspondante (voir Schéma 3.6 et Tableau 3.1)^{99, 100}.

Schéma 3.6 : Préparation des allyl sulfonamides **209** à **212**Tableau 3.1 : Rendement des réactions pour les molécules **209** à **212**

Entrée	R du sulfone	Base	Produit	Rendement (%)
1	4-méthylbenzène (205)	Triéthylamine	209	80
2	4-méthylbenzène (205)	Pyridine	209	81
3	Méthyl (206)	Pyridine	210	85
4	4-nitrobenzène (207)	Pyridine	211	65
5	4-méthoxybenzène (208)	Pyridine	212	79

Pour cette réaction, le chlorure de sulfonyl (**179**) est le limitant. Bien que l'ajout d'un groupement électro-attracteur diminue les risques de polysubstitution, mettre l'allylamine en excès force la monosubstitution dans le but de n'observer qu'un seul produit de réaction. L'entrée 1 utilise la triéthylamine comme base alors que les autres entrées utilisent de la pyridine, sans impact sur le rendement (± 1 %). Cependant, lors de la synthèse en laboratoire, l'élimination de la pyridine lors de la purification du produit était plus facile que l'élimination de la triéthylamine. La présence d'eau, principalement sous forme d'humidité dans l'air, nuit à toutes les réactions du schéma 3.6 même si des rendements d'environ 80 % ont pu être obtenus pour la majorité des réactions (entrées 1-3 et 5). Le chlorure de nosyle (**207**) (réactif limitant

de la réaction de l'entrée 4) est une molécule très hydrophile et le rendement de la réaction obtenu est plus faible que pour les autres entrées. La présence d'eau forme un acide sulfonique lorsque mélangée avec les chlorures de sulfones (**205** à **208**) du tableau 3.1. L'acide sulfonique formé ne permet pas la synthèse de **204** dans les conditions du schéma 3.6. Bien qu'il soit possible d'obtenir des rendements de 99 % dans la littérature pour ce type de réaction, la contamination par l'eau est la principale cause de perte de rendement pour ces réactions. Pour les réactions du schéma 3.6, les réactifs ont été entreposés sous azote à 4 °C afin de diminuer la transformation des chlorures de sulfones en acides sulfoniques et conserver des rendements acceptables.

Selon les résultats de modélisation, un groupement vinylique sur l'azote ne portant que des hydrogènes semble plus favorable que les autres alternatives modélisées. Le groupement vinylique a été formé par réactions d'addition – élimination (voir Schémas 3.7 et 3.8)¹⁰¹.

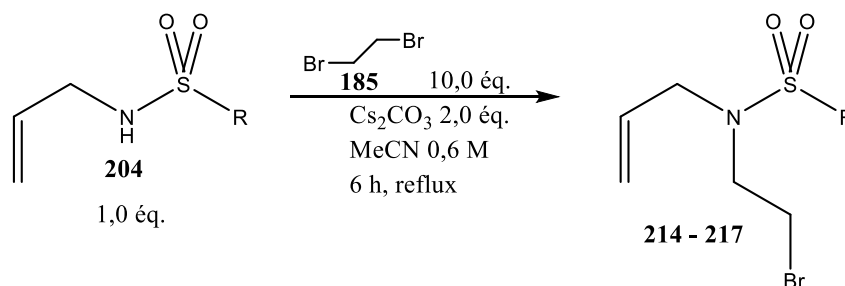


Schéma 3.7 : Addition d'une chaîne 2-bromoéthyle sur des *N*-allyl-sulfonamides

Tableau 3.2 : Rendement des réactions pour les molécules **214** à **217**

Entrée	Chaîne R du substrat	Produit	Rendement (%)
1	4-méthylbenzène (209)	214	90
2	Méthyle (210)	215	85
3	4-nitrobenzène (211)	216	76
4	4-méthoxybenzène (212)	217	80

La réaction du schéma 3.7 utilise un grand excès de 1,2-dibromoéthane (**185**) afin de ne pas obtenir deux sulfonamides sur le même groupement éthyle. Le carbonate de césium, une base faible, permet de retirer le proton acide sur l'azote de l'amide, permettant à l'amide de réagir par substitution nucléophile de type S_N2 sur le 1,2-dibromoéthane (**185**). La différence de polarité entre les sulfonamides initial et final permet une séparation par colonne chromatographique. Les rendements isolés de chacun des produits sont excellents. Encore une fois, la réaction de la sulfone 4-nitrobenzène (ici à l'entrée 3) a le rendement le plus faible. L'eau, adsorbée sur le substrat de départ, affecte la masse initiale pesée et ainsi, le rendement. Au cours du projet, la molécule **216** a dû être préparée à plusieurs reprises. Nous avons parfois tenté de purifier cette molécule par recristallisation. Lors de ces essais, **216** a été placé dans de l'hexanes et un minimum d'acétone a été ajouté au mélange. La polarité de **216** est si forte que, lors de l'ajout de l'acétone, il y a eu formation d'une deuxième phase dans le mélange causée par la solubilisation de **216** seulement dans l'acétone et non pas dans l'hexanes. Cette observation expérimentale confirme la polarité accrue des dérivés de nosyle et explique notre difficulté à retirer l'eau de ce produit.

L'élimination du brome restant en condition basique permet d'obtenir le composé vinylique (voir Schéma 3.8)¹⁰².

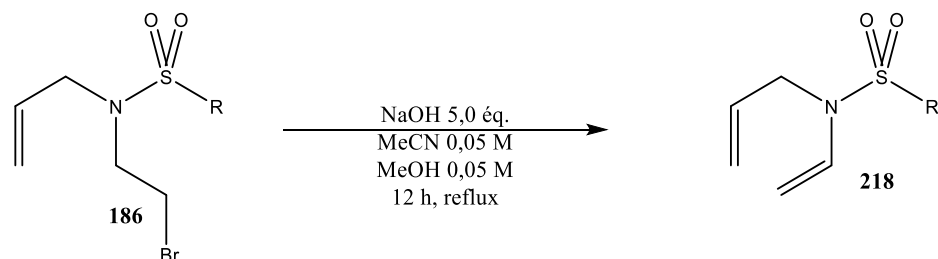


Schéma 3.8 : Élimination du brome afin de former des AVA

Tableau 3.3 : Rendement des réactions d'élimination de **214** à **217**

Entrée	Chaîne R du substrat	Produit	Rendement (%)
1	4-méthylbenzène (214)	137	74
2	Méthyle (215)	138	71
3	4-nitrobenzène (216)	143	Ind.*
4	4-méthoxybenzène (217)	139	75

*Indéterminé

L'élimination du brome a permis, pour les entrées 1, 2 et 4, d'obtenir le produit voulu. Deux réactions secondaires ont été observées lors de l'élimination, ce qui affecte le rendement expérimental (voir Schéma 3.9)¹⁰³.

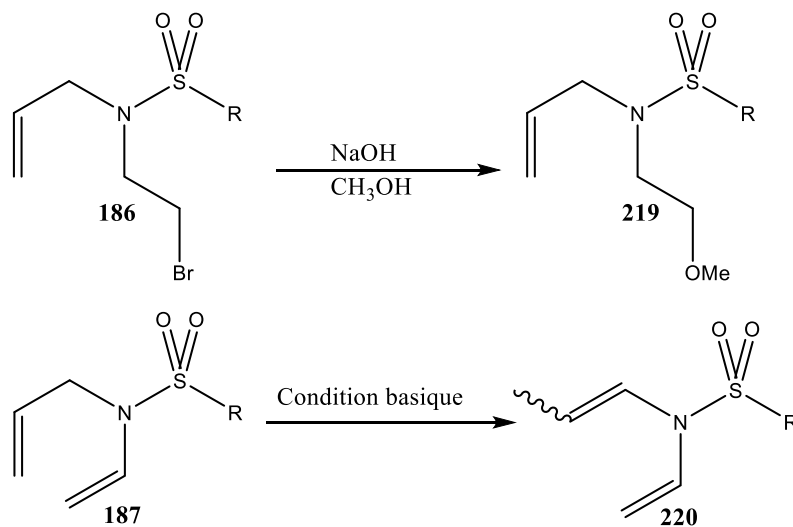


Schéma 3.9 : Réactions secondaires observées par CPG-SM et RMN ¹H pendant la réaction d'élimination du schéma 3.8

En conditions fortement basiques, l'hydroxyde de sodium peut arracher le proton de l'alcool du méthanol pour former du méthanoate de sodium (**221**). La base forte, issue de cette réaction, est également un nucléophile. Des réactions secondaires de type S_N2 ont été observées afin de synthétiser l'éther correspondant. Puisque les réactions de substitution nucléophile et d'élimination sont en compétition, mettre le ballon réactionnel rapidement à reflux permet de minimiser les réactions S_N2. En effet, puisque les réactions d'élimination incluant celles de type E2 sont favorisées à haute température, le chauffage rapide du milieu réactionnel favorise la formation de **187**. La deuxième réaction secondaire observée est la migration de la double liaison allylique afin de former un sulfonamide doublement vinylé **220**¹⁰³. Contrairement à la réaction secondaire mentionnée précédemment, l'isomérisation de la chaîne allylique n'est pas en compétition avec l'élimination et peut se produire pendant toute la durée de la réaction. Il sera expliqué plus tard comment les produits d'isomérisation ont été identifiés par RMN ¹³C.

Les conditions d'élimination n'ont pas permis d'obtenir **143** pur pour l'entrée 3 du tableau 3.3. C'est pourquoi le rendement inscrit au tableau 3.3 est : indéterminé. Dans les conditions du schéma 3.8, les principaux produits obtenus sont le 4-nitroanisole (**222**) ainsi que le *N*-allyl-*N*-vinyl-4-méthoxybenzamide (**139**) (voir schéma 3.10)¹⁰⁴.

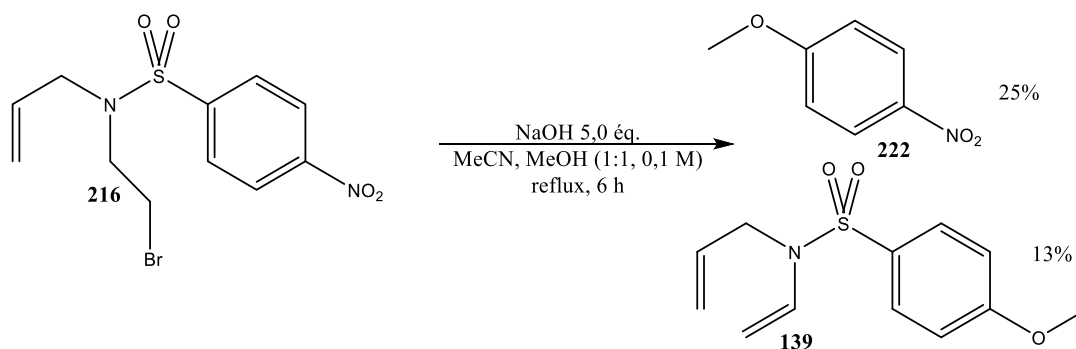
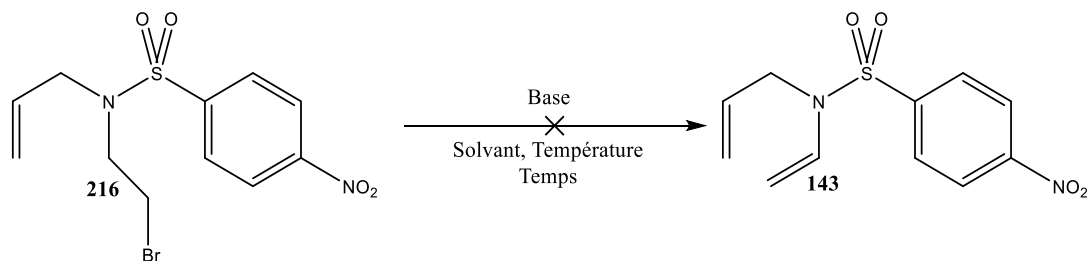


Schéma 3.10 : Substitutions nucléophiles aromatiques observées pour lors de la réaction d'élimination de **216**

Au cours de cette réaction, 25 % des réactifs ont formé **222** alors que 13 % des réactifs ont formé **139**. D'autres produits ont pu être observés par CPG-SM lors de cette réaction, mais n'ont pas pu être isolés ni quantifiés. Le cycle aromatique, très pauvre en électrons, peut subir une attaque nucléophile pour former **222** ou **139**. Diverses conditions d'élimination ont alors été testées afin d'obtenir le nosylamide désiré (voir Schéma 3.11).

Schéma 3.11 : Tentatives d'élimination du brome de la molécule **216**Tableau 3.4 : Conditions d'élimination testées pour l'élimination du brome de **216**

Entrée	Base	Solvant	Rendement (%)	Température (°C)	Temps (h)
1	 223	<i>tert</i> -Butanol	0	22	3
2			0	60	3
3		Tétrahydrofurane	0	22	3
4			0	66	3
5	NaOCH ₃ 221	Diméthylformamide	0	22	48
6		Méthanol	0	65	48
7		Méthanol : Acétonitrile (1 : 1)	0	~66	72

Le *tert*-butylate de potassium (**223**) a premièrement été choisi puisqu'il s'agit d'une base forte encombrée. Puisque les substitutions nucléophiles sont grandement défavorisées avec les nucléophiles encombrés, le *tert*-butylate de potassium (**223**) semblait être le choix idéal pour effectuer l'élimination. Les essais d'élimination ont

débuté avec cette base dans le *tert*-butanol. Puisque l'entrée 1 n'a pas permis d'obtenir la molécule **143**, la réaction a été chauffée à l'entrée 2, mais la formation de **143** n'a pas été détecté. En changeant le solvant pour du tétrahydrofurane, les conditions réactionnelles des entrées 1 et 2 ont été répétées pour les entrées 3 et 4. En faisant un suivi par CCM et CPG-SM, **216** semble inerte pour les conditions des entrées 1 à 4. La base a été changée pour du méthanoate de sodium (**221**) pour les entrées 5 à 7. Selon le schéma 3.10, le méthanoate de sodium (**221**) nuit à la réaction d'élimination. Il a toutefois été utilisé pour les entrées 5 à 7 dans le but d'observer le produit d'élimination désiré. Bien que les réactions secondaires précédemment présentées ont plus de chance de se produire en utilisant le méthanoate de sodium (**221**), nous préférons avoir l'opportunité de purifier **143** des produits secondaires plutôt que ne pas former **143**.

Les substitutions nucléophiles aromatiques sont possibles lors de l'emploi de méthanoate de sodium (**221**) sur les modèles tels que **216**. En effet, une étude emploie du méthanoate de sodium (**221**) dans le diméthylfomamide (DMF) sur des substrats semblables pour faire des S_NAr^{104} . Les conditions réactionnelles de cet article ont été utilisées pour l'entrée 5 du tableau 3.4. Ce faisant, il est possible d'utiliser l'entrée 5 afin de comparer la formation des produits secondaires avec celle des entrées 6 et 7 (voir Tableau 3.5). Sur les spectres CPG des entrées 5 à 7, sept différents pics ont été observés, dont seulement cinq ont pu être identifiés (voir Figure 3.1).

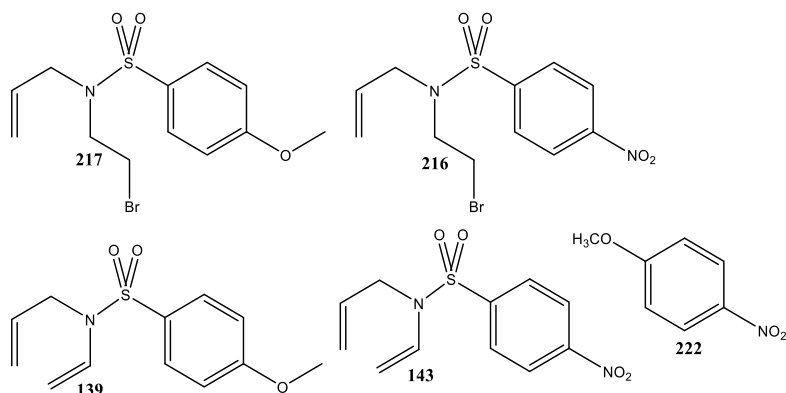


Figure 3.1 : Produits identifiés par CPG-SM à la suite de la réaction de l'entrée 5 du tableau 3.4

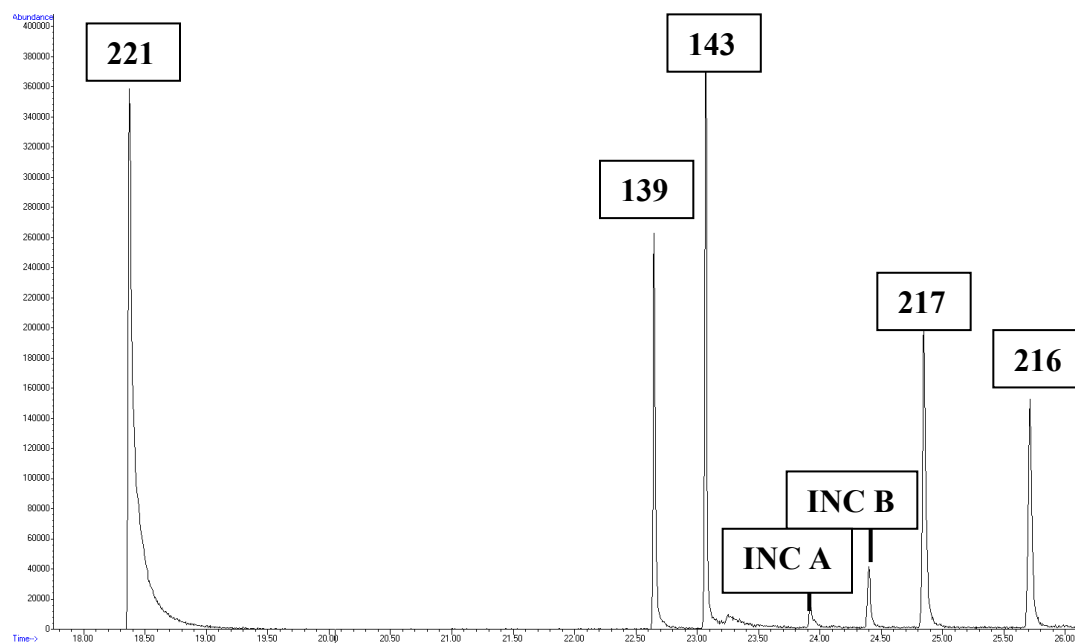


Figure 3.2 : Spectre CPG du brut de réaction de l'entrée 6 du tableau 3.4 après 48 h

Tableau 3.5 : Comparaison de la formation des différents produits pour les entrées 5 – 7 du tableau 3.4

Molécule (voir Figure 3.1 et 3.2)	Temps de rétention (min)	Ratio d'aires des différentes molécules par rapport à 143		
		Entrée 5 (DMF)	Entrée 6 (MeOH)	Entrée 7 (MeOH/MeCN)
222	18,37	0,35	1,66	0,52
139	22,65	0,63	0,76	0,52
143	23,07	<u>1,00</u>	<u>1,00</u>	<u>1,00</u>
INC A	23,92	n. o.*	0,10	0,01
INC B	24,40	n. o.*	0,16	0,08
217	24,85	0,47	0,85	0,68
216 (substrat)	25,72	0,63	0,86	1,31

*non observé

La réaction de l'entrée 5, utilisée comme référence, permet de comparer la variation de l'intensité des différents pics par rapport à **143**, fixée à 1,00. La variation du ratio d'un pic par rapport au pic du produit **143** évalue quel solvant permettrait d'obtenir le produit d'élimination voulu. Le ratio idéal pour cette réaction est le plus bas possible pour les pics de produits secondaires (toutes les molécules sauf **143**). En comparant les résultats de l'entrée 6 à l'entrée 5, on observe que tous les ratios de produits secondaires sont augmentés. Le méthanol n'est donc pas un bon solvant pour cette réaction. En comparant l'entrée 7 à l'entrée 5, on observe une augmentation de **222** et de **217** ainsi qu'une plus grosse portion de substrat initial (**216**) n'ayant pas réagi. Il y a cependant une plus faible proportion de **139** formée. Pour l'entrée 5, il y a davantage de substitution aromatique alors que pour l'entrée 7, il y a plus de substitution nucléophile. Aucun des solvants des entrées 6 et 7 ne semble être idéal pour la réaction d'élimination.

Les molécules du tableau 3.5 sont présentées dans leur ordre de temps de rétention. On remarque que les molécules sont en « paires ». En effet, la molécule **217** portant un groupement méthoxy sort en paire avec son équivalent portant le groupement nitro **216**. La molécule **139** portant un groupement méthoxy sort également en paire avec son équivalent portant un groupement nitro **143**. Lorsque le méthanol est présent comme solvant (entrées 6 et 7), deux pics inconnus sont observés. Le fragment caractéristique $[\text{SO}_2\text{-Ph-OMe}]^+$, ayant un m/z de 171, est observable dans le premier pic inconnu alors que le fragment caractéristique $[\text{SO}_2\text{-Ph-NO}_2]^+$, ayant un m/z de 186, est observable dans le deuxième pic inconnu. Le m/z le plus élevé observé dans le SM de **INC A** est de 240, alors que la masse molaire de **139** est de 253 g/mol. Le m/z le plus élevé observé dans le SM de **INC B** est de 255 alors que la masse molaire de **143** est de 268 g/mol. Dans les deux cas, la masse observée des inconnus a une différence de 13 par rapport aux molécules correspondantes. La masse observée ne correspond pas à une $\text{S}_{\text{N}}2$ du brome par un groupement méthoxy. Puisque les pics inconnus sont une « paire », que des fragments caractéristiques sont observés pour chacun des pics et que la différence de masse est la même entre les pics inconnus et leur molécule vinylique respective, on assume qu'il s'agit d'une réaction secondaire et non pas des pics aléatoires. Au cours de ce projet, l'identité de ces pics inconnus n'a pas pu être déterminé. Les spectres SM du chromatogramme de la figure 3.2 sont disponibles dans l'annexe C. Bien qu'une méthode optimisée de CPG a permis de séparer les composés, seuls les deux premiers produits, **222** et **139**, ont été isolables par chromatographie liquide sur colonne comme mentionné précédemment au schéma 3.10. Il n'a donc pas été possible d'isoler ces produits secondaires par colonne chromatographique. Bien qu'il a été possible d'obtenir, d'après les analyses CPG-MS, l'allyl vinyl nosylamide **143**, il n'a pas été possible de l'isoler. Un rendement indéterminé est rapporté pour la formation de **143** puisque nous n'avons pas réussi à obtenir **143** pur.

Bien que trois *N*-allyl-*N*-vinyl sulfonamides soient disponibles (**137**, **138** et **139**), les essais de réarrangement ont premièrement été tentés avec le *N*-allyl-*N*-vinyl-4-

méthylbenzènesulfonamide (**137**). Les réarrangements peuvent être accéléré au four à micro-ondes de synthèse ou encore au four à micro-ondes conventionnel, comme mentionné dans la section 1.1. En débutant avec des essais de réarrangement sans solvant, il est possible d'observer l'effet du solvant lorsqu'il est ajouté sur le rendement de la réaction. Un solvant aurait pu être utilisé afin d'absorber l'énergie et la transmettre au substrat. Afin de contrer cet effet, une quantité élevée de substrat a été utilisée pour ces essais permettant au substrat d'atteindre de haute température.

En utilisant le four à micro-ondes conventionnel disponible dans le laboratoire³, le substrat a été chauffé par intervalles et un suivi de réaction a été réalisé entre les intervalles de chauffage (voir Schéma 3.12 et Tableau 3.6).

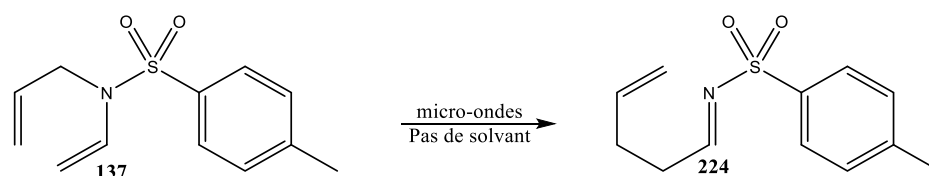


Schéma 3.12 : Essai de réarrangement aza-Claisen au four à micro-ondes de **137** pour former **224**

Tableau 3.6 : Conditions de chauffage et rendements des essais du schéma 3.12

Entrée	Temps de chauffage (min)	Répétitions	Temps de chauffage total (min)	Rendement (%)
1	0,5	20	10	0
2	1	10	10	0
3	2	5	10	0
4	5	2	10	0

Le substrat **137** a été chauffé par intervalle de 0,5 minute à 20 reprises pour un temps total de chauffage de 10 minutes. À la suite du rendement de 0 % de l'entrée 1, le temps de chauffage a été augmenté de 0,5 minute à 1 minute et le même rendement a été obtenu. L'augmentation de la durée de chauffage à 2 et à 5 minutes n'a pas affecté le rendement puisque seul le substrat initial n'ayant pas réagi était observé au CPG-SM et en RMN ^1H . Le nombre de répétitions a été ajusté afin d'offrir un temps de chauffage total constant. Puisque le substrat **137** ne permet pas d'obtenir **224**, l'expérience a été répétée avec le *N*-allyl-*N*-vinyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (**139**) (voir Schéma 3.13 et Tableau 3.7).

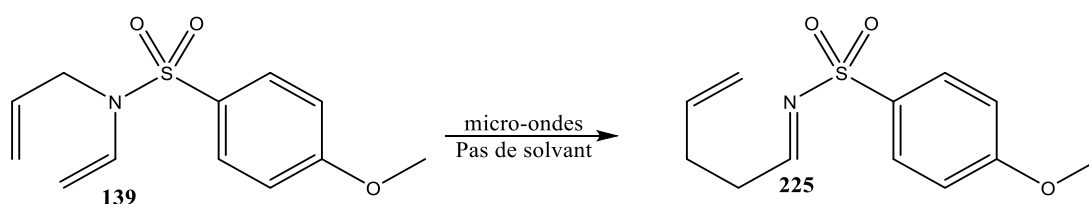


Schéma 3.13 : Essai de réarrangement aza-Claisen au four à micro-ondes de **139** pour former **225**

Tableau 3.7 : Conditions de chauffage et rendements des essais du schéma 3.13

Entrée	Temps de chauffage (min)	Répétitions	Temps de chauffage total (min)	Rendement (%)
1	1	10	10	0
2	2	5	10	0
3	5	2	10	0

Malheureusement, la méthode utilisant le four à micro-ondes n'a pas été concluante pour les substrats **137** et **139**. Le chauffage dans un solvant a donc été utilisé pour les essais subséquents. L'*o*-xylène, un solvant apolaire, a premièrement été tenté afin de

déterminer si le réarrangement aza-Claisen pouvait se réaliser en conditions apolaires (voir Schéma 3.14 et Tableau 3.8).

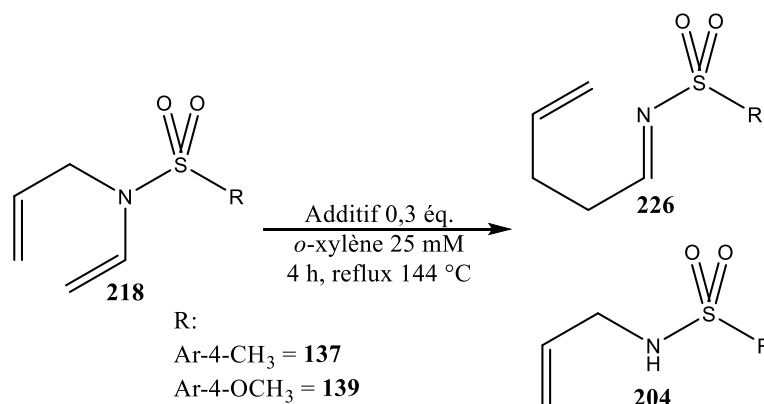


Schéma 3.14 : Essai de réarrangement aza-Claisen de **218** dans l'*ortho*-xylène

Tableau 3.8 : Résultats des réarrangements de **218** dans les conditions du schéma 3.14

Entrée	Substrat	Additif (0,3 éq.)	Formation de 226 (%)	Récupération de 218 * (qualitatif)	Formation de 204 * (Qualitatif)
1	137	-	0	-	I
2	137	AlCl ₃	0	-	-
3	137	SnCl ₄	0	-	-
4	137	PdCl ₂	0	-	-
5	137	BF ₃ (OEt ₂)	0	-	-
6	139	-	0	-	I

*Évalué par CPG-SM; hauteur du pic équivalente (E), moyenne (M) ou faible (F) par rapport au pic le plus intense (I).

Nous avons débuté en plaçant le substrat **137** dans l'*ortho*-xylène à reflux (entrée 1). Il est connu que l'utilisation d'acides de Lewis durs et mous peut catalyser les réarrangements de Claisen. Nous avons débuté avec 0,3 équivalent d'acide de Lewis dur (entrées 2 et 5) et mou (entrées 3 et 4). Les réactions des entrées 1 à 5, réalisées

simultanément, n'ont pas permis de former **226**. Pour l'entrée 1, le seul produit observé au CPG-SM est **204** alors que, pour les entrées 2 à 5, aucun des produits formés n'a pu être identifié. En chauffant **139** dans l'*ortho*-xylène, seul le produit sans vinyle **204** a été observé au CPG-SM et en RMN ^1H . Jusqu'à la rédaction de ce mémoire, nous n'avons toujours pas identifié le mécanisme causant le départ de la chaîne vinylique. La formation de **204** aurait pu être quantifiée par une méthode CPG-SM avec un standard interne, cependant, puisque le pic du substrat **218** n'est pas observé au CPG-SM, nous assumons une transformation de **218** en **204** presque complète. Pour les entrées 1 et 6, le produit recherché n'a pas été obtenu. Nous avons alors assumé que les réactions dans l'*ortho*-xylène ne permettront pas d'offrir l'imine désirée. Les réactions dans ce solvant n'ont pas été davantage étudiées.

Puisque la réaction dans l'*ortho*-xylène n'a pas permis de faire le réarrangement, un solvant polaire, le 1,4-dioxane, ayant une température d'ébullition un peu plus basse a été utilisé pour poursuivre les tests de réarrangements (voir Schéma 3.15 et Tableau 3.9).

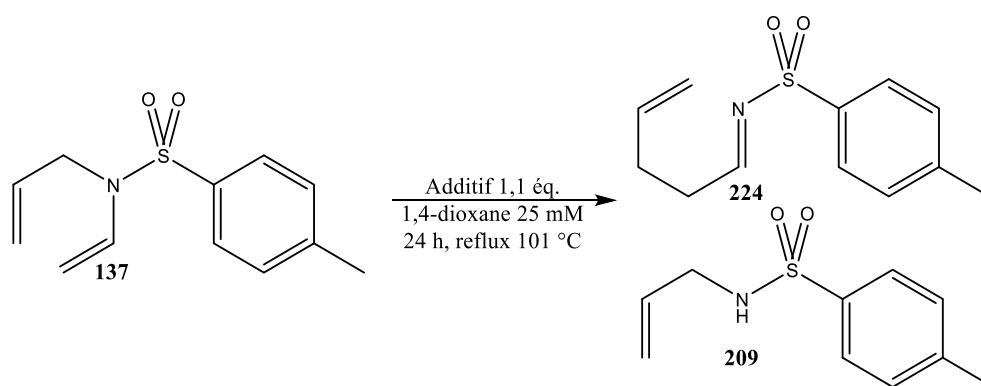


Schéma 3.15 : Essai de réarrangement aza-Claisen de **137** dans le 1,4-dioxane

Tableau 3.9 : Résultats des essais de réarrangements de **137** dans les conditions du schéma 3.15

Entrée	Additif (1,1 éq.)	Formation de 224 (%)	Récupération de 137 * (Qualitatif)	Formation de 209 * (Qualitatif)
1	-	0	I	-
2	AlCl ₃	0	-	I
3	SnCl ₄	0	-	I
4	PdCl ₂	0	-	I
5	BF ₃ (OEt ₂)	0	-	I

*Évalué par CPG-SM; hauteur du pic équivalente (E), moyenne (M) ou faible (F) par rapport au pic le plus intense (I).

La quantité d'acide de Lewis a été augmentée à 1,1 équivalent. Les acides de Lewis durs devraient donner de meilleurs rendements en augmentant la quantité de 0,3 équivalent à 1,1 équivalent comme expliqué à la section 1.2. Les tests de réarrangements des entrées 1 à 4 n'ont pas permis de former l'aldimine désirée **224**. En chauffant **137** dans le 1,4-dioxane à reflux pendant 24 heures, seul le substrat **137** a été observé par nos analyses CPG-SM et, après purification, a été récupéré à 99 %. Puisque le produit semble stable à reflux dans le 1,4-dioxane, des acides de Lewis ont été ajoutés (entrées 2 à 5). Le principal produit de la réaction, pour les entrées 2 à 5, est le *N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**209**). La molécule **209** est la seule observée comme produit de réaction des entrées 2 et 5 alors que pour les entrées 3 et 4, d'autres produits secondaires non identifiés ont été observés. Puisque les produits secondaires supplémentaires ont seulement été observés pour les entrées 3 et 4, nous avons assumé que les acides de Lewis mous en sont la cause. La « faible » température d'ébullition du 1,4-dioxane peut être la cause du manque de réactivité de **135**. Un solvant ayant une température d'ébullition plus élevée a été utilisé pour les tests suivants.

Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est un solvant aprotique polaire tout comme le 1,4-dioxane. Il a cependant une température d'ébullition de 153 °C. Il semblait donc être le choix idéal afin d'atteindre les températures nécessaires pour la réaction (voir Schéma 3.16 et Tableau 3.10).

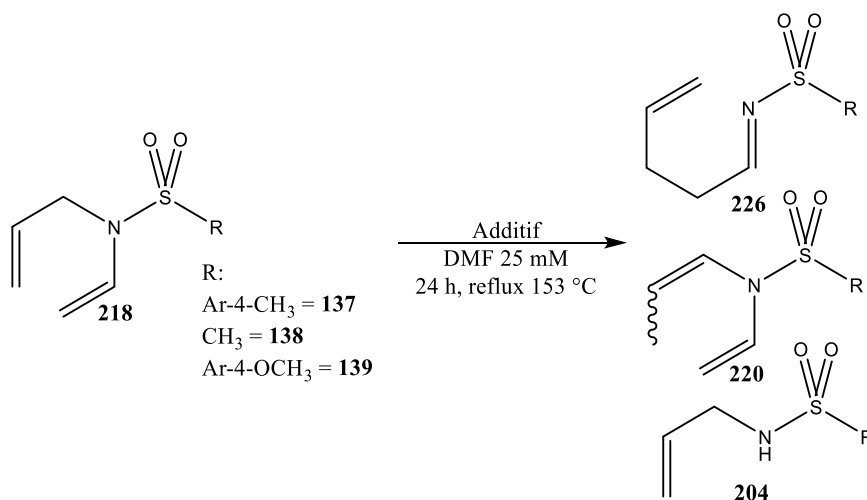


Schéma 3.16 : Essai de réarrangement aza-Claisen dans le DMF

Tableau 3.10 : Résultats des essais de réarrangements dans les conditions du schéma 3.16

Entrée	Substrat	Additif (2,0 éq.)	Formation de 226 (%)	Récupération de 218 * (Qualitatif)	Formation 204 * (Qualitatif)	Formation 220 * (Qualitatif)
1	138	-	0	I	-	-
2	139	-	0	I	-	-
3	138	pyridine	0	-	I	-
4	138	ZnCl ₂	0	I	-	-
5	138	NaOH	0	F	-	I
6	137	NaOH	0	F	-	I
7	139	Cs ₂ CO ₃	0	I	-	E

*Évalué par CPG-SM; hauteur du pic équivalente (E), moyenne (M) ou faible (F) par rapport au pic le plus intense (I).

En utilisant le DMF comme solvant à reflux pendant 24 heures, plusieurs résultats différents ont pu être obtenus. Pour les entrées 1 et 2, aucune réaction n'a été observée par le CPG-MS. Puisque les molécules semblent supporter la température du solvant à reflux, différents additifs ont été ajoutés pour augmenter la réactivité de celles-ci. La pyridine a premièrement été choisie puisqu'il s'agit d'une base faible non nucléophile organique. Son utilisation a mené à la formation de **204** (entrée 3). Un acide de Lewis mou différent de ceux précédemment utilisés a été testé comme additif (entrée 4). Contrairement aux résultats du tableau 3.9, l'utilisation du chlorure de zinc (II) n'a pas mené à la perte du vinyle (**204**) et le substrat **138** a pu être récupéré. L'isomérisation de la partie allylique (**220**) a été observée dans les conditions basiques de l'entrée 5. Il n'a pas été possible de séparer les différents isomères en colonne chromatographique et la quantification des molécules présentes dans la réaction n'a pas pu être déterminée. La quantité de substrat a été augmentée pour l'entrée 6 (0,186 mmol à 0,770 mmol) par rapport à l'entrée 5 et l'isomérisation de la section allylique a été confirmée par RMN ^{13}C (voir Figure 3.3). Finalement, l'entrée 7 permet de confirmer que même avec une base minérale plus faible (Cs_2CO_3), l'isomérisation de la section allylique est importante.

Dans la figure 3.3, ci-dessous, est présenté le spectre RMN ^{13}C utilisé pour confirmer l'isomérisation de la chaîne allylique du substrat **137** afin de former **227** et **228**.

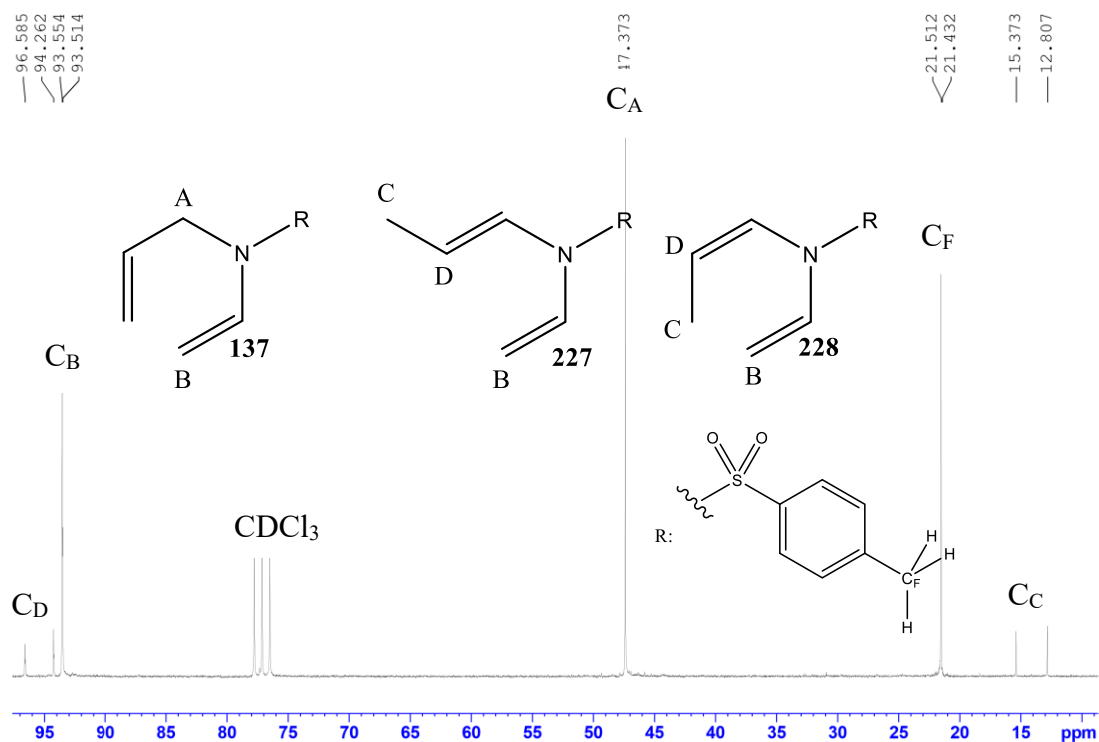


Figure 3.3 : Spectre RMN ^{13}C confirmant l'isomérisation de la chaîne allylique pour la réaction de l'entrée 6 du tableau 3.10

L'agrandissement du spectre RMN ^{13}C des produits de l'entrée 7 permet d'observer la formation de deux pics de CH_3 nouvellement formés à 15,3 ppm et 12,8 ppm (identifiés C_C). Ces pics sont seulement présents après l'isomérisation de la chaîne allylique (voir Schéma 3.17).

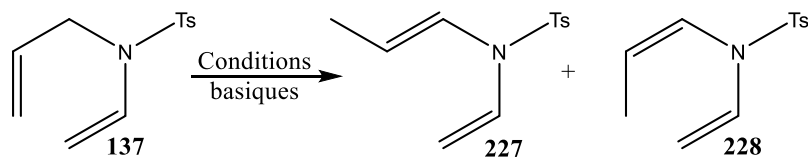


Schéma 3.17 : Formation des molécules **227** et **228** à partir de **137**

Puisque le CH₃ du cycle aromatique C_F est présent dans **137**, **227** et **228**, le signal est observé à 21,5 ppm et 21,4 ppm. Le carbone C_A, présent seulement sur la molécule initiale (**137**), est observé à 47,4 ppm. Le carbone C_B est présent sur toutes les molécules, le signal est observé à 93,6 ppm et à 93,5 ppm. Finalement, le carbone vinylique C_D, nouvellement formé, est observé à 94,3 ppm et 96,6 ppm. Puisque les carbones C_B et C_F sont présents sur la molécule initiale et sur les molécules isomérisées, les signaux sont « doublés ». On observe deux pics très près l'un de l'autre (<0,2 ppm de différence). Les carbones C_C et C_D sont seulement présents sur les molécules isomérisées et les signaux sont séparés puisque la liaison double *cis* ou *trans* influence le signal observé.

Les essais de réarrangement ont été poursuivis dans divers solvants à reflux. En tentant de faire le réarrangement dans divers solvants, il est ainsi possible de cibler rapidement le milieu favorisant la réaction et celle-ci pourra être optimisée par la suite (voir Schéma 3.18 et Tableau 3.11).

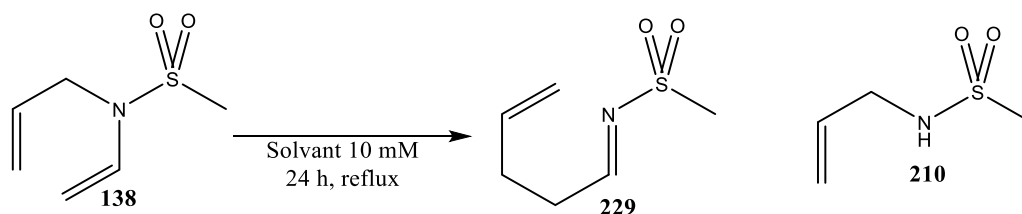


Schéma 3.18 : Essais de réarrangement aza-Claisen de **138** dans divers solvants

Tableau 3.11 : Résultats des essais de réarrangement du schéma 3.18

Entrée	Solvant	Température d'ébullition (°C)	Rendement de 229 (%)	Récupération de 138 ** (Qualitatif)	Formation de 210 ** (Qualitatif)
1	MeCN:MeOH (1:1)	66*	0	I	F
2	MeOH	65	0	-	I
3	MeCN	64	0	F	I
4	MeCN:H ₂ O (4:1)	77*	0	I	F
5	H ₂ O	100	0	-	I
6	DMSO	189	0	-	I
7	DMA	165	0	-	I
8	<i>p</i> -Cymène	177	0	-	-

*Valeurs littéraires des azéotropes¹⁰⁵ **Évalué par CPG-SM; hauteur du pic équivalente (E), moyenne (M) ou faible (F) par rapport au pic le plus intense (I).

Le mélange de solvant utilisé lors de la réaction d'élimination (MeOH/MeCN) a premièrement été utilisé dans l'entrée 1. Celle-ci permet d'observer une faible formation de la molécule sans vinyle **210** alors que la molécule initiale **138** a été observée de façon élevée. Le chauffage dans le méthanol et dans l'acétonitrile a donc été évalué indépendamment l'un de l'autre pour les entrées 2 et 3. Alors que le mélange des deux solvants permet de récupérer le produit initial (entrée 1), lorsque la réaction est effectuée seulement dans le méthanol ou l'acétonitrile, la perte du vinyle est le principal produit observé. Pour la réaction dans l'acétonitrile (entrée 3), une faible récupération du substrat initial a été observée. Lorsque la réaction est effectuée dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (entrée 4), il est possible de récupérer le substrat initial de façon élevé, alors qu'il y a seulement une faible formation de **210**. Ce résultat

est étonnant puisqu'un des mécanismes menant à la perte du groupement vinylique implique la formation de l'énamide et que celle-ci se fait attaquer par l'eau menant à la formation de **210**. La récupération du produit de départ pour un essai fait avec 20% d'eau ne supporte pas cette hypothèse. En supposant que l'eau défavorise la formation de **210**, un essai utilisant seulement l'eau comme solvant a été réalisé (entrée 5). Lors de la réaction de l'entrée 5, **138** a été détruit afin de d'obtenir **210** en 2 h. La réaction a été poursuivie jusqu'à 24 h afin d'avoir des résultats uniformes, sans observer l'apparition d'autres produits. Selon les analyses CPG-SM de l'entrée 5 après 2 h, la destruction de **138** dans l'eau est quantitative. L'eau n'est donc pas un bon solvant de réaction pour les réarrangements aza-Claisen des sulfonamides. Les solvants à plus haute température d'ébullition tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO; 189 °C) et le diméthylacétamide (DMA ; 165 °C) n'ont pas permis de faire le réarrangement et seule la molécule sans vinyle **210** a été observée. Finalement, le *para*-cymène a aussi été utilisé (entrée 8). Lors de cet essai, en plus de ne pas observer de réarrangement, aucun des produits secondaires précédemment identifiés n'a été observé. Le solvant apolaire semble la principale cause de dégradation intense du substrat à haute température.

Lorsque le substrat **138** est chauffé à des températures encore plus élevées, un produit supplémentaire est observé (voir Schéma 3.19 et Tableau 3.12).

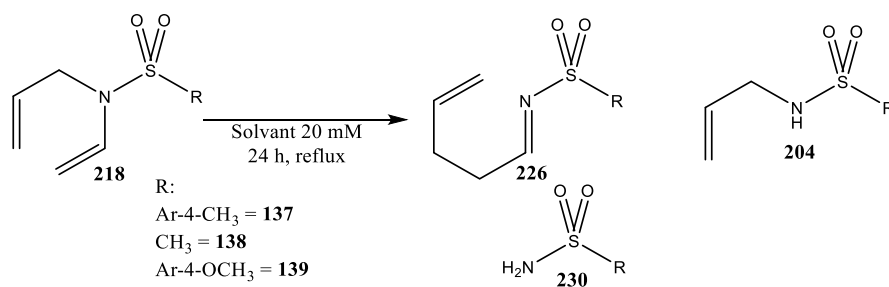


Schéma 3.19 : Essais de réarrangement aza-Claisen de **137** - **139** à de hautes températures

Tableau 3.12 : Résultats des essais de réarrangement du schéma 3.19

Entrée	Substrat	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)	Récupération de 137-139 * (Qualitatif)	Formation de 204 * (Qualitatif)
1	139	NMP	202	0	-	I
2	137	NNDMA	194	0	-	F
3	138	NNDMA	194	0	-	F

* Évalué par CPG-SM; hauteur du pic équivalente (E), moyenne (M) ou faible (F) par rapport au pic le plus intense (I).

Le reflux de **139** dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) a exclusivement formé le composé sans vinyle **204** (entrée 1). Lors des réactions de **137** et **138** dans la *N,N*-diméthylaniline (NNDMA), plusieurs composés ont été observés au CPG-SM (entrées 2 et 3). Bien que le solvant ait été purifié selon une méthode littéraire avant la réaction¹⁰⁶, lors du reflux, le milieu réactionnel est passé de transparent à brun opaque. La comparaison des spectres CPG-SM des entrées 2 et 3 a permis d'éliminer tous les pics causés par le solvant (voir Figure 3.4).

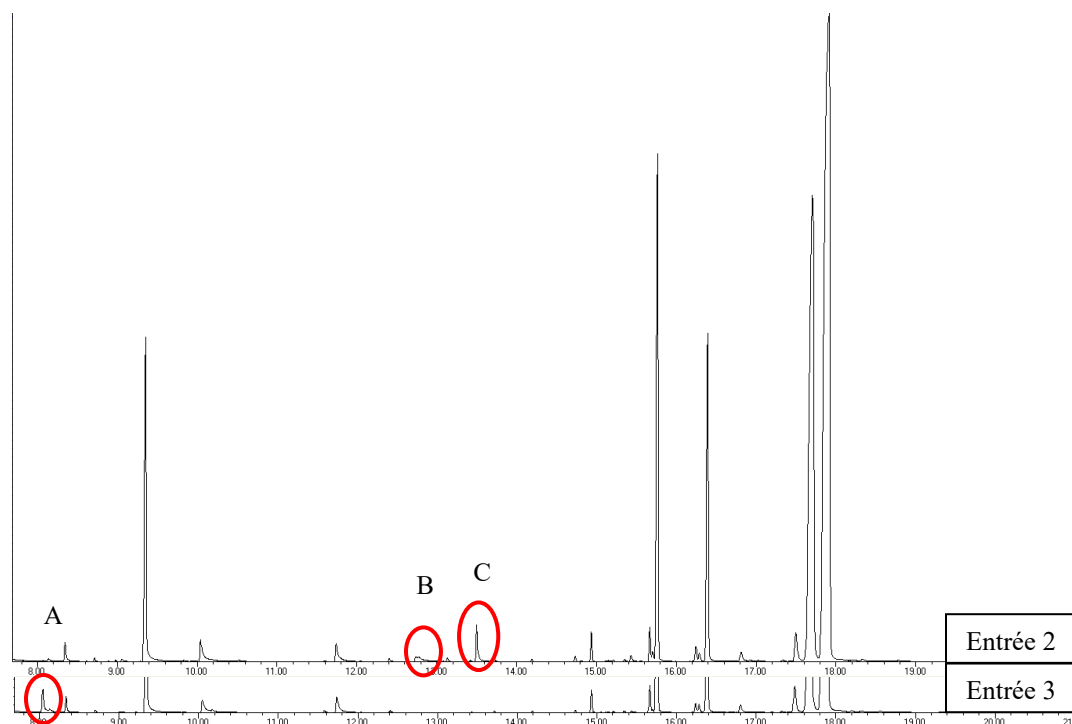


Figure 3.4 : Comparaison des spectre CPG des entrées 2 et 3 du tableau 3.12

Les trois signaux encerclés en rouge sont ceux qui ne sont pas communs aux deux spectres. Pour l'entrée 3, le pic « A » correspond à la molécule **204** sans vinyle. Pour l'entrée 2, le pic « C » correspond à la molécule **204** sans vinyle alors que le pic « B » correspond à du 4-méthylbenzènesulfonamide (**231**) (voir Figure 3.5).

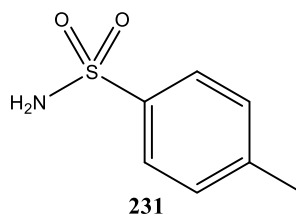


Figure 3.5 : Illustration de la molécule **231**

Lors de la modélisation des sulfones à la section 2.3, une question a été soulevée lorsque l'aldimine était modélisée. « Est-ce que l'aldimine sera assez stable pour être observée et/ou purifiée ? » La présence d'un groupement fortement électro-attracteur sur l'azote rend la fonction aldimine très électrophile. Le produit de réarrangement aza-Claisen forme, selon nos calculs, une molécule thermodynamiquement plus stable. Cependant, celle-ci possède une réactivité différente du substrat de départ. Un nucléophile, par exemple l'eau, pourrait facilement réagir sur le carbone de l'aldimine et mener à son hydrolyse (voir Schéma 3.20).

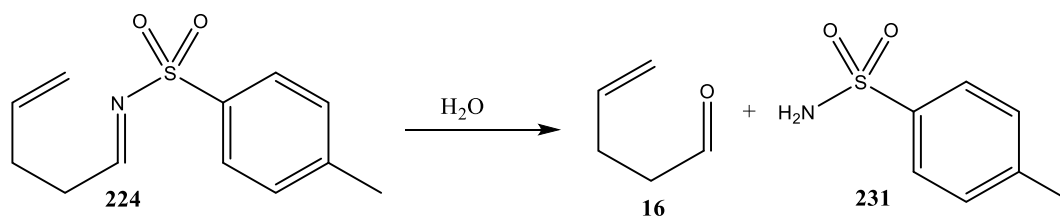


Schéma 3.20 : Réaction d'hydrolyse de l'aldimine **224**

La présence du pic « B » de la figure 3.4 supporte l'idée que l'eau peut réagir avec l'aldimine pour former **231**. Nous pensons que l'aldéhyde **16** n'est pas observé sur le spectre CPG-SM puisque son temps de rétention est trop faible (c.-à-d. il est trop volatil). Afin d'obtenir les spectres de la figure 3.4, le brut de réaction a été directement injecté dans le CPG-SM. La *N,N*-diméthylaniline n'est pas un solvant volatil avec une température d'ébullition de 194 °C, un grand délai avant le début de la prise de données est nécessaire afin de ne pas endommager l'appareil et pour ne pas obtenir uniquement le signal du solvant. L'aldéhyde **16** est sûrement perdu dans ce délai. Afin de confirmer s'il y a bien eu réarrangement et que l'aldéhyde est perdu dans le délai de solvant, il faut démontrer qu'il y a bien présence de l'aldéhyde dans le milieu réactionnel. Extraire et purifier l'aldéhyde **16** ne semblait pas être la méthode la plus efficace à la suite de la lecture du spectre CPG-SM puisqu'une quantité élevée de produits organiques aurait besoin d'être éliminée par purification. L'achat de

l'aldéhyde, le 4-penténal (**16**), seulement pour confirmer s'il est observable au CPG-SM, est trop cher pour les moyens du laboratoire. La synthèse du 4-penténal (**16**) à partir de l'acide 4-penténoïque (**60**) disponible au laboratoire permettrait rapidement de confirmer l'hypothèse soulevée à propos de son temps de rétention. Pour ce faire, l'acide est premièrement converti en amide de Weinreb¹⁰⁷ (voir Schéma 3.21).

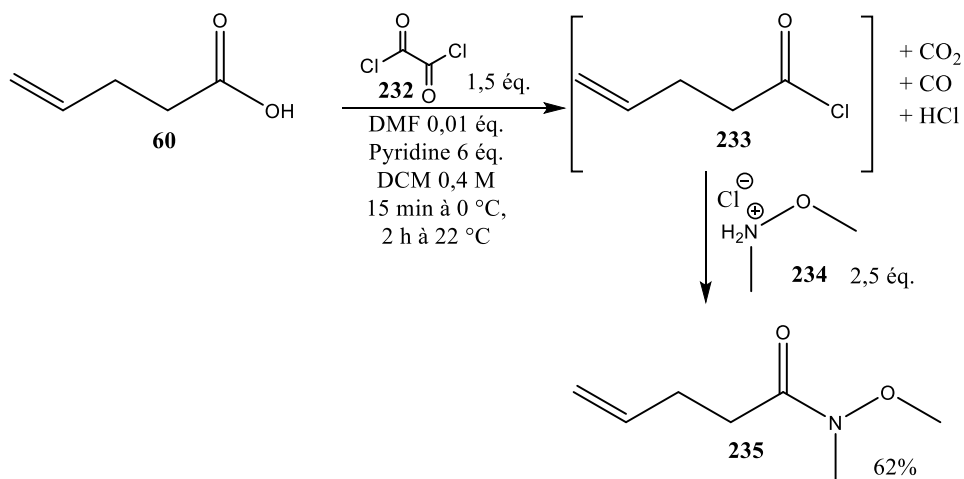


Schéma 3.21 : Synthèse de l'amide de Weinreb **235** à partir de **60**

L'acide **60** est premièrement transformé en chlorure d'acide **233** à partir du chlorure d'oxalyle (**232**). L'ajout du DMF permet d'activer le chlorure d'oxalyle (**232**) pour former l'intermédiaire **233**. Cet intermédiaire est très réactif et il n'est pas isolé. Lors de l'ajout du *N,O*-diméthylhydroxylamine (**234**), l'amide de Weinreb correspondant **235** est formé. La pyridine en solution permet de trapper l'acide chlorhydrique libéré lors de la réaction. L'amide de Weinreb peut, lors de l'ajout d'une source d'hydrures, trapper le cation issu de l'hydrure métallique entre ses deux oxygènes permettant d'obtenir l'aldéhyde **16** correspondant lors du parachèvement. La réduction de l'amide **235** a été tentée dans diverses conditions^{108, 109} (voir Schéma 3.22 et Tableau 3.13).

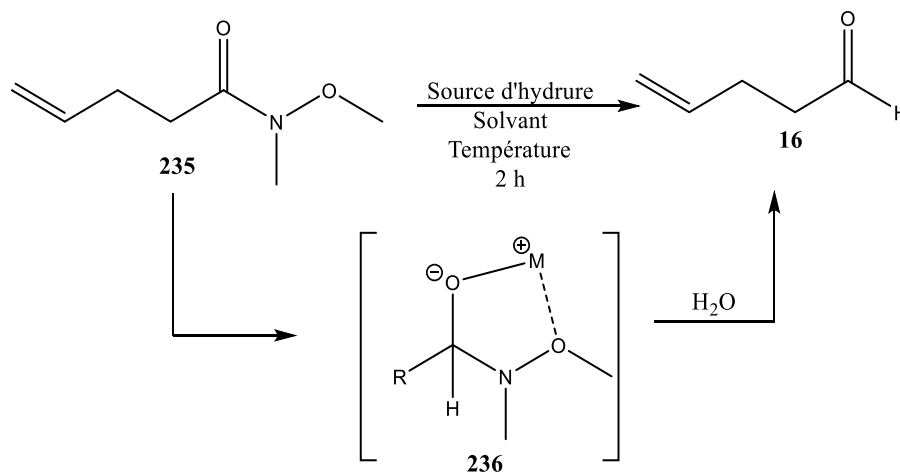
Schéma 3.22 : Réduction de l'amide de Weinreb **235** en en aldéhyde

Tableau 3.13 : Résultats des réactions essayées du schéma 3.22

Entrée	Source d'hydrure	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)
1	LiAlH ₄	THF	-78	0
2	LiAlH ₄	THF	-15	0
3	LiAlH ₄	Et ₂ O	-78	0
4	DIBAL-H	THF	-78	0
5	DIBAL-H	THF	0	0

La réduction de l'amide avec du LiAlH₄ dans le tétrahydrofurane (THF) à -78 °C aurait dû permettre d'obtenir l'aldéhyde **16** (entrée 1). Cependant, lors de l'analyse du brut de réaction par RMN ¹H, aucun pic d'aldéhyde n'a été observé. L'augmentation de la température de -78 °C à -15 °C n'a pas permis d'obtenir le produit (entrée 2). Puisque le LiAlH₄ est plus soluble dans l'éther diéthylique que dans le THF¹¹⁰, le solvant a été changé sans toutefois offrir l'aldéhyde désiré (entrée 3). Puisque la réaction n'a toujours pas permis d'obtenir l'aldéhyde **16**, la source d'hydrure a été changée pour de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H). L'amide **235** ne semblait toujours pas

réagir avec cette nouvelle source d'hydrure aux deux températures testées (entrées 4 et 5).

La synthèse de l'aldéhyde **16**, n'étant pas l'objectif principal de ce travail, n'a pas été poursuivie. Afin de pouvoir observer l'aldéhyde formé par l'hydrolyse du produit de réarrangement, l'augmentation de son temps de rétention par l'augmentation de sa masse molaire semblait une méthode préférable. Cette alternative nous permet également d'étudier la réaction d'hydrolyse du schéma 3.20 et d'accéder à une plus grande diversité de molécules.

La chaîne vinylique a premièrement été changée. Par une réaction de couplage au cuivre entre le *N*-allyl-sulfonamide **204** et le 1,2-diiodoéthène (**183**), il a été possible d'obtenir le produit vinylé correspondant⁵ (voir Schéma 3.23 et Tableau 3.13).

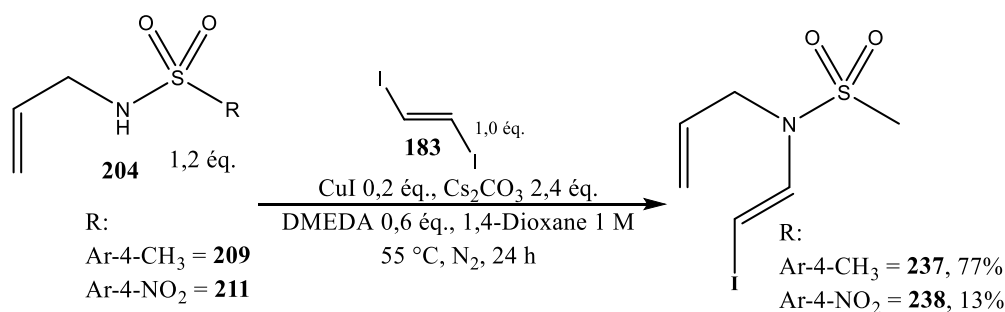


Schéma 3.23 : Réactions de couplage avec un diiodure vinylique

La réaction à partir du sulfonamide **209** a permis d'obtenir un bon rendement alors que la réaction du sulfonamide **211** donne un faible rendement avec un produit récolté contaminé. Lors de l'analyse RMN ¹H de l'entrée 2, le produit portant la chaîne vinylique, mais sans iode (molécule **143**) a été observé par RMN ¹H provenant d'une contamination du substrat diiodé initial (**183**). Le spectre RMN du mélange inséparable est observable à la figure 3.6.

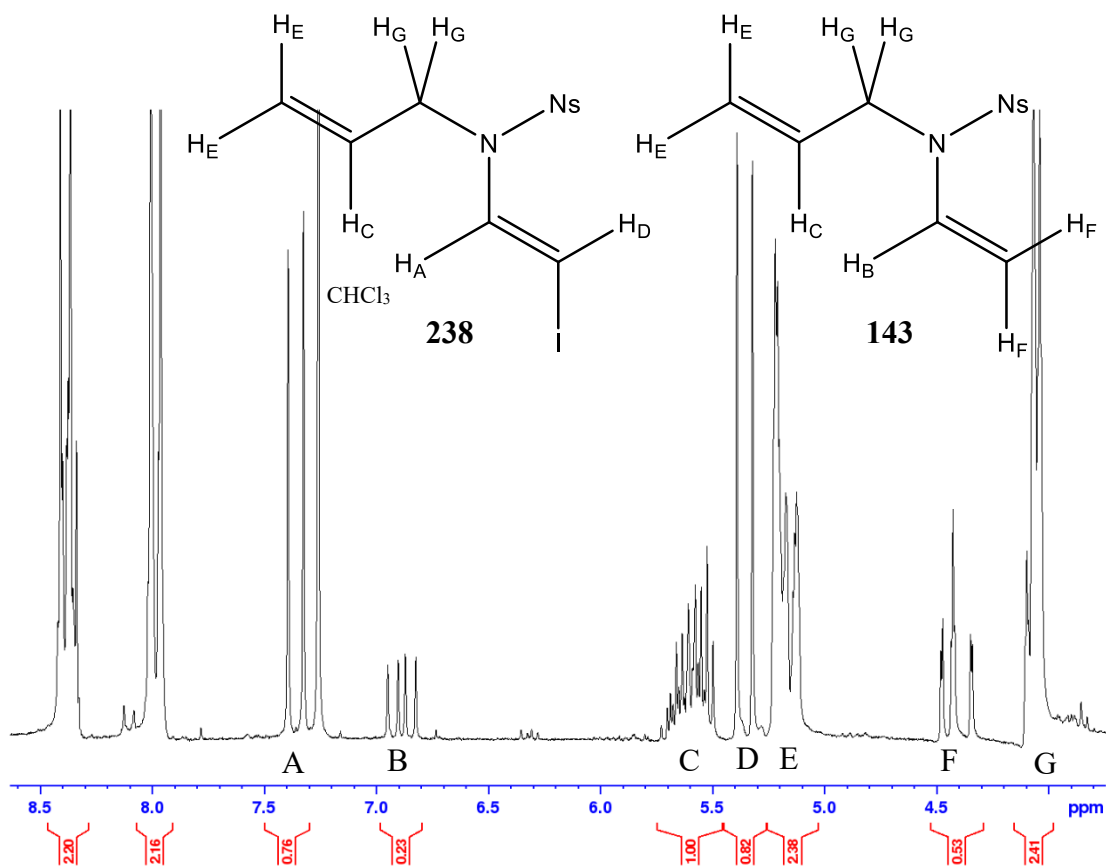


Figure 3.6 : Spectre RMN ^1H du mélange de **143** et **238**

La comparaison des pics H_A et H_B permet de déterminer rapidement que le ratio molaire de produit est 76:23 de **238** : **143**. Le pic H_A est un doublet alors que H_B est un doublet de doublets, ce qui est en accord avec la structure de chacune des molécules. Les protons H_C , H_E et H_G sont présents dans les deux molécules, leurs intégrations sont alors in affectées par le mélange. Le pic H_D est un doublet couplé avec le pic H_A alors que le pic H_F est deux doublets de doublets superposés ce qui correspond également à ce qu'on s'attend des deux molécules. Les essais de réarrangement avec ce mélange permettent de tester les deux molécules pour une réaction. Il est ensuite possible de connaître quelle molécule qui réagit en fonction de la disparition des pics H_A ou H_B . Puisque les réactions de réarrangement ont été réalisées à de très faibles concentrations,

nous assumons que l'interaction des molécules **238** et **143** est minime et n'influence pas le résultat de réarrangement d'une ou l'autre molécule. Deux essais de réarrangement ont été effectués à partir du mélange de **238** et **143** (voir Schéma 3.24).

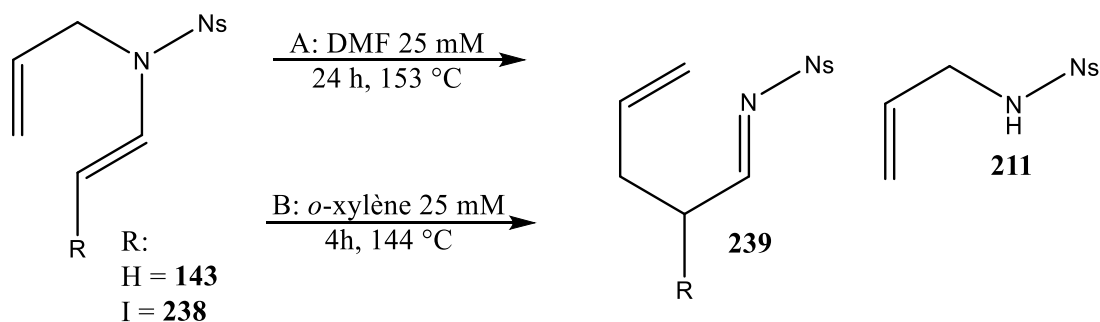


Schéma 3.24 : Essais de réarrangement à partir du mélange de nosyle **143** et **238**

Le mélange de **143** et **238** a premièrement été mis à reflux dans du DMF pendant 24 h (conditions A). Contrairement aux entrées du tableau, 3.10 utilisant les mêmes conditions réactionnelles, le produit de départ n'a pas été récupéré et seul **211** a été observé par analyse CPG-SM. En utilisant l'*ortho*-xylène comme solvant (conditions B), seul **211** est observé. Ce résultat concorde avec les résultats des autres sulfonamides du tableau 3.8. Considérant la difficulté pour obtenir le mélange **143** et **238**, que ce mélange est inséparable et que, selon sa réaction dans le DMF, il a une instabilité à haute température, les substrats de nosyle n'ont pas été utilisés pour d'autres essais de réarrangement.

C'est pourquoi seuls des tests de réarrangement avec **237** ont été effectués au four à micro-ondes (voir Schéma 3.25).

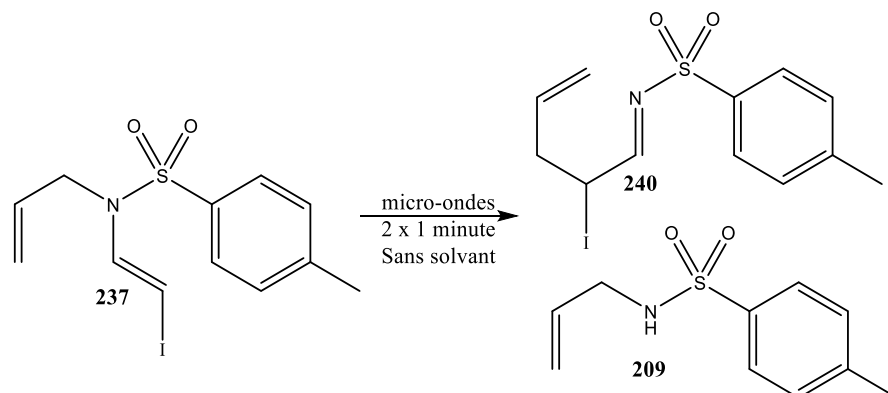


Schéma 3.25 : Essai de réarrangement de **237** au four à micro-ondes

Suivant la même démarche expérimentale que les précédents essais de réarrangements au four à micro-ondes, **237** a été chauffé par intervalles de 1 minute avec un temps de repos de 30 secondes entre les chauffages. Après une minute de chauffage, le substrat était encore présent en solution et aucun produit secondaire n'était observé. Après le deuxième chauffage d'une minute, le substrat **237**, un liquide jaune transparent, était devenu complètement noir. Une fumée rose s'échappait également du vial contenant le produit. Lors des analyses CPG-SM et RMN ^1H du brut réactionnel, seule la molécule sans vinyle **209** a été observée. Sachant que l'iode gazeux est rose, il était intéressant d'observer une fumée rose s'étant échappée du milieu réactionnel puisque le produit initial **237** n'était pas observé. Le mécanisme causant le départ du groupement vinyle nous étant toujours inconnu, il est impossible de dire si la fumée observée était bien du I_2 , une molécule iodée ou complètement autre chose. Sachant que la molécule sans iode **137** n'est pas réactive même après 5 minutes dans un four à micro-ondes, nous concluons que la molécule avec l'iode **237** est donc beaucoup moins stable.

La formation de la chaîne vinylique doit se faire après l'ajout de la chaîne allylique. En effet, il est important d'ajouter le groupement vinyle après le groupement allyle lors de la construction d'AVA, car le couplage entre le 1,2-diiodoéthène (**183**) et le sulfonamide **230** ne permet pas d'obtenir le *N*-vinylsulfonamide **241** correspondant³ (voir Schéma 3.26).

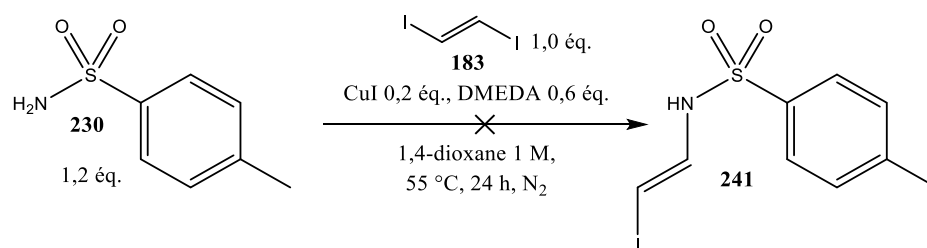


Schéma 3.26 : Tentative de couplage du sulfonamide **230** et du diiodoéthène **181**

À la suite de l'échec de la réaction du schéma 3.26, la fonctionnalisation vinylique a été effectuée avec une réaction de couplage. La formation des éthers d'énol **242** et **243** à partir des iodures **237** et **238** a été tentée^{3, 5} (voir Schéma 3.27).

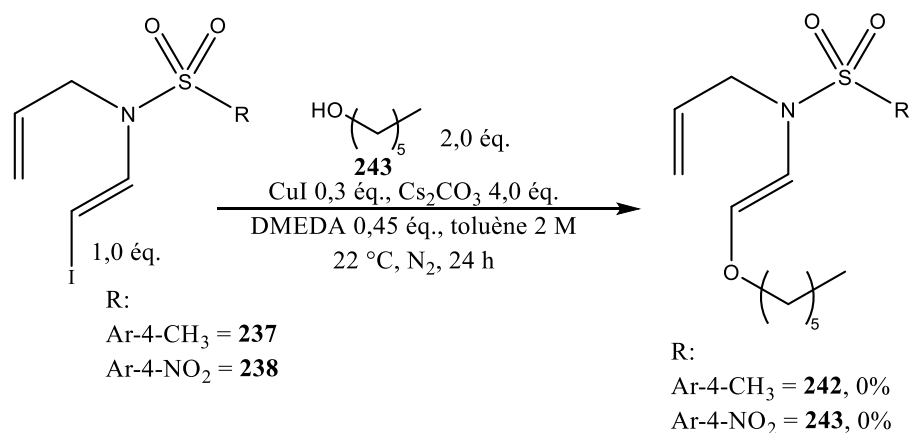


Schéma 3.27 : Essais de réactions de couplage pour former des éthers d'énol

Pour la réaction du sulfonamide **237**, seuls les substrats **237** et **243** ont été observés au CPG-SM. Pour la réaction du sulfonamide **238**, aucune trace du substrat iodé **238** n'a été observée. Seuls le *n*-hexanol (**243**) ainsi que la molécule sans iode **141** ont été observés. Cette méthode de fonctionnalisation C – O débutant avec un iodovinyle nous permet habituellement d'obtenir de bons rendements^{4, 111, 112}. Puisqu'aucune trace des produits voulus n'a été observée, les réactions n'ont pas été optimisées et d'autres voies de synthèse ont été explorées pour fonctionnaliser la chaîne vinylique.

De bons rendements peuvent être obtenus lors de la première réaction de couplage entre les *N*-allylsulfonamides et le 1,2-diiodoéthène (**181**), des réactions de couplage avec des iodures vinyles semblables ont été tentées. Les précurseurs nécessaires pour effectuer ces réactions sont des iodures vinyliques déjà substitués (voir Schéma 3.28).

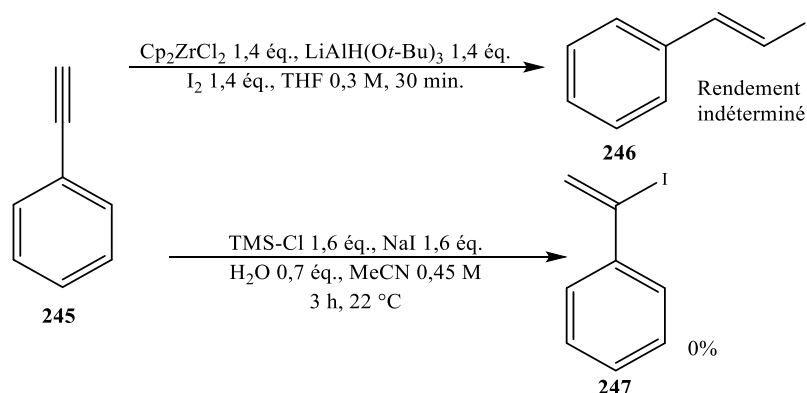


Schéma 3.28 : Essais de synthèse de iodures vinyliques **246** et **247**

La synthèse de **246**¹¹³ et **247**¹¹⁴ à partir du phénylacétylène (**245**) permet d'obtenir seulement l'iode en *trans* du cycle aromatique. Les positions *géminal* (**247**) et *cis* (non illustrée) n'ont pas été observées. Dans les deux cas, le substrat **245** est le principal produit récupéré lors de la réaction. La dégradation rapide de **246** et sa purification difficile n'ont pas permis son utilisation pour des réactions de couplage. La dégradation

de **246** est si rapide que, après sa purification par colonne chromatographique, l'huile jaune récoltée a changé de couleur pour le noir avant que le solvant de colonne n'ait pu être évaporé sous pression réduite. Puisque la dégradation du produit nous empêche de savoir si celui-ci est pur par analyse RMN ^1H , le rendement rapporté est indéterminé.

La dernière réaction tentée pour la fonctionnalisation de la chaîne vinylique est la condensation de l'allylamine (**178**) sur de l'acétophénone (**248**)⁹⁵ (voir Schéma 3.29).

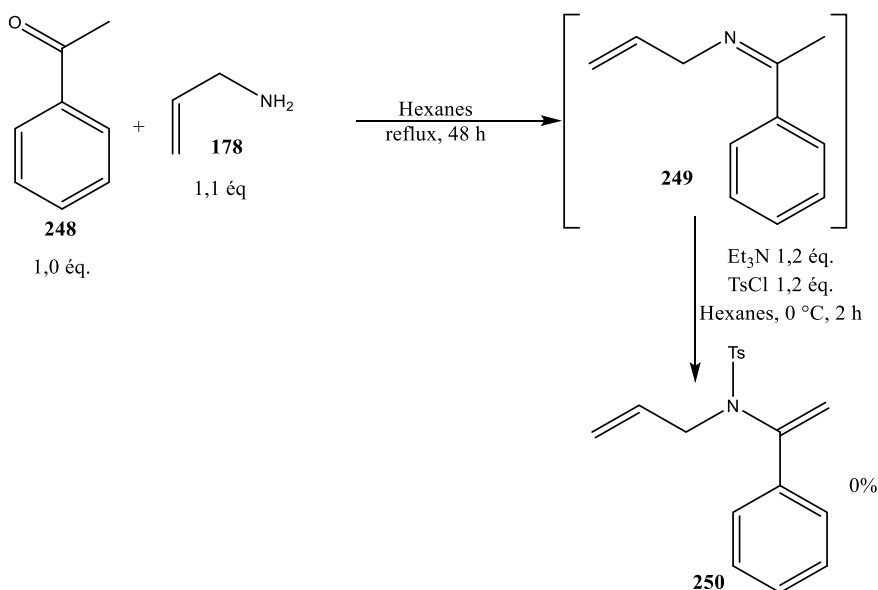


Schéma 3.29 : Essai de synthèse d'un AVA par condensation

Lors de la réaction de condensation de **248** et **178**, un volume d'eau correspondant à une réaction complète a été récolté dans un appareil de Dean-Stark. Bien que l'imine intermédiaire **249** n'ait pas été observée dans le milieu réactionnel, de la triéthylamine et du chlorure de tosylate ont été ajoutés à 0 °C dans le mélange réactionnel. Les deux produits obtenus lors de cette réaction sont l'acétophénone (**248**) initiale ainsi que l'anhydride 4-méthylbenzènesulfonique (**251**). Devant les difficultés sous-estimées pour la fonctionnalisation de la chaîne vinylique, notre intérêt synthétique s'est tourné

vers la chaîne allyle. Un couplage de Heck a été notre première tentative de fonctionnalisation de la chaîne allyle¹¹⁵ (voir Schéma 3.30).

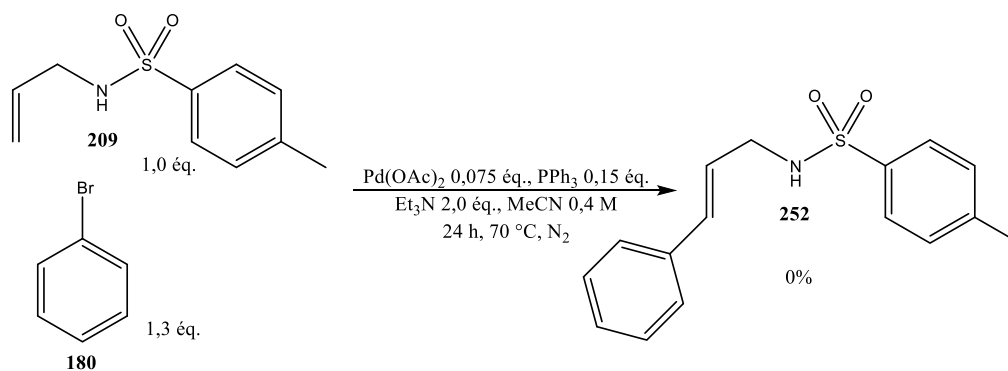


Schéma 3.30 : Tentative de fonctionnalisation de la chaîne allylique par couplage de Heck

Le couplage de Heck entre du bromobenzène (**180**) et le substrat **209** n'a pas permis de former **252**. Le produit de *N*-arylation aurait pu également être formé, mais n'a pas été observé. Au cours de cette réaction, le métal choisi a été le palladium. Les couplages de Ullmann utilisent la chimie du cuivre pour former entre autres des liens *N*-aryles^{116, 117}. C'est pourquoi, afin de favoriser la *C*-arylation sur la chaîne allylique, le palladium a été utilisé comme catalyseur. Bien que les couplages de Buchwald-Hartwig utilisent la chimie du palladium pour réaliser de la *N*-arylation¹¹⁸, le palladium demeure le meilleur choix de métal puisqu'il offrait une opportunité que le produit désiré se forme. Nous avons opté pour le couplage avec **209** parce que nous pensons que les dérivés *N*-(2-bromoéthyl) **213** et *N*-vinylsulfonamide **218** n'auraient pas mené au bon produit de réaction. En effet, l'utilisation des *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)sulfonamides **213** aurait pu mener à de la compétition de l'insertion du palladium entre la chaîne bromoalkyle et le bromure d'aryle. Les *N*-allyl-*N*-vinylsulfonamide n'auraient pas pu être utilisés, car l'utilisation du palladium lors des essais de réarrangements des tableaux 3.8 et 3.9 détruisait les substrats. Malheureusement, dans les conditions basiques nécessaires

pour le couplage, le catalyseur semble s'être empoisonné. Une fois le palladium coordonné à C = C de la chaîne allylique, la formation d'une liaison N – Pd empêcherait ultimement la formation de **252**. Puisque cette réaction n'a pas offert le produit désiré et qu'une réaction semblable sur les autres sulfonamides préparées risque fortement d'offrir le même résultat, cette réaction n'a pas été répétée.

Deux réactions de métathèse croisée ont été tentées¹¹⁹⁻¹²⁵ (voir Schéma 3.31).

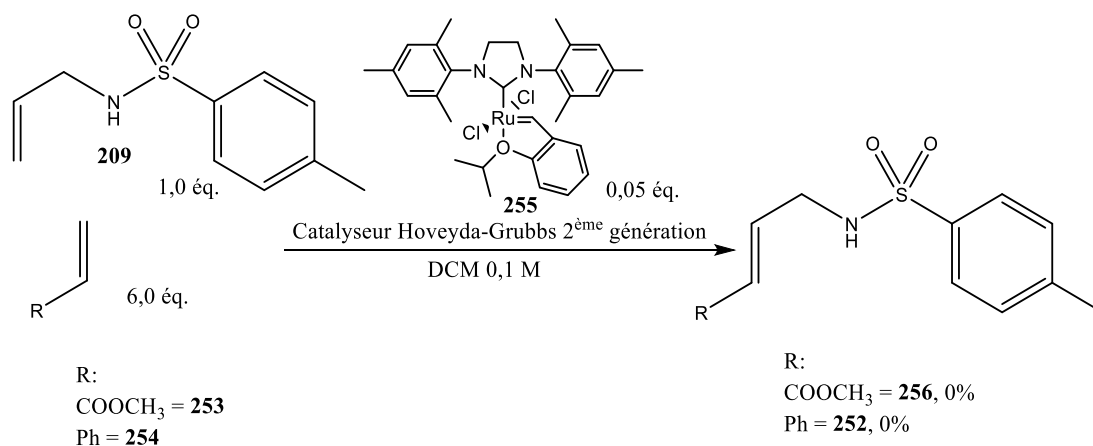


Schéma 3.31 : Fonctionnalisation allylique de **209** par métathèse croisée

Pour la réaction avec l'acrylate de méthyle (**253**), un produit de métathèse et un produit de métathèse croisée ont été obtenus (voir Figure 3.7); malheureusement ces produits ne sont pas ceux recherchés.

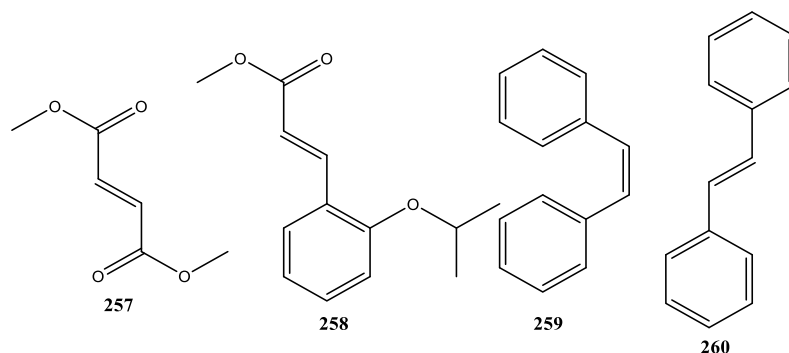


Figure 3.7 : Produits de réaction pour la réaction avec le substrat **253** du schéma 3.31

En effet, le produit de métathèse croisée entre la double liaison du catalyseur et l'acrylate de méthyle (**253**) a formé **258**. Le produit majoritaire lors de cette réaction est cependant la réaction de métathèse d'un d'acrylate de méthyle (**253**) ayant réagi sur un deuxième acrylate de méthyle a formé **257**. Pour la réaction utilisant le styrène (**254**), le produit majoritaire observé en CPG-SM est le stilbène (**259**). La formation du *trans*-stilbène (**260**) peut être expliquée lors de l'analyse du schéma de métathèse croisée générale (voir Schéma 3.32).

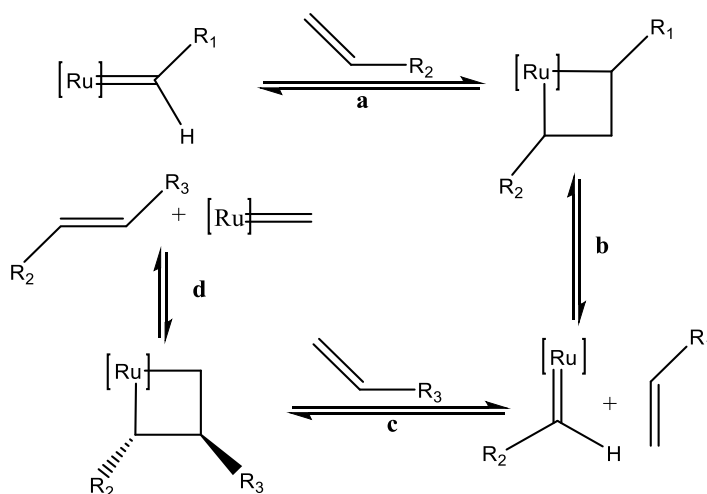


Schéma 3.32 : Mécanisme général d'une métathèse croisée

Dans le schéma 3.31 est représenté un exemple de métathèse croisée. Si, lors de l'étape **c**, la chaîne R_1 s'ajoute au ruthénium (III) à la place de la chaîne R_3 , le produit formé sera l'oléfine portant R_1 et R_2 . Pour la réaction avec l'acrylate de méthyle (**253**), cette molécule est la molécule **258**. Si, lors de l'étape **c**, une chaîne R_2 s'ajoute à la place de R_3 , le produit formé est une molécule ayant réagi avec elle-même. Pour la réaction avec le styrène (**254**), cette molécule est le *trans*-stilbène (**260**). Dans les deux réactions du schéma 3.31, 6,0 équivalents d'acrylate de méthyle (**253**) ou de styrène (**254**) ont été utilisés pour un seul équivalent de sulfonamide **209**. Il est donc normal d'observer des molécules telles que le stilbène comme produit de réaction. Malheureusement, pour les deux entrées, le produit de métathèse croisée souhaité n'a pas été observé au CPG-SM alors que l'amide initiale **209** et les sous-produits de réaction précédemment mentionnés étaient présents.

La fonctionnalisation de la chaîne allylique de l'allyl sulfonamide (**204**) est également plus difficile qu'initialement anticipée. Une méthode permettant de contourner ce problème est de débiter avec une chaîne allylique déjà fonctionnalisée. À partir de l'alcool cinnamique (**261**), il est possible de transformer la fonction alcool en groupement partant¹²⁶ et d'utiliser un sulfonamide comme nucléophile afin de former l'allyl sulfonamide fonctionnalisé correspondant^{126, 127} (voir Schéma 3.33).

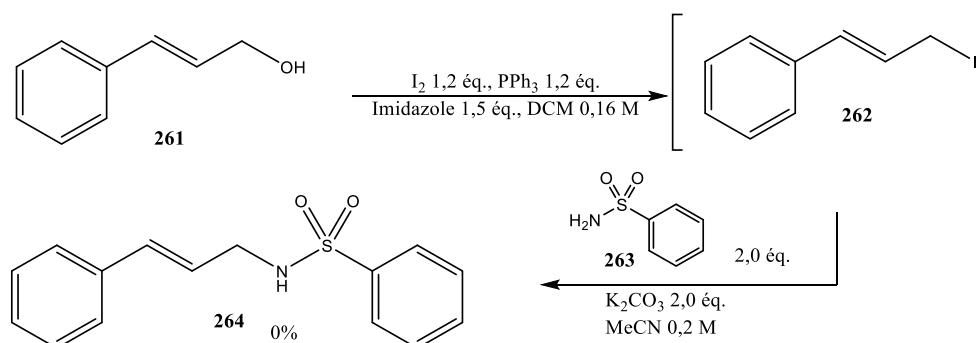


Schéma 3.33 : Formation d'un allyl sulfonamide à partir de l'alcool cinnamique (**261**)

Au cours de cette réaction, l'alcool est substitué pour un iode. Ce nucléofuge peut, en condition de substitution nucléophile, permettre la formation de la liaison C – N pour former **264**. À la suite de nos précédentes expériences négatives avec les iodures, nous avons, sans l'avoir isolé ou observé, mis le mélange réactionnel formant **262** rapidement en réaction pour former **264**. La réaction menant à la formation de **264** n'a pas permis d'obtenir le produit recherché. Puisque changer l'alcool en iode ne permet pas la synthèse vers le sulfonamide souhaité, d'autres transformations ont été tentées pour transformer l'alcool en groupement partant^{127, 128} (voir Schéma 3.34).

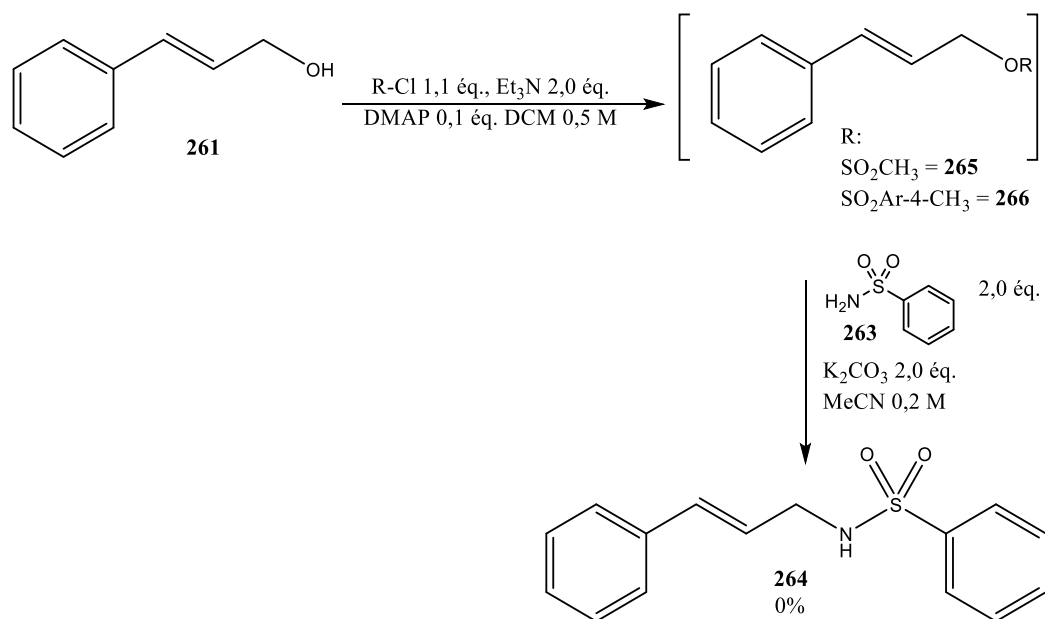


Schéma 3.34 : Formation de **264** en passant par des intermédiaires sulfonés de **261**

À l'aide des chlorures de mésyle (**206**) et tosylo (**205**), la fonction alcool a été transformée en groupement partant en formant les sulfonates correspondants. Ceux-ci n'ont pas été isolés puisque, lors du premier essai utilisant le chlorure de mésyle (**206**) pour former **265**, le produit s'est dégradé en quelques heures. Même en utilisant rapidement les sulfonates pour former **265** et **266**, le rendement des réactions est

toujours de 0 %. Le groupement fortement électro-attracteur SO_2 semble rendre le sulfonamide **261** un mauvais nucléophile pour ce type de réaction. À la suite de ces résultats décevants, la fonctionnalisation des chaînes allyles et vinyles n'a pas été poursuivie. Les réactions de fonctionnalisation de ces chaînes avaient pour but d'augmenter la masse de la molécule. D'autres avenues sont disponibles nous permettant de contourner ce problème.

L'aldimine **226**, formée lors du réarrangement aza-Claisen, semble se faire hydrolyser très rapidement par l'eau. Puisqu'augmenter la masse de la molécule est un échec, la présence d'un nucléophile en réaction pour compétitionner l'humidité de l'air devrait permettre de former un produit observable en CPG-SM et RMN ^1H (voir Schéma 3.35 et Tableau 3.14). Le benzènesulfonamide (**263**) a été choisi puisqu'il est très similaire au sulfonamide formé par l'hydrolyse de la réaction. S'il est possible d'observer le sulfonamide formé par la réaction d'hydrolyse, il ne doit donc pas produire de réactions secondaires dans le milieu réactionnel.

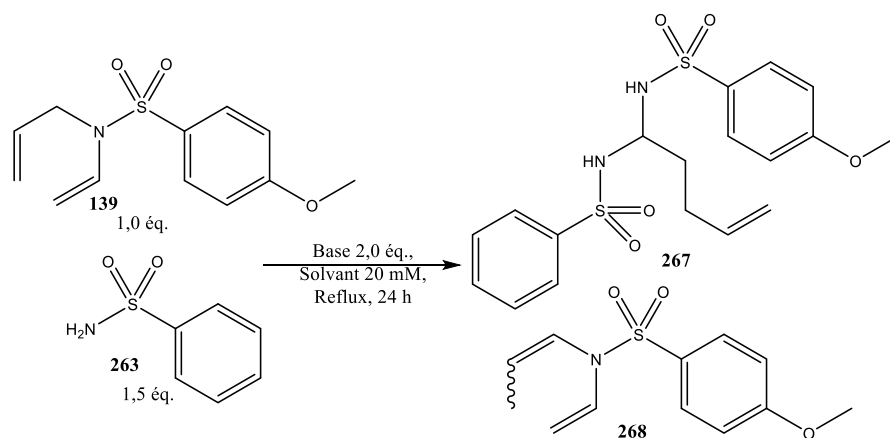


Schéma 3.35 : Essais de réarrangement de **139** en présence d'un nucléophile

Tableau 3.14 : Résultats des réactions du schéma 3.35

Entrée	Base (2,0 éq.)	Solvant (20 mM)	Rendement (%)	Récupération de 139 (qualitatif)	Formation de 268* (qualitatif)
1	-	DMF	0	I	-
2	Cs ₂ CO ₃		0	I	M
3	-	MeCN:MeOH (1:1)	0	I	-
4	NaOH		0	E	I

*Évalué par CPG-SM; hauteur du pic équivalente (E), moyenne (M) ou faible (F) par rapport au pic le plus intense (I).

Pour les entrées 1 et 3, aucune réaction n'est observée. Le nucléophile a été placé en conditions légèrement basiques pour les entrées 2 et 4 afin d'augmenter sa réactivité. Comme attendu à la suite des analyses des essais précédents, placer le substrat **139** en conditions basiques isomérisse la chaîne allylique, détruisant les chances de pouvoir faire le réarrangement aza-Claisen. Conformément aux résultats du schéma 3.35, le benzènesulfonamide (**263**) ne semble pas être un bon nucléophile. D'autres nucléophiles auraient pu être testés dans ces conditions réactionnelles, mais à la suite des substitutions nucléophiles aromatiques précédemment observées à la Figure 3.1, nous avons décidé de ne pas investir de temps sur ces réactions. Finalement, un essai de catalyse avec le chlorure de sulfone correspondant a été tenté. En mettant le chlorure de 4-méthoxybenzènesulfone (**208**) en réaction, nous acceptons que le sel d'amide **269** se forme et que la charge développée sur l'azote facilite la réaction (voir Schéma 3.36).

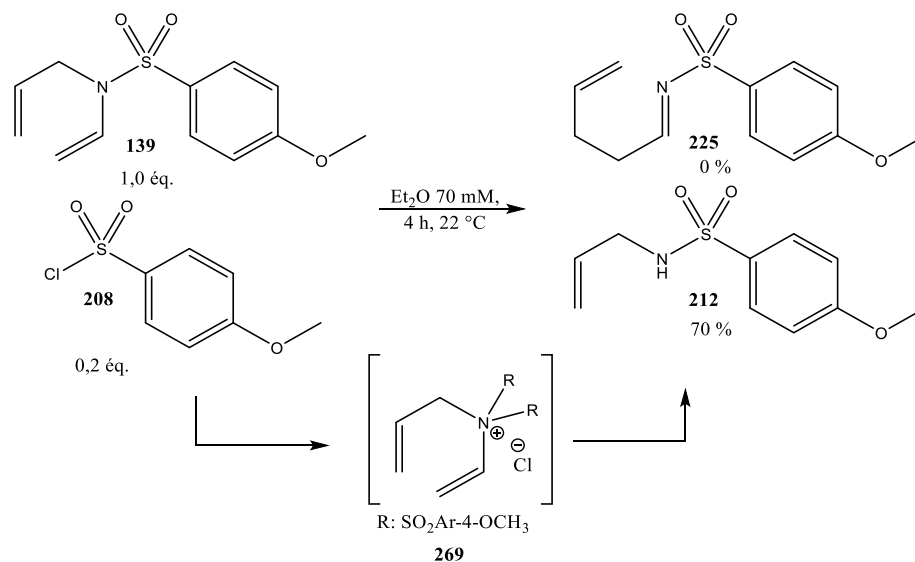


Schéma 3.36 : Essai de réarrangement aza-Claisen de **139** en présence de **208**

Le produit majoritaire isolé lors de cette réaction est **212**. La perte du groupement vinylique est très rapide sur l'amide quaternaire. En seulement 4 h à température ambiante, **139** a été entièrement consommé selon l'analyse CPG-SM et 70 % de **212** a été isolé après une colonne chromatographique. Le résultat de cette réaction est en concordance avec les résultats utilisant des catalyseurs des schémas 3.14 et 3.15 précédemment présentés où la perte du vinyle est également un produit important.

Puisque les allyl vinyl sulfonamides ne sont pas assez stables pour résister aux conditions réactionnelles nécessaires pour faire ce réarrangement, l'étude de ceux-ci a été arrêtée. Afin de poursuivre notre étude sur les réarrangements aza-Claisen, nous nous sommes dirigés vers la deuxième série de substrats prometteurs : les aniliniums.

3.3 Synthèse et résultats des réarrangements des arylamines

Selon la théorie des sections 1.2 et 1.3 et les calculs de modélisation du graphique 2.2, le réarrangement aza-Claisen est fortement accéléré s'il y a présence d'une charge positive sur l'azote. Ces composés ont déjà été étudiés en milieu acide^{84, 129} permettant, pour des substrats encombrés, de réaliser des réarrangements à 65 °C et d'obtenir des rendements de 53 % à 98 %. Les réarrangements aza-Claisen d'anilinium ont également été étudiés avec la présence d'acide de Lewis¹³⁰ ou de zéolithe¹³¹. Peu d'études ont été réalisées en conditions basiques⁴⁰. Au mieux de nos connaissances, aucune étude systématique n'a été réalisée sur les conditions réactionnelles nécessaires pour le réarrangement. Nous voulions, en plus d'établir la méthode expérimentale, établir une corrélation avec nos calculs de modélisation. Selon les calculs de modélisation présentés au graphique 2.1, un encombrement stérique sur l'azote abaisse l'énergie d'activation. La *N,N*-diméthylaniline **270** a été utilisée comme substrat de départ afin de former le sel d'anilinium correspondant (voir Schéma 3.37)¹³² puisque les méthyles créent un encombrement plus gros que des hydrogènes. Des groupements éthyles, *iso*-propyles ou autres auraient également pu être utilisés et les encombrements de différents groupements ont été évalués plus tard dans ce projet en comparant avec le rendement du modèle le plus simple, soit celui avec deux méthyles.

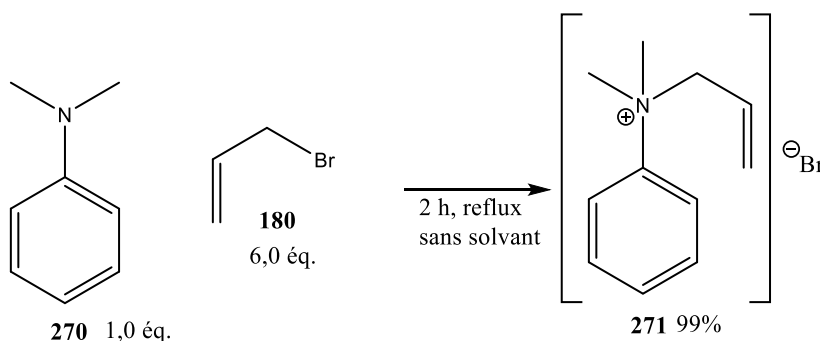


Schéma 3.37 : Synthèse de bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthylanilinium (**271**)

À partir du sel **271** formé, il est possible d'effectuer le réarrangement aza-Claisen pour former le produit **274**. Les résultats d'optimisation du réarrangement aza-Claisen du schéma 3.38 sont disponibles au tableau 3.15 (voir Schéma 3.38).

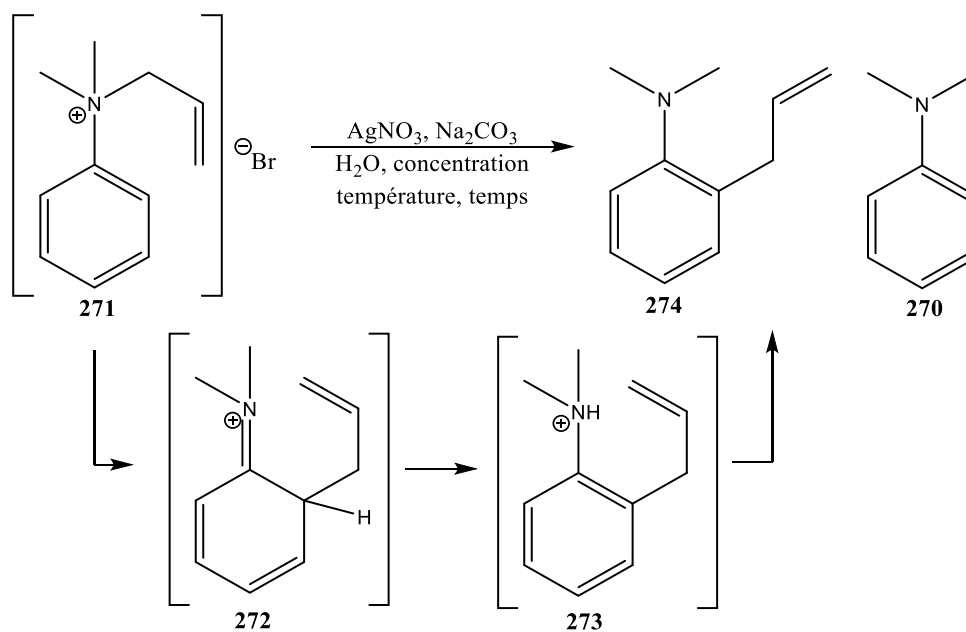


Schéma 3.38 : Réarrangement aza-Claisen du sel d'anilinium **271**

Tableau 3.15 : Optimisation de la réaction du schéma 3.38

Entrée	Éq. de AgNO ₃	Éq. de Na ₂ CO ₃	Concentration H ₂ O (M)	Température (°C)	Temps	Rendement (%)	
						274*	270*
1	2	2	0,2	100	1 h	< 5	n. o.
2	2	2	0,2	100	2 h	< 5	n. o.
3	2	2	0,2	100	4 h	< 5	n. o.
4	2	2	0,2	100	16 h	63	n. o.
5	2	2	0,2	100	24 h	69	< 5
6	2	2	0,2	100	48 h	70	n. o.
7	0	2	0,2	100	24 h	48	< 5
8	1	2	0,2	100	24 h	84	< 5
9	3	2	0,2	100	24 h	39	< 5
10	1	0	0,2	100	24 h	< 5	n. o.
11	1	1	0,2	100	24 h	62	n. o.
12	1	3	0,2	100	24 h	12	n. o.
13	1	2	0,05	100	24 h	75	n. o.
14	1	2	0,5	100	24 h	64	n. o.
15	1	2	0,2	70	24 h	< 5	n. o.
16	1	2	0,2	22	24 h	n. o.	n. o.
17	0	0	0,2	100	48 h	20	< 5

*Déterminé par CPG-SM en comparant les ratios d'aires des différentes molécules à celle du standard interne; le biphenyl.

La méthode utilisée pour déterminer les rendements de **270** et **274** ne permet pas la quantification exacte lorsque le rendement est inférieur à 5 %. Le sel d'argent AgNO₃ a été utilisé afin de trapper l'ion bromure en solution rendant l'anilinium plus réactif. Lors de la solubilisation de **271** dans l'eau, l'ion bromure peut faire une attaque nucléophile de type S_N2' afin de reformer **270** et le bromure d'allyle **180**. Les conditions expérimentales ont initialement été basées sur des résultats non publiés du groupe de recherche. Pour les entrées 5, 7-9, le produit **270** est toujours observé, heureusement, à moins de 5 %. L'utilisation du nitrate d'argent bonifie la réaction. Le rendement de la molécule **274** est maximisé lorsque 1 équivalent d'AgNO₃ est utilisé

(entrée 8). L'absence du sel d'argent ou sa présence en trop grand excès (entrées 7 et 9 respectivement) nuit au rendement de la transformation. Le milieu basique permet de favoriser la déprotonation de la molécule tautomérisée **273** après la formation de **272**. La quantité de carbonate de sodium est évaluée aux entrées 5 et 10-12 et l'utilisation de 2 équivalents permet d'obtenir le meilleur rendement (entrée 5). Un changement de la concentration du substrat dans l'eau diminue le rendement expérimental (entrées 13 et 14). Il est important de noter que, bien que le rendement soit plus élevé dans l'entrée 8 qu'à l'entrée 13 (84 % et 75 %), l'extraction lors de la purification de l'entrée 13 a été beaucoup plus facile. Baisser la température diminue grandement le rendement. En effet, une température de réaction de 70 °C ne permet pas de quantifier le produit obtenu alors qu'une température de 22 °C ne permet pas de l'observer (entrées 15 et 16). Des temps de réaction plus courts et plus longs que 24 h ont également été tentés. Les temps de réaction plus courts des entrées 1-3 ont permis d'obtenir qu'un très faible rendement de **274**. Un temps de réaction de 16 h permet d'obtenir un rendement de 63 % alors qu'une réaction de 48 h permet seulement d'augmenter le rendement à 70 % (entrées 4 et 6). Puisque 24 h additionnelles de chauffage et de reflux n'augmentent le rendement que de 1 % par rapport à l'entrée 5, un temps de chauffage de 24 h a été conservé pour le reste de l'optimisation. En comparant la méthode établie au tableau 3.15 avec l'entrée 17, on constate que les conditions optimisées permettent effectivement d'augmenter les rendements de réaction. En effet, en utilisant que de l'eau pendant 48 h, un rendement de 20 % est obtenu alors que le meilleur rendement obtenu par la méthode optimisée est de 84 %.

Afin de confirmer la présence d'une corrélation entre les calculs de modélisation et les rendements expérimentaux, le réarrangement de 7 différentes molécules a été comparé à l'ordinateur et ensuite en laboratoire (voir Schéma 3.39 et Tableau 3.16).

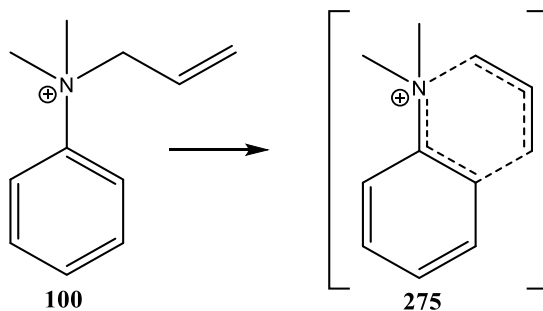


Schéma 3.39 : Réarrangement aza-Claisen du bromure d'anilinium **100**

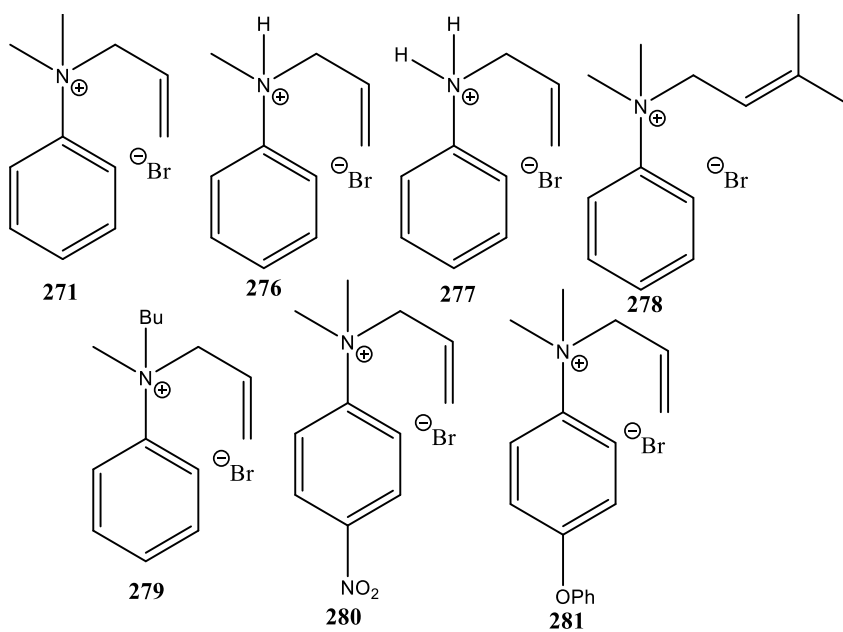


Figure 3.8 : Modèles choisis pour l'étude des réarrangements d'anilinium

Tableau 3.16 : Molécules choisies et leurs énergies d'activation de Gibbs pour l'étude des réarrangement d'anilinium.

Entrée	Molécule	Énergie d'activation de Gibbs (kJ/mol)
1	271	94,7
2	276	87,1
3	277	96,5
4	278	100,6
5	279	82,4
6	280	94,2
7	281	75,7

Nous avons ensuite tenté de synthétiser les molécules **276** à **281** en laboratoire afin de comparer les résultats et possiblement établir une connexion entre les énergies d'activation de Gibbs calculées et les rendements expérimentaux. L'étude de ces dérivées s'est poursuivie expérimentalement par la synthèse des bromures d'anilinium à partir des anilines **282** à **284** (voir Schéma 3.40)¹³².

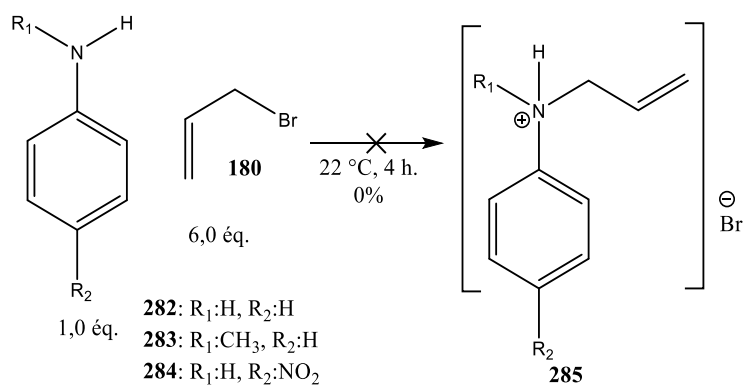


Schéma 3.40 : Formation des bromures d'anilinium à partir des anilines **282** à **284**

Les anilines **282** à **284** ont été mises dans du bromure d'allyle (**180**). Le rendement après 4 h à 22 °C est de 0 % pour la formation des sels. À l'arrêt de la réaction, un solide a été obtenu. La purification du solide obtenu se fait par trituration dans l'éther, car le produit désiré **285** y est presque complètement insoluble et, lors de la purification de ces trois réactions, un solide a bien été trituré. Lors de l'analyse RMN ^1H des sels, aucun proton allylique n'a été observé. Nous pensons que, lors de la purification, il y a eu une réaction s'est produite entre les anilines **282** à **284** et leurs bromures d'anilinium respectif formés (voir Schéma 3.41).

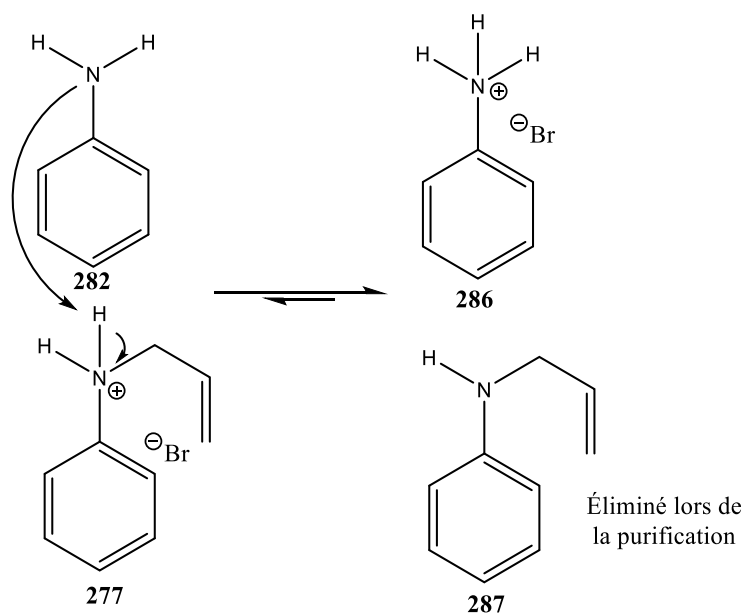


Schéma 3.41 : Formation du bromure d'anilinium **286** lors de la purification de **277**

Puisque le solvant de réaction est le bromure d'allyle (**180**), le mécanisme proposé au schéma 3.41 devrait se produire dans l'éther. En effet, l'étape de purification semble également détruire notre produit. Par manque de temps, ces dérivés n'ont pas été davantage investigués.

La synthèse en laboratoire a continué avec les bromures de diméthylanilinium. La réaction à partir du bromure 3,3-diméthylallyl (**288**) a permis d'obtenir le sel diméthylanilinium (**278**) correspondant (voir Schéma 3.42)¹³².

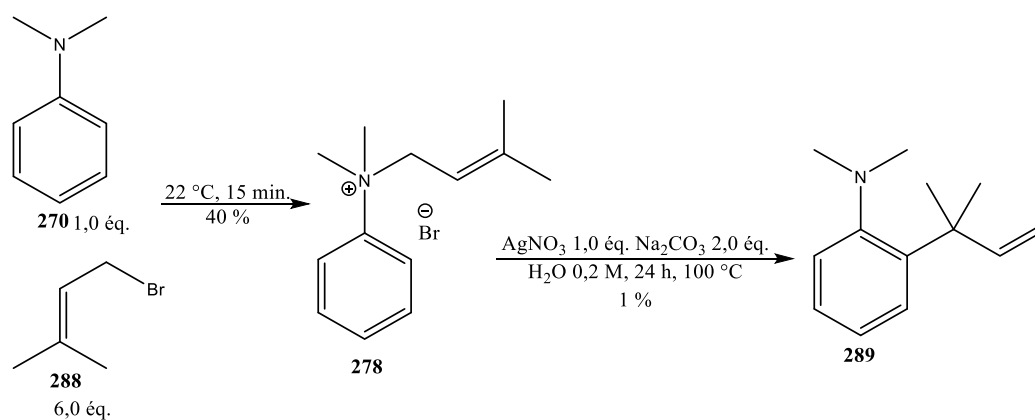
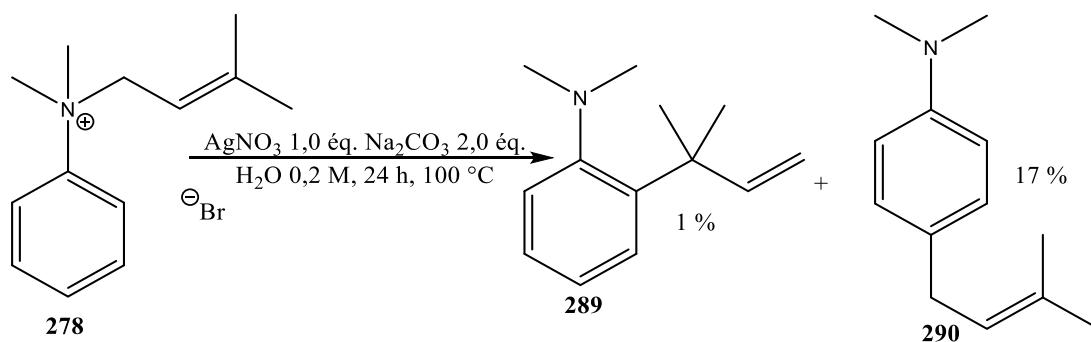
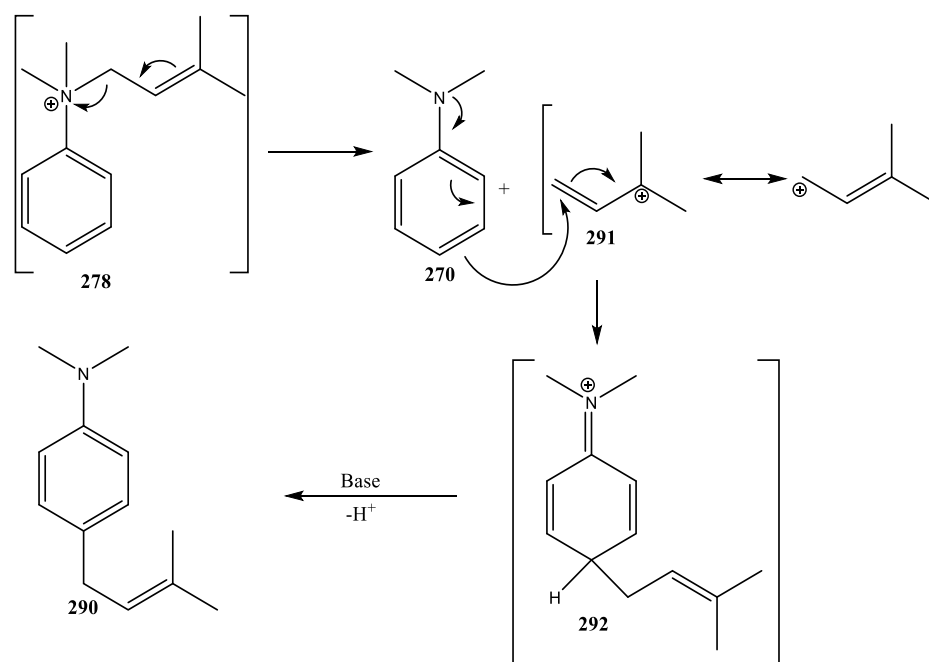


Schéma 3.42 : Synthèse et réarrangement aza-Claisen de **278**

Si la réaction de **270** et **288** afin de former **278** est chauffée, un liquide ionique est obtenu (résultat non présenté). Cette réaction a donc été faite à 22 °C pendant 15 minutes permettant d'obtenir 40 % de rendement. Le réarrangement du sel de diméthylanilinium **278** dans les conditions du tableau 3.15 (entrée 8) donne un rendement de 1 %. Le faible rendement est expliqué par une réaction en compétition avec le réarrangement aza-Claisen. En effet, bien qu'il n'ait pas été séparé de la molécule **289**, un deuxième produit a été observé lors de l'analyse RMN ¹H. Cette réaction supplémentaire a transformé 17 % de **278** en **290** (voir Schéma 3.43).

Schéma 3.43 : Produits obtenus lors du réarrangement de **278**

Lors du réarrangement de **278**, les produits **289** et **290** ont été obtenus à la suite d'une purification par colonne chromatographique. Nous pensons que le produit **290** a été formé par une migration du cation allylique (voir Schéma 3.43).

Schéma 3.44 : Formation de **290** par migration du cation **291**

Il est intéressant de noter que l'alcool issu de la réaction entre l'eau et l'intermédiaire **291** n'a pas été observé au CPG-SM ou en RMN ^1H . Les réactions de $\text{S}_{\text{N}}1$ dans l'eau sont possibles. La formation d'un carbocation en milieu aqueux est donc possible, cependant, la majorité du temps, lorsque l'eau est utilisée comme solvant, les produits observés sont les alcools où l'eau réalise une attaque nucléophile sur le carbocation. La réaction dans la cage de solvant entre la *N,N*-diméthylaniline (**270**) et le cation **291** doit être beaucoup plus rapide que l'attaque de l'eau sur le cation **291**. De façon analogue à un réarrangement de Fries^{133, 134}, la réaction du schéma 3.44 permet d'obtenir des produits *para*-substitués par la formation d'un carbocation. Ce phénomène a déjà été observé en présence d'acide de Lewis¹³⁰, mais aucun mécanisme n'a été trouvé dans la littérature.

Afin d'obtenir un encombrement stérique plus important sur l'azote, un sel dérivé de *N*-méthylaniline (**283**) a été synthétisé^{96, 132, 135} (voir Schéma 3.45).

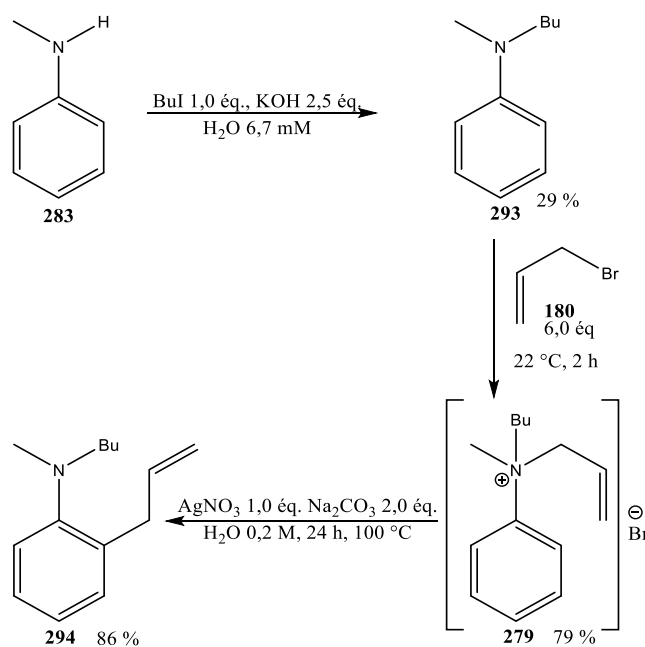


Schéma 3.45 : Synthèse et réarrangement du bromure d'anilinium **279**

En condition basique, la *N*-méthylaniline (**283**) peut former la *N*-butyl-*N*-méthylaniline (**293**) à partir de *n*-iodobutane. Dans le but de ne pas obtenir de sel à cette étape, 1 équivalent de *N*-méthylaniline (**283**) et de *n*-iodobutane ont été utilisés. La *N*-méthylaniline (**283**) initiale était contaminée avec de l'aniline (**282**). Le produit *N,N*-dibutylaniline (**295**) (pas illustré) a été observé lors de cette réaction, mais il n'a pas été quantifié. La présence d'aniline (**282**) nuit doublement au rendement de réaction par la contamination du produit initial et par la consommation de *n*-iodobutane. À partir de **293**, il a été possible d'ajouter le bromure d'allyle (**180**) afin d'obtenir le sel bromé (**279**) à 79 %. Le réarrangement aza-Claisen du sel d'anilinium **279** a permis d'obtenir **294** avec un excellent rendement (86 %).

La synthèse d'une aniline avec un cycle aromatique riche a été possible à partir d'une réaction de couplage entre la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline (**296**) et du phénol (**297**) (voir Schéma 3.46)^{132, 136}.

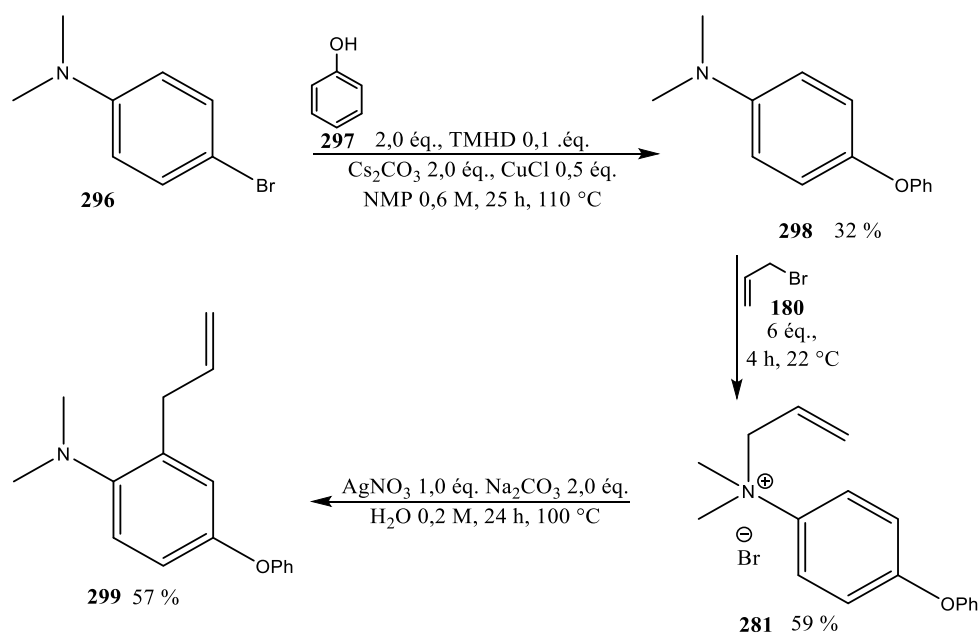


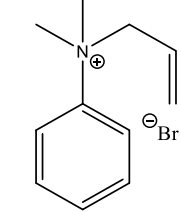
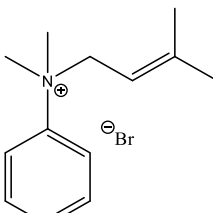
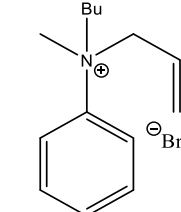
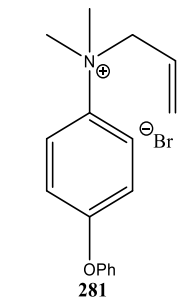
Schéma 3.46 : Synthèse et réarrangement du bromure d'anilinium **281**

Le couplage entre la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline (**296**) et du phénol (**297**) a permis d'obtenir **298** avec un rendement de 32 %. Tous les réactifs étaient encore présents dans le milieu réactionnel après 25 h. Le rendement de **298** aurait pu être augmenté en laissant un temps de réaction plus élevé, cependant, avec l'arrivée de la fin du projet, la réaction n'a pas été optimisée. La formation du bromure de diméthylanilinium **281** à partir de **298** et **180** a un rendement de 59 % en 4 h à 22 °C. Encore une fois, cette réaction n'a pas été optimisée. Il est probablement possible d'augmenter le rendement avec de la chaleur ou un temps de réaction plus long. Il a été possible de réaliser un réarrangement aza-Claisen à partir de du bromure de diméthylanilinium **281** afin de former **299** avec un rendement de 57 %.

Quelques réactions ont été tentées afin de former la 4-nitro-*N,N*-diméthylaniline (**300**)^{137, 138} à partir de la 4-nitroaniline (**284**), cependant il n'était pas possible de purifier les produits de mono et bi substitution du substrat. Selon ces résultats, nous avons tenté la synthèse du sel directement à partir de la 4-nitroaniline (**284**), mais sans succès comme démontré précédemment au schéma 3.40.

Les rendements expérimentaux de réarrangement aza-Claisen pour différents bromures d'anilinium ont été rapportés dans le tableau 3.17 afin de les comparer avec leurs énergies d'activation de Gibbs respective calculées par modélisation moléculaire. Sur nos 7 différentes molécules d'intérêt, seulement 4 ont été synthétisés en laboratoire et rapportés au tableau 3.17.

Tableau 3.17 : Rendements expérimentaux et énergies d'activation de Gibbs des réarrangements aza-Claisen étudiés

Entrée	Molécule	Rendement expérimental du réarrangement (%)	Énergie d'activation de Gibbs du réarrangement (kJ/mol)
1	 271	84 (77 ^a)	94,7
2	 278	1 ^{a,b}	100,6
3	 279	86 ^a	82,4
4	 281	57 ^{a,b}	94,2

^a Rendement isolé après colonne chromatographique. ^b Rendement déterminé à partir du spectre RMN ¹H et de la masse du brut de colonne chromatographique

Puisque le rendement de réarrangement de l'entrée 1 a été déterminé au CPG-SM, la réaction a également été purifiée par colonne chromatographique pour obtenir des résultats ayant subi toutes les mêmes étapes de purification chimique. Le rendement de réaction de l'entrée 1 est de 84 % par CPG-SM, mais de 77 % après purification. Le rendement de l'entrée 2 est fortement différent des autres rendements du tableau 3.17 principalement causé par la présence d'une réaction en compétition avec le réarrangement aza-Claisen (voir Schéma 3.43). L'entrée 3 a l'énergie d'activation de Gibbs la plus faible et le rendement le plus élevé alors que l'entrée 2 a l'énergie d'activation de Gibbs la plus haute et le rendement le plus faible. Les réactions des entrées 1 et 4 ont des énergies d'activation de Gibbs similaires, mais une différence de rendements expérimentaux.

Basé sur ces résultats, il n'est pas possible d'établir une corrélation précise entre l'énergie calculée par la modélisation moléculaire et les rendements expérimentaux. La modélisation semble toutefois pouvoir être utilisée comme outil de guidage en laboratoire vers la synthèse de substrats prometteurs.

Au cours de ce chapitre, il a été possible synthétiser les substrats pouvant faire le réarrangement aza-Claisen. Les substrats aliphatiques, les sulfonamides, n'ont pas pu former d'aldimines. Il n'a pas été possible de poursuivre notre étude et d'ajouter des fonctions aux divers sulfonamides. Les substrats aromatiques, les bromures d'anilinium, ont pu faire le réarrangement selon une méthode optimisée. Nous concluons donc que les calculs de modélisation effectués au cours de ce projet ont bien permis de choisir des substrats prometteurs pour effectuer le réarrangement aza-Claisen.

CHAPITRE IV

CONCLUSION GLOBALE ET PERSPECTIVES FUTURES

4.1 Conclusions des résultats

L'objectif principal de ce projet était l'étude systématique du réarrangement aza-Claisen. L'objectif secondaire de ce projet était le développement d'une méthode la plus douce possible pour réaliser les réarrangements aza-Claisen. Afin d'atteindre ces objectifs, nous avons premièrement étudié le réarrangement aza-Claisen par modélisation moléculaire dans le but de diriger les synthèses expérimentales vers des substrats prometteurs. Les résultats obtenus au cours de ce projet sont séparés en trois sections. La section 2.3 présente les résultats de modélisations, la section 3.2 les résultats de réarrangements des sulfonamides et la section 3.3 les résultats de réarrangements des bromures d'anilinium. Les prochains paragraphes de cette section couvriront les conclusions partielles de chacune des sections de résultats.

Les calculs de modélisation effectués dans la section 2.3 ont rapidement distingué les sulfonamides des autres substrats étudiés. En effet, les réarrangements de certaines amines tertiaires portant un groupement SO_2R ont une énergie d'activation de Gibbs assez faible. D'autres effets ont été observés afin d'abaisser la barrière énergétique du réarrangement. En effet, une ramification sur le carbone sp^3 de l'allyle (près de l'azote) permet de créer un encombrement stérique abaissant davantage la barrière énergétique alors qu'une ramification sur le carbone vinylique près de l'azote en position C_2

n'affecte que très peu la barrière énergétique. Bien qu'il soit possible de fonctionnaliser sur la chaîne vinylique en position C₁, le réarrangement de ce type de substrats n'est pas favorisé et le produit final obtenu serait moins stable que le produit initial. Bien que les sulfones étudiées au cours de la section 2.3 ont de faibles barrières énergétiques, les sels d'anilinium ont la barrière énergétique la plus faible. En effet, les faibles énergies d'activation pour les réarrangements aza-Claisen des sels anilinium sont causées par la charge positive de la molécule comme expliqué dans les chapitres de théorie 1 et 2. La comparaison de l'énergie d'activation de Gibbs et la charge de Mulliken, la longueur des liaisons à l'état de transition, l'électronégativité ou la différence d'énergie totale n'ont pas permis d'établir de corrélation linéaire. Les résultats de modélisation ont toutefois permis de guider la synthèse en laboratoire vers des substrats de sulfonamides et les sels d'anilinium afin de confirmer nos différentes hypothèses.

Il a été possible, en trois étapes chimiques, de réaliser la synthèse d'allyl vinyl sulfonamide comme démontré dans la section 3.2 de cet ouvrage. Les solvants apolaires testés n'ont pas permis d'obtenir le produit de réarrangement aza-Claisen puisqu'ils causent la dégradation de celui-ci. La dégradation des substrats a également été observée lors de l'utilisation d'acide de Lewis durs et mous, et ce, autant pour les solvants polaires qu'apolaires. Dans les conditions réactionnelles sans acide de Lewis, une perte du groupement vinyle est observée pour la majorité des solvants polaires testés. Nous n'avons pas pu déterminer exactement le mécanisme causant le départ de ce groupement. C'est finalement en chauffant dans du *N,N*-diméthylaniline (**270**) qu'une sulfonamide NH₂SO₂R a été observée en CPG-SM. Puisque ce produit peut seulement être formé par l'hydrolyse du substrat réarrangé, nous supposons que l'aldimine, formée par le réarrangement, est très électrophile et se fait hydrolyser très rapidement. L'hydrolyse de l'aldimine forme également un aldéhyde. Celui-ci n'a pas été observé au CPG-SM. Nous pensons que son faible temps de rétention, causé par sa volatilité et la présence d'un solvant relativement peu volatil, nous empêche de

l'observer comme produit de réaction. La synthèse expérimentale du 4-penténal (**16**) s'est avérée infructueuse et il n'a pas été possible de confirmer cette hypothèse. L'ajout d'une ramification sur le substrat initial aurait pu permettre d'observer la formation de l'aldéhyde correspondant en CPG-SM; cependant, les diverses voies de synthèse tentées n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré. À la suite de ces difficultés, nous avons dirigé le projet de recherche vers les autres substrats prometteurs : les aniliniums.

Il a été possible d'optimiser une méthode pour effectuer des réarrangements aza-Claisen à la section 3.3. Pour ce faire, le produit du réarrangement du bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthylanilinium (**271**) a été quantifié par une méthode CPG-SM. Cette méthode a permis d'optimiser les paramètres suivants : la quantité de nitrate d'argent, la quantité de carbonate de sodium, la température de la réaction, la concentration des réactifs et la durée de réaction pour arriver au meilleur rendement. Il n'a pas été possible de former des sels d'anilinium protiques (par exemple : $[\text{PhNH}_2(\text{allyl})]\text{Br}$) et les sels d'anilinium portant le groupement nitro en *para*. Les rendements des réarrangements aza-Claisen des sels d'anilinium synthétisés ont été comparés à leurs énergies d'activation de Gibbs respectives. Nous pensons que la modélisation moléculaire permet de prédire les substrats prometteurs sans toutefois permettre d'établir une corrélation précise entre les énergies calculées et les rendements expérimentaux.

4.2 Perspectives futures

Plusieurs avenues sont disponibles pour poursuivre ce projet. La synthèse rapide vers les substrats *N*-allyl-*N*-vinylamines permet d'agrandir la quantité de substrats accessibles pouvant faire le réarrangement et ceux-ci ne sont pas limités aux sulfones. En effet, plusieurs réactions existent pour briser la liaison N – S d'un sulfonamide^{139, 140}. Bien que les sulfonamides semblaient être des substrats intéressants en modélisation, la réactivité élevée du produit de réarrangement cause la dégradation très rapide de celui-ci. Il serait intéressant de briser la liaison N – S dans le but de former d'autres substrats qui formeraient des produits plus stables. Comme démontré au graphique 2.1, les chaînes alkyles ramifiées sont prometteuses pour étudier le réarrangement aza-Claisen.

Peu de réactions ont pu être tentées dans le solvant de *N,N*-diméthylaniline pour les sulfonamides puisque, chronologiquement, ces réactions ont été dans les dernières réalisées au cours de ce projet. Une optimisation de ces réactions pourrait permettre un réarrangement à de faibles températures avec une moins grande dégradation du solvant. Les conditions réactionnelles optimisées pourraient permettre l'ajout d'un bon nucléophile dans la réaction. La présence d'un bon nucléophile pour trapper l'aldimine issue du réarrangement permettrait de former un produit stable et isolable.

Puisqu'un groupement vinyle n'est habituellement pas utilisé comme groupement protecteur d'amide, il serait intéressant d'investiguer le départ de celui-ci dans les réactions de la section 3.2. La compréhension de ce phénomène devrait permettre de l'empêcher ou de le minimiser. Une fois ce phénomène minimisé, des conditions de réaction plus « robustes » pourraient être utilisées pour étudier le réarrangement aza-Claisen.

Au cours de ce projet, la méthode développée pour le réarrangement des aniliniums peut également être utilisée pour effectuer le réarrangement aza-Claisen lorsque le sel est formé *in situ* (voir Schéma 4.1).

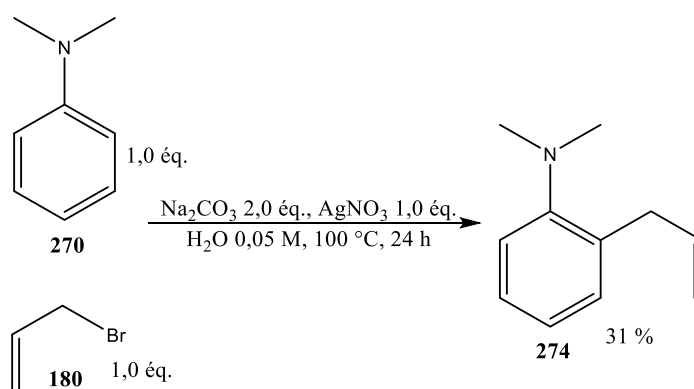


Schéma 4.1 : Méthode *in situ* pour effectuer le sel et le réarrangement aza-Claisen

En mettant **270** et **180** dans les conditions du schéma 4.1, un mélange biphasique est obtenu. L'eau ne peut pas solubiliser **270** et **180**. Le sel d'anilinium obtenu par la réaction des substrats dans la phase organique est soluble dans l'eau. Puisque le sel n'est pas isolé, nous décrivons cette méthode comme étant « *in situ* ». Puisqu'un faible rendement (31 % en une étape vs 83 % sur deux étapes) est obtenu par cette méthode, celle-ci n'a pas été utilisée au cours de la section 3.3. Lors des réactions des dérivés de diméthylaniline, la formation d'un liquide ionique était l'un des problèmes que nous avons dû résoudre. La réaction *in situ* est particulièrement intéressante lorsqu'un liquide ionique est obtenu au lieu d'un sel solide. En effet, la formation du sel *in situ* suivie immédiatement du réarrangement permet d'obtenir le produit de réarrangement en une seule étape sans avoir à purifier l'intermédiaire.

Lors du réarrangement des sulfonamides, l'hydrolyse rapide est un problème. L'hydrolyse pourrait être exploitée afin de former des aldéhydes à l'aide de *N*-vinylpyrrolidin-2-one (**301**) (voir Schéma 4.2).

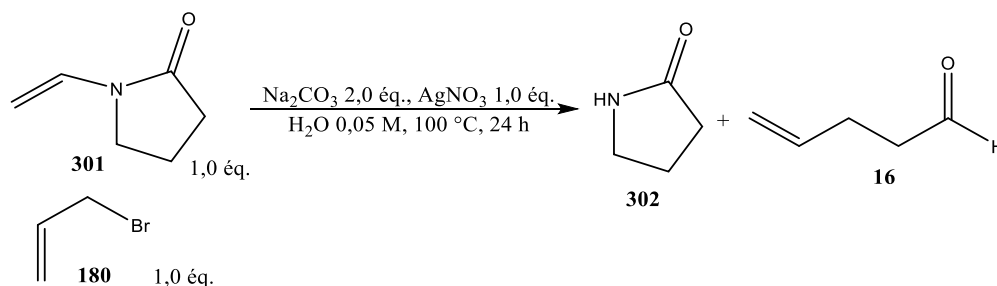


Schéma 4.2 : Conditions réactionnelles proposées pour le réarrangement à partir de **301** et **180** par la méthode *in situ*

La méthode *in situ* a été utilisée pour cette réaction puisqu'un liquide ionique est obtenu lors de la réaction entre **301** et **180**. La réaction du schéma 4.2 n'a pas permis d'observer la formation de pyrrolidinone (**302**) au CPG-SM. Nous savons que **301** et **180** peuvent réagir l'un avec l'autre puisqu'un liquide ionique a été obtenu précédemment. Nous pensons que l'échec de la réaction du schéma 4.2 est causé par une concentration trop faible des deux réactifs de départ. Cette voie de synthèse pourrait être optimisée pour former les produits désirés. La réaction du schéma 4.2 a été testée dans le but de développer une voie de synthèse rapide vers la fabrication d'aldéhydes chiraux (vois Schéma 4.3).

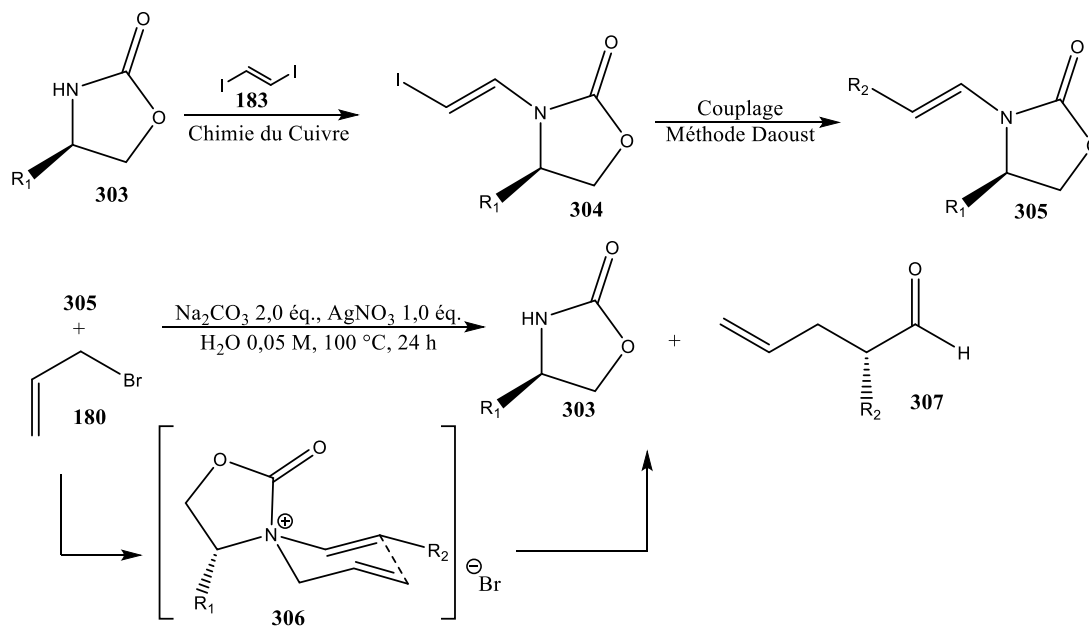


Schéma 4.3 : Couplage au cuivre suivi d'un réarrangement aza-Claisen par la méthode *in situ* pour former l'aldéhyde **307**

À partir d'un oxazolidinone chiral, il est possible, par couplages successifs en utilisant la méthode Daoust avec du 1,2-diiodoéthène⁴, d'obtenir le vinyl oxazolidinone **305**. En utilisant les conditions *in situ*, il serait possible de former, après l'hydrolyse, un aldéhyde chiral. Cette méthode énantiosélective permettrait également de récupérer l'auxiliaire chiral **303**.

L'étude des réarrangements aza-Claisen explorés dans ce mémoire permet d'ouvrir la voie à des recherches fondamentales (par l'étude du mécanisme de départ du vinyle), systématiques (par le bris de la liaison N – S d'un sulfonamide) et appliquées (par la formation d'aldéhydes chiraux selon la méthode du schéma 4.3) qui pourront être le sujet de nombreux projets pour les années à venir.

CHAPITRE V

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez Sigma-Aldrich ou VWR et ont été utilisés sans purification. Tous les solvants ont été distillés avant d'être utilisés. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques d'aluminium recouvertes de 250 μm de gel de silice de la compagnie Silicycle et contenant le révélateur F-254. Après élution, les produits ont été détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, iode solide, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO_4).

Les conversions, les ratios d'isomères et le taux de récupération des substrats ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse à basse résolution (CPG-SM) à l'aide d'un appareil Agilent 6890N avec un détecteur de masse à impact électronique Agilent 5973.

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

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Electrothermal IA9100 et n'ont pas été corrigés.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été effectués avec un appareil Varian de 200 MHz ou Bruker Avance NEO 400 MHz. Les spectres de protons utilisent le CDCl_3 ($\delta 7,26$ ppm) ou du D_2O ($\delta 4,79$ ppm) comme référence. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont aussi été effectués avec un appareil Varian de 200 MHz ou Bruker Avance NEO 400 MHz. Les spectres de carbones utilisent le CDCl_3 ($\delta 77,16$ ppm comme pic de référence) ou le D_2O (aucun pic de référence). Lorsque le CDCl_3 est utilisé comme solvant, les déplacements chimiques (δ) ont été exprimés en ppm par rapport à la référence interne provenant du solvant. Lorsque le D_2O est utilisé comme solvant, les déplacements chimiques (δ) ont été exprimés en ppm comme obtenus par l'appareil sans standard interne. Les constantes de couplages ont été exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des spectres RMN ^1H a été décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), t (triplet), td (triplet de doublet), qx (quintuplet), sx (sextuplet) et m (multiplet).

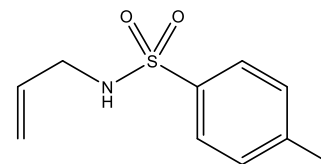
Les spectres de masse haute résolution (SM-HR) ont été enregistrés sur un système de chromatographie liquide à haute pression couplé à un spectromètre de masse (CLHP-SM) à l'aide d'un appareil Agilent 1200 series HPLC et d'un détecteur MS 6210 Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF) et en utilisant l'ionisation par électronébuliseur (ESI).

Synthèse des allyl-sulfonamides **209** à **212**

Mettre dans un ballon 0,4 M de dichlorométhane sec, 1,5 éq. d'allylamine et 2,0 éq. de pyridine. Mettre le ballon dans un bain de glace et lorsque la température atteint 0 °C, ajouter 1,0 éq. du chlorure de sulfone. Attendre 30 minutes et retirer le ballon du bain de glace en gardant l'agitation. Laisser agiter 1h30 minutes à 22 °C. Laver la solution avec 20 éq. de HCl 1 M et extraire 3 x la phase organique avec du dichlorométhane. Adsorber le produit sur silice et déposer le produit en haut d'un pain de silice d'environ 5 cm. Faire passer environ 200 mL d'un mélange 30 % acétone 70 % hexanes. L'évaporation du solvant permet d'obtenir le *N*-allylsulfonamide correspondant.

N-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**209**)

81 %, solide blanc



Point de fusion : 61,2 °C – 61,8 °C

IR : 3245 (i), 2928-2856 (f), 1649 (f), 1596 (m), 1493 (m), 1422 (i), 1317 (i)

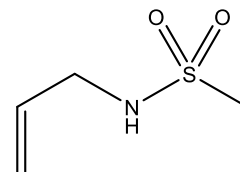
RMN ¹H (dans le CDCl₃): 2,44 (s, CH₃, 3H), 3,59 (tt, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 1,4 Hz, CH-CH₂, 2,1H), 4,42 (large s, NH, 0,9H), 5,09 – 5,19 (m, CH₂=CH, 2,0H), 5,72 (ddt, J₁ = 17,1 Hz, J₂ = 10,2 Hz, J₃ = 5,8 Hz, CH₂=CH, 0,9H), 7,31 (d, Ar, J₁ = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J₁ = 8,0 Hz, Ar, 2H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 21,6 (CH₃), 45,8 (CH₂-CH), 117,8 (CH₂=CH), 127,2 (CH Ar), 129,8 (CH Ar), 133,0 (CH₂=CH), 137,0 (Ar quat.), 143,6 (Ar quat.)

Les données spectrales correspondent à celles disponibles dans la littérature¹⁴¹.

N-allyl-méthylsulfonamide (**210**)

85%, liquide transparent



IR : 3284 (l, m), 2934 (f), 1647 (f), 1412 (m), 1307 (i)

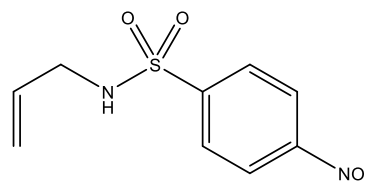
RMN ¹H (dans le CDCl₃): 2,98 (s, CH₃, 3,2H), 3,79 (m, CH₂-CH, 2,1H), 4,47 (s, large, NH, 1,0H), 5,22 – 5,34 (m, CH=CH₂, 2,0H), 5,83 – 5,93 (m, CH=CH₂, 1,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 41,1 (CH₃), 45,7 (CH₂-CH), 117,9 (CH=CH₂), 133,5 (CH=CH₂)

Les données spectrales correspondent à celles disponibles dans la littérature¹⁴².

N-allyl-4-nitrobenzènesulfonamide (**211**)

65 %, Solide blanc



Point de fusion : 112,6 °C – 113,4 °C

IR : 3254 (m), 3103 (f), 2860 (f), 1604 (f), 1520 (i), 1434 (m), 1345 (i), 1324 (m), 1309 (i)

RMN ¹H (dans le CDCl₃): 3,69 (t, J = 6,0 Hz, CH-CH₂ 2,2H), 4,79 (s large, NH, 1,1H), 5,11 – 5,22 (m, CH₂=CH, 2,0H), 5,72 (ddt, J₁ = 17,0 Hz, J₂ = 10,2 Hz, J₃ = 5,8 Hz,

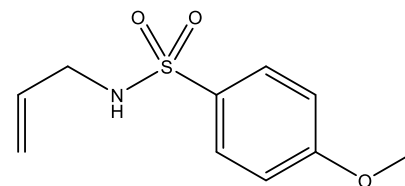
$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$, 0,89H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, Ar *o*-SO₂, 2,1H), 8,37 (d, $J = 8,8$ Hz, Ar *m*-SO₂, 2,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 45,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$), 118,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$), 124,4 (CH Ar), 128,4 (CH Ar), 132,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 146,1 (Ar quat.), 150,1 (Ar. quat.)

Les données spectrales correspondent à celles disponibles dans la littérature¹⁰⁰.

N-allyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (**212**)

79 %, Solide blanc



Point de fusion : 46,0 °C – 47,4 °C

IR : 3277 (l), 2841 (f), 1596 (m), 1578 (f), 1497 (m), 1440 (f), 1321 (m), 1302 (m)

RMN ¹H (dans le CDCl₃): 3,58 (tt, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 5,98$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$, 2,0H), 3,88 (s, CH₃, 3,1H), 4,39 (s, large, $\underline{\text{N}}\text{H}$, 1,0H), 5,11 (dd, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, C($\underline{\text{H}}$)H=CH (*cis*), 1,0H), 5,17 (dd, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, C(H) $\underline{\text{H}}$ =CH (*trans*), 1,0H), 5,73 (ddt, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, $J_3 = 5,8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ 1,0H), 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, Ar (*m*-SO₂) 2,0H), 7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, Ar (*o*-SO₂) 2,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 45,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$), 55,6 (CH₃), 114,3 (CH Ar), 117,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$), 129,3 (CH Ar), 131,5 (Ar quat.), 133,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 163,0 (CH quat.)

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature¹⁰⁰.

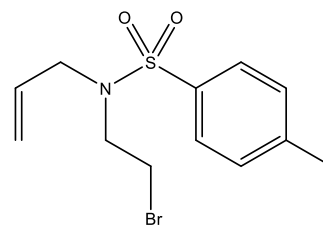
Synthèse des *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)sulfonamide **214** à **217**

Mettre dans un ballon 0,6 M d'acétonitrile, 1,0 éq. du sulfonamide **209** à **212** et 2,0 éq. de carbonate de césium. Placer le ballon dans un montage à reflux et laisser agiter 15 minutes avec une forte agitation. Ajouter 10,0 éq. de 1,2-dibromoéthane. Chauffer à reflux pendant 6,0 h. Filtrer sur célite (environ 3,0 cm) en lavant avec au moins 50 mL d'acétonitrile. Évaporer le solvant sous pression réduite et purifier par colonne chromatographique avec un éluant de 5 % acétone et 95 % hexanes.

N-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**214**)

90 %, liquide transparent

IR : 2923 (f), 1597 (f), 1493 (f), 1448 (m), 1337 (i)



RMN ¹H (dans le CDCl₃): 2,44 (s, CH₃, 2,98H), 3,39 – 3,49 (m, CH₂-CH₂, 4,1H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, CH₂-CH, 2,2H), 5,18 – 5,22 (m, CH₂=CH, 2,0H), 5,68 (ddt, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 9,9 Hz, J₃ = 6,5 Hz, CH₂=CH, 1,0H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, Ar (*m*-SO₂), 1,9H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, Ar (*o*-SO₂), 2,0H)

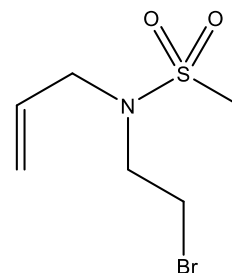
RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 21,6 (CH₃), 29,3 (CH₂-Br), 48,9 (CH-CH₂), 52,1 (CH₂-CH₂-N), 119,7 (CH₂=CH), 127,2 (CH Ar), 129,9 (CH Ar), 132,9 (CH=CH₂), 136,3 (Ar quat.), 143,7 (Ar quat.)

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature¹⁴³.

***N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-méthylsulfonamide (215)**

76%, Liquide jaunâtre

IR : 2932 (f), 1448 (f), 1323 (i)



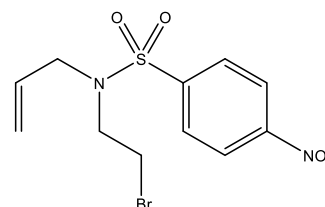
RMN ¹H (dans le CDCl₃): 2,93 (s, CH₃, 3,1H), 3,46 – 3,58 (m, CH₂-CH₂, 4,0H), 3,91 (dt, J₁ = 6,4 Hz, J₂ = 1,1 Hz, CH-CH₂, 2,1H), 5,29 – 5,35 (m, CH₂=CH, 2,0H), 5,85 (ddt, J₁ = 17,1 Hz, J₂ = 10,1 Hz, J₃ = 6,4 Hz, CH=CH₂, 1,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 29,4 (CH₂-Br), 39,5 (CH₃), 48,7 (CH-CH₂), 51,2 (CH₂-CH₂-N), 119,9 (CH=CH₂), 132,6 (CH=CH₂)

SM-HR : *m/z* trouvée = 240,9763 et calculée = 240,9772***N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-nitrobenzènesulfonamide (216)**

85 %, solide blanc

Point de fusion : 89,9 °C – 91,6 °C



IR : 3113 (f), 1609 (f), 1542 (m), 1448 (f), 1402 (f), 1350 (i)

RMN ¹H (dans le CDCl₃): 3,47 – 3,52 (m, CH₂-CH₂, 4,3H), 3,91 (d, J = 6,4 Hz, CH-CH₂, 2,1H), 5,18 – 5,27 (m, CH₂=CH, 2,0H), 5,67 (ddt, J₁ = 17,8 Hz, J₂ = 9,4 Hz, J₃ =

6,4 Hz, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$, 0,92H), 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, Ar (*o*-SO₂), 1,8H), 8,38 (d, $J = 8,9$ Hz, Ar (*m*-SO₂), 1,9H)

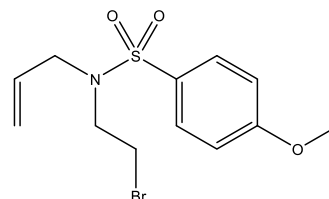
RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 28,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Br}$), 48,9 ($\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 51,8 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 120,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$), 124,5 (CH Ar), 128,4 (CH Ar), 131,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 145,3 (Ar quat.), 150,2 (Ar quat.)

SM-HR : m/z trouvée = 347,9772 et calculée = 347,9779

N-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-méthoxybenzènesulfonamide (**217**)

80 %, liquide transparent

IR : 2943 (f), 1595 (m), 1578 (f), 1496 (m), 1443 (f), 1337 (m), 1304 (m)



RMN ¹H (dans le CDCl₃): 3,39 – 4,48 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4,0H), 3,81 (dt, $J_1 = 6,50$ Hz, $J_2 = 1,17$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$, 1,8H), 3,88 (s, CH₃, 3,1H), 5,18 – 5,23 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$, 2,0H), 5,68 (ddt, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, $J_3 = 6,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ 1,0H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, Ar (*m*-SO₂), 2,0H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, Ar (*o*-SO₂), 2,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 29,3 (CH₂-Br), 48,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$), 52,0 (CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 55,7 (CH₃), 114,4 (CH Ar), 119,7 (CH= $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 129,3 (CH Ar), 130,9 (Ar quat.), 132,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 163,1 (Ar quat.)

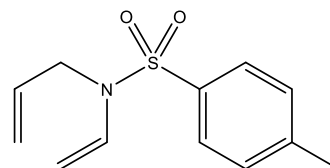
SM-HR : m/z trouvée = 333,0022 et calculée = 333,0034

Synthèse des *N*-allyl-*N*-vinylsulfonamide **137** à **139** et **143**

Mettre dans un ballon 0,1 M d'un mélange 1 : 1 de méthanol et d'acétonitrile, 1,0 éq. du *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)sulfonamide **214**, **215** ou **217** et 5,0 éq. d'hydroxyde de sodium. Chauffer à reflux pendant 12 h avec agitation. Transférer le brut de réaction dans une ampoule à décantation et ajouter 6 x la quantité d'acétonitrile en eau. Extraire 3 x avec 25 mL de dichlorométhane, évaporer le solvant sous pression réduite et purifier par colonne chromatographique.

N-Allyl-*N*-vinyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**137**)

74 % Liquide jaunâtre



IR : 2923 (f), 1623 (m), 1597 (f), 1494 (f), 1446 (f), 1407 (f), 1353 (m), 1319 (m)

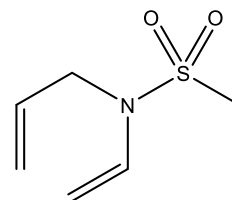
RMN ¹H (dans le CDCl₃): 2,42 (s, CH₃, 3,1H), 4,01 (dt, J₁ = 5,3 Hz, J₂ = 1,5 Hz, CH-CH₂, 1,9H), 4,24 – 4,33 (m, CH₂=CH-N, 2,0H), 5,12 – 5,21 (m, CH₂=CH-CH₂, 2,0H), 5,66 (ddt, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 10,2 Hz, J₃ = 5,3 Hz, CH₂=CH-CH₂, 0,94H), 6,92 (dd, J₁ = 15,7 Hz, J₂ = 9,3 Hz, CH₂-CH-N, 0,88H), 7,29 (d, J = 8,01 Hz, Ar (*m*-SO₂), 2,0H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, Ar (*o*-SO₂), 2,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 21,6 (CH₃) , 47,4 (CH-CH₂) , 93,5 (CH₂=CH-N), 117,7 (CH₂=CH-CH₂) , 127,0 (CH Ar), 129,8 (CH Ar), 131,6 (N-CH=CH₂) , 132,1 (CH₂=CH-CH₂) , 136,4 (Ar quat.), 143,8 (Ar quat.).

SM-HR : m/z trouvée = 237,0815 et calculée = 237,0823

N-allyl-*N*-vinyl-méthylsulfonamide (**138**)

71 %, liquide jaunâtre



IR : 2933 (f), 1624 (m), 1448 (f), 1410 (f), 1345 (i), 1320 (i)

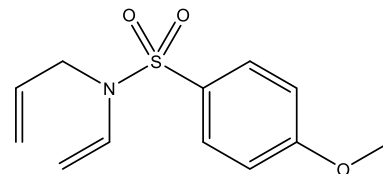
RMN ^1H (dans le CDCl_3): 2,94 (s, CH_3 , 3,0H), 4,20 (dt, $J_1 = 5,49$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$ 1,9), 4,38 – 4,43 (m, $\text{CH}_2=\text{CH-N}$, 2,0H) 5,28 – 5,36 (m, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$, 1,9H), 5,87 (ddt, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 10,3$ Hz, $J_3 = 5,5$ Hz, CH-CH_2 , 1,0H), 6,79 (dd, $J_1 = 15,3$ Hz, $J_2 = 9,7$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-N}$, 0,9H)

RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 40,1 (CH_3), 47,4 (CH-CH_2), 93,4 ($\text{CH}_2=\text{CH-N}$), 118,5 ($\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$), 131,2 (CH), 131,7 (CH)

SM-HR : m/z trouvée = 161,0500 et calculée = 161,0510

N-allyl-*N*-vinyl-4-méthoxysulfonamide (**139**)

75 %, solide blanc



Point de fusion : 37,4 °C – 38,3 °C

IR : 3100 (f), 2918 (f), 2842 (f), 1627 (m), 1594 (m), 1576 (f), 1499 (m), 1441(f), 1417 (f), 1349 (m), 1341 (m), 1301 (m)

RMN ^1H (dans le CDCl_3): 3,87 (s, CH_3 , 3,1H), 4,01 (dt, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$, 2,0H), 4,25 (dd, $J_1 = 15,7$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, $\text{C(H)H}=\text{CH-N}$ (*trans*) 1,0H), 4,31 (dd, $J_1 = 9,3$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, $\text{C(H)H}=\text{CH-N}$ (*cis*), 1,0H), 5,12 – 5,20 (m, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$, 2,0H) 5,64 (ddt, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 10,3$ Hz, $J_3 = 5,3$ Hz, CH-CH_2 , 1,0H), 6,92 (dd, $J_1 = 15,7$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, CH-N 1,0H), 6,97 (d, $J = 9,0$ Hz, Ar (*m*- SO_2 , 2H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, Ar (*o*- SO_2) 2,0H)

RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 47,4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55,6 (CH_3), 93,4 ($\text{CH}_2=\text{CH-N}$), 114,3 (CH Ar), 117,7 ($\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$), 129,1 (CH Ar), 131,0 (Ar quat.), 131,6 (CH oléfine), 132,1 (CH oléfine), 163,1 (Ar quat.)

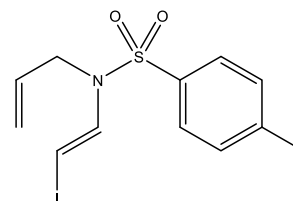
SM-HR : m/z trouvée = 253,0764 et calculée = 253,0773

N-allyl-*N*-(*E*-iodovinyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**237**)

Mettre 1,20 éq. de *N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**209**), 0,20 éq. de iodure de cuivre (I), 2,40 éq. de carbonate de césium, 0,60 éq. de DMEDA dans 1,0 M de 1,4-dioxane. Faire buller 20 secondes à l'azote. Ajouter 1,00 éq. de 1,2-diiodovinyle (**183**), buller 30 secondes à l'azote et sceller le milieu réactionnel avec un bouchon vissé. Chauffer à 55 °C pendant 24 h. Filtrer le brut de réaction à vide et laver le filtre avec de l'éther éthylique. Adsorber le produit sur silice et purifier par colonne chromatographique avec un éluant 10 % acétone et 90 % hexanes.

77 %, huile jaune

IR : 3086 (f), 1598 (m), 1493 (f), 1439 (f), 1356 (m)



RMN ^1H (dans le CDCl_3): 2,44 (s, CH_3 , 3,1H), 3,98 (dt, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2$, 2,0H), 5,10 – 5,23 (m, $\text{CH}_2=\text{CH}$ et $\text{CH}=\text{CHI}$, 3,1H), 5,59 (ddt, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, $J_3 = 5,3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 1,0H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, Ar (*m*-du SO_2), 2,8H), 7,40 (d, $J = 13,7$ Hz, $\text{CH}=\text{CHI}$, 2,78H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, Ar (*o*-du SO_2) 2,1H)

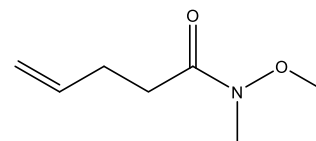
RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 21,6 (CH_3), 48,0 (CH_2-CH), 52,7(CHI), 118,4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 127,1 (CH Ar), 130,0 (CH Ar), 131,1 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 135,8 (Ar quat.), 136,1 ($\text{CHI}=\text{CH}$), 144,4 (Ar quat.)

SM-HR : m/z trouvée = 362,9782 et calculée = 362,9790

N-méthoxy-*N*-méthyl-4-penténamide (**235**)

Mettre l'acide 4-penténoïque (**60**) dans 0,4 M de dichlorométhane et refroidir à 0 °C. Ajouter 1,5 éq. de chlorure d'oxalyle et une goutte de DMF. Garder à 0 °C pendant 1 h et laisser agiter 16 h en laissant la température revenir à 22 °C. Ajouter ensuite 2,5 éq de d'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (**234**), 6,0 éq. de pyridine et laisser agiter 24 h. Laver avec de l'eau, extraire avec du dichlorométhane et présécher avec de la saumure. Si une chromatographie sur couche mince (20 % acétone, 80 % hexanes, révélée au KMnO_4) révèle des traces d'acide restant, laver avec une solution 1 M de bicarbonate de sodium. Sécher avec du sulfate de sodium anhydre, évaporer le solvant sous pression réduite, adsorber le produit sur silice et faire une colonne chromatographique à 10 % acétone et 90 % hexanes.

62%, liquide transparent



RMN ^1H (dans le CDCl_3): 2,33 – 2,58 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 4,4H), 3,18 (s, N ou O CH_3 , 3,2H), 3,69 (s, N ou O CH_3 , 3,3H), 4,96 – 5,13 (m, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 2,0H), 5,87 (ddt, $J_1=17,1$ Hz, $J_2=10,3$ Hz, $J_3=6,4$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 0,9H)

RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 28,5, 30,8, 31,1, 32,2, 61,2 (O- CH_3), 115,1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 137,4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 173,7 ($\text{C}=\text{O}$)

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature¹⁴⁴

Synthèse des bromures d'anilinium **271**, **278**, **279** et **281**

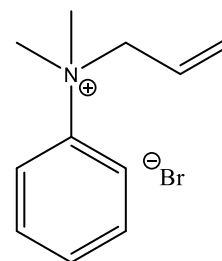
Mettre 1,0 éq. de l'aniline et 6,0 éq. du bromure d'allyle dans un ballon réactionnel et agiter pendant un certain temps à 22 °C. Pour **271**, il est également possible de faire le sel en chauffant à reflux pendant 2h. Lorsqu'il est possible de confirmer visuellement la formation du sel, triturer ce sel dans 5 x le volume (du bromure d'allyle) d'éther éthylique. S'il n'est pas possible de confirmer la formation du sel après 6 h, laisser la réaction agiter 24 h supplémentaire, laisser décanter 1 h, triturer le solide obtenu et enlever le solvant par décantation. Évaporer l'éther restant sous vide.

Bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthylanilinium (**271**)

99 %, solide rosé

Point de fusion : 135,2 °C – 135,6 °C

IR : 3073 (f), 2977 (f), 2938 (m), 2859 (f), 2825 (m), 2781 (m), 1637 (f), 1597 (m), 1491 (i), 1451 (i), 1305 (m)



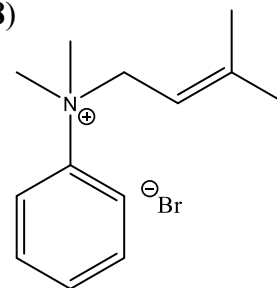
RMN ^1H (dans le D_2O): 3,50 (s, CH_3 , 6,0H), 4,35 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, CH_2 , 2,4H), 5,43 – 5,60 (m, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$, 3,7H), 7,49 – 7,61 (m, Ar, 2,8H), 7,67 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, Ar (*o*-N), 2,1H)

RMN ^{13}C (dans le D_2O): 53,3 (CH_3), 71,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$), 120,6 (CH Ar), 124,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$), 128,7 (Ar quat.), 130,4 (CH Ar), 130,5 ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$), 144,1 (C-N Ar)

Bromure de *N*-(3,3-diméthylallyl)-*N,N*-diméthylanilinium (**278**)

40 %, solide blanc

Point de fusion : 133,5 °C – 133,9 °C



IR : 3007 (m), 2971 (m), 1666 (m), 1490 (m), 1473 (m), 1445 (f), 1393 (m), 1371 (m), 1346 (m)

RMN ^1H (dans le D_2O): 1,60 (s, C-CH_3 , 2,6H), 1,72 (s, C-CH_3 , 2,7H), 3,57 (s, $\text{N(CH}_3)_2$, 5,2H), 5,05 – 5,10 (m, N-CH_2 , 2,1H), 7,62 – 7,65 (m, Ar, 3,0H), 7,74 – 7,76 (m, Ar (*o*-N), 2,0H)

RMN ^{13}C (dans le D_2O): 17,5 (C-CH_3 *cis*), 25,1 (C-CH_3 *trans*), 52,6 (N- CH_3), 67,8 (CH_2), 110,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$), 120,7 (CH Ar), 130,19 (CH Ar), 130,22 (Ar quat.), 144,1 (C-N Ar), 149,0 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$)

Bromure de *N*-allyl-*N*-butyl-*N*-méthylanilinium (**279**)

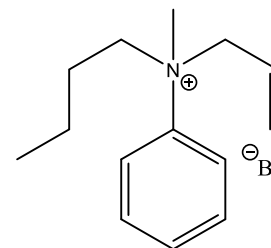
79 %, solide blanc

Point de fusion : 131,3 °C – 131,8 °C

IR : 3007 (f), 2963 (m), 2876 (f), 1595 (f), 1490 (m), 1459 (m), 1436 (m), 1420 (m), 1354 (f)

RMN ¹H (dans le D₂O): 0,73 (t, J=7,3 Hz, CH₃-CH₂, 3,0H), 1,14 – 1,24 (m, CH₃-CH₂-C(H)H, 3,0H), 1,49 – 1,57 (m, CH₃-CH₂-C(H)H, 1,0H), 3,41 (s, N-CH₃, 3,0H), 3,65 (td, J₁=12Hz, J₂=5,37 Hz, N-CH(H)-CH₂, 1,0H), 3,90 (td, J₁=12,6 Hz, J₂=3,6 Hz, N-CH(H)-CH₂, 1,1H), 4,22 (dd, J₁=13,0 Hz, J₂=7,3 Hz, CH-C(H)H, 1,0H), 4,46 (dd, J₁=13,0 Hz, J₂=5,7 Hz, CH-C(H)H, 1,4H), 5,40 – 5,59 (m, CH₂=CH, 3,3H), 7,49 – 7,62 (m, Ar, 5,0H)

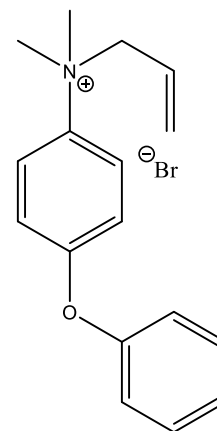
RMN ¹³C (dans le D₂O): 12,7 (CH₃), 18,9 (CH₃-CH₂), 24,3 (CH₃-CH₂-CH₂), 46,9 (N-CH₃), 67,6 (CH-CH₂), 71,4 (N-CH₂-CH₂), 121,4 (CH Ar), 124,4 (CH₂=CH), 128,6 (C *p*-N), 130,3 (CH=CH₂), 130,4 (CH Ar), 141,6 (C-N Ar)

Bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthyl-4-phénoxyanilinium (**281**)

59 %, solide blanc

Point de fusion : 120,8 °C – 121,7 °C

IR : 3066 (f), 3003 (f), 2952 (m), 1586 (m), 1480 (i), 1441 (m), 1417 (m), 1316 (f)



RMN ^1H (dans le D_2O): 3,48 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 6,1H), 4,32 (d, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$, 2,4H), 5,43 – 5,48 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2,0H), 5,57 (ddt, $J_1=16,4$ Hz, $J_2=10,0$ Hz, $J_3=7,0$ H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1,1H), 7,04 (d, $J=9,2$ Hz, CH sur l'aromatique du phénoxy à coté de l'oxygène, 1,8H), 7,10 (d, $J=9,2$ Hz, CH sur l'anilinium proche de l'oxygène, 1,9H), 7,20 (t, $J=7,4$ Hz, CH en para de l'oxygène, 1,1H), 7,39 (t, $J=8,3$ Hz, CH en méta de l'oxygène, 2,1H), 7,62 (d, $J=9,4$ Hz, CH en ortho de l'azote, 2,1H)

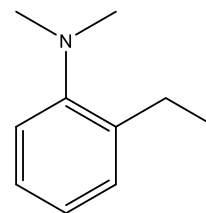
RMN ^{13}C (dans le D_2O): 53,5 (CH_3), 71,8 (CH_2), 118,9 (CH Ar), 119,9 (CH Ar), 122,5 (CH Ar), 124,6, 124,9, 128,8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130,3 (CH Ar), 138,7 (Ar quat.), 155,3 (Ar quat.), 158,4 (Ar quat.)

Méthode pour les réarrangements aza-Claisen de bromure d'anilinium

Ajouter 1,0 éq. de nitrate d'argent et 2,0 éq. de carbonate de sodium à 0,2 M d'eau. Ajouter 1,0 éq. du bromure d'anilinium et mettre à reflux pendant 24 h. Extraire 3 x à l'éther diéthylique, évaporer sous pression réduite et peser. Déterminer le rendement du produit *o*-allyl formé à partir de la masse et du spectre RMN ^1H . La purification du mélange obtenu (produit *o*-allyl et l'aniline sans allyl) n'a pas été possible au cours de ce projet.

2-allyl-*N,N*-diméthylaniline (**274**)

Récolté à 84 % sous forme d'huile jaune



IR : 3073 (f), 2977 (f), 2938 (m), 2859 (f), 2825 (m), 2781 (m), 1637 (f), 1597 (m), 1491 (i), 1451 (i), 1305 (m)

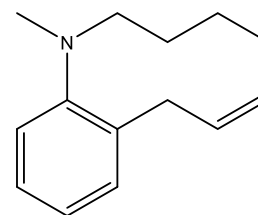
RMN ^1H (dans le CDCl_3): 2,68 (s, $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$, 5,9H), 3,50 (d, $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$, 2,0H), 5,07 – 5,13 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2,0H), 6,00 (ddt, $J_1=16,8$ Hz, $J_2=10,3$ Hz, $J_3=6,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1,0H), 7,01 (td, $J_1=7,7$ Hz, $J_2=1,3$ Hz, Ar, 0,9H), 7,09 (d, $J=7,4$ Hz, Ar, 0,9H), 7,18 (t, $J=7,4$ Hz, Ar, 1,7H)

RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 35,0 (CH_2), 45,0 (CH_3), 115,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 119,1 (CH Ar *o*- NMe_2), 123,1 (CH Ar *o*-allyl), 126,8 (CH Ar *p*- NMe_2), 130,2 (CH Ar *p*-allyl), 134,4 ($\text{C} - \text{C}$ Ar quat.), 137,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 152,6 ($\text{C} - \text{N}$ Ar.)

Les donnée spectrales correspondent à celles disponibles dans la littérature¹⁴⁵.

2-allyl-*N*-butyl-*N*-méthylaniline (**294**)

Récolté à 86 % sous forme huile jaune



IR : 3061 (f), 2956 (m), 2930 (m), 2862 (m), 2794 (m), 1637 (f), 1597 (f), 1490 (i), 1450 (m), 1376 (f)

RMN ^1H (dans le CDCl_3): 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3,2H), 1,32 (sx, $J=7,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, 2,2H), 1,48 (qx, $J=7,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, 2,2H), 2,63 (s, N-CH_3 , 3,0H), 2,82 – 2,86 (m, N-CH_2 , 2,3H), 3,49 (d, $J=6,6$, $\text{CH}_2\text{-CH}$, 2,0H), 5,05 – 5,11 (m, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 2,0H), 5,99 (ddt, $J_1=16,9$ Hz, $J_2=10,2$ Hz, $J_3=6,6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 0,9H), 7,02 (td, $J_1=7,3$ Hz, $J_2=1,3$ Hz, Ar, 0,9H), 7,10 (dd, $J_1=6,8$ Hz, $J_2=1,1$ Hz, Ar, 0,9H), 7,15 – 7,20 (m, Ar, 1,9H)

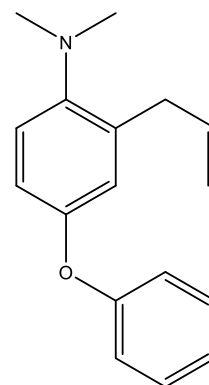
RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 14,1 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 29,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 34,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$), 42,6 (N- CH_3), 56,8 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 115,5, 120,7, 123,3, 126,7, 130,0, 135,6 (Ar quat.), 138,0, 152,3 (Ar C – N)

SM-HR : m/z trouvée = 203,1676 et calculée = 203,1674

2-allyl-*N,N*-diméthyl-4-phénoxyaniline (**299**)

Récolté à 57 % sous forme d'huile jaune

IR : 2977 (f), 2937 (f), 2824 (f), 2780 (f), 1638 (f), 1590 (m), 1486 (i), 1452 (m)



RMN ^1H (dans le CDCl_3): 2,66 (s, CH_3 , 6,4H), 3,48 (d, $J=6,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$, 2,1H), 5,05 – 5,10 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$, 2,0H), 5,97 (ddt, $J_1=16,7$ Hz, $J_2=10,5$ Hz, $J_3=6,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$, 1,0H), 6,82 (dd, $J_1=8,6$ Hz, $J_2=2,9$ Hz, Ar, 1,0H), 6,90 (d, $J=2,9$ Hz, Ar, 1,0H), 6,97 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=1,1$ Hz, Ar, 2,2H), 7,03 – 7,08 (m, Ar, 2,0H), 7,28 – 7,32 (m, Ar, 2,2H)

RMN ^{13}C (dans le CDCl_3): 34,9 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 45,3 (CH_3), 116,0, 117,5, 118,0 (CH Ar du phénoxy en *m* C – O), 120,4, 121,1, 122,5, 129,6 (CH Ar du phénoxy en *o* C – O), 136,6, 137,6, 148,5 (C – N Ar), 152,3 (C – O Ar de l'aniline), 158,1 (C – O Ar du phénoxy)

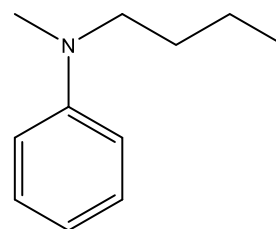
SM-HR : m/z trouvée = 253,1459 et calculée = 253,1467

N-butyl-*N*-méthylaniline (**293**)

Mettre dans un ballon 1,00 éq. de *N*-méthylaniline (**283**), 1,00 éq. de 1-iodobutane, 2,50 éq. d'hydroxyde de potassium et 6,6 mM d'eau. Sceller le ballon sous azote et agiter 8 h à 70 °C. Extraire 3 x la phase organique avec (2 x volume d'eau) d'acétate d'éthyle, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et purifier par colonne chromatographique à l'hexanes.

Récolté à 29 % sous forme d'huile jaune

IR : 3061 (f), 2956 (m), 2930 (m), 2862 (m), 2794 (m), 1638 (f), 1597 (f), 1490 (i), 1450 (i), 1376 (f)



RMN ¹H (dans le CDCl₃): 0,94 (t, J = 7,4Hz, CH₂-CH₃, 3,3H), 1,34 (sx, J = 7,3Hz, CH₂-CH₃, 2,3H), 1,51 – 1,59 (m, N-CH₂-CH₂, 2,7H), 2,91 (s, N-CH₃, 3,1H), 3,28 – 3,31 (m, N-CH₂, 2,2H), 6,64 – 6,70 (m, Ar, 3,2H), 7,20 – 7,24 (m, Ar, 2,0H)

RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 14,0 (CH₃), 20,4 (CH₃-CH₂), 28,9 (CH₃-CH₂-CH₂), 38,3 (N-CH₃), 52,6 (N-CH₂), 112,1 (CH Ar), 115,8 (CH *p* de C-N), 129,1 (CH Ar), 149,4 (C-N Ar)

Les données spectrales correspondent à celles disponibles dans la littérature¹⁴⁶.

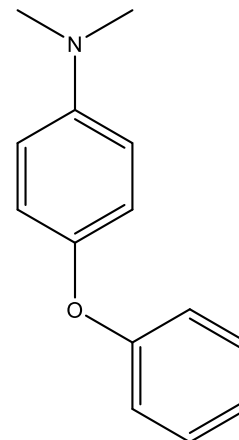
N,N-diméthyl-4-phénoxyaniline (**298**)

Mettre 2,0 éq. de phénol (**297**), 2,0 éq. de carbonate de césium dans 0,6 M de NMP et buller 45 secondes à l'azote. Ajouter ensuite 1,0 éq. de 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline (**296**), 0,1 éq. de 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptandione, 0,5 éq. de chlorure de cuivre (I) et buller 45 secondes à l'azote. Sceller le milieu réactionnel avec un bouchon vissé, chauffer à 120 °C pendant 25 h. Filtrer, extraire la phase organique à l'éther diéthylique et sécher au sulfate de magnésium anhydre. Purifier par colonne chromatographique en débutant avec 500 mL d'hexanes (récolter par fraction de 50 mL) et ensuite un éluant de 2,5 % éther diéthylique et 97,5 % hexanes (récolter en fraction de 5 mL).

Récolté à 32% sous forme d'huile jaune

IR : 2797 (f), 1589 (f), 1510 (i), 1486 (i), 1444 (m), 1345 (f)

RMN ¹H (dans le CDCl₃): 2,93 (s, N(CH₃)₂, 6,0H), 6,74 (d, J=9,0Hz, CH de l'aniline en *m* de C-O, 2,0H), 6,93 (d, J=8,7Hz, CH du phénoxy en *o* de C-O, 1,8H), 6,96 (d, J=9,1Hz, CH de l'aniline en *o* de C-O, 1,7H), 7,00 (t, J= 7,5Hz, CH du phénoxy en *p* de C-O, 1,1H), 7,27 (t, J=8,0Hz, CH du phénoxy en *m* de C-O, 2,2H)



RMN ¹³C (dans le CDCl₃): 41,2 (CH₃), 114,0 (CH Ar), 117,2 (CH Ar), 120,9 (CH Ar), 121,9 (CH du phénoxy en *p* de C-O), 129,5 (CH Ar), 147,3 (Ar quat.), 147,7 (Ar quat.), 159,1 (Ar quat.)

Les données spectrales correspondent à celles disponibles dans la littérature¹⁴⁷.

Méthode expérimentale générale pour les essais de réarrangement au four à micro-ondes.

Placer le substrat (environ 300 mg) dans un vial de 10 mL et insérer le vial dans le four à micro-onde conventionnel. Placer un bécher renversé par-dessus le vial et chauffer par intervalles de 0,5 minute à 5,0 minutes à intensité maximale (700 watts). Attendre que le vial soit revenu à environ 25 °C avant de débiter le prochain intervalle de chauffage. La température interne du milieu de chauffage n'a pas été mesurée pour les essais.

0 %

Méthode expérimentale pour les essais de réarrangement dans un solvant.

Mettre un volume de solvant correspondant à la concentration désirée (entre 20 mM et 50 mM) et ajouter le substrat. Si nécessaire, ajoutez l'additif une fois le substrat solubilisé dans le solvant. Mettre le solvant à reflux pendant le temps désiré. Le solvant est ensuite retiré sous jet d'azote. Si un acide de Lewis est utilisé, le brut de réaction sans solvant est extrait dans l'éther avant d'être reconcentré sous pression réduite. Le brut restant est analysé par CPG-SM et RMN.

0 %

Réduction de l'amide de Weinreb **235**

Mettre l'amide **235** dans 0,2 M de solvant (THF ou Et₂O) sec. Refroidir à la température souhaitée. Pour une température de -78 °C, mettre le ballon contenant l'amide et le solvant dans un bain d'acétone et ajouter de l'azote liquide au bain d'acétone jusqu'à ce que l'acétone se solidifie. Maintenir un équilibre d'acétone solide/liquide au cours de la réaction d'environ 30 % solide et 70 % liquide. Pour une température de -15 °C, préparer un bain de glace, ajouter 30 % de la masse de glace de NaCl au bain et agiter vigoureusement. Changer ce mélange toutes les 30 minutes. Pour une température de 0 °C, mettre le ballon dans un bain d'eau et ajouter de la glace au bain. Attendre que le bain atteigne une température de 0 °C avant de débiter la réaction. Laisser le ballon réactionnel se refroidir au moins 30 minutes dans le bain refroidissant avant de poursuivre. Ajouter ensuite 1,0 éq. de LiAlH₄ ou 2 éq. de DIBAL-H sur 15 minutes. Laisser réagir 2 h et retirer le ballon réactionnel du bain refroidissant. Après 30 minutes, ajouter environ 30 mL d'eau dans le brut de réaction et laisser agiter 1 h. Laver avec environ 30 mL de NH₄Cl, extraire à l'acétate d'éthyle et sécher avec du sulfate de sodium anhydre, évaporer le solvant sous pression réduite et prendre un spectre RMN ¹H du brut obtenu.

0 %

Couplage de Heck entre du bromobenzène (**201**) et **209**

Ajouter 1,5 éq. de **201**, 1,0 éq. de **209**, 0,05 éq. d'acétate de palladium (II) et 0,15 éq. de triphénylphosphine à 0,4 M d'acétonitrile. Buller le mélange à l'azote pendant

45 secondes. Ajouter ensuite 2,0 éq. de triéthylamine, buller à l'azote pendant 45 secondes et sceller le milieu réactionnel à l'aide d'un bouchon vissé. Mettre le milieu réactionnel à 70 °C pendant 24 h. Filtrer sous vide avec du dichlorométhane, ajouter 30 mL d'eau, extraire 3 x avec du dichlorométhane, présécher avec de la saumure et sécher avec sulfate de sodium anhydre. Faire une analyse CPG-SM et RMN ^1H du produit.

0 %

Métathèse croisée de **209** et **253** ou **254**

Ajouter 1,0 éq. de sulfonamide **209** et 6,0 éq. d'acrylate de méthyle (**253**) ou de styrène (**254**) à 0,1 M de dichlorométhane sec et buller à l'azote pendant 45 secondes. Ajouter ensuite le catalyseur Hoveyda-Grubbs 2^{ème} génération (**255**) et boucher le milieu réactionnel avec un bouchon de caoutchouc sous pression positive d'azote. Agiter et laisser réagir pendant 24 heures. Vérifier le rendement par CPG-SM et CCM.

0 %

Iodovinylation de l'acétylène (*trans*) pour former (**246**)

Ajouter 1,0 éq. de phénylacétylène (**245**) et 1,4 éq. de dichlorure de zirconocène à 1,0 M de THF. Buller à l'azote pendant 45 secondes. Refroidir le milieu réactionnel à 0 °C en plaçant le ballon réactionnel dans un bain de glace. Ajouter 1,4 éq. de $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-bu})_3$ 1 M dans du THF et laisser réagir pendant 15 minutes à 0 °C. Ajouter ensuite 1,4 éq. d'iode solide ou d'iode solubilisé dans un minimum de THF. Laisser

réagir à 0 °C pendant 15 minutes. Transférer ensuite le mélange réactionnel dans une ampoule à décantation et ajouter 30 mL d'éther diéthylique et 30 mL d'HCl 1 M. Extraire à l'éther et laver avec 30 mL d'une solution de thiosulfate saturée. Sécher la phase organique avec du sulfate de magnésium anhydre. Évaporer le solvant sous pression réduite et purifier par colonne chromatographique à l'hexanes.

Rendement indéterminé à cause de la dégradation très rapide de l'huile obtenue.

Iodovinylation de l'acétylène (*géminal*) pour former (**247**)

Préparer séparément une solution de 1,6 éq. de NaI dans 0,45 M d'acétonitrile et une solution de 1,6 éq. de TMS-Cl dans 0,7 éq. d'eau. Mélanger les deux solutions. Après 10 minutes, ajouter 1,0 éq. de phénylacétylène (**245**) goutte à goutte. Laisser réagir 3 heures. Arrêter la réaction en ajoutant 150 mL et extraire avec 3 x 80 mL d'éther diéthylique. Présécher avec 150 mL de saumure et sécher avec du sulfate de sodium anhydre. Faire une CCM à l'hexanes et une analyse CPG-SM pour vérifier le rendement.

0 %

Formation de l'iodure allylique (**262**) à partir de l'alcool cinnamique (**261**)

Ajouter 1,2 éq. de triphénylphosphine et 1,5 éq. d'imidazole à 0,16 M de dichlorométhane sec. Ajouter 1,2 éq. d'iode solide par portions sur 30 minutes. Amener

le mélange réactionnel à 0 °C en plongeant le ballon dans un bain de glace et couvrir le ballon d'un papier d'aluminium pour que le ballon ne soit pas exposé à la lumière. Ajouter l'alcool **261** sur 5 minutes au mélange et conserver à 0 °C pendant 2 heures, laisser revenir à 22 °C et attendre 2 heures avant d'ajouter 50 mL d'eau. Extraire avec 3 x 30 mL d'éther diéthylique, sécher avec du sulfate de magnésium et évaporer le solvant sous pression réduite. Solubiliser le brut dans 0,2 M d'acétonitrile et ajouter 2,0 éq. de carbonate de potassium. Ajouter ensuite le benzènesulfonamide **263** et laisser réagir à 22 °C pendant 24 heures. Vérifier le rendement par CCM et CPG-SM.

0 %

Formation des sulfonate allylique **265** et **266** à partir de l'alcool cinnamique (**261**)

Ajouter 1,0 éq. d'alcool cinnamique (**261**) et 2,0 éq. de triéthylamine à 0,5 M de dichlorométhane. Mettre le ballon réactionnel dans un bain de glace attendre 30 minutes. Lorsque la température du dichlorométhane est de 0 °C, ajouter par portion le chlorure de sulfone désiré (**205** ou **206**). Laisser réagir 16 h en laissant revenir à 22 °C pendant la nuit. Ajouter 30 mL d'eau, extraire avec 3 x 30 mL de dichlorométhane et sécher avec du sulfate de magnésium anhydre. Évaporer le solvant sous pression réduite et solubiliser l'huile restante dans 0,2 M d'acétonitrile. Ajouter 2,0 éq. de carbonate de potassium. Ajouter ensuite le benzènesulfonamide **263** et laisser réagir à 22 °C pendant 24 heures. Vérifier le rendement par CCM et CPG-SM.

0 %

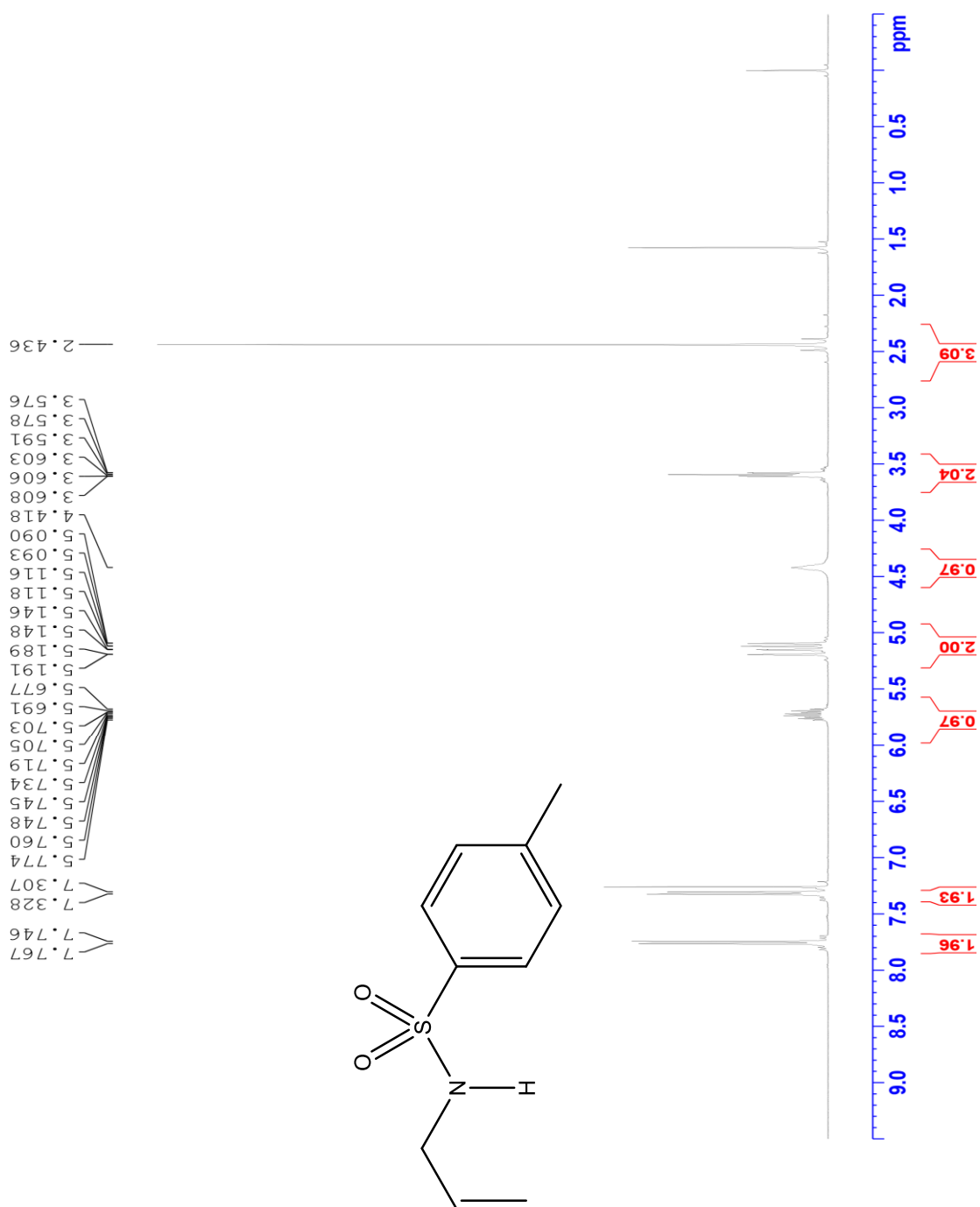
Condensation de **248** et **178** pour former l'énamide **249**

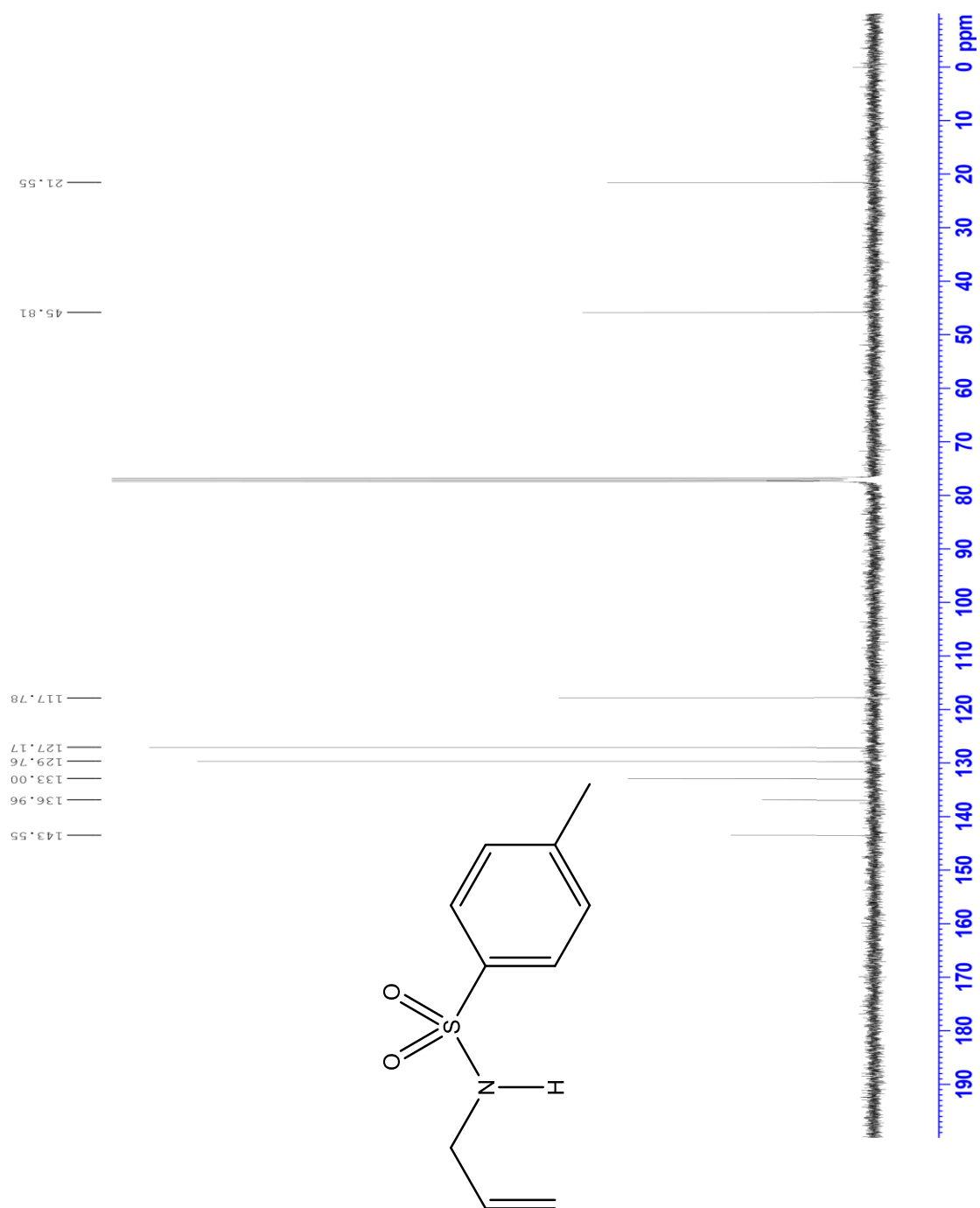
Mettre 1,1 éq. d'acétophénone (**248**) et 1,0 éq. d'allylamine (**178**) dans 20 éq. d'hexanes. Mettre le ballon réactionnel à reflux dans un montage muni d'un appareil Dean-Stark. Laisser le reflux pendant 48 h ou jusqu'à ce que 1,0 éq. d'eau soit récoltée dans le Dean-Stark. Refroidir le ballon réactionnel à 0 °C et ajouter 1,2 éq. de triéthylamine et 1,2 éq. de chlorure de tosyle (**205**) sur 15 minutes. Laisser réagir 1 heure à 0 °C et 2 heures à 22 °C. Ajouter 30 mL d'eau et extraire avec 3 x 20 mL de dichlorométhane. Laver avec 50 mL de HCl 1 M, sécher avec du sulfate de magnésium anhydre et vérifier le rendement par CCM et CPG-SM.

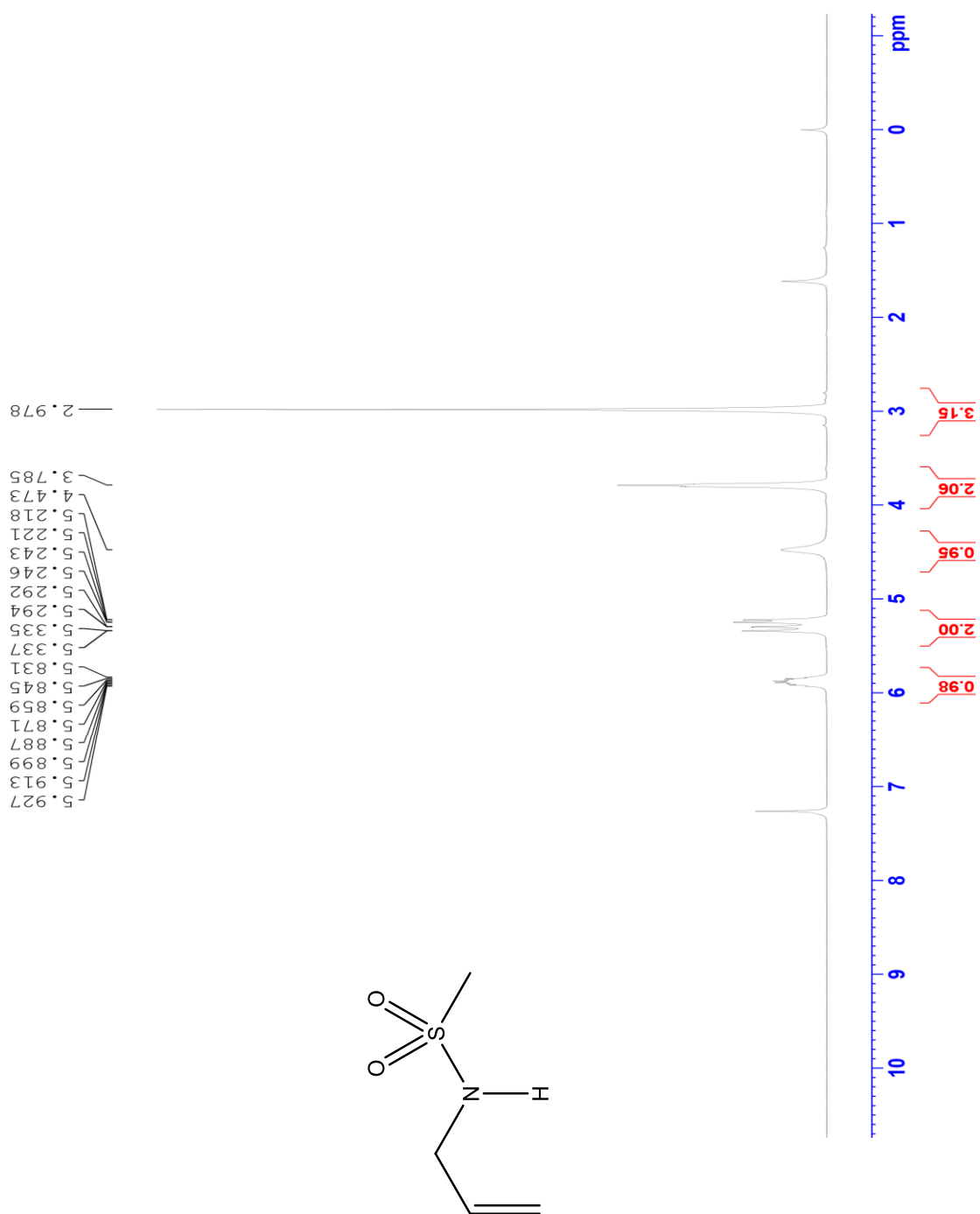
0 %

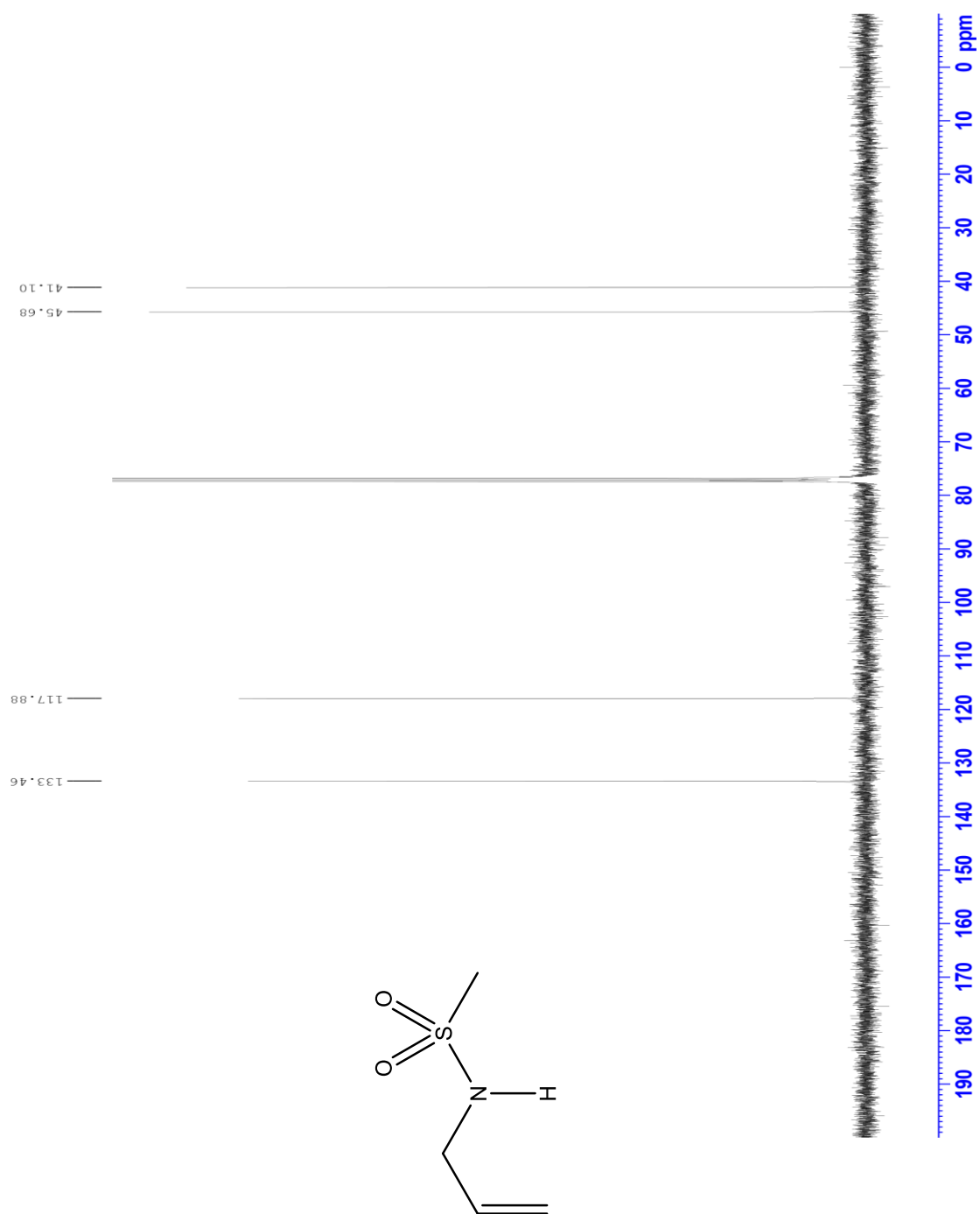
ANNEXE A

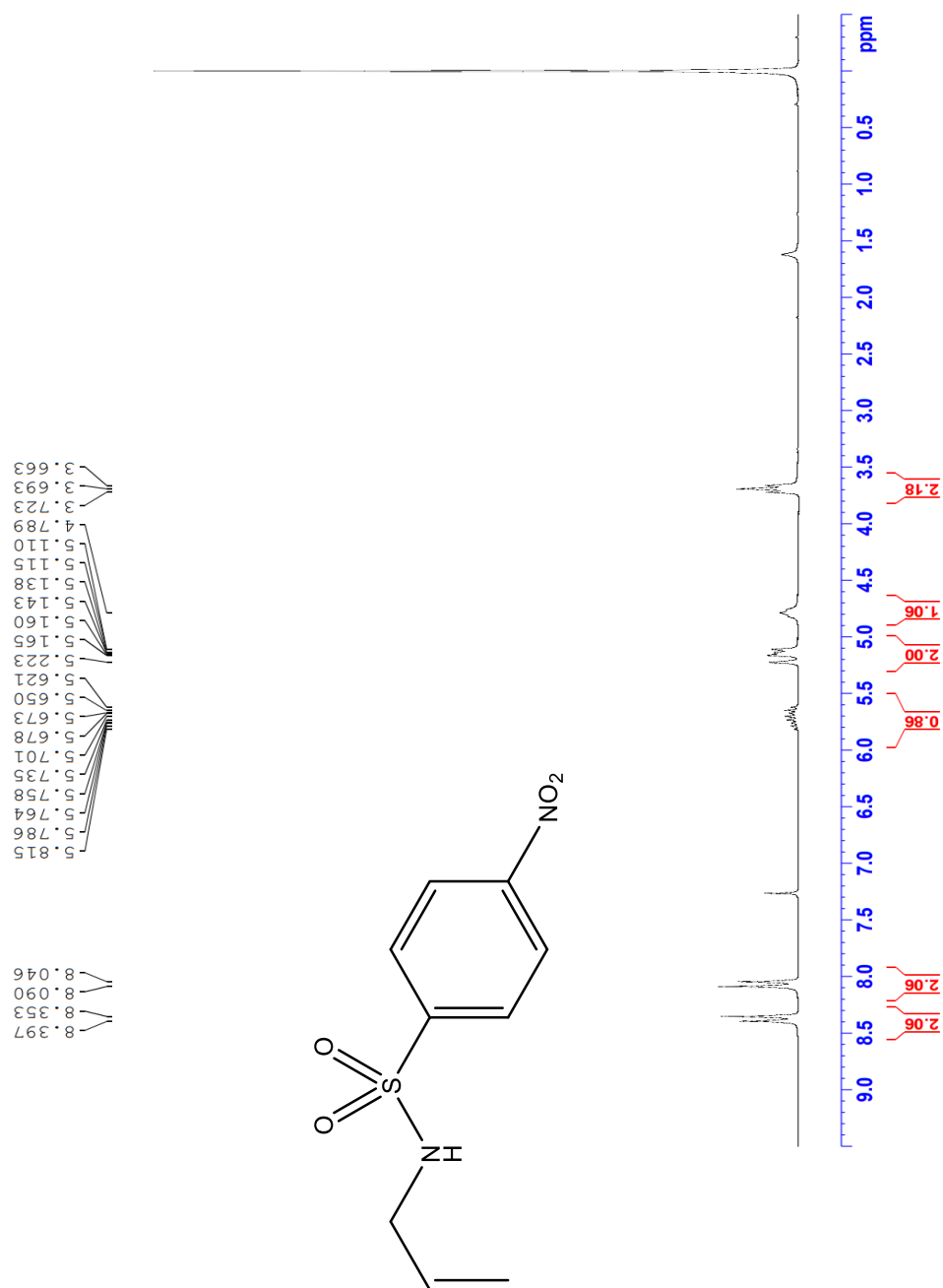
SPECTRES RMN

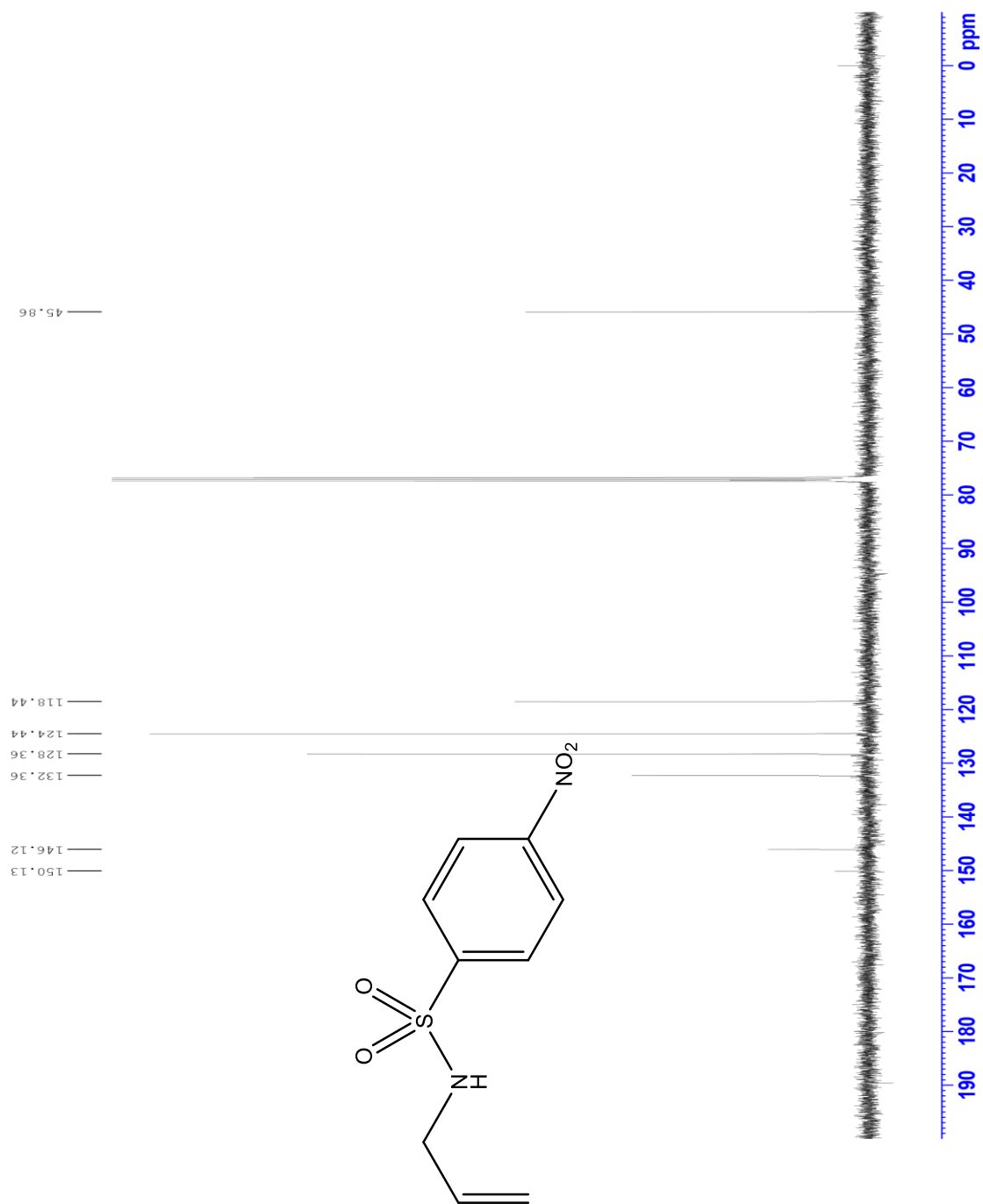
A.1 : RMN ^1H : *N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**209**) dans CDCl_3 

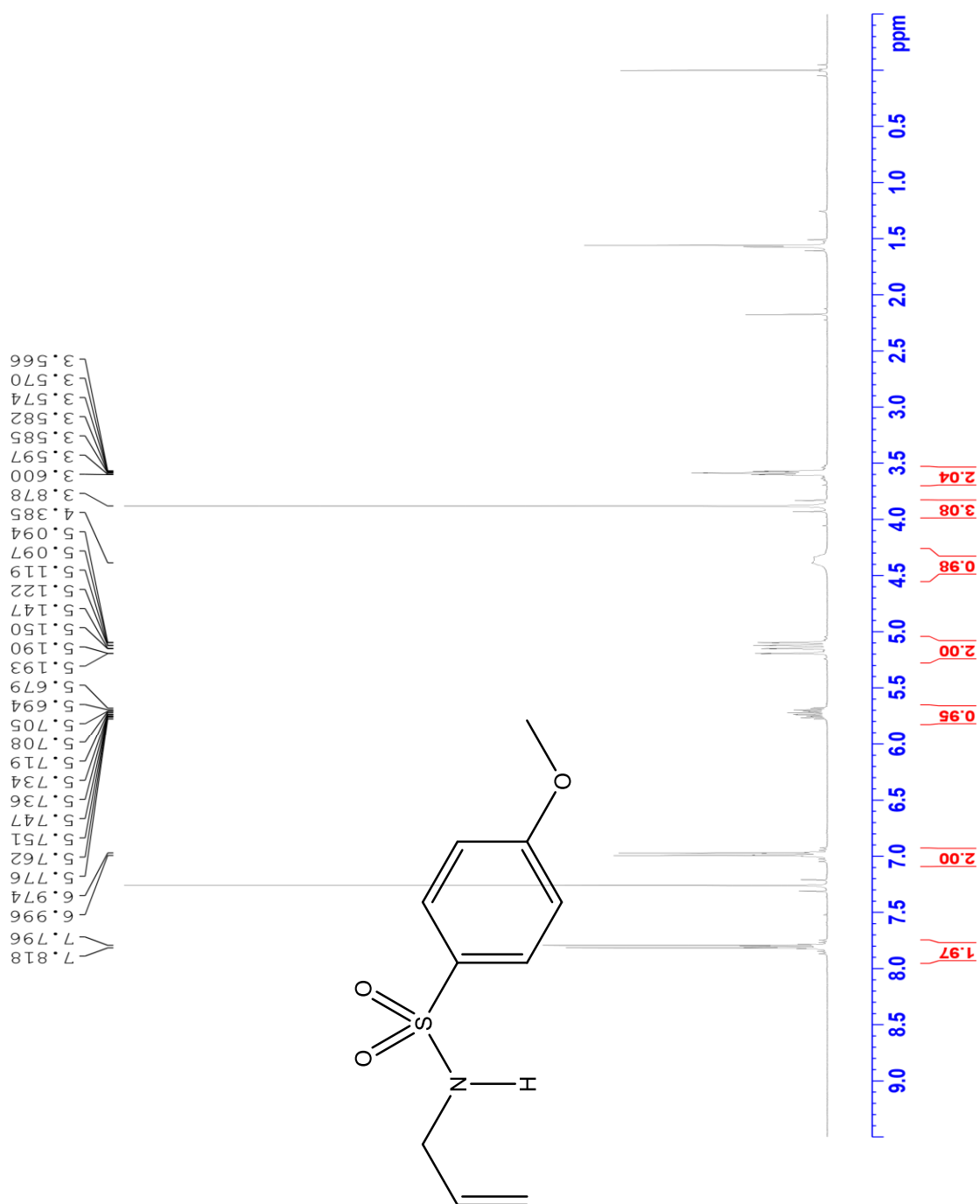
A.2 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**209**) dans CDCl_3 

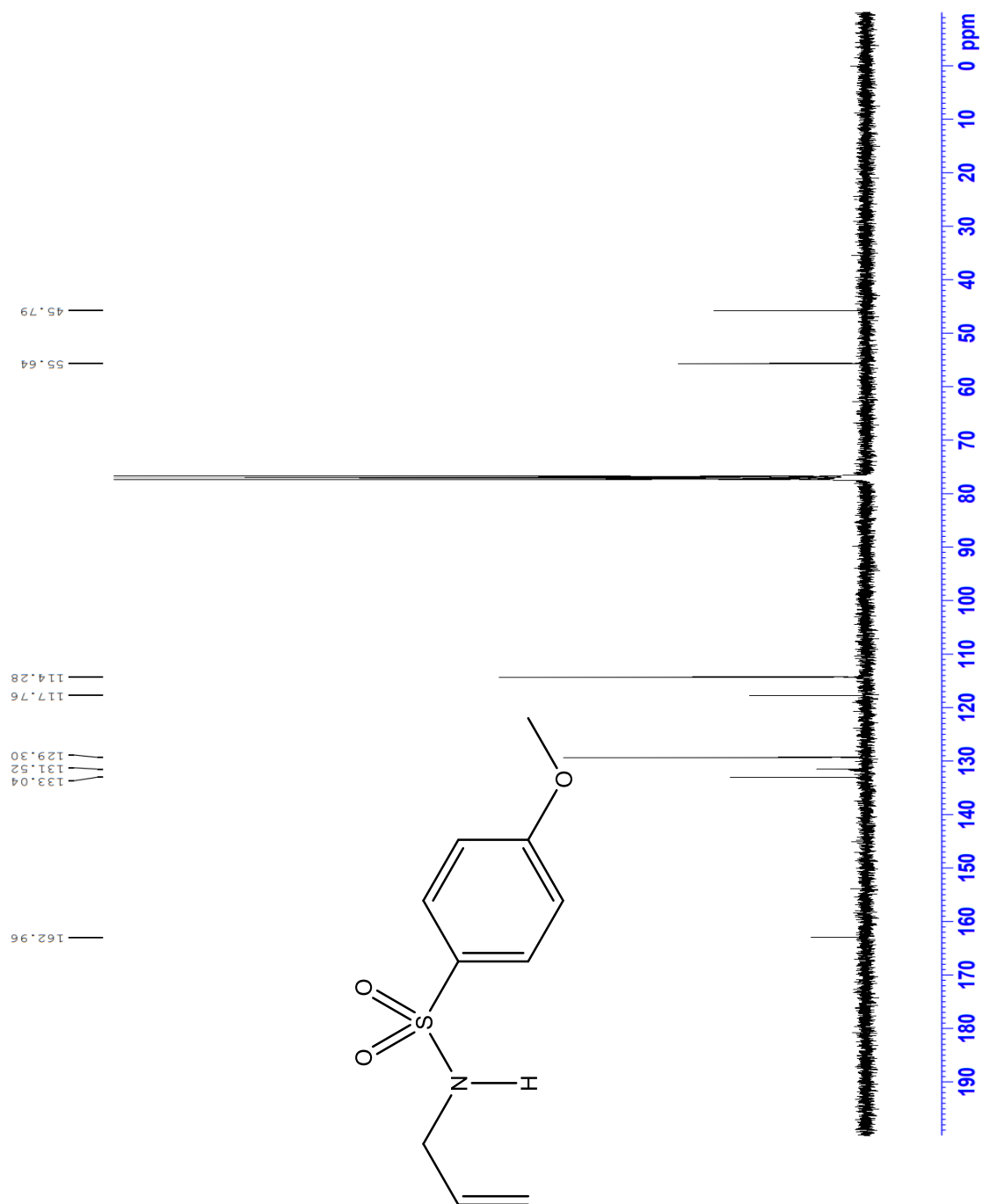
A.3 : RMN ^1H : *N*-allyl-méthylsulfonamide (**210**) dans CDCl_3 

A.4 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-méthylsulfonamide (**210**) dans CDCl_3 

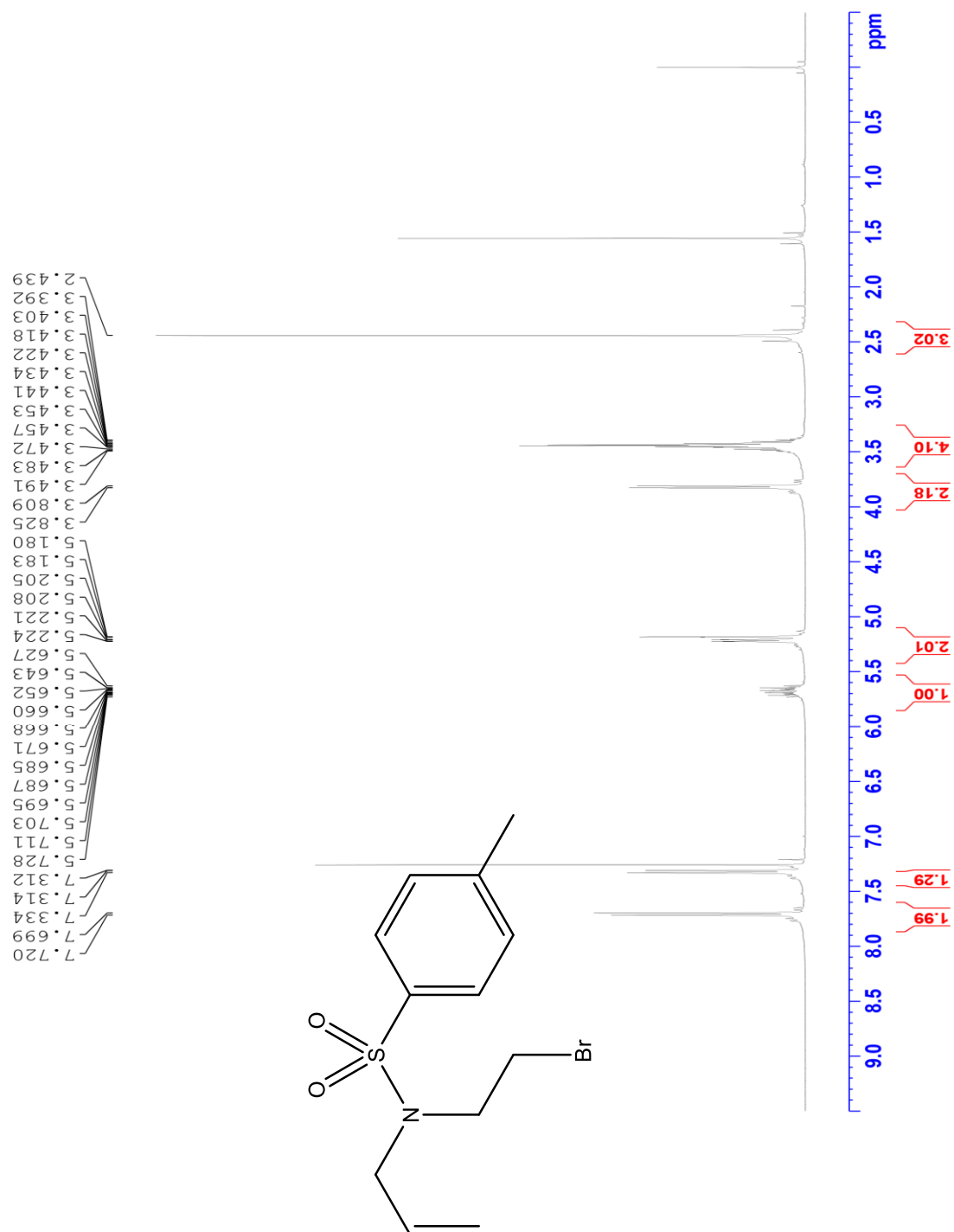
A.5 : RMN ^1H : *N*-allyl-4-nitrobenzènesulfonamide (**211**) dans CDCl_3 

A.6 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-4-nitrobenzènesulfonamide (**211**) dans CDCl_3 

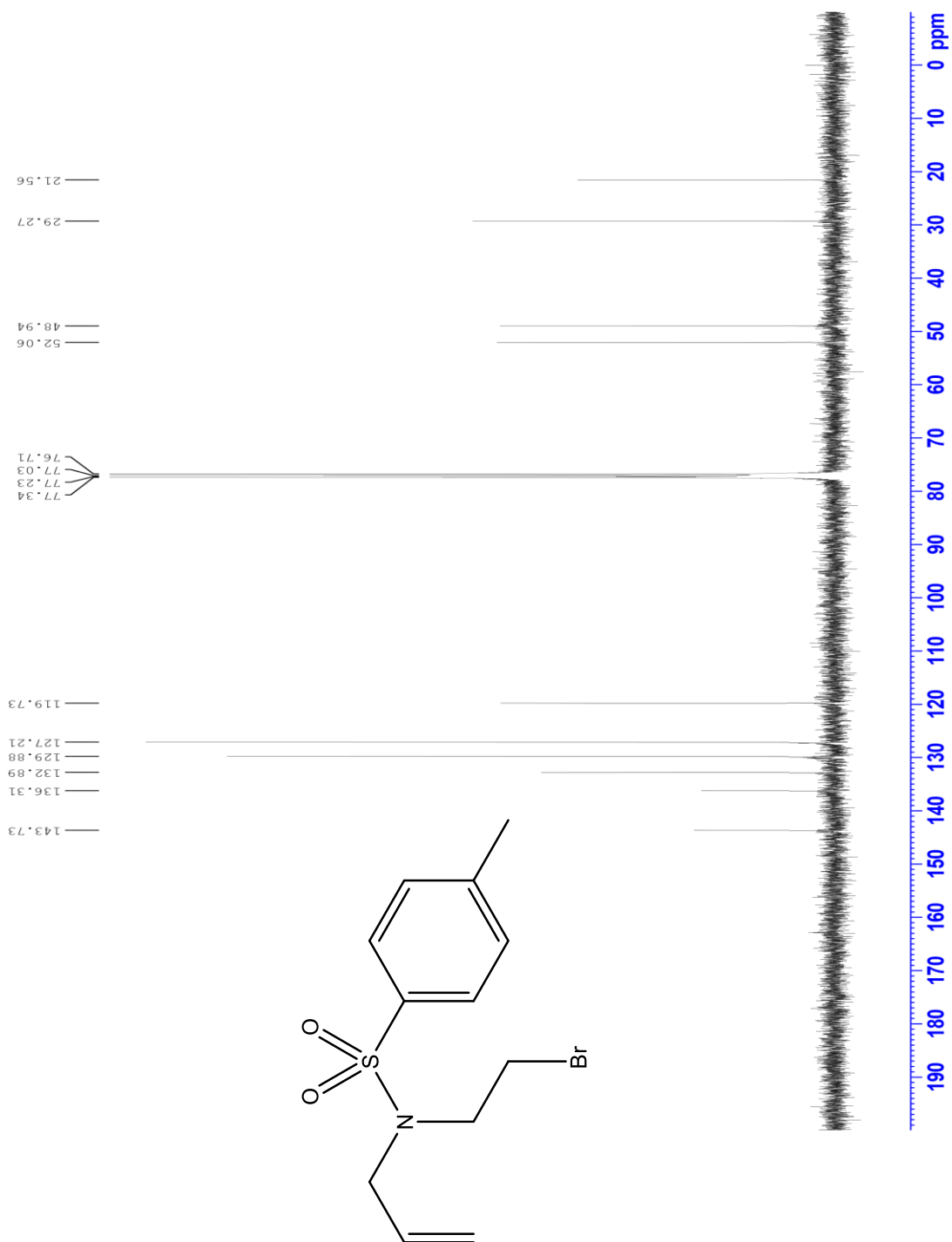
A.7 : RMN ^1H : *N*-allyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (**212**) dans CDCl_3 

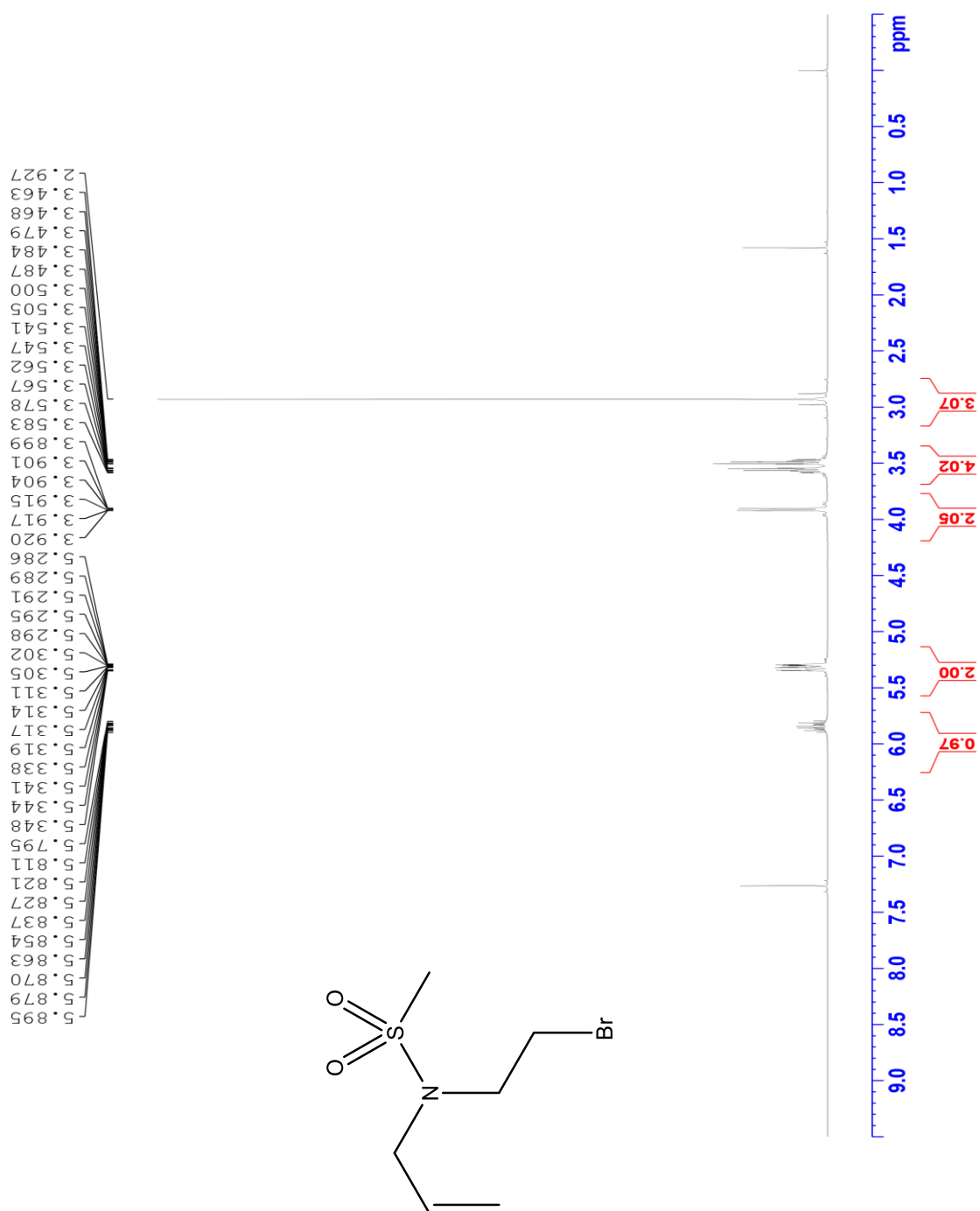
A.8 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (**212**) dans CDCl_3 

A.9 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**214**) dans CDCl_3

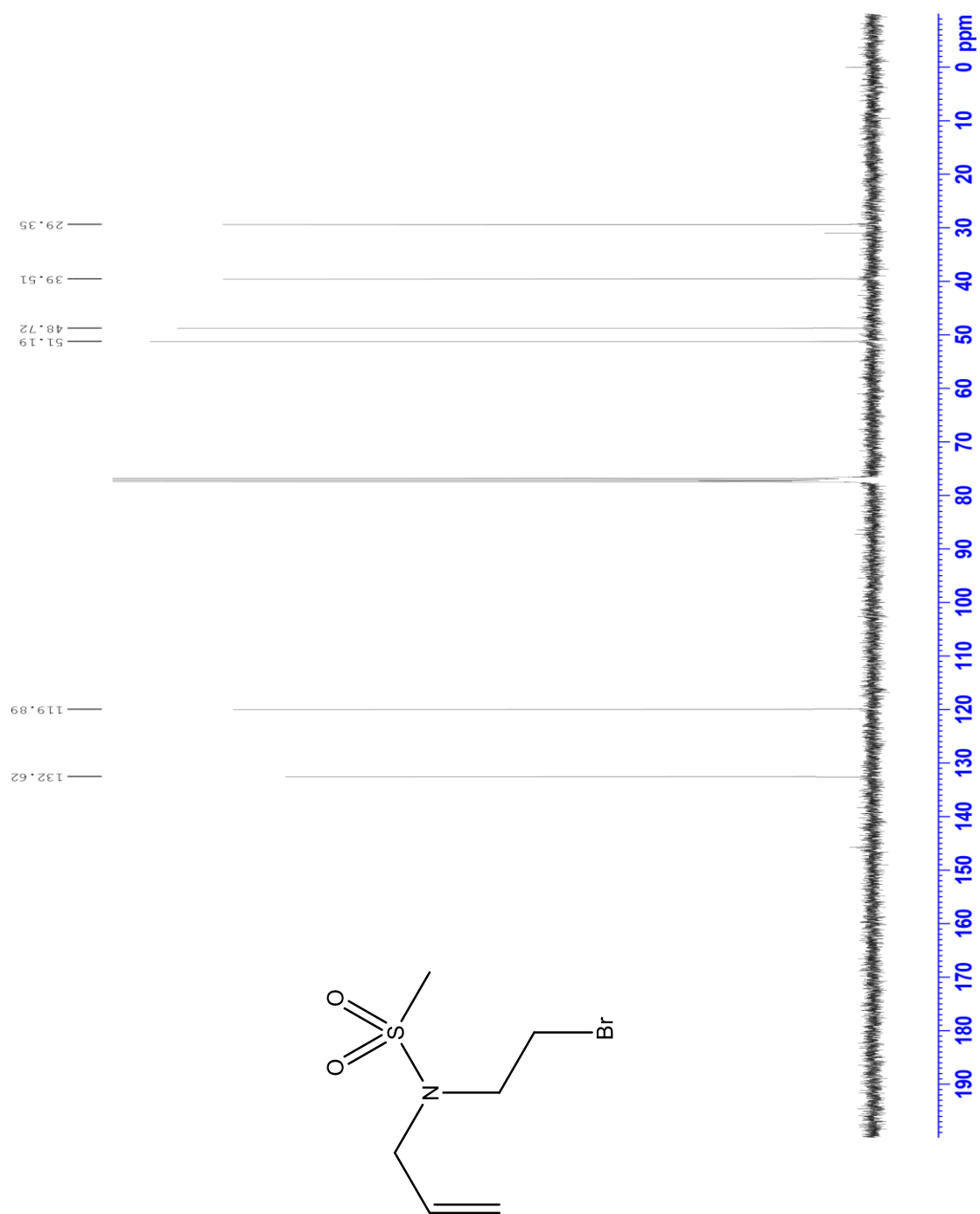


A.10 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**214**) dans CDCl_3

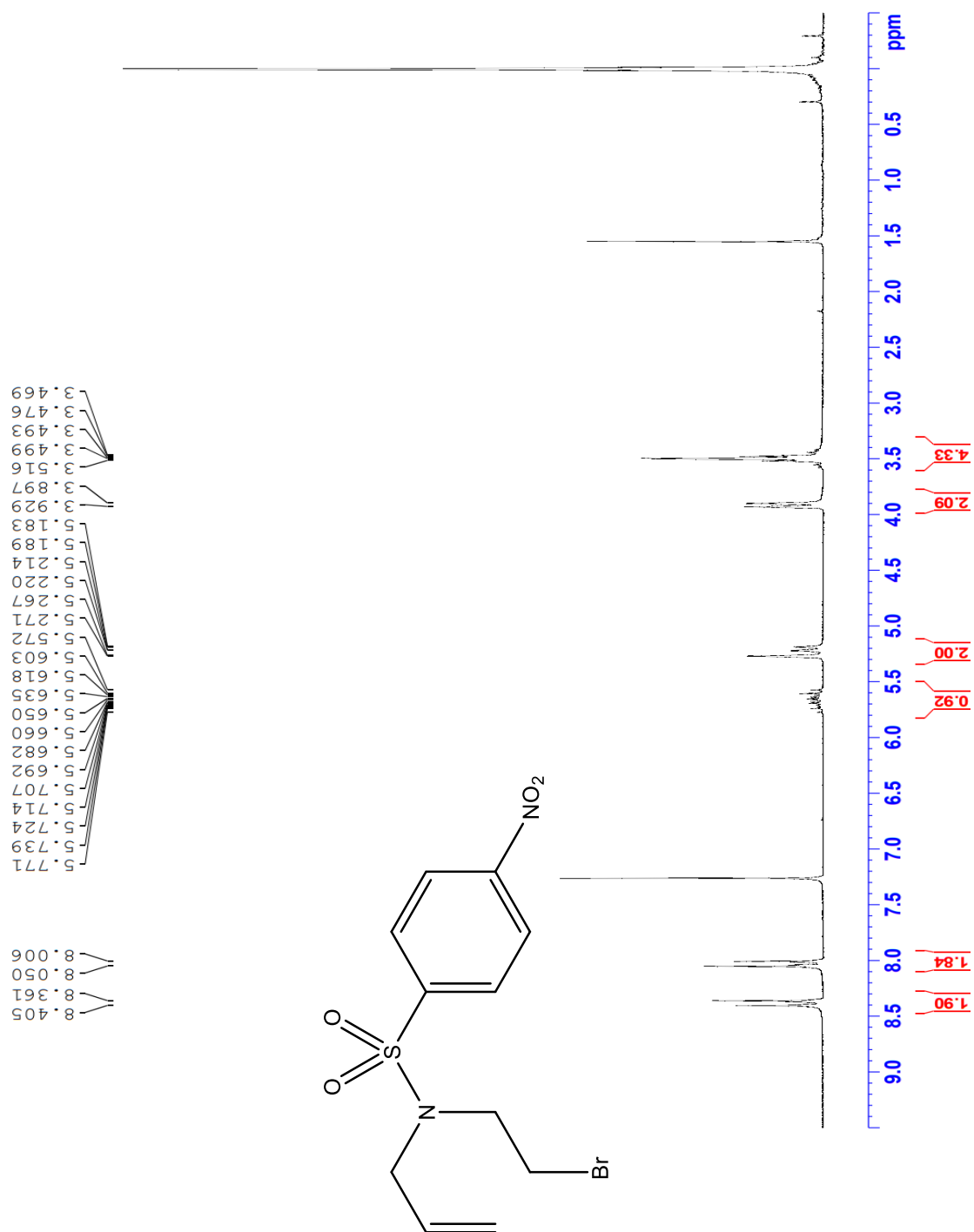


A.11 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-méthylsulfonamide (**215**) dans CDCl_3 

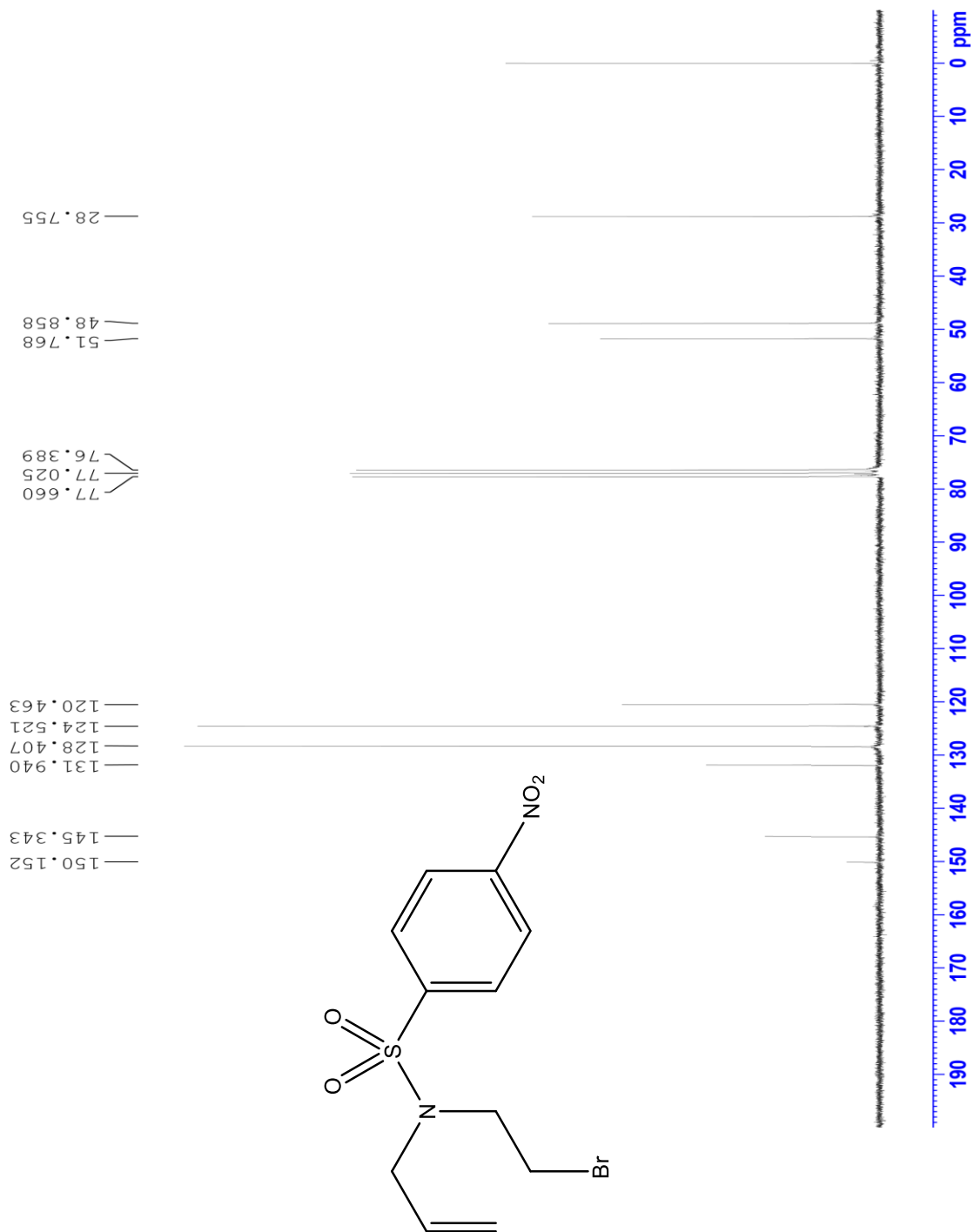
A.12 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-méthylsulfonamide (**215**) dans CDCl_3



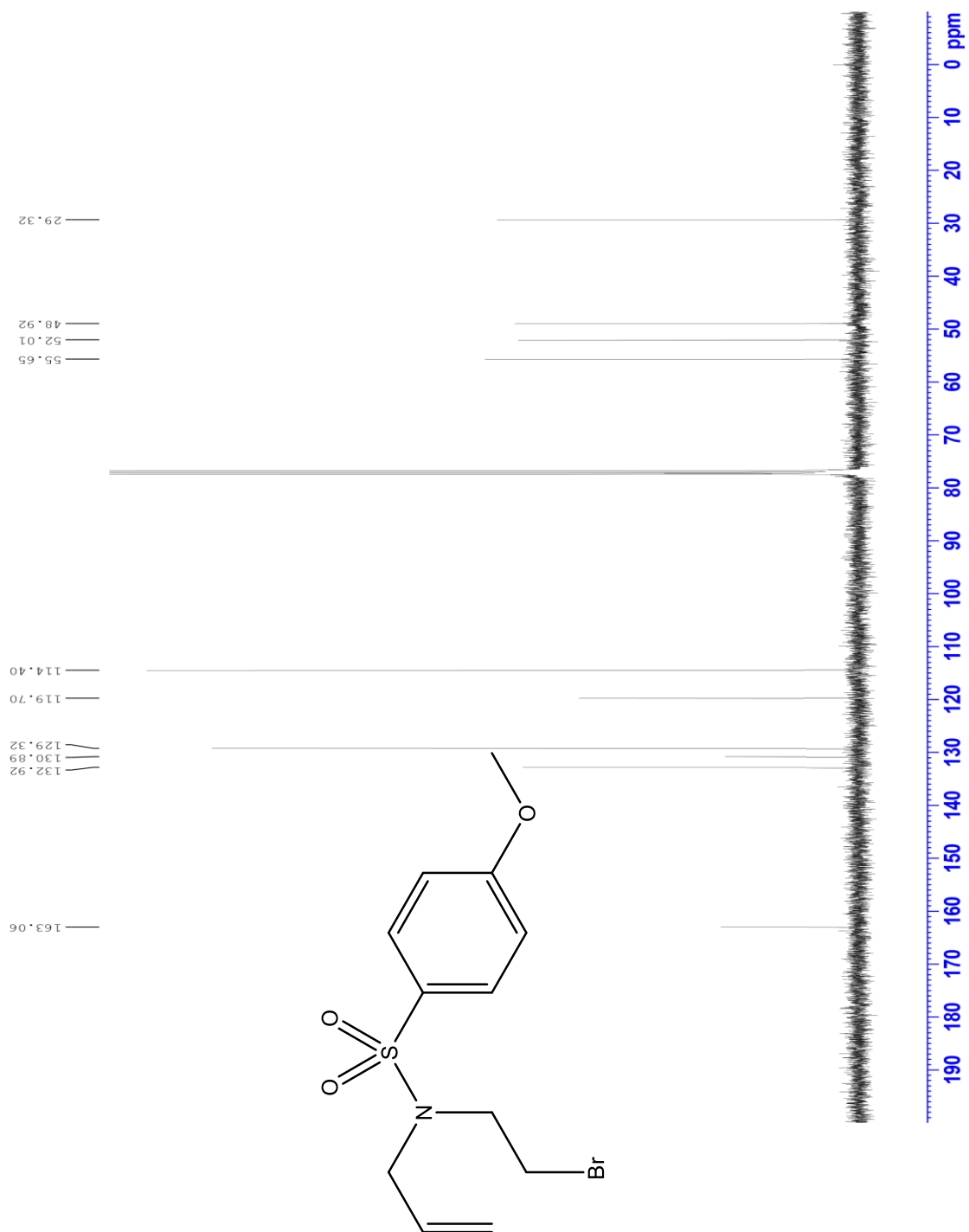
A.13 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-nitrobenzènesulfonamide (**216**) dans CDCl_3

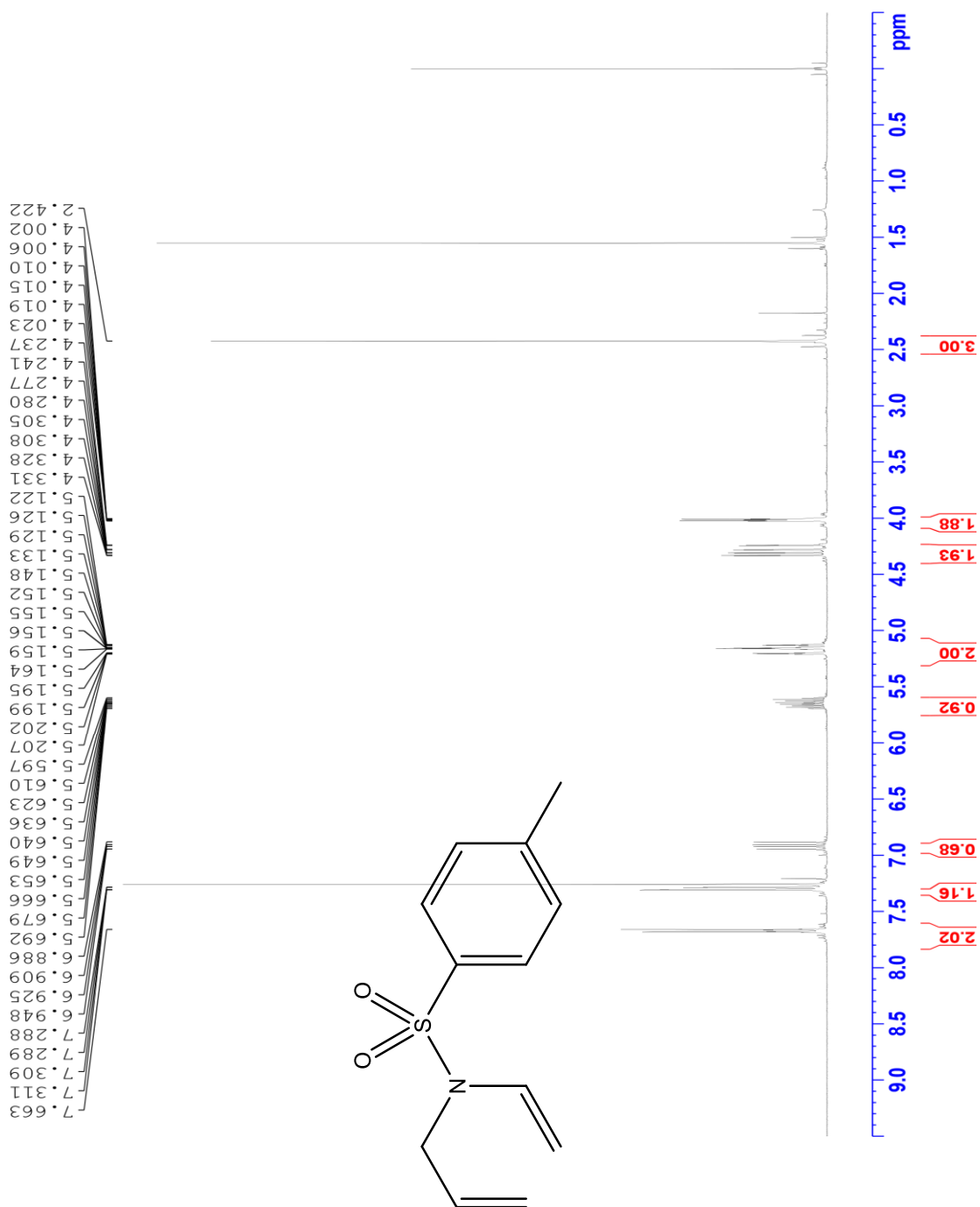


A.14 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-nitrobenzènesulfonamide (**216**) dans CDCl_3

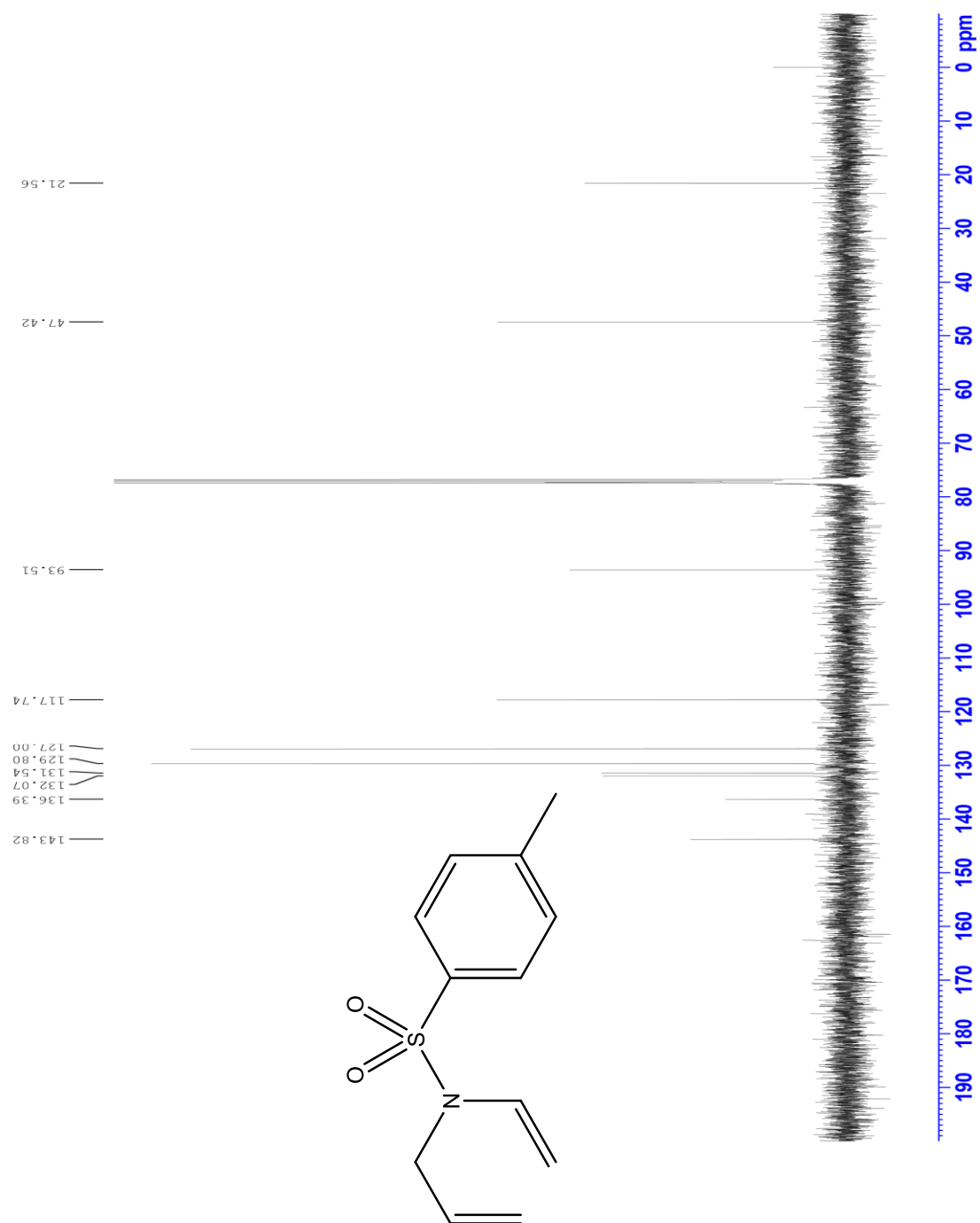


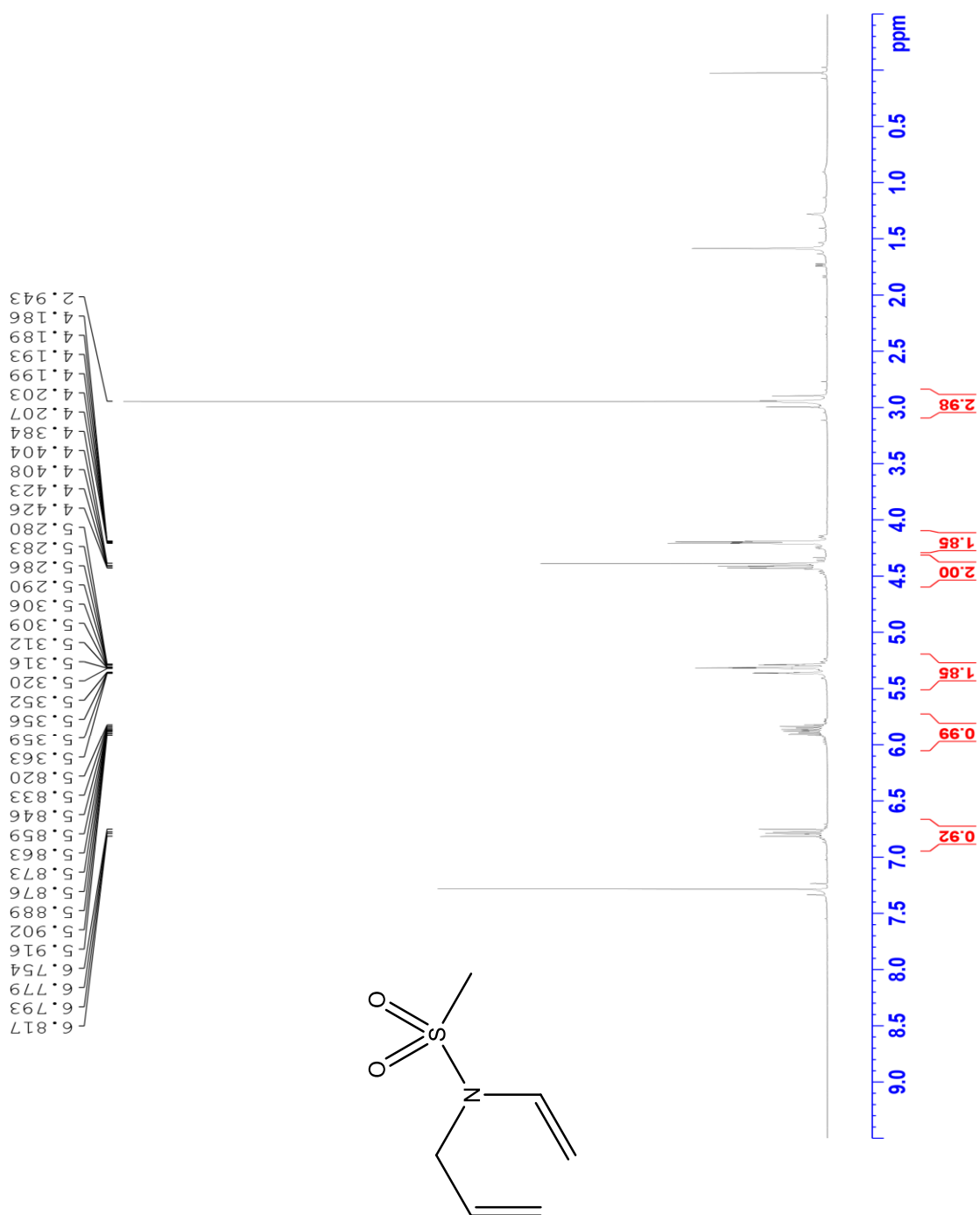
A.16 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-(2-bromoéthyl)-4-méthoxybenzènesulfonamide (**217**) dans CDCl_3



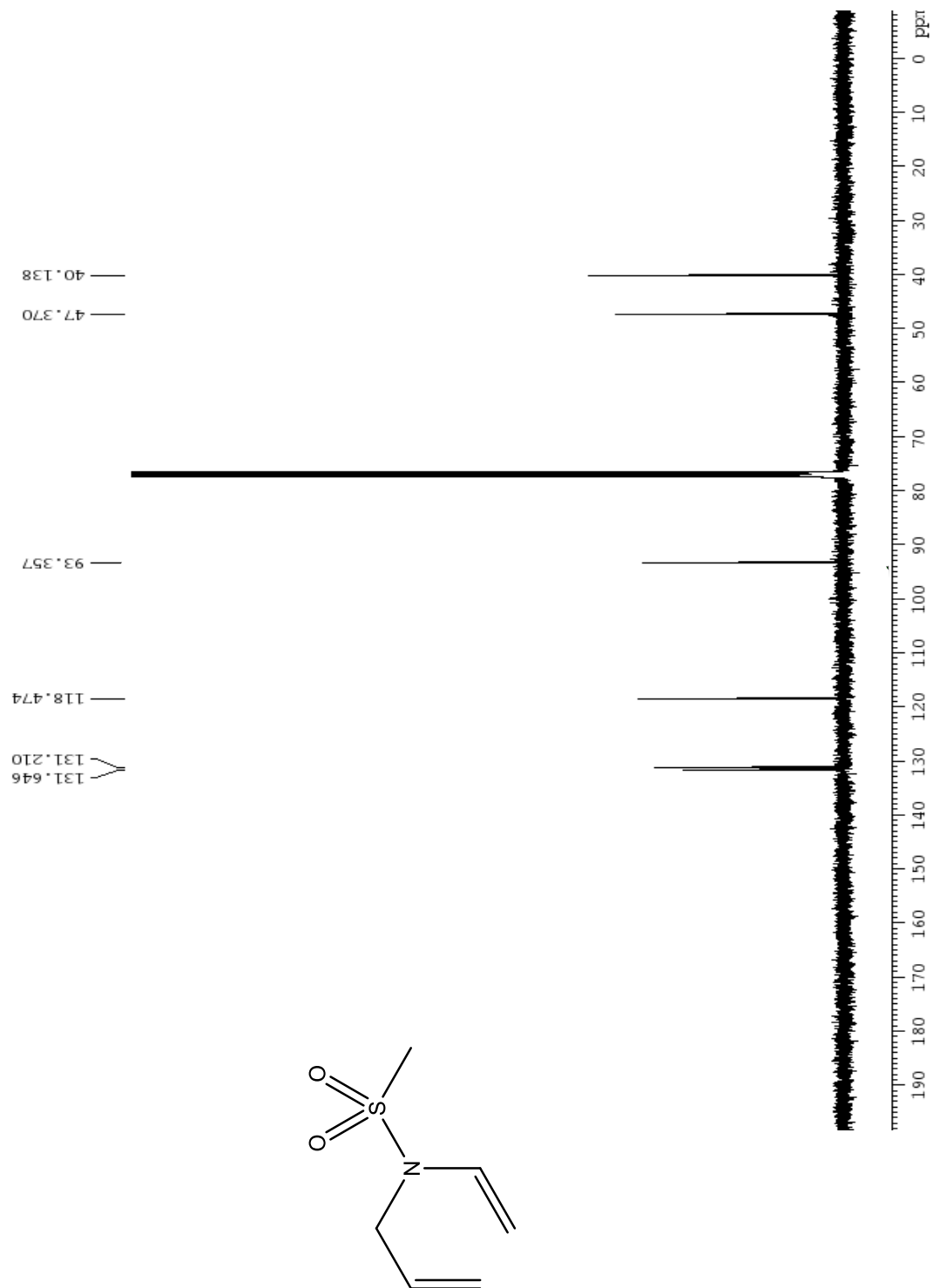
A.17 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-vinyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**137**) dans CDCl_3 

A.18 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-vinyl-4-méthylbenzènesulfonamide (**137**) dans CDCl_3

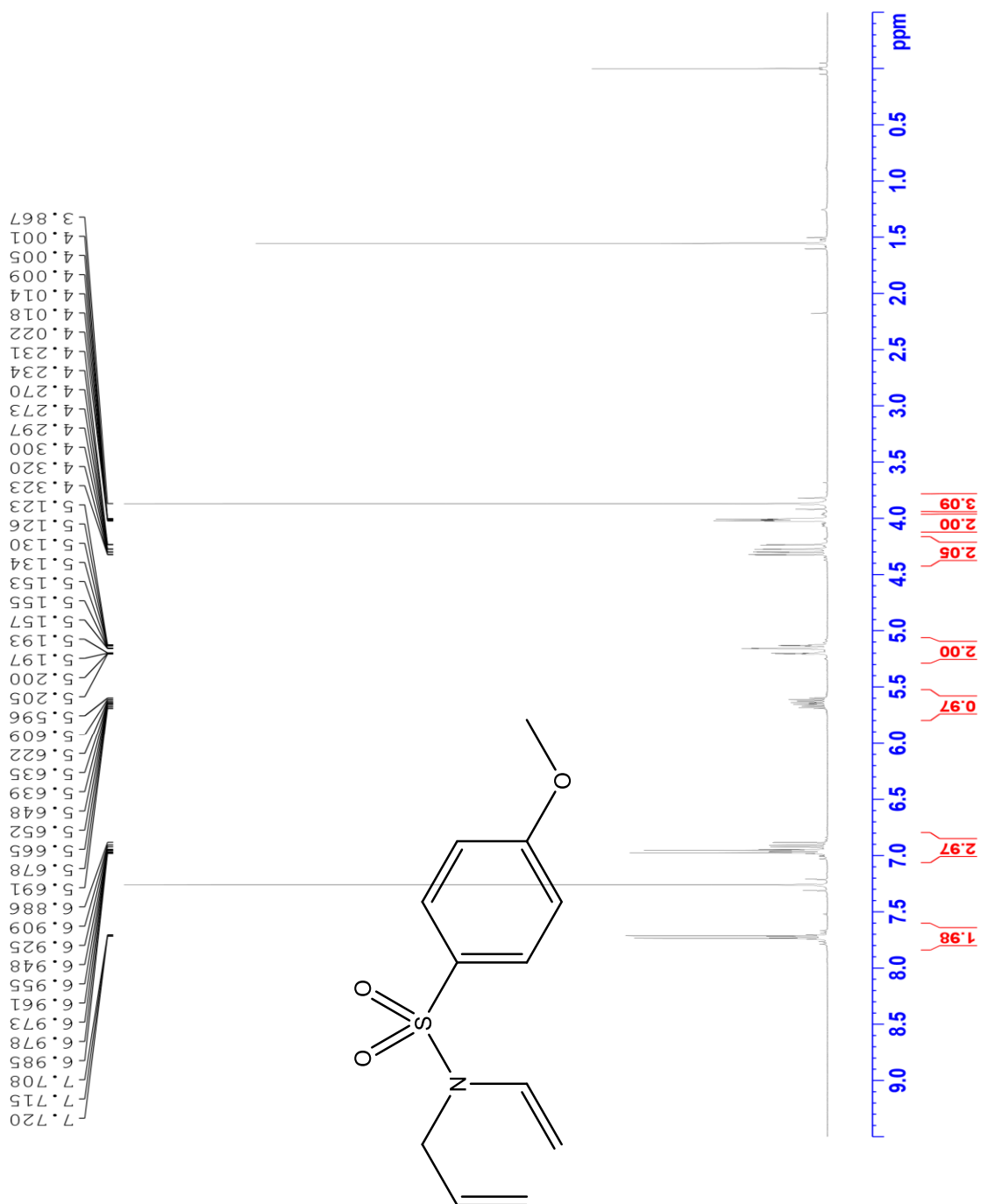


A.19 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-vinyl-méthylsulfonamide (**138**) dans CDCl_3 

A.20 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-vinyl-méthylsulfonamide (**138**) dans CDCl_3



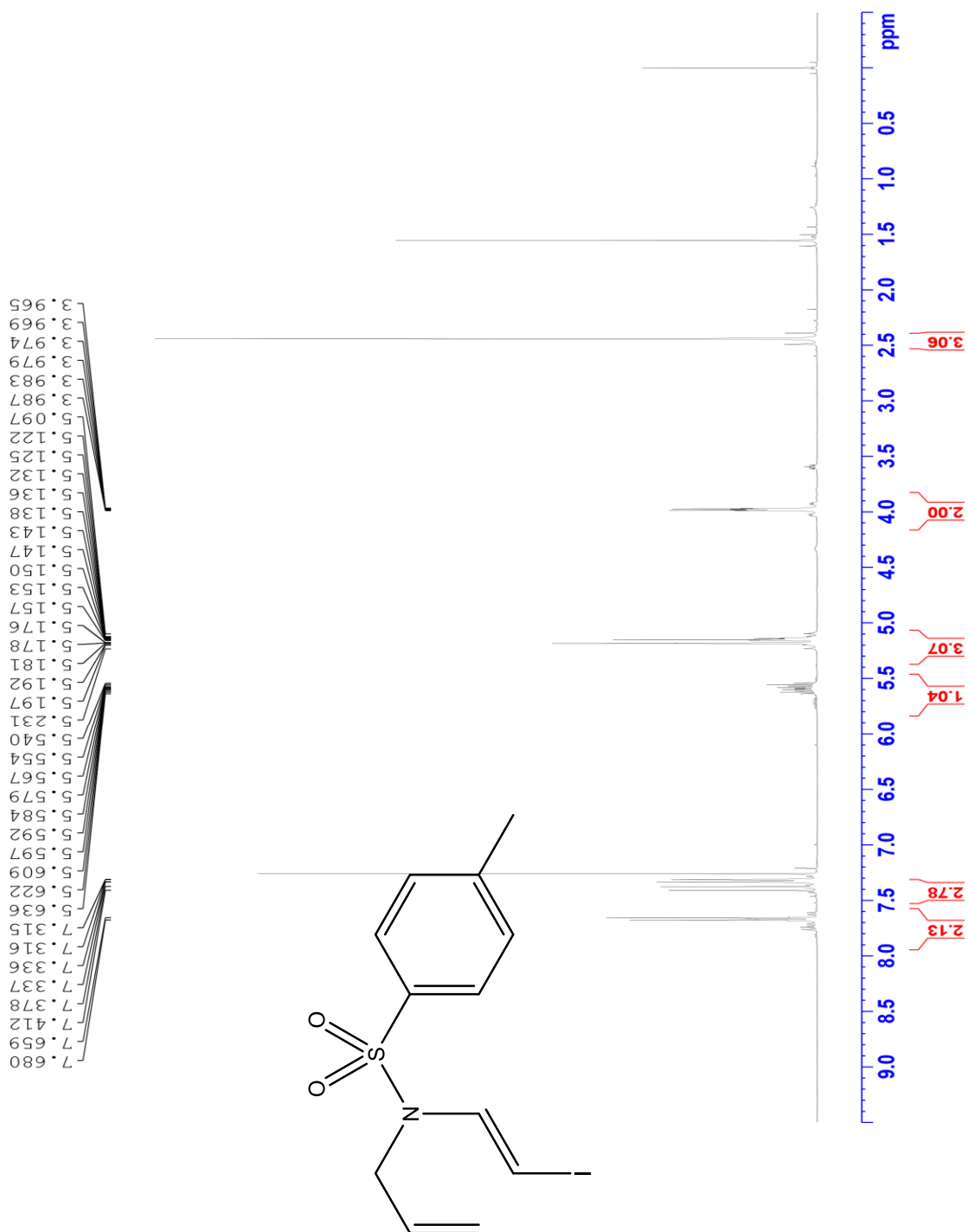
A.21 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-vinyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (**139**) dans CDCl_3



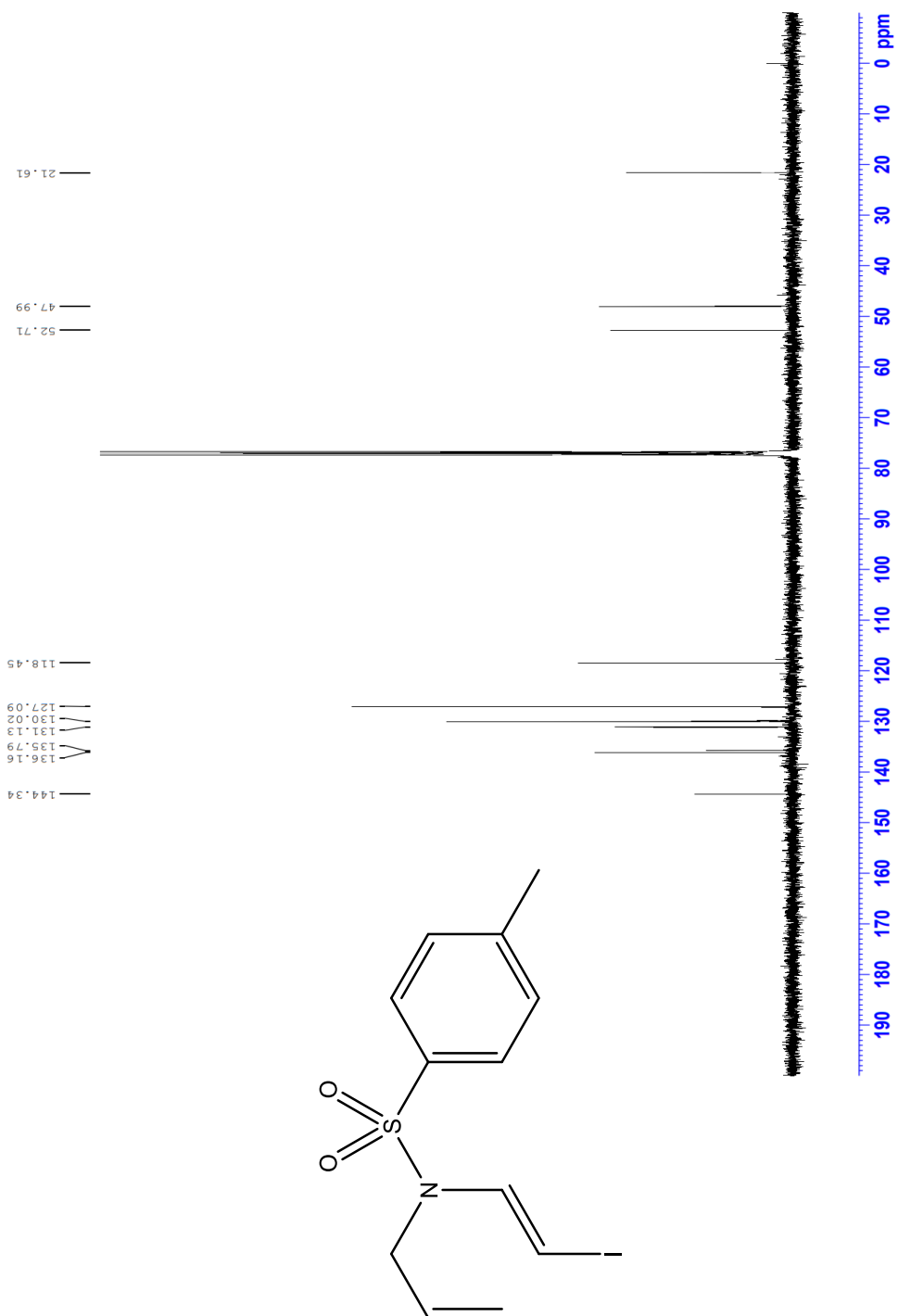
A.22 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-vinyl-4-méthoxybenzènesulfonamide (**139**) dans CDCl_3

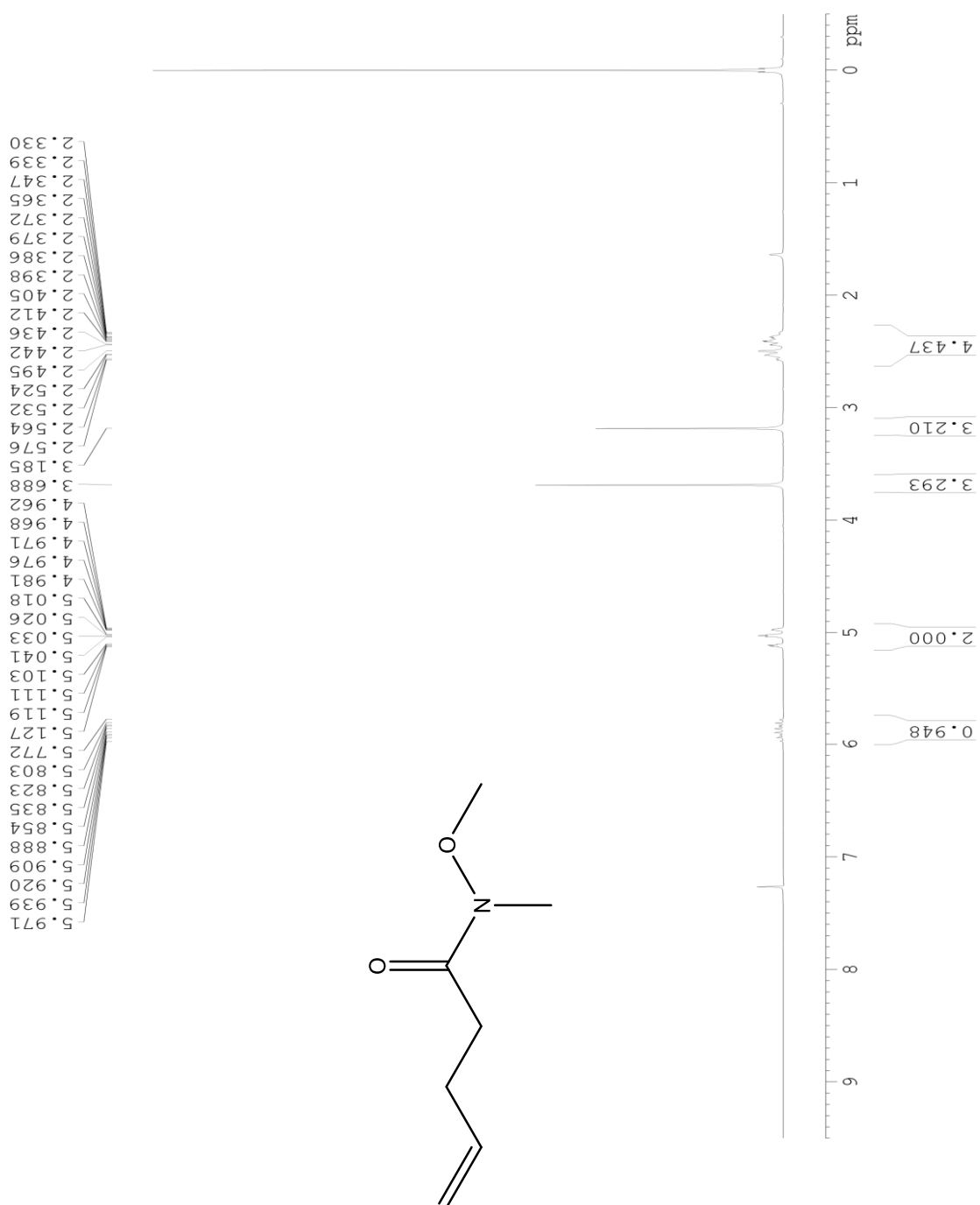


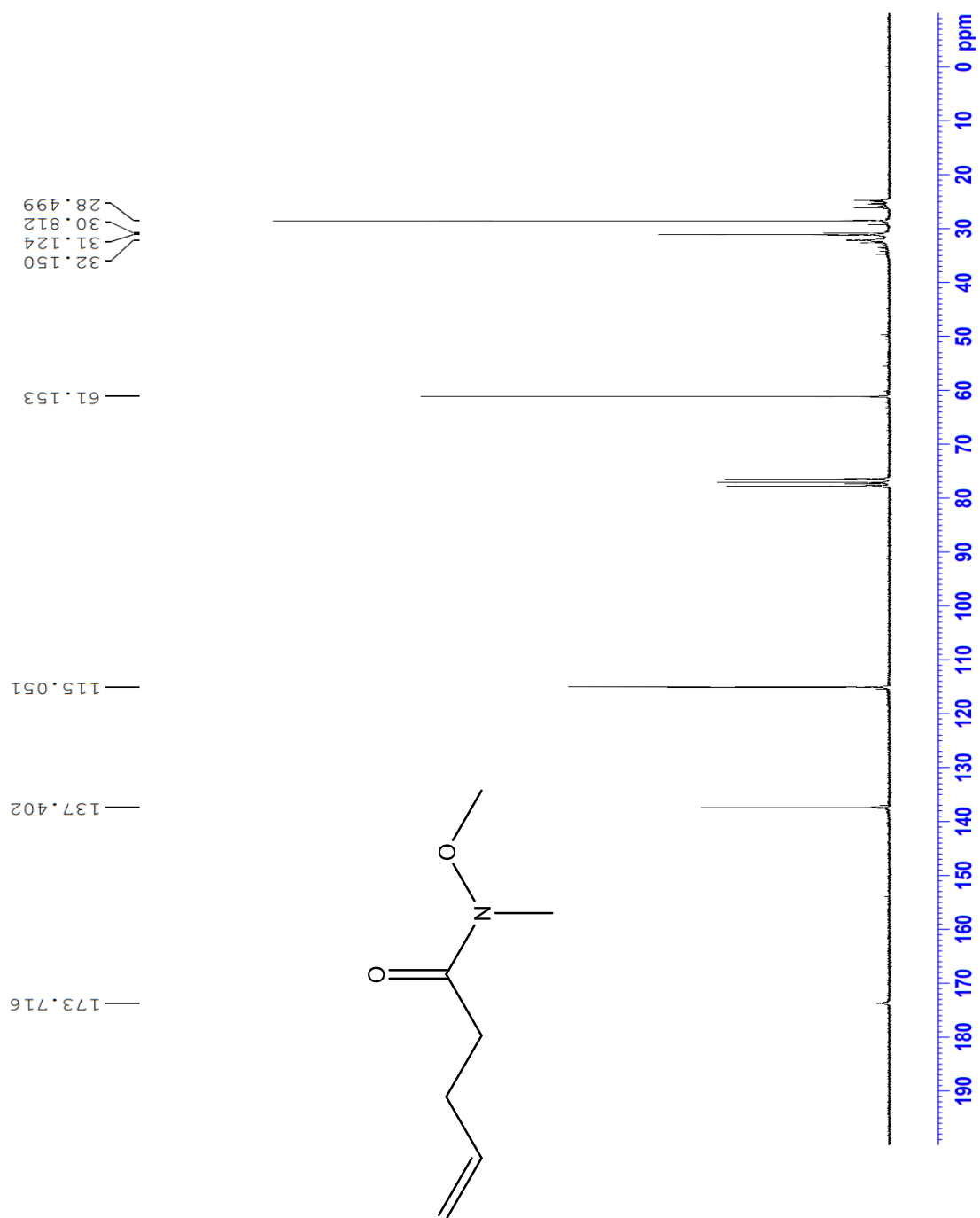
A.23 : RMN ^1H : *N*-allyl-*N*-(*E*-iodovinyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**237**) dans CDCl_3

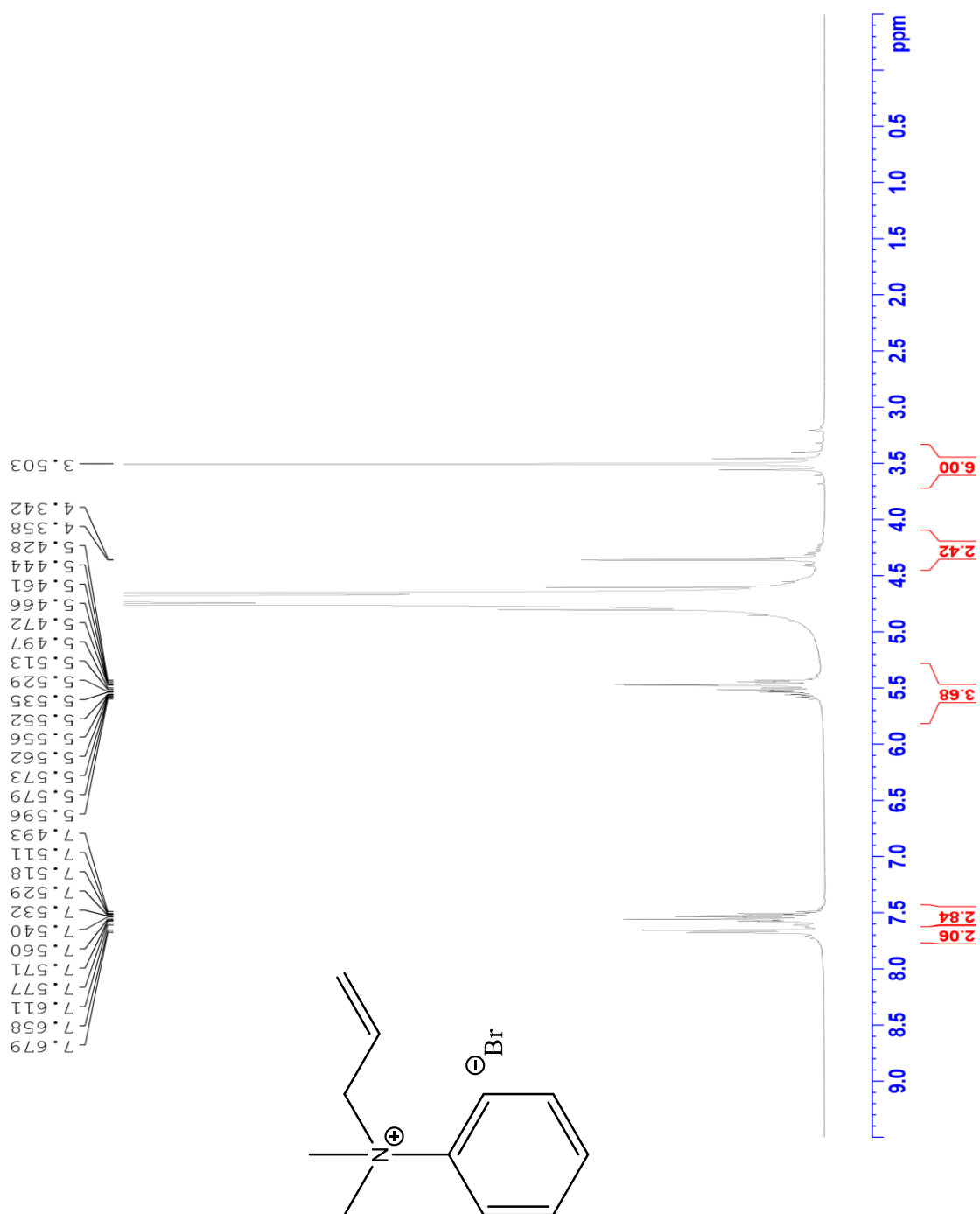


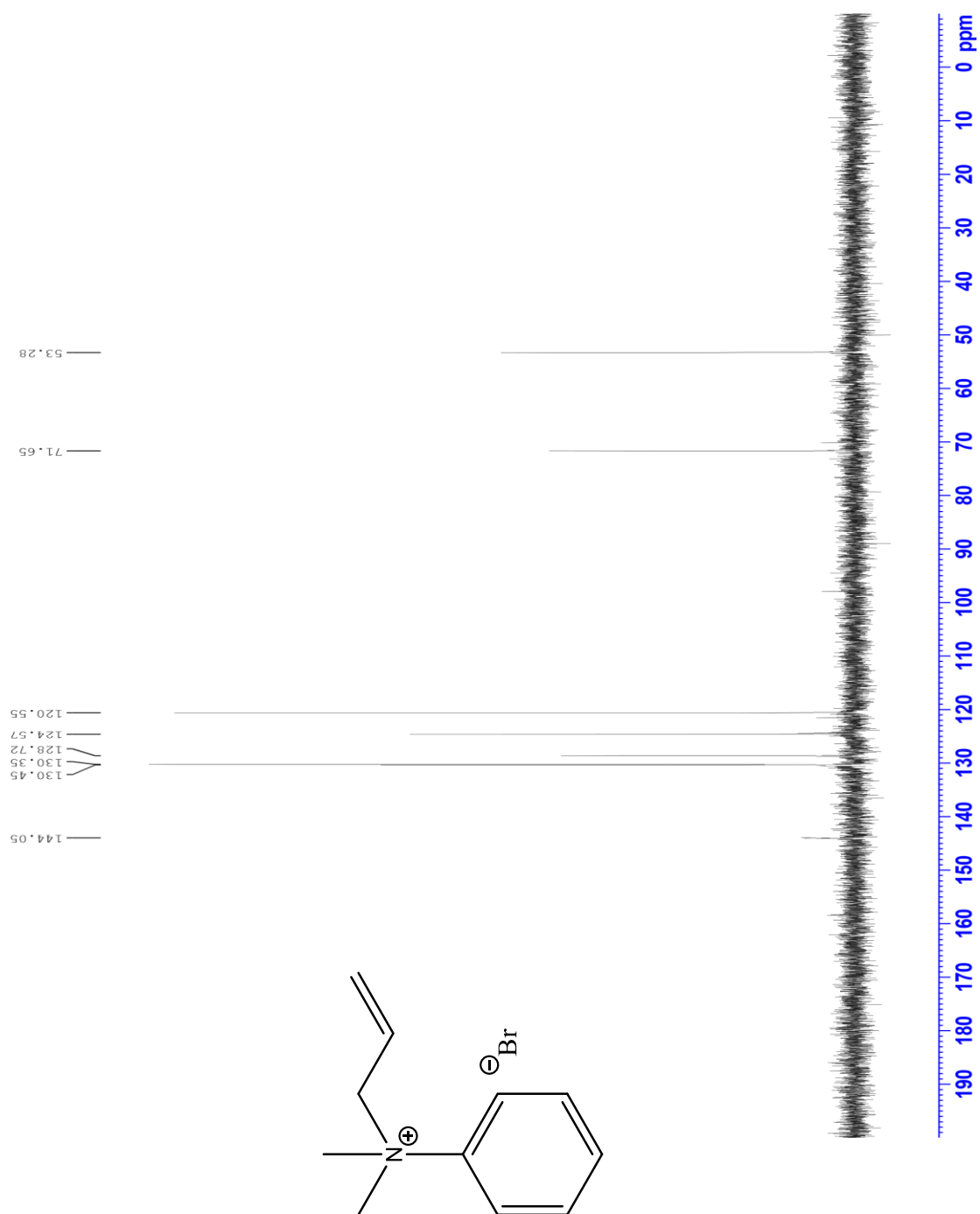
A.24 : RMN ^{13}C : *N*-allyl-*N*-(*E*-iodovinyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**237**) dans CDCl_3



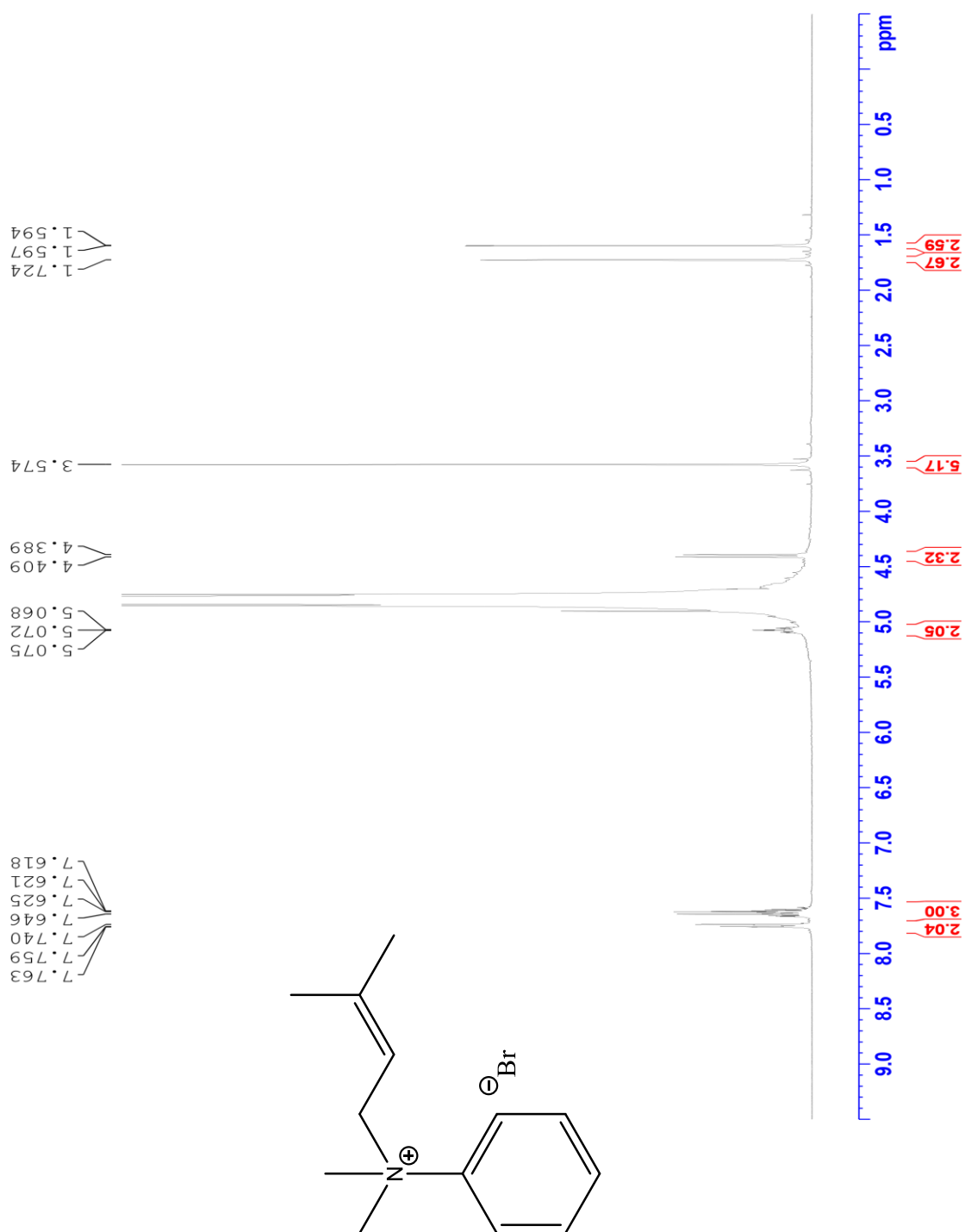
A.25 : RMN ^1H : *N*-méthoxy-*N*-méthyl-4-penténamide (**235**) dans CDCl_3 

A.26 : RMN ^{13}C : *N*-méthoxy-*N*-méthyl-4-penténamide (**235**) dans CDCl_3 

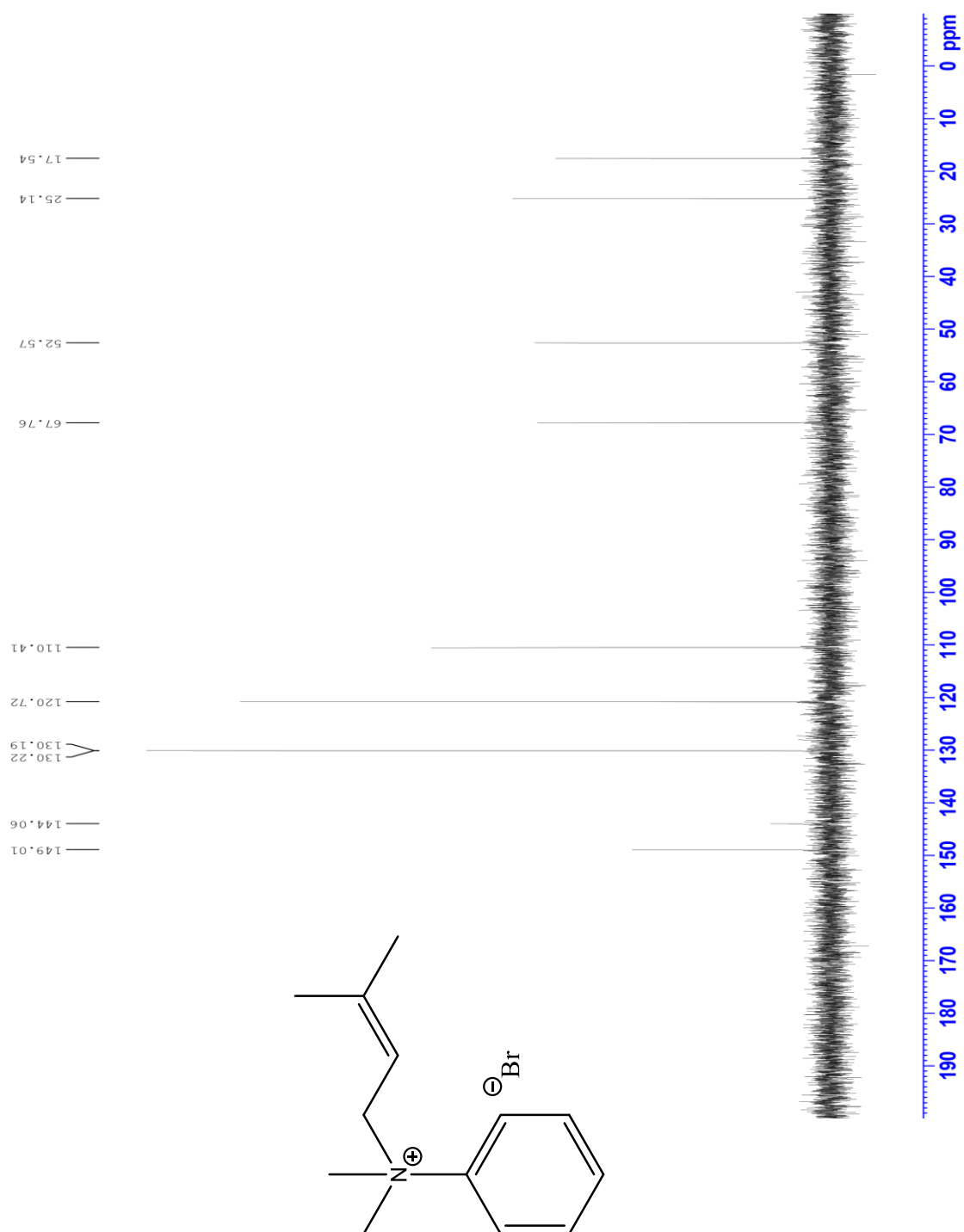
A.27 : RMN ^1H : Bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthylanilinium (271) dans D_2O 

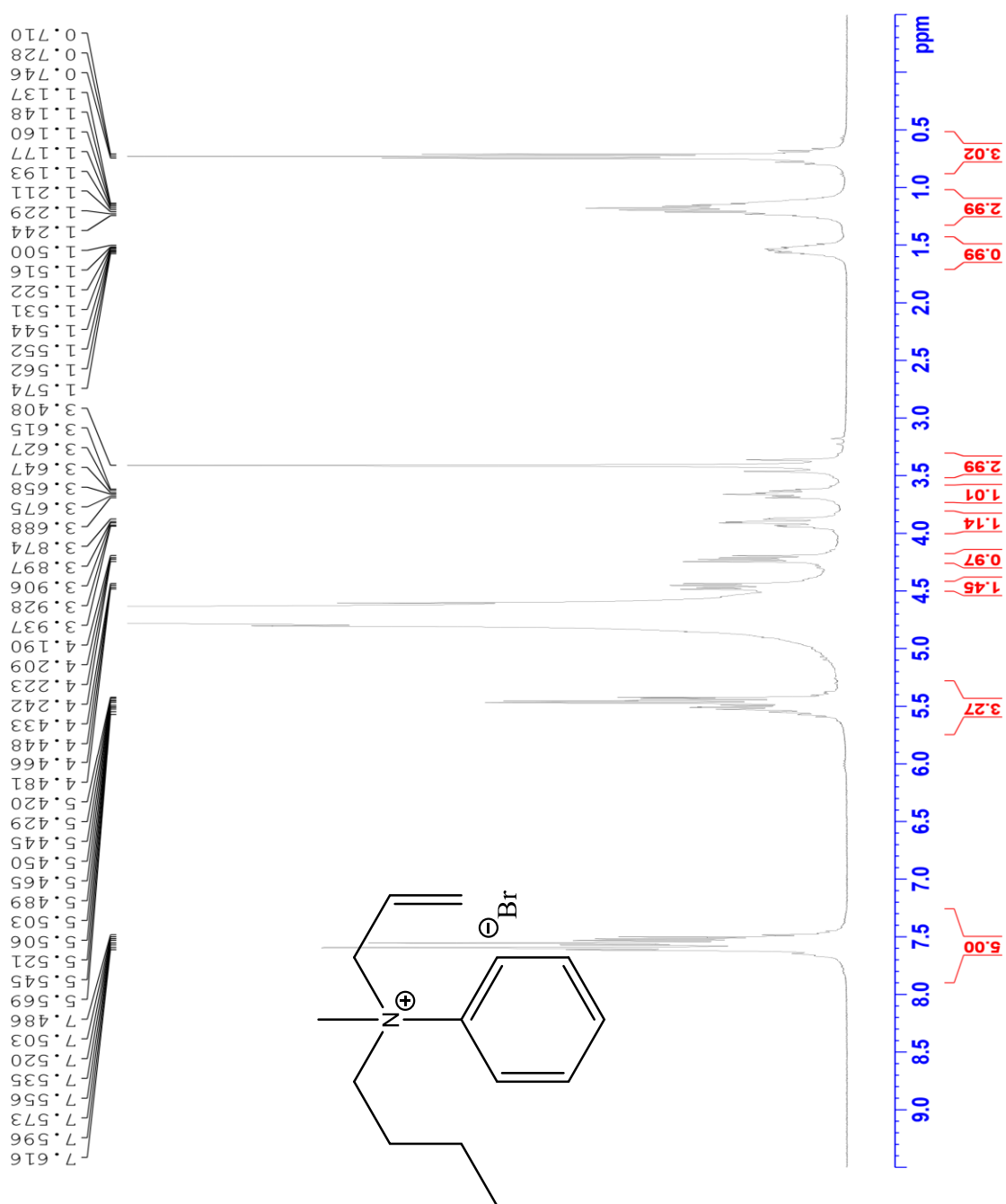
A.28 : RMN ^{13}C : Bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthylanilinium (271) dans D_2O 

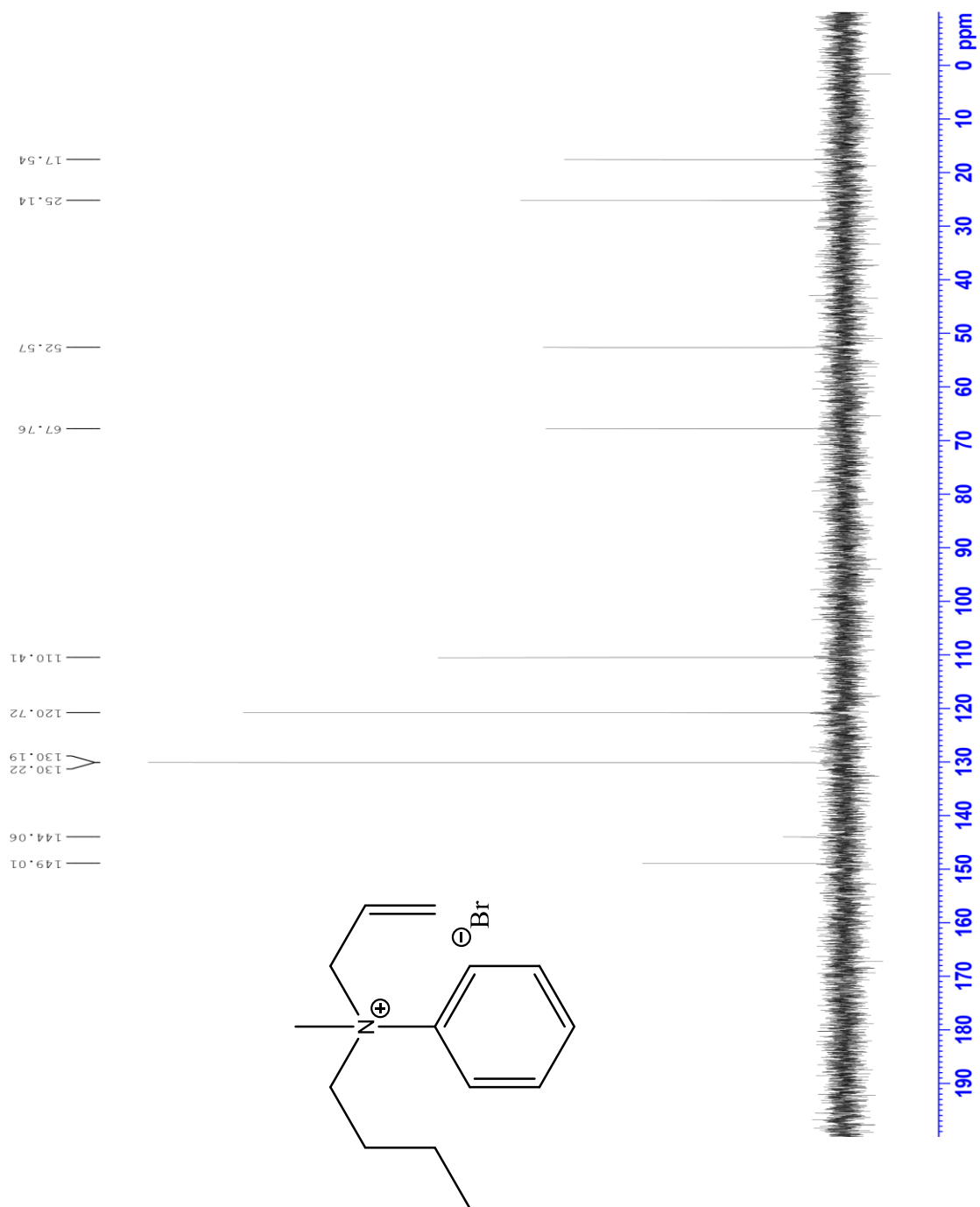
A.29 : RMN ^1H : Bromure de *N*-(3,3-diméthylallyl)-*N,N*-diméthylanilinium (**278**) dans D_2O



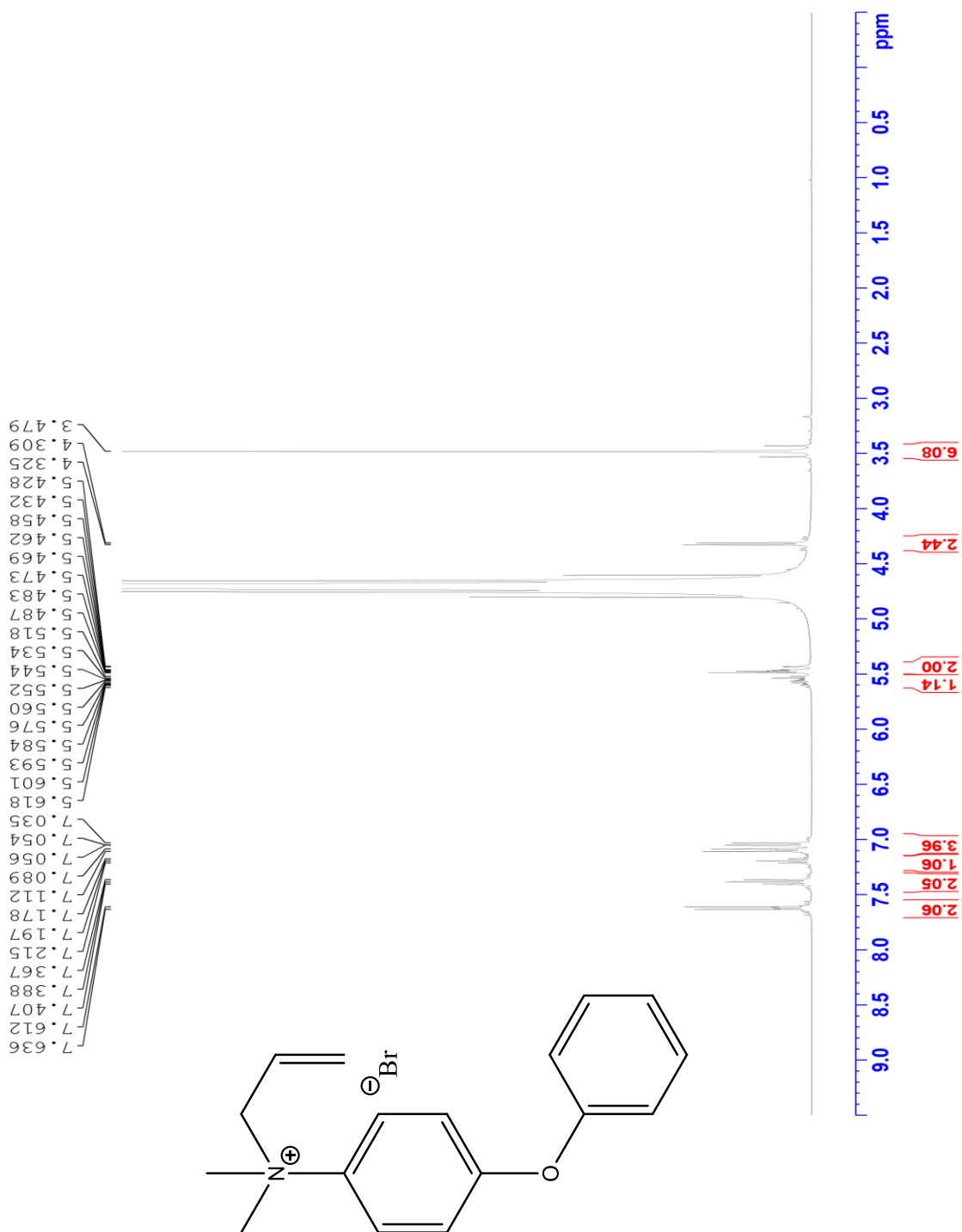
A.30 : RMN ^{13}C : Bromure de *N*-(3,3-diméthylallyl)-*N,N*-diméthylanilinium (278)
dans D_2O



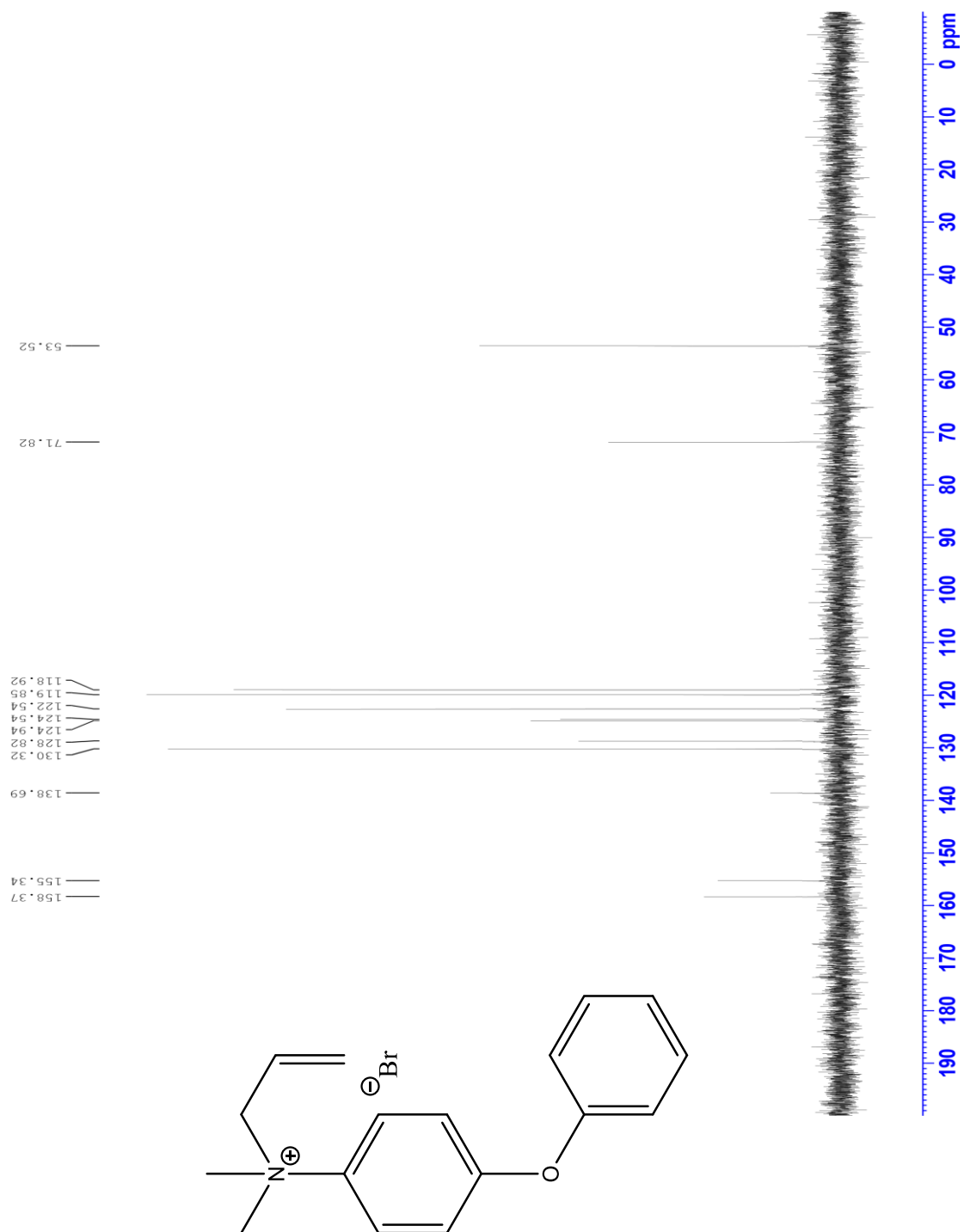
A.31 : RMN ^1H : Bromure de *N*-allyl-*N*-butyl-*N*-méthylanilinium (279) dans D_2O 

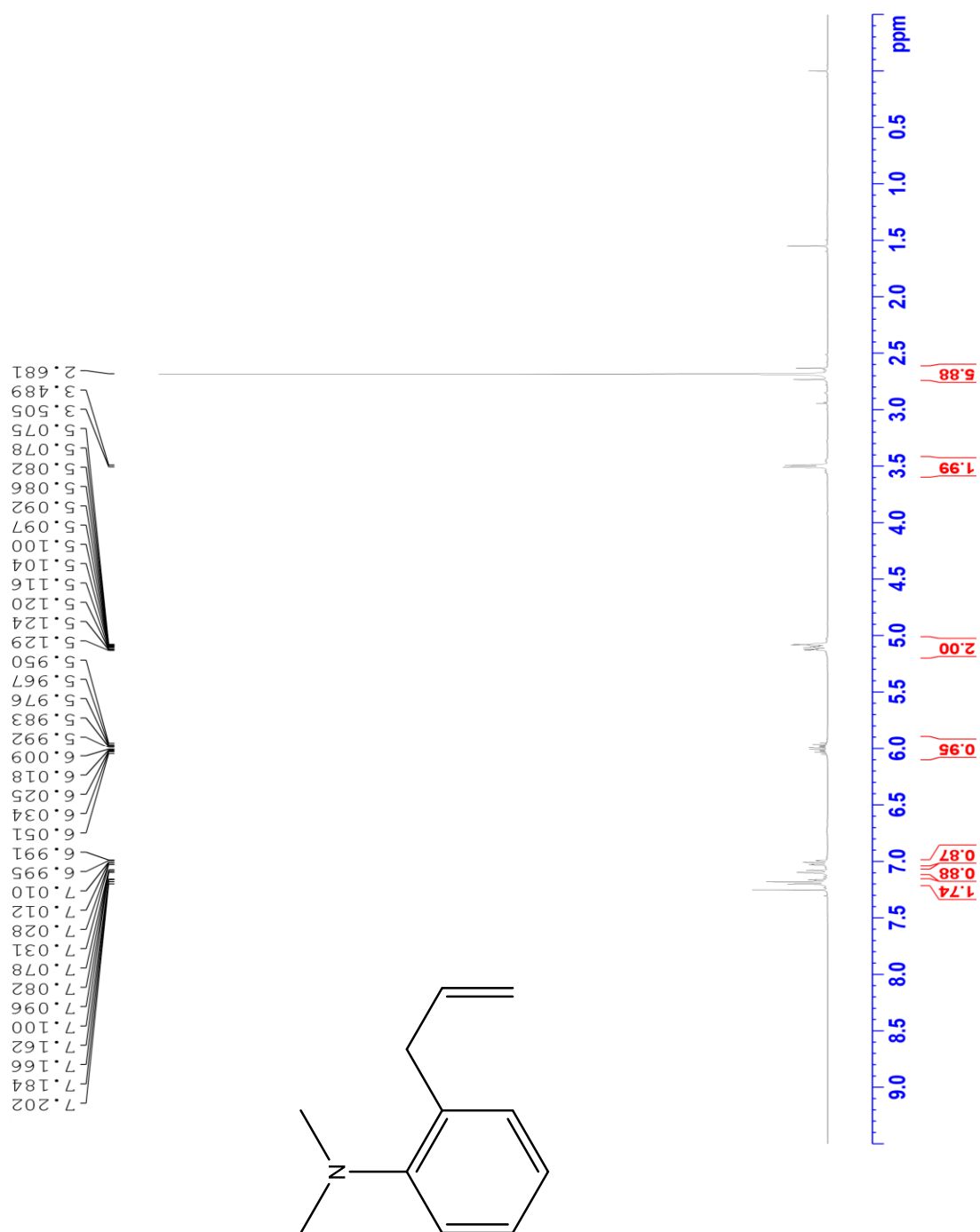
A.32 : RMN ^{13}C : Bromure de *N*-allyl-*N*-butyl-*N*-méthylanilinium (279) dans D_2O 

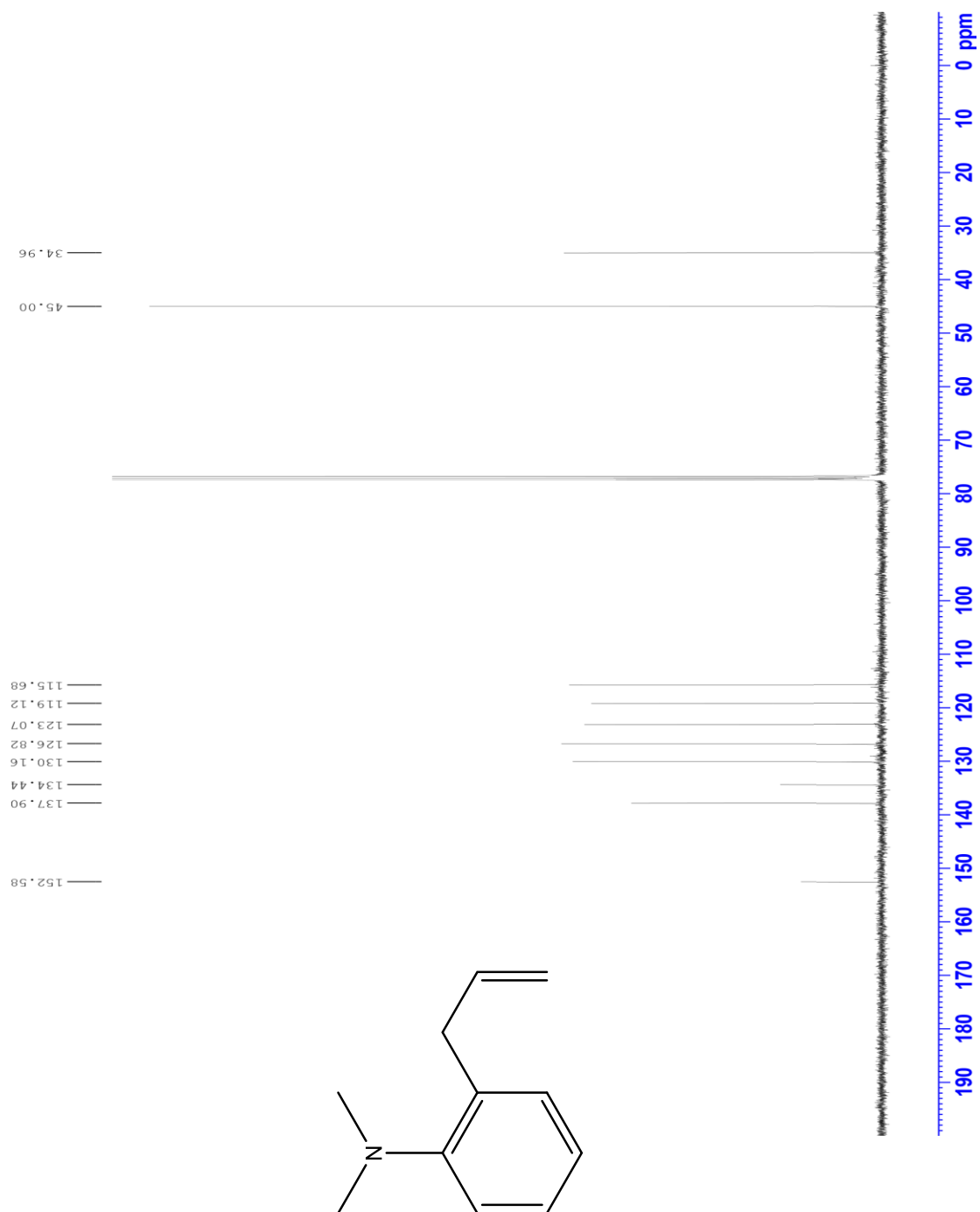
A.33 : RMN ^1H : Bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthyl-4-phénoxyanilinium (**281**) dans D_2O

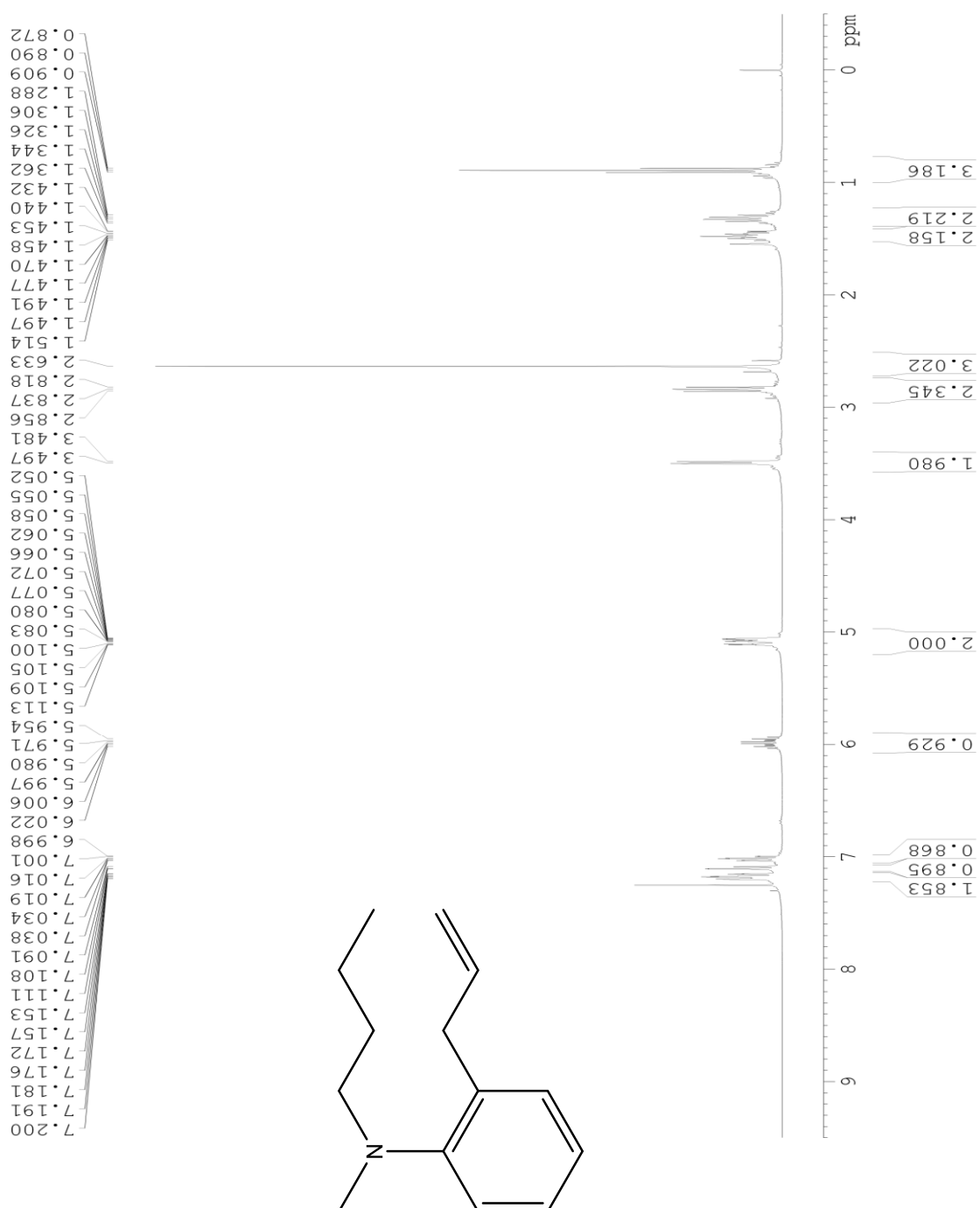


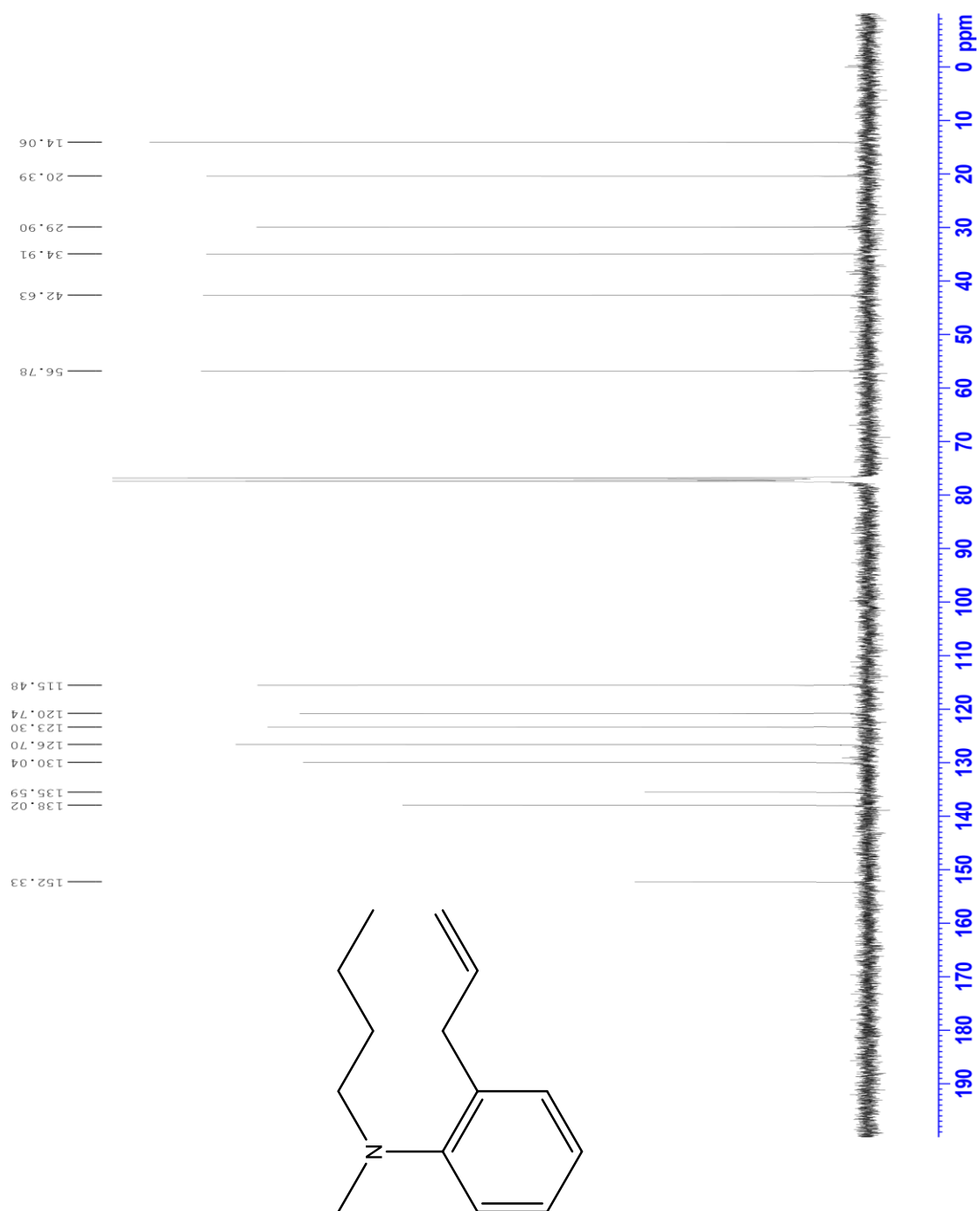
A.34 : RMN ^{13}C : Bromure de *N*-allyl-*N,N*-diméthyl-4-phénoxyanilinium (**281**) dans D_2O

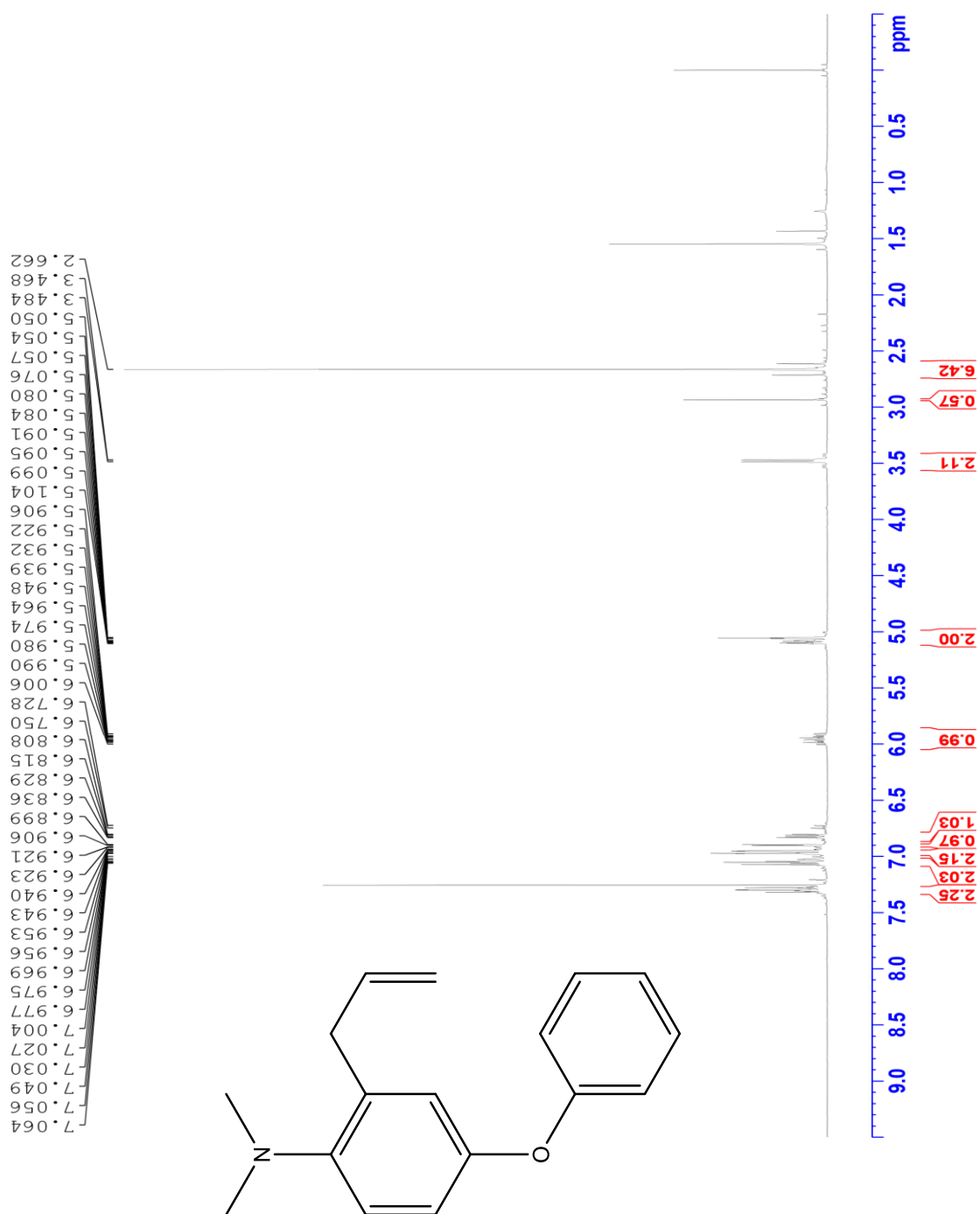


A.35 RMN ^1H : 2-allyl-*N,N*-diméthylaniline (**274**) dans CDCl_3 

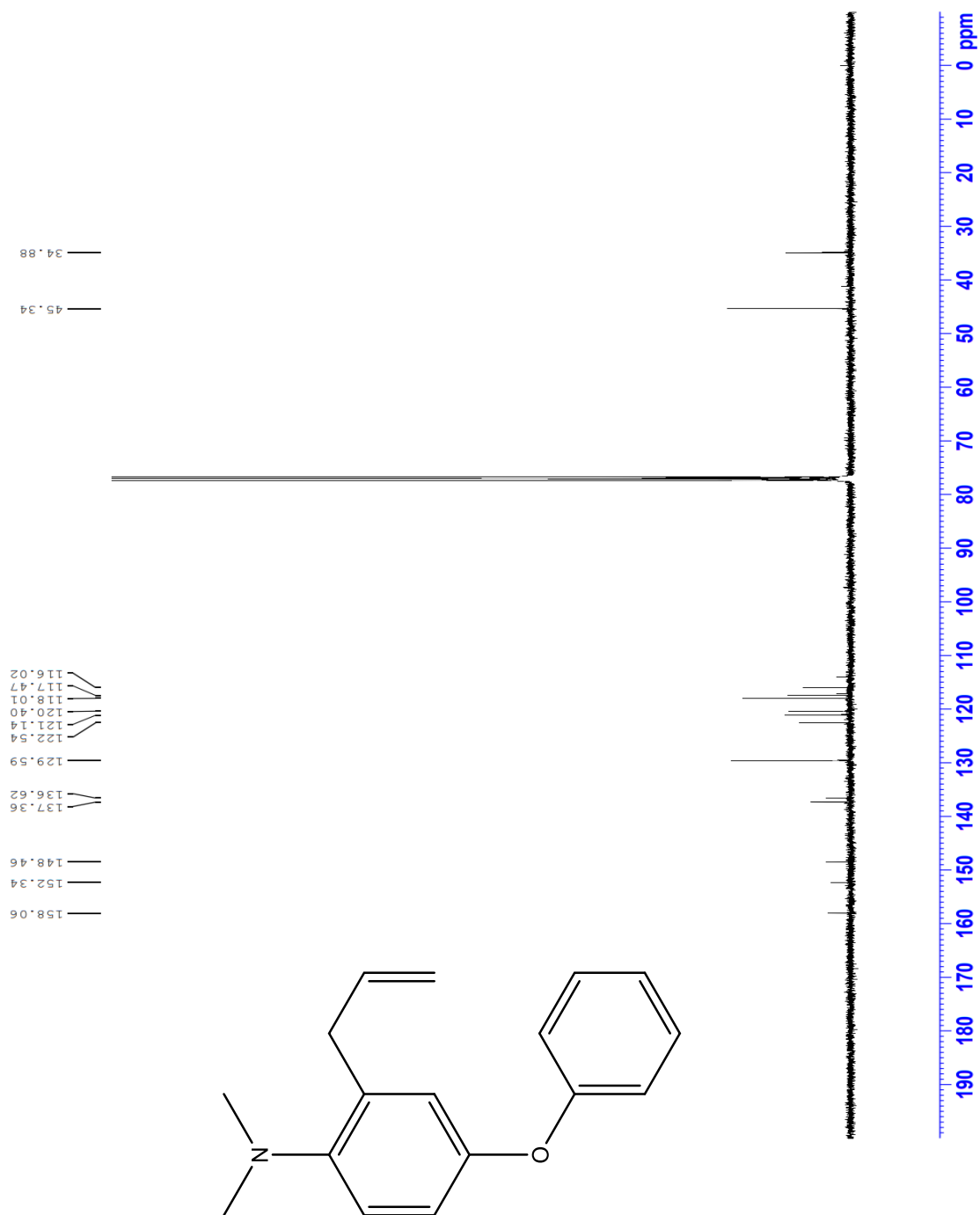
A.36 : RMN ^{13}C : 2-allyl-*N,N*-diméthylaniline (**274**) dans CDCl_3 

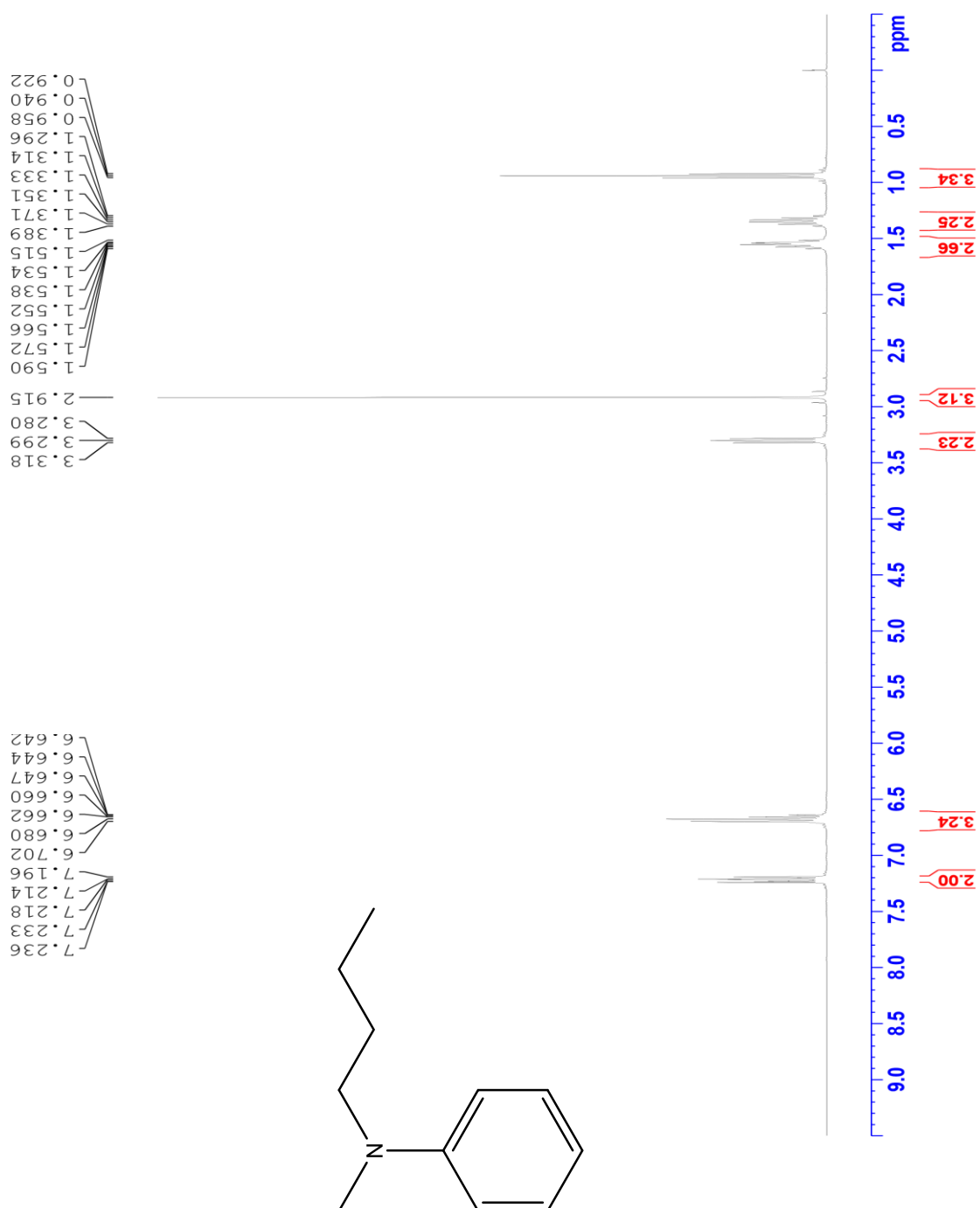
A.37 : RMN ^1H : 2-allyl-*N*-butyl-*N*-méthylaniline (**294**) dans CDCl_3 

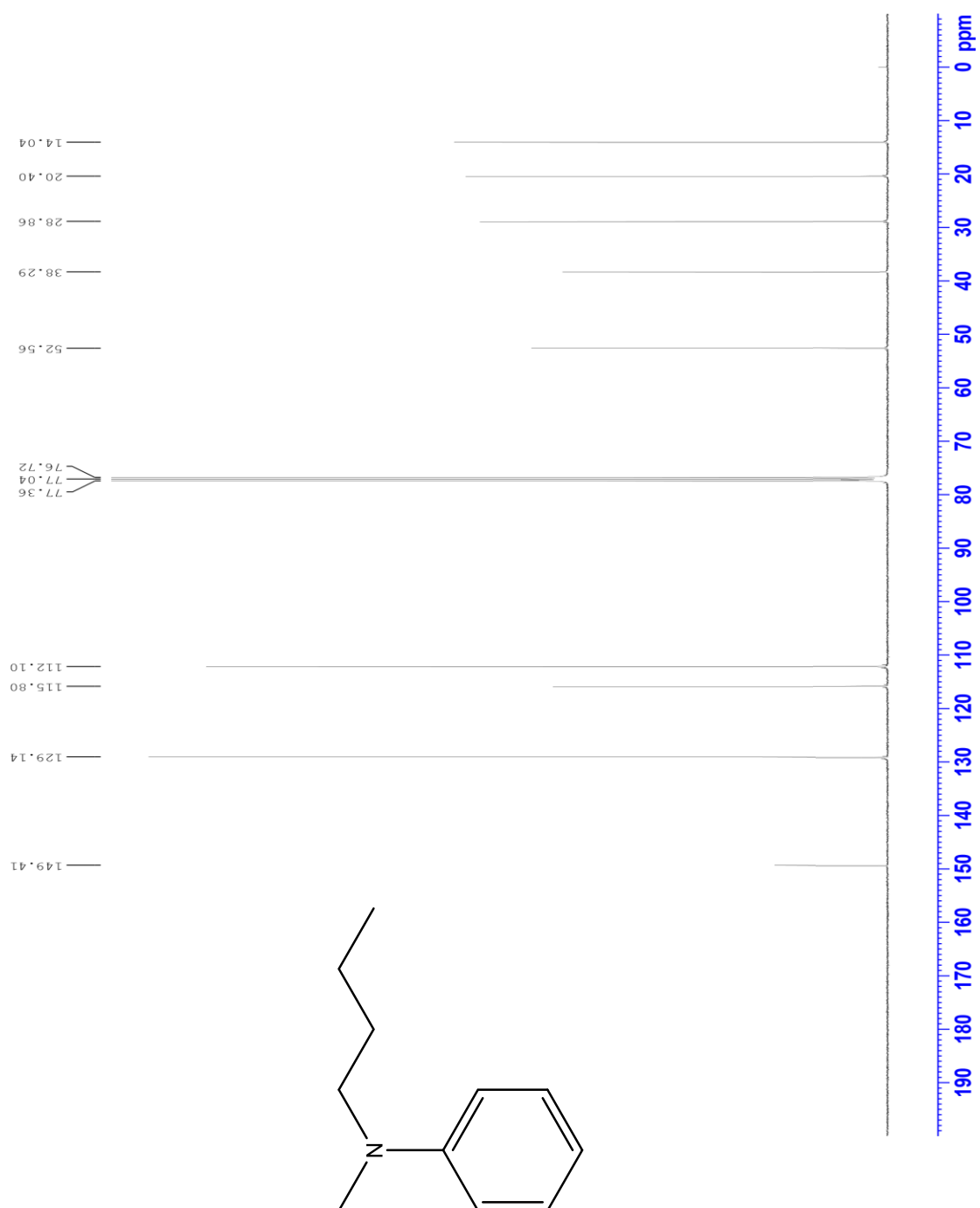
A.38 : RMN ^{13}C : 2-allyl-*N*-butyl-*N*-méthylaniline (**294**) dans CDCl_3 

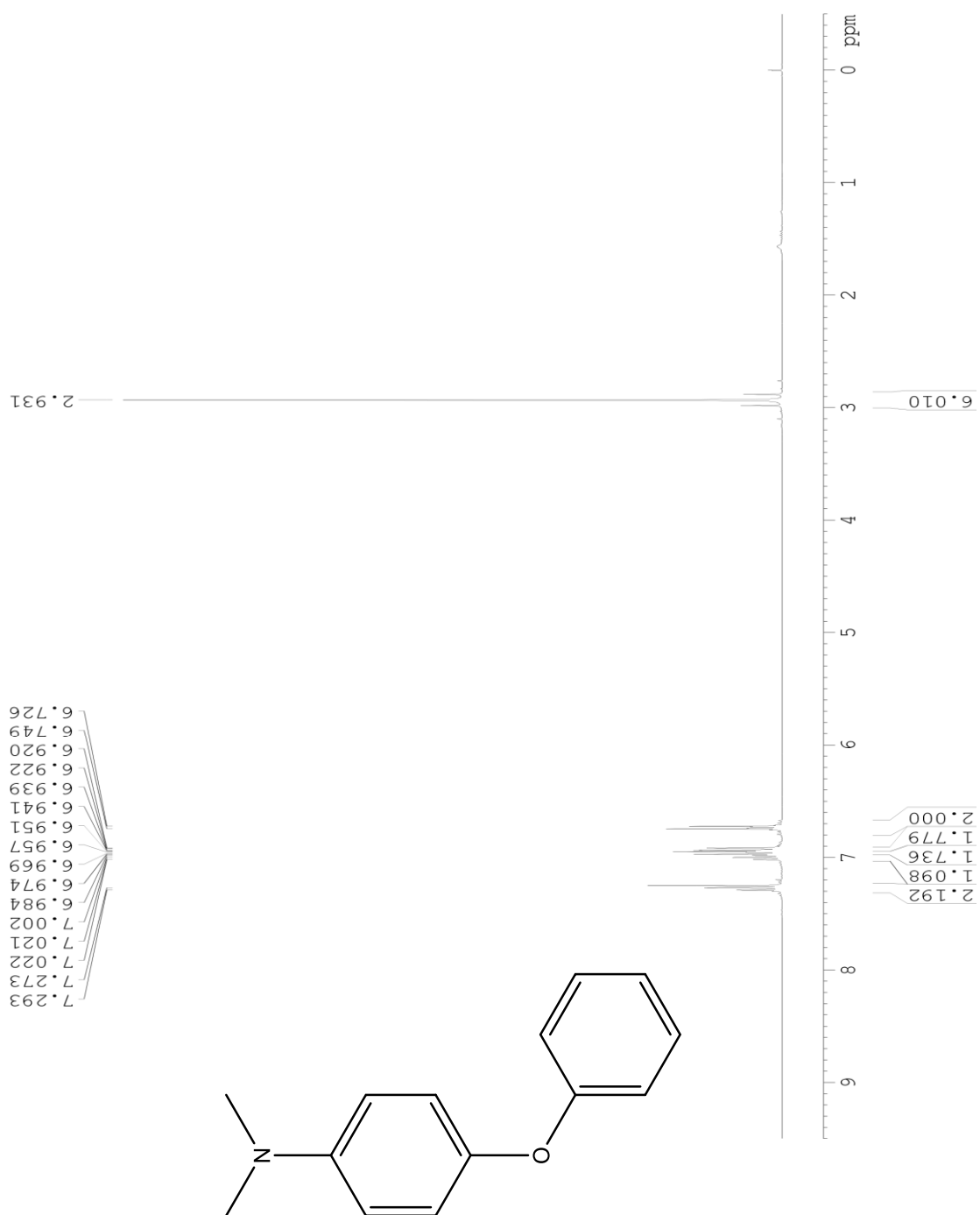
A.39 : RMN ^1H : 2-allyl-*N,N*-diméthyl-4-phénoxyaniline (**299**) dans CDCl_3 

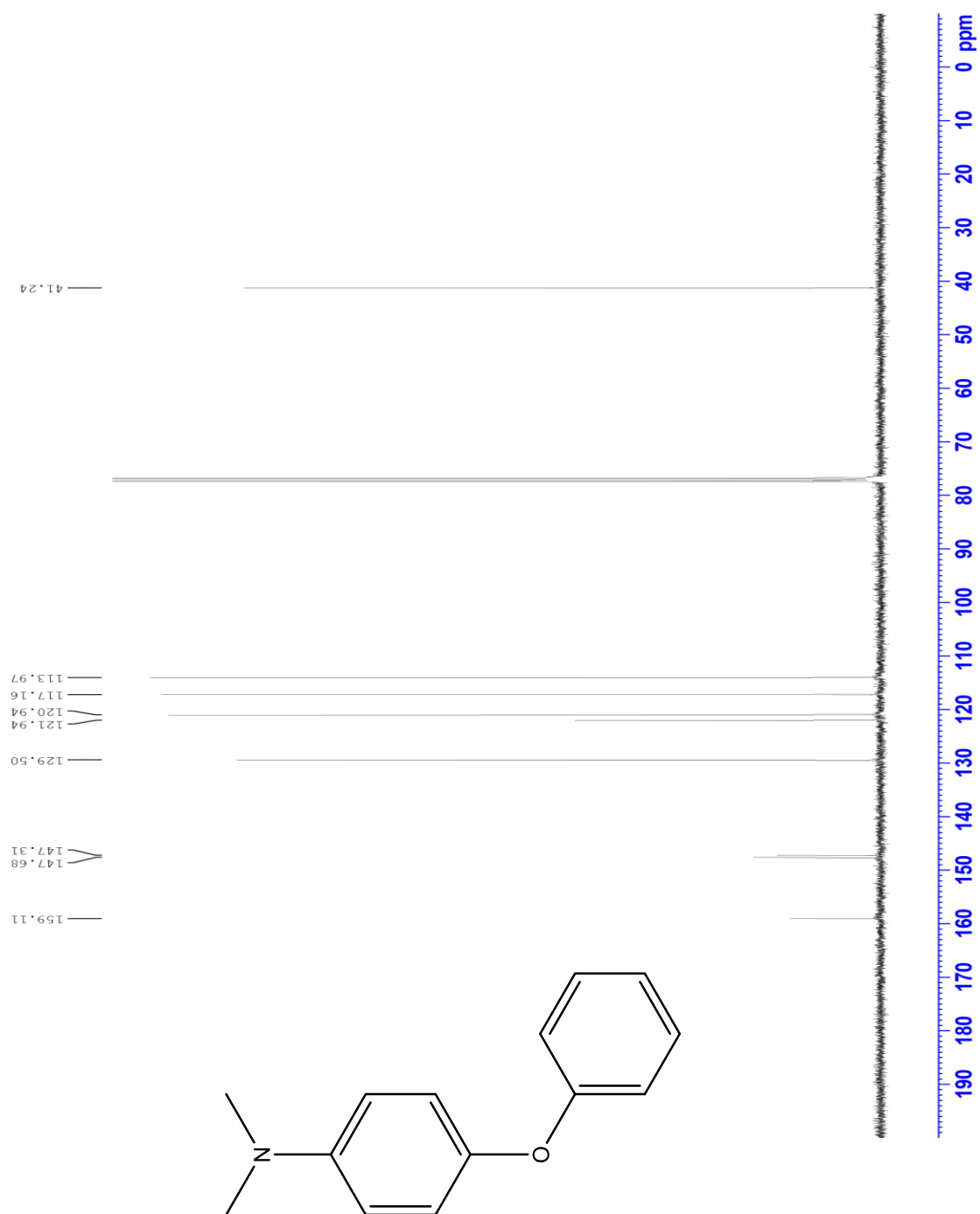
A.40 : RMN ^{13}C : 2-allyl-*N,N*-diméthyl-4-phénoxyaniline (**299**) dans CDCl_3



A.41 : RMN ^1H : *N*-butyl-*N*-méthylaniline (**293**) dans CDCl_3 

A.42 : RMN ^{13}C : *N*-butyl-*N*-méthylaniline (**293**) dans CDCl_3 

A.43 : RMN ^1H : *N,N*-diméthyl-4-phénoxyaniline (**298**) dans CDCl_3 

A.44 : RMN ^{13}C : *N,N*-diméthyl-4-phénoxyaniline (**298**) dans CDCl_3 

ANNEXE B

DONNÉES DE MODÉLISATION DE LA FIGURE 2.2

Tableau B.1 : Résultats empiriques de la figure 2.2

Molécule	Charge de Mulliken	Énergie d'activation de Gibbs (kJ/mol)	Molécule	Charge de Mulliken	Énergie d'activation de Gibbs (kJ/mol)
100	-0,096	94,7	115-syn	-0,106	89,9
101	0,030	90,1	115-anti	-0,098	91,9
102	0,119	88,4	116-RR	0,027	96,2
103	0,075	96,0	117-RR	0,085	93,2
104	-0,082	93,9	118	0,024	90,1
105	-0,019	95,8	119	0,038	98,5
106	-0,069	93,6	120	-	197,5
107	-0,080	95,2	121	-	193,3
108-anti	-0,128	99,0	122	-	215,2
108-syn	0,033	100,1	123	-0,209	67,7
109	0,001	96,6	124	-0,127	64,4
110	-0,046	91,4	125	-0,203	52,5
111	0,046	111,7	126	-0,098	70,6
112-syn	-0,100	93,2	127	0,003	65,4
112-anti	-0,095	90,9	128	-0,097	58,0
113-syn	-0,043	96,3	129	-0,072	91,2
113-anti	-0,081	93,8	130	-0,033	106,1
114-syn	-0,073	92,2	131	-0,092	89,8
114-anti	-0,066	97,6			

ANNEXE C

CHROMATOGRAMME DE CPG-SM

Figure 3.2 : Spectre CPG du brut de réaction de l'entrée 6 du tableau 3.4 après 48 h

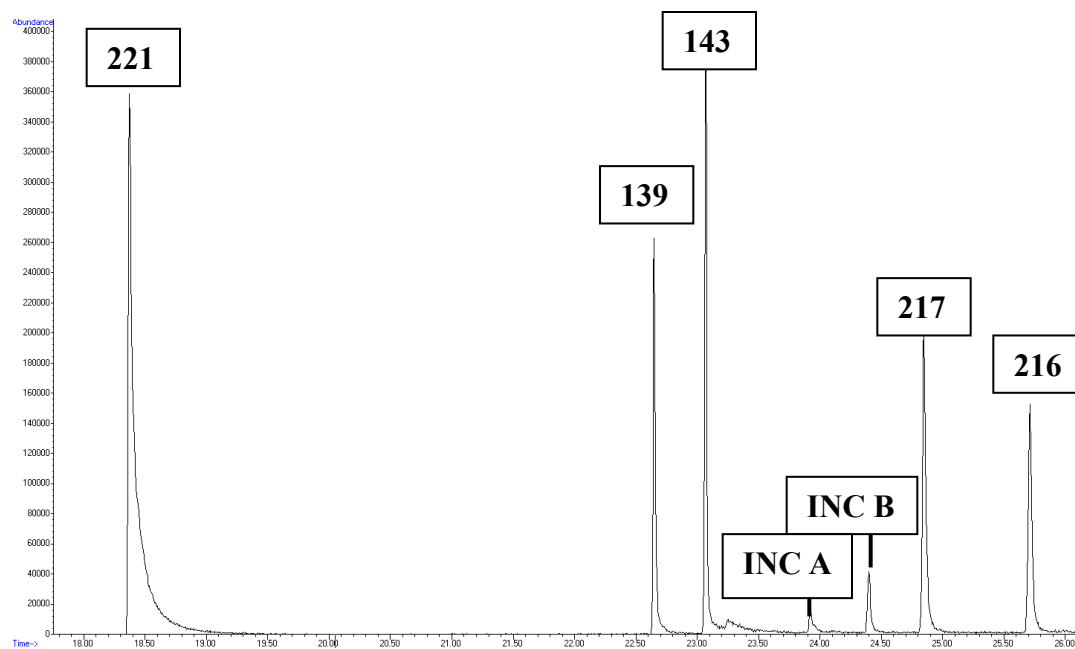


Figure C1 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de 221

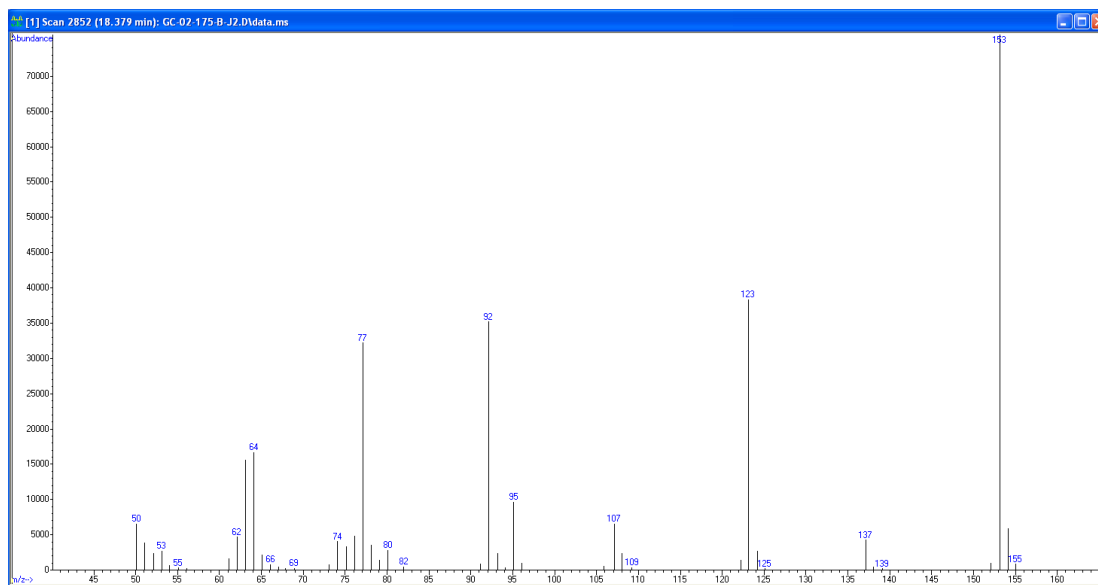


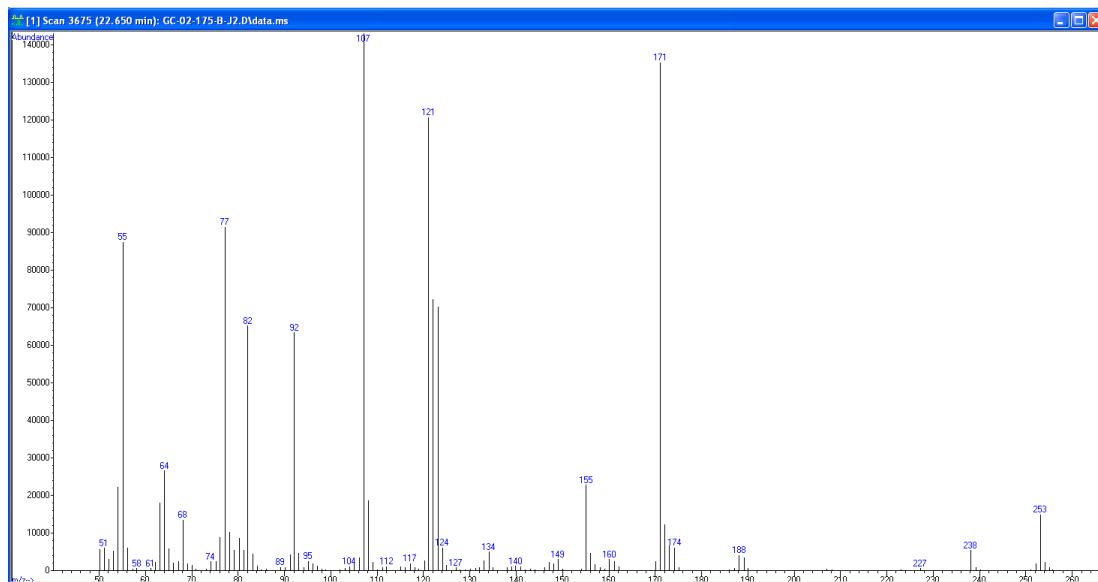
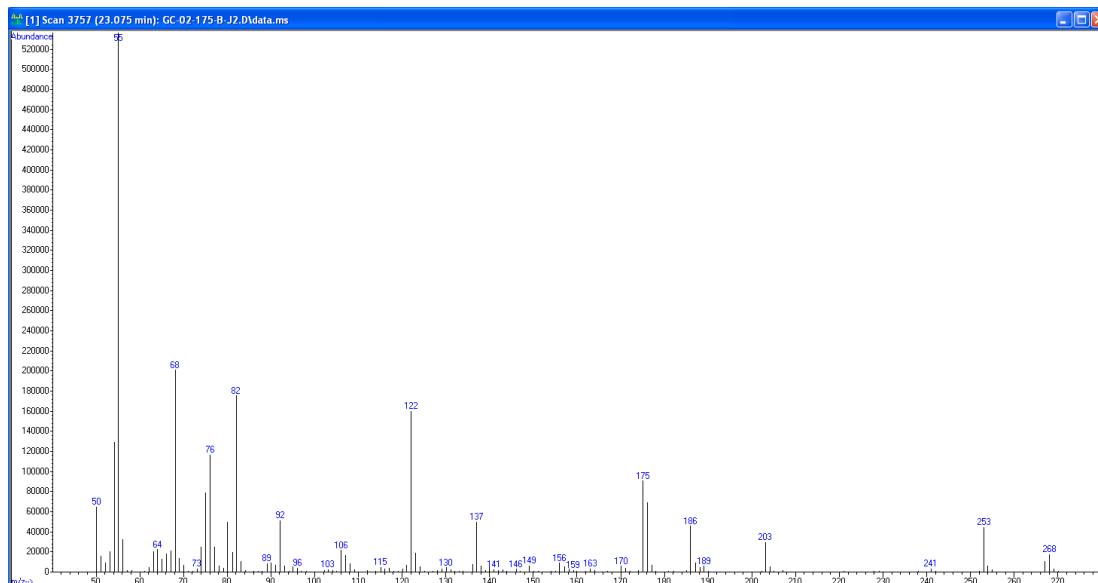
Figure C2 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de **139**Figure C3 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de **143**

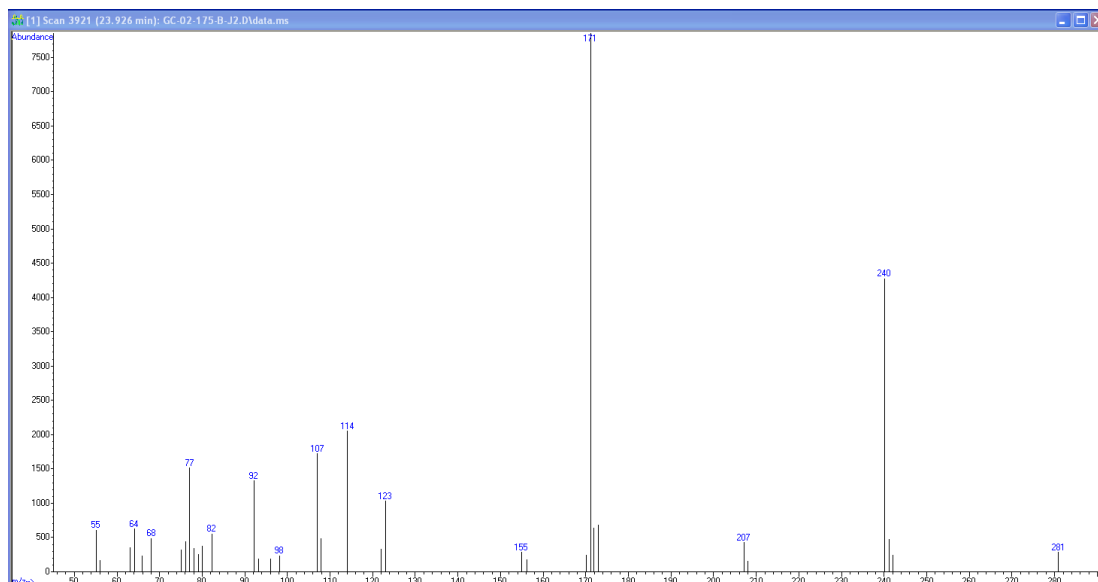
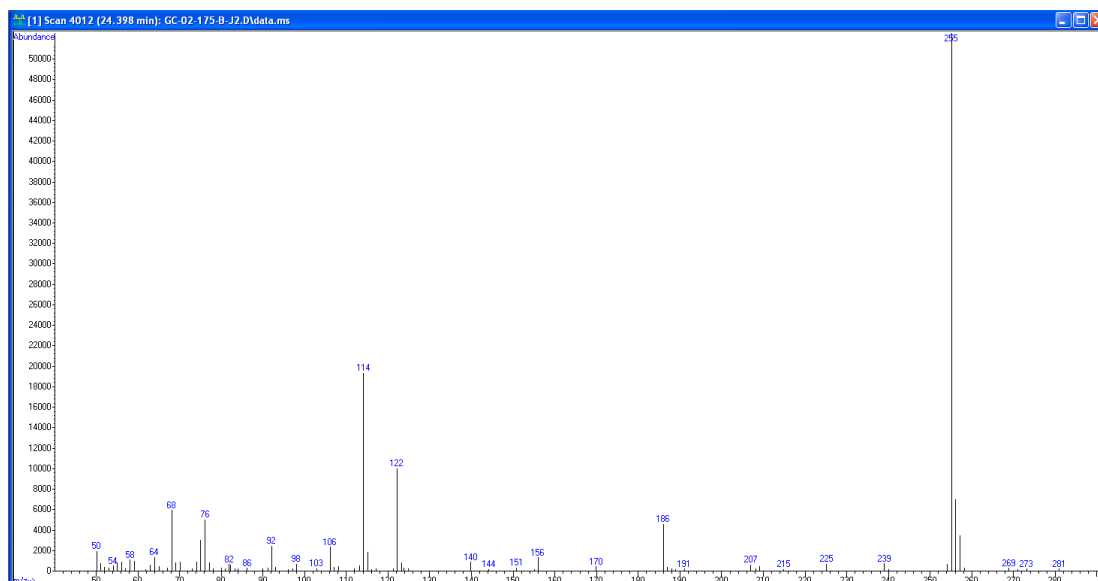
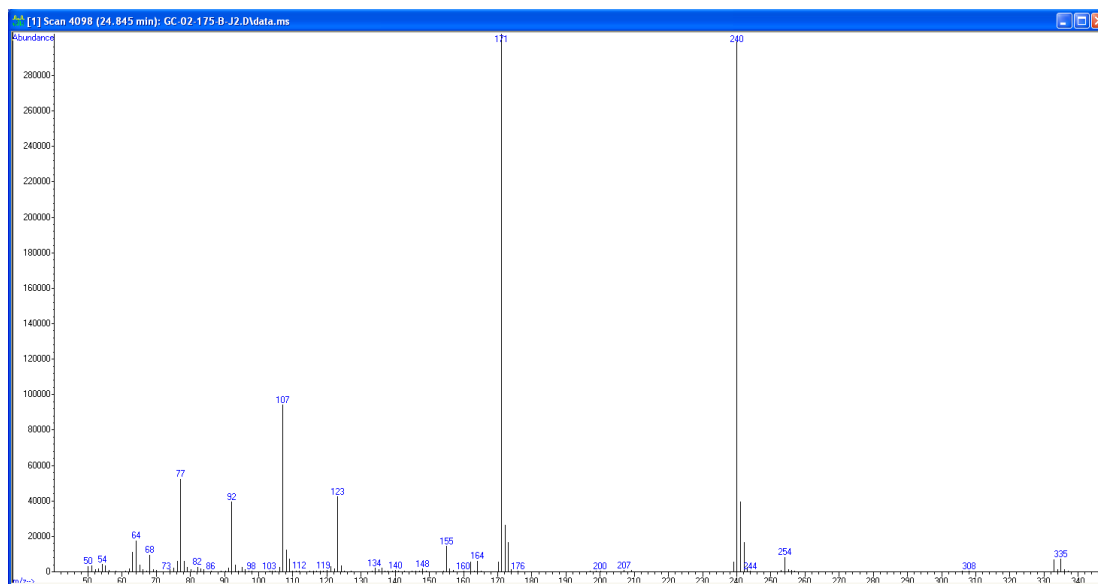
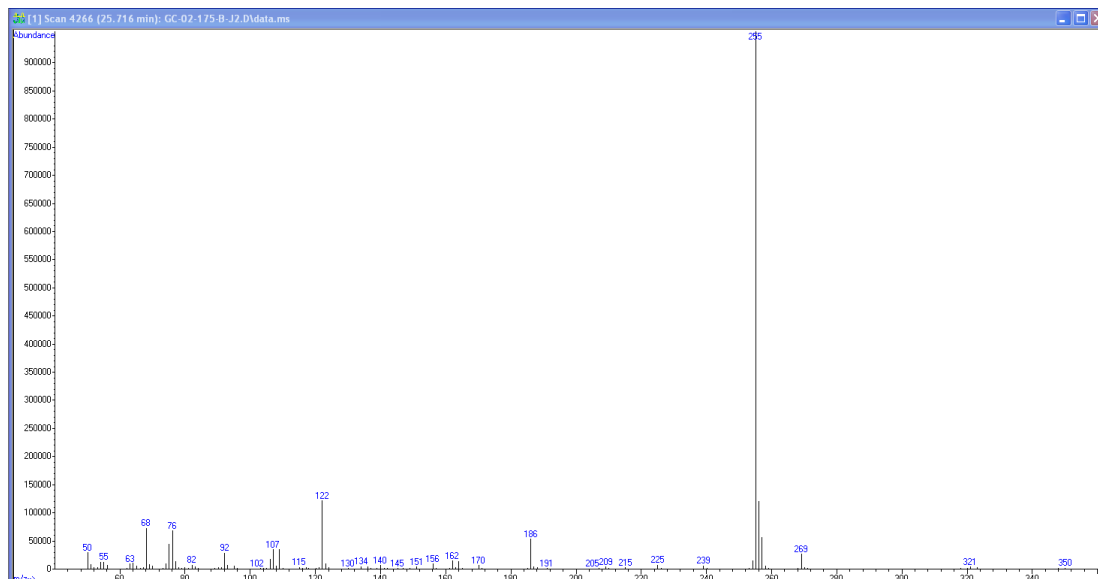
Figure C4 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de **INC A**Figure C5 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de **INC B**

Figure C6 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de **217**Figure C7 : Spectre de spectrométrie de masse basse résolution de **216**

RÉFÉRENCES

1. Oz, T.; Guvenek, A.; Yildiz, S.; Karaboga, E.; Tamer, Y. T.; Mumcuyan, N.; Ozan, V. B.; Senturk, G. H.; Cokol, M.; Yeh, P.; Toprak, E., Strength of Selection Pressure Is an Important Parameter Contributing to the Complexity of Antibiotic Resistance Evolution. *Molecular Biology and Evolution* **2014**, *31* (9), 2387-2401.
2. Ding, Y.; Ting, J. P.; Liu, J.; Al-Azzam, S.; Pandya, P.; Afshar, S., Impact of non-proteinogenic amino acids in the discovery and development of peptide therapeutics. *Amino Acids* **2020**, *52* (9), 1207-1226.
3. Ricard, S.; Sanapo, G. F.; Rahem, N.; Daoust, B., Synthesis of γ,δ -Unsaturated α -Aminoaldehydes Using a Copper-Catalyzed Vinylation Reaction Followed by a Claisen Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (12), 5066-5073.
4. Ricard, S.; Gagnon, A.; Daoust, B., Copper-Catalyzed β -Iodovinylolation of Carbamates: Expedient Access to Highly Functionalized Vinyl-Carbamates. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (17), 4923-4929.
5. Sanapo, G. F.; Daoust, B., Copper-promoted iodovinylolation of amides: synthesis of β -functionalized enamides. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (26), 4196-4199.
6. Claisen, L., Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1912**, *45* (3), 3157-3166.
7. Francis A. Carey, R. J. S., *Advanced Organic Chemistry*. 2007.
8. Fleming, I., Thermal Pericyclic Reactions. In *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, 2010; pp 253-368.
9. Daoust, B., *Introduction à la théorie des FMO*, document produit dans le cadre du cours de CHI7300, *Sujets de pointe en chimie organique avec mécanismes réactionnels*, Département de Chimie, Biochimie et physique, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières. 2021; p 20.
10. Gajewski, J. J.; Benner, C. W.; Hawkins, C. M., Kinetics and stereochemistry of the thermal interconversion of 4,5-dimethyl-2,6-octadienes. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (23), 5198-5204.
11. Goering, H. L.; Kimoto, W. I., The Stereochemistry of the Claisen Rearrangement of Optically Active trans- α , γ -Dimethylallyl Phenyl Ether^{1,2}. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87* (8), 1748-1753.
12. Ricard, S. Développement d'une réaction tandem de vinylolation de carbamates catalysée au cuivre suivie d'un réarrangement de Claisen: application de la méthode la synthèse de cétones apha-azotées et de 1,3-amino-alcools. 2018.

13. Nakayama, Y.; Maeda, Y.; Hama, N.; Sato, T.; Chida, N., Total Synthesis of (–)-Stemoamide by Sequential Overman/Claisen Rearrangement. *Synthesis* **2016**, *48* (11), 1647-1654.
14. Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.; Schwalbe, H.; Richter, C., Enantioselective Total Synthesis of Cylindramide. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (5), 820-822.
15. Loke, I.; Bentzinger, G.; Holz, J.; Raja, A.; Bhasin, A.; Sasse, F.; Köhn, A.; Schobert, R.; Laschat, S., Synthesis of the AB ring system of clifednamide utilizing Claisen rearrangement and Diels–Alder reaction as key steps. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14* (3), 884-894.
16. Raucher, S.; Chi, K. W.; Hwang, K. J.; Burks, J. E., Synthesis via sigmatropic rearrangement. 12. Total synthesis of (+)-dihydrocostunolide via tandem Cope-Claisen rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51* (26), 5503-5505.
17. Galindo, F., The photochemical rearrangement of aromatic ethers: A review of the Photo-Claisen reaction. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2005**, *6* (2), 123-138.
18. Martín Castro, A. M., Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chemical Reviews* **2004**, *104* (6), 2939-3002.
19. Acevedo, O.; Armacost, K., Claisen Rearrangements: Insight into Solvent Effects and “on Water” Reactivity from QM/MM Simulations. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (6), 1966-1975.
20. Burrows, C. J.; Carpenter, B. K., Substituent effects on the aliphatic Claisen rearrangement. 1. Synthesis and rearrangement of cyano-substituted allyl vinyl ethers. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (23), 6983-6984.
21. Aviyente, V.; Yoo, H. Y.; Houk, K. N., Analysis of Substituent Effects on the Claisen Rearrangement with Ab Initio and Density Functional Theory. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (18), 6121-6128.
22. Burrows, C.; Carpenter, B. K., Substituent effects on the aliphatic Claisen rearrangements. 2. Theoretical analysis. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 6984-6986.
23. Barluenga, J.; Aznar, F.; Liz, R.; Bayod, M., Substituent effects in the aliphatic Claisen rearrangement of substituted (1-methyl-3-oxahexa-1,5-dienyl)amines: synthesis of substituted 2-aminopent-4-enals. Alternative [1,3]-sigmatropic shifts in related aromatic systems. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (23), 5190-5194.
24. Curran, D. P.; Suh, Y. G., Substituent effects on the Claisen rearrangement. The accelerating effect of a 6-donor substituent. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106* (17), 5002-5004.
25. Lutz, R. P., Catalysis of the Cope and Claisen rearrangements. *Chemical Reviews* **1984**, *84* (3), 205-247.
26. Rehbein, J.; Hiersemann, M., Mechanistic Aspects of the Aliphatic Claisen Rearrangement. In *The Claisen Rearrangement*, 2007; pp 525-557.

27. Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H., Organoaluminum-promoted Claisen rearrangement of allyl vinyl ethers. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (1), 316-322.
28. Corey, E. J.; Lee, D. H., Highly enantioselective and diastereoselective Ireland-Claisen rearrangement of achiral allylic esters. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (10), 4026-4028.
29. Ireland, R. E.; Mueller, R. H., Claisen rearrangement of allyl esters. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94* (16), 5897-5898.
30. Murphy, P. J., 1.18 - One or More CH, CC, and/or CC Bonds Formed by Rearrangement. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W., Eds. Elsevier Science: Oxford, 1995; pp 793-842.
31. Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A., CLAISEN'sche Umlagerungen bei Allyl- und Benzylalkoholen mit Hilfe von Acetalen des N, N-Dimethylacetamids. Vorläufige Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta* **1964**, *47* (8), 2425-2429.
32. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R., Simple stereoselective version of the Claisen rearrangement leading to trans-trisubstituted olefinic bonds. Synthesis of squalene. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92* (3), 741-743.
33. Gonda, J., The Belluš-Claisen Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (27), 3516-3524.
34. Saucy, G.; Chopard-Dit-Jean, L. H.; Guex, W.; Ryser, G.; Isler, O., Zur Kenntnis der Pseudojononsynthese nach Kimel & Sax. *Helvetica Chimica Acta* **1958**, *41* (1), 160-169.
35. Cope, A. C.; Hardy, E. M., The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, *62* (2), 441-444.
36. Perrio, S.; Reboul, V.; Alayrac, C.; Metzner, P., Thio-Claisen Rearrangement. In *The Claisen Rearrangement*, 2007; pp 431-459.
37. Nubbemeyer, U., Aza-Claisen Rearrangement. In *The Claisen Rearrangement*, 2007; p 461.
38. Marcinkiewicz, S.; Green, J.; Mamalis, P., The relation between the Claisen rearrangement of allyl ethers and their electronic structure: Rearrangement of N-allylamines. *Tetrahedron* **1961**, *14* (3), 208-222.
39. Jolidon, S.; Hansen, H.-J., Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen. *Helvetica Chimica Acta* **1977**, *60* (3), 978-1032.
40. Katayama, H., Amino-Claisen Rearrangement. I. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1978**, *26* (7), 2027-2035.
41. Vogel, C.; Delavier, P., A synthesis of the 6-aza-bicyclo(3,2,2)nonane skeleton. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30* (14), 1789-1792.
42. McCurry, P. M.; Singh, R. K., Synthesis of spiro-sesquiterpenes in the vetivane series via an aza-claisen rearrangement. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14* (35), 3325-3328.

43. Tsunoda, T.; Sakai, M.; Sasaki, O.; Sako, Y.; Hondo, Y.; Itô, S., Asymmetric Induction in Aza-Claisen Rearrangement of Carboxamide Enolates. Effect of Chiral Auxiliary on Nitrogen. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (12), 1651-1654.
44. Gompper, R.; Kohl, B., Competition between the Aza-Cope Rearrangement and Aldol Addition. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1982**, *21* (3), 198-198.
45. Majumdar, K. C.; Ghosh, S., Studies in sigmatropic rearrangement: synthesis of 4-aryloxy-methylene-1,7-dimethyl-1,2,3-trihydropyridino-[3,2-c]pyran-5-ones. *Tetrahedron* **2001**, *57* (8), 1589-1592.
46. Born, M.; Oppenheimer, R., Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik* **1927**, *389* (20), 457-484.
47. Foster, M. E.; Sohlberg, K., Empirically corrected DFT and semi-empirical methods for non-bonding interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, *12* (2), 307-322.
48. Win, H. Part I: an investigation of the nitroniumtetrafluoroborate nitration of benzene alkylbenzene and halobenzene in tetramethylenesulfone solution. Part II: Thermal rearrangement of isoquinolyl allyl ethers. Ph.D., State University of New York at Buffalo, Ann Arbor, 1967.
49. Dewar, M. J. S.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P., Location of transition states in reaction mechanisms. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics* **1984**, *80* (3), 227-233.
50. Vance, R. L.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Jensen, F.; Borden, W. T.; Komornicki, A.; Wimmer, E., Transition structures for the Claisen rearrangement. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (7), 2314-2315.
51. Kolb, M.; Thiel, W., Beyond the MNDO model: Methodical considerations and numerical results. *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14* (7), 775-789.
52. Alexander, J. R.; Shchepetkina, V. I.; Stankevich, K. S.; Benedict, R. J.; Bernhard, S. P.; Dreiling, R. J.; Cook, M. J., Pd-Catalyzed Rearrangement of N-Alloc-N-allyl Ynamides via Auto-Tandem Catalysis: Evidence for Reversible C–N Activation and Pd(0)-Accelerated Ketenimine Aza-Claisen Rearrangement. *Organic Letters* **2021**, *23* (2), 559-564.
53. Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L., Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4* (2), 297-306.
54. Osuna, S.; Kim, S.; Bollot, G.; Houk, K. N., Aromatic Claisen Rearrangements of O-prenylated tyrosine and model prenyl aryl ethers: Computational study of the role of water on acceleration of Claisen rearrangements. *European journal of organic chemistry* **2013**, *2013* (14).
55. Debnath, S.; Mondal, S., A computational (DFT) study on aza-Claisen rearrangement: Effect of temperature, solvent and substitution on activation barrier. *Computational and Theoretical Chemistry* **2014**, *1046*, 42-48.
56. Hurd, C. D.; Pollack, M. A., The Rearrangement of Vinyl Allyl Ethers. *Journal of the American Chemical Society* **1938**, *60* (8), 1905-1911.

57. Schuler, F. W.; Murphy, G. W., The Kinetics of the Rearrangement of Vinyl Allyl Ether. *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72* (7), 3155-3159.
58. Stein, L.; Murphy, G. W., Kinetics of the Rearrangement of Isopropenyl Allyl Ether. *Journal of the American Chemical Society* **1952**, *74* (4), 1041-1043.
59. Ralls, J. W.; Lundin, R. E.; Bailey, G. F., Preparation and Thermal Rearrangement of Alkenyl 3-Alkenyloxy-2-butenates. Catalysis of the Aliphatic Claisen Rearrangement by Ammonium Chloride. *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28* (12), 3521-3526.
60. Hill, R. K.; Edwards, A. G., Stereochemistry of "no-mechanism" reactions. II. Asymmetric induction in the Claisen rearrangement. *Tetrahedron Letters* **1964**, *5* (44), 3239-3243.
61. David Sherrill, C.; Schaefer, H. F., The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches. In *Advances in Quantum Chemistry*, Löwdin, P.-O.; Sabin, J. R.; Zerner, M. C.; Brändas, E., Eds. Academic Press: 1999; Vol. 34, pp 143-269.
62. Carey, F. A., Sundberg, Richard J., Structural Effects on Stability and Reactivity. In *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 2007; pp 288-293.
63. Gajewski, J. J.; Gee, K. R.; Jurayj, J., Energetic and rate effects of the trifluoromethyl group at C-2 and C-4 on the aliphatic Claisen rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55* (6), 1813-1822.
64. Coates, R. M.; Rogers, B. D.; Hobbs, S. J.; Curran, D. P.; Peck, D. R., Synthesis and Claisen rearrangement of alkoxyallyl enol ethers. Evidence for a dipolar transition state. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109* (4), 1160-1170.
65. Severance, D. L.; Jorgensen, W. L., Effects of hydration on the Claisen rearrangement of allyl vinyl ether from computer simulations. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (27), 10966-10968.
66. Karandashev, K.; Xu, Z.-H.; Meuwly, M.; Vaníček, J.; Richardson, J. O., Kinetic isotope effects and how to describe them. *Structural Dynamics* **2017**, *4* (6), 061501.
67. Matsson, O.; Westaway, K. C., Secondary Deuterium Kinetic Isotope Effects and Transition State Structure. In *Advances in Physical Organic Chemistry*, Bethell, D., Ed. Academic Press: 1999; Vol. 31, pp 143-248.
68. Kupczyk-Subotkowska, L.; Saunders, W. H.; Shine, H. J.; Subotkowski, W., Carbon Kinetic Isotope Effects and Transition Structures in the Rearrangements of Allyl Vinyl Ethers. 2-(Trimethylsilyloxy)- and 2-(Methoxycarbonyl)-3-oxa-1,5-hexadiene. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (16), 7088-7093.
69. Gajewski, J. J.; Conrad, N. D., Aliphatic Claisen rearrangement transition state structure from secondary .alpha.-deuterium isotope effects. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101* (10), 2747-2748.
70. Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A., Reinvestigation of the Isotope Effects for the Claisen and Aromatic Claisen Rearrangements: The Nature of the

- Claisen Transition States. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (47), 10865-10874.
71. Davidson, M. M.; Hillier, I. H.; Hall, R. J.; Burton, N. A., Effect of Solvent on the Claisen Rearrangement of Allyl Vinyl Ether Using ab initio Continuum Methods. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (20), 9294-9297.
72. Wiest, O.; Black, K. A.; Houk, K. N., Density Functional Theory Isotope Effects and Activation Energies for the Cope and Claisen Rearrangements. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (22), 10336-10337.
73. Wiest, O.; Houk, K. N., Stabilization of the Transition State of the Chorismate-Prephenate Rearrangement: An ab Initio Study of Enzyme and Antibody Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117* (47), 11628-11639.
74. Khanjin, N. A.; Snyder, J. P.; Menger, F. M., Mechanism of Chorismate Mutase: Contribution of Conformational Restriction to Catalysis in the Claisen Rearrangement. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (50), 11831-11846.
75. Rehbein, J.; Hiersemann, M., Mechanistic Aspects of the Aliphatic Claisen Rearrangement. In *The Claisen Rearrangement*, 2007; p 556.
76. Thesmar, P.; Baudoin, O., Efficient and Divergent Total Synthesis of (–)-Epicoccin G and (–)-Rostratin A Enabled by Double C(sp³)–H Activation. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141* (40), 15779-15783.
77. Emamian, S. R.; Aghaie, M.; Zardoost, M. R.; Zahedi, E.; Zare, K., Kinetic and thermodynamic study of the substituent effect on the amino-Claisen rearrangement of para-substituted N-allyl-N-arylamine: a Hammett study via DFT. *Molecular Simulation* **2010**, *36* (12), 978-985.
78. Lee, C. W.; Taylor, B. L. H.; Petrova, G. P.; Patel, A.; Morokuma, K.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M., An Unexpected Ireland–Claisen Rearrangement Cascade During the Synthesis of the Tricyclic Core of Curcucosone C: Mechanistic Elucidation by Trial-and-Error and Automatic Artificial Force-Induced Reaction (AFIR) Computations. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141* (17), 6995-7004.
79. Wavefunction <https://downloads.wavefun.com/FAQ/BasisSetFAQ.html> (accessed 04 déc. 2021).
80. Mulliken, R. S., Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I. *The Journal of Chemical Physics* **1955**, *23* (10), 1833-1840.
81. Illustrated Glossary of Organic Chemistry. http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/I/isobutyl_group.html (accessed 17 octobre 2021).
82. Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F., CXIX.—The formation and stability of spiro-compounds. Part I. spiro-Compounds from cyclohexane. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1915**, *107* (0), 1080-1106.
83. Levine, M. N.; Raines, R. T., Trimethyl lock: a trigger for molecular release in chemistry, biology, and pharmacology. *Chemical Science* **2012**, *3* (8), 2412-2420.

84. Roe, J. M.; Webster, R. A. B.; Ganesan, A., Total Synthesis of (+)-Okaramine J Featuring an Exceptionally Facile N-Reverse-prenyl to C-Prenyl Aza-Claisen Rearrangement. *Organic Letters* **2003**, *5* (16), 2825-2827.
85. Suh, Y.-G.; Kim, S.-A.; Jung, J.-K.; Shin, D.-Y.; Min, K.-H.; Koo, B.-A.; Kim, H.-S., Asymmetric Total Synthesis of Fluvirucinine A1. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38* (23), 3545-3547.
86. Paek, S.-M.; Kim, N.-J.; Shin, D.; Jung, J.-K.; Jung, J.-W.; Chang, D.-J.; Moon, H.; Suh, Y.-G., A Concise Total Synthesis of (+)-Tetrabenazine and (+)- α -Dihydrotetrabenazine. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (15), 4623-4628.
87. Graux, L. V.; Clavier, H.; Buono, G., Palladium-Catalyzed Addition of 1,3-Diones to Ynamides: An Entry to Alkoxy-Substituted Enamides. *ChemCatChem* **2014**, *6* (9), 2544-2548.
88. Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Samanta, S., Synthesis of highly substituted dibenzoazocine derivatives by the aza-Claisen rearrangement and intramolecular Heck reaction via 8-exo-trig mode of cyclization. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (26), 3178-3181.
89. Liu, A. T.; Nag, M.; Carroll, W. R.; Roberts, J. D., Conformational analysis of N,N,N-Trimethyl-(3,3-dimethylbutyl)ammonium iodide by NMR spectroscopy: a sterically hindered trans-standard. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2013**, *51* (11), 701-704.
90. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L., Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. *Chemical Reviews* **1996**, *96* (1), 395-422.
91. Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L., Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (19), 12564-12649.
92. Modak, A.; Nett, A. J.; Swift, E. C.; Haibach, M. C.; Chan, V. S.; Franczyk, T. S.; Shekhar, S.; Cook, S. P., Cu-Catalyzed C–N Coupling with Sterically Hindered Partners. *ACS Catalysis* **2020**, *10* (18), 10495-10499.
93. Yang, Z.-F.; Xu, C.; Zheng, X.; Zhang, X., Nickel-catalyzed carbodifunctionalization of N-vinylamides enables access to γ -amino acids. *Chemical Communications* **2020**, *56* (17), 2642-2645.
94. Kundu, G.; Sperger, T.; Rissanen, K.; Schoenebeck, F., A Next-Generation Air-Stable Palladium(I) Dimer Enables Olefin Migration and Selective C–C Coupling in Air. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (49), 21930-21934.
95. Cook, G. R.; Barta, N. S.; Stille, J. R., Lewis acid-promoted 3-aza-Cope rearrangement of N-alkyl-N-allyl enamines. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57* (2), 461-467.
96. Fan, Z.-P.; Li, X.-Y.; Purdum, G. E.; Hu, C.-X.; Fei, X.; Shi, Z.-F.; Sun, C.-L.; Shao, X.; Loo, Y.-L.; Zhang, H.-L., Enhancing the Thermal Stability of Organic Field-Effect Transistors by Electrostatically Interlocked 2D Molecular Packing. *Chemistry of Materials* **2018**, *30* (11), 3638-3642.

97. Bhunia, S.; Kumar, S. V.; Ma, D., N,N' -Bisoxalamides Enhance the Catalytic Activity in Cu-Catalyzed Coupling of (Hetero)Aryl Bromides with Anilines and Secondary Amines. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (23), 12603-12612.
98. Torbeev, V. Y.; Lyssenko, K. A.; Kharybin, O. N.; Antipin, M. Y.; Kostyanovsky, R. G., Lamellar Racemic Twinning as an Obstacle for the Resolution of Enantiomers by Crystallization: The Case of Me(All)N+(CH₂Ph)Ph X⁻ (X = Br, I) Salts. *The Journal of Physical Chemistry B* **2003**, *107* (48), 13523-13531.
99. Sánchez-Cantalejo, F.; Priest, J. D.; Davies, P. W., A Gold Carbene Manifold to Prepare Fused γ -Lactams by Oxidative Cyclisation of Ynamides. *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24* (65), 17215-17219.
100. Zhang, X.; Cao, B.; Yu, S.; Zhang, X., Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydroformylation of N-Allylamides: Highly Enantioselective Approach to β 2-Amino Aldehydes. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (24), 4047-4050.
101. Iwamoto, H.; Akiyama, S.; Hayama, K.; Ito, H., Copper(I)-Catalyzed Stereo- and Chemoselective Borylative Radical Cyclization of Alkyl Halides Bearing an Alkene Moiety. *Organic Letters* **2017**, *19* (10), 2614-2617.
102. Chen, M.; Wei, Y.; Shi, M., A facile method for the synthesis of dihydroquinoline-azide from the Lewis acid-catalyzed reaction of alkylidenecyclopropanes with TMSN₃. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17* (47), 9990-9993.
103. Hattori, A.; Hattori, H.; Tanabe, K., Double-bond migration of allylamine to enamine over basic oxide catalysts. *Journal of Catalysis* **1980**, *65* (2), 245-252.
104. Beier, P.; Pastýřiková, T.; Vida, N.; Iakobson, G., S_NAr Reactions of Nitro-(pentafluorosulfanyl)benzenes To Generate SF₅ Aryl Ethers and Sulfides. *Organic Letters* **2011**, *13* (6), 1466-1469.
105. Ponton, J. <http://www.homepages.ed.ac.uk/jwp/Chemeng/azeotrope/>.
106. Armarego, W. L. F., Chapter 3 - Purification of Organic Chemicals. In *Purification of Laboratory Chemicals (Eighth Edition)*, Armarego, W. L. F., Ed. Butterworth-Heinemann: 2017; pp 95-634.
107. Davies, J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D., Photoredox Imino Functionalizations of Olefins. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (43), 13361-13365.
108. Caussanel, F.; Wang, K.; Ramachandran, S. A.; Deslongchamps, P., Synthetic Approach Toward the Total Synthesis of Kempene Diterpenes via Transannular Diels–Alder Strategy. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (19), 7370-7377.
109. Li, Y.-T.; Wang, J.-H.; Pan, C.-W.; Meng, F.-F.; Chu, X.-Q.; Ding, Y.-h.; Qu, W.-Z.; Li, H.-y.; Yang, C.; Zhang, Q.; Bai, C.-G.; Chen, Y., Syntheses and biological evaluation of 1,2,3-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of imatinib. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26* (5), 1419-1427.
110. Mikheeva, V. I.; Troyanovskaya, E. A., Solubility of lithium aluminum hydride and lithium borohydride in diethyl ether. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science* **1971**, *20* (12), 2497-2500.

111. Daoust, B.; Ricard, S.; Ladouceur, F.; Couture, G., Copper-catalyzed β -Iodovinylolation of Azole and Pyrrole Derivatives. *HETEROCYCLES* **2020**, *100*, 747.
112. Gilbert, N.; Casault, P.; Ladouceur, F.; Ricard, S.; Daoust, B., 1,2-Dihaloalkenes in Metal-Catalyzed Reactions. *Synthesis (Germany)* **2018**, 50.
113. Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H., General Copper-Catalyzed Transformations of Functional Groups from Arylboronic Acids in Water. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (20), 5652-5660.
114. Singidi, R. R.; RajanBabu, T. V., Borostannylation of Alkynes and Enynes. Scope and Limitations of the Reaction and Utility of the Adducts. *Organic Letters* **2010**, *12* (11), 2622-2625.
115. Zhang, T.; Gutekunst, W. R., Pulsed-addition ring-opening metathesis polymerization with functional enyne reagents. *Polymer Chemistry* **2020**, *11* (2), 259-264.
116. Ferlin, F.; Trombettoni, V.; Luciani, L.; Fusi, S.; Piermatti, O.; Santoro, S.; Vaccaro, L., A waste-minimized protocol for copper-catalyzed Ullmann-type reaction in a biomass derived furfuryl alcohol/water azeotrope. *Green Chemistry* **2018**, *20* (7), 1634-1639.
117. Rovira, M.; Soler, M.; Güell, I.; Wang, M.-Z.; Gómez, L.; Ribas, X., Orthogonal Discrimination among Functional Groups in Ullmann-Type C–O and C–N Couplings. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (17), 7315-7325.
118. Shen, Q.; Hartwig, J. F., [(CyPF-tBu)PdCl₂]: An Air-Stable, One-Component, Highly Efficient Catalyst for Amination of Heteroaryl and Aryl Halides. *Organic Letters* **2008**, *10* (18), 4109-4112.
119. Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L., Dramatic Effect of Boron-Based Lewis Acids in Cross-Metathesis Reactions. *Synlett* **2005**, *2005* (04), 670-672.
120. Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O’Leary, D. J.; Grubbs, R. H., Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47* (12), 4510-4544.
121. Gebauer, J.; Dewi, P.; Blechert, S., Stereoselective Synthesis of Substituted N-Heterocycles via Sequential Cross Metathesis?Reductive Cyclization. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 43–46.
122. Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H., A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (37), 11360-11370.
123. Donohoe, T. J.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Rathi, A., Heteroaromatic Synthesis via Olefin Cross-Metathesis: Entry to Polysubstituted Pyridines. *Organic Letters* **2011**, *13* (5), 1036-1039.
124. Shafi, S.; Kędziołek, M.; Grela, K., Cross Metathesis of N-Allylamines and α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds: A One-Pot Synthesis of Substituted Pyrroles. *Synlett* **2011**, *2011* (01), 124-128.

125. Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H., Increased Efficiency in Cross-Metathesis Reactions of Sterically Hindered Olefins. *Organic Letters* **2008**, *10* (3), 441-444.
126. Xu, B.; Tambar, U. K., Ligand-Controlled Regiodivergence in the Copper-Catalyzed [2,3]- and [1,2]-Rearrangements of Iodonium Ylides. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (37), 12073-12076.
127. Berthold, D.; Geissler, A. G. A.; Giofré, S.; Breit, B., Rhodium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Hydroamination of Allenes. *Angew Chem Int Ed Engl* **2019**, *58* (29), 9994-9997.
128. Christian, A. H.; Niemeyer, Z. L.; Sigman, M. S.; Toste, F. D., Uncovering Subtle Ligand Effects of Phosphines Using Gold(I) Catalysis. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (6), 3973-3978.
129. Cooper, M. A.; Lucas, M. A.; Taylor, J. M.; Ward, A. D.; Williamson, N. M., A Convenient Method for the Aromatic Amino-Claisen Rearrangement of N-(1,1-Disubstituted-allyl)anilines. *Synthesis* **2001**, *2001* (04), 0621-0625.
130. Takamatsu, N.; Inoue, S.; Kishi, Y., Synthetic study on echinulin and related compounds. Part I. acid-catalyzed amino claisen rearrangement of allyl- and 3,3-dimethylallyl-aniline derivatives. *Tetrahedron Letters* **1971**, *12* (48), 4661-4664.
131. Sreekumar, R.; Padmakumar, R., Aromatic 3-aza-Cope rearrangement over zeolites. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (30), 5281-5282.
132. Kulchat, S.; Lehn, J.-M., Dynamic Covalent Chemistry of Nucleophilic Substitution Component Exchange of Quaternary Ammonium Salts. *Chemistry – An Asian Journal* **2015**, *10* (11), 2484-2496.
133. Jeon, I.; Mangion, I. K., An Improved Synthesis of Hydroxy Aryl Ketones by Fries Rearrangement with Methanesulfonic Acid/Methanesulfonic Anhydride. *Synlett* **2012**, *23* (13), 1927-1930.
134. Assimomytis, N.; Sariyannis, Y.; Stavropoulos, G.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G.; Cordopatis, P., Anionic ortho-Fries Rearrangement, a Facile Route to Arenol-Based Mannich Bases. *Synlett* **2009**, *2009* (17), 2777-2782.
135. Elder, P. J. W.; Landry, J. C.; Cozzolino, A. F.; Chapman, A. E. A.; Vargas-Baca, I., A push-pull azobenzene is mercurated twice at the ring with less electron density. *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *716*, 11-18.
136. Elizabeth Buck, Z. J. S., Preparation of 1-methoxy-2-(4-methoxyphenoxy)benzene. *organic syntheses* **2005**, *82*, 69.
137. Karimi Zarchi, M. A.; Rahmani, F., An efficient method for nitration of aromatic compounds over solid acid and polymer-supported sodium nitrite. *Journal of Applied Polymer Science* **2011**, *121* (1), 582-588.
138. Kirk, B. B.; Trevitt, A. J.; Blanksby, S. J., Does Addition of NO₂ to Carbon-Centered Radicals Yield RONO or RNO₂? An Investigation Using Distonic Radical Ions. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry* **2013**, *24* (4), 481-492.
139. Kavanagh, Y.; O'Brien, M.; Evans, P., Stereocontrolled preparation of bicyclic alkaloid analogues: an approach towards the kinabalurine skeleton. *Tetrahedron* **2009**, *65* (39), 8259-8268.

140. Reddy, B. V. S.; Chaya, D. N.; Yadav, J. S.; Grée, R., A Concise and Diastereoselective Synthesis of Piperidine and Indolizidine Alkaloids via Aza-Prins Cyclization. *Synthesis* **2012**, *44* (02), 297-303.
141. Wilden, J. D.; Geldeard, L.; Lee, C. C.; Judd, D. B.; Caddick, S., Trichlorophenol (TCP) sulfonate esters: A selective alternative to pentafluorophenol (PFP) esters and sulfonyl chlorides for the preparation of sulfonamides. *Chemical Communications* **2007**, (10), 1074-1076.
142. Yamagishi, M.; Nishigai, K.; Hata, T.; Urabe, H., Nucleophilic Addition of Sulfonamides to Bromoacetylenes: Facile Preparation of Pyrroles. *Organic Letters* **2011**, *13* (18), 4873-4875.
143. Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., Visible-light-mediated conversion of alcohols to halides. *Nature Chemistry* **2011**, *3* (2), 140-145.
144. Gonçalves-Martin, M. G.; Saxer, A.; Renaud, P., A Practical Synthesis of (S)-Cyclopent-2-enol. *Synlett* **2009**, *2009* (17), 2801-2802.
145. Denmark, S. E.; Werner, N. S., Cross-Coupling of Aromatic Bromides with Allylic Silanolate Salts. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (48), 16382-16393.
146. Barker, T. J.; Jarvo, E. R., Umpolung Amination: Nickel-Catalyzed Coupling Reactions of N,N-Dialkyl-N-chloroamines with Diorganozinc Reagents. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (43), 15598-15599.
147. Baciocchi, E.; Bietti, M.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O., Electron-Transfer Mechanism in the N-Demethylation of N,N-Dimethylanilines by the Phthalimide-N-oxyl Radical. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (13), 5144-5149.