

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

SYNTHÈSES D'ALCALOÏDES INDOLIZIDINIQUES : VERS UNE NOUVELLE
SYNTHÈSE TOTALE DE LA MONOMORINE VIA LA CHIMIE DU CUIVRE

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PAR

JODREY BERGERON

NOVEMBRE 2014

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

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

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 ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

REMERCIEMENTS

Bien que cette maîtrise se termine bientôt, une grande amitié est née.
Entre un café et de précieux conseils, une superbe complicité se fait sentir.
N'entendez-vous pas les grands rires aux éclats?
Outre le plaisir d'être ensemble, la passion de la chimie est à son comble.
Imaginer travailler ainsi pour l'éternité.
Trop de fois j'en ai rêvé.

Fut un temps où les mots étaient maladroits.
Aujourd'hui, j'ai acquis un langage, et,
Même si je suis seul à le comprendre,
Il n'en demeure pas moins que nous formons un tout.
Le rôle que vous jouez dans ma vie,
Le jouer à mon tour sera mon plus grand défi.
Est-il seulement possible de vous remercier pour votre appui?

Soyons honnête, mon cher.
Imaginais-tu il y a 8 ans que nos chemins se suivent aussi longtemps?
Maintenant qu'ils se séparent,
Oserais-je espérer que notre amitié ne subira pas le même sort?
N'est-il pas naïf de croire que tu auras encore besoin de moi?

Avoir la chance de partager ces moments de folie inoubliables,
Mais aussi pouvoir confier toutes nos remises en question.
Imaginer poursuivre une vie sans toutes ces personnes,
Serait l'un des pires malheurs qui puisse m'arriver.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES SCHÉMAS.....	x
LISTE DES SPECTRES	xivv
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	xvii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS DE MESURE.....	xixx
RÉSUMÉ	xx
CHAPITRE I	
INTRODUCTION	1
1.1 Les alcaloïdes.....	1
1.2 La famille indolizidine et la monomorpine (8)	3
1.3 Synthèse de la monomorpine (8) dans la littérature	5
CHAPITRE II	
LA CHIMIE DES COUPLAGES CATALYSÉS AU CUIVRE	16
CHAPITRE III	
TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR LES RÉACTIONS DE COUPLAGES AU CUIVRE	23
CHAPITRE IV	
SYNTHÈSE DE LA MONOMORPINE (8)	27
CHAPITRE V	
RÉSULTATS.....	35
5.1 Synthèse de la lactame modèle.....	35
5.1.1 Synthèse de la lactame 75 à partir de la 2-carboéthoxy-cyclopentanone (82)	35

5.1.2 Synthèse de la lactame 75 à partir de la 2-carbométhoxy-cyclopentanone (83)	46
5.1.3 Synthèse de la lactame 75 à partir du glutarimide (84).....	51
5.2 Première étape de la séquence clé: vinylation d'amide via couplage au cuivre intramoléculaire	56
5.2.1 Étude de l'impact du catalyseur dans la réaction.	61
5.2.2 Étude de régiosélectivité en fonction du ligand utilisé.....	63
5.2.3 Étude du couplage en fonction de la base utilisée	73
5.2.4 Étude du couplage en fonction de l'halogène	76
5.3 Alternatives envisagées pour augmenter la formation de 5-endo-iode 73	78
5.4 Deuxième étape de la séquence clé: allyloxylation d'énamide via couplage au cuivre intermoléculaire	87
5.4.1 Allyloxylation d'énamide via couplage au cuivre intermoléculaire à partir de la molécule 5-endo-brome (104).....	87
5.4.2 Allyloxylation d'énamide via couplage au cuivre intermoléculaire à partir de la molécule 5-endo-iode (73).....	90
5.5 Voie alternative: inversion des réactions de couplages au cuivre	94
5.5.1 Protection de la lactame 75	96
5.5.2 Dihalogénation de la lactame protégée 114	99
5.6 Couplage au cuivre intermoléculaire sur la molécule 4-exo-iode 93 suivi du réarrangement de Claisen	100
CHAPITRE VI	
CONCLUSION	107
CHAPITRE VII	
PARTIE EXPÉRIMENTALE	111
7.1 Remarques générales	111
7.2 Protocole expérimentaux	112
APPENDICE	
SPECTRES RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C ET RMN ¹³ C DEPT	148
RÉFÉRENCES	163

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Exemples d'alcaloïdes.....	2
1.2	Squelette indolizidine et structure de la (+)-monomorpine (8).....	4
1.3	Sélectivité de l'amination réductrice menant à la formation de 12	8
4.1	Produit de départ suggéré pour la synthèse de la lactame chirale.....	29
4.2	États de transition possibles lors du réarrangement de Claisen.....	30
4.3	Produits de départs utilisés pour la synthèse de la lactame dans la synthèse modèle.	33
4.4	États de transition possibles lors du réarrangement de Claisen dans la synthèse modèle.....	34
5.1	Spectre RMN dans la région de 3,5 ppm à 8,0 ppm de la molécule 4-exo-iode 93	59
5.2	Spectre RMN dans la région de 3,4 ppm à 8,0 ppm de la molécule 5-endo-iode 73	60
5.3	Série spectrochimique classifiant les ligands selon la séparation des orbitales <i>d</i>	65
5.4	Ligands utilisés dans l'étude de régiosélectivité de cyclisation.	67
5.5	Spectre RMN du mélange brut de produits dihalogénés de la Voie A.....	81

5.6	Spectre RMN du mélange brut de produits dihalogénés de la Voie B-1.	82
5.7	Spectre RMN du mélange brut de produits dihalogénés de la Voie B-2.	83
5.8	Analyse RMN de la molécule <u>115</u> issue du couplage intermoléculaire avec l'alcool allylique <u>108</u> et la molécule 4-exo-iode <u>93</u>	102
5.9	Spectre RMN brut du réarrangement de Claisen menant au composé <u>116</u>	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
5.1 Technique utilisée pour la purification du produit 87	38
5.2 Conditions de réactions de décarboalkoxylation de la molécule 87	41
5.3 Conditions de réactions de décarboalkoxylation de la molécule 89	48
5.4 Résultats des essais de formation de la lactame 73 à partir du glutarimide réduit 91	54
5.5 Résultats de l'importance du catalyseur dans la réaction	62
5.6 Étude de régiosélectivité de cyclisation via la variation du ligand utilisé ¹	68
5.7 Étude de sélectivité en fonction de la base utilisée	74
5.8 Comparaison des résultats de couplages entre le diiodure vinylique 74 et le dibromure vinylique 103	77
5.9 Conditions réactionnelles des voies alternatives A et B	79
5.10 Rendement de transformation en 2 étapes de cyclisation 5-endo-brome 104 , 4-exo-brome 105 et 4-exo-iode 93 selon la voie alternative utilisée	85
5.11 Résultats du couplage intermoléculaire entre l'alcool allylique (108) et la molécule 5-endo-brome 104	88
5.12 Résultats du couplage intermoléculaire avec l'alcool allylique 108 à partir de la molécule 5-endo-iode 73	91

5.13	Résultats des protections de la lactame <u>75</u>	97
5.14	Résultats du couplage au cuivre entre l'alcool allylique <u>108</u> et la molécule 4-exo-iode <u>93</u>	101

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
1.1 Schéma réactionnel utilisant la métathèse pour la synthèse du précurseur 12 menant à la monomorpine (8) par Lesma [17].	7
1.2 Schéma réactionnel de la synthèse de la monomorpine (8) par Helquist [19].	9
1.3 Schéma réactionnel de Trudell [7] utilisant la stéréochimie de la (-)-cocaïne (6) naturelle pour arriver à la synthèse de la (-)-monomorpine (18).	10
1.4 Schéma réactionnel de Bosch [20] utilisant deux déprotections et une hydrogénation dans la même réaction afin de synthétiser la monomorpine (8).	11
1.5 Synthèse de Reddy [21] menant à la synthèse de la (-)-monomorpine (18).	13
1.6 Synthèse de Gevorgyan menant à la synthèse racémique de la (±)-monomorpine (8 et 18).	14
2.1 Homocouplage de Ullmann [24, 25].	17
2.2 Couplage croisé de Goldberg [26].	17
2.3 Mécanisme réactionnel proposé des couplages catalysés au cuivre.	18
2.4 Amidations d'halogénure aromatique catalysées au cuivre de Buchwald [31].	21
2.5 Méthode de Buchwald [35] de vinylation d'amide catalysée par le cuivre.	21

2.6	Vinylation d'amide intramoléculaire de Hu [36].....	22
3.1	Vinylation d'amide ou carbamate avec le diiodure vinylique effectué dans le groupe de recherche de Daoust [37].....	24
3.2	Vinylation à partir d'un diiodure vinylique d'amide ou de carbamate cyclique par Sanapo [38].....	24
3.3	Séquence réactionnelle mise au point dans le laboratoire Daoust par Neel Rahem [39] afin de préparer des précurseurs d'acides aminés via la chimie du cuivre et du réarrangement de Claisen.	25
4.1	Rétrosynthèse menant à la monomorpine (<u>8</u>).....	28
4.2	Synthèse menant à la molécule modèle <u>81</u> (Un seul énantiomère représenté).	32
5.1	Rétrosynthèse de la lactame modèle à partir du 2-carboéthoxy-cyclopentanone (<u>82</u>).....	36
5.2	Réaction d'addition du groupement propargyle sur le 2-carboéthoxy-cyclopentanone (<u>82</u>).....	37
5.3	Décarboalkoxylation de <u>87</u>	40
5.4	Rétrosynthèse de la lactame modèle à partir du 2-carbométhoxy-cyclopentanone (<u>83</u>).....	46
5.5	Réaction d'addition du groupement propargyle sur le 2-carbométhoxy-cyclopentanone (<u>83</u>).....	47
5.6	Décarboalkoxylation de la molécule <u>89</u>	48
5.7	Réarrangement de Beckmann sur la cétone <u>86</u> afin de former la lactame <u>75</u>	51
5.8	Schéma rétrosynthétique de la formation de la lactame <u>75</u> à partir du glutarimide (<u>84</u>).....	52
5.9	Réduction du glutarimide (<u>84</u>) afin de former la molécule <u>92</u>	53
5.10	Formation de la lactame <u>75</u> à partir de la molécule <u>92</u>	53
5.11	Dihalogénation de la lactame <u>75</u> afin de former la molécule <u>74</u>	57

5.12	Couplage au cuivre intramoléculaire à partir de la lactame diiodée 74 menant à la formation du produit voulu 5-endo-iode 73 et de l'isomère 4-exo-iode 93 .	57
5.13	Réaction de couplage au cuivre intramoléculaire du diiodure vinylique 94 effectué par Simon Ricard [52].	61
5.14	Dibromation de la lactame 75 afin d'obtenir la molécule 103 .	76
5.15	Couplage au cuivre intramoléculaire à partir du dibromure vinylique 103 .	77
5.16	Résultats des dihalogénations sélectives (74 , 103 , 106 et 107) des deux méthodes (voie A et voie B) à partir de la lactame 75 .	80
5.17	Réaction de couplages au cuivre intramoléculaire sur le mélange d'alcènes dihalogénés 74 , 103 , 106 et 107 .	84
5.18	Rendement de formation en 2 étapes des composés 5-endo-brome 104 et 5-endo-iode 73 .	87
5.19	Allyloxylation de la molécule 104 via un couplage catalysé au cuivre.	88
5.20	Allyloxylation de la molécule 73 via un couplage catalysé au cuivre.	91
5.21	Couplage intermoléculaire au cuivre entre la molécule 73 et le thiophénol 109 .	93
5.22	Rétrosynthèse de la voie alternative impliquant l'inversion des réactions de couplages au cuivre.	95
5.23	Protection de la lactame 75 .	96
5.24	Dihalogénation sélective de la lactame protégée 114 afin de former la molécule 113 .	100
5.25	Couplage intermoléculaire entre la molécule 4-exo-iode 93 et l'alcool allylique 108 afin de former l'oxyénamide 115 .	101
5.26	Réarrangement de Claisen de l'éther d'énol 115 afin de former le composé 116 .	104

6.1	Notre méthode de synthèse pour la construction du squelette indolizidine à partir de la séquence de trois réactions clés afin d'obtenir la (+)-monomorpine (8).....	108
6.2	Rétrosynthèse menant à la formation de ϵ -coniceïne (116) à partir de la lactame 75	110

LISTE DES SPECTRES

Spectre	Page
A.1 <i>trans</i> -2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>73</u>).....	132
A.2 6-(2,3-diiodoallyl)pipéridin-2-one (<u>74</u>).....	133
A.3 6-propargylpipéridin-2-one (<u>75</u>).....	134
A.4 2-propargylcyclopentanone (<u>86</u>).....	135
A.5 2-propargyl-2-carboéthoxycyclopentanone (<u>87</u>).....	136
A.6 2-propargyl-2-carbométhoxycyclopentanone (<u>89</u>).....	137
A.7 2-propargylpipéridin-2-one (<u>91</u>).....	138
A.8 6-éthoxypipéridin-2-one (<u>92</u>)	139
A.9 <i>trans</i> -8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>93</u>).....	140
A.10 6-(2,3-bromoallyl)pipéridin-2-one (<u>103</u>).....	141
A.11 <i>trans</i> -2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>104</u>)	142
A.12 <i>trans</i> -8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>105</u>)	143
A.13 <i>trans</i> -2-phénylthioxy-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>110</u>).....	144
A.14 <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl-6-propargylpipéridin-2-one (<u>114</u>).....	145
A.15 <i>trans</i> -8-(allyloxyméthylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>115</u>).....	146
A.16 <i>trans</i> -2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>73</u>).....	147

A.17	6-(2,3-diiodoallyl)pipéridin-2-one (<u>74</u>).....	148
A.18	6-propargylpipéridin-2-one (<u>75</u>).....	149
A.19	2-propargyl-2-carboéthoxycyclopentanone (<u>87</u>).....	150
A.20	2-propargyl-2-carbométhoxycyclopentanone (<u>89</u>).....	151
A.21	<i>trans</i> -8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>93</u>).....	152
A.22	6-(2,3-bromoallyl)pipéridin-2-one (<u>103</u>).....	153
A.23	<i>trans</i> -2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>104</u>)	154
A.24	<i>trans</i> -8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>105</u>)	155
A.25	<i>trans</i> -2-phénylthioxy-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>110</u>).....	156
A.26	<i>N-tert</i> -butoxycarbonyl-6-propargylpipéridin-2-one (<u>114</u>).....	157
A.27	<i>trans</i> -8-(allyloxyméthylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>115</u>).....	158
A.28	<i>trans</i> -2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>73</u>).....	159
A.29	<i>trans</i> -8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>93</u>).....	160
A.30	<i>trans</i> -2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (<u>104</u>)	161
A.31	<i>trans</i> -8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (<u>105</u>)	162

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac	Acétyle
BOC	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLHP	Chromatographie liquide à haute pression
CPV-SM	Chromatographie en phase vapeur couplée à la spectrométrie de masse
d	Doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	<i>N,N'</i> -diméthylaminopyridine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMEDA	<i>N,N</i> -diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
Et	Éthyle
équiv.	Équivalent

HSAB	"Théorie dur-mou des acides et des bases" (Hard-Soft Acid-Base)
HWE	Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons
IR	Spectroscopie Infrarouge
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
m	Multiplet
M ⁺	Ion moléculaire
Me	Méthyle
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
<i>n</i> Bu	Normal butyle
Nu	Nucléophile
P.F.	Point de fusion
Ph	Phényle
phén	3,4,7,8-Tétraméthyl-1,10-phénantroline
PMA	Acide phosphomolybdique
<i>p</i> -TsCl	Chlorure de <i>p</i> -toluène-sulfonyle
Pr	Propyle
q	Quadruplet
qt	Quintuplet
R _n	Groupe carboné
Rend.	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet

sl	Singulet large
slv	Solvant
SMBR	Spectrométrie de masse basse résolution
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
st	Sextuplet
t	Triplet
TBDMSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBMSOSO ₂ CF ₃	Trifluorométhylsulfonate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -Butyle
<i>t</i> BuOK	<i>Tert</i> -butanoate de potassium
TEA	Triéthylamine
T	Température
THF	Tétrahydrofuranne
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
tol	toluène
t.p.	Température de la pièce
trig	Trigonal

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

°C	Degré Celsius
cm ⁻¹	Par centimètre
δ	Déplacement chimique
g	Gramme
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Litre
Mesh	Maille par pouce
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
m/v %	Pourcentage masse/volume
m/z	Masse/charge
ppm	Partie par million
μL	Microlitre
μm	Micromètre

RÉSUMÉ

Les amphibiens et les insectes sont des organismes qui produisent de nombreux composés biologiquement actifs sous forme de phéromones, de venins et de toxines. Parmi ces composés, on retrouve la famille des alcaloïdes indolizidiniques. Plus précisément, il s'agit de molécules 1-aza-bicyclo[4,3,0]nonanes. Pour notre projet, nous nous intéressons précisément aux molécules 3,5-disubstituées comme la monomorpine. Cette phéromone de la fourmi pharaon est connue pour ses propriétés de reconnaissance spatiale. Puisque cette molécule n'est isolable qu'en petite quantité, la synthèse pourrait permettre de mieux en étudier l'activité. Le but de notre projet est donc de mettre au point une nouvelle synthèse de la monomorpine utilisant des réactions catalysées au cuivre. Pour en faire la synthèse, nous allons utiliser une séquence de trois réactions qui ont été mises au point dans le laboratoire du Professeur Daoust. La première étape consiste à effectuer une vinylation d'amide intramoléculaire catalysée au cuivre. On poursuit cette séquence avec une deuxième vinylation intermoléculaire avec un alcool allylique pour finalement conclure la séquence avec un réarrangement de Claisen. L'application de la première réaction de cette séquence a mené à des modestes rendements de la molécule voulue étant donné une compétition entre les deux cyclisations intramoléculaires possibles. Ces résultats ont mené à l'étude de la sélection de cyclisation en variant différents éléments de réactions. La synthèse a été poursuivie via la deuxième réaction de couplage mais les conditions de réactions nécessitent une mise au point afin de parvenir à former la molécule voulue.

Mots-clés : monomorpine, couplage au cuivre, réarrangement de Claisen, indolizidine

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Les alcaloïdes

L'industrie pharmaceutique est un domaine en constante évolution qui demande énormément de temps et de ressources afin de fabriquer de nouveaux médicaments. Parmi tous ces produits portant un espoir de guérison, seule une minorité a un réel potentiel pharmaceutique. Par ailleurs, les produits naturels sont en constante étude afin de déterminer si l'on peut y trouver des propriétés pharmacologiques utiles. Une grande famille comprenant des composés biologiquement actifs est celle des alcaloïdes qui compte plus de cinq cents molécules naturelles que l'on retrouve chez les animaux et les plantes [1]. Initialement, les alcaloïdes étaient nommés en fonction de l'organisme dans lequel ils avaient été isolés en ajoutant le suffixe *"-ine"* afin d'indiquer qu'il s'agissait d'une amine [2, 3]. Aujourd'hui, toutes ces molécules sont regroupées en près de vingt classes structurales.

Parmi les particularités que l'on retrouve chez ces molécules, toutes sont biosynthétisées à partir d'acides aminés [2]. La coniine (1), la morphine (2), la nicotine (3) et la strychnine (4) sont les premiers alcaloïdes à avoir été découverts (figure 1.1) [4]. La coniine (1), aussi connue sous le nom de

poison de Hemlock, est le poison contenu dans la cigüe qui a été utilisé dans l'exécution du philosophe Socrate. C'est aussi le premier alcaloïde synthétisé en 1866 par Ladenberg [5]. La morphine (**2**), dont le nom provient du dieu grec des rêves nommé Morpheus, a été isolée en 1803, mais c'est seulement en 1952 que Marshall Gates en fait la synthèse [6]. Une grande majorité d'alcaloïdes sont toxiques, par contre, certains sont utilisés dans la médecine d'aujourd'hui. À titre d'exemple, la codéine (**5**) est utilisée en tant qu'antidouleur efficace [3]. Que l'on pense à la cocaïne (**6**), la morphine (**2**), la caféine (**7**) ou encore à la nicotine (**3**) qui sont toutes dans des classes structurales différentes, chacune présente au moins une autre similitude intéressante: un hétérocycle azoté. Seuls quelques alcaloïdes ne possèdent pas d'azote.

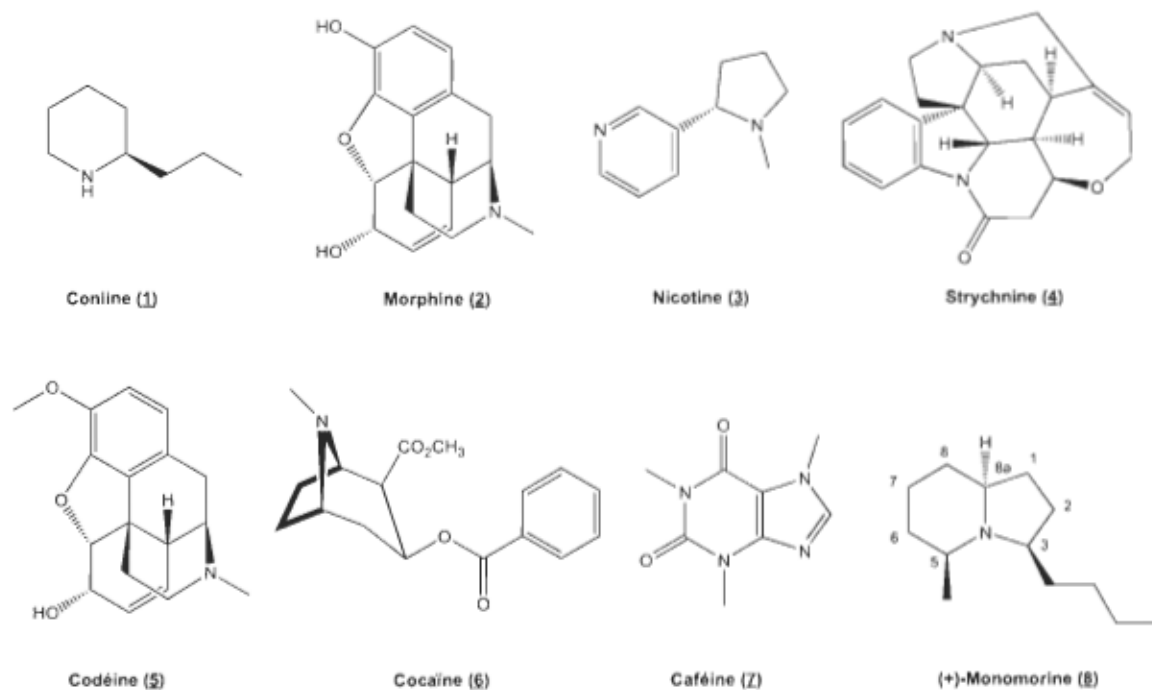


Figure 1.1 Exemples d'alcaloïdes.

Le problème auquel la recherche fait face est que certains de ces alcaloïdes, comme la monomorpine (**8**) faisant partie de la famille indolizidine, ne sont disponibles qu'en petites quantités étant donné leur faible biodisponibilité [4, 7]. La synthèse devient alors la solution pour pallier à ce problème. Le but du présent travail est d'ailleurs d'appliquer une séquence réactionnelle développée dans notre laboratoire afin de préparer la monomorpine (**8**) et certains analogues.

Il est bien connu que plusieurs alcaloïdes ont une activité biologique au niveau du corps humain. Certaines études démontrent que des alcaloïdes amphibiens comme les indolizidines ont une activité au niveau des canaux ioniques des récepteurs nicotiniques en agissant comme inhibiteur non compétitif [8, 9]. De plus, les interactions hydrophobes des chaînes latérales semblent être spécialement importantes. En effet, les indolizidines ayant de longues chaînes saturées semblent avoir un potentiel d'inhibiteur non compétitif plus important que ceux possédant des chaînes plus courtes ou ayant des insaturations [10]. D'autres études démontrent que les ligands de récepteurs nicotiniques peuvent avoir un potentiel thérapeutique pour de nombreuses maladies, notamment l'Alzheimer et le Parkinson [11]. Dans cette optique, faciliter l'étude de ces molécules en effectuant leur synthèse semble une bonne stratégie pour arriver à une meilleure connaissance de leurs propriétés.

1.2 La famille indolizidine et la monomorpine (**8**)

Les indolizidines sont très présentes dans la nature, autant dans les bactéries, les champignons et les plantes que dans les vertébrés et invertébrés, aquatiques et terrestres [4]. Plusieurs de ces molécules ont un

effet au niveau des nerfs et des muscles des tissus buccaux des prédateurs en agissant comme système de défense de l'animal attaqué [12].

La structure chimique du squelette indolizidine est formée d'un cycle à 6 membres fusionné à un cycle à 5 membres ayant un atome d'azote commun à la jonction de cycle (figure 1.2). Plus précisément, il s'agit de molécules 1-aza-bicyclo[4,3,0]nonanes. Parmi cette famille, nous nous intéressons aux molécules 3,5-disubstituées comme la monomorine (**8**). Les groupements substituant la monomorine (**8**) sont un groupement butyle en position 3 et un méthyle en position 5.

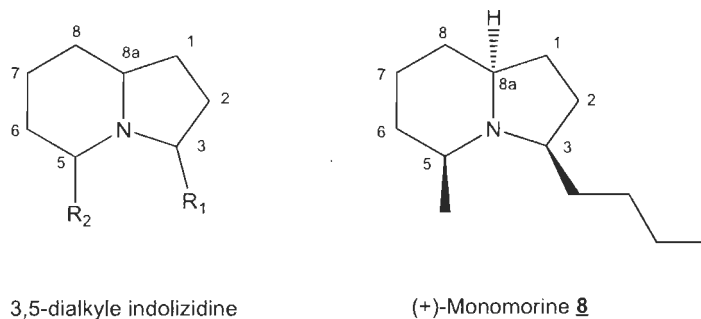


Figure 1.2 Squelette indolizidine et structure de la (+)-monomorphine (**8**).

L'isomère (+)-monomorphine (**8**) est une phéromone que l'on retrouve chez la fourmi Pharaon et qui lui sert de repère spatial dans son environnement [13]. Cet isomère a été découvert en 1993 en même temps que trois autres stéréoisomères que l'on retrouve plutôt dans la peau de grenouille *Melanophryniscus stelzneri* [14]. Ces informations ont mené à plusieurs études afin de déterminer l'organisme d'origine dans lequel les molécules se retrouvent. En effet, malgré leur découverte originale dans la peau des grenouilles, de nombreux alcaloïdes sont présents dans d'autres organismes comme les fourmis [15]. Plusieurs études avancent que la présence de

certaines alcaloïdes dans la peau de grenouille provient de leur capacité à conserver ces molécules après l'ingestion des fourmis. Les observations démontrent d'ailleurs une corrélation entre le régime et l'environnement de certaines grenouilles et la présence ou non d'alcaloïdes dans leur organisme [16]. Si une certaine espèce de grenouille se nourrit d'une certaine espèce de fourmis ayant un alcaloïde précis, il y aura présence de cet alcaloïde chez la grenouille alors que la même espèce de grenouille qui ne mangera pas de la même espèce de fourmis n'aura pas l'alcaloïde en elle.

1.3 Synthèse de la monomorpine (**8**) dans la littérature

On retrouve plusieurs synthèses menant à la monomorpine (**8**) dans la littérature. En analysant certaines d'entre elles, on remarque que les moyens pour parvenir à la structure finale de la monomorpine (**8**) sont très vastes. Par contre, la plupart des synthèses se terminent par une réaction clé commune qui est l'amination réductrice. De cette manière, il est possible d'effectuer des fermentures de cycles menant au squelette indolizidine. C'est donc au niveau de la construction de la molécule précurseur de cette réaction clé que les synthèses diffèrent. Voici quelques exemples de synthèses qui utilisent l'amination réductrice afin de former le squelette indolizidine.

Lesma [17] utilise la métathèse croisée afin de construire la molécule précurseur qui, une fois mise en condition d'amination réductrice, donnera le squelette indolizidine (schéma 1.1). À partir de l'amine protégée **9**, préparée à partir de l'acide L-pyroglutamique commercial, on effectue une allylation pour obtenir l'amine allylique **10**. La stéréochimie impliquée n'est pas clairement expliquée par les auteurs. Voici notre proposition: l'état de transition menant à l'ajout du groupement allyle passe par un état de transition ouvert [18]. Suite

à la formation de l'iminium induite par l'acide de Lewis, le groupement *tert*-butyle du groupement protecteur se retrouve orienté sous le cycle à 5, bloquant donc l'attaque du groupement allyle de ce côté, ce qui mènerait à la formation du produit *trans*. Ainsi, en conditions cinétiques, l'attaque la plus rapide est celle où le groupement allyle s'ajoute en orientation *cis* par rapport à l'ester en position C1 de l'iminium. Cela justifie donc l'utilisation d'un groupement *tert*-butoxycarbonyle (BOC), induisant la stéréosélection menant à la molécule **10**. Le BOC est ensuite remplacé par un groupement protecteur carboxybenzyle (Cbz). Ce dernier pourra plus tard être retiré à l'aide d'une hydrogénation catalytique alors que le BOC aurait résisté à ces mêmes conditions. Une fois que le groupement protecteur Cbz est ajouté à l'azote de la molécule **10**, une réaction de métathèse croisée est effectuée afin d'ajouter un groupement cétone sur la partie allylique. De cette manière, l'amine protégée est obtenue avec une ramification carbonyle α,β -insaturée **11**. Par la suite, il suffit de mettre le précurseur **11** en condition d'amination réductrice où il se produit d'abord une hydrogénation de l'alcène et une déprotection de l'amine. Il y a ensuite formation de l'imine de façon intramoléculaire et réduction de cette dernière pour obtenir l'amine tertiaire et ainsi former le squelette de la monomorpine **12**. Quelques réactions subséquentes sur ce dernier permettent d'arriver à la structure finale, la monomorpine (**8**).

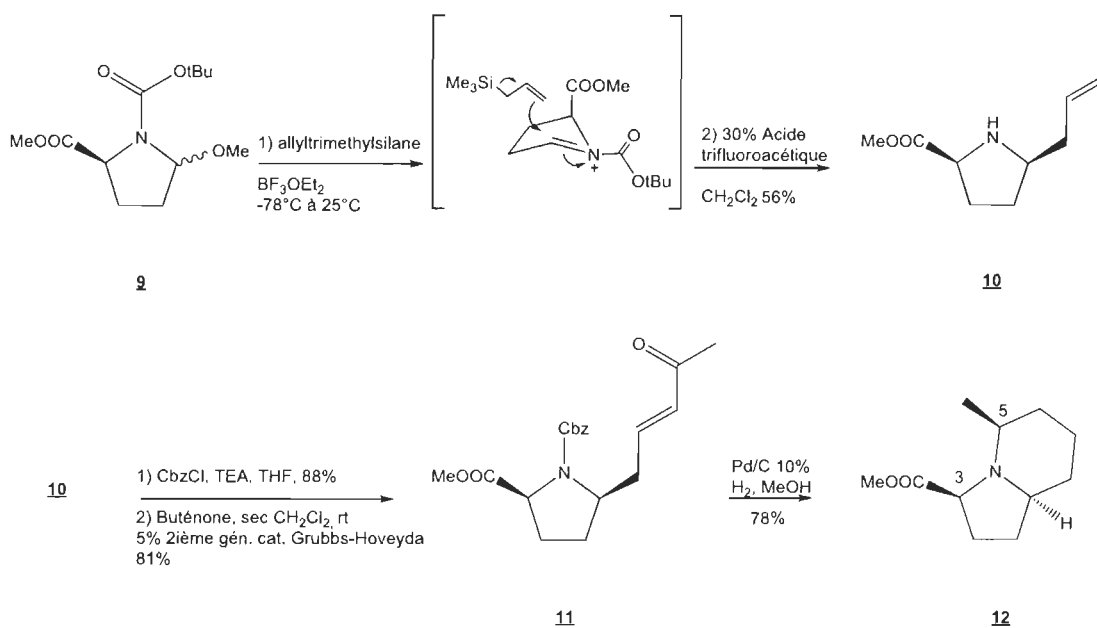


Schéma 1.1 Schéma réactionnel utilisant la métathèse pour la synthèse du précurseur **12** menant à la monomère (**8**) par Lesma [17].

La réaction d'amination réductrice est stéréosélective et permet d'obtenir des produits dans lesquels les groupements en position 3 et 5 ont une orientation *cis*, comme la monomère (**8**). La figure 1.3 explique cette sélectivité. En milieu d'hydrogénation catalytique, il y a d'abord hydrogénation de la liaison $\text{C}=\text{C}$ puis formation de l'iminium. L'hydrogène lié au palladium vient ensuite attaquer du côté le moins encombré, soit du côté opposé au groupement CO_2Me . Cela aura donc pour effet d'ajouter l'hydrogène *trans* par rapport au groupement CO_2Me et donc de basculer le groupement Me dans la même orientation que le groupement CO_2Me .

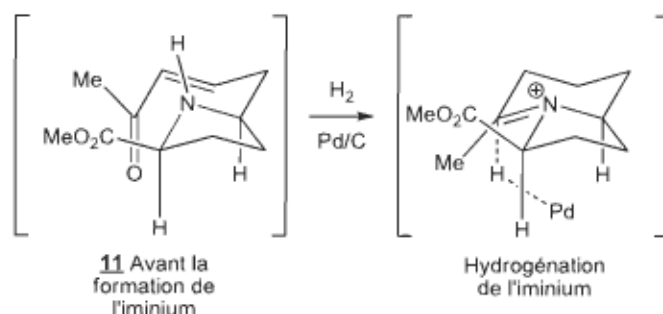


Figure 1.3 Sélectivité de l'amination réductrice menant à la formation de 12.

Helquist [19] utilise aussi l'amination réductrice comme étape clé pour préparer la monomorpine (8) ainsi que son énantiomère. La synthèse débute avec le diyne 13, obtenu dans un mélange racémique à partir du 4-bromobut-1-yne. Une cyclisation est effectuée sur la molécule 13 afin d'obtenir l'imine cyclique 14 qui porte un carbone asymétrique en C1. Par la suite, un allongement est effectué par l'alkylation d'un azaénolate afin d'obtenir le groupement butyle faisant partie de la monomorpine (8). Suite à cette alkylation, la réduction par l'hydruire de diisobutylaluminium (DIBAL-H) se fera sélectivement par rapport à l'orientation du groupement butyne en position C1. Puisque le groupement butyne est orienté devant la molécule, l'hydruire de DIBAL-H s'ajoutera derrière pour des raisons d'encombrement stérique, faisant donc basculer le groupement butyle devant dans la même orientation que le groupement butyne. Les deux groupements se retrouveront donc toujours dans la même orientation, mais dans un mélange d'énantiomères. Quelques réactions subséquentes permettent de protéger l'amine et d'enlever le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) afin d'obtenir l'amine 15. Par la suite, une hydroboration de Knochel est effectuée afin d'ajouter un aldéhyde sur la liaison triple et ainsi obtenir la molécule 16. L'ajout d'un Grignard sur l'aldéhyde suivi d'une oxydation de Dess-Martin permettent la formation de la cétone 17, molécule précurseur de la monomorpine (8). Ensuite, en condition

d'amination réductrice, il y a déprotection et, comme expliqué dans la synthèse de Lesma [17], il y a cyclisation afin de former directement la monomorpine (**8**). L'avantage de cette méthode par rapport à la méthode de Lesma [17] est qu'ici le groupement butyle est mis plus tôt sur la molécule et mène directement à la structure finale de la monomorpine (**8**). D'un autre côté, le désavantage est de réduire les possibilités de synthèse d'analogues à cette position. Notons que le groupe de Helquist obtient la monomorpine (**8**) ainsi que son énantiomère dans un mélange racémique.

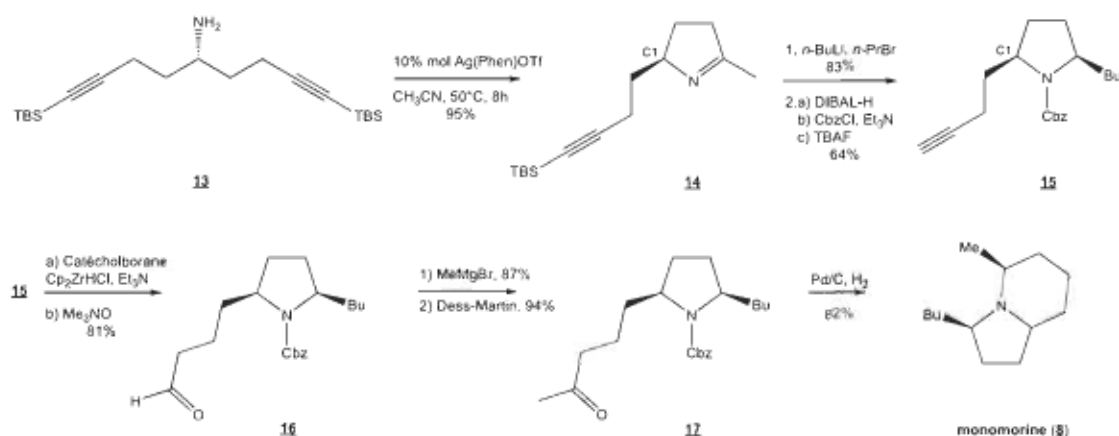


Schéma 1.2 Schéma réactionnel de la synthèse de la monomorpine (**8**) par Helquist [19].

Trudell [7], pour sa part, utilise la stéréochimie d'un produit naturel afin d'effectuer la synthèse de la (-)-monomorpine (**18**), énantiomère de la (+)-monomorpine (**8**). La séquence débute avec la (-)-cocaïne (**6**) naturelle comme produit de départ. Trois étapes de conversion sont nécessaires afin d'obtenir l'éther d'énol **19**. Par la suite, il est possible d'effectuer une ozonolyse afin d'obtenir la molécule **20** qui possède une ramification aldéhyde et une ramification ester dans l'orientation voulue. Trois autres étapes permettent d'obtenir la molécule **21** où l'aldéhyde est transformé en un carbonyle α,β -insaturé et l'ester est devenu une ramification butène. La dernière étape

appliquée est l'amination réductrice qui permet en premier lieu le clivage du Cbz ainsi que la réduction des liaisons doubles. Par la suite, comme expliqué dans la synthèse de Lesma [17], l'amination réductrice est effectuée et permet d'obtenir directement la structure finale de la (-)-monomorpine (**18**). Cette synthèse est un bel exemple de l'approche chiron d'Hanessian[20] où la stéréochimie d'un produit naturel est utilisée afin d'en obtenir un autre.

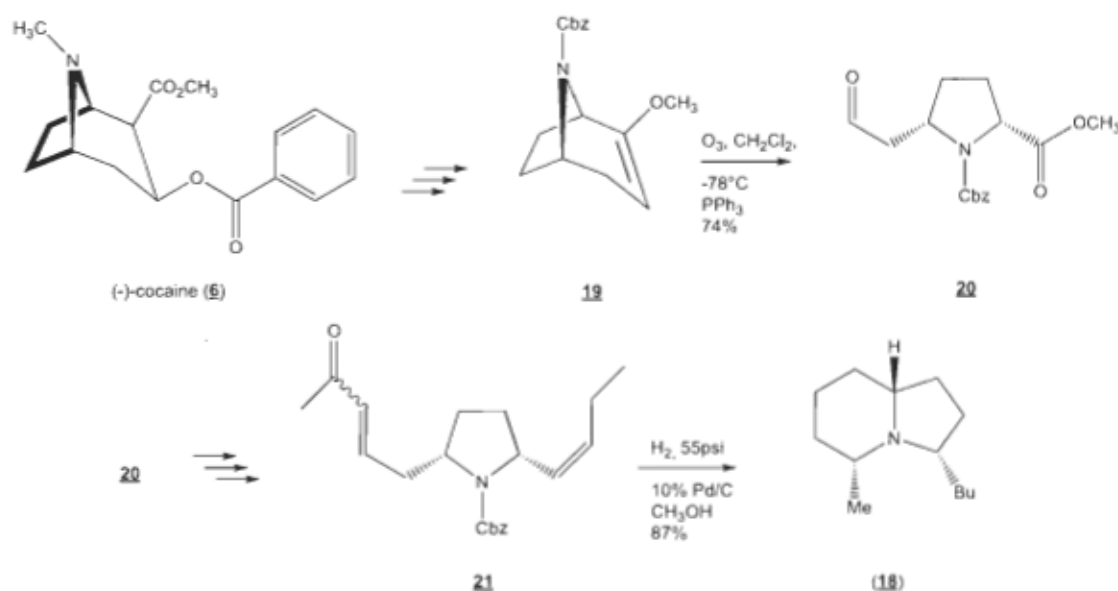


Schéma 1.3 Schéma réactionnel de Trudell [7] utilisant la stéréochimie de la (-)-cocaïne (**6**) naturelle pour arriver à la synthèse de la (-)-monomorpine (**18**).

Le dernier exemple présenté est celui du groupe de recherche de Joan Bosch [21] dans lequel la molécule précurseur est obtenue en effectuant deux déprotections ainsi qu'une hydrogénation catalytique dans la même réaction. En une seule réaction, il y a: i) déprotection du groupement benzyle sur l'amine de la molécule **22**, ii) déprotection du groupement acétal en carbonyle et iii) hydrogénation de la liaison triple. Les conditions réactionnelles menant à **23** nécessitent de l'eau afin d'hydrolyser l'acétal. Par

la suite, les auteurs modifient les conditions d'hydrogénation catalytique afin d'effectuer l'amination réductrice menant à la monomorine (**8**). La raison pour laquelle les conditions sont modifiées est probablement que la présence d'acide chlorhydrique et d'eau hydrolyserait l'iminium formé, ayant pour effet d'empêcher la réaction d'amination réductrice de se réaliser. Les nouvelles conditions en milieu méthanol mènent à la structure finale de la monomorine (**8**).

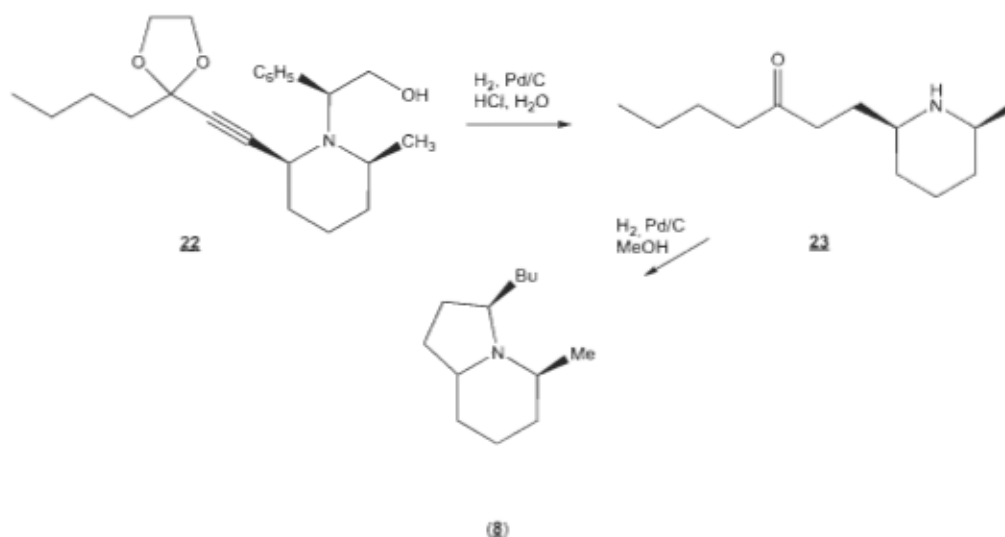
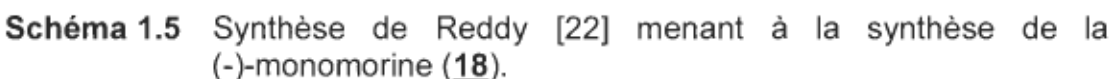


Schéma 1.4 Schéma réactionnel de Bosch [21] utilisant deux déprotections et une hydrogénation dans la même réaction afin de synthétiser la monomorine (**8**).

L'amination réductrice n'est pas la seule réaction permettant la cyclisation afin d'arriver à la synthèse de la monomorine (**8**). C'est ce que le groupe de Reddy [22] a démontré avec une synthèse convergente impliquant une simple substitution nucléophile afin de construire le squelette indolizidine (schéma 1.5). La molécule **24** est obtenue en 4 étapes à partir de l'acide L-aspartique. Par la suite, le synthon **25** est obtenu par réduction de l'ester en aldéhyde. La synthèse de l'autre synthon débute avec l'aldéhyde commercial **26** sur lequel on effectue une α -aminooxylation catalysée par la L-proline [23].

L'état de transition de cette réaction n'est pas décrit dans l'article. Le schéma 1.5 montre l'état de transition de cette réaction que nous proposons pour la formation de la molécule 27. Il y a d'abord formation de l'énamine entre la L-proline et l'aldéhyde 26 suivi de la complexation avec le nitrosobenzène. L'attaque de l'oxygène du nitrosobenzène se fera en fonction de la chiralité de la proline utilisée étant donné l'intermédiaire cyclique à 9 membres formé. Dans ce cas précis, la L-proline influence l'attaque afin d'obtenir l'alcool de conformation *R*. À l'inverse, la D-proline permet d'obtenir l'alcool de conformation *S*. Une fois la molécule 27 obtenue, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) est effectuée suivie d'une hydrogénolyse du lien N—O afin d'obtenir l'ester 28. À partir de 28, la molécule 29 est préparée afin d'effectuer un autre HWE avec le synthon 25 afin d'obtenir la molécule α,β -insaturée 30. Par la suite, on met la molécule 30 en conditions d'amination réductrice afin d'effectuer une première cyclisation menant à la molécule 31. L'une possibilité est que la cyclisation passe par un intermédiaire cyclique à 6 membres dans lequel une des possibilités d'attaque de l'hydrure est favorisée. Étant donné l'encombrement stérique créé par le CH₂OTBS en position *pseudo* équatoriale, l'hydrure vient réduire l'imine en position *pseudo*-axiale, orientant donc le groupement heptan-3-ol en position *pseudo*-équatoriale. Aussi, puisque l'amination réductrice est thermodynamique, l'autre possibilité est que la formation du produit *syn* sera favorisée, ce dernier étant le plus stable. Finalement, pour former le deuxième cycle menant au squelette indolizidine, on effectue une substitution nucléophile intramoléculaire de l'azote sur l'alcool mésylée afin d'obtenir le produit 32 après la déprotection de l'éther silylé. À partir de 32, il y a 4 autres étapes avant de parvenir à la structure de la(-)-monomorpine (18). La longueur et complexité de cette synthèse est le principal désavantage en comparaison avec celle de Trudell [7].



Voici un dernier exemple de synthèse de la monomorine (**8**) que l'on retrouve dans la littérature. Gevorgyan [24] et son groupe de recherche utilisent la chimie du cuivre afin de parvenir à la structure de la (±)-monomorine (**8** et **18**) (schéma 1.6). La première étape de cette synthèse consiste à effectuer une réaction de Sonogashira impliquant la 2-bromo-6-méthylpyridine commerciale (**33**) afin d'obtenir l'alkynylpyridine **34**. Par la suite, une cycloisomérisation impliquant **34** est effectuée afin d'obtenir l'équivalent aromatique du squelette

indolizidine **35**. Il suffit par la suite d'effectuer une hydrogénation catalytique pour parvenir à la structure de la ($\pm$)-monomorpine (**8** et **18**) en un mélange racémique. Cette synthèse est très efficace puisqu'en seulement 4 étapes, la molécule ciblée est synthétisée. Par contre, le désavantage est que l'on obtient la ($\pm$)-monomorpine (**8** et **18**) dans un mélange d'isomères. Cette synthèse ne permet donc pas d'obtenir la monomorpine (**8**) de manière énantiopure.

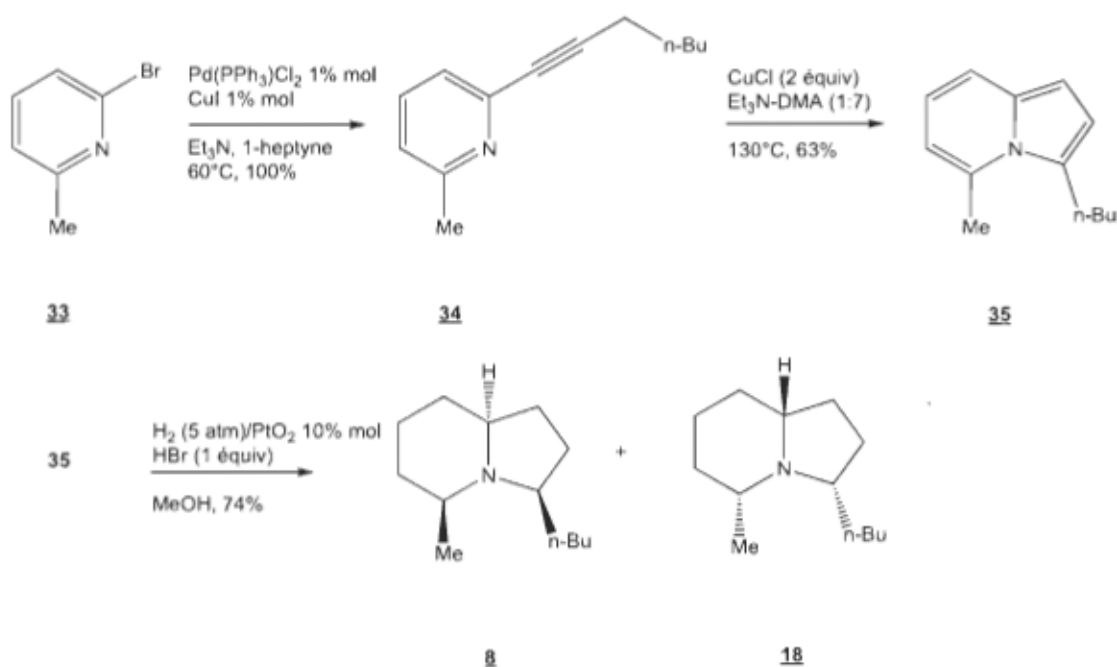


Schéma 1.6 Synthèse de Gevorgyan menant à la synthèse racémique de la ($\pm$)-monomorpine (**8** et **18**).

Ces six synthèses ne sont que quelques exemples parmi de nombreuses synthèses que l'on retrouve dans la littérature. Notre objectif est de proposer une nouvelle voie de synthèse de la monomorpine (**8**) en se basant sur la chimie du cuivre utilisée dans des travaux antérieurs. Pour ce faire, nous avons utilisé une séquence réactionnelle clé de trois étapes utilisant les réactions catalysées au cuivre mises au point dans le laboratoire Daoust. La

première étape consiste à effectuer une vinylation d'amide intramoléculaire par catalyse au cuivre. On poursuit cette séquence avec une deuxième vinylation intermoléculaire avec un alcool allylique pour finalement conclure la séquence avec un réarrangement de Claisen. La séquence de réaction utilisée sera vue en détail dans le chapitre III.

CHAPITRE II

LA CHIMIE DES COUPLAGES CATALYSÉS AU CUIVRE

Comme il a été mentionné dans le chapitre I, nous allons utiliser les réactions de couplages catalysés au cuivre afin de synthétiser la monomorine (**8**). En chimie organométallique, les réactions de couplages désignent un grand nombre de réactions dans lesquelles deux fragments moléculaires sont couplés en utilisant un catalyseur ayant un ou plusieurs atomes métalliques. Ces réactions sont divisées en deux catégories: les homocouplages et les couplages croisés. Les homocouplages sont des réactions de couplages où les deux fragments réagissant sont identiques. Dans le cas des couplages croisés, les fragments qui sont impliqués dans la réaction sont différents.

En 1905 apparurent les travaux de Fritz Ullmann [25] dans lesquels on y retrouve les premiers exemples d'homocouplage (schéma 2.1). Dans ces travaux, Ullmann fait réagir avec le cuivre deux molécules d'halogénure d'aryle afin de former un biaryle [25]. Les rendements de ces réactions varient entre 15 % et 88 %. La réaction avec l'iodobenzène **36** afin d'obtenir le biphenyle **37** donne un rendement de 82 %. Notons toutefois que les conditions de réaction demandent parfois de chauffer à de très hautes températures allant jusqu'à 230 °C [26].

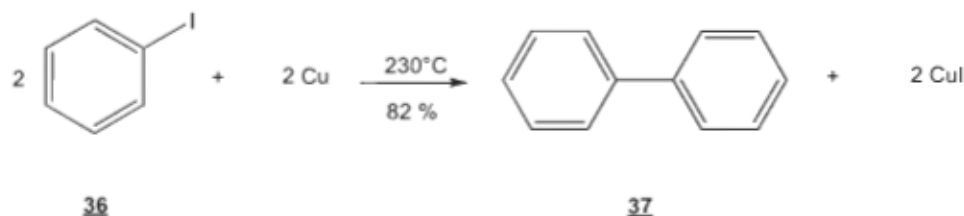


Schéma 2.1 Homocouplage de Ullmann [25, 26].

En 1906, Goldberg [27] démontra qu'il était aussi possible de faire des couplages croisés afin d'effectuer des aminations et des amidations de manière catalytique avec le cuivre (schéma 2.2). Dans ces essais, Goldberg permet, à partir d'une amine aromatique **38** et d'un bromure aromatique **39** en conditions de cuivre catalytique, la formation d'un lien C—N conduisant à la molécule **40** avec un rendement de 99 %. Il démontre aussi le potentiel de la réaction en effectuant une *N*-arylation afin d'obtenir la molécule **42** à partir d'un amide aromatique **41** ainsi que d'un bromure aromatique **39** avec des rendements de 56 %. Les conditions réactionnelles utilisées sont aussi drastiques que celle d'Ullmann, c'est-à-dire un chauffage allant jusqu'à 210°C.

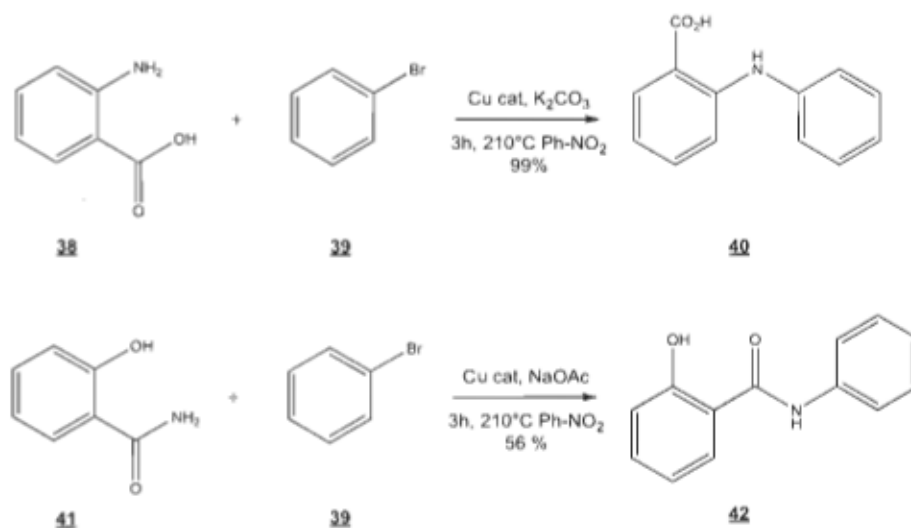


Schéma 2.2 Couplage croisé de Goldberg [27].

Les réactions de couplages ont beaucoup évolué depuis que Ullmann et Goldberg ont fait leurs essais. Plusieurs améliorations permettent maintenant d'effectuer les réactions de couplages dans des conditions plus douces. Voici le mécanisme réactionnel proposé pour les réactions de couplage catalysées au cuivre [28] (schéma 2.3).

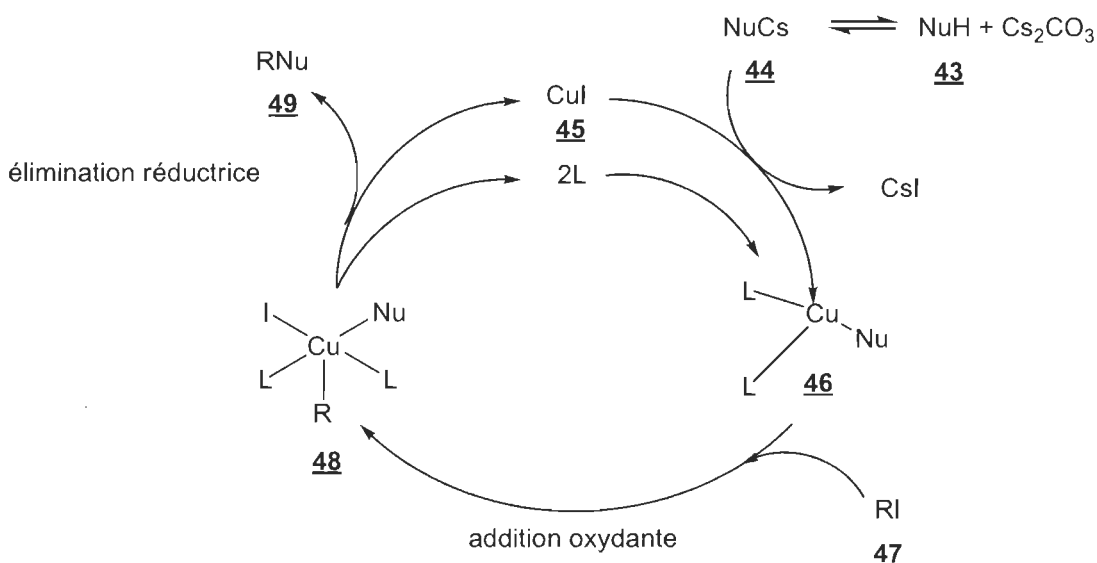


Schéma 2.3 Mécanisme réactionnel proposé des couplages catalysés au cuivre.

La première étape de ce mécanisme est l'arrachement de l'hydrogène acide sur l'hétéroatome nucléophile **43** par une base, ici le carbonate de césium (Cs_2CO_3), afin de former la base conjuguée **44**. Plusieurs bases peuvent être utilisées. Le Cs_2CO_3 est l'une des bases les plus courantes étant donné sa grande solubilité dans les solvants organiques. Par la suite, il se produit un échange entre l'intermédiaire nucléophile-césium **44** et le catalyseur iodure de cuivre(I) **45**. De cette manière, le césium est remplacé par le cuivre afin de former le complexe nucléophile-cuivre **46** suite à l'ajout de deux ligands. L'importance de ces ligands, essentiels pour des conditions de réactions

douces et une meilleure solubilité, sera discutée plus loin. Par la suite, ce dernier effectue une addition oxydante avec un iodure insaturé **47** afin de former le complexe cuivre (III) **48**. Une fois fait, ce complexe subit une élimination réductrice où à la fois le catalyseur cuivre-iodure **45** est reformé et le nucléophile est lié avec le groupement R pour former la molécule **49** qui est le produit de couplage.

Comme mentionné plus tôt, plusieurs améliorations ont été apportées afin de développer des conditions plus douces requérant des quantités catalytiques de cuivre [29, 30]. Parmi celles-ci, l'une des plus importantes est l'utilisation de ligands permettant une plus grande solubilité des catalyseurs dans les solvants organiques utilisés dans ces réactions [31]. En 2001, Buchwald [32] a démontré que l'utilisation de ligands diamminés permettait d'effectuer la réaction de Goldberg [27] dans des conditions beaucoup plus douces (généralement $< 110^{\circ}\text{C}$). De cette manière, il est maintenant possible d'effectuer le même type de transformation sur des molécules thermosensibles à des températures près de 200°C (schéma 2.4). Buchwald a d'ailleurs effectué une étude des solvants à utiliser dans les réactions de couplages. Les solvants comme le toluène ou le dioxane offrent les meilleurs rendements, probablement dû à une plus grande solubilité du cuivre(I) dans la réaction. Le solvant DMF donne de meilleurs rendements dans la situation où l'amide utilisé est très polaire, puisqu'il permet de mieux le solubiliser. Selon lui, les sources de cuivre utilisables sont nombreuses, mais l'iodure de cuivre est celui qui offre les plus grands rendements de réaction en plus d'être stable à l'air libre et moins dispendieux que le palladium, autre métal employé dans la formation de liens C—N de manière catalytique.

Le choix de la base demeure très important dépendamment des familles de composés en réaction [33]. Dans le cas des iodures aromatiques, le

phosphate de potassium (K_3PO_4) semble être le meilleur alors que le carbonate de potassium (K_2CO_3) donne des temps de réaction plus longs. Dans le cas des bromures aromatiques, c'est plutôt l'inverse. Le K_3PO_4 ne permet pas de réaction alors que les rendements sont bons avec le K_2CO_3 . La disparité de ces résultats s'explique par l'importance du ratio d'amide déprotonné dans la réaction par rapport au nombre de nouveaux liens C—N formés. En effet, si le taux d'amide déprotonné est trop élevé, Buchwald mentionne une formation et accumulation de complexes cuprates inactifs. Il semble que ces complexes soient le résultat de l'accumulation de nucléophiles sur le cuivre empêchant ce dernier de former le complexe cuivre (III) **46**. On confirme d'ailleurs ce phénomène dans le cas où l'on utilise une base forte comme le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs). La réaction ne fonctionne que lorsqu'on ajoute la base progressivement dans la réaction. L'utilisation dans ces couplages de solvants peu polaires (e.g. toluène, dioxane) assure une faible solubilité des bases comme K_2CO_3 ou K_3PO_4 et engendreront une faible formation d'amide déprotonné et permet donc à la réaction de progresser.

Les ligands ont aussi fait objet de nombreuses études afin de déterminer la structure optimale permettant le meilleur rendement de réaction. Buchwald a étudié une grande variété de ligands diamminés pour en venir à la conclusion que ceux possédant une forme éthylènediamine ou cyclohexanediamine comme le ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (**51**) offraient la meilleure réactivité [34, 35]. Par exemple, le ligand **51** a été utilisé pour le couplage de l'iodure aromatique **50** avec un amide afin de former le composé **52** (schéma 2.4). Dans certaines réactions, les ligands *N,N'*-diméthylsubstitués seront favorables étant donné qu'ils diminuent les problèmes associés à la *N*-arylation du ligand.

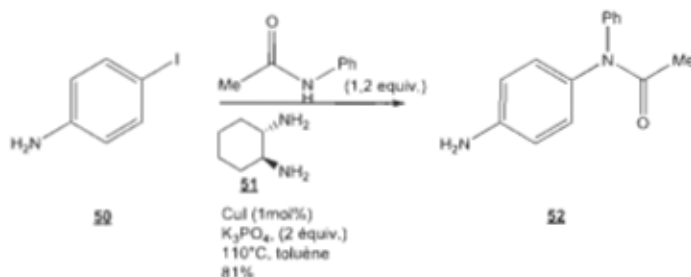


Schéma 2.4 Amidations d'halogénure aromatique catalysées au cuivre de Buchwald [32].

En 2003, Buchwald [36] démontra que ses théories sur les couplages au cuivre s'appliquaient aussi sur les vinylations d'amides cycliques et non-cycliques dans des conditions semblables (schéma 2.5). Dans cette étude, Buchwald démontre que dans le cas d'amidation d'iodures vinyliques 54, les conditions réactionnelles nécessaires sont encore plus douces. En effet, il est possible d'effectuer cette réaction dans le tétrahydrofuranne (THF) à 70 °C en présence d'iodure de cuivre (CuI) et de *N,N'*-diméthyléthylène-1,2-diamine (55) comme ligand (aussi nommé DMEDA). Sous ces conditions réactionnelles, l'amide 53 est couplée à l'iodure vinylique 54 afin de former l'amide 56. De plus, la base la plus efficace dans ce cas est le Cs₂CO₃, et non le K₂CO₃ (qui donnait les meilleurs résultats avec les iodures aromatiques), possiblement pour des raisons de solubilité dans le THF. Les rendements obtenus varient entre 33 % et 98 %, les plus faibles étant obtenus avec les amides cycliques ou lactames.

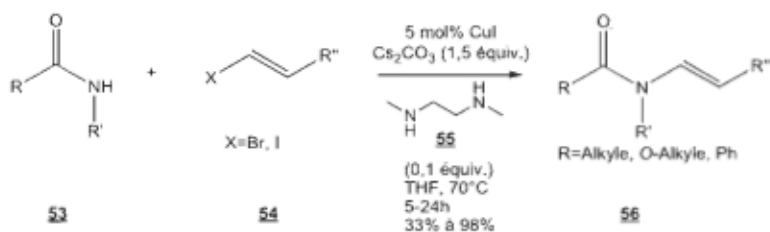


Schéma 2.5 Méthode de Buchwald [36] de vinylation d'amide catalysée par le cuivre.

Hu [37] démontra en 2005, que les vinylations d'amides pouvaient s'effectuer de façon intramoléculaire dans les conditions mises au point par Buchwald (schéma 2.6). Il est alors possible de former le composé **58** à partir de la molécule **57**. Les rendements obtenus par ce groupe de recherche varient entre 14 % et 95 %. Les rendements les plus faibles sont observés lorsque $n=3$, ce qui n'est pas surprenant étant donné que cette longueur de chaîne implique la formation de cycles à 7 membres moins stables que les cycles à 5 ou 6 membres formés lorsque $n=1$ et $n=2$. Parmi les ligands utilisés, le DMEDA (**55**) est celui qui a permis de fournir les plus hauts rendements.

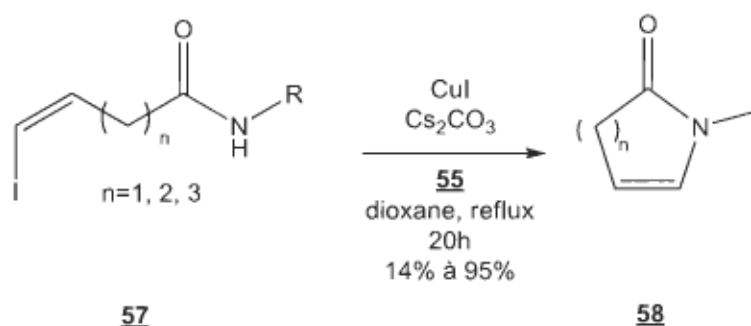


Schéma 2.6 Vinylation d'amide intramoléculaire de Hu [37].

Toutes ces optimisations ont permis de pousser un plus loin le potentiel des réactions de couplages catalysés au cuivre. C'est d'ailleurs sur ces travaux que nous avons bâti une nouvelle séquence réactionnelle clé nous permettant d'arriver à la structure de la monomorpine (**8**).

CHAPITRE III

TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR LES RÉACTIONS DE COUPLAGES AU CUIVRE

À partir des travaux sur les couplages au cuivre que l'on retrouve dans la littérature, Gabriel Sanapo, membre groupe de Daoust [38], a poussé un peu plus loin l'application de ces réactions. En lien avec les travaux de Buchwald [36] fait en 2003, notre groupe a pu démontrer qu'il était possible d'effectuer des vinylations d'amides et de carbamates avec des dihalogénures insaturés (schéma 3.1). À partir d'un amide 59 (R=alkyle) ou d'un carbamate 59 (R=O-alkyle) et du diiodure d'éthylène 60, dans des conditions de réaction semblables à celles utilisées par Buchwald [36], soit cuivre et ligand en quantité catalytique en présence d'une base faible, Gabriel Sanapo a été en mesure de synthétiser le produit de couplage 61 ainsi que plusieurs autres analogues.

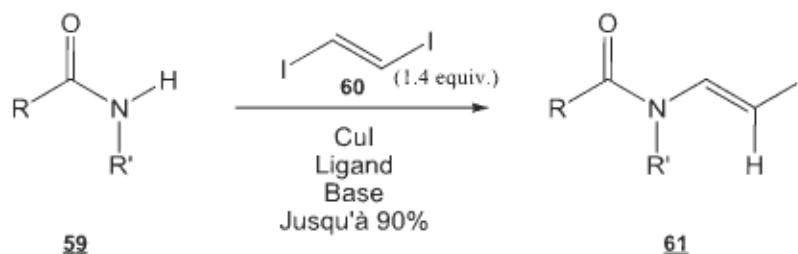


Schéma 3.1 Vinylation d'amide ou carbamate avec le diiodure vinylique effectué dans le groupe de recherche de Daoust [38].

Ces résultats ont mené à de nouvelles possibilités de synthèse de molécules. Sanapo [39] a démontré le potentiel de ce couplage en étudiant la possibilité d'effectuer la vinylation avec un diiodure vinylique sur des amides cycliques **62** ($\text{Y}=\text{CH}_2$) et des carbamates cycliques **62** ($\text{Y}=\text{O}$) afin de donner la molécule **63** (schéma 3.2). Les conditions optimales pour ces réactions sont encore une fois semblables à celles utilisées par Buchwald [36], soit THF comme solvant, DMEDA comme ligand et Cs_2CO_3 comme base pendant 24 heures à une température de 55°C .

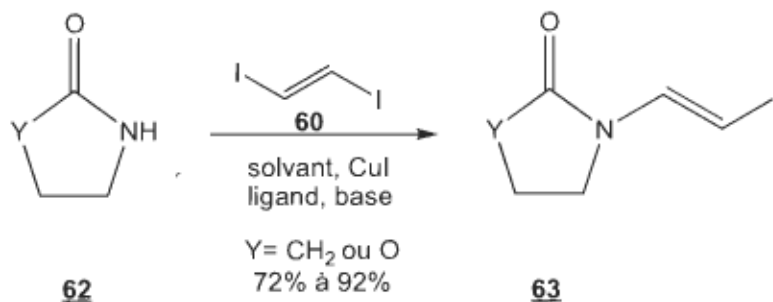


Schéma 3.2 Vinylation à partir d'un diiodure vinylique d'amide ou de carbamate cyclique par Sanapo [39].

Avec la présence d'un iodure vinylique suite à un premier couplage, notre groupe de recherche a démontré qu'il était possible d'effectuer un deuxième

couplage sur la molécule **63**. C'est donc en 2010 que Neel Rahem [40] a repris les travaux effectués par Gabriel Sanapo [39] afin de mettre au point une séquence réactionnelle clé en trois étapes (schéma 3.3). Les deux premières étapes sont deux couplages au cuivre et la troisième étape est un réarrangement sigmatropique. Le premier couplage nécessite d'abord la préparation de la molécule diiodée **60** à partir de l'acétylène (**64**). Par la suite, on peut effectuer la première étape de cette séquence qui est un couplage au cuivre entre le diiodure vinylique **60** et un amide **65** ($R'=alkyle$) ou un carbamate **65** ($R'=O-alkyle$). Cette vinylation d'amide ou de carbamate nous permet donc d'obtenir le produit **66**. La deuxième étape de couplage au cuivre implique l'atome d'iode du composé **66** ainsi que l'alcool allylique **67** afin de former des éthers d'énols **68**. Finalement, la troisième étape de cette séquence est un réarrangement de Claisen afin de former des précurseurs d'acides aminés **69**.

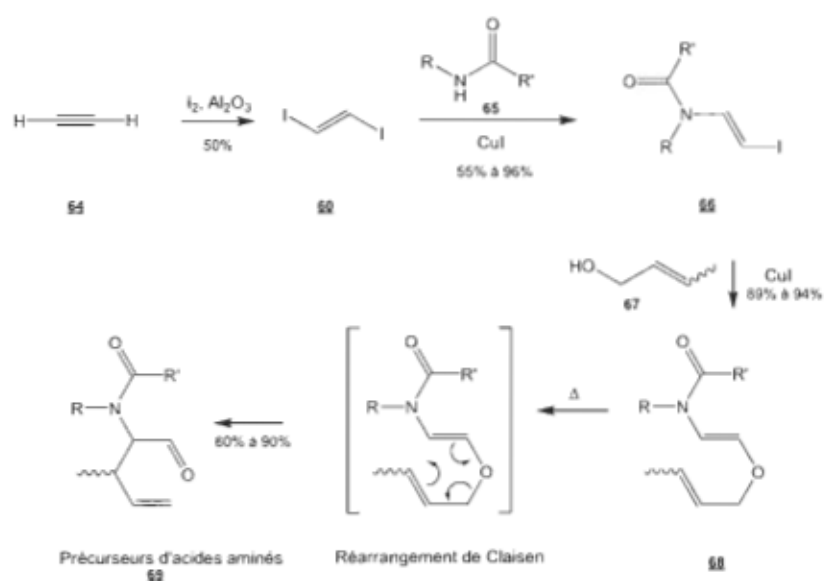


Schéma 3.3 Séquence réactionnelle mise au point dans le laboratoire Daoust par Neel Rahem [40] afin de préparer des précurseurs d'acides aminés via la chimie du cuivre et du réarrangement de Claisen.

Les résultats obtenus à partir des travaux de Gabriel Sanapo et de Neel Rahem ont mené à de nouveaux projets de synthèses démontrant la polyvalence des réactions de couplages au cuivre. En utilisant cette séquence de trois réactions clés, il sera possible d'arriver à synthétiser d'autres types de molécules comme la monomorpine (8) faisant partie de la grande famille des alcaloïdes. Vous verrez donc dans le prochain chapitre la voie de synthèse employée afin de permettre la synthèse de la monomorpine (8) au moyen des réactions de couplages catalysés au cuivre.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE DE LA MONOMORINE (8)

Avec l'expertise sur les couplages au cuivre que notre groupe de recherche a acquise avec les années, nous avons élaboré de nouveaux schémas réactionnels permettant la synthèse de produits naturels. C'est d'ailleurs ce que nous avons effectué avec la monomorine (8) en appliquant la séquence de trois réactions clés vues au chapitre III. L'objectif de notre projet est de parvenir à la synthèse énantio pure de la monomorine (8). Cela implique donc l'utilisation de composés optiquement actifs en plus d'appliquer des réactions nous permettant d'avoir une sélectivité. Le schéma 4.1 montre la rétrosynthèse de la monomorine (8) que nous proposons.

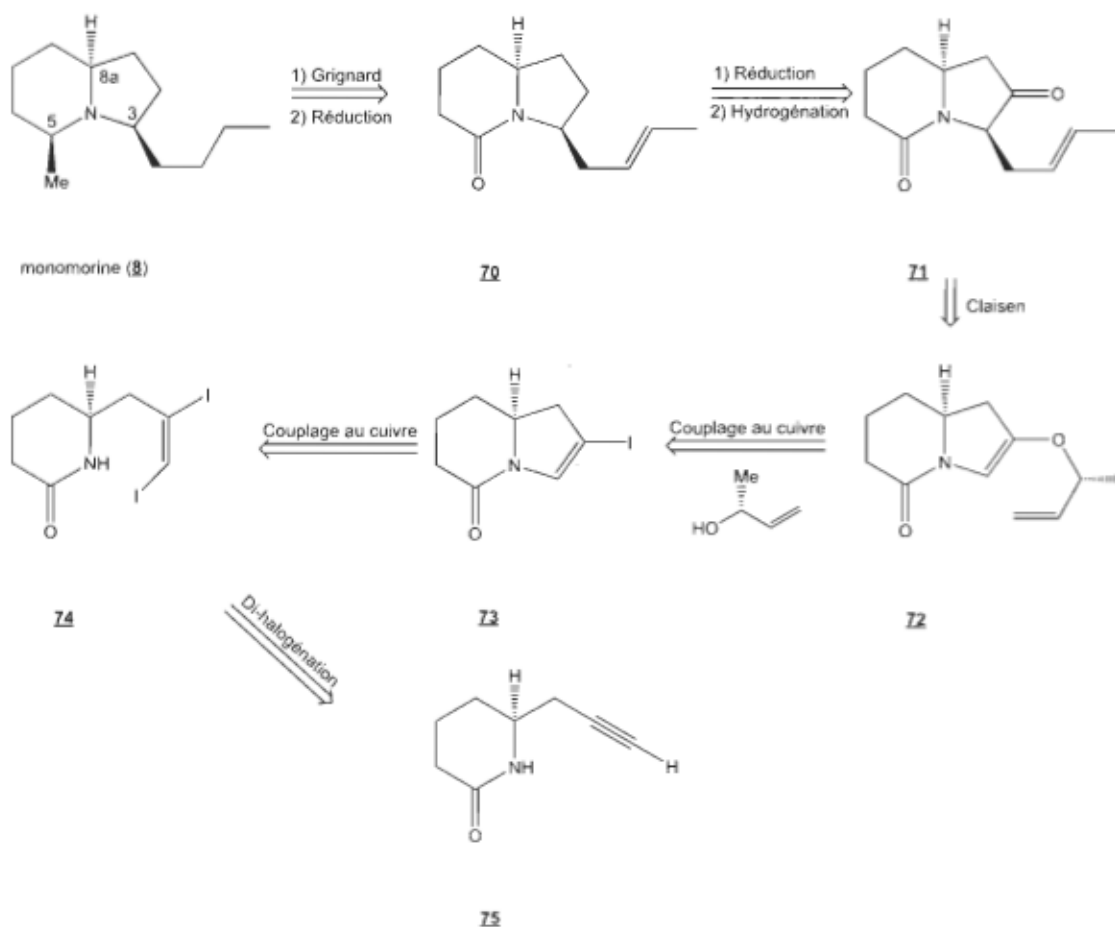


Schéma 4.1 Rétrosynthèse menant à la monomorphine (**8**).

Tout d'abord, pour obtenir la monomorphine (**8**), il est proposé d'effectuer l'addition d'un réactif de Grignard sur l'intermédiaire **70** afin d'installer le groupement méthyle en C5 de la monomorphine (**8**) suivi d'une réduction de l'iminium formé afin d'orienter le méthyle sur la face β . L'hydrure va attaquer de manière à être derrière la molécule, du côté opposé au groupement butyle, faisant donc basculer le méthyle devant dans la même orientation que le groupement butyle. Une simple décarbonylation pourra ensuite permettre d'obtenir la molécule **70** à partir de la molécule **71**. Par la suite, la sélection du réarrangement de Claisen menant à la molécule **71** est induite par

l'orientation du méthyle sur la molécule **72**. Cette sélection sera expliquée un peu plus loin dans ce chapitre. Étant donné l'importance du méthyle en position C5 sur la molécule **72**, le couplage intermoléculaire entre l'iodure vinylique **73** et l'alcool allylique est critique. En effet, le couplage doit se faire avec l'alcool chiral (*R*)-but-3-én-2-ol. Ensuite, le couplage au cuivre permettant la formation du lien C—N menant à **73** à partir de la molécule **74** s'effectue de manière intramoléculaire. La formation de la lactame **74** s'effectue par dihalogénéation à partir de la lactame **75** avec l'addition de deux iodes sur une liaison triple. La présence et la conservation d'un centre chiral sur la lactame **75** sont essentielles à la synthèse énantiosélective. Comme la lactame n'est pas disponible commercialement, nous devons aussi la synthétiser de manière énantioenrichie. Nous proposons donc de synthétiser la lactame chirale à partir de l'acide L-pyrohomo-glutamique (**76**) (figure 4.1) en quelques étapes: i) protection du lien N-H, ii) réduction de l'acide carboxylique en alcool, iii) mésylation de l'alcool afin d'en faire un bon groupement partant, iv) addition d'un groupement éthyne par substitution et finalement v) déprotection de l'azote afin de reformer le lien N—H. Toutefois, cette proposition n'a pas été expérimentée, tout le temps ayant été consacré à la synthèse racémique.

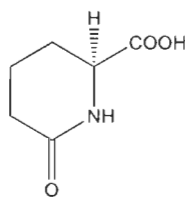
**76**

Figure 4.1 Produit de départ suggéré pour la synthèse de la lactame chirale.

Le réarrangement de Claisen est une réaction clé de notre synthèse afin d'arriver à la structure de la monomérine (**8**) étant donné la stéréosélectivité qui sera obtenue (figure 4.2). Le réarrangement de Claisen passe par un état de transition sous forme chaise ou Zimmerman-Traxler, ce qui nous permet d'induire une stéréosélectivité lors de la transformation. Le produit résultant du réarrangement de la molécule **72** via un état de transition équatoriale nous permettra d'obtenir la molécule **71** avec un groupement butyle dans la bonne orientation. En ayant un alcool chiral avec un méthyle à cette position et dans cette orientation, l'attaque axiale de **72** sera défavorisée étant donné une interaction 1,3-diaxiale entre le méthyle et le CH₂ en position 1 du cycle. L'attaque équatoriale de **72**, où cette interaction 1,3-diaxiale est absente, sera donc favorisée afin de former le produit **71**, produit ayant la même stéréochimie que la monomérine (**8**) en position 3 et 8a, nous permettant de poursuivre la synthèse de la monomérine (**8**).

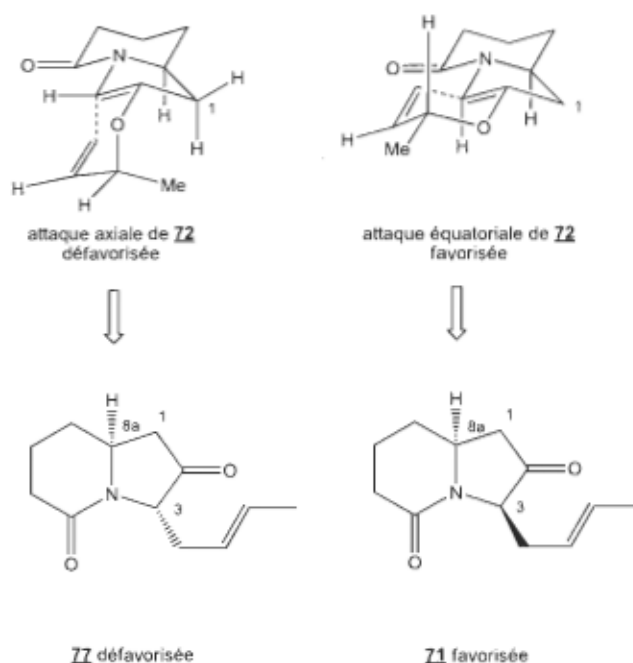


Figure 4.2 États de transition possibles lors du réarrangement de Claisen.

Le schéma rétrosynthétique menant à la monomorpine (**8**) (schéma 4.1) illustre l'application des trois étapes clés de la séquence réactionnelle mise au point dans notre laboratoire. Par contre, il est important en synthèse de s'assurer de la faisabilité de nos réactions par une synthèse modèle avant d'entamer la synthèse avec les produits chiraux. Nous avons donc élaboré un schéma réactionnel d'une molécule modèle ne contrôlant pas la stéréochimie de la monomorpine (**8**) afin de tester les réactions. L'importance de la synthèse modèle est justifiée par les coûts des produits chiraux nécessaires à la synthèse énantio pure. De cette manière, nous pouvons tester les réactions dans un premier temps à moindre coût. Une fois complété, il sera possible, avec les produits de départ énantio purs, d'appliquer la séquence clé de deux couplages au cuivre suivi d'un réarrangement de Claisen sélectif afin d'obtenir un produit énantio pure.

Notre synthèse du modèle de la monomorpine **81** est présentée au schéma 4.2. Pour simplifier, un seul des énantiomères est représenté.

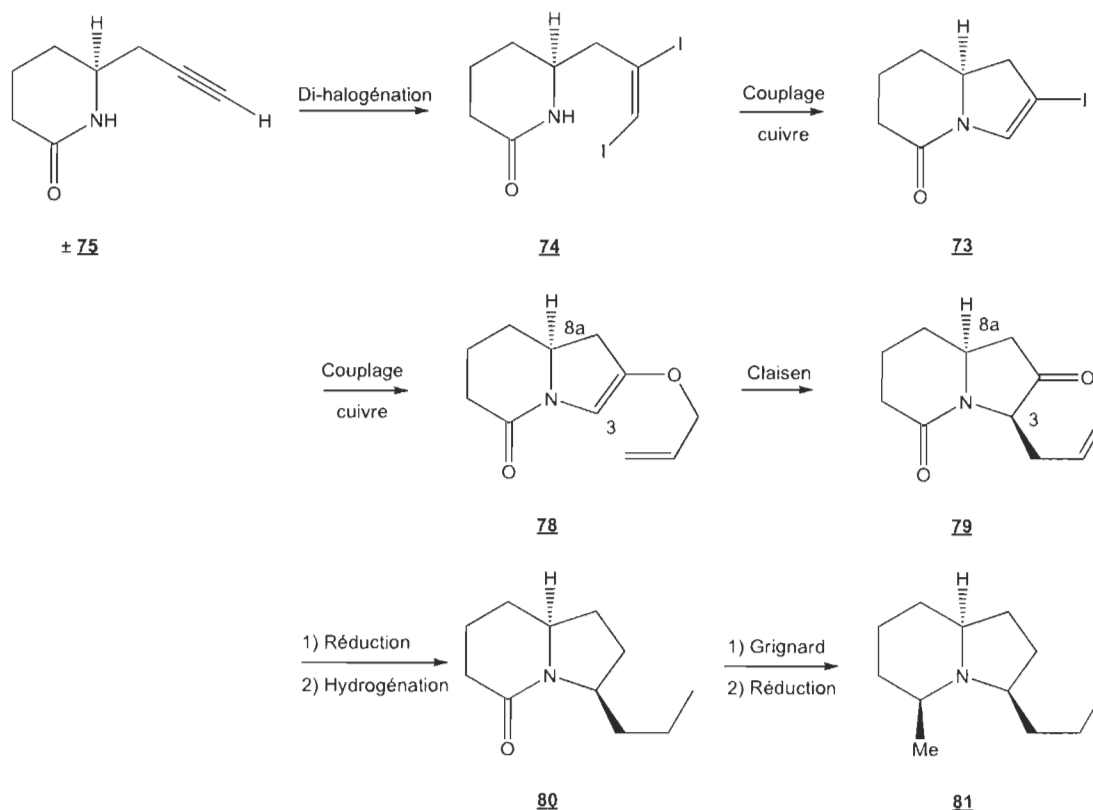


Schéma 4.2 Synthèse menant à la molécule modèle **81** (Un seul énantiomère représenté).

La synthèse débute avec la préparation de la lactame **75** dans un mélange racémique. Nous effectuons par la suite une diiodation de cette lactame afin d'obtenir la molécule **74** possédant deux iodures vinyliques. Le premier couplage au cuivre de manière intramoléculaire est ensuite fait, permettant la formation du cycle à cinq membres du squelette indolizidinique **73**. Une deuxième réaction de couplage au cuivre est ensuite effectuée, cette fois-ci de manière intermoléculaire, sur la molécule **73** avec un alcool allylique achiral menant ainsi à l'allyl-vinyl éther **78**. Comme il s'agit d'une synthèse modèle simple, nous utiliserons un alcool achiral, soit l'alcool allylique, permettant l'obtention de **78**. Le réarrangement de Claisen qui suit la

formation de la molécule **78** nous permettra de contrôler la stéréochimie relative par rapport à l'hydrogène sur le carbone 8a. Puisque nous utilisons un alcool achiral n'ayant pas de méthyle, la sélectivité du réarrangement de Claisen pourrait en être affectée. Néanmoins, nous pensons qu'il y aura malgré tout une certaine sélectivité permettant d'obtenir le groupement propyle sur le carbone 3 *anti* par rapport à l'hydrogène sur le carbone 8a. De cette manière, nous obtiendrons la molécule **79**. La stéréosélectivité du réarrangement de Claisen du composé **78** est expliqué en détail un peu plus loin. Nous poursuivrons la synthèse avec une décarbonylation ainsi qu'une réduction afin d'enlever le carbonyle et la liaison double terminale menant à l'amide **80**. Finalement, afin d'obtenir la molécule modèle **81**, on effectuera d'abord l'addition d'un Grignard suivi d'une réduction afin d'installer le groupement méthyle *syn* par rapport au groupement propyle comme il a été discuté dans la rétrosynthèse stéréosélective. Dans le cas du schéma de synthèse modèle, la lactame **75** est utilisée sous forme de mélange racémique. Cependant, il n'en reste pas moins que nous avons dû synthétiser cette molécule. Plusieurs voies de synthèses ont été étudiées. Les produits de départ utilisés pour chacune des voies de synthèses effectuées sont, le β -céto ester éthylé **82**, le β -céto ester méthylé **83** et l'imide **84**.

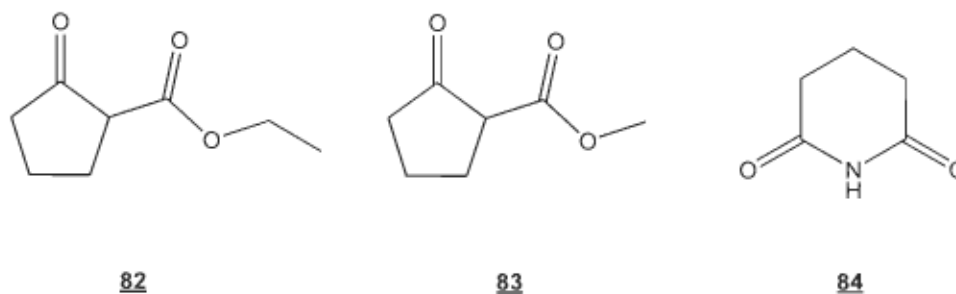


Figure 4.3 Produits de départ utilisés pour la synthèse de la lactame dans la synthèse modèle.

En ce qui concerne le réarrangement de Claisen de la synthèse modèle, l'absence du méthyle sur la molécule **78** aura pour effet de diminuer l'interaction 1,3-diaxiale avec le carbone en position 1, conduisant à une baisse de la stéréosélectivité. Nous pensons malgré tout obtenir une certaine sélectivité, conduisant majoritairement à la molécule **79**. Cette sélection sera nécessairement moins bonne, démontrant l'importance du méthyle sur l'alcool chiral lors de la synthèse énantio pure.

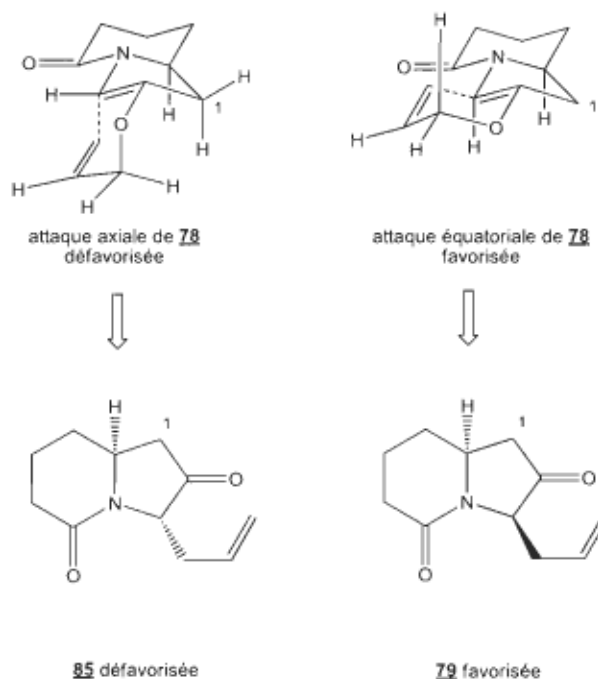


Figure 4.4 États de transition possibles lors du réarrangement de Claisen dans la synthèse modèle.

Le prochain chapitre traitera donc des résultats obtenus lors de cette synthèse. Seulement une partie de la synthèse modèle a pu être effectuée puisque nous avons approfondi l'étude des problématiques rencontrés. Tous ces problèmes seront expliqués en détail dans le chapitre V.

CHAPITRE V

RÉSULTATS

5.1 Synthèse de la lactame modèle

Tel qu'il a été mentionné au chapitre IV, nous avons étudié la synthèse de la molécule modèle avant d'entamer la synthèse énantio pure de la (+)-monomorine (**8**). Pour ce faire nous avons aussi mentionné que la première étape de la synthèse consiste à fabriquer la lactame de départ **75** afin d'appliquer la séquence clé de 3 réactions. Ainsi, trois voies de synthèses ont été étudiées. La première voie de synthèse s'effectue à partir de la molécule 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**). La deuxième voie de synthèse emploie un produit de départ semblable, la 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**). Finalement, la troisième voie de synthèse nécessite l'utilisation du glutarimide (**84**) comme produit de départ. Nous avons donc démarré la synthèse modèle avec l'ester éthylé **82** comme produit de départ.

5.1.1 Synthèse de la lactame **75** à partir de la 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**)

Le schéma rétrosynthétique menant à la synthèse de la lactame **75** à partir du 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**) est présenté au schéma 5.1. Afin d'y

parvenir, il est proposé d'effectuer un réarrangement de Beckmann sur la molécule **86** afin d'insérer un azote entre le carbonyle et le carbone tertiaire du cycle. Étant donné les deux possibilités d'ajout de l'azote lors du réarrangement, la régiosélectivité du produit voulue sera discutée plus loin. Une simple décarboalkoxylation pourrait par la suite nous permettre d'obtenir la cétone **86** à partir de la molécule **87**. Finalement l'obtention de la molécule **87** s'effectuera via l'ajout nucléophile du groupement propargyle sur le produit de départ commercial 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**).

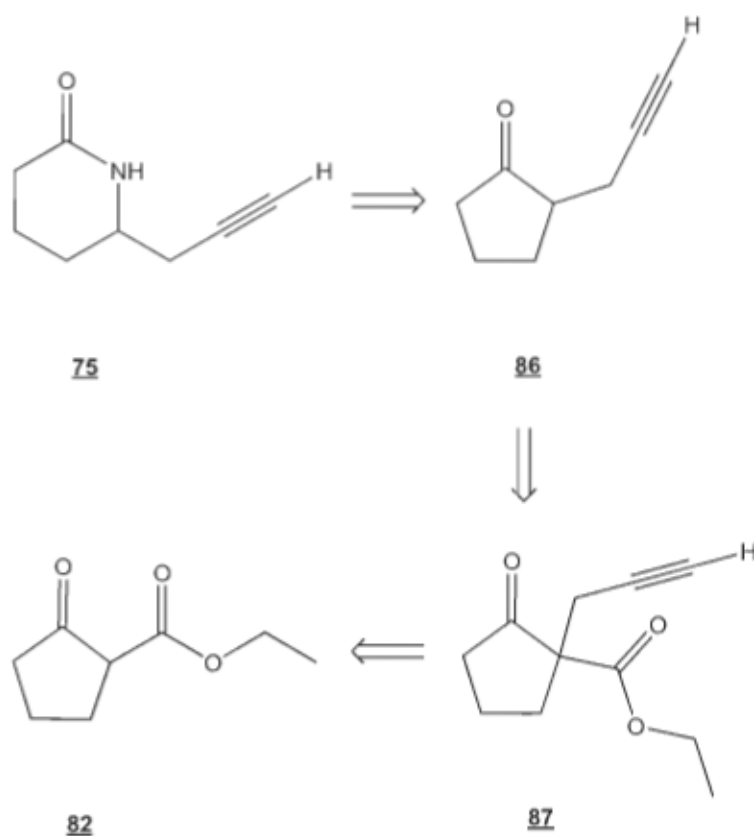


Schéma 5.1 Rétrosynthèse de la lactame modèle à partir du 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**).

5.1.1.1 Réaction d'ajout du propargyle sur la molécule **82**

La première étape de synthèse afin d'arriver à la lactame **75** est d'abord d'effectuer une propargylation sur le β -céto ester **82**. Pour ce faire, nous avons repris les travaux du groupe de recherche de Fraga [41] qui effectue la même réaction sur des molécules très semblables. Nous avons donc mis en réaction le produit de départ **82** avec le bromure de propargyle (**88**) et du carbonate de potassium (K_2CO_3) dans l'acétone. L'hydrogène le plus acide est celui en position 2 entre les deux carbonyles. Il y a donc formation d'un énolate permettant par la suite un déplacement du bromure par attaque de type S_N2 sur le carbone propargylique de **88**. De cette manière, par substitution, nous avons ajouté le groupement propargyle sur le cycle à la position voulue dans un excellent rendement (schéma 5.2).

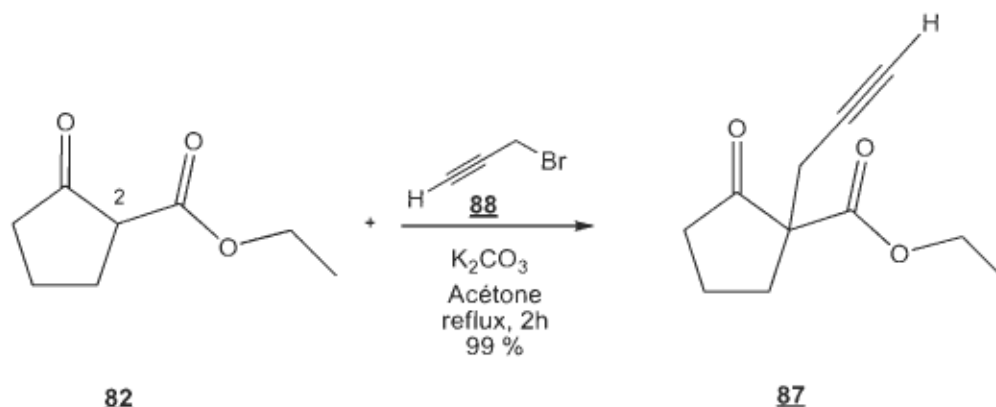


Schéma 5.2 Réaction d'addition du groupement propargyle sur le 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**).

La formation de **87** s'effectue très bien. Chaque essai a permis de former le produit **87** voulu. Par contre, la réaction nécessite l'utilisation d'une solution de bromure de propargyle en solution dans le toluène causant des problèmes lors de l'isolation de **87**. Les difficultés encourues concernent les moyens

utilisés afin d'obtenir le produit **87** pur. Voici le tableau 5.1 expliquant les différents moyens de purification utilisés pour parvenir à retirer le solvant.

Tableau 5.1
Technique utilisée pour la purification du produit **87**

Entrée	Technique de purification	Efficacité	Rendement
1	Distillation	Nulle	0 %
2	Distillation sous vide	Faible	35 %
3	Chromatographie sur colonne de silice	Excellente	99 %

Au départ, nous avons émis l'hypothèse que le produit formé **87** était volatil étant donné sa forte odeur. Nous avons donc procédé à une distillation simple afin de récupérer le produit **87** et par le fait même déterminer son point d'ébullition. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de récupérer le produit final malgré un chauffage élevé. Nous avons d'ailleurs cessé la distillation au moment où le chauffage a causé un changement de couleur faisant passer la solution à distiller d'un jaune clair à un orange foncé. De plus, nous n'avons pas récupéré le toluène présent dans la solution. Cela est peut-être dû à la faible quantité présente dans la réaction. À ce moment, nous ne savions pas si le produit formé **87** avait une température d'ébullition plus basse ou plus haute que celle du toluène.

Étant donné l'échec de la distillation simple, nous avons tenté une distillation sous vide afin de récupérer le produit **87**. De cette manière, le chauffage nécessaire à l'ébullition des produits est abaissé étant donné un vide dans le montage à distiller. Nous avons débuté avec un léger chauffage. Après quelques minutes, nous avons aperçu une faible quantité de liquide monter dans la colonne. Malheureusement nous n'avons pas été en mesure de le récupérer étant donné qu'il n'a pas condensé. Nous pensons plutôt que les

vapeurs de liquides ont été aspirées par le vide présent dans le montage. De plus, étant donné la faible quantité qui a été distillée, nous avons émis l'hypothèse qu'il s'agissait du toluène. La distillation a été poursuivie et malgré le vide dans le montage, il nous a fallu chauffer à température élevée afin que l'huile dans le ballon soit en ébullition. Nous avons été en mesure de récupérer une bonne portion de l'huile distillée. Par contre, nous avons eu des pertes étant donné que l'huile condensée était aspirée par le vide du montage plutôt que dirigée vers le ballon collecteur. Nous avons néanmoins été en mesure de récupérer une masse d'huile significative correspondant à un rendement de 35 %. Des analyses au chromatographe en phase vapeur avec spectromètre de masse (CPVSM) ainsi qu'à l'appareil de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont permis de déterminer l'absence de toluène et de contaminants dans l'huile purifiée.

Sachant alors que la température d'ébullition du produit **87** est beaucoup plus élevée que celle attendue, et considérant les rendements obtenus avec la distillation sous vide, nous avons tenté de purifier le produit **87** par chromatographie en faisant varier la polarité des solvants utilisés. Nous avons d'abord déterminé par chromatographie sur couche mince (CCM) que le produit **87** ne migre pas avec le mélange d'hexanes comme éluant en sachant bien que c'est le cas pour le toluène. Nous avons donc déposé sur une colonne de silice le produit brut de réaction. Nous avons par la suite élué avec le mélange d'hexanes afin d'entraîner seulement le toluène. Nous avons effectué des analyses CPVSM des fractions jusqu'à noter l'absence de toluène. Par la suite, nous avons élué la colonne avec de l'éther afin de récupérer notre produit **87** pur. Cette technique nous a permis de retirer le toluène de notre produit tout en minimisant les pertes. Après séchage, évaporation et confirmation de la pureté en RMN, nous avons obtenu un rendement de réaction de 99 % pour la formation du produit **87**.

5.1.1.2 Décarboalkoxylation de la molécule **87** afin de former la cétone **86**

Une fois le produit **87** en main, nous avons été en mesure d'effectuer la deuxième étape qui consiste à décarboalkoxyler ce dernier afin d'obtenir la cétone **86** (schéma 5.3).

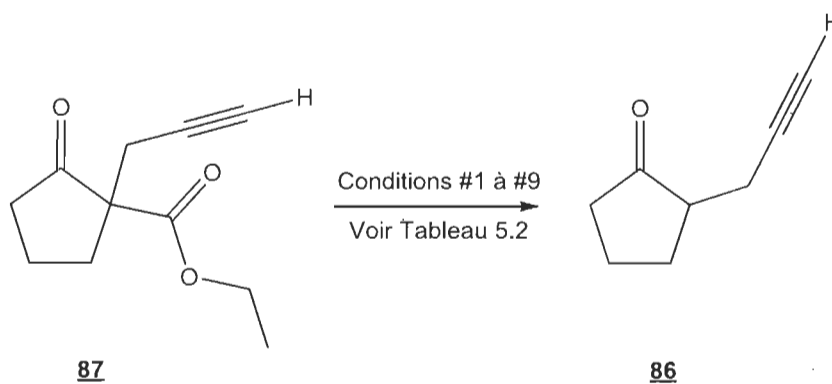


Schéma 5.3 Décarboalkoxylation de **87**.

Malheureusement, aucune condition de réaction n'a pu mener à la formation de la cétone **86** à partir de **87**. Le tableau 5.2 résume toutes les conditions de réaction essayées afin d'effectuer la décarboalkoxylation de **87**.

Tableau 5.2
Conditions de réactions de décarboalkoxylation de la molécule **87**

Essai	Conditions	Rendement
1	KOH, EtOH/H ₂ O, reflux	0 %
2	NaCl, DMSO/H ₂ O, reflux	0 %
3	NaCN, DMSO/H ₂ O, reflux	trace
4	NaCl, DMF/H ₂ O, reflux	trace
5	HCl, AcOH, reflux	0 %
6	HCl, AcOH, t.p.	0 %
7	NaI, DMSO, reflux	0 %
8	NaCN, DMSO, 120°C	trace
9	1: KOH 4N dans EtOH, t.p. 2h 2: HCl 1N 3: chauffage	0 %

L'entrée 1 fut le premier essai de décarboalkoxylation de la molécule **87** via l'utilisation d'hydroxyde de potassium (KOH) avec un mélange de solvant éthanol/eau dans un ratio de 5 : 1. La réaction a été portée à reflux. Après extraction, la molécule décarboalkoxylée **86** a été identifiée en CPVSM en très faible abondance en plus de constater l'absence du produit de départ. Après évaporation, nous avons récupéré une petite quantité d'huile jaunâtre. Nous avons effectué une analyse RMN afin de déterminer les produits présents. L'analyse ne nous a pas permis d'observer la présence du produit désiré **86**, mais plutôt d'un mélange de contaminants. Nous sommes venus à la conclusion que la quantité de produit **86** formé était très faible par rapport à la quantité de produit de départ utilisé. Aucun produit (départ et final) n'a alors été récupéré. Nous avons émis les hypothèses que le produit final soit volatil puisque nous l'avions faiblement observé en CPVSM avant évaporation ou qu'il se produit une dégradation du produit de départ dans la réaction. La prochaine étape a donc été d'effectuer une distillation afin de récupérer une quantité maximale de la molécule décarboalkoxylée **86**.

Malheureusement cela ne nous a pas permis d'obtenir le produit voulu. L'hypothèse initiale voulant que la molécule 86 soit volatile n'était donc pas la réponse expliquant les traces observées. La reproduction des conditions de réaction utilisées a donc été faite en émettant l'hypothèse que la réaction ne s'effectue pas et qu'il se produit plutôt une dégradation du produit de départ.

Avec les informations récupérées dans le premier essai, nous avons donc essayé d'autres conditions de réaction menant potentiellement à la décarboalkoxylation de la molécule 87 afin d'obtenir la cétone 86. L'entrée 2 correspond donc à la reproduction des conditions de réaction utilisées dans le groupe de Gallos [42]. Leurs conditions de réaction de décarboalkoxylation consistent à utiliser le chlorure de sodium (NaCl) dans le solvant diméthylsulfoxyde (DMSO) avec un faible ajout d'eau, le tout à reflux. Nous avons appliqué ces conditions à notre molécule et nous avons aussi pu observer une faible trace de produit final et aucune trace du produit de départ au CPVSM. Malheureusement, nous n'avons pas récupéré le produit 86.

Dans l'entrée 3, nous avons tenté de reproduire les travaux du groupe de Barnes [43] dans lesquelles les conditions de réaction et des substrats sont similaires à ceux utilisés par Gallos. Plutôt que d'utiliser le NaCl comme source de nucléophile, Barnes utilise le cyanure de potassium (KCN) dans un mélange DMSO/eau à reflux. Nous avons donc repris les conditions de Barnes en utilisant le cyanure de sodium (NaCN) plutôt que le cyanure de potassium (KCN) étant donné qu'il s'agissait de l'espèce cyanure très semblable disponible. Le suivi de la réaction nous a permis de voir diminuer la quantité de produit de départ 87 sans toutefois observer une augmentation d'abondance du signal pouvant correspondre au produit final 86. Seule une petite trace de produit décarboalkoxylé 86 a été observée en CPVSM.

Avec ces essais, nous avons émis l'hypothèse que la haute température de chauffage dans le DMSO à reflux a eu des impacts sur la structure de notre produit de départ, menant à une dégradation de celui-ci, expliquant son absence ainsi que les faibles traces de produit final 86 observé. L'entrée 4 correspond à la décarboalkoxylation de 87 en utilisant le NaCl et le solvant diméthylformamide (DMF) à reflux (153°C) plutôt que le DMSO à reflux (189°C). Nous avons pu observer à la fois une trace de produit final 86 et aussi le produit de départ restant 87 au CPVSM après 24 heures de chauffage à reflux. L'hypothèse voulait que le chauffage à 189°C avec le DMSO soit trop élevé pour la structure de notre produit de départ fût confirmé. Malheureusement, le ratio de l'abondance en CPVSM du produit final par rapport au produit de départ nous a indiqué que nous avons approximativement 3 % de produit final par rapport au produit de départ restant après 24 heures de reflux. Avec ce résultat, nous avons tenté d'autres conditions de réactions menant à la décarboalkoxylation de 87 afin d'obtenir la cétone 86.

L'entrée 5 correspond à un essai dans des conditions de réaction différentes que celles utilisées jusqu'à maintenant, soit en milieu acide. Le groupe de recherche de Chen [44] a effectué en milieu acide une décarboalkoxylation sur une molécule très semblable à notre molécule 87. Nous avons donc repris leurs conditions en faisant réagir notre molécule de départ 87 dans un mélange d'acide acétique (AcOH) et d'acide chlorhydrique (HCl) à reflux. Nous avons pu effectuer un suivi de la réaction par CPVSM. Après 1 heure de réaction, nous avons observé les signaux correspondant à la fois au produit de départ 87 et au produit final 86, mais aussi un signal majoritaire de produit inconnu potentiellement contaminant. Après 2 heures de réaction, le produit de départ est complètement disparu et a fait place audit produit inconnu, sans présence du produit désiré. L'analyse démontre la présence du

signal correspondant au contaminant observé plus tôt et aucune présence de produit de départ **87** ou de produit final **86**. Nous avons donc émis l'hypothèse qu'une fois la décarboalkoxylation effectuée, les conditions drastiques d'acide concentré pouvaient causer une réaction secondaire sur notre produit final **86**. D'ailleurs, la masse ajoutée au produit final **86** correspond exactement à l'ajout d'une molécule d'eau. Notre hypothèse est qu'à cette température, la liaison triple présente sur la molécule **86** subit une hydratation étant donné le milieu d'acide fort. Nous avons alors pensé qu'un chauffage moins fort pourrait permettre la décarboalkoxylation sans toutefois permettre l'hydratation de l'alcyne. L'entrée 6 correspond donc à la même réaction que la précédente, mais à température pièce puis en chauffant graduellement. Après 1 heure à température pièce, l'analyse au CPVSM n'indique aucune formation de produit final et aucune présence de molécule hydratée. Seul le produit de départ est présent dans la réaction. Nous avons mis la réaction à une température de 50°C. Après 1 heure à cette température, une nouvelle analyse nous indique à la fois la présence du produit de départ, mais aussi la présence du produit final et la présence de la molécule hydratée. Nous avons donc conclu que cette voie ne pourrait nous mener à la formation de la molécule **86** de manière efficace.

Nous sommes alors revenus à des conditions semblables à celle de Gallos et Barnes avec l'entrée 7 en utilisant les conditions de décarboalkoxylation employées par Renaud [45]. Ce dernier utilise l'iodure de lithium (LiI) comme nucléophile dans le DMF à reflux. Nous avons donc mis notre molécule de départ **87** dans des conditions de DMF à reflux avec de l'iodure de sodium (NaI) plutôt que LiI puisqu'il s'agissait de l'espèce nucléophile iode semblable, bien que moins bon ion complexant, qui était disponible dans notre laboratoire. Sous ces conditions, nous n'avons pas été en mesure de former le produit final **86**.

Nous nous sommes alors tournés vers les travaux de Cossy [46] correspondant aux conditions de réactions de l'entrée 8. Dans leurs travaux, le groupe de Cossy décarboalkoxye une molécule semblable à notre molécule 87 en utilisant du NaCN dans le DMSO. Plutôt que de mettre la réaction à reflux, la température est fixée à 140°C. Nous avons donc tenté de reproduire cette réaction avec notre molécule de départ 87. Après 2 heures de réaction, une analyse au CPVSM nous a permis de voir un signal minoritaire correspondant au produit final 86 et un signal majoritaire correspondant au produit de départ 87. Après 4 heures de réaction, le ratio d'abondance entre le produit final et le produit de départ a très légèrement augmenté, signe d'une très faible progression de la réaction. Par contre, il y a aussi présence d'un nouveau signal correspondant à l'ajout d'un groupement nitrile sur la molécule 87. Au final, l'analyse CPVSM indique la présence majoritaire du contaminant et une trace du composé 87.

L'entrée 9 correspond aux dernières conditions de réactions utilisées afin de réaliser une décarboxylation de la molécule 87. Nous avons débuté par un traitement basique de la molécule 87, en le faisant réagir pendant 2 heures dans une solution de KOH dans l'éthanol afin de transformer le groupement ester en acide carboxylique. Par la suite, nous avons effectué une analyse au CPVSM nous confirmant que la masse du produit formé correspond à l'acide voulu. Nous avons par la suite acidifié le milieu afin de récupérer la molécule en milieu organique. Finalement, nous avons tenté de décarboxyler l'acide carboxylique formé en chauffant dans quatre solvants différents soit l'acétate d'éthyle, le toluène, le DMF et le DMSO. Malheureusement, cette séquence de réactions ne nous a pas permis de récupérer le produit 86.

À la lumière des résultats obtenus avec les nombreuses tentatives infructueuses de décarboalkoxylation sur la molécule 86, nous avons remis

en question notre choix de produit de départ. Nous pensons que l'énergie d'activation nécessaire à la décarboalkoxylation du groupement carboéthoxy est légèrement supérieure à l'énergie nécessaire associée aux réactions parasites qui nous ont causé des problèmes de réactions secondaires avec le produit de départ.

5.1.2 Synthèse de la lactame **75** à partir de la 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**)

Le schéma réactionnel afin d'arriver à la lactame **75** est le même avec la 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**) qu'avec la 2-carboéthoxy-cyclopentanone (**82**) (schéma 5.1). Étant donné les échecs de décarboalkoxylation sur la molécule **86**, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation d'un ester plus petit, comme dans le cas du 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**), pourrait nécessiter moins d'énergie afin d'effectuer la décarboalkoxylation et ainsi conserver le cycle à 5 carbones avec la ramification propargyle. Voici le schéma rétrosynthétique menant à la synthèse de la lactame **75** à partir du 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**).

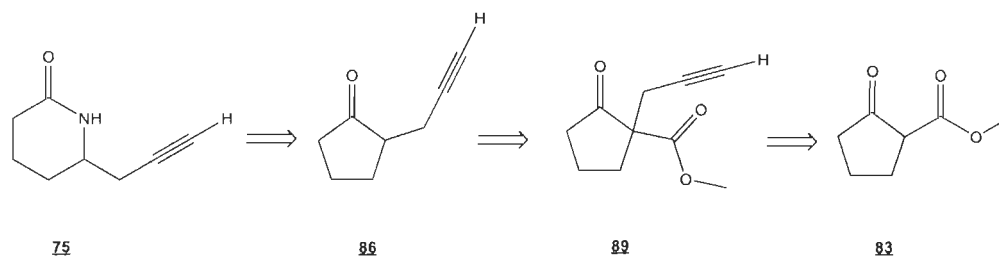


Schéma 5.4 Rétrosynthèse de la lactame modèle à partir du 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**).

5.1.2.1 Réaction d'addition du groupement propargyle sur la molécule **83**

La première étape fut donc d'ajouter le groupement propargyle en position 2 du cycle de la même manière que précédemment à l'aide du bromure de propargyle (schéma 5.5). Le meilleur rendement obtenu pour cette réaction est de 94 %.

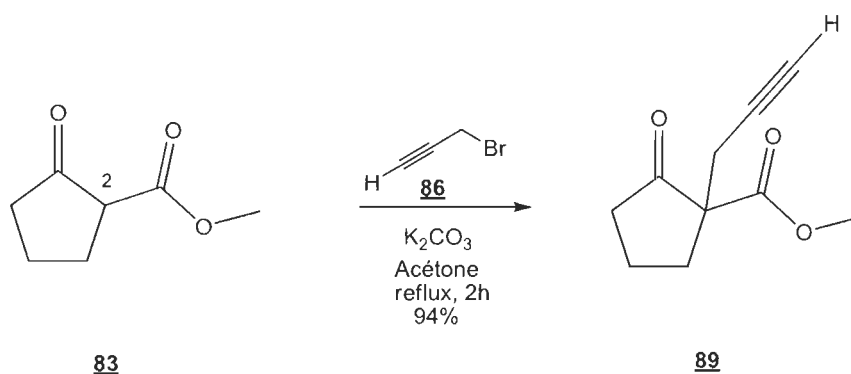


Schéma 5.5 Réaction d'addition du groupement propargyle sur le 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**).

5.1.2.2 Décarboalkoxylation de la molécule **89** afin d'obtenir la cétone **86**

Une fois la molécule **89** obtenue, nous avons tenté la décarboalkoxylation avec différentes conditions réactionnelles que nous avons essayées précédemment afin d'arriver à la molécule **86** (schéma 5.6).

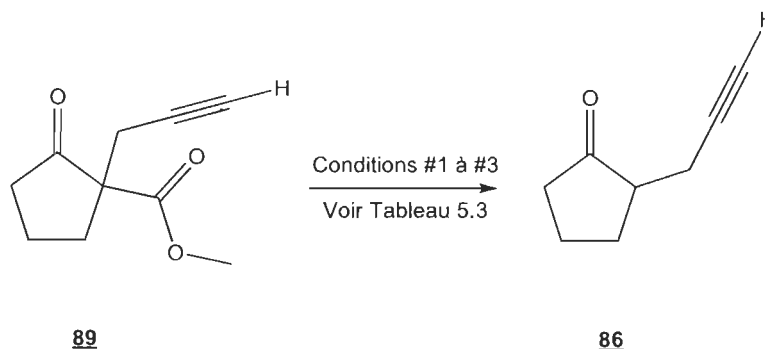


Schéma 5.6 Décarboalkoxylation de la molécule **89**.

Dans ces essais, nous avons repris les conditions de réaction utilisées auparavant en espérant confirmer notre hypothèse voulant que l'ester méthylé soit plus facile à décarboalkoxyler que l'ester éthylé. Finalement, nous avons confirmé notre hypothèse puisque nous avons été en mesure de décarboalkoxyler la molécule **89** dans des conditions qui avaient été utilisées précédemment. Les résultats sont répertoriés dans le tableau 5.3.

Tableau 5.3
Conditions de réactions de décarboalkoxylation de la molécule **89**

Essai	Conditions	Rendement
1	LiCl, DMF/H ₂ O, reflux	0 %
2	NaI, DMSO/H ₂ O, reflux	0 %
3	NaCN, DMSO, 110°C	38 %
4 ¹	NaCN, DMSO, 110°C	94 %

¹ L'extraction effectuée avec 40 mL d'eau par 1 mL de DMSO.

L'entrée 1 correspond aux premières conditions de réactions utilisées afin de former la molécule **86**. Le suivi à l'heure nous indique que la réaction ne fonctionne pas puisque seul le produit de départ est présent.

L'entrée 2 correspond aux conditions réactionnelles semblables à celles utilisées par Renaud [45]. Nous avons observé le même phénomène qu'à l'entrée 1; après plusieurs heures de réaction, seul le produit de départ était encore présent.

Les conditions réactionnelles du groupe de Cossy [46] furent celles qui nous ont permis d'obtenir la molécule **86**, comme il est démontré dans l'entrée 3 du tableau 5.3. Après seulement 2 heures, en utilisant du NaCN dans le DMSO à une température régulée à 110°C, la décarboalkoxylation était complétée. Cela a pu être vérifié à l'aide du CPVSM. La difficulté de cette réaction se situe au niveau de l'extraction puisqu'il est nécessaire de se débarrasser du DMSO utilisé. Pour se faire, il nous a fallu effectuer l'extraction avec une très grande quantité d'eau distillée afin de récupérer une quantité maximale de DMSO dans la phase aqueuse et d'extraire plusieurs fois avec de l'éther diéthylique. De cette manière, le DMSO se retrouve dans l'eau et nous récupérons le maximum de produit final. Afin d'éliminer toute trace résiduelle de DMSO, une purification par chromatographie sur colonne de silice a été effectuée. En utilisant l'éther diéthylique comme éluant, nous avons été en mesure de récupérer le produit **86**. Des rendements faibles de 38 % ont été observés pour cette réaction (entrée 3, tableau 5.3). Nous attribuons ce résultat à la trop petite quantité d'eau (10 mL par mL de DMSO) utilisée qui aurait permis d'entraîner le produit final dans la phase aqueuse était donné la concentration plus élevée en DMSO. Avec des quantités d'eau très élevées (40 mL par mL de DMSO) pour l'extraction, nous avons obtenu à un rendement maximal de 94 % (entrée 4, tableau 5.3).

5.1.2.3 Réarrangement de Beckmann sur la cétone 86 afin d'obtenir la lactame 75

Une fois la cétone 86 en main, nous avons pu procéder à la prochaine réaction nous menant vers la lactame 75 qui consiste à effectuer un réarrangement de Beckmann. Cette réaction consiste à ajouter un azote positionné entre le carbonyle et le carbone tertiaire du cycle afin de former un cycle à 6 membres. Pour ce faire, nous avons utilisé les conditions réactionnelles des travaux du groupe de recherche de Pohmakotr [47] dans lesquels ils effectuent ce type de réaction sur des molécules semblables à notre molécule 86. Plutôt que posséder un groupement propargyle sur la cyclopentanone, leur molécule possède un groupement propyle. Le réarrangement s'effectue en deux étapes (schéma 5.7). La première étape consiste à former les oximes *trans*-90 et le *cis*-90 en utilisant le chlorhydrate d'hydroxylamine ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) et l'hydroxyde de sodium (NaOH) à reflux pendant 2 heures. La présence d'un groupement propargyle en position 2 du cycle induit une sélectivité en formant l'oxime *trans* majoritairement à cause de l'encombrement stérique créé par le groupement insaturé. Cette sélection aura une influence sur la structure finale de la lactame puisque pour des raisons stéréoélectroniques, le *trans*-90 conduira à la lactame voulue 75 alors que le *cis*-90 conduira à l'isomère non désiré 91. Une fois l'oxime formée, étant donné son instabilité, nous effectuons immédiatement la deuxième étape du réarrangement. Cette deuxième étape consiste à former la lactame en utilisant une solution de NaOH à une concentration de 1N et le chlorure de *p*-toluène-sulfonyle sous agitation à température pièce durant 18 heures.

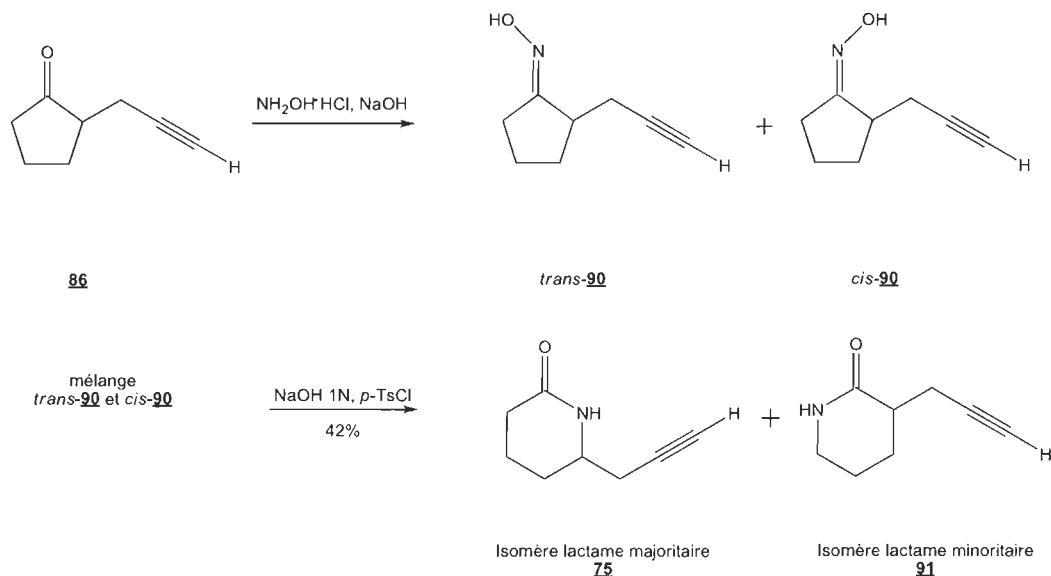


Schéma 5.7 Réarrangement de Beckmann sur la cétone **86** afin de former la lactame **75**.

Nous avons été en mesure de séparer le mélange d'isomères de lactame afin de conserver seulement celui voulu. Dans notre cas, le ratio obtenu en faveur de l'isomère voulu est de 5:1. Les rendements globaux obtenus du réarrangement de Beckmann pour la formation de la lactame **75** varient entre 32 % et 42 %.

5.1.3 Synthèse de la lactame **75** à partir du glutarimide (**84**)

En considérant les faibles rendements obtenus pour le réarrangement de Beckmann, nous avons étudié une troisième voie de synthèse de la lactame qui nécessite l'utilisation du glutarimide (**84**) comme produit de départ. Ce schéma réactionnel a pour avantage d'avoir une réaction de moins que les deux autres voies étudiées auparavant. L'approche rétrosynthétique menant à la formation de la lactame **75** via l'utilisation du glutarimide (**84**) est illustré au schéma 5.8. Il est possible d'imaginer que l'on puisse obtenir la lactame

75 en additionnant un réactif de Grignard préparé avec le bromure de propargyle sur la molécule 92. Cette dernière est obtenue par la réduction du produit de départ glutarimide 84.

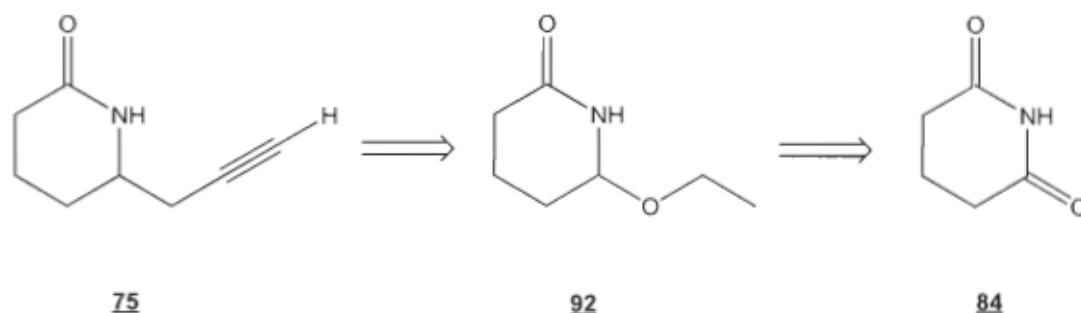


Schéma 5.8 Schéma rétrosynthétique de la formation de la lactame 75 à partir du glutarimide (84).

5.1.3.1 Réduction du glutarimide (84) afin de former la molécule 92

La première étape consiste à effectuer une réduction d'un des carbonyles du glutarimide (84) afin de former la lactame 92 possédant un groupement éthoxy (schéma 5.9) qui servira de groupe partant. Les conditions réactionnelles utilisées pour cette réaction ont déjà été étudiées par le groupe de recherche de Speckamp [48]. Pour ce faire, il suffit de mettre en réaction la molécule (84) avec du borohydrure de sodium (NaBH_4) dans l'éthanol comme solvant. Une fois la réaction complétée, on effectue des ajouts de HCl dissout dans l'éthanol tout en maintenant un pH légèrement basique. L'iminium formé peut alors subir l'attaque de l'éthanol et ainsi former le produit désiré 92. Afin de détruire l'excès de NaBH_4 , on ajoute du HCl jusqu'à obtenir un pH de 2-3. Par la suite, on neutralise le milieu réactionnel par l'ajout de NaOH solubilisé dans l'éthanol pour procéder à l'extraction. Le meilleur rendement obtenu pour cette réaction est de 94 %.

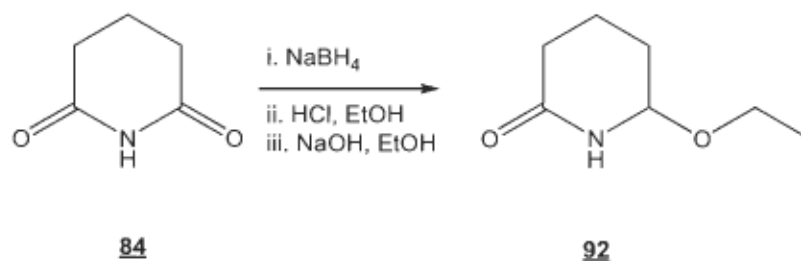


Schéma 5.9 Réduction du glutarimide (**84**) afin de former la molécule **92**.

5.1.3.2 Formation de la lactame **75** à partir de la molécule **92**

Une fois la molécule **92** formée, nous avons tenté de former la lactame **75** à l'aide de deux méthodes différentes (tableau 5.4).

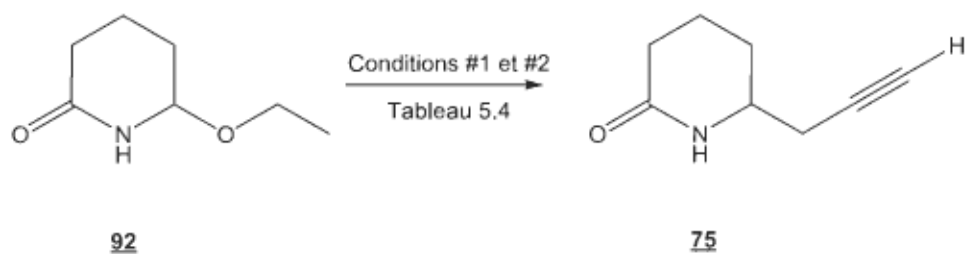


Schéma 5.10 Formation de la lactame **75** à partir de la molécule **92**.

Tableau 5.4
 Résultats des essais de formation de la lactame **75**
 à partir du glutarimide réduit **92**

Entrée	Conditions	Traitement	Rendement
1	Allényltributylstannane, BF ₃ (OEt) ₂ , CH ₂ Cl ₂	KF dans silice	trace
2	Allényltributylstannane, BF ₃ (OEt) ₂ , CH ₂ Cl ₂	Lavage KF saturé + KF dans silice	0 %
3	1. Bromure de propargyle, Mg métal, HgCl ₂ , I ₂ , THF, -78°C 2. Réactif préparé à l'étape 1, BF ₃ (OEt) ₂ , THF	Aucun	7 %

L'entrée 1 correspond à l'utilisation du réactif allényltributylstannane afin d'effectuer une substitution sur la molécule **92** pour remplacer le groupement éthoxy par le groupement propargyle. Ces conditions de réactions furent utilisées par le groupe de recherche de Karstens [49] sur la molécule **92**. Après 4 heures de réaction, nous avons tenté une purification par chromatographie sur colonne de silice afin d'éliminer tous les contaminants stannanes et ainsi observer si la lactame **75** avait été formée. Afin d'aider à la purification, nous avons ajouté du KF (fluorure de potassium) au mélange de silice afin de capter les molécules stannées. Une analyse CPVSM des fractions a été effectué nous permettant d'observer un faible signal ayant un fragment de masse 98, ce qui pourrait correspondre à la lactame désirée ayant perdu la ramification propargyle lors de l'ionisation. Nous n'avons pu effectuer une analyse approfondie étant donné la trace de produit obtenu. Par contre, les analyses révèlent aussi une très grande présence des composés stannanes malgré l'ajout de KF dans la colonne de silice.

L'entrée 2 reprend les mêmes conditions réactionnelles que l'entrée 1 mais avec une légère modification de la méthode de purification. Avant purification par chromatographie éclair, nous avons effectué un lavage avec une solution saturée en KF. Suite à cet ajout, un précipité blanchâtre est apparu. Cette agitation aura potentiellement permis d'enlever une grande partie des contaminants stannanes. Par la suite, nous avons effectué une extraction puis nous avons refait une purification par chromatographie sur colonne de silice en ajoutant une couche de KF. Encore une fois, nous avons effectué une analyse des fractions récupérées. Nous avons observé un pic caractéristique de 98 en très faible abondance avec beaucoup moins de contaminants stannanes. Malheureusement, aucune masse significative n'a été récupérée. Ces faibles résultats sont peut-être causés par un problème de réactivité de l'allényltributylstannane avec notre composé.

Plutôt que d'utiliser des réactions impliquant des réactifs à base d'étain pour parvenir à la formation de la molécule 75, nous avons opté pour un organomagnésien, beaucoup moins toxique et plus réactif. Les conditions de réactions que nous avons utilisées pour la préparation du réactif Grignard furent celles du groupe de Lin [50]. Quant aux conditions de réaction menant à l'attaque du Grignard sur la molécule 75, elles ont été mises au point en se basant sur les travaux de O'Brien [51]. La première étape est d'abord la formation du réactif de Grignard. Pour ce faire, nous avons mis en réaction le bromure de propargyle avec du magnésium métallique (Mg) ainsi que du dichlorure de mercure (HgCl_2) (moins de 1% molaire) et de l'iode moléculaire (I_2) en milieu THF anhydre à une température de -78°C . Trente minutes sont nécessaires à la formation du réactif de Grignard. Une fois formé, nous avons ajouté ce réactif à la molécule 92 dissout dans le THF anhydre. Une fois fait, un ajout de $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ est effectué. Plusieurs essais ont été effectués, dont de nombreux qui n'ont absolument pas fonctionné. Le meilleur rendement

obtenu pour cette réaction fut de 7 % malgré les nombreux essais effectués. Une combinaison de facteurs comme l'humidité ou la contamination du solvant anhydre par une trace d'eau sont des éléments classiques nuisant à une réaction de Grignard. Par contre, il semblerait que la formation du réactif de Grignard soit plutôt difficile. Dans plusieurs tentatives, la formation du réactif a échoué malgré les nombreuses précautions prises et les solvants anhydres utilisés. Compte tenu de la grande variation des résultats et du faible rendement obtenu, nous avons mis de côté cette voie de synthèse.

Les différents résultats obtenus pour la synthèse de la lactame **75** ont confirmé que malgré le rendement modeste de 30 % sur trois réactions, la voie utilisant la 2-carbométhoxy-cyclopentanone (**83**) comme produit de départ nous permet d'avoir la lactame **75** en plus grande quantité afin de démarrer l'étude des réactions de couplages au cuivre.

5.2 Première étape de la séquence clé: vinylation d'amide via couplage au cuivre intramoléculaire

La lactame **75** étant maintenant formée, la diiodation de la liaison triple a été effectuée afin d'initier la séquence clé en trois étapes qui débute avec la lactame dihalogénée **74** (schéma 5.11). Pour ce faire, nous nous sommes référés aux travaux du groupe de Jiang [52] qui a effectué des dihalogénations semblables aux nôtres. La lactame **75** a donc été mise en réaction avec de l'iode moléculaire (I_2) et de l'iodure de sodium (NaI) dans le dichlorométhane sec à l'abri de la lumière sous agitation à température pièce pendant 24 heures. Les rendements obtenus pour la formation de la molécule **74** varient entre 67 % et 84 %.

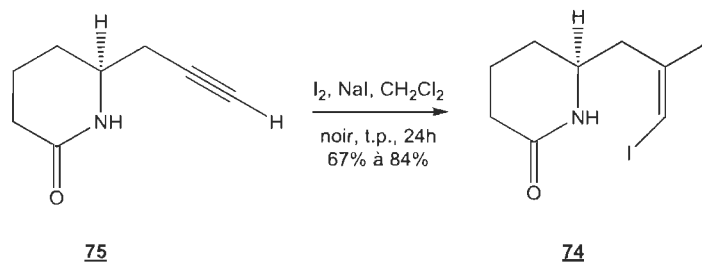


Schéma 5.11 Dihalogénation de la lactame **75** afin de former la molécule **74**.

L'étape suivante est la mise en réaction de la molécule **74** dans les conditions de couplage catalysés au cuivre afin de former le squelette indolizidine **73**. Comme il a été mentionné dans le chapitre IV, les conditions de réaction permettant ce type de couplage ont été étudiées dans notre laboratoire par Gabriel Sanapo et Neel Rahem. Un premier couplage a donc été effectué à partir des conditions optimales déterminées suite à leurs travaux. Nous avons donc mis la molécule **74** en réaction avec le carbonate de césium (Cs_2CO_3) comme base, l'iodure de cuivre (CuI) comme catalyseur, la diméthyléthylènediamine (**55**) (DMEDA) comme ligand et le THF comme solvant à une température de 55°C (schéma 5.12). Cet essai, qui servira de référence, se retrouve à l'entrée 1 des tableaux de la section 5.2. Le rendement de transformation obtenu pour cette réaction est de 95 %.

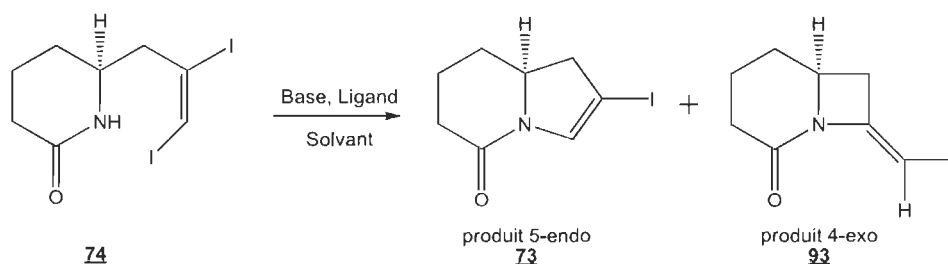


Schéma 5.12 Couplage au cuivre intramoléculaire à partir de la lactame diiodée **74** menant à la formation du produit voulu 5-endo-iodé **73** et de l'isomère 4-exo-iodé **93**.

Dans le premier essai de cette réaction, nous avons récupéré deux molécules différentes ayant des poids moléculaires identiques selon l'analyse au CPVSM. Une analyse RMN a donc été effectuée afin de déterminer la structure des deux composés récupérés. Considérant la structure de la molécule **74**, deux possibilités de couplages sont envisageables. La première est celle espérée et issue du couplage avec l'iodure vinylique terminal menant à la formation de la molécule 5-endo-iodo **73**. La deuxième est celle issue du couplage avec l'autre iodure vinylique et menant à la formation de l'isomère 4-exo-iodo **93**. L'analyse RMN de la première molécule récupérée montre un pic caractéristique à 6,09 ppm (figure 5.1) correspondant au déplacement chimique d'un hydrogène en bêta d'un énamide, pic correspondant à celui attendu pour la molécule 4-exo-iodo **93**. L'analyse de la deuxième molécule présente aussi un pic caractéristique très déblindé à 7,16 ppm qui correspond dans ce cas-ci au déplacement chimique d'un hydrogène en alpha d'une fonction énamide (figure 5.2). Afin de nous assurer que l'association des pics RMN correspond aux bons hydrogènes, nous avons aussi étudié le signal de l'hydrogène à la jonction de cycle. La tension de cycle des molécules formées engendrera un déplacement chimique différent pour l'hydrogène en jonction de cycle. Étant donné la tension de cycle plus élevée dans le cas de la molécule 4-exo-iodo **93**, on peut s'attendre à un déplacement plus élevé pour l'hydrogène à la jonction de cycle. C'est effectivement ce que l'on observe. Pour la molécule 4-exo-iodo **93**, on observe ce déplacement chimique à 4,25 ppm (figure 5.1) alors que dans la molécule 5-endo-iodo **73**, le déplacement se situe à 4,10 ppm (figure 5.2). Afin de confirmer la structure de chacune des molécules, nous avons effectué une analyse RMN ^{13}C et DEPT. En recoupant les informations de ces analyses, nous avons été en mesure de confirmer notre assignation en comparant les déplacements chimiques des carbones. Dans le cas de la molécule 4-exo-iodo **93**, le carbone alcénique trisubstitué en α de la fonction

énamide a un déplacement chimique à 146,79 ppm. Dans le cas de la molécule 5-endo-iode **73**, le carbone alcénique trisubstitué en β de la fonction énamide a un déplacement chimique de 72,08 ppm. Finalement, après séparation par chromatographie éclair, nous avons été en mesure de déterminer que le ratio de formation de la molécule 5-endo-iode **73** par rapport à la formation de la molécule 4-exo-iode **93** est de 1 : 5,4.

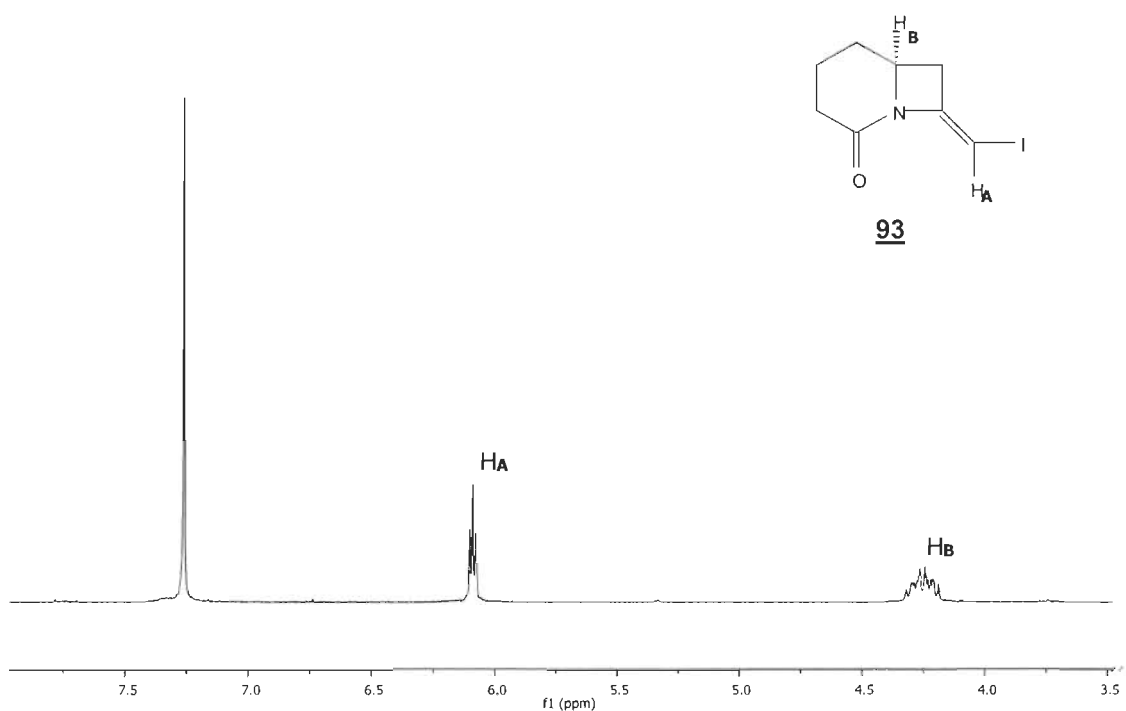


Figure 5.1 Spectre RMN dans la région de 3,5 ppm à 8,0 ppm de la molécule 4-exo-iode **93**.

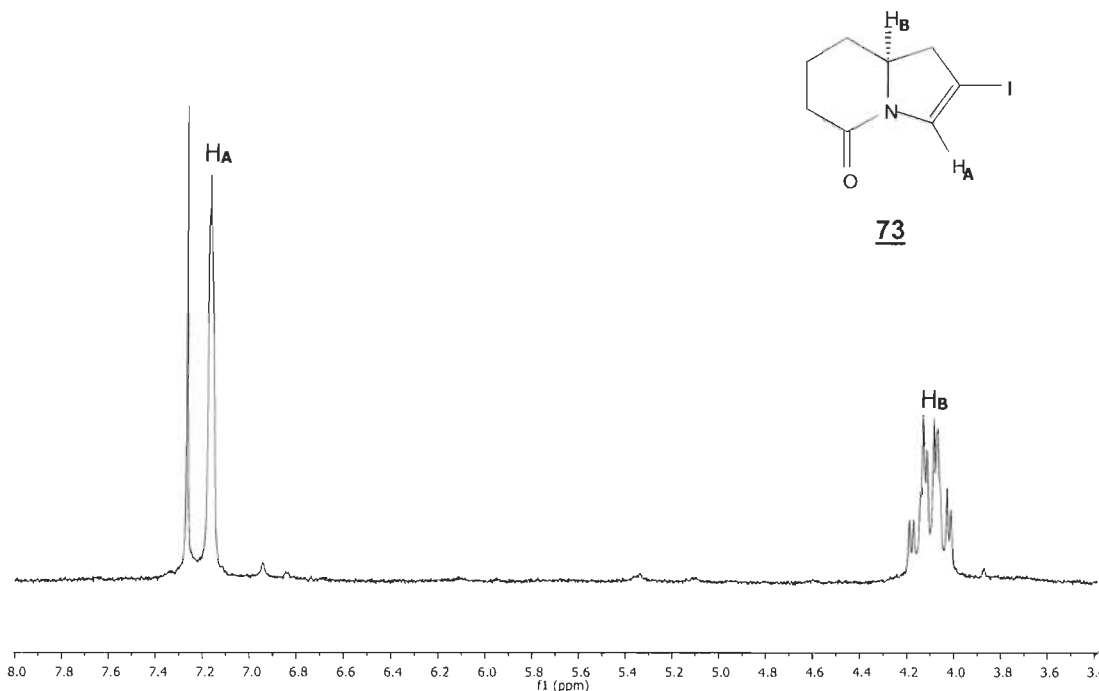


Figure 5.2 Spectre RMN dans la région de 3,4 ppm à 8,0 ppm de la molécule 5-endo-iode **73**.

Comme il a été vu dans le chapitre IV, nous avons, à la base, envisagé le design de notre synthèse en prévoyant la formation de la molécule 5-endo-iode **73**. Or, le premier résultat de couplage nous indique que la formation du 4-exo-iode **93** est majoritaire. Était-il possible de le prédire? Il est vrai que selon les règles de Baldwin, la cyclisation 4-exo-trig est favorisée par rapport à la cyclisation 5-endo-trig. Par contre, cette théorie n'est pas totalement applicable à notre réaction étant donné qu'il ne s'agit pas d'une réaction de substitution nucléophile, mais plutôt d'une réaction impliquant le cuivre. Afin de nous en assurer, nous avons décidé de le démontrer (tableau 5.5). Les tests effectués menant à cette conclusion seront discutés un peu plus loin. Pour quelles raisons étions-nous persuadés que l'on obtiendrait la cyclisation 5-endo? Un résultat obtenu dans notre laboratoire nous permettait de croire

que cette cyclisation conduirait principalement à ce produit 5-endo. Lors de son projet de maîtrise, Simon Ricard [53] a observé que la γ -lactame (**94**) conduit exclusivement au produit 5-endo-iode **95** (absence de produit 4-exo-iode **96**) (schéma 5.13).

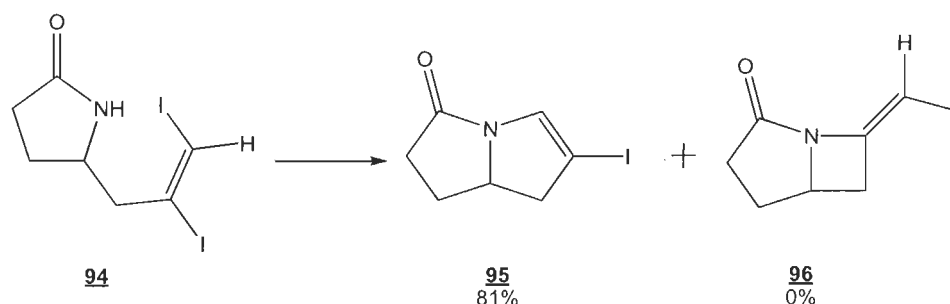


Schéma 5.13 Réaction de couplage au cuivre intramoléculaire du diiodure vinylique **94** effectué par Simon Ricard [52].

Nous pensions donc qu'avec nos molécules, très semblables, nous obtiendrions la même cyclisation. Il semble bien que la tension de cycle étant moins prononcée dans notre synthèse que dans celui de Ricard (à cause de la présence d'un cycle à 6 au lieu du cycle à 5), la formation du cycle à 4 soit non seulement possible, mais elle est même majoritaire.

5.2.1 Étude de l'impact du catalyseur dans la réaction.

À la lumière du premier résultat obtenu, nous avons vérifié l'implication du cuivre et du ligand dans la réaction. Ainsi, nous avons confirmé qu'il y a bien un couplage catalysé au cuivre et non substitution nucléophile. Les résultats sont répertoriés dans le tableau 5.5.

Tableau 5.5
Résultats de l'importance du catalyseur dans la réaction¹

Entrée	Solvant	Cul	Ligand	Temps	Ratio (<u>73</u> : <u>93</u>)	Rendement global
1	THF	Oui	DMEDA (<u>55</u>)	3h	1: 5,4	95 %
2	THF	Oui	Aucun	24h	1 : 2,3	66 %
3	THF	Non	Aucun	24h	1 : 2,9	16 %
4	DMF	Non	Aucun	24h	-	0 %
5	Toluène	Non	Aucun	24h	-	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 13 % molaire de cuivre (s'il y a lieu), 20 % molaire de DMEDA (55) (s'il y a lieu) et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration de substrat de 0,07 mol/L dans le THF à 55°C.

Le résultat de l'entrée 1, utilisant les conditions optimales mises au point par Sanapo et Rahem, indique la formation de deux produits: la molécule désirée 5-endo-iode 73 et l'isomère 4-exo-iode 93 dans un ratio de 1 : 5,4. Le rendement de transformation pour cette réaction est de 95 % après 3 heures à une température de 55°C. Afin de bien vérifier l'importance du ligand, nous avons d'abord effectué une réaction dans les mêmes conditions que l'entrée 1 en retirant le ligand des conditions réactionnelles (entrée 2). En absence de ligand, après 24 heures de réaction à une température de 55°C, la réaction a bien formé la molécule désirée 5-endo-iode 73 et l'isomère 4-exo-iode 93 (ratio 1 : 2,3) avec un rendement de 66 %. Ce résultat nous indique d'abord l'importance du ligand dans la réaction puisqu'en son absence, un temps de réaction beaucoup plus long est nécessaire pour compléter la réaction. Aussi, le rendement de réaction se trouve grandement diminué. Comme décrit au chapitre II, le rôle du ligand est d'abord d'augmenter la solubilité du catalyseur afin de faciliter la réaction de couplage. En ce sens, il n'est pas surprenant de constater que le rendement et l'efficacité de réaction soient affectés par son absence. Ce résultat démontre qu'un complexe organométallique impliquant

le DMEDA semble effectivement catalyser la réaction. Afin de confirmer le rôle du catalyseur cuivré dans la réaction et conclure qu'il ne s'agit pas d'une réaction de substitution nucléophile, nous avons mis en réaction le produit de départ avec la base Cs_2CO_3 en absence de cuivre et de ligand dans les mêmes conditions de solvant et de chauffage que celles utilisées précédemment (entrée 3). Après 24 heures de réaction, en absence de cuivre et de ligand, les composés 5-endo-iode **73** et 4-exo-iode **93** ont été récupérés dans un ratio de 1: 2,9 et un rendement de 16 %. Ce résultat nous démontre clairement l'importance du cuivre et du ligand dans la réaction étant donné le faible rendement de 16 % obtenu en 24 heures de réaction comparativement au rendement de 95 % obtenu en 3 heures de réaction pour l'entrée 1. On peut conclure que nos conditions permettent d'effectuer une réaction de couplage au cuivre sans réelle compétition avec une réaction de substitution nucléophile. Sachant cela, même si ce n'est pas notre but premier, nous étions curieux de savoir s'il était possible de favoriser la substitution nucléophile. La molécule de départ **74** a donc été mise en réaction avec la base Cs_2CO_3 et le DMF, solvant aprotique polaire (entrée 4). Après 24 heures de réaction, aucune formation de produit de substitution n'a été observée. La faible solubilité de la base utilisée dans le solvant DMF est peut-être la raison expliquant l'absence de produit final. Nous avons aussi tenté la réaction de substitution nucléophile avec le toluène, solvant non polaire (entrée 5). Encore une fois, aucun produit de cyclisation n'a été observé, potentiellement encore pour des raisons de solubilité de base.

5.2.2 Étude de régiosélectivité en fonction du ligand utilisé.

Comme il a été mentionné dans le chapitre II, les ligands jouent un rôle très important dans les réactions de couplage au cuivre. Plus précisément, les ligands sont des bases de Lewis ayant au moins une paire d'électrons libres.

Ces électrons peuvent être utilisés pour former une liaison de coordination [54, 55]. Il est possible de classer les ligands selon le nombre de liaisons de coordination possible, c'est-à-dire leur denticité. Pour ceux pouvant faire une seule liaison de coordination, il s'agit de ligands monodentés. Ceux pouvant faire deux liaisons de coordination sont nommés bidentés et ainsi de suite. Les ligands capables d'effectuer plusieurs liaisons de coordination sont nommés ligands polydentés. Le complexe formé entre un ligand polydenté et un métal se nomme un chélate. Ces derniers sont beaucoup plus stables que les complexes formés entre un métal et des ligands monodentés car ils sont favorisés entropiquement en plus d'avoir la possibilité de former des cycles à 5 ou 6 membres [55]. Pour un complexe donné, les ligands polydentés peuvent déplacer les ligands monodentés, ayant pour effet d'augmenter l'entropie; ces déplacements permettront d'avoir plus de molécules libres que de molécules contraintes à former un complexe.

Le complexe formé entre un ligand et un métal de transition est généralement coloré. Cette coloration provient du comportement des orbitales d du métal au centre du complexe formé [55, 56]. À la base, avant liaison, les orbitales d du métal ont toute la même énergie. On nomme cet état comme étant des orbitales dégénérées. Après interaction avec le ligand, les orbitales d du métal n'ont plus toutes la même énergie et passent d'un état dégénéré à un état non-dégénéré. Cela a pour effet de créer une séparation en plateau selon leur énergie. Comme les orbitales d du métal se retrouvent partiellement remplies, il y a possibilité d'une transition d vers d . Ce passage peut s'effectuer de plusieurs manières, notamment via l'absorption d'énergie d'un photon. Si cette énergie correspond à une longueur d'onde faisant partie du spectre visible, une couleur précise sera absorbée ayant pour effet de réfléchir toutes les autres couleurs, soit l'équivalent de la couleur complémentaire. Les trois critères qui permettent d'influencer les orbitales d

(qui aura pour effet de changer la couleur absorbée) sont la nature du ligand, la géométrie du complexe formé ainsi que l'état d'oxydation du métal de transition utilisé [55].

La nature du ligand influence le complexe par sa capacité d'induire une séparation énergétique étroite ou large avec les orbitales d du métal. Cette intensité de séparation caractérise le ligand comme ayant un champ fort ou faible. La série spectrochimique classifie les ligands selon cette séparation énergétique induite pour un métal donné [57].

$I^- < Br^- < S_2^{2-} < SCN^- < Cl^- < NO_3^- < N_3^- < F^- < OH^- < C_2O_4^{2-} \approx H_2O < NCS^- < CH_3CN < Pyridine < NH_3 < \text{Éthylènediamine} < 2,2\text{-Bipyridine} < 1,10\text{-Phénanthroline} < NO_2^- < PPh_3 < CN^- < CO$

Figure 5.3 Série spectrochimique classifiant les ligands selon la séparation des orbitales d .

La géométrie du complexe ligand-métal influence aussi la couleur obtenue. En effet, la taille du métal et des ligands ont des limites géométriques imposées par l'encombrement stérique et les effets électroniques impliqués [55, 56]. Les liaisons métal-ligand s'orienteront de manière à stabiliser au maximum les orbitales d malgré les contraintes imposées.

En ce qui concerne l'état d'oxydation du métal qui forme le complexe, la distribution des électrons dans les orbitales d s'effectue en fonction du degré d'oxydation et modulera par le fait même l'énergie des orbitales. Il existe des métaux de transition ou les états d'oxydation font en sorte que les orbitales d sont pleines. Il est alors impossible de former des complexes colorés étant donné qu'il est impossible d'effectuer une transition d'électrons d vers d . En ce qui concerne les couplages catalysés au cuivre, l'apparition de couleur

pourra nous donner l'indication que la formation du complexe métal-ligand a bel et bien été effectuée. Comme Buchwald a pu le démontrer, l'utilisation de ligands spécifiques permet d'effectuer des couplages dans des conditions plus douces que celle mise au moins par Ullmann [25, 58].

Sachant que nos conditions de réaction permettent d'effectuer un couplage au cuivre sans compétition avec une réaction de substitution nucléophile, nous avons étudié la régiosélectivité de cyclisation en fonction du ligand utilisé. Comme il a été mentionné, la nature du ligand ainsi que la géométrie du complexe ont une influence sur les orbitales *d* du métal. L'hypothèse est alors que selon le ligand utilisé, le complexe n'aura pas la même réactivité et pourra peut-être influencer le ratio 5-endo/4-exo. Pour faire ces tests, les conditions optimales impliquant le Cs_2CO_3 comme base, le THF comme solvant ainsi qu'une température de réaction de 55°C ont été conservées. Huit ligands, qui, selon nous, sont le plus souvent utilisés pour les couplages au cuivre, ont été testés dans nos conditions de réaction (figure 5.4).

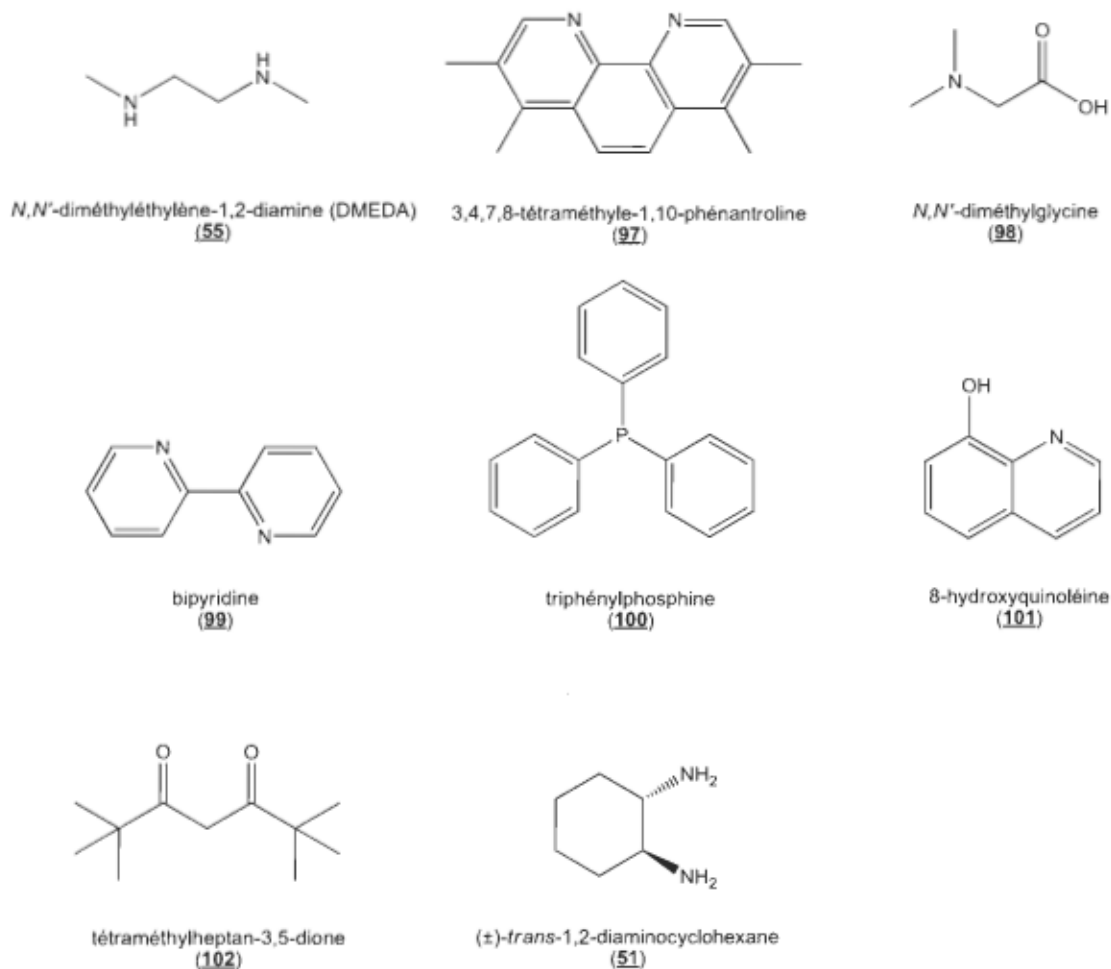


Figure 5.4 Ligands utilisés dans l'étude de régiosélectivité de cyclisation.

Le tableau 5.6 présente les différents tests effectués avec les huit ligands de la figure 5.4 afin de tenter d'améliorer le ratio des molécules **73** et **93** formées par couplage au cuivre.

L'entrée 1 du tableau 5.6 est la même que l'entrée 1 du tableau 5.5; elle sera utilisée à titre de comparaison avec les résultats des autres ligands testés.

Tableau 5.6
Étude de régiosélectivité de cyclisation via la variation du ligand utilisé¹

Entrée	Ligand	Couleur du milieu	Temps	Ratio (<u>73</u> : <u>93</u>)	Rendement global
1	<u>55</u>	Bleu	3h	1 : 5,4	95 %
2	<u>97</u>	Rouge	24h	-	0 %
3	<u>98</u>	Beige	2h	1 : 7,5	76 %
4	<u>99</u>	Jaune	3h	1 : 10,8	88 %
5	<u>100</u>	Beige	72h	1 : 1,7	62 %
6	<u>101</u>	Vert-Jaune	72h	1 : 19,5	48 %
7	<u>102</u>	Jaune	26h	1 : 13,0	76 %
8	<u>51</u>	Bleu	24h	1 : 2,0	89 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 13 % molaire de cuivre, 20 % molaire de ligand et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration de substrat de 0,07 mol/L dans le THF à une température de 55°C.

Rappelons que la préparation de la réaction nécessite une étape de bullage à l'azote afin de retirer le maximum d'oxygène de la réaction afin de s'assurer que le cuivre se retrouve bien à l'état d'oxydation (I). À ce moment, il y a formation du complexe cuivre ligand faisant en sorte qu'il y a changement de couleur étant donné le nouveau complexe formé. L'utilisation du DMEDA (55) comme ligand permet l'apparition de couleur s'approchant du bleu. On peut alors conclure que selon la théorie de champs des ligands, la séparation des orbitales *d* du cuivre est petite. L'énergie nécessaire pour effectuer la transition *d* vers *d* nécessite alors une énergie plus faible correspondant aux longueurs d'onde plus basses du spectre visible comme le rouge et l'orange. C'est la raison pour laquelle nous percevons le complexe de couleur bleue.

Tel que discuté précédemment, nous obtenons la formation de la molécule 5-endo-iode 73 et la molécule 4-exo-iode 93 dans un ratio de 1 : 5,4, en 3 heures avec un rendement global de 95 %.

L'entrée 2 correspond à l'essai du couplage intramoléculaire avec l'utilisation de la 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (97) comme ligand. Ce ligand fut utilisé par Buchwald [59] dans des réactions de couplages au cuivre menant à la synthèse des *N*-arylhydrazides. Si l'on se base sur la théorie de champs des ligands, l'utilisation de la 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (97) permet une séparation des orbitales *d* plus grandes, nécessitant l'absorption des longueurs d'onde de plus grande énergie s'approchant du bleu. D'ailleurs, après l'étape de bullage à l'azote, la couleur du complexe observé est rouge foncé. En comparaison avec l'utilisation du DMEDA (55), ce résultat est logique. Si l'on considère les motifs les plus semblables dans la liste spectrochimique, soit éthylènediamine < que 1,10-phénanthroline (figure 5.3) et que l'on associe les ligands à leur motif respectif de la liste, on peut conclure que la séparation des orbitales *d* est plus grande dans le cas de la 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (97) que dans le cas du DMEDA (55). Malheureusement, ce ligand ne permet pas la formation de la molécule voulue 5-endo-iode 73 ni de l'isomère 4-exo-iode 93. Après 24 heures de réaction, seul le produit de départ est présent. L'hypothèse de départ était que l'utilisation d'un gros ligand pourrait favoriser l'attaque du complexe sur l'iode le moins encombré (attaque qui conduirait au produit désiré 5-endo). Dans ce cas-ci, le ligand est peut-être beaucoup trop gros pour permettre la réaction.

La réaction décrite à l'entrée 3 correspond au couplage intramoléculaire avec la *N,N'*-diméthylglycine (98) comme ligand. Ce ligand fut utilisé par le groupe de recherche de Zhang [60] pour la synthèse d'acides aminés via des

réactions de couplages au cuivre. La couleur du milieu réaction après bullage et formation du complexe est dans les teintes de beige, même couleur qu'avant bullage. Il est possible que dans le cas présent, la séparation des orbitales *d* soit trop élevée ou trop basse, ce qui a pour conséquence d'absorber des longueurs d'onde en dehors du spectre visible. L'utilisation de ce ligand permet la formation de la molécule voulue 5-endo-iode **73** et aussi de l'isomère 4-exo-iode **93** dans un ratio de 1 : 7,5 et un rendement global de 76 %. Comparativement à l'utilisation du DMEDA (**55**) comme ligand (entrée 1), le *N,N'*-diméthylglycine (**98**) augmente le ratio en faveur de l'isomère 4-exo-iode **93** en plus de diminuer le rendement global. Étant donné notre objectif d'obtenir un maximum de produit 5-endo-iode **73**, ce ligand est considéré inférieur au DMEDA (**55**).

Le prochain ligand testé est la bipyridine (**99**) (entrée 4). Ce ligand a été utilisé par Jiang [52] dans la synthèse de carbapénèmes via des réactions de couplages au cuivre. Une fois le complexe formé avec le cuivre, la couleur du milieu réactionnel est devenu jaune, résultat de la solubilisation des réactifs. Comme pour la *N,N'*-diméthylglycine (**98**) (entrée 3), la bipyridine (**99**) (entrée 4) causerait une trop haute ou trop basse séparation des orbitales *d*, ce qui fait en sorte que l'absorption d'énergie n'est pas dans le spectre visible. Ce ligand mène à la formation du produit de couplage désiré 5-endo-iode **73** et de l'isomère 4-exo-iode **93** dans un ratio de 1 : 10,8 avec un rendement global de 88 %. Comparativement au ligand DMEDA (**55**), et considérant notre objectif d'obtenir le produit 5-endo-iode **73** en plus grande quantité, ce ligand ne remplit pas du tout cette fonction. Par contre, il semble que l'utilisation de la bipyridine (**99**) comme ligand soit une excellente manière de former des composés bicycliques ayant un squelette comportant un cycle à 6 membres et un cycle à 4 membres avec un atome d'azote à la jonction de cycle.

L'entrée 5 décrit l'essai de couplage intramoléculaire via l'utilisation de la triphénylphosphine (**100**) comme ligand. Le groupe de recherche de Venkataraman [61] a utilisé ce ligand dans des synthèses de couplage au palladium. Le complexe de ce ligand avec le cuivre donne aussi une teinte beige pâle au milieu réactionnel, couleur observée à l'ajout du solvant résultant de la solubilisation des réactifs. Si on se fie à la liste spectrochimique, la triphénylphosphine (**100**) cause une plus grande séparation des orbitales *d* que le motif 1,10-phénantroline. On peut donc émettre l'hypothèse que la triphénylphosphine (**100**) absorbe dans les longueurs d'onde plus élevées que le spectre visible, expliquant l'absence de couleur du complexe. Ce ligand permet la formation du produit de couplage intramoléculaire désiré 5-endo-iode **73** et de l'isomère 4-exo-iode **93** dans un ratio de 1 : 1,7 avec un rendement global de 62 %. Ce ligand est donc le ligand le moins sélectif de tous les ligands et par le fait même, conduit à la meilleure proportion de 5-endo-iode **73**. Ainsi, comparativement à l'entrée 1 utilisant le DMEDA comme ligand, malgré la diminution du rendement global, la réaction utilisant la triphénylphosphine augmente le rendement de formation de la molécule 5-endo-iode **73** désirée.

L'essai de l'entrée 6 décrit le couplage intramoléculaire effectué en utilisant la 8-hydroxyquinoléine (**101**) comme ligand, utilisé par le groupe de Pu [62]. Le complexe cuivre-ligand formé avec ce composé donne une couleur vert-jaune très prononcée au milieu réactionnel. L'utilisation de ce ligand permet la formation du produit de couplage désiré 5-endo-iode **73** ainsi que l'isomère 4-exo-iode **93** dans un ratio de 1: 19,5 avec un rendement global de 48 %. En comparaison avec l'entrée 1 utilisant de DMEDA (**55**), il s'agit du ligand ayant la meilleure sélectivité pour la formation de l'isomère 4-exo-iode **93**. Étant donné le faible rendement global de réaction, celui-ci ne permet pas d'avoir le meilleur rendement de formation de l'isomère désiré. Néanmoins, il reste un

excellent candidat pour la formation des composés bicycliques ayant un cycle à 6 membres et un cycle à 4 membres possédant un atome d'azote à la jonction de cycle.

Le ligand de l'entrée 7 fut le seul ligand dicarboxylé testé dans nos conditions de réactions. Il s'agit de la tétraméthylheptane-3,5-dione (**102**). Ce ligand fut aussi utilisé par le groupe de recherche de Nandurkar [63]. Le bullage du milieu réactionnel en présence de ce ligand donne une couleur jaune résultant de la solubilisation des réactifs. Il faut 26 heures pour permettre la complétion de la réaction afin d'obtenir le produit de couplage voulu 5-endo-iode **73** et l'isomère 4-exo-iode **93** dans un ratio de 1 : 13,0 et avec un rendement global de 76 %. Considérant le rendement et le ratio obtenus, ce ligand permet la formation de la molécule 4-exo-iode **93** avec un très bon rendement, comme il a été observé avec le ligand bipyridine (**102**) (entrée 4).

Le dernier ligand testé dans nos conditions de réaction est le ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (**51**). Ce ligand a été utilisé par Nageswar [64] dans le développement de réactions de couplage au cuivre. Le bullage à l'azote du milieu réactionnel donne une couleur bleue se rapprochant de la couleur de celle émise par le complexe cuivre-DMEDA (**55**). Ce n'est pas très surprenant, en effet, on retrouve le motif éthylènediamine dans les deux ligands. Après 24 heures de réaction, nous avons été en mesure de récupérer le produit de couplage désiré 5-endo-iode **73** ainsi que l'isomère 4-exo-iode **93** dans un ratio de 1 : 2 avec un rendement global de 89 %. En comparaison avec tous les autres essais de ligand, l'utilisation du ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (**51**) nous permet d'obtenir le meilleur rendement de transformation pour l'obtention du composé 5-endo-iode **73**. Par contre, dans le cas du DMEDA (**55**) le temps nécessaire pour compléter la réaction est beaucoup plus court. Cela peut aussi être expliqué par la géométrie du

complexe formé par le ligand diaminocyclohexane (**51**) qui peut nécessiter plus d'espace que le ligand DMEDA (**55**) causant une diminution de la vitesse de réaction.

5.2.3 Étude du couplage en fonction de la base utilisée

Il a été vu dans le chapitre II que la base influence énormément les résultats de couplages. Buchwald [33] a d'ailleurs effectué plusieurs études afin de savoir laquelle des bases potentielles permettait d'avoir les meilleurs rendements dans des conditions précises. Nous avons testé les bases les plus communes des réactions de couplages au cuivre afin de voir l'impact sur la sélectivité de formation des molécules 5-endo-iode **73** et 4-exo-iode **93**. Les résultats de ces tests se retrouvent dans le tableau 5.7. Nous avons été en mesure de comparer l'efficacité du carbonate de césium (Cs_2CO_3) utilisé dans l'essai de référence avec le carbonate de potassium (K_2CO_3), le phosphate de potassium (K_3PO_4) et le *tert*-butoxyde de potassium ($t\text{BuO}^-\text{K}^+$).

Tableau 5.7
Étude de sélectivité en fonction de la base utilisée¹

Entrée	Base	Temps	Ratio (<u>73</u> : <u>93</u>)	Rendement global
1	Cs ₂ CO ₃	3h	1 : 5,4	95 %
2	K ₂ CO ₃	24h	1 : 2,4	28 %
3	K ₃ PO ₄	24h	1 : 17,4	73 %
4	<i>t</i> BuO ⁻ K ⁺	3h	1 : 5,1	97 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 13 % molaire de cuivre, 20 % molaire de DMEDA (**55**) et 2 équivalents de base avec une concentration de substrat de 0,07 mol/L dans le THF à une température de 55°C.

Buchwald a aussi démontré l'importance de la base dans une réaction de couplage en expliquant que le ratio de nucléophile déprotonné par rapport au nucléophile protonné joue un rôle important dans la viabilité de la réaction. Pour certaines molécules, il mentionne que si ce ratio devient trop élevé, il y a risque de formation de complexes cuprates inactifs. L'utilisation de solvant organique permet d'avoir un certain "contrôle" sur la solubilité de la base afin d'éviter ce problème. Le THF permet ce contrôle. La solubilité de la base utilisée dans un solvant organique polaire dépend de la solubilité des espèces ioniques libérées lors de la solubilisation. Dans le cas précis du Cs₂CO₃, le césium rend la base plus soluble en milieu organique étant donné sa capacité plus grande à se dissocier comparativement au K₂CO₃ (carbonate de potassium). En effet, si l'on se fie à la théorie HSAB "Théorie dur-mou des acides et des bases" (Hard-Soft Acid-Base), étant donné la grosseur de l'atome, le césium est plus mou que le potassium. Il sera alors plus soluble dans les solvants organiques polaires. En ce sens, la quantité de molécules de base solubilisées sera plus grande, ce qui aura pour conséquence d'augmenter le ratio de nucléophile déprotonné. Si l'on applique ce raisonnement à nos résultats de cyclisation de la molécule **74** et des

rendements obtenus (entrée 1, tableau 5.7), on peut émettre l'hypothèse que les complexes cuprates inactifs dont Buchwald mentionne l'existence ne sont peut-être pas formés. Si l'on compare l'entrée 1, qui utilise le Cs_2CO_3 à l'entrée 2 qui utilise le K_2CO_3 , le rendement est non seulement supérieur avec l'utilisation du Cs_2CO_3 (95 % versus 28 %), mais le temps de réaction est aussi beaucoup plus court (3 heures versus 24 heures). Étant donné que le carbonate de césium est plus soluble dans le THF que le K_2CO_3 , la quantité de nucléophiles déprotonnés est certainement plus grande, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter la vitesse de réaction.

La même conclusion est observée avec le K_3PO_4 . En comparaison avec le Cs_2CO_3 (entrée 1), le K_3PO_4 (entrée 3) donne un plus faible rendement (73 %) et un temps de réaction plus long (24 heures). Ce résultat est potentiellement dû à une solubilité plus faible du K_3PO_4 .

Si l'on compare le K_2CO_3 (entrée 2, tableau 5.7) avec le K_3PO_4 (entrée 3, tableau 5.7), Buchwald indique que le K_3PO_4 permet d'obtenir de meilleurs rendements avec les iodures aromatiques alors que le K_2CO_3 semble plus performant avec les bromures. Il s'agit ici d'un couplage avec un iodure vinylique, mais il semble que selon nos résultats, K_2CO_3 soit moins performant.

Buchwald a aussi étudié l'utilisation de bases fortes. Il explique que l'utilisation de ces bases dans les réactions de couplages nécessite de petits ajouts sur une période de temps déterminé afin de minimiser la formation des complexes cuprates inactifs. Pourtant, l'utilisation de *tert*-butoxyde de potassium ($t\text{BuO}^-\text{K}^+$), très soluble dans les solvants organiques, nous permet d'augmenter le rendement de réaction (97 %) dans un temps identique à l'utilisation du Cs_2CO_3 (3 heures), et ce, sans respecter la "règle" de

Buchwald des ajouts par petites portions (le $t\text{BuO}^-\text{K}^+$ fut ajouté d'un seul trait en début de réaction). Ce résultat vient appuyer l'hypothèse qu'avec nos composés, nous ne formons pas de complexes cuprates inactifs dus au ratio trop élevé de nucléophile déprotonné.

5.2.4 Étude du couplage en fonction de l'halogène

Comme il a été vu dans le chapitre II, Buchwald [36] a démontré dans ses travaux qu'il était aussi possible d'effectuer des vinylations d'amides catalysées au cuivre à partir de bromures vinyliques. Sachant cela possible, nous avons tenté d'effectuer notre réaction de couplage intramoléculaire en remplaçant l'iode par le brome afin de voir l'impact sur les produits de couplage. Pour ce faire, nous avons procédé à une dibromation de la lactame **75** en remplaçant l'iode moléculaire par le brome moléculaire, puis l'iodure de sodium par le bromure de sodium (schéma 5.14). Les conditions de solvant, de température et de temps de réaction sont restées constantes. Le rendement obtenu pour la formation de la molécule **103** est de 80 %.

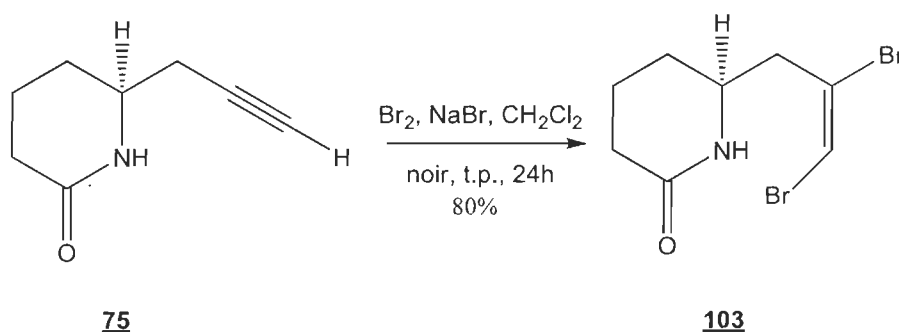


Schéma 5.14 Dibromation de la lactame **75** afin d'obtenir la molécule **103**.

Ayant la molécule dibromée **103** en main, nous avons procédé au couplage au cuivre intramoléculaire dans les conditions optimales de réaction comme celles utilisées sur la molécule **74** (entrée 1, tableau 5.5) (schéma 5.15).

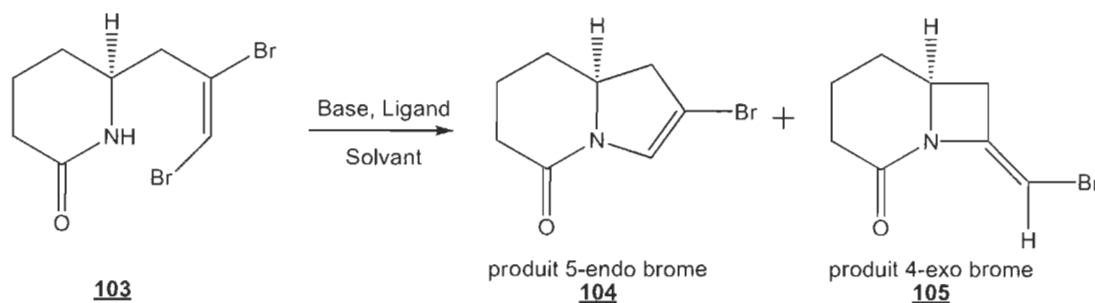


Schéma 5.15 Couplage au cuivre intramoléculaire à partir du dibromure vinylique **103**.

À titre de comparaison, le résultat du couplage au cuivre à partir de la molécule diiodure vinylique **74** a été ajouté au tableau 5.8 (entrée 1).

Tableau 5.8

Comparaison des résultats de couplages entre le diiodure vinylique **74** et le dibromure vinylique **103**¹

Entrée	Substrat	Halogène	Temps	Ratio	Rendement global
1	74	Iode	3h	1: 5,4	95 %
2	103	Brome	6h	1: 4,3	89 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 13 % molaire de cuivre, 20 % molaire de DMEDA (**55**) et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration de substrat de 0,07 mol/L dans le THF à une température de 55°C.

Le couplage au cuivre à partir de la molécule dibromure vinylique **103** permet la formation du produit 5-endo-brome **104** ainsi que le produit 4-exo-brome **105** dans un ratio de 1: 4,3 et un rendement de 89 %. Comparativement au couplage avec la molécule **74**, la formation des produits 5-endo-brome **104** et

4-exo-brome **105** nécessite 6 heures de réaction alors qu'il ne faut que 3 heures dans le cas des iodures vinyliques. Ce résultat démontre que le couplage au cuivre semble beaucoup plus long lorsqu'il est effectué avec un brome plutôt qu'un iode. Cela nous a conduits à envisager des alternatives permettant d'augmenter la formation de molécule 5-endo. Selon les résultats obtenus, il serait possible d'induire une certaine sélectivité dépendamment des halogènes disponibles étant donné que la vitesse de réaction diffère selon l'halogène présent.

5.3 Alternatives envisagées pour augmenter la formation de 5-endo-iode **73**

La première étape de la séquence clé consistant à effectuer un couplage au cuivre intramoléculaire nous a donné le résultat d'une cyclisation 4-exo-iode **93** majoritaire plutôt que la cyclisation 5-endo-iode **73** prévue. Tous les essais effectués nous ont permis d'obtenir un rendement maximum de 30 % pour la molécule 5-endo-iode **73**. Ce résultat a été obtenu dans les conditions optimales développées par Sanapo et Rahem, outre un seul changement, i.e. le remplacement du ligand DMEDA (**55**) par le ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (**51**). Étant donné ce faible rendement, nous avons envisagé des alternatives permettant d'augmenter la formation de la molécule 5-endo-iode **73**. De plus, sachant qu'il est possible d'effectuer la réaction de couplage au cuivre intramoléculaire sur la molécule dibromée **103**, nous avons effectué une dihalogénéation sélective de la lactame **75**. La stratégie envisagée est d'ajouter l'iode en position terminale sur la liaison double alors que le brome est installé en position interne. La réaction de couplage catalysée au cuivre étant plus rapide avec l'iode qu'avec le brome, nous espérons que la vitesse de la cyclisation menant à la molécule 5-endo sera plus rapide que la cyclisation 4-exo. Cette hypothèse provient des tests

effectués précédemment (tableau 5.8). Afin de parvenir à ajouter les halogènes de manière sélective, nous avons testé deux méthodes. La première consiste à utiliser le bromure d'iode (IBr) comme source d'iode et le bromure de sodium (NaBr) comme source de brome (voie A). Cette méthode a aussi été utilisée par le groupe de recherche de Jiang [52] qui effectue aussi une dihalogénéation régio et stéréosélective sur une liaison triple terminale. La deuxième méthode consiste à utiliser l'iode moléculaire (I_2) comme source d'iode et le dibromure de cuivre ($CuBr_2$) comme source de brome (voie B). Le tableau 5.9 présente les résultats des dihalogénations sélectives. Notons que pour chacune des voies, la réaction est complète après 24 heures.

Tableau 5.9
Conditions réactionnelles des voies alternatives A et B ¹

Voie	Source d'iode électrophile	Source de brome nucléophile	Ratio déterminé par RMN			
			<u>106</u>	<u>74</u>	<u>107</u>	<u>103</u>
A	IBr	NaBr (5 équiv.)	66 %	12 %	18 %	4 %
B-1	I_2	$CuBr_2$ (5 équiv.)	62 %	12 %	22 %	4 %
B-2	I_2	$CuBr_2$ (7 équiv.)	71 %	6 %	23 %	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées avec 1,2 équivalents de source d'iode électrophile avec une concentration de substrat 0,15 mol/L à l'abri de la lumière dans CH_2Cl_2 .

L'analyse RMN brut de la réaction empruntant la voie A a permis de constater la formation de 4 produits de dihalogénéation (106, 74, 107 et 103) (schéma 5.16). Cela est confirmé en RMN par la présence de quatre pics de déplacement chimique dans la région de 7 ppm (figure 5.5). Ces pics ont été comparés avec les déplacements calculés par le logiciel ChemBioDraw Ultra version 11.0.1.

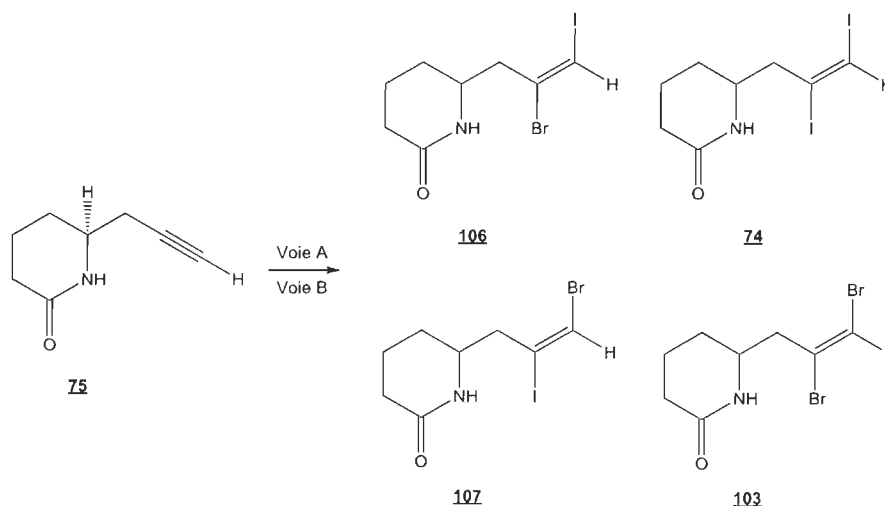


Schéma 5.16 Résultats des dihalogénéation sélectives (**74**, **103** **106** et **107**) des deux méthodes (voie A et voie B) à partir de la lactame **75**.

Le pic le plus abondant (voie A, tableau 5.9) est celui correspondant au déplacement chimique calculé de l'hydrogène alcénique terminal de la molécule **106** à 6,80 ppm (figure 5.5). Les trois signaux minoritaires correspondent aux déplacements chimiques des hydrogènes alcéniques terminaux des trois autres possibilités d'ajout des halogènes (**74**, **103** et **107**). Le déplacement calculé de l'hydrogène alcénique terminal de la molécule **107** correspond au pic présent sur le spectre à 6,85 ppm. Puisque les molécules diiodées **74** et dibromées **103** ont déjà été synthétisés et purifiés, il a été simple de constater leur présence comme produits secondaires présents avec le produit voulu **106**. On remarque en effet un pic à 7,10 ppm correspondant à la molécule diiodée **74**. L'analyse révèle aussi une très faible présence du produit de dibromation **103** (présence d'un faible pic à 6,63 ppm).

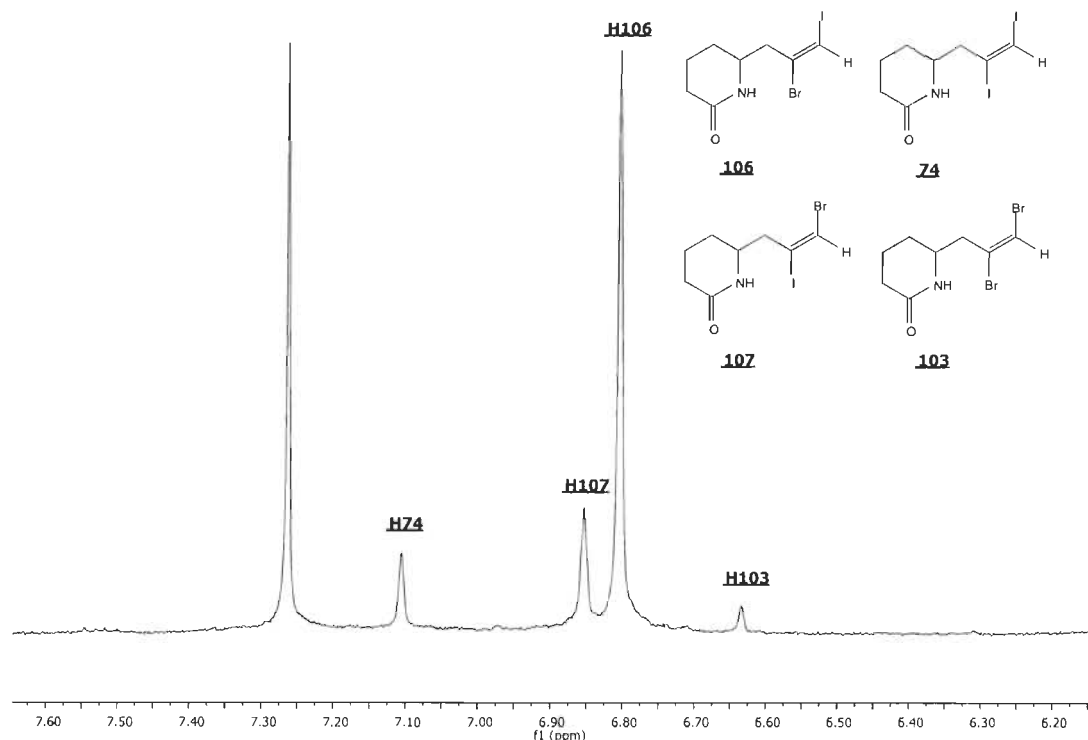


Figure 5.5 Spectre RMN du mélange brut de produits dihalogénés de la Voie A.

Dans la voie B-1, plutôt que de prendre le NaBr comme source de brome, le CuBr_2 est utilisé. La complexation de la liaison tripe par l'iode permet l'attaque du bromure, ce qui libère un iodure. Donc, la réaction nécessite un grand excès de bromure par rapport à la quantité d'iodure étant donné que ce dernier est plus nucléophile (il y a compétition). L'utilisation de 5 équivalents de CuBr_2 permet de favoriser l'attaque du bromure par un tel excès. L'analyse RMN brut de la réaction empruntant la voie B-1 (figure 5.6) indique la présence des mêmes produits de dihalogénéation étant donné les pics de déplacements chimiques observés (figure 5.6). Le pic majoritaire à 6,80 ppm correspond aussi à la molécule **106** et les pics minoritaires à 7,10 ppm et 6,85 ppm aux molécules **74** et **107**. L'analyse indique aussi la présence d'un petit pic correspondant au déplacement chimique de l'hydrogène de la

molécule dibromée **103** (voie B-1, tableau 5.9). Comparativement à la voie A, l'utilisation de 5 équivalents de CuBr_2 donne des rendements semblables.

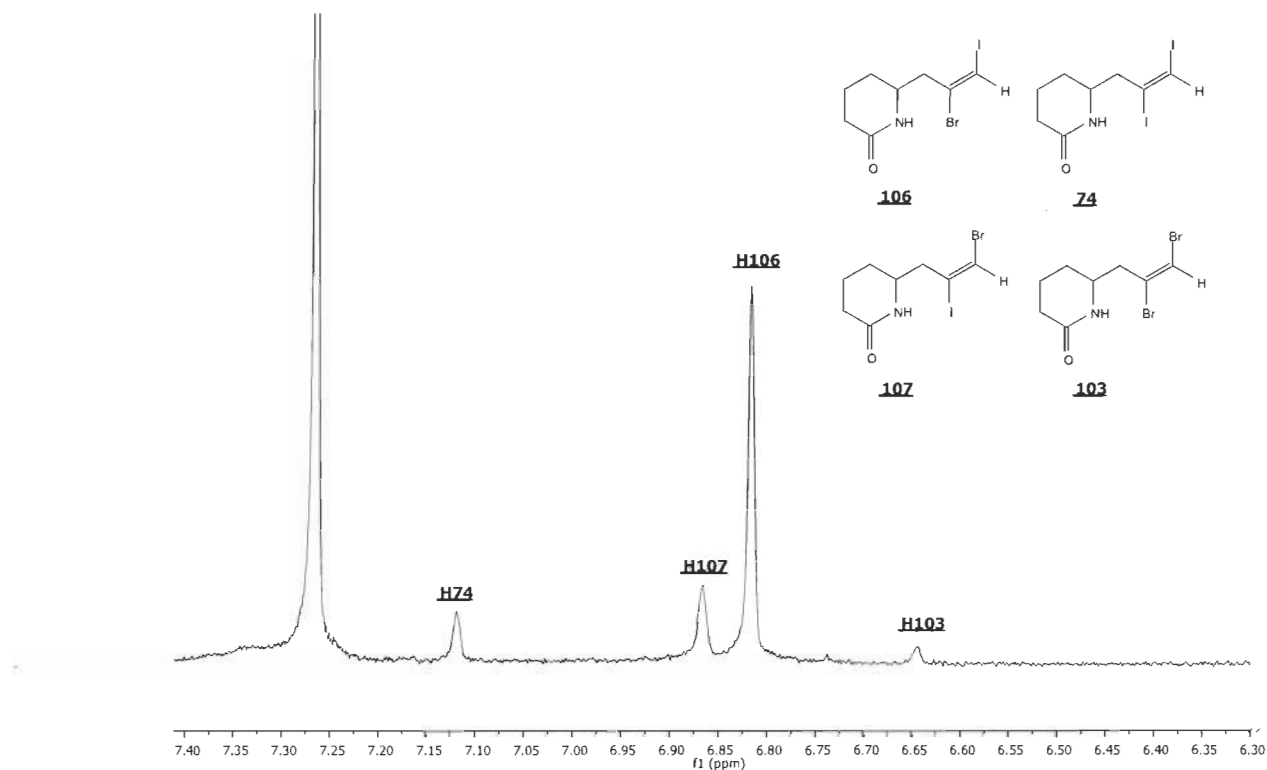


Figure 5.6 Spectre RMN du mélange brut de produits dihalogénés de la Voie B-1.

En ce qui concerne l'analyse RMN brut de la réaction empruntant la voie B-2 (figure 5.7), on observe quelques différences comparativement aux deux autres voies (A et B-1). On observe toujours la présence majoritaire de la molécule voulue **106** à 6,80 ppm. Selon l'intégration RMN, la proportion de **106** est augmentée comparativement aux autres voies (entrée 3, tableau 5.9). On observe encore la présence des molécules **74** et **107** à 6,85 et 7,10 ppm, respectivement. Par contre, il semble que l'utilisation de 7 équivalents de CuBr_2 élimine la formation de la molécule dibromée **103**.

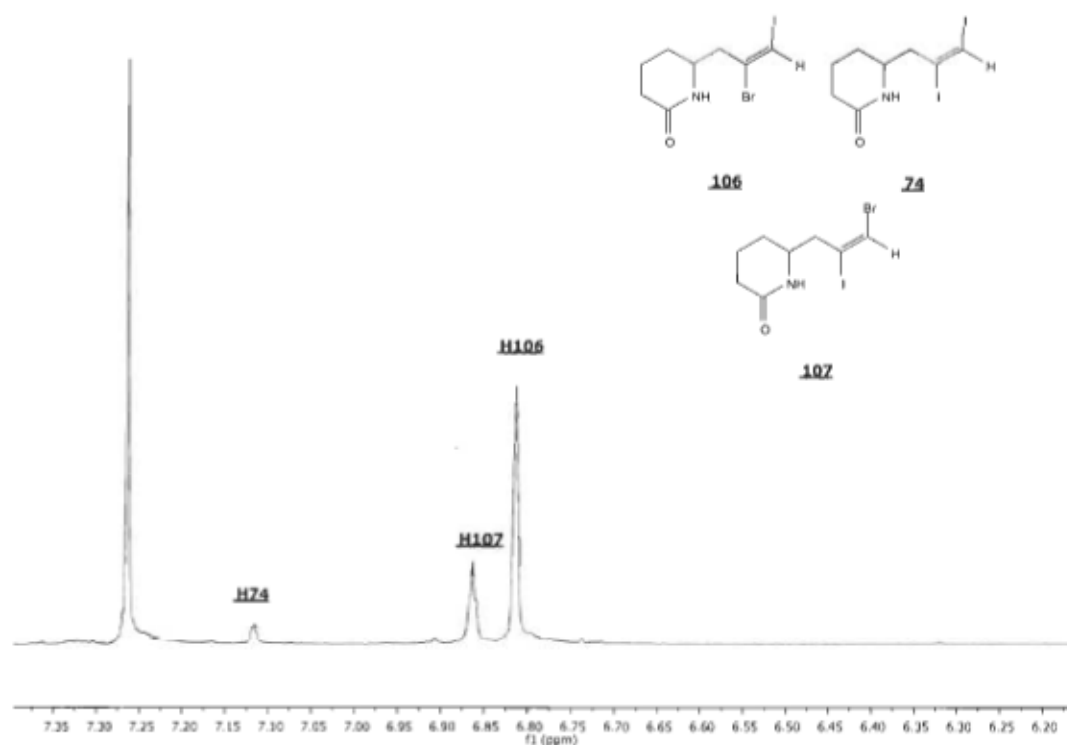


Figure 5.7 Spectre RMN du mélange brut de produits dihalogénés de la Voie B-2.

Étant donné le mélange de produits obtenus dans chacune des voies (A, B-1 et B-2), seul le ratio RMN a été calculé puisque nous n'avons pas été en mesure d'isoler la molécule **106** voulue des produits secondaires **74**, **107** et **103** (absence de **103** pour la voie B-2). Ayant en main trois mélanges venant des trois voies (A, B-1 et B-2) de dihalogénéation sélective où le composé désiré **106** est majoritaire, nous avons effectué la réaction de couplage en espérant pouvoir séparer chacun des produits après cyclisation (schéma 5.17). Les conditions optimales mises au point par Sanapo et Rahem ont été utilisées (entrée 1, tableau 5.5). Nos travaux ont démontré que ces trois mélanges peuvent mener potentiellement à quatre produits de couplage. Étant donné: i) la position des halogènes sur ces trois produits; et ii) la vitesse de réaction de couplage lié à l'iode et au brome, nous nous attendions

à la formation de trois produits de couplages principaux (**104**, **105** et **93**). Notez l'absence de **73** (produit 5-endo-iodé). Ceci s'explique facilement: i) ce produit ne peut provenir que de la cyclisation de **74**, et cette dernière est peu efficace pour le former et en plus ii) le diodé **74** est très peu formé dans le mélange. Suite à la réaction de couplage, une analyse CPVSM préliminaire a été effectuée avant purification afin de déterminer avec plus de précision les produits présents dans le mélange étant donné que nous avons déjà isolé tous ces composés. Cette analyse nous a révélé la présence de la molécule 4-exo-iodé **93**, le 4-exo-brome **105** et le 5-endo-brome **104**. La molécule 5-endo-iodé **73** n'a pas été détectée dans l'analyse comme nous l'avons prévu. Le tableau 5.10 montre les résultats obtenus pour chacun des essais.

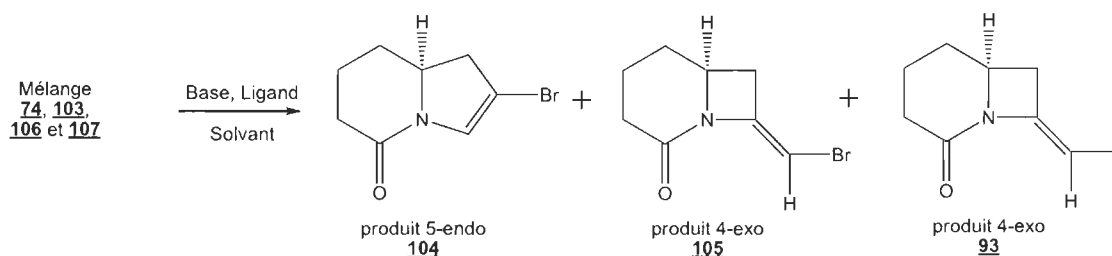


Schéma 5.17 Réaction de couplages au cuivre intramoléculaire sur le mélange d'alcènes dihalogénés **74**, **103**, **106** et **107**.

La purification par chromatographie sur colonne de silice nous a permis d'obtenir la molécule 5-endo-brome **104** et un mélange des molécules 4-exo-iodé **93** et 4-exo-brome **105**. Nous avons été en mesure de calculer un rendement de transformation sur 2 étapes pour la molécule 5-endo-brome **104** pour chacune des voies.

Tableau 5.10

Rendement de transformation en 2 étapes de cyclisation 5-endo-brome **104**, 4-exo-brome **105** et 4-exo-iode **93** selon la voie alternative utilisée¹

Mélange venant de la voie	Rendement isolé 5-endo-brome 104	% de conversion par RMN	
		4-exo-brome 105	4-exo-iode 93
A	16 %	10 %	13 %
B-1	11 %	11 %	18 %
B-2	38 %	19 %	23 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 13 % molaire de cuivre, 20 % molaire de DMEDA (**55**) et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration de substrat de 0,07 mol/L dans le THF à une température de 55°C.

Via la voie A, la préparation de la lactame dihalogénée avec le IBr a permis, après réaction de couplage, d'obtenir un rendement de transformation de 16 % en 2 étapes pour la molécule 5-endo-brome **104**. Les rendements de 10 % pour la molécule 4-exo-brome **105** et 13 % pour la molécule 4-exo-iode **93** sont des conversions RMN calculées en fonction de l'abondance et du poids moléculaire de chacune des molécules.

Via la voie B, la préparation de la lactame dihalogénée a été effectuée en utilisant deux protocoles distincts. Le premier via l'utilisation de 5 équivalents de CuBr₂ (B-1) et le deuxième avec 7 équivalents (B-2). La réaction de couplage au cuivre sur le mélange venant de la préparation B-1 a permis d'obtenir un rendement de transformation en 2 étapes de 11 % pour la molécule 5-endo-brome **104**. Dans le cas du couplage avec la préparation B-2, le rendement de formation de la molécule 5-endo-brome **104** a été augmenté à 38 %. Ce résultat nous confirme que la présence plus élevée de nucléophile bromure dans le milieu lors de la dihalogénéation nous permet, après deux étapes de réaction, d'augmenter la formation du 5-endo-brome

104. Cette observation peut s'expliquer par une hausse du ratio de 106 formé par rapport aux contaminants 74 et 107 (entrée 3, tableau 5.9), 103 étant absent dans la voie B-2. Puisque le seul produit présent dans le mélange pouvant mener au produit désiré 104 est la molécule 106, une augmentation de cette dernière aura donc directement une influence sur le rendement après couplage. On remarque aussi, suite à la réaction de couplage, que le rendement de la molécule 4-exo-iode 93 a aussi augmenté malgré la diminution de formation de la molécule diiodée 74 (voie B-2, tableau 5.10). Ceci indique que la formation de la molécule 4-exo-iode 93 provient principalement de la cyclisation de 106. On peut donc en conclure que les vitesses de réaction de la cyclisation 5-endo-brome (conduisant à 104) et 4-exo-iode (conduisant à 93) de la molécule 106 sont semblables.

Rappelons que l'objectif principal de ces couplages était de former le produit 5-endo. Comparons donc l'efficacité de la voie B-2 avec le couplage à partir du produit diiodé 74 (schéma 5.12). Le rendement de transformation sur 2 étapes pour la formation de la molécule 5-endo-iode 73 est de 15 %. Comme il est décrit dans le tableau 5.10, le rendement en 2 étapes pour la cyclisation 5-endo-brome 104 est de 38 % (schéma 5.18). Cette comparaison reste biaisée étant donné qu'il s'agit de deux molécules différentes. Il n'en reste pas moins que nous avons été en mesure d'augmenter la cyclisation 5-endo par rapport à la cyclisation 4-exo simplement en nous basant sur la vitesse de réaction en fonction de l'halogène impliqué lors du couplage au cuivre.

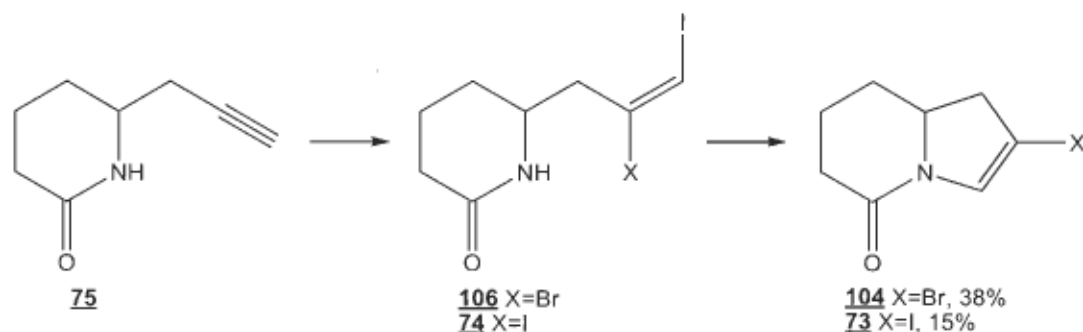


Schéma 5.18 Rendement de formation en 2 étapes des composés 5-endo-brome **104** et 5-endo-iode **73**.

5.4 Deuxième étape de la séquence clé: allyloxylation d'énamide via couplage au cuivre intermoléculaire

L'expérimentation du premier couplage au cuivre intramoléculaire a mené à la formation d'un produit voulu minoritaire issu d'une sélectivité faible en faveur du produit cyclisation non désiré. Des stratégies alternatives permettant d'augmenter les rendements de la cyclisation 5-endo ont été mises au point. L'utilisation du ligand ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (**51**) a permis d'augmenter le rendement de formation de la molécule 5-endo-iode **73**. À partir du composé diiodé **74** le rendement obtenu sur deux étapes est de 15 % alors qu'un couplage au cuivre sur un composé dihalogénéation sélectivement a permis d'obtenir la molécule 5-endo-brome **104** dans un rendement en deux étapes de 38 %. Ayant en main ces molécules, nous avons été en mesure d'expérimenter l'allyloxylation via la réaction de couplage au cuivre intermoléculaire.

5.4.1 Allyloxylation d'énamide via couplage au cuivre intermoléculaire à partir de la molécule 5-endo-brome **104**

Au départ, l'objectif de nos travaux était de développer des conditions permettant le couplage intermoléculaire entre un alcool allylique et

l'iodoénamide **73**. Étant donné les problèmes rencontrés lors de la formation de **73**, une deuxième molécule a le potentiel d'effectuer ce couplage et nous permettre de poursuivre la synthèse. Il s'agit de la molécule 5-endo-brome **104**. Le rendement de formation de **104** étant meilleur, cette molécule fut sélectionnée pour débiter l'étude du couplage intermoléculaire avec un alcool allylique (schéma 5.19).

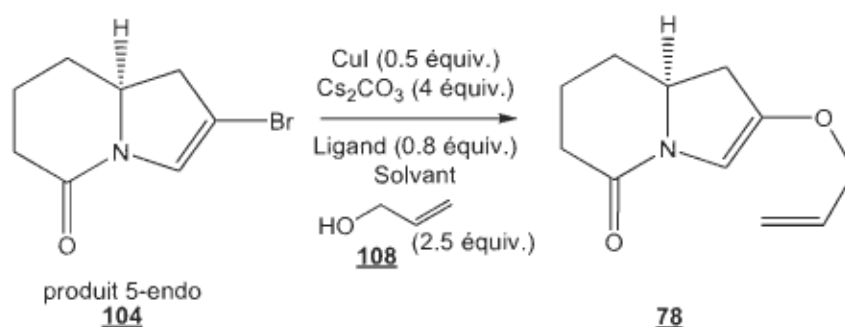


Schéma 5.19 Alkylation de la molécule **104** via un couplage catalysé au cuivre.

Tableau 5.11

Résultats du couplage intermoléculaire entre l'alcool allylique (**108**) et la molécule 5-endo-brome **104**¹

Entrée	Ligand	Solvant	Température	Rendement
1	DMEDA (55)	THF	55°C	0 %
2	phén (97)	Toluène	80°C	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 50 % molaire de cuivre, 80 % molaire de ligand et 4 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration de substrat de 0,19 mol/L dans le solvant.

Le premier essai a été effectué selon les conditions développées par Rahem dans ses travaux de couplage intermoléculaire entre les β-iodoénamides et les alcools allyliques. Nous avons mis la molécule **104** en réaction avec

4 équivalents de Cs_2CO_3 comme base, 0,5 équivalent de catalyseur CuI , 0,8 équivalent ligand DMEDA (55), 2,5 équivalents de l'alcool allylique 108 dans le THF (entrée 1; tableau 5.11). Nous avons par la suite effectué un bullage à l'azote de la même manière qu'effectué dans le couplage intramoléculaire avec de mettre la réaction à 55°C . La formation du complexe cuivre-DMEDA (55) a donné une couleur bleue au milieu réactionnel, comme il a déjà été observé auparavant. Nous avons effectué un suivi de réaction sur 60 heures. Après ce temps, aucun produit de couplage n'a été observé et seul le produit de départ a été récupéré. Ce premier résultat a mené à la conclusion que les conditions qui s'appliquaient aux molécules de Rahem ne s'appliquent peut-être pas à nos molécules. Nous avons émis plusieurs hypothèses permettant d'expliquer l'échec de la réaction. Il est possible que dans le cas de notre couplage intermoléculaire, la température de 55°C ne soit pas assez élevée pour permettre la réaction. De plus, il est possible que le ligand utilisé ne soit pas en mesure de former le complexe propice au couplage avec un alcool. À cela s'ajoute le fait qu'il s'agit d'un couplage avec un bromure vinylique alors que les conditions mises au point implique un iodure vinylique, ce qui peut impliquer des différences au niveau réactionnel.

Sachant que les conditions mises au point par Rahem ne s'appliquent pas à la molécule 5-endo-brome 104 pour effectuer l'allyloxylation, nous avons expérimenté d'autres conditions réactionnelles. Buchwald [65] a démontré qu'il est possible d'effectuer des couplages intermoléculaires entre un alcool allylique et un iodure vinylique afin de préparer des vinyl allyl éthers. Nous avons tenté d'appliquer ces conditions à nos molécules sachant bien que dans notre cas, il s'agit d'un β -bromoénamide et non d'un iodure vinylique. Les conditions réactionnelles développées par Buchwald impliquent l'utilisation de Cs_2CO_3 comme base, CuI comme catalyseur, la 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (97) comme ligand et un alcool allylique à

longue chaîne dans le toluène à une température de 80°C. Nous avons donc mis la molécule **104** dans ces conditions (entrée 2; tableau 5.11). L'étape de bullage à l'azote a rendu le milieu réactionnel d'une couleur rougeâtre, signe que la formation du complexe a eu lieu. Nous avons effectué un suivi de réaction et après 60 heures de réaction, seul le produit de départ était présent. Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis de synthétiser la molécule **78**. Par contre, il n'y a pas de réaction de dégradation puisque le produit de départ est récupéré. Pour expliquer ce résultat, nous avons émis plusieurs hypothèses. Tout d'abord, est-il possible d'effectuer une corrélation entre les échecs de couplage et le brome impliqué dans la réaction? Est-il possible que ce type de couplage soit beaucoup plus facile via les β -iodoénamides comme la molécule 5-endo-iode **73**? Dans nos précédents travaux, il a été démontré que le couplage intramoléculaire catalysé au cuivre avec un bromure vinylique était possible, mais qu'il s'effectue plus lentement qu'avec un iodure vinylique. Également, l'alcool allylique utilisé par Buchwald est beaucoup plus lourd que notre alcool allylique **108**. Est-il possible que notre alcool soit en vapeur? Si c'est le cas, il est normal que nous n'ayons pas obtenu le produit désiré.

5.4.2 Allyloxylation d'énamide via couplage au cuivre intermoléculaire à partir de la molécule 5-endo-iode **73**

La prochaine étape fut d'utiliser la molécule 5-endo-iode **73** afin d'effectuer le couplage au cuivre intermoléculaire. De cette manière, nous serons en mesure de vérifier si l'halogène de l'énamide influence la réaction de couplage intermoléculaire.

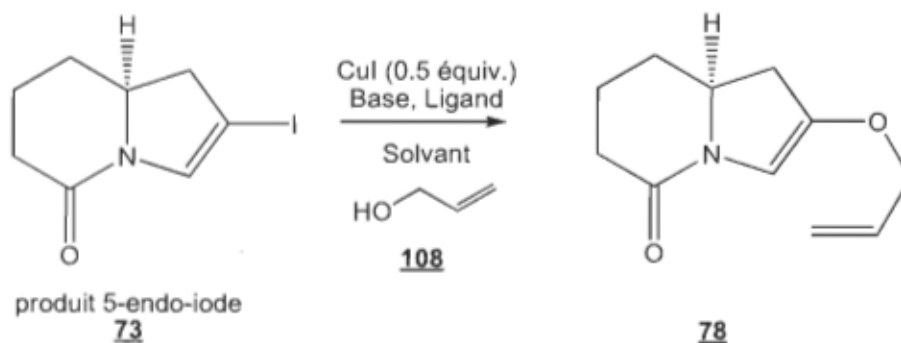


Schéma 5.20 Alkylation de la molécule **73** via un couplage catalysé au cuivre.

Tableau 5.12

Résultats du couplage intermoléculaire avec l'alcool allylique **108** à partir de la molécule 5-endo-iodure **73**¹

Entrée	Base	Ligand	Nu	Slv	Temp.	Rend. (78)
1	Cs ₂ CO ₃	DMEDA (55)	108	THF	55°C	0 %
2	Cs ₂ CO ₃	phén (97)	108	Tol	80°C	0 %
3	K ₃ PO ₄	phén (97) et PPh ₃ (100)	108	Tol	55°C	0 %
4	K ₃ PO ₄	phén (97) et PPh ₃ (100)	109	Tol	55°C	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant 50 % molaire d'iodure de cuivre, 80 % molaire de ligand (entrée 1 et 2), 20 % de 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (**97**) et 40 % de triphénylphosphine (**100**) (entrée 3 et 4) et 4 équivalents de base avec une concentration de substrat de 0,19 mol/L dans le solvant.

La première étape afin de vérifier si l'halogène de l'énamide influence la vitesse de réaction a été de mettre la molécule 5-endo-iodure **73** dans les conditions mises au point par Rahem qui ont échoué avec la molécule 5-endo-brome **104** (entrée 1; tableau 5.12). L'étape de bullage à l'azote nous a confirmé la formation du complexe cuivre ligand puisque le milieu réactionnel est devenu bleu. Après un suivi de réaction de 60 heures, aucun produit de couplage n'a été formé. Seul le produit de départ a été récupéré. Ce résultat nous démontre que l'échec de couplage n'est pas directement lié

à l'halogène présent sur l'énamide puisque dans le cas du β -bromoénamide **104** et du β -iodoénamide **73**, aucun n'a mené à la formation de la molécule **78**. Si l'utilisation de la molécule 5-endo-brome **104** ou de la molécule 5-endo-iodo **73** dans les conditions mises au point par Rahem ne nous permet pas de former la molécule **78**, il est envisageable que ces conditions ne s'appliquent tout simplement pas à nos substrats.

Nous avons ensuite tenté la réaction dans les conditions de Buchwald [65], tout comme nous l'avons fait avec **104**. Il a été vu que ces conditions ne fonctionnent pas avec la molécule 5-endo-brome **104** (entrée 2; tableau 5.11). Nous avons appliqué ces conditions à la molécule 5-endo-iodo **73**. La couleur rougeâtre du milieu réactionnel nous a indiqué que le complexe avec la 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (**97**) a été formé. Après 18 heures de réaction, le produit de départ avait complètement réagi et un seul autre produit était présent selon la CCM effectuée. La purification de ce nouveau produit a été effectuée par chromatographie sur colonne de silice traitée par la triéthylamine afin d'éviter les risques de dégradation de l'allyloxyénamide **78**. Le produit récupéré a été analysé par RMN. Le résultat de cette analyse nous démontre qu'il n'y a pas eu de réaction de couplage avec l'alcool allylique **108**. Il semble plutôt qu'il y ait réaction afin de former un produit secondaire dont nous n'avons pas pu déterminer la structure. La formation de ce produit secondaire est peut-être causée par le chauffage à 80°C qui produit une dégradation du produit de départ.

Les résultats précédemment obtenus indiquent que les conditions mises au point par Rahem et Buchwald ne s'appliquent pas aux molécules **73** et **104**. Jiang [52], lui, a réussi à faire réagir des iodures vinyliques avec des thiols et ainsi former des liaisons C—S (alors que nous, on veut former des liaisons C—O). Ces conditions de réaction (K_3PO_4 comme base, le CuI comme

catalyseur, un mélange 2:1 de triphénylphosphine (**100**) : 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (**97**)), semblent permettre aux iodures vinyliques de réagir. Nous avons décidé d'utiliser les mêmes conditions que Jiang sur notre molécule **73**, en remplaçant le thiol par l'alcool allylique. Lors du mélange des réactifs, après bullage, la couleur brunâtre fut observée, sûrement due au mélange de ligands formant le complexe. Un suivi de réaction a été effectué et aucun produit de couplage n'a été formé. Seul le produit de départ a été récupéré. Cet échec peut s'expliquer par le fait que ces conditions réactionnelles s'appliquent difficilement au couplage intermoléculaire avec les alcools allyliques.

Nous avons donc décidé d'appliquer ces conditions pour un couplage impliquant le soufre, tout comme le fait Jiang. Il est vrai que ce n'est pas là notre but premier, mais cette expérience pourrait nous permettre de voir si nos iodoénamides cycliques (comme la molécule **73**) sont réactives dans ces conditions réactionnelles (schéma 5.21).

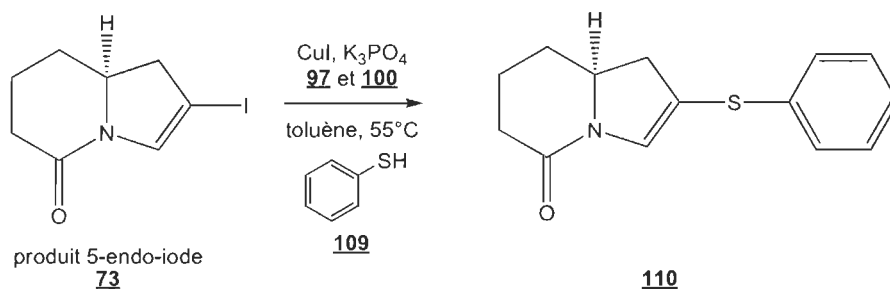


Schéma 5.21 Couplage intermoléculaire au cuivre entre la molécule **73** et le thiophénol **109**.

Nous avons repris les conditions de Jiang utilisées précédemment (entrée 4, tableau 5.11) en remplaçant l'alcool allylique **108** par le thiophénol **109**. La couleur du milieu réactionnel après le bullage à l'azote était orange-brun

foncé. Nous avons effectué un suivi de la réaction toutes les heures et nous avons constaté la formation d'un produit. Il a fallu 28 heures afin de compléter la réaction. Une purification du produit a été effectuée et nous avons confirmé la structure de la molécule **110** en RMN. Le rendement obtenu pour cette réaction de couplage intermoléculaire est de 86 %. Ce résultat encourageant nous indique que la molécule **73** est suffisamment réactive et que les nombreux échecs rencontrés sont potentiellement liés à l'alcool allylique **108** lui-même et aux conditions de réaction utilisées.

Tous ces résultats nous ont mené à émettre des hypothèses expliquant les nombreux échecs rencontrés avec l'utilisation de l'alcool allylique **108**. Si l'on compare notre modèle avec les modèles de Rahem (schéma 3.3), on observe plusieurs différences, dont une liée directement à l'environnement de l'iode. Dans notre modèle, l'iode de la molécule **73** est sur un carbone alcénique trisubstitué alors que les molécules de Rahem (e.g. l'iodoénamide **66**) possèdent un iode sur un carbone alcénique disubstitué. Est-ce que la ramification du carbone alcénique portant l'iode sur notre composé **73** crée un encombrement stérique suffisant pour empêcher la réaction de couplage avec l'alcool allylique **108** ? Cela est difficile à croire étant donné qu'il est possible d'ajouter le thiophénol **109** sur la molécule **73**. Ainsi, l'alcool allylique **108** ne semble pas assez réactif pour permettre le couplage.

5.5 Voie alternative: inversion des réactions de couplages au cuivre

Les réactions de couplage intermoléculaires avec l'alcool allylique étant difficiles, nous avons parallèlement envisagé une alternative qui consiste à effectuer une inversion des deux réactions de couplages de notre schéma réactionnel initial. Sachant qu'il est possible d'effectuer une dihalogénéation

sélective et que les réactions de couplages sont plus rapides avec l'iode qu'avec le brome, nous avons élaboré un schéma réactionnel permettant d'emprunter cette voie (schéma 5.22).

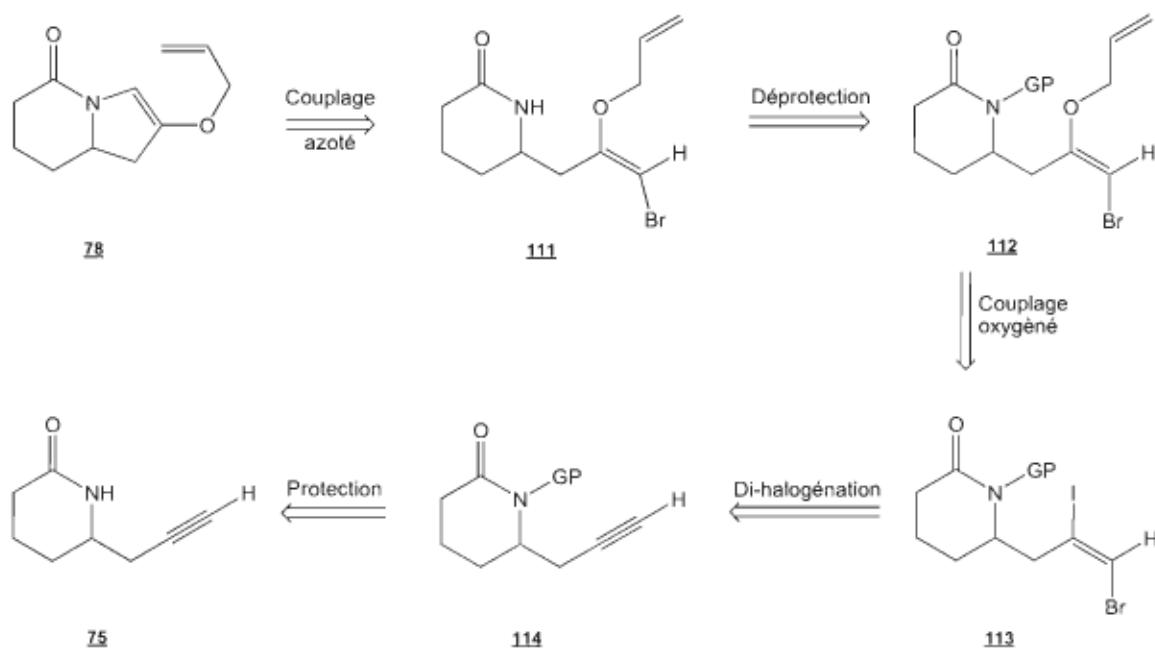


Schéma 5.22 Rétrosynthèse de la voie alternative impliquant l'inversion des réactions de couplages au cuivre.

Puisque nous savons que la cyclisation 5-endo-brome **103** est possible (schéma 5.15), il est alors facile d'imaginer que nous pourrions obtenir la molécule **78** à l'aide d'une réaction de couplage intramoléculaire à partir de la molécule **111**. Cette dernière serait obtenue par simple déprotection de l'amide de la molécule **112**. Il est important ici de comprendre que la protection est essentielle afin d'obtenir la molécule **112** via une réaction de couplage au cuivre intermoléculaire. En effet, l'amine secondaire doit être protégée afin de permettre à l'alcool de s'ajouter sur l'iodure vinylique interne de la molécule **113** sinon, il y aura couplage intramoléculaire entre le N—H et l'iodure vinylique. Ce dernier sera obtenu via une dihalogénéation de la

lactame protégée **114**. Finalement, la molécule protégée **114** sera préparée à partir de la lactame **75**. Les raisons pour lesquelles nous avons envisagé cette voie sont d'abord de voir s'il était possible d'effectuer le couplage intermoléculaire avec l'alcool allylique avant la cyclisation et ainsi voir si ce couplage se ferait avec un iodure vinylique acyclique plutôt que cyclique. La deuxième étant que si cela est possible, nous serions en mesure de diminuer grandement les pertes associées à la cyclisation 4-exo qui est majoritaire.

5.5.1 Protection de la lactame **75**.

La première étape de cette séquence consiste à protéger l'amide de la lactame **75** (schéma 5.23). De cette manière, le couplage intramoléculaire ne pourra pas s'effectuer et nous serons en mesure d'ajouter l'alcool allylique **108** à la position voulue.

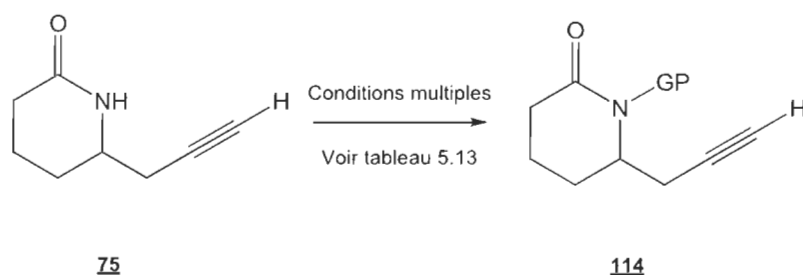


Schéma 5.23 Protection de la lactame **75**.

Tableau 5.13
Résultats des protections de la lactame **75**

Entrée	Groupe protecteur	Base	Solvant	Temp	Rend
1	TBDMSCl	triéthylamine	CH ₂ Cl ₂	t.p.	0 %
2	TBDMSCl	triéthylamine	DMF	t.p.	0 %
3	TBDMSCl	NaH	THF anhydre	reflux/t.p.	0 %
4	TBDMSOSO ₂ CF ₃	triéthylamine	CH ₂ Cl ₂	t.p.	0 %
5	TBDMSCl	DMAP	toluène	65°C	0 %
6	BOC	DMAP	MeCN	t.p.	80 %

La première stratégie utilisée afin de protéger la lactame **75** provient des travaux du groupe de Hart [66]. La méthode consiste à mettre la lactame **75** en réaction avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl) et la base triéthylamine (TEA) dans le dichlorométhane à température pièce. Le suivi par CCM nous a indiqué qu'il n'y avait aucune protection effectuée. Seul le produit de départ a été récupéré.

L'échec du premier essai nous a mené à essayer les mêmes conditions réactionnelles que l'entrée 1 mais en remplaçant le CH₂Cl₂ par le DMF, un solvant favorisant encore plus les substitutions nucléophiles. Après 24 heures d'agitation, aucun produit de protection n'a été formé. Seul le produit de départ a été récupéré.

Puisque l'utilisation du solvant DMF n'a pas permis d'effectuer la protection, nous avons émis l'hypothèse que la triéthylamine n'est pas une base assez forte pour effectuer la déprotonation de la lactame **75**. Conséquemment, nous avons effectué un reflux dans le THF anhydre de la molécule **75** avec de l'hydruure de sodium (NaH) durant 2 heures (entrée 3; tableau 5.13). Par la

suite, nous avons ajouté le TBDMSCI au milieu réactionnel. Le suivi CCM nous a indiqué qu'il n'y avait aucune trace de produit 114.

L'entrée 4 correspond à la protection de la lactame utilisant le trifluorométhylsulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSOSO₂CF₃) plutôt que le TBDMSCI comme groupement protecteur et TEA comme base dans le CH₂Cl₂. Ces conditions furent utilisées par le groupe de recherche de Kaller [67]. Nous avons émis l'hypothèse que la substitution serait meilleure étant donné que l'éjection du groupe partant OSO₂CF₃⁻ (triflate) s'effectue plus facilement que le Cl⁻. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de former la molécule 114 avec cette méthode.

Le groupe de recherche de Hua [68] a effectué des travaux nécessitant la protection de plusieurs lactames sous forme de triméthylsilyle (TMS). Nous avons donc testé les conditions qu'il a mise au point en utilisant le TBDMSCI et le *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le toluène à 65°C (entrée 5, tableau 5.13). Nous pensions que le chauffage de la solution à 65°C permettrait d'atteindre l'énergie d'activation afin de former la molécule 114. Malheureusement, même dans ces conditions, nous n'avons pas récupéré de produit final; seul le produit de départ a été récupéré.

Les dernières conditions de protection utilisées furent empruntées au groupe de Shuto [69] qui a effectué une protection sur une molécule pontée au moyen d'un groupement BOC (*tert*-butoxycarbonyle). La protection s'effectue en présence d'anhydride de *tert*-butoxycarbonyle avec le DMAP comme base dans l'acétonitrile à température pièce et après 48 heures, la réaction de protection est complétée. Après purification, nous avons obtenu le produit désiré avec un rendement de 80 %. Rappelons que l'étape ultérieure de déprotection du groupement BOC s'effectue sur la molécule 112 possédant

un éther d'énol fragile au milieu acide. On peut se demander pourquoi nous avons choisi un BOC comme groupement protecteur puisqu'il est connu que pour déprotéger un BOC, on doit se placer en conditions acides, conditions qui risquent donc de détruire notre substrat **112**. Heureusement pour nous, Qu [70] a montré qu'il était possible d'effectuer la déprotection de groupements BOC simplement en chauffant la molécule dans un solvant, sans présence d'acide. Puisque le BOC est le seul groupement protecteur à permettre la molécule **114** d'être formée sur les 6 méthodes expérimentées, nous avons poursuivi la synthèse avec ce substrat.

5.5.2 Dihalogénation de la lactame protégé **114**.

Après avoir effectué la protection de la lactame, la molécule **114** a été dihalogénée de manière à installer l'iode en position interne et le brome en position terminale sur la liaison triple du groupement propargyle. Pour ce faire, nous avons mis en réaction la molécule **114** avec du brome moléculaire et de l'iodure de sodium (schéma 5.24). Ainsi, en inversant la source d'halogénure nucléophile et la source d'halogénure électrophile par rapport à la réaction de dihalogénation du schéma 5.16, nous pensons inverser les positions des halogènes sur la liaison double.

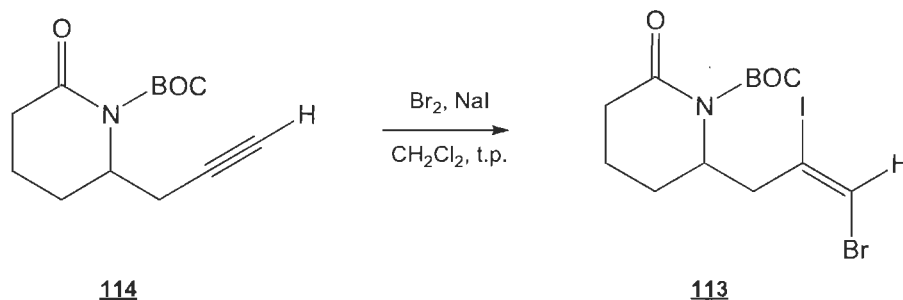


Schéma 5.24 Dihalogénation sélective de la lactame protégée **114** afin de former la molécule **113**.

L'analyse RMN du produit brut ne nous révèle pas que la molécule **113** est majoritaire. En effet, nous nous attendions à un déplacement de l'hydrogène alcénique terminal vers 6,85 ppm semblable à la molécule **107**. Le spectre nous indique plutôt un déplacement majoritaire à 6,55 ppm résultant peut-être d'une dibromation puisque ce déplacement est près de celui obtenu avec la molécule dibromée **103**. Une alternative serait d'effectuer la dihalogénation sélective de manière similaire aux voies B-1 et B-2 (tableau 5.9) en utilisant cette fois-ci le Br_2 (brome moléculaire) comme source de brome ainsi que le CuI_2 (diiodure de cuivre) comme source d'iode. De cette manière, nous serions peut-être en mesure de favoriser davantage la formation de la molécule **113**. Malgré la formation majoritaire du produit dibromé, nous nous sommes demandé si l'addition de l'alcool allylique **108** était possible. Nous avons donc mis le mélange en réaction dans les conditions optimales mises au point par Rahem (entrée 1, tableau 5.12). Malheureusement, après 24 heures, seul le produit de départ est présent.

5.6 Couplage au cuivre intermoléculaire sur la molécule 4-exo-iode **93** suivi du réarrangement de Claisen

Étant donné que la molécule 4-exo-iode **93** a été formée en majorité dans nos réactions de couplage intramoléculaire sur la lactame diiodée **74**, nous

étions curieux de savoir si nous pourrions compléter notre séquence de réaction avec le couplage intermoléculaire et le réarrangement de Claisen. Pour ce faire, nous avons d'abord effectué le couplage intermoléculaire impliquant l'iodoénamide **93** et l'alcool allylique **108** dans les conditions mises au point par Rahem (schéma 5.25).

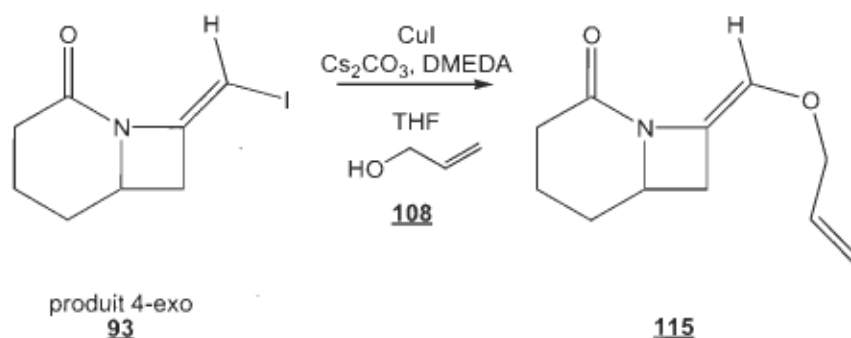


Schéma 5.25 Couplage intermoléculaire entre la molécule 4-exo-iodo **93** et l'alcool allylique **108** afin de former l'oxyénamide **115**.

Tableau 5.14
Résultats du couplage au cuivre entre l'alcool allylique **108** et la molécule 4-exo-iodo **93**¹

Entrée	Temp	Temps	Traitement de silice ²	Rendement
1	55°C	24h	non	12 %
2	80°C	24h	non	0 %
3	55°C	24h	triéthylamine	41 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en utilisant 50 % molaire d'iodure de cuivre, 80 % molaire de DMEDA (**55**) et 4 équivalents de Cs_2CO_3 avec une concentration de substrat de 0,19 mol/L dans le THF.

² Le traitement de la silice a été effectué en ajoutant 1 % de Et_3N dans hexanes de préparation. Par la suite, la silice a été conditionnée avec l'éluant le plus polaire utilisé dans la purification afin d'éviter l'entraînement de la triéthylamine avec notre produit.

La molécule 4-exo-iodo **93** a été mise en réaction avec l'alcool allylique **108** en présence de carbonate de césium comme base, l'iodure de cuivre comme

catalyseur, le DMEDA (**55**) comme ligand dans le THF à une température de 55°C. Après 24 heures, la réaction était complète et l'analyse RMN du produit brut a été effectuée afin de confirmer la structure. Une purification a ensuite été effectuée et le composé **115** a été récupéré dans un rendement de 12 % puis la caractérisation par RMN et CPVSM a été complétée (figure 5.8). Comme attendu, l'analyse nous révèle un déplacement chimique à 6,75 ppm pour l'hydrogène de la liaison double de la fonction oxyénamide (H_a). De plus, l'analyse nous confirme la présence d'hydrogènes alcéniques terminaux. En effet, un signal entre 5,80 et 6,0 ppm nous indique la présence de l'hydrogène H_b et le signal entre 5,35 ppm et 5,10 ppm nous indique la présence des hydrogènes H_c terminaux.

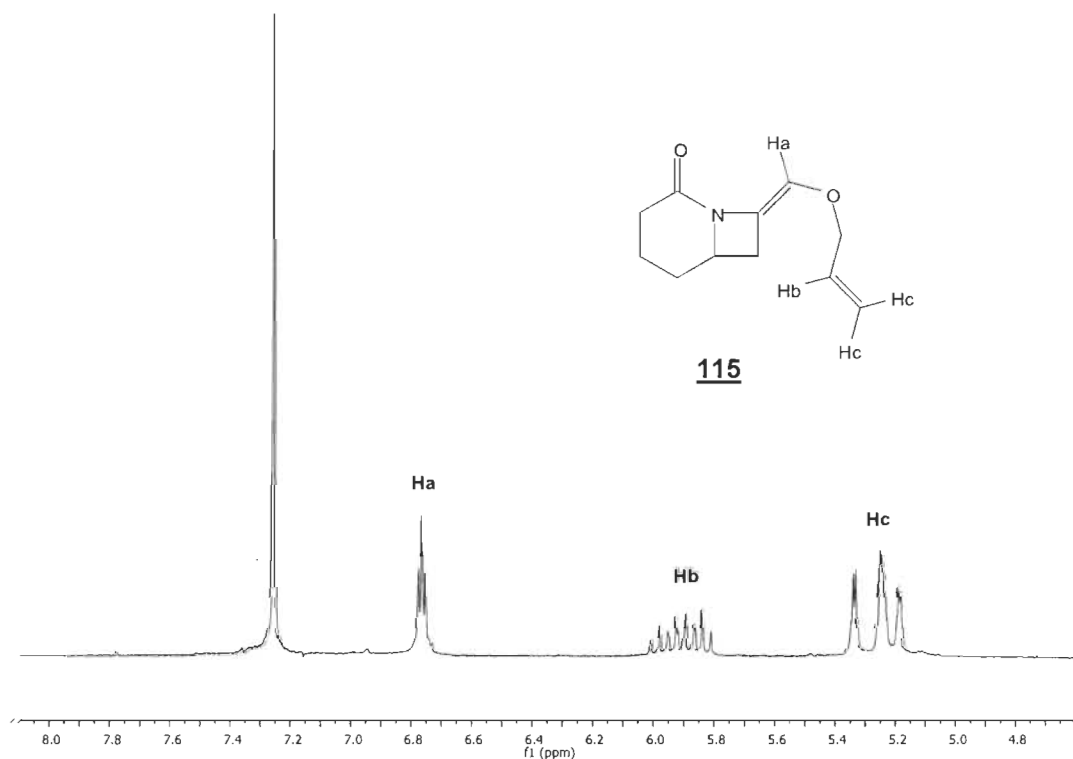


Figure 5.8 Analyse RMN de la molécule **115** issue du couplage intermoléculaire avec l'alcool allylique **108** et la molécule 4-exo-iode **93**.

Quelques hypothèses ont été émises afin d'augmenter la quantité de produit **115** formé. L'une d'elles consiste à augmenter la température de réaction pour favoriser la formation du composé **115**.

L'entrée 2 correspond à l'essai dans lequel nous avons augmenté la température de réaction en plongeant le tube scellé dans un bain d'huile à 80°C. Malheureusement, après 24 heures, seul le produit de départ était présent au CPVSM et en chromatographie sur couche mince, sans indice de formation de la molécule **115**. La présence du produit de départ nous indique que la réaction n'a simplement pas fonctionné et non que le produit de couplage a subi une dégradation à cause de la température élevée. L'hypothèse expliquant pourquoi aucun produit **115** n'a été formé est que l'alcool allylique **108** a un point d'ébullition près de la température de la réaction. Il est possible qu'il se retrouve simplement en vapeur hors du milieu réactionnel ayant pour conséquence d'empêcher la réaction de se produire. La solution de départ consistant à augmenter la température pour favoriser la formation de produit **115** n'est peut-être pas la bonne. Afin d'augmenter le rendement de réaction, nous avons émis l'hypothèse que la silice de la chromatographie sur colonne devrait être préalablement traitée à la triéthylamine afin de neutraliser l'acidité. L'éther d'énol formé étant sensible au milieu acide, il est possible que le faible rendement y soit associé.

Étant donné l'échec de formation de la molécule **115** à une température de 80°C, nous avons refait la réaction à 55°C (entrée 3, tableau 5.14) mais cette fois en prenant un soin particulier à l'étape de purification, espérant ainsi augmenter notre rendement. Une fois la réaction terminée, nous avons effectué une purification sur colonne de silice traitant la silice avec une solution de triéthylamine 1 % dans le mélange d'hexanes. Après purification, le composé **115** a été récupéré dans un rendement de 41 %.

Ce résultat de couplage a confirmé notre hypothèse voulant que la disponibilité de l'iode influence la réaction de couplage intermoléculaire étant donné que dans des conditions identiques, le couplage intermoléculaire avec l'alcool allylique n'est pas permis pour la formation de la molécule **78** alors qu'il est permis pour la formation de la molécule **115**. Il reste encore énormément de travail à effectuer afin de bien comprendre ces réactions et ainsi mettre au point les conditions réactionnelles nous permettant de poursuivre notre nouvelle voie de synthèse de la monomorpine (**8**).

Ayant en possession l'éther d'énol **115**, nous étions curieux d'étudier le réarrangement de Claisen menant au composé **116**.

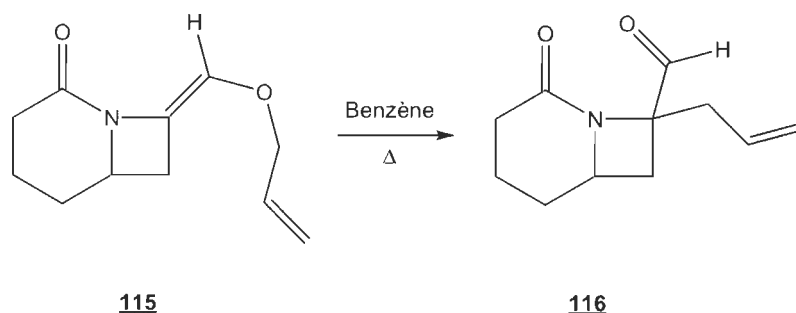


Schéma 5.26 Réarrangement de Claisen de l'éther d'énol **115** afin de former le composé **116**.

Le réarrangement de Claisen a été effectué en utilisant les conditions mises au point par Rahem. Le produit **115** a été solubilisé dans le benzène et mis à reflux durant 48 heures. Nous avons alors constaté l'absence de produit de départ et l'apparition de plusieurs composés en CCM. Lors de l'analyse RMN du mélange brut, nous avons été très heureux d'observer la présence de signaux confirmant la formation du produit du réarrangement de Claisen **116** (figure 5.9).

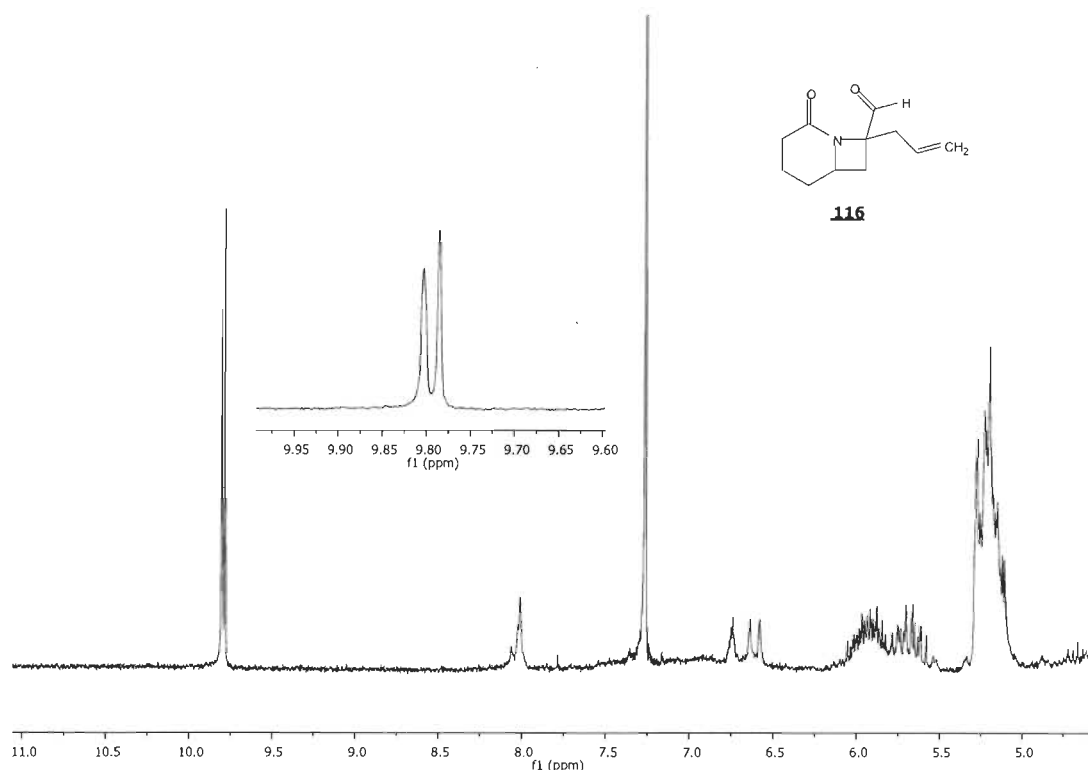


Figure 5.9 Spectre RMN brut du réarrangement de Claisen menant au composé **116**.

D'abord, les deux pics à 9,79 ppm et 9,81 ppm indiquent la présence de l'hydrogène sur la fonction aldéhyde des deux diastéréoisomères de **116**. Le ratio obtenu des diastéréoisomères est d'ailleurs de 1,1 : 1 selon l'intégration en RMN. Cette très faible sélection s'explique par le fait que l'alcool allylique utilisé est achiral (voir discussion à cet effet dans le chapitre IV). Ensuite, notons la présence des pics dans la région de 5,0 ppm à 6,0 ppm correspondant aux hydrogènes d'une liaison double terminale. Puisque l'analyse du mélange brut nous a permis d'identifier le composé **116** voulu, nous avons tenté de le purifier afin d'en faire la caractérisation complète. Pour ce faire, nous avons effectué une chromatographie éclair en ayant préalablement traité la silice avec de la triéthylamine. Ainsi, nous diminuons

le risque de dégradation de notre composé par l'acidité de la silice. Malheureusement, nous n'avons pas récupéré le produit 116 désiré, ce dernier s'étant possiblement dégradé lors de la purification. Il semble que le traitement à la triéthylamine ne soit pas assez efficace pour permettre la purification du composé 116. Nous pouvons tout de même affirmer que le réarrangement de Claisen est fortement possible sur l'éther d'énol 115 afin de former la molécule 116 étant donné la présence de pics très caractéristiques en RMN. Il reste néanmoins du travail à effectuer pour trouver la bonne méthode afin de purifier le produit 116 et ainsi permettre de développer des synthèses en utilisant cette voie.

CHAPITRE VI

CONCLUSION

L'objectif de nos travaux était de proposer une nouvelle voie de synthèse pouvant mener à la (+)-monomorpine (**8**) au moyen d'une séquence de trois réactions clés (couplage au cuivre intramoléculaire afin d'effectuer une vinylation d'amide, couplage au cuivre intermoléculaire afin d'effectuer une allyloxylation et finalement un réarrangement de Claisen). Malheureusement, cette séquence n'a pu être terminée. De nombreux problèmes, notamment la régiosélectivité de cyclisation, nous ont menés à étudier les réactions en détail afin de comprendre les résultats obtenus. Les travaux effectués ont cependant permis de former le squelette indolizidine (**73**) du composé final. Le schéma 6.1 montre l'ensemble des étapes effectuées afin d'obtenir ce squelette.

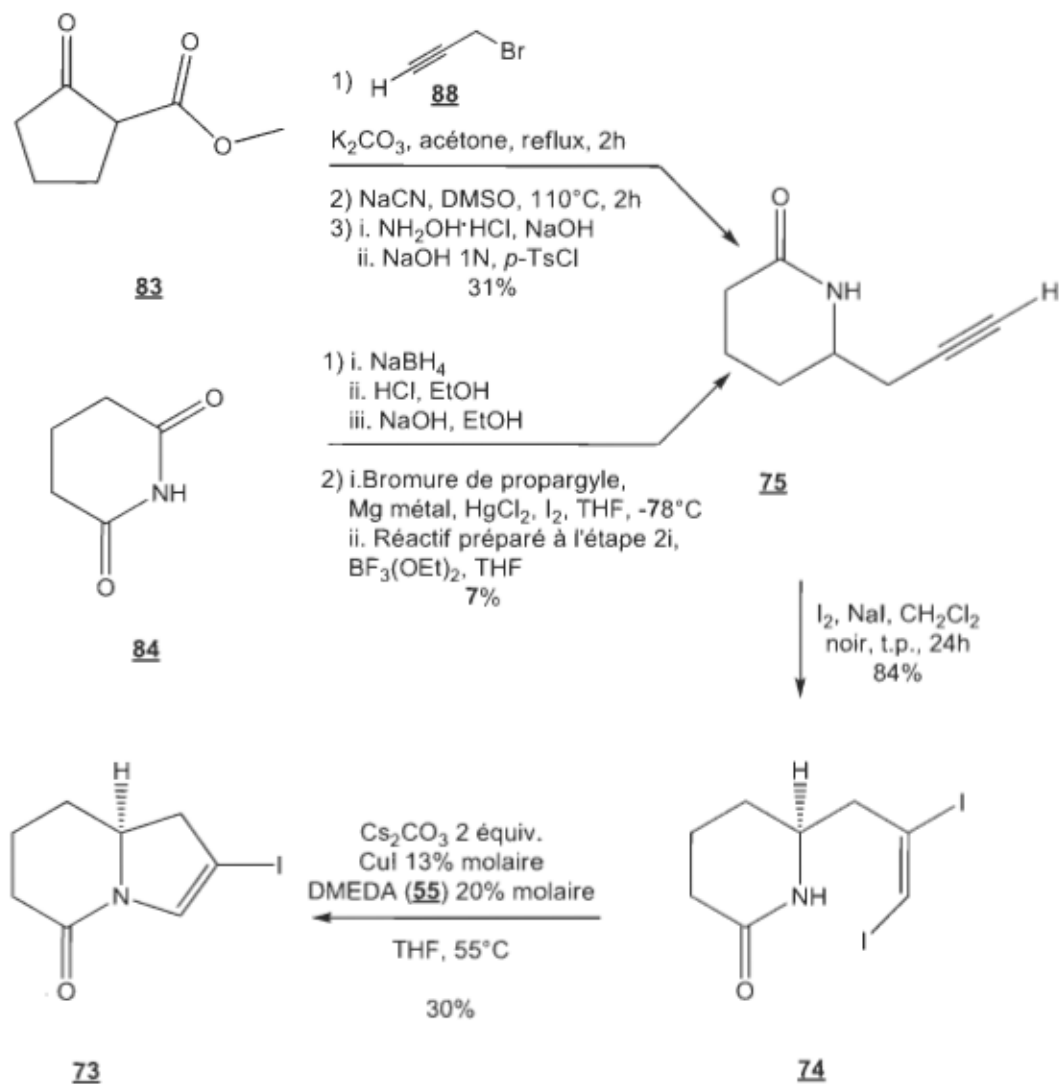


Schéma 6.1 Notre méthode de synthèse pour la construction du squelette indolizidine à partir de la séquence de trois réactions clés afin d'obtenir la (+)-monomorine (**8**).

Afin d'étudier notre séquence clé, nous avons synthétisé la lactame **75** à partir de l'ester commercial **83** en trois étapes dans un rendement global de 31 %. La synthèse de la lactame **75** a aussi été effectuée à partir du glutatimide (**84**) en deux réactions dans un rendement de 7 %. Le rendement plus élevé en utilisant l'ester **83** comme produit de départ en fait la voie de

synthèse privilégiée pour la préparation de la lactame **75**. Nous avons débuté l'application de notre séquence clé en synthétisant, à partir de la lactame **75**, le composé **74** dans un rendement de 84 %. Ensuite, la première réaction de couplage au cuivre intramoléculaire a été effectuée sur le composé **74** afin de mener au squelette indolizidine **73** dans un rendement de 30 %.

Les nombreux travaux effectués sur les réactions présentées jusqu'à maintenant avaient comme objectif de parvenir à la structure de la (+)-monomorpine (**8**). Plusieurs problèmes nous ont forcé à trouver des alternatives permettant de garder en tête ce but bien précis. Nous pouvons cependant affirmer que la réaction de couplage intramoléculaire au cuivre permet de hauts rendements de transformation considérant que nous formons, en plus du composé **73**, un produit de couplage **93** majoritaire provenant d'une cyclisation 4-exo. La régiosélectivité de cyclisation est l'élément majeur avec lequel nous avons effectué le plus de travail afin d'en comprendre le fonctionnement. Les différentes conditions de réaction testées nous ont permis d'obtenir le composé 4-exo-iode **93** avec des rendements variant de 39 % à 80 % et le composé 5-endo-iode **73** avec des rendements variant entre 2 % et 30 %. Ces conditions de réactions nous ont aussi permis de déterminer que les ratios entre le 5-endo-iode **73** et le 4-exo **93** varient entre 1 : 1,7 et 1 : 19,5. En plus d'étudier la sélectivité de cyclisation, nous avons déterminé que le catalyseur CuI était indispensable à la réaction et confirmé son implication dans le mécanisme de réaction. De plus, nous avons démontré que la base utilisée influence le rendement et le ratio des produits formés. Des bases comme le carbonate de césium et le *tert*-butoxyde de potassium nous permettent d'obtenir les meilleurs rendements de transformation variant entre 93 % et 97 % dans des ratios de produits 5-endo-iode **73** et 4-exo **93** très similaires de 1 : 5,1 et 1 : 5,4. Toutes ces études ont par la suite mené à proposer des alternatives impliquant des

dihalogénations sélectives afin de favoriser la cyclisation 5-endo. Ainsi, nous avons été en mesure d'augmenter le rendement de la cyclisation 5-endo à 38 %.

Comme il a été mentionné, plusieurs alternatives ont permis de favoriser la cyclisation 5-endo. Il n'en reste pas moins que la cyclisation 4-exo reste majoritaire. Dans ce cas, pourquoi ne pas en profiter pour effectuer la synthèse d'autres composés ? Si l'on considère la structure de la molécule 4-exo-iode **93**, il est possible d'envisager une voie de synthèse menant au produit naturel ϵ -coniceïne (**117**) (schéma 6.2).

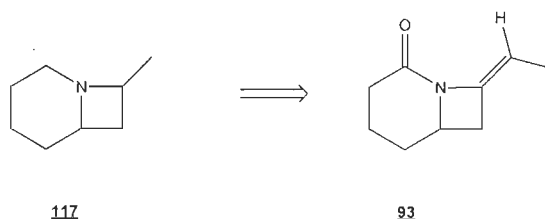


Schéma 6.2 Rétrosynthèse menant à la formation de ϵ -coniceïne (**117**) à partir de la lactame **75**.

Considérant la structure de la ϵ -coniceïne (**117**), il est possible d'imaginer qu'elle pourrait être obtenue en trois étapes à partir de **93**. En effectuant une décarbonylation de l'amide, une hydrogénolyse du lien carbone-iode et une hydrogénation de la liaison double, nous pourrions synthétiser la ϵ -coniceïne (**117**). Il a été montré dans nos travaux que la cyclisation 4-exo-iode **93** est obtenue en deux étapes à partir de la lactame **75** avec un rendement de 67 %. Considérant ces rendements, nous avons potentiellement en main une nouvelle méthode de synthèse rapide et efficace pouvant mener théoriquement à la ϵ -coniceïne (**117**).

CHAPITRE VII

PARTIE EXPÉRIMENTALE

7.1 Remarques générales

Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez Sigma-Aldrich ou VWR et ont été utilisés sans purification. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques de gel de silice F254 Silicycle. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, iode solide, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies éclair sur colonne ont été effectuées avec de la silice Silicycle 230-400 mesh (40-63 microns) et l'élution a été effectuée avec des solvants préalablement distillés.

Tous les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués avec un appareil Varian de 200 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des spectres RMN ^1H a été décrite par les abréviations suivantes: s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dd (doublet de doublet), ddd (doublet de doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

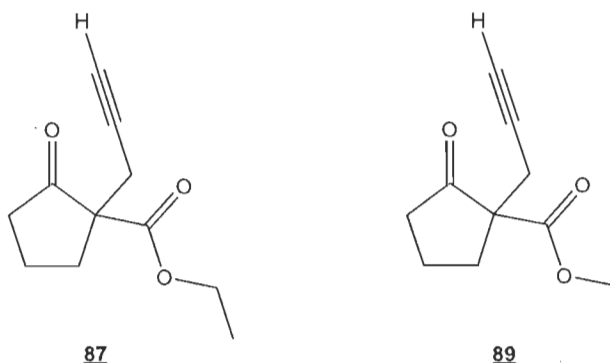
Les spectres infrarouges (IR) des liquides et des solides ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre FTIR Carry 630. Les bandes d'absorption ont été exprimées en cm^{-1} . L'intensité des signaux en IR a été décrite par les qualificatifs suivants: faible, moyen, fort.

Les chromatographies en phase gazeuse couplées à un spectromètre de masse à basse résolution (CPV-SM) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 6890N avec détecteur de masse à impact électronique. Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un système de chromatographie liquide à haute pression 1200 (CLHP) en utilisant un détecteur TOF 6210 de la compagnie Agilent Technologies.

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Electrothermal IA9100 sans correction.

7.2 Protocole expérimentaux

Procédure générale pour la préparation des 2-propargyl-2-carboalkoxycyclopentanones **87** et **89**.



Dans un ballon de 250 mL, mettre 17,6 g de K_2CO_3 (127 mmol) avec 80 mL d'acétone anhydre. Préparer ensuite une solution contenant 32 mmol du composé 2-carboalkoxycyclopentanone (**82** ou **83**) dans 40 mL d'acétone anhydre. Ajouter cette solution au ballon de 250 mL. Laisser agiter durant 15 minutes sous atmosphère d'azote jusqu'à obtention d'une coloration jaunâtre. Ajoutez ensuite goutte à goutte 7 mL de bromure de propargyle (**88**) (63 mmol) 80 % dans toluène toujours sous azote. Mettre la réaction à reflux pendant 2 heures sous azote. Laisser refroidir quelques minutes. Effectuer une filtration sous vide. Concentrer sous vide. Transférer le produit avec 100 mL d'éther dans une ampoule à extraction. Laver avec une portion de 50 mL de NaCl saturée. Récupérer la phase organique et sécher sur $MgSO_4$. Effectuer une filtration sous vide et concentrer sous vide jusqu'à l'obtention d'une huile. Purifier par filtration sur silice en lavant avec 250 mL d'hexanes puis récupérer le produit avec 200 mL d'éther. Concentrer sous vide jusqu'à l'obtention de **87** ou **89**.

2-propargyl-2-carboéthoxycyclopentanone (**87**).

Rendement de 99 %.

Huile jaune.

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz): 1,24 (3H, t, $J=7.0$, OCH_2CH_3), 1,96 (1H, t, $J=2.7$, CH_2CCH), 2,00-2,60 (6H, m, $COCH_2CH_2CH_2C$), 2,71 (2H, dd, $J=0.7$, $J=2.7$, CH_2CCH), 4,16 (2H, q, $J=7.3$, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$): 14,0 (OCH_2CH_3), 19,7, 23,1, 32,5 ($CH_2CH_2CCH_2$), 38,2 ($COCH_2$), 58,7 ($COCH_2$), 61,7 (OCH_2CH_3), 70,6 (CCH), 79,8 (CCH), 170,3 ($COOCH_2$), 213,6 (CH_2COC).

SMBR (m/z, intensité relative): 194 (M^+ , 2), 166 ($M^+ - CH_2CH_2$, 50), 149 ($M^+ - OCH_2CH_3$, 33), 138 ($M^+ - C_4H_8$, 73), 121 ($M^+ - CO_2CH_2CH_3$, 100), 111 ($M^+ - C_5H_7O$, 59).

La caractérisation du composé est conforme avec celle de la littérature [71].

2-propargyl-2-carbométhoxycyclopentanone (**89**).

Rendement de 94 %.

Huile jaune.

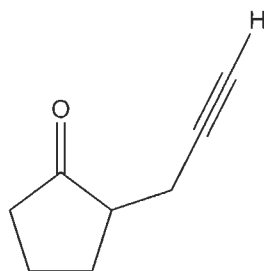
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,96 (1H, t, $J=2.7$, CH_2CCH), 2,00-2,57 (6H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2,70 (2H, dd, $J=1.3$ $J=2.6$, CH_2CCH), 3,69 (3H, s, OCH_3).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 19,7, 23,2, 32,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2$), 38,3 (COCH_2), 52,8 (COOCH_3), 58,7 (COCCH_2), 70,8 (CCH), 79,7 (CCH), 170,8 (COOCH_3), 213,5 (CH_2COC).

SMBR (m/z, intensité relative): 180 (M^+ , 3), 152 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2$, 53), 149 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 25), 124 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}$, 100), 121 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, 72).

La caractérisation du composé correspond à celle de la littérature [41].

Synthèse de la 2-propargylcyclopentanone (**86**).



86

Dans un ballon de 250 mL, mettre 1,98 g du composé **89** (11 mmol) avec 24 mL de DMSO. Ajouter ensuite 1,08 g de NaCN (22 mmol). Mettre le ballon

réactionnel dans un bain d'huile régulé à 110°C durant 2 heures. Diluer le volume réactionnel dans 1000 mL d'eau distillée et extraire avec 4 portions de 200 mL d'éther. Réunir les phases organiques et laver avec 2 portions de NaCl saturée. Concentrer sous vide jusqu'à obtention d'une huile. Purifier par filtration sur silice en éluant avec de l'éther. Concentrer sous vide jusqu'à l'obtention de **86**.

Rendement de 94 %

Huile incolore.

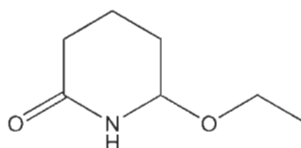
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,55-2,65 (7H cycle et 1H CCH , m), 3,68 (2H, d, $J=8.9$, CH_2CCH).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 18,5, 20,4, 28,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 38,0 (COCH_2), 47,7 (COCH), 69,4 (CCH), 81,7 (CCH), 218,8 (CH_2COCH).

SMBR (m/z, intensité relative): 122 (M^+ , 27), 94 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2$, 91), 79 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100).

La caractérisation du composé correspond à celle de la littérature [72].

Synthèse de la 6-éthoxypipéridin-2-one (**92**).



92

Dans un ballon de 250 mL, mettre 2,03 g de glutarimide (**84**) (18 mmol), un barreau magnétique et 80 mL d'éthanol. Amener la solution à 0°C avec un bain de glace. Ajouter ensuite 2,01 g de NaBH_4 (53 mmol) par petites portions sur un intervalle de 5 minutes. Ajouter 5 gouttes d'une solution de

HCl à 2,3M dans l'éthanol (voir préparation plus loin) toutes les 15 minutes durant 4h. On maintient la réaction à 0°C durant cet intervalle et on suit le pH à l'aide d'un pH-mètre en maintenant le pH basique sans dépasser un pH de 10. Acidifier le mélange réactionnel avec la même solution de HCl jusqu'à l'atteinte d'un pH entre 3 et 4. Agiter la solution à 0°C durant une heure, puis neutraliser avec une solution de NaOH à 5 % m/v dans l'éthanol. Concentrer l'éthanol sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un solide blanc poudreux. Ajouter 50 mL de chloroforme au solide et on le filtre sur Buchner. Laver le solide avec 2 autres portions de 50 mL de chloroforme. Sécher le filtrat avec du Na₂SO₄ anhydre, puis filtrer par gravité. Concentrer sous vide. On obtient le composé **92** qui ne nécessite pas de purification supplémentaire.

Rendement de 94 %.

Solide blanc.

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz): 1,22 (3H, t, J=6.9, OCH₂CH₃), 1,65-2,45 (6H, m, COCH₂CH₂CH₂CH), 3,33-3,72 (2H, m, OCH₂CH₃), 4,66 (1H, dt, J=3.4, J=3.8, CH₂CHNH), 6,43 (1H, sl, NH).

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 15,4, 16,2 (CH₂CH₂CH₂ et OCH₂CH₃), 28,1, 31,8 (CH₂CH₂CH₂), 62,9 (OCH₂CH₃), 82,4 (NHCH), 173,5 (NHCOCH₂).

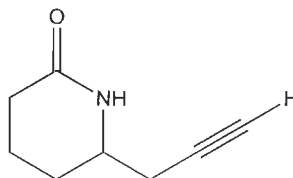
SMBR (m/z, intensité relative): 115 (M⁺ -CH₂CH₂, 7), 98 (M⁺ -OCH₂CH₃, 100).

La caractérisation du composé correspond à celle de la littérature [73].

Préparation de la solution de HCl à 2,3M dans l'éthanol

Dans un erlenmeyer de 250 mL, mettre 100 mL d'éthanol absolu avec un barreau magnétique. Amener la solution à 0°C avec un bain de glace. Ajouter 16,7 mL de chlorure d'acétyle goutte à goutte avec une ampoule à addition. Agiter à 0°C durant 15 minutes après la fin de l'ajout.

Procédure générale pour la préparation des propargylpipéridin-2-ones **75** et **91**.

**75**

Procédure A

Préparation du bromure de propargylmagnésium 1M.

Dans un ballon de 250 mL, mettre un agitateur magnétique avec 5,00 g de magnésium métallique (206 mmol), 0,20 g de dichlorure de mercure (0,44 mmol) et deux ou trois cristaux d'iode. Mettre sous atmosphère d'azote. Préparer un ballon de 100 mL aussi sous atmosphère d'azote. Mettre 40 mL de THF anhydre dans le ballon de 250 mL et 20 mL de THF anhydre dans le ballon de 100 mL. Prendre ensuite 7,5 mL (67 mmol) de bromure de propargyle (**88**) 80 % dans toluène dans une seringue. Mettre 6,5 mL dans le ballon de 100 mL et le dernier mL dans le ballon de 250 mL. Mettre le ballon de 250 mL dans un bain de glace et ajouter le contenu du ballon de 100 mL sur un intervalle de 20 minutes. Agiter pendant 1 heure à température pièce.

Dans un ballon de 250 mL, placer le composé **92** avec un agitateur magnétique. Mettre le ballon sous atmosphère d'azote. Ajouter 40 mL de THF anhydre. Amener à -30°C à l'aide d'un mélange acétone et azote liquide. Ajouter 47 mL d'une solution 1M de bromure de propargylmagnésium

(47 mmol). Après 30 minutes, retirer le ballon réactionnel pour le faire revenir à température pièce et ajouter 60 mL d'une solution de NH_4Cl saturée. Verser dans une ampoule à extraction et ajouter 60 mL d'une solution de NaHSO_3 saturée. Extraire avec 3 portions de 50 mL d'acétate d'éthyle. Sécher sur MgSO_4 , filtrer et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair avec éther-hexanes (80:20). On obtient le composé **75**.

6-propargylpipéridin-2-one (**75**)

Rendement de 7 %

Solide blanc.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,25-2,55 (8H, m), 2,05 (1H, t, $J=2.6$, CCH), 3,47-3,65 (1H, m, NHCHCH_2), 6,24 (1H, sl, NH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 19,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26,7, 28,0, 30,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 52,1 (NHCH), 72,3 (CCH), 79,6 (CCH), 173,9 (NHCOCH_2).

SMBR (m/z, intensité relative): 98 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CCH}$, 100).

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$): masse calculée = 137,0841 et masse trouvée = 137,0844 (déviation = 2,39).

La caractérisation du composé correspond à celle de la littérature [74].

Procédure B

Dans un ballon de 100 mL, placer 1,83 g du composé **86** (15 mmol) avec 30 mL d'éthanol. Ajouter 1,18 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (17 mmol) et 1,08 g de NaOH (27 mmol). Porter à reflux pendant 2 heures. Amener à température pièce et ajouter 10 mL d'eau et concentrer sous vide pour éliminer l'éthanol. Verser dans une ampoule et extraire avec 3 portions de 50 mL d'acétate d'éthyle. Laver la phase organique avec 2 portions de 30 mL de NaCl saturée. Sécher

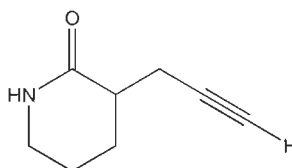
sur MgSO_4 , filtrer et concentrer sous vide. On obtient une huile avec un rendement brut de 86 % correspondant à l'oxime. Ce dernier est immédiatement remis en réaction. Dans un ballon de 50 mL, mettre 1,78 g de l'oxime (13 mmol) avec 15 mL d'acétone. Amener le ballon à 0°C et ajouter ensuite 2 mL d'une solution NaOH 1M. Préparer une solution contenant 3,24 g de chlorure de *para*-toluène sulfonyl (17 mmol) dans 10 mL d'acétone. Ajouter cette solution au ballon de 100 mL. Laisser revenir à température pièce et laisser agiter pendant 18 heures. Ajouter 20 mL d'eau et éliminer l'acétone par concentration sous vide. Extraire avec 3 portions de 50 mL d'acétate d'éthyle. Sécher sur MgSO_4 , filtrer et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair avec acétate d'éthyle-hexanes (50:50). On obtient le composé **75** ainsi que l'isomère **91**.

6-propargylpipéridin-2-one (**75**)

Rendement de 35 %.

Les données spectrales de ce produit correspondent à celles décrites à la procédure A.

2-propargylpipéridin-2-one (**91**)



91

Rendement de 8 %.

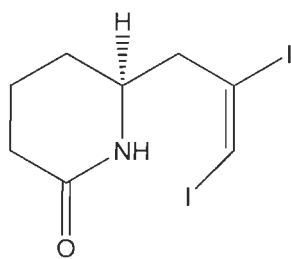
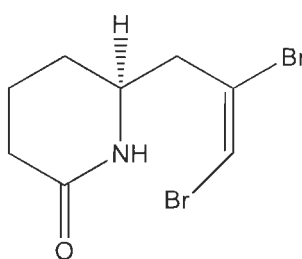
Solide blanc.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,55-2,80 (8H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CCH}$), 3,23-3,33 (2H, m, NCH_2), 6,82 (1H, sl, NH).

SMBR (m/z, intensité relative): 137 (M^+ , 40), 136 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100), 109 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2$, 92), 108 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{H}$, 64).

La caractérisation du composé correspond à celle de la littérature [75].

Procédure générale pour la préparation des *trans*-dihalogénures vinyliques **74** et **103**.

**74****103**

Dans un contenant étanche de 20 mL, mettre 20 mg de l'alcyne **75** (0,15 mmol), 0,18 mmol de dihalogénure (I_2 ou Br_2), 0,46 mmol d'halogénure de sodium (NaI ou NaBr) et 1 mL de CH_2Cl_2 séché sur CaH_2 . Mettre le contenant à l'abri de la lumière et laisser agiter à température pièce durant 24 heures. Verser le contenu dans une ampoule et ajouter 10 mL d'une solution aqueuse de Na_2SO_3 10 %. Extraire avec 3 portions de 20 mL d'éther. Laver la phase organique avec 20 mL d'une solution de NaCl saturée. Sécher sur MgSO_4 , filtrer et concentrer sous vide. On obtient le produit **74** ou **103** qui ne nécessite pas de purification.

trans-6-(2,3-diiodoallyl)pipéridin-2-one (**74**).

Rendement de 84 %.

Solide blanc. PF : Se décompose à 152,6°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,40-2,15 (4H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,24-2,52 (2H, m, COCH_2), 2,73 (2H, ddd, $J=7.3$, $J=14.1$, $J=31.4$, $\text{CHCH}_2\text{C-I}$), 3,77-3,94 (1H, m, NHCH), 6,22 (1H, sl, NH), 7,11 (1H, s, C-I=CHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 19,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27,3, 31,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 51,1, 52,3 ($\text{NHCHCH}_2\text{C-I}$), 83,9 ($\text{CH}_2\text{C-I=CHI}$), 97,5 ($\text{CH}_2\text{C-I=CHI}$), 172,9 (NHCOCH_2).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3181 (faible, N-H lactame), 3050 (faible, $\text{Csp}^2\text{-H}$), 2936 (faible, $\text{Csp}^3\text{-H}$), 1647 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z, intensité relative): 98 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{ClCHI}$, 100).

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOI}_2$): masse calculée = 390,8930 et masse trouvée = 390,8947 (déviation = 4,32).

trans-6-(2,3-bromoallyl)pipéridin-2-one (**103**).

Rendement de 80 %.

Solide blanc. PF : Se décompose à 117,8°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,40-2,05 (4H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,21-2,49 (2H, m, COCH_2), 2,80 (2H, ddd, $J=7.5$, $J=14.3$, $J=27.3$, CHCH_2CBr), 3,72-3,90 (1H, m, NHCH), 6,05 (1H, sl, NH), 6,63 (1H, s, CBrCHBr).

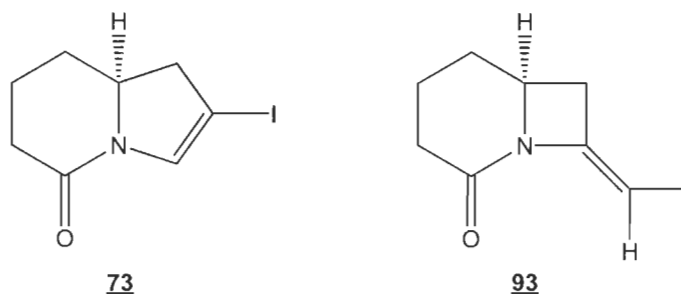
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 19,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27,7, 31,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43,9 ($\text{NHCHCH}_2\text{CBr}$), 51,2 ($\text{NHCHCH}_2\text{CBr}$), 106,9 ($\text{CH}_2\text{CBrCHBr}$), 121,8 ($\text{CH}_2\text{CBrCHBr}$), 173,0 (NHCOCH_2).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3177 (faible, N-H lactame), 3057 (faible, $\text{Csp}^2\text{-H}$), 2944 (faible, $\text{Csp}^3\text{-H}$), 1671 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z, intensité relative): 98 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CBrCHBr}$, 100).

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOBr}_2$): masse calculée = 294,9207 et masse trouvée = 294,8195 (déviation = 4,11).

Procédure générale pour la préparation des β -iodoénamides **73** et **93**.



Dans un vial étanche, mettre 242 mg du composé *trans*-diodure vinyliques **74** (0,62 mmol) avec 1,24 mmol de base, 15 mg de CuI (0,08 mmol), 0,12 mmol de ligand dans 9 mL de THF. Effectuer un bullage à l'azote durant 5 minutes. Chauffer à 55°C jusqu'à complétion de la réaction déterminée par CCM. Transférer par filtration sous vide dans un ballon et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair dans un gradient acétate d'éthyle dans le mélange d'hexanes (10 % à 50 %). On obtient le composé **73** ou **93**.

trans-2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**73**).

Rendement de 30 % (Cs₂CO₃, ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (**51**)).

Solide blanc. PF : Se décompose à 130,2°C.

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), *J* (Hz): 1,45-2,55 (6H, m, COCH₂CH₂CH₂CH), 2,73 (1H, ddd, *J*=2.6, *J*=11.2, *J*=15.6, CHCH₂C-I), 2,88 (1H, ddd, *J*=1.4, *J*=15.3, CHCH₂C-I), 3,99-4,21 (1H, m, NCH), 7,17 (1H, s, NCHC-I).

RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 20,6, 28,2, 30,2 (COCH₂CH₂CH₂), 47,0 (CHCH₂C-I), 60,8 (NCHCH₂), 72,3 (CH₂C-I), 135,7 (C-ICHN), 165,7 (NCOCH₂).

IR (pur), μ (cm⁻¹): 3120 (faible, Csp²-H), 2938 (faible, Csp³-H), 1614 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z, intensité relative): 263 (M^+ , 100), 206 ($M^+ - C_3H_5O$, 62), 108 ($M^+ - ICH_2CH_2$, 99).

SMHR ($C_8H_{10}NOI$): masse calculée = 262,9808 et masse trouvée = 262,9807 (déviation = 0,26).

trans-8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**93**).

Rendement de 81 % (Cs_2CO_3 , bipyridine (**99**)).

Solide blanc. PF : Se décompose à 136,0°C.

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz): 1,35-2,55 (6H, m, $COCH_2CH_2CH_2CH$), 2,64 (1H, ddd, $J=2.8$, $J=4.9$, $J=15.3$, $CHCH_2CCHI$), 2,88 (1H, ddd, $J=2.8$, $J=6.8$, $J=15.3$, $CHCH_2CCHI$), 4,18-4,34 (1H, m, NCH), 6,09 (1H, t, $J=2.4$, $CCHI$).

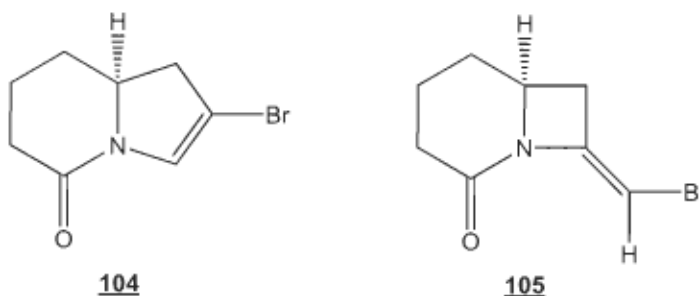
RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$): 20,4 ($CH_2CH_2CH_2$), 28,1, 30,2, 38,2 ($CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 56,1, 58,8 ($CHNCCCHI$), 147,7 (CH_2C-ICH), 168,9 ($NCOCH_2$).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3100 (faible, Csp^2-H), 2935 (faible, Csp^3-H), 1669 (moyen, $C=C$ alcène trisubstitué), 1621 (fort, $C=O$ lactame).

SMBR (m/z, intensité relative): 263 (M^+ , 38), 136 ($M^+ - I$, 100).

SMHR ($C_8H_{10}NOI$): masse calculée = 262,9802 et masse trouvée = 262,9807 (déviation = 1,77).

Procédure générale pour la préparation des β -bromoénamides **104** et **105**.



Procédure A

Dans un contenant étanche, mettre 184 mg du composé *trans*-dibromure vinyliques **103** (0,62 mmol) avec 1,24 mmol de base, 15 mg de CuI (0,08 mmol), 0,12 mmol de ligand dans 9 mL de THF. Effectuer un bullage à l'azote durant 5 minutes. Chauffer à 55°C jusqu'à complétion de la réaction déterminée par CCM. Transférer par filtration sous vide dans un ballon et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair dans un gradient acétate d'éthyle dans le mélange d'hexanes (10 % à 50 %). On obtient le composé **104** ou **105**.

trans-2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**104**).

Rendement de 17 % (Cs₂CO₃, DMEDA (**55**)).

Solide blanc. PF : 77,8°C - 79,4°C.

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), *J* (Hz): 1,45-2,50 (6H, m, COCH₂CH₂CH₂CH), 2,75-2,89 (2H, m, CHCH₂CBr), 4,03-4,25 (1H, m, NCHCH₂), 7,07 (1H, s, NCHCBr).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 20,6, 28,2, 30,5 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43,9 (CHCH_2CBr), 60,5 (NCHCH_2), 105,7 (CH_2CBrCH), 129,6 (CBrCHN), 166,3 (NCOCH_2).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3130 (faible, $\text{Csp}^2\text{-H}$), 2939 (faible, $\text{Csp}^3\text{-H}$), 1629 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z, intensité relative): 217 (M^+2 , 74), 215 (M^+ , 75), 160 (M^+2 - $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$, 100), 158 (M^+ - $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$, 97), 108 (M^+ - BrCH_2CH_2 , 63).

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOBr}$): masse calculée = 214,9946 et masse trouvée = 214,9937 (déviation = 4,04)

trans-8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**105**).

Rendement de 72 % (Cs_2CO_3 , DMEDA (**55**)).

Solide blanc. PF : 92,3°C - 92,7°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,35-2,55 (6H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,72 (1H, ddd, $J=2.8$, $J=5.1$, $J=15.3$, $\text{CHCH}_2\text{C-Br}$), 2,97 (1H, ddd, $J=2.3$, $J=6.6$, $J=15.3$, $\text{CHCH}_2\text{C-Br}$), 4,22-4,38 (1H, m, CH_2CHN), 6,30 (1H, t, $J=2.6$, CCHBr).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 20,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28,2, 30,2, 35,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 60,1 (NCHCH_2), 87,8 (NCHCBr), 143,9 (CH_2CBrCH), 169,1 (NCOCH_2).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3110 (faible, $\text{Csp}^2\text{-H}$), 2937 (faible, $\text{Csp}^3\text{-H}$), 1678 (moyen, C=C alcène trisubstitué), 1635 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z, intensité relative): 217 (M^+2 , 91), 215 (M^+ , 100), 136 (M^+ -Br, 63).

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOBr}$): masse calculée = 214,9946 et masse trouvée = 214,9940 (déviation = 2,86).

Procédure B

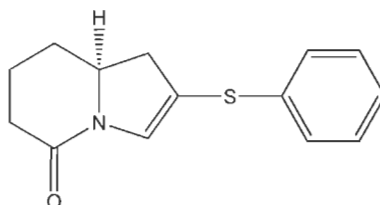
Dans un premier temps, dans un contenant étanche de 20 mL, mettre 52 mg de l'alcyne 75 (0,38 mmol) avec 116 mg de I_2 (0,46 mmol) et 605 mg de $CuBr_2$ (2,66 mmol) dans 4 mL de CH_2Cl_2 séché avec CaH_2 . Mettre le contenant à l'abri de la lumière et laisser agiter à température pièce durant 24 heures. Verser le contenu dans une ampoule et ajouter 10 mL d'une solution de Na_2SO_3 10 %. Extraire avec 3 portions de 20 mL d'éther. Laver la phase organique avec 20 mL d'une solution de NaCl saturée. Sécher sur $MgSO_4$, filtrer et concentrer sous vide. Mettre 65 mg de produit brut dans un contenant étanche avec 123 mg de Cs_2CO_3 (0,378 mmol), 5 mg de CuI (0,024 mmol), 4 μ L de DMEDA (55) (0,038 mmol) dans 4 mL de THF. Effectuer un bullage à l'azote durant 5 minutes. Amener la réaction à 55°C jusqu'à complétion de la réaction observée par CCM. Transférer par filtration sous vide dans un ballon et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair dans un gradient acétate d'éthyle dans le mélange d'hexanes (10 % à 50 %). On obtient un solide blanc. On obtient un mélange du composé 93 et 105 ainsi que le composé 104 pur.

trans-2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (104).

Rendement de 38%.

Les données spectrales de ce produit correspondent à celles décrites à la procédure A.

Synthèse de la *trans*-2-phénylthioxy-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**110**).



110

Dans un contenant étanche, mettre 20 mg du composé *trans*-2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**73**) (0,076 mmol) avec 24 mg de K_3PO_4 (0,114 mmol), 3 mg de CuI (0,015 mmol), 3 mg de 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline (**97**) (0,015 mmol), 8 mg de triphénylphosphine (**100**) (0,030 mmol) et 10 μ L de thiophénol (**109**) (0,099 mmol) dans 0,5 mL de THF. Effectuer un bullage à l'azote durant 2 minutes. Chauffer la réaction à 55°C jusqu'à durant 28 heures. Transférer par filtration sous vide dans un ballon et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair dans un gradient acétate d'éthyle dans le mélange d'hexanes (10 % à 50 %). On obtient le composé **110**.

Rendement de 86 %.

Huile jaune

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz): 1,45-2,17 (6H, m, $COCH_2CH_2CH_2CH$), 2,24-2,76 (2H, m, $CHCH_2CS$), 4,00-4,20 (1H, m, $NCHCH_2$), 7,09 (1H, s, $NCHCS$), 7,20-7,40 (5H, m, Ar-H).

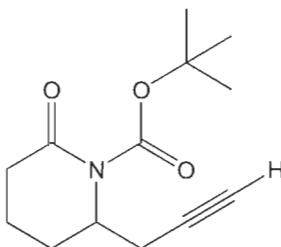
RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$): 20,8 ($CH_2CH_2CH_2$), 28,4, 30,5 ($CH_2CH_2CH_2$), 40,7 ($CHCH_2CSPH$), 60,8 ($NCHCH_2$), 118,4 ($NCHCSPH$), 127,8, 129,8, 130,9, 131,6, 134,6 (CSC , CH aromatiques), 166,5 ($NCOCH_2$).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3258 (moyen, C-H aromatique), 2941 (faible, $\text{Csp}^3\text{-H}$), 1643 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z , intensité relative): 247 (M^+2 , 18), 246 (M^+1 , 53), 245 (M^+ , 100), 188 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$, 100).

SMHR ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NSO}$): masse calculée = 245,0874 et masse trouvée = 245,0863 (déviation = 4,57).

Synthèse de la *N*-*tert*-butoxycarbonyl-6-propargylpipéridin-2-one (**114**).



114

Dans un ballon de 5 mL, mettre 50 mg du composé 6-propargylpipéridin-2-one (**75**) (0,36 mmol) avec 20 mg de DMAP (0,18 mmol) et 168 μL d'anhydride de *tert*-butoxycarbonyle (0,73 mmol) dans 3 mL d'acétonitrile. Après 6 heures de réaction, ajouter 168 μL d'anhydride de *tert*-butoxycarbonyle (0,73 mmol) supplémentaire. Laisser agiter à température pièce durant 48 heures. Purifier par chromatographie éclair dans un gradient acétate d'éthyle dans le mélange d'hexanes (20 % à 40 %). On obtient le composé **114**.

Rendement de 80 %

Solide blanc. PF : 73,9°C - 75,4°C.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,53 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,70-2,25 (4H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,03 (1H, t, $J=2.6$, CH_2CCH), 2,36-2,75 (4H, m, CHCH_2CCH et COCH_2CH_2), 4,24-4,37 (1H, m, NCHCH_2).

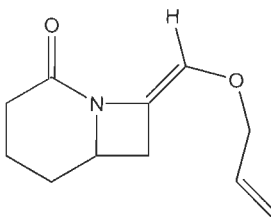
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 17,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 23,9, 25,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28,1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 34,7 (COCH_2), 54,7 (NCHCH_2), 71,6, 80,5, 83,7, (CCH et $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153,6 ($\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 172,3 (NCOCH_2).

IR (pur), μ (cm^{-1}): 3257 (moyen, C-H alcyne), 2970 (faible, $\text{Csp}^3\text{-H}$), 1720 (fort, C=O ester), 1699 (fort, C=O lactame).

SMBR (m/z , intensité relative): 98 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$, 100).

SMHR ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$): masse calculée = 237,1365 et masse trouvée = 237,1374 (déviation = 3,81).

Synthèse de la *trans*-8-(allyloxyméthylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**115**).



115

Dans un contenant étanche, mettre 25 mg du composé 8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**93**) (0,095 mmol) avec 124 mg de Cs_2CO_3 (0,381 mmol), 9 mg de CuI (0,048 mmol), 8 μL de DMEDA (**55**) (0,076 mmol) et 16 μL d'alcool allylique (**108**) (0,238 mmol) dans 0,5 mL de THF. Effectuer un bullage à l'azote durant 2 minutes. Amener la réaction à 55°C durant 24 heures. Transférer par filtration sous vide dans un ballon et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie éclair avec silice traitée à la triéthylamine

dans un gradient acétate d'éthyle dans le mélange d'hexanes (10 % à 50 %).
On obtient le composé **115**.

Rendement de 41 %.

Huile jaune

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz): 1,40-2,65 (6H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,82 (1H, ddd, $J=2.5$, $J=5.5$, $J=14.4$, CHCH_2C), 3,02 (1H, ddd, $J=2.2$, $J=6.8$, $J=14.5$, CHCH_2C), 4,22 (2H, d, $J=5.6$, OCH_2CH), 4,25-4,43 (1H, m, NCHCH_2), 5,17-5,37 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,80-6,02 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 6,77 (1H, t, $J=2.3$, NCCHO).

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 20,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28,4, 30,1, 32,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 61,9 (NCHCH_2), 73,6 (OCH_2CH), 118,8, 127,3, 133,3 et 134,4 ($\text{C}=\text{CH}$ et $\text{CH}=\text{CH}_2$), 168,8 (NCOCH_2).

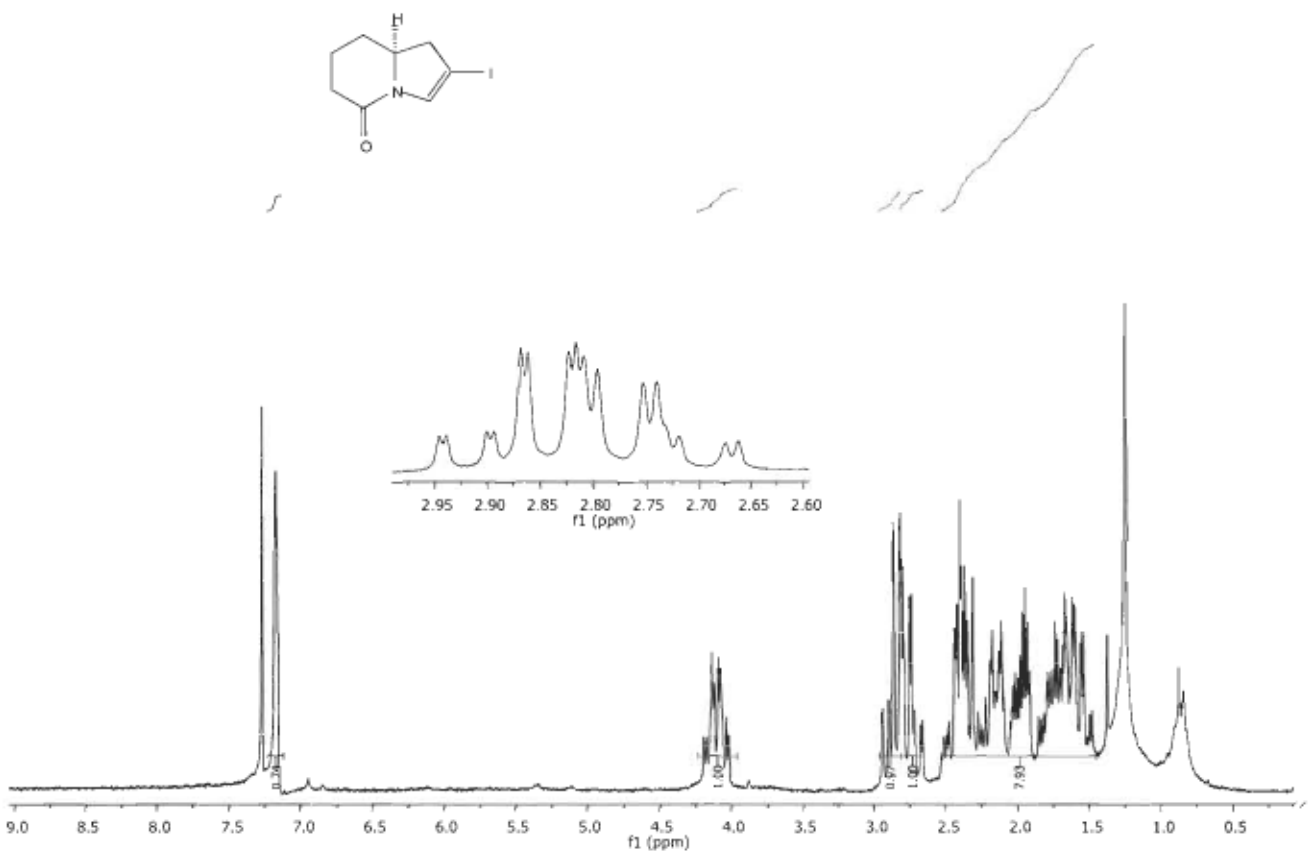
SMBR (m/z, intensité relative): 165 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2$, 91), 164 ($\text{M}^+ - \text{COH}$, 73).

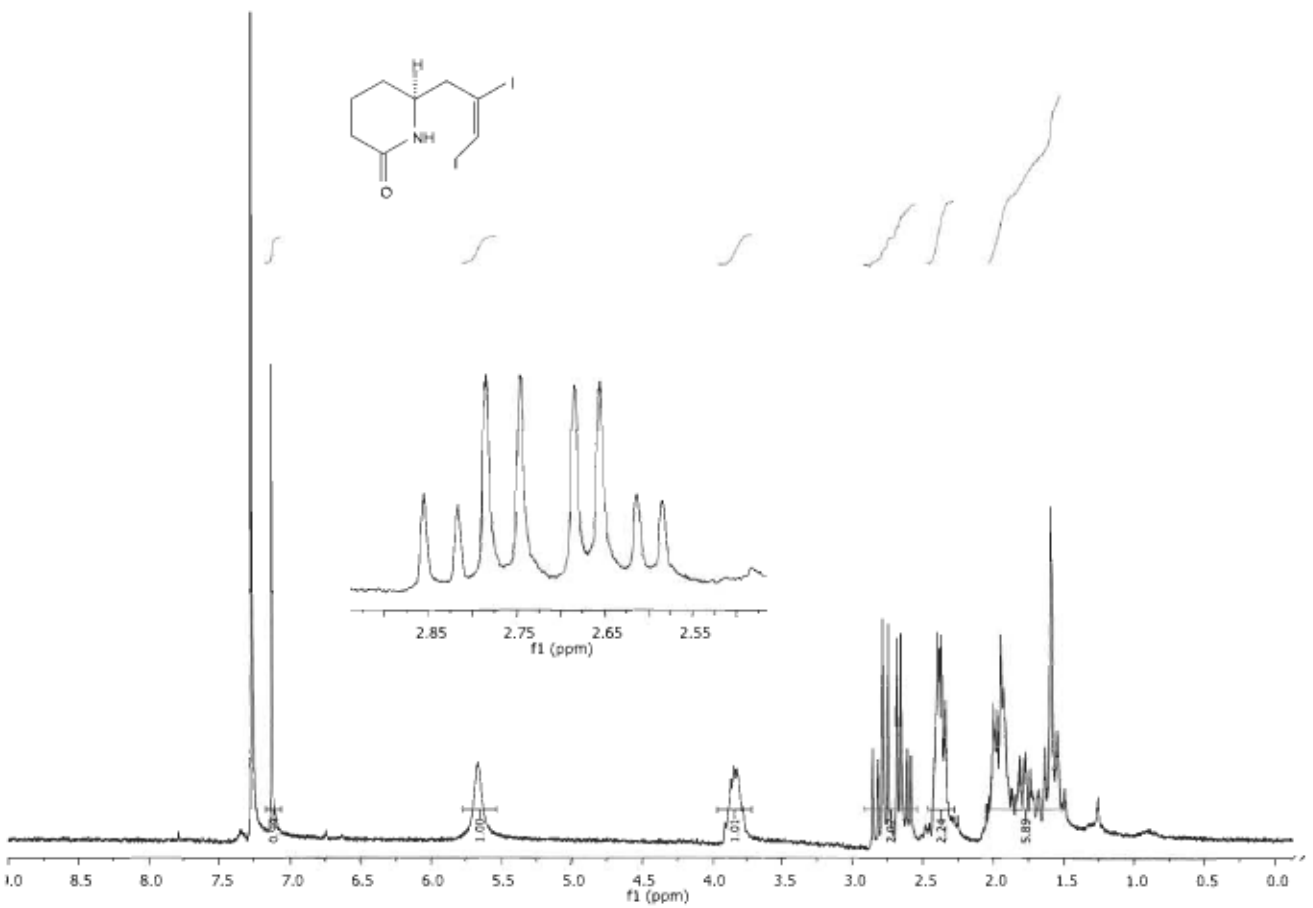
SMHR ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$): masse calculée = 193,1103 et masse trouvée = 193,1099 (déviation = 1,97).

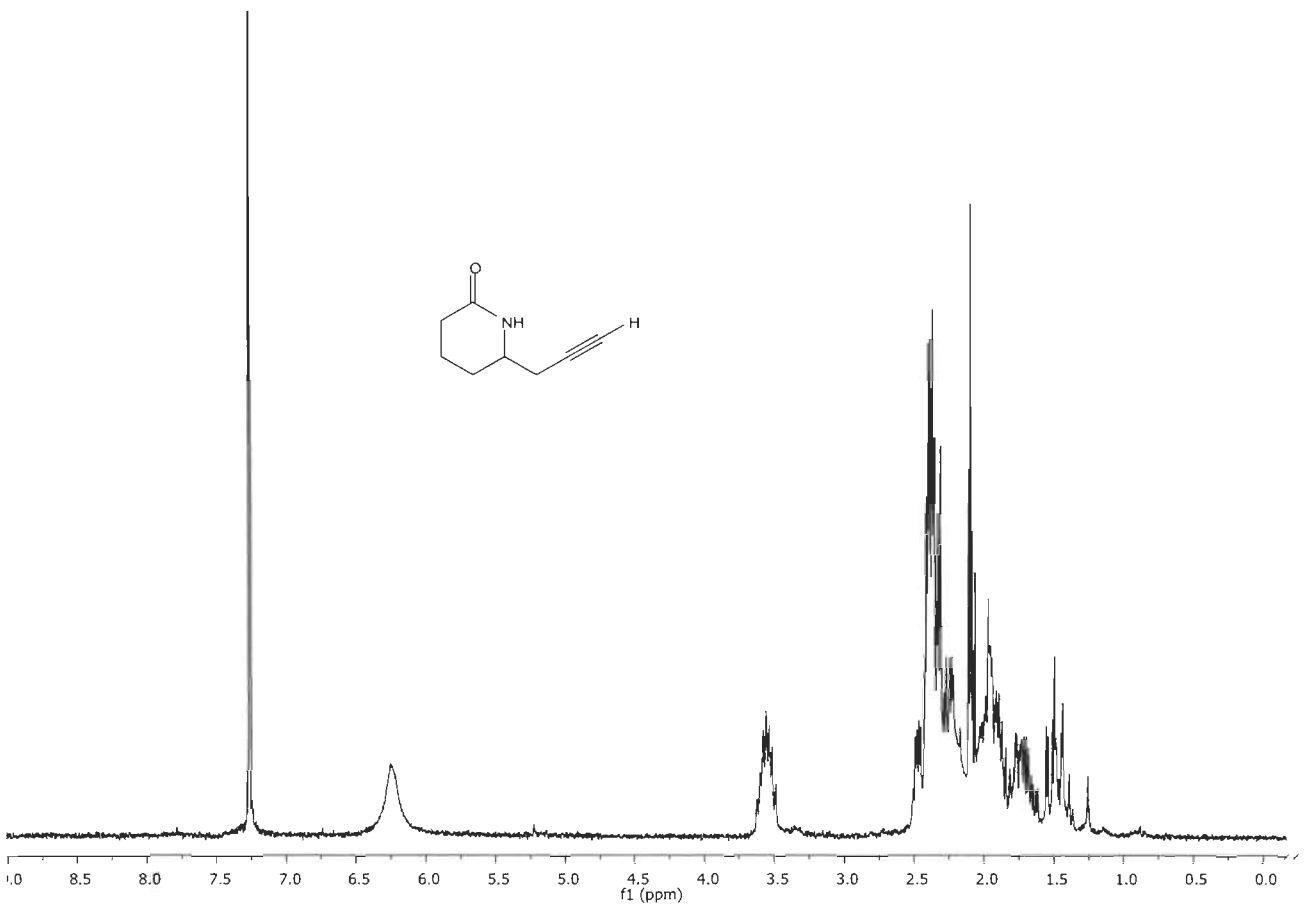
APPENDICE A

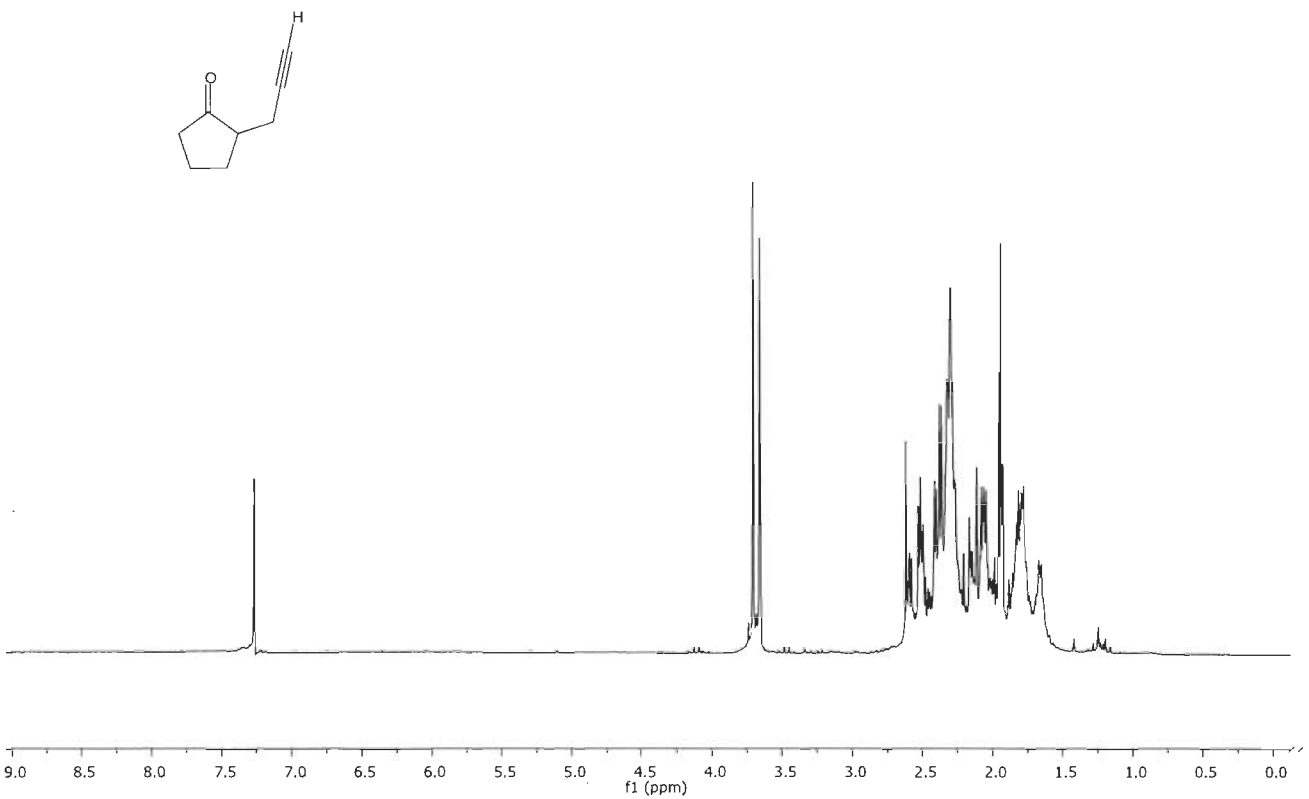
SPECTRES RMN ^1H , RMN ^{13}C ET RMN ^{13}C DEPT

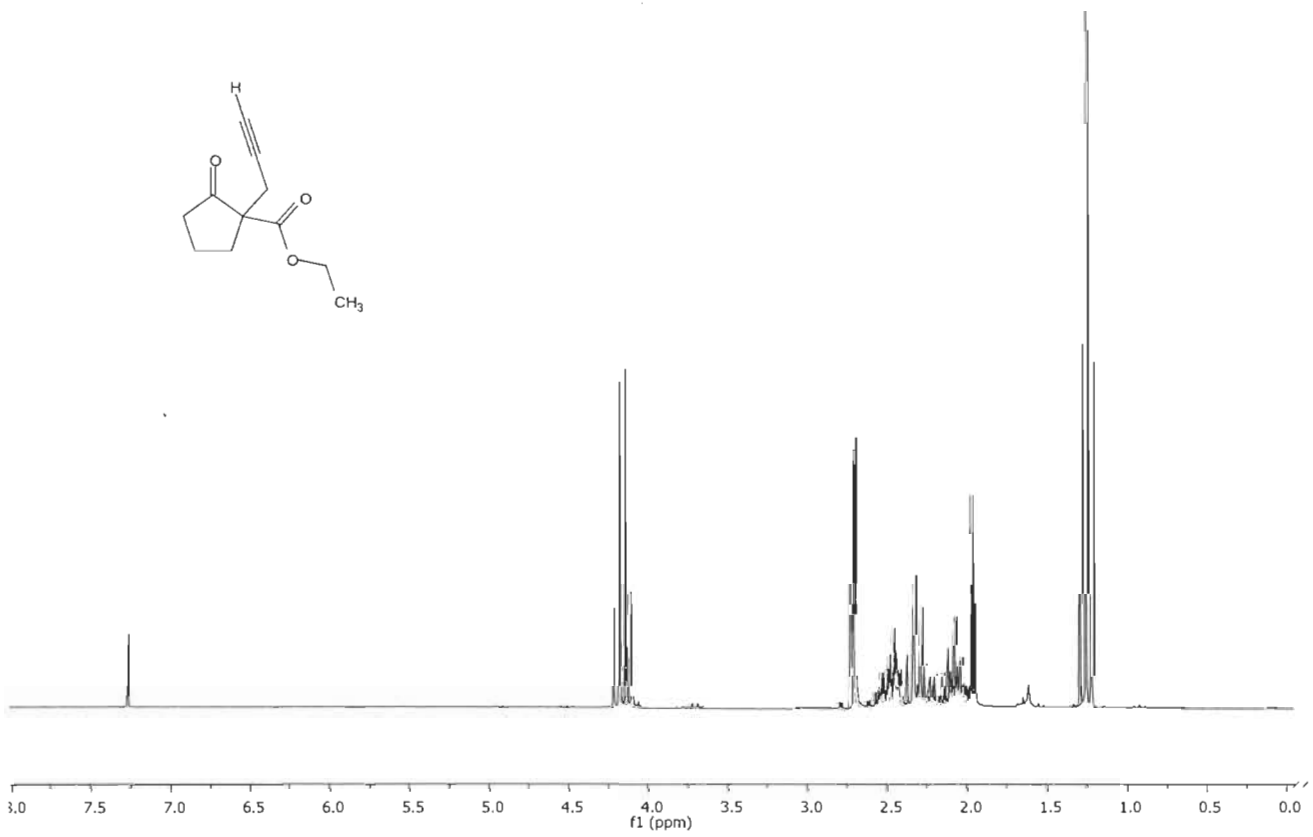
Les spectres RMN ^1H sont tous présentés selon l'ordre de leur numérotation suivi des spectres RMN ^{13}C puis des spectres RMN ^{13}C DEPT. Le solvant utilisé pour la solubilisation de tous les produits est le CDCl_3 permettant d'expliquer le pic à 7,26 ppm dans le spectre proton et les trois pics situés entre 77 et 80 ppm dans le spectre du carbone.

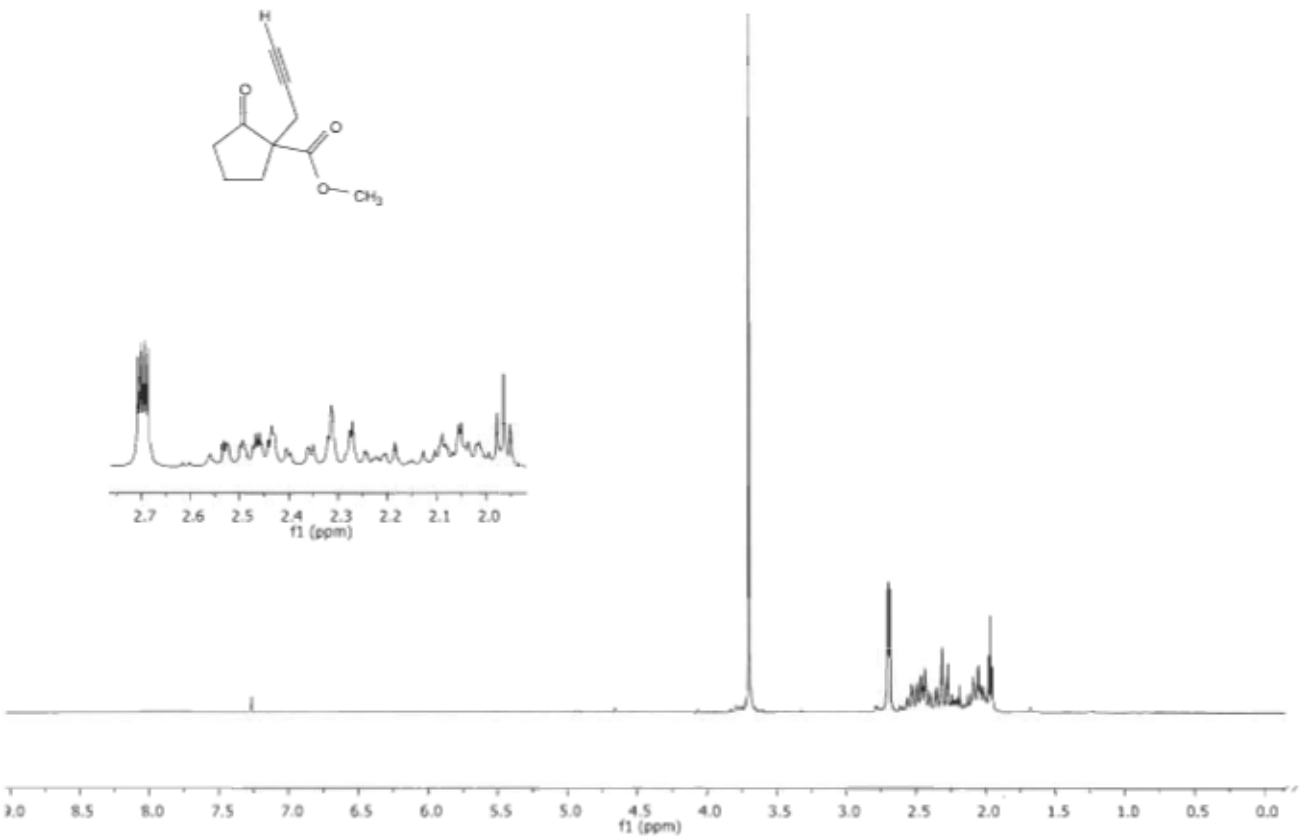
Spectre A.1 *trans*-2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**73**)

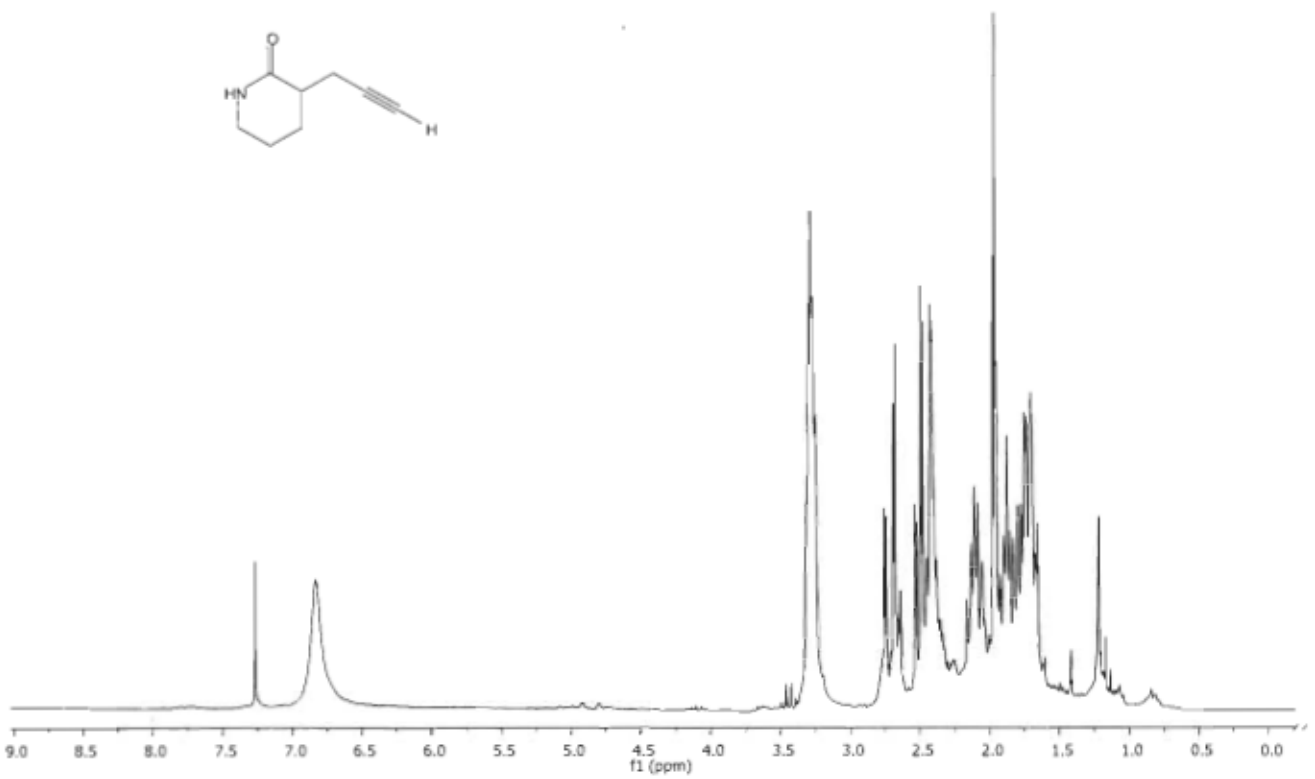
Spectre A.2 6-(2,3-diiodoallyl)pipéridin-2-one (**74**)

Spectre A.3 6-propargylpiperidin-2-one (75)

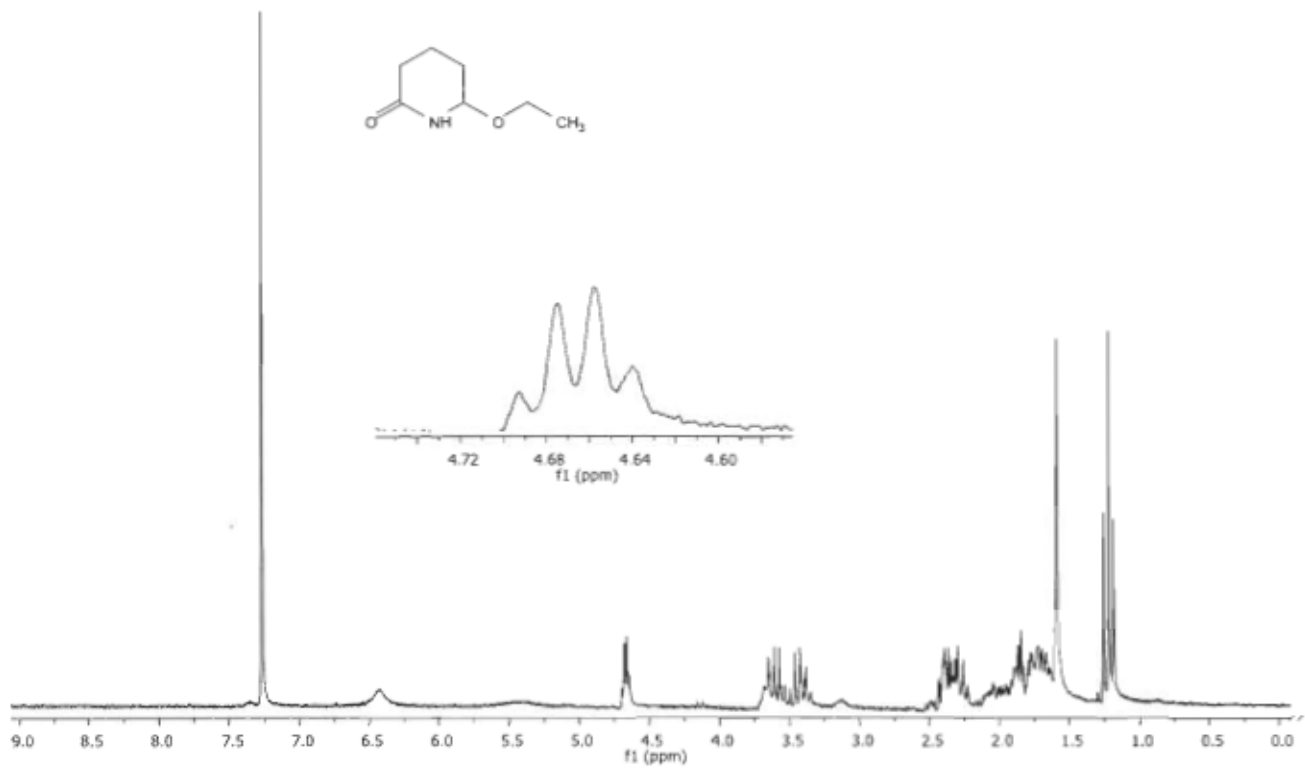
Spectre A.4 2-propargylcyclopentanone (86)

Spectre A.5 2-propargyl-2-carboéthoxycyclopentanone (**87**)

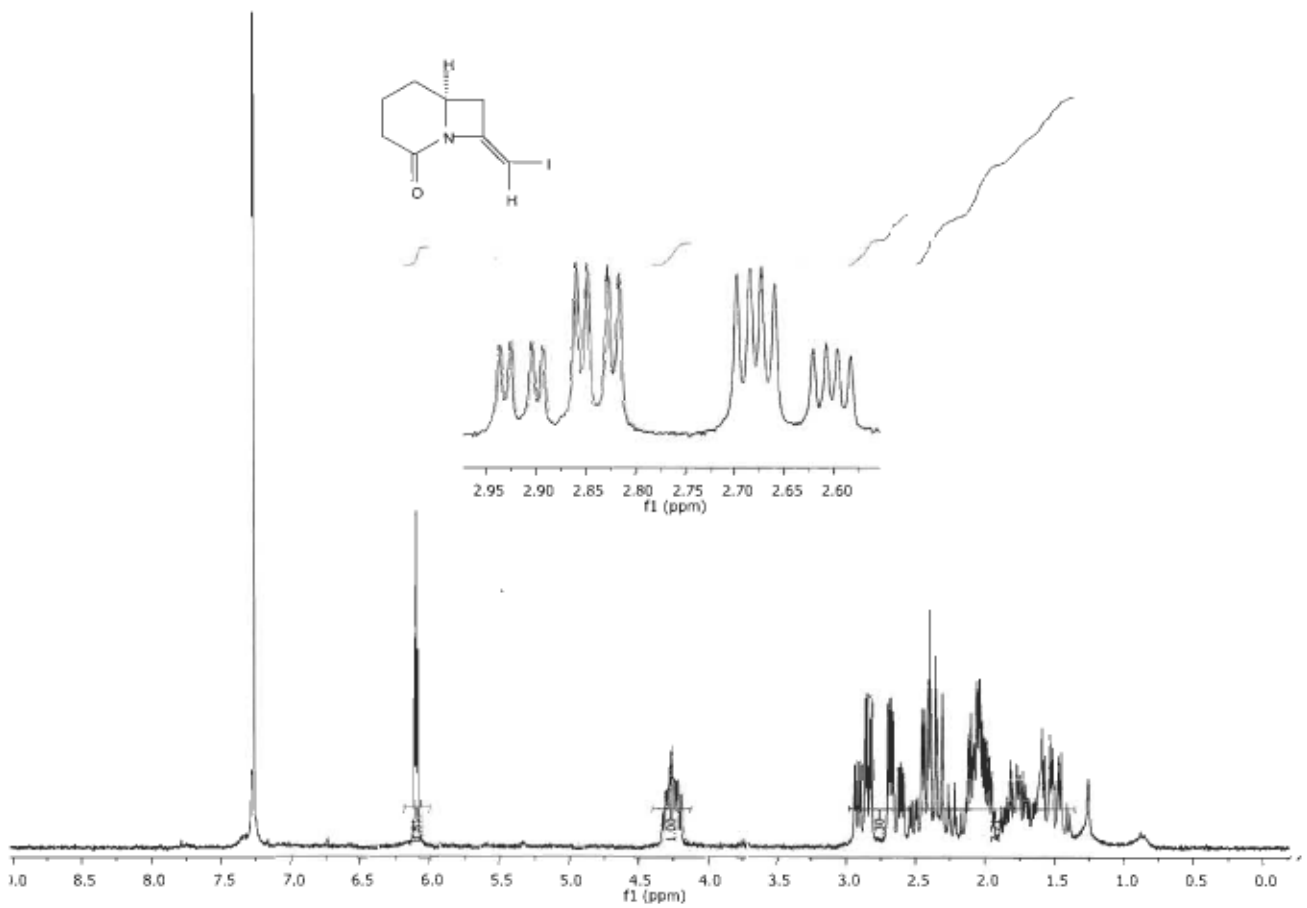
Spectre A.6 2-propargyl-2-carbométhoxycyclopentanone (89)

Spectre A.7 2-propargylpiperidin-2-one (91)

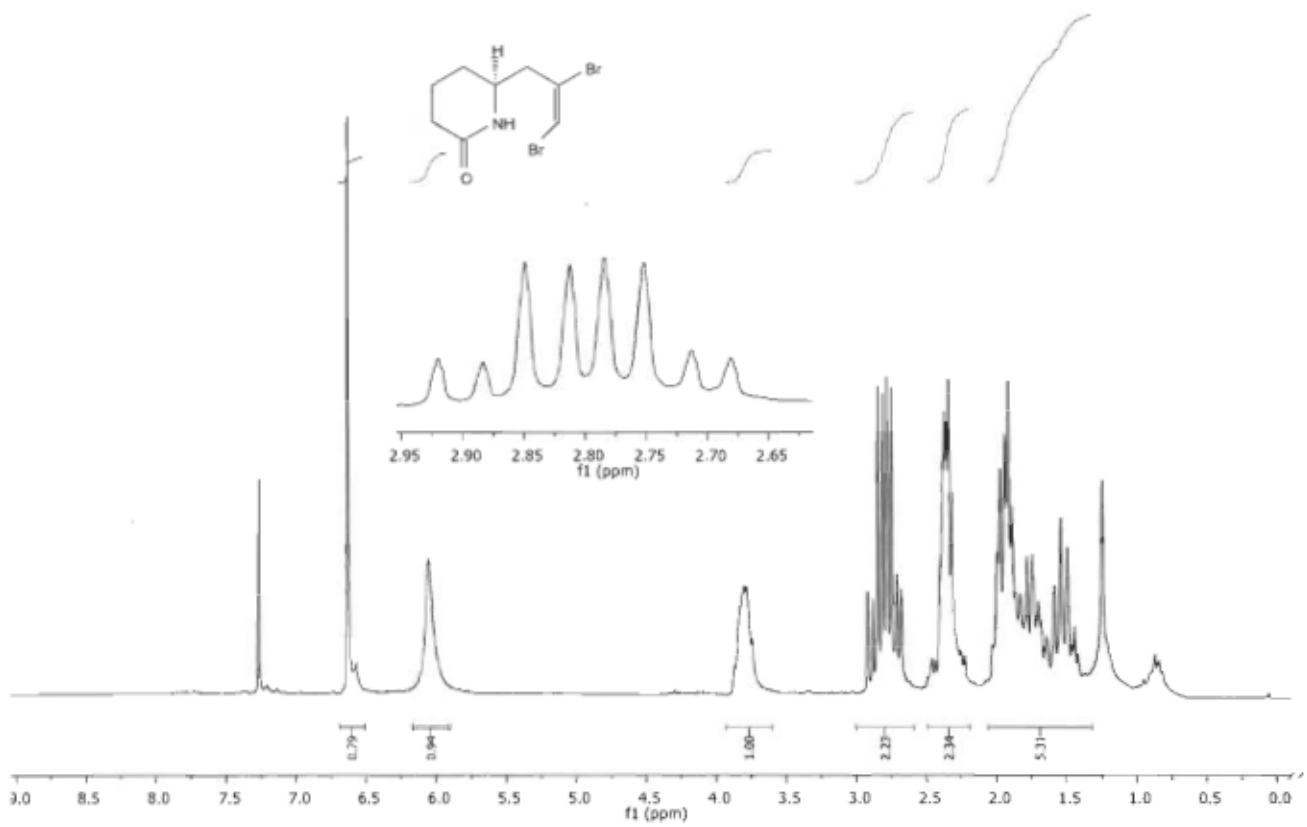
Spectre A.8 6-éthoxypipéridin-2-one (**92**)

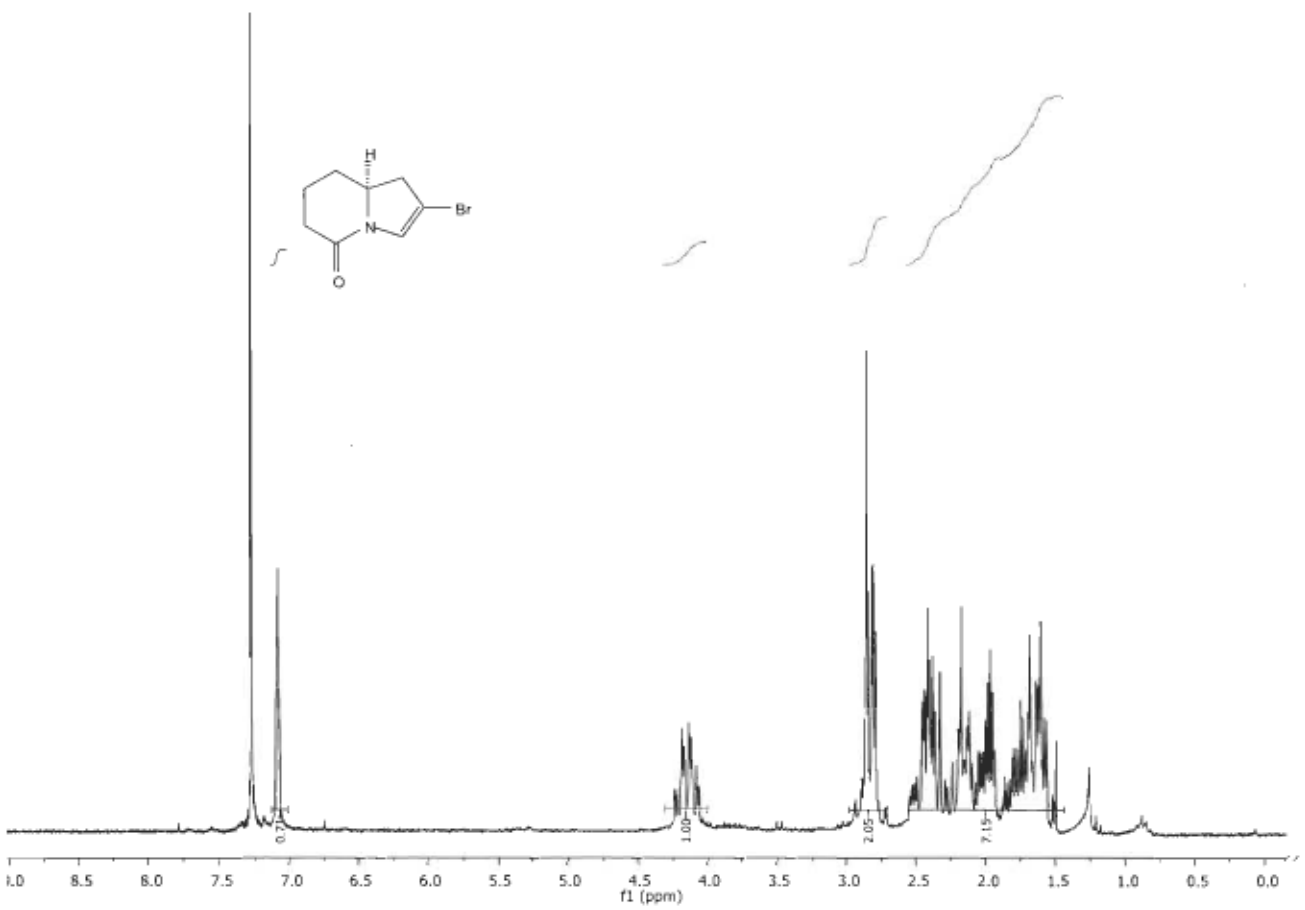


Spectre A.9 *trans*-8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**93**)

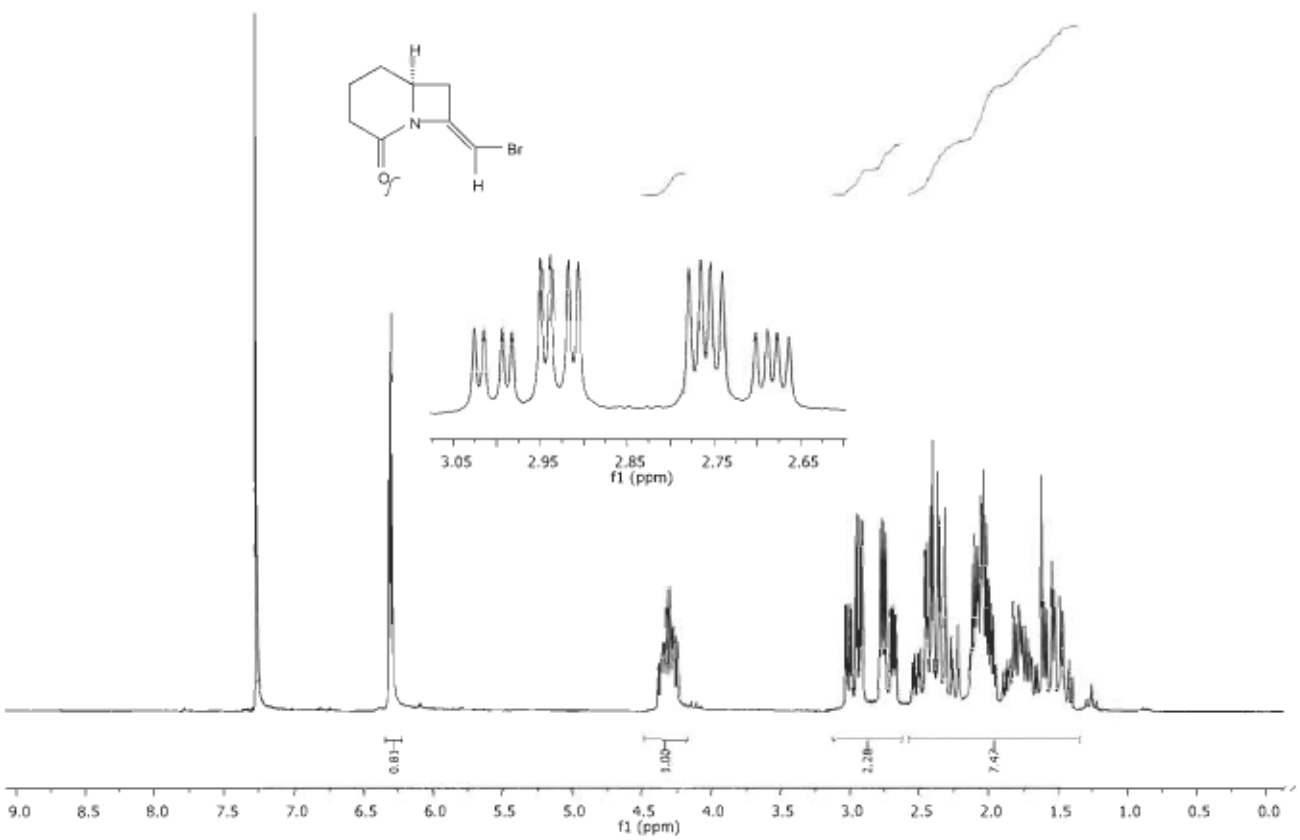


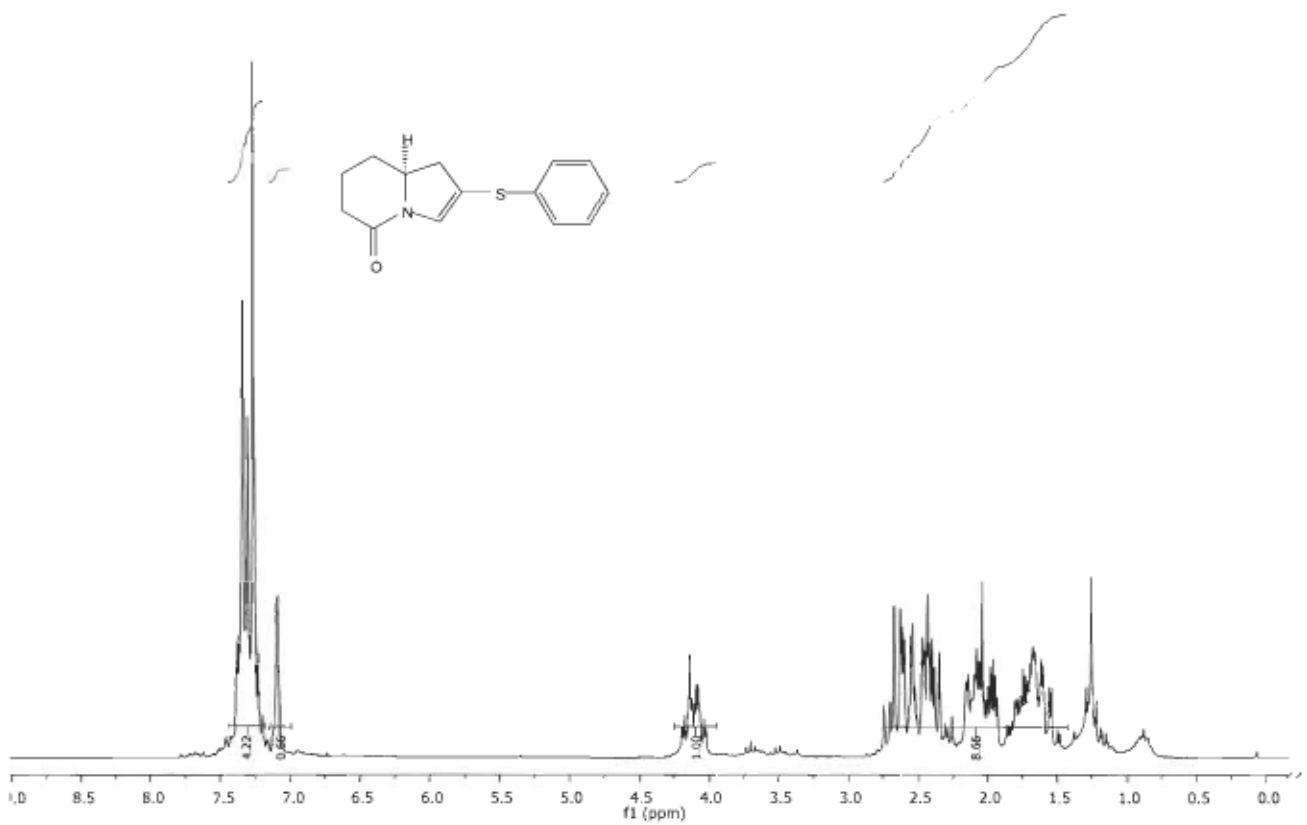
Spectre A.10 6-(2,3-bromoallyl)pipéridin-2-one (103)

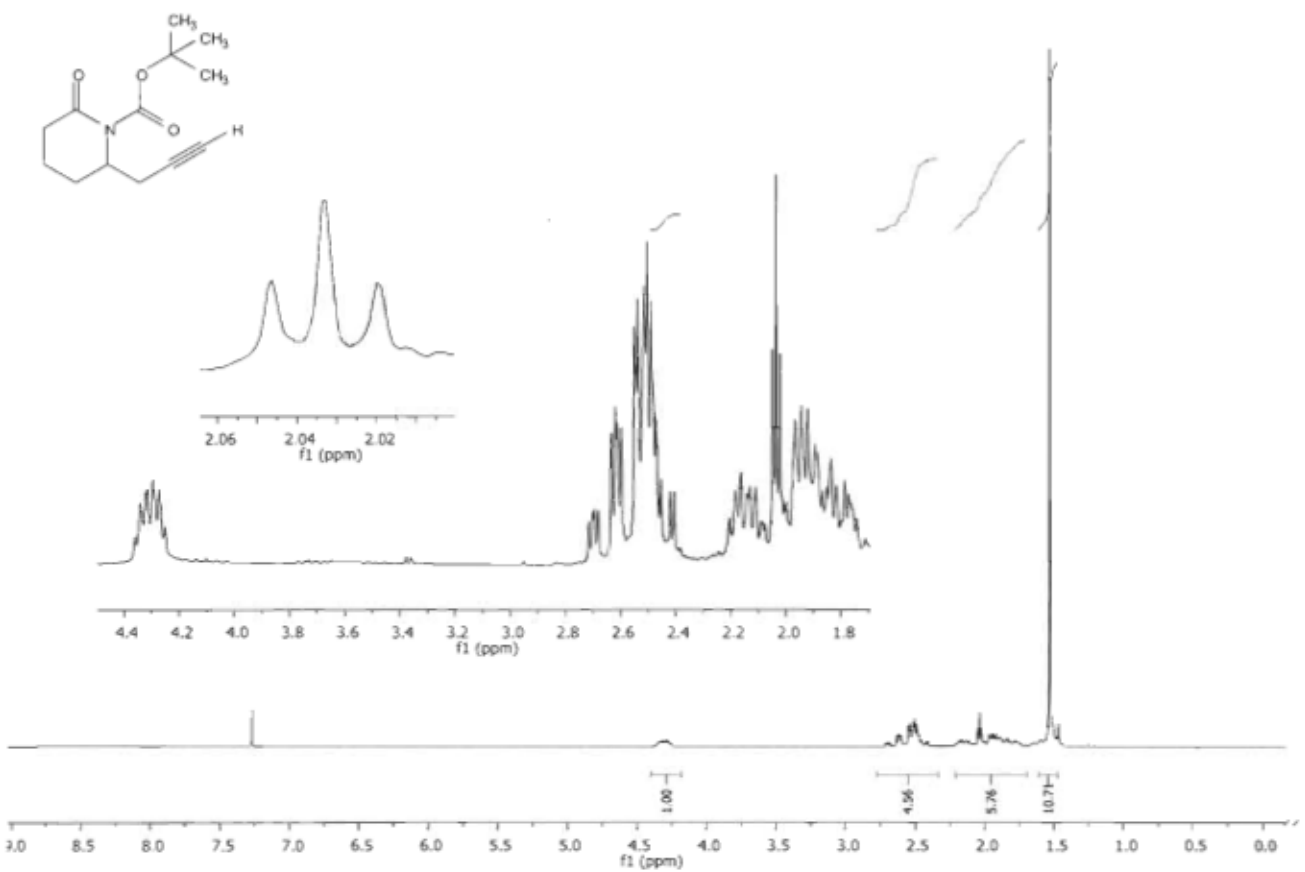


Spectre A.11 *trans*-2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**104**)

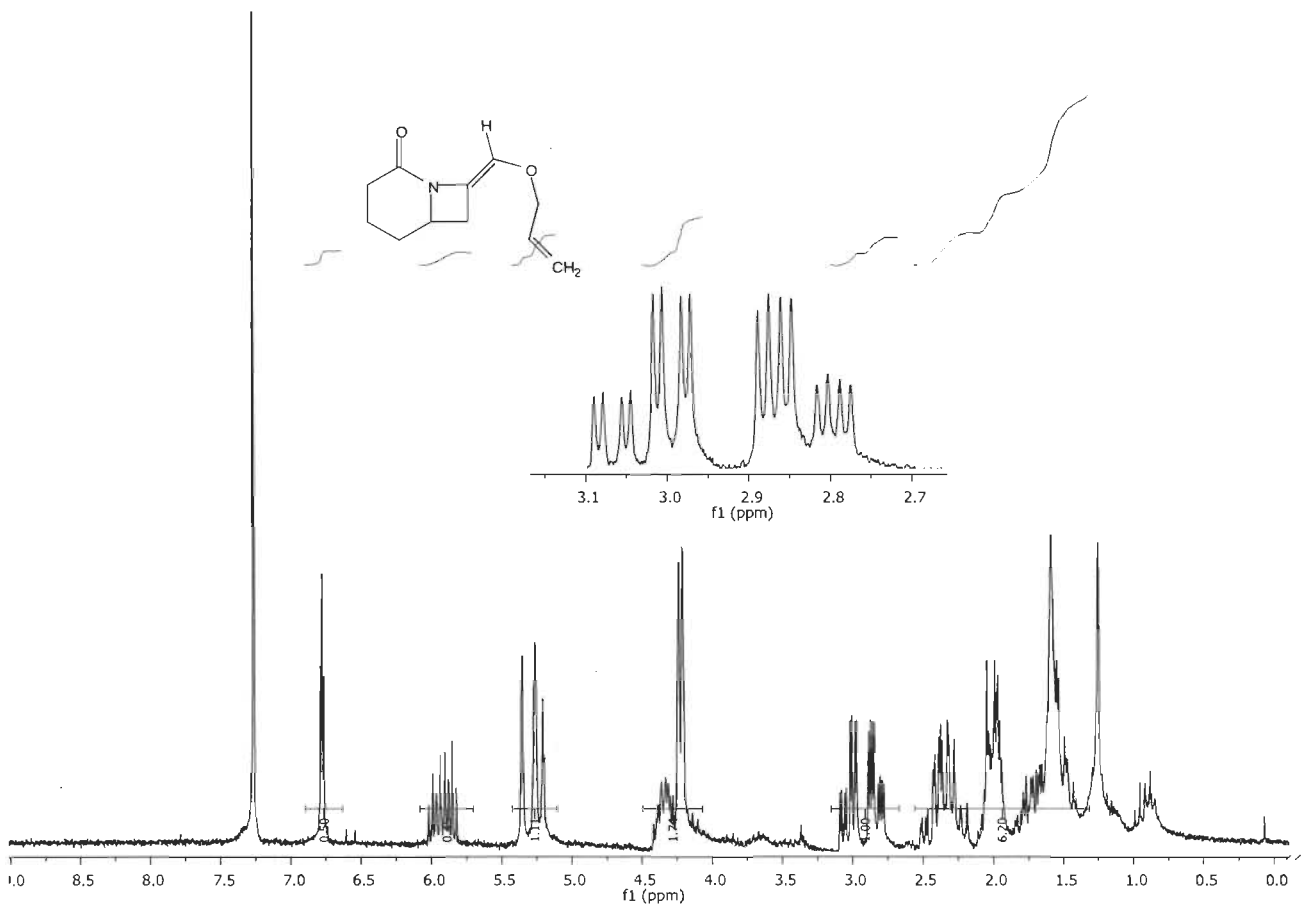
Spectre A.12 *trans*-8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one
(**105**)

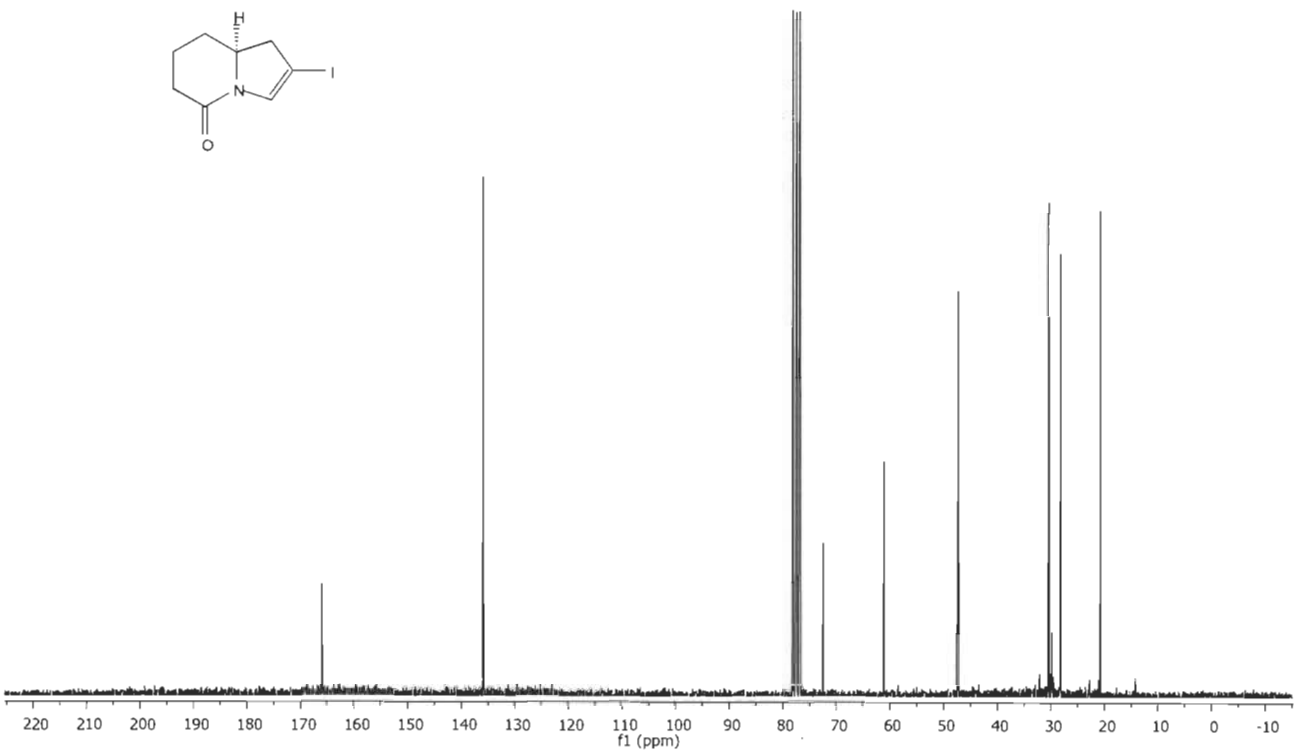


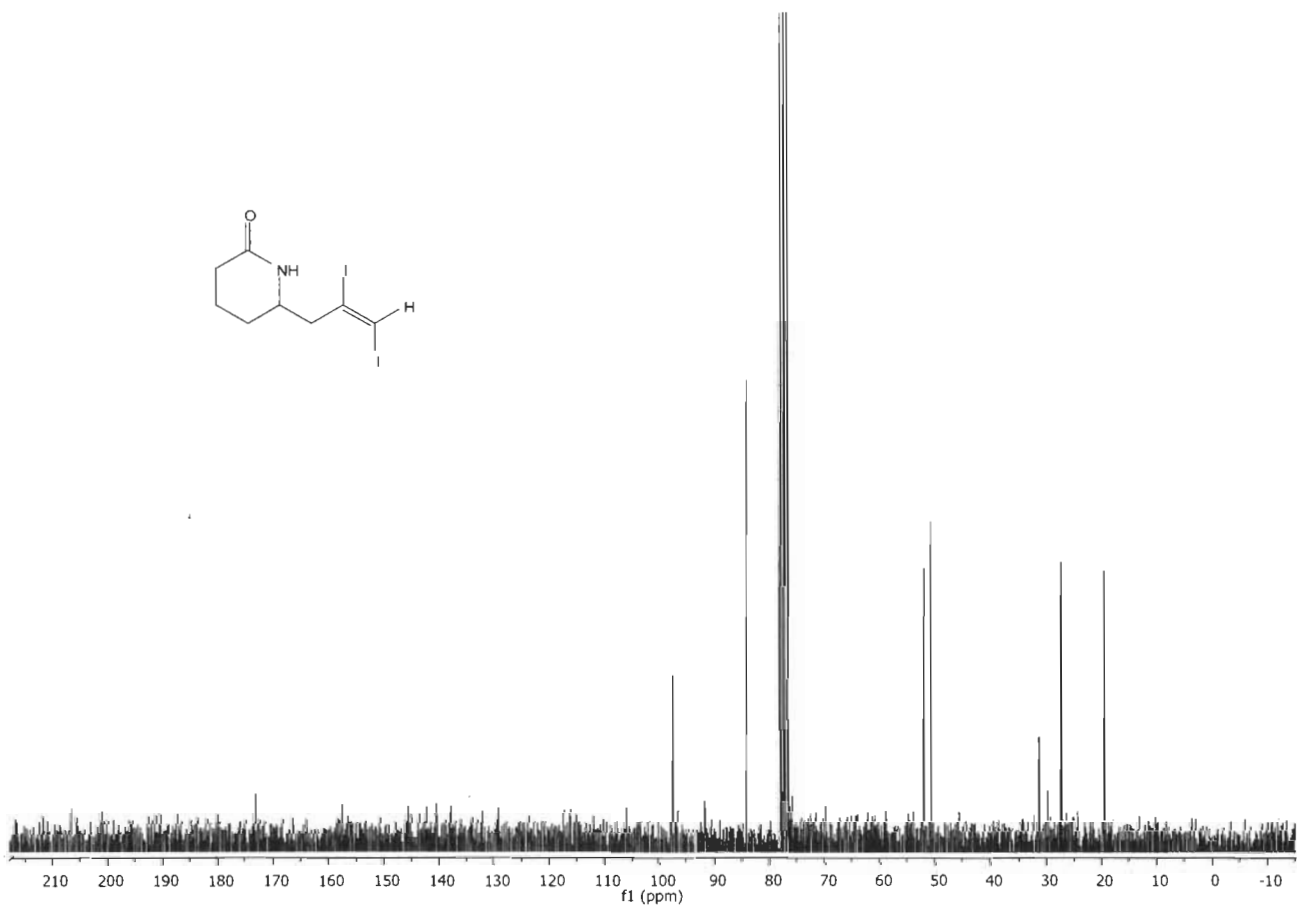
Spectre A.13 *trans*-2-phénylthioxy-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**110**)

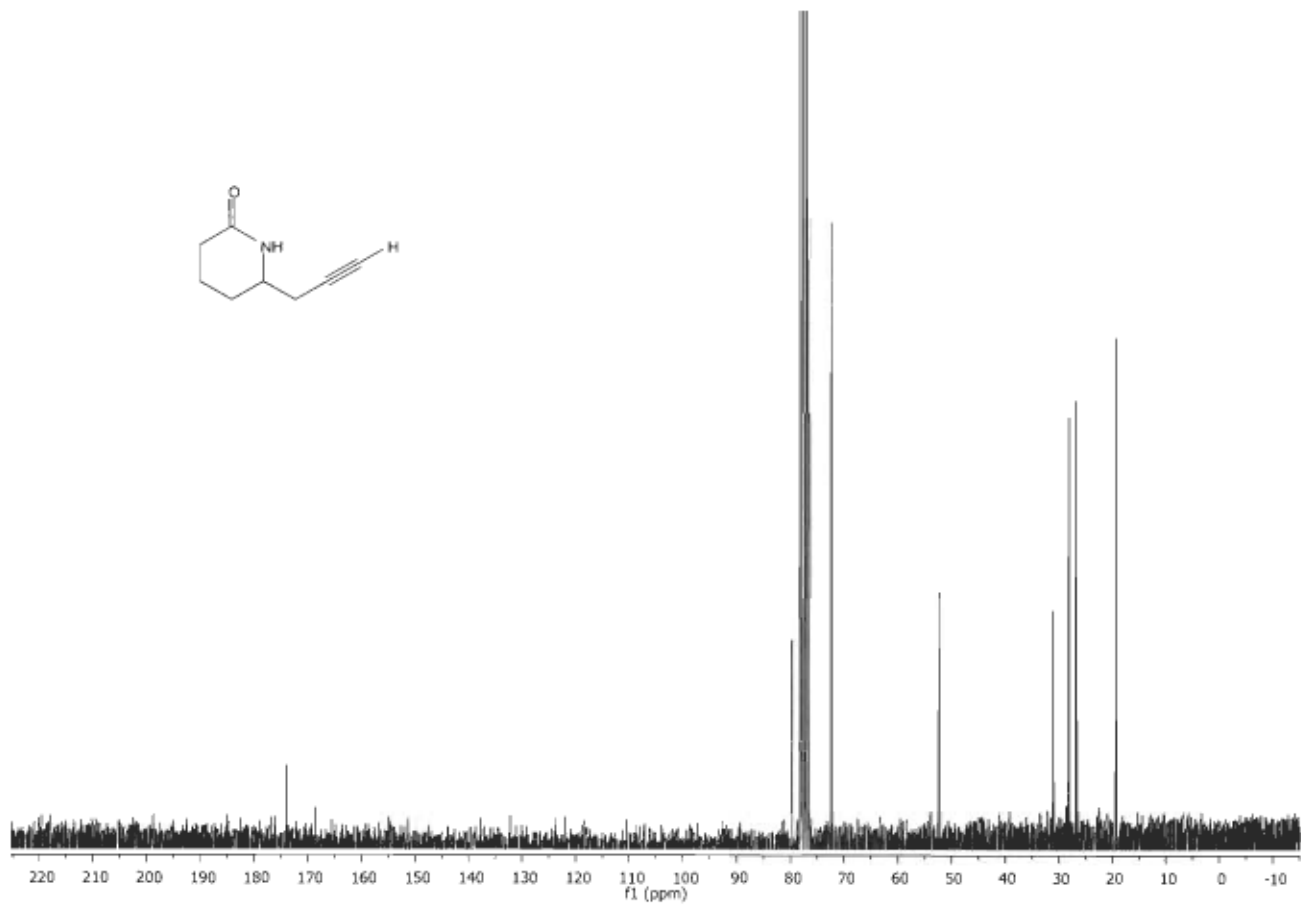
Spectre A.14 *N*-tert-butoxycarbonyl-6-propargylpiperidin-2-one (**114**)

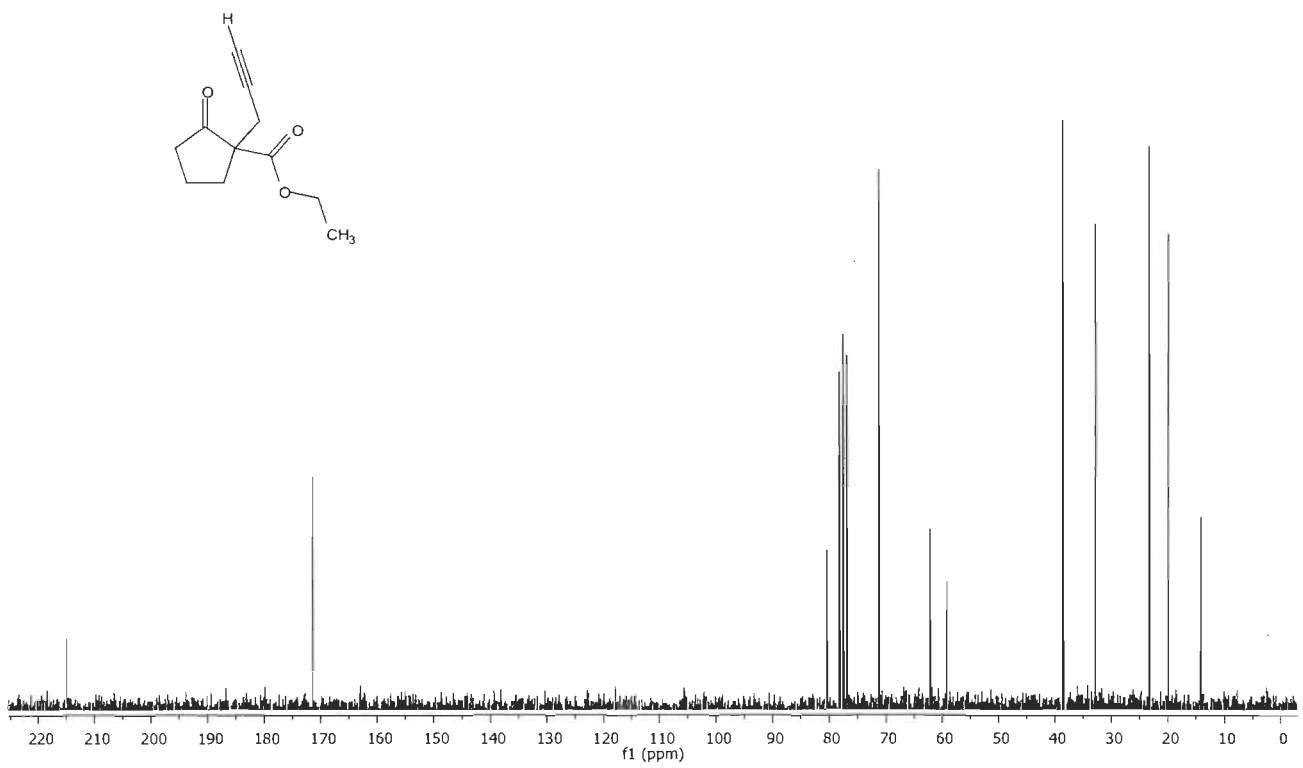
Spectre A.15 *trans*-8-(allyloxyméthylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one
(115)

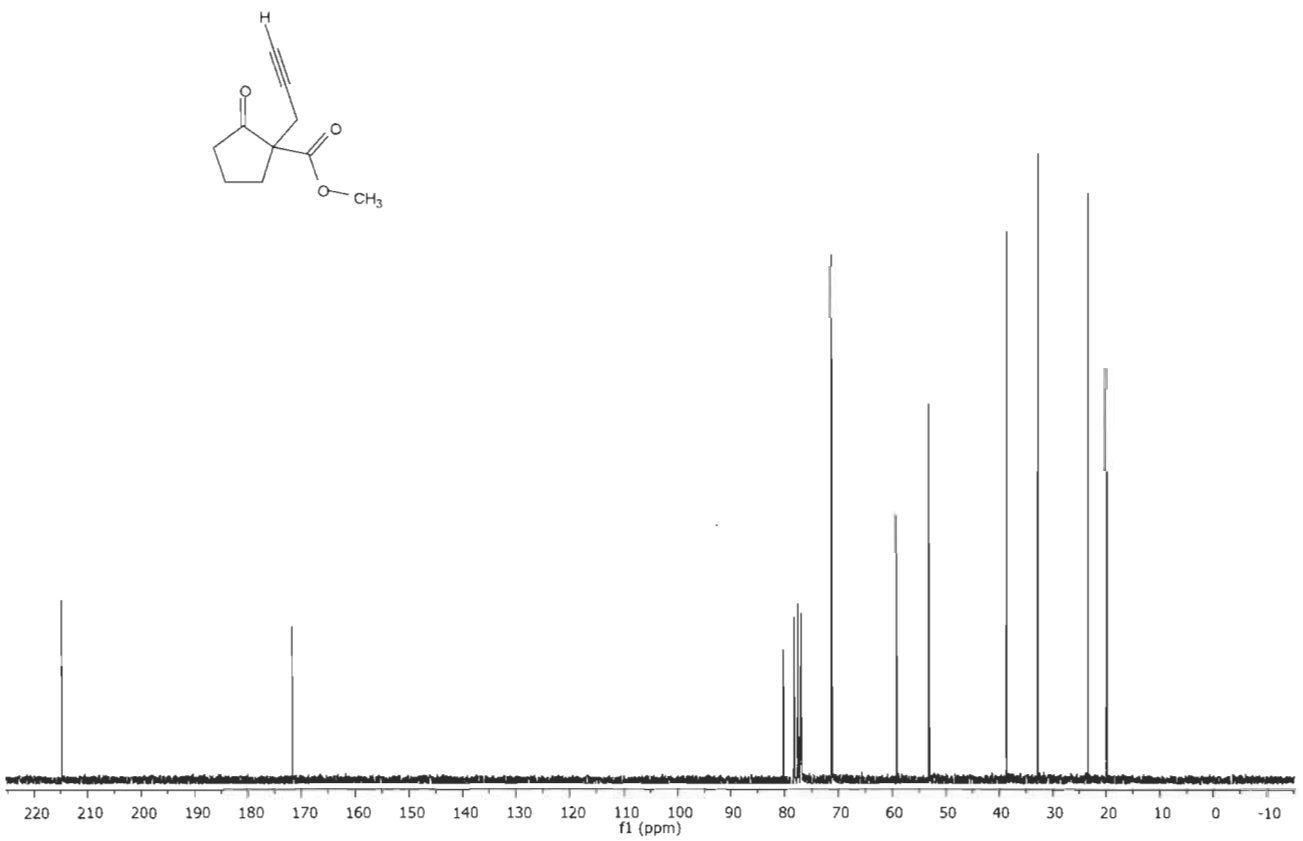


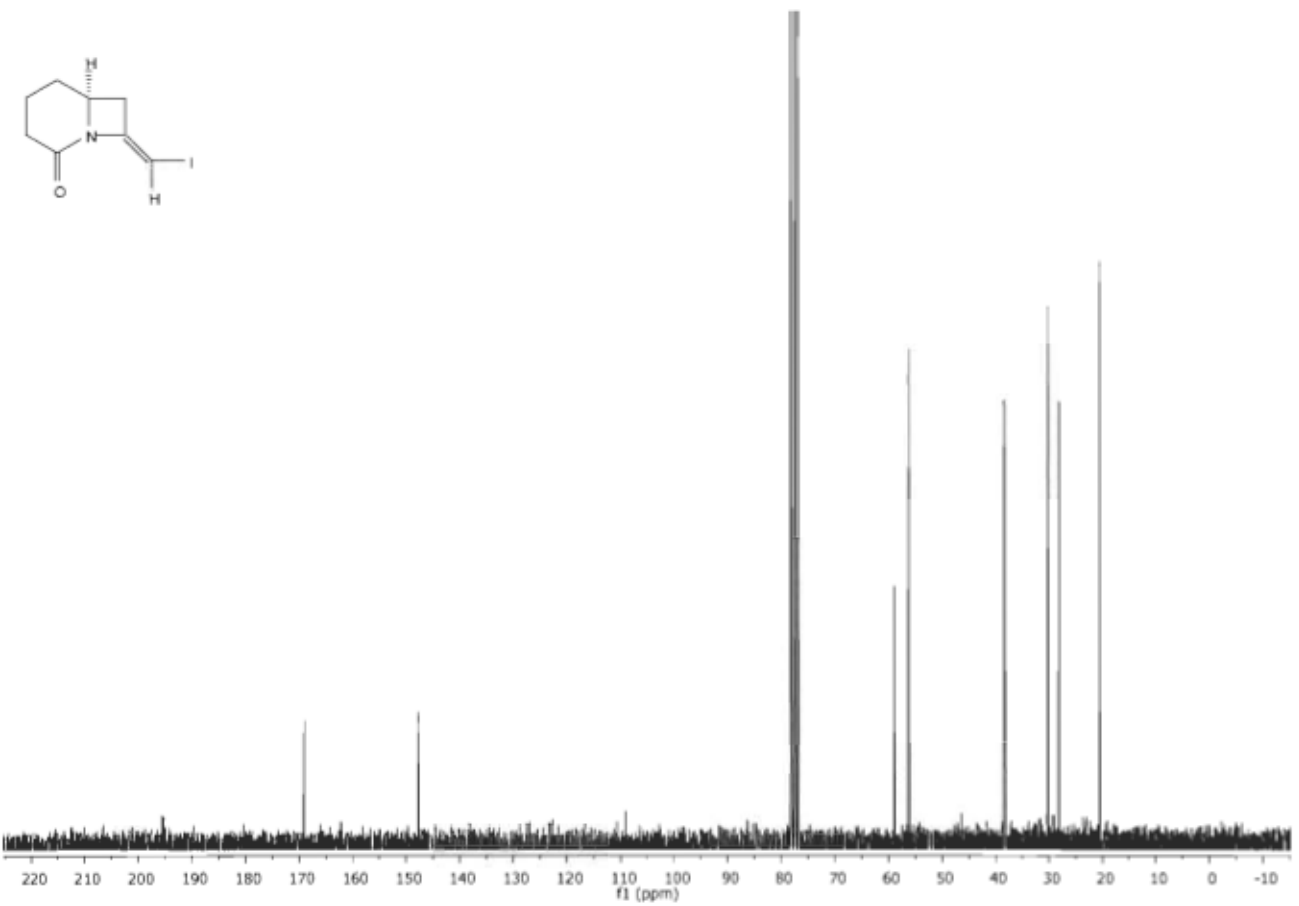
Spectre A.16 *trans*-2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**73**)

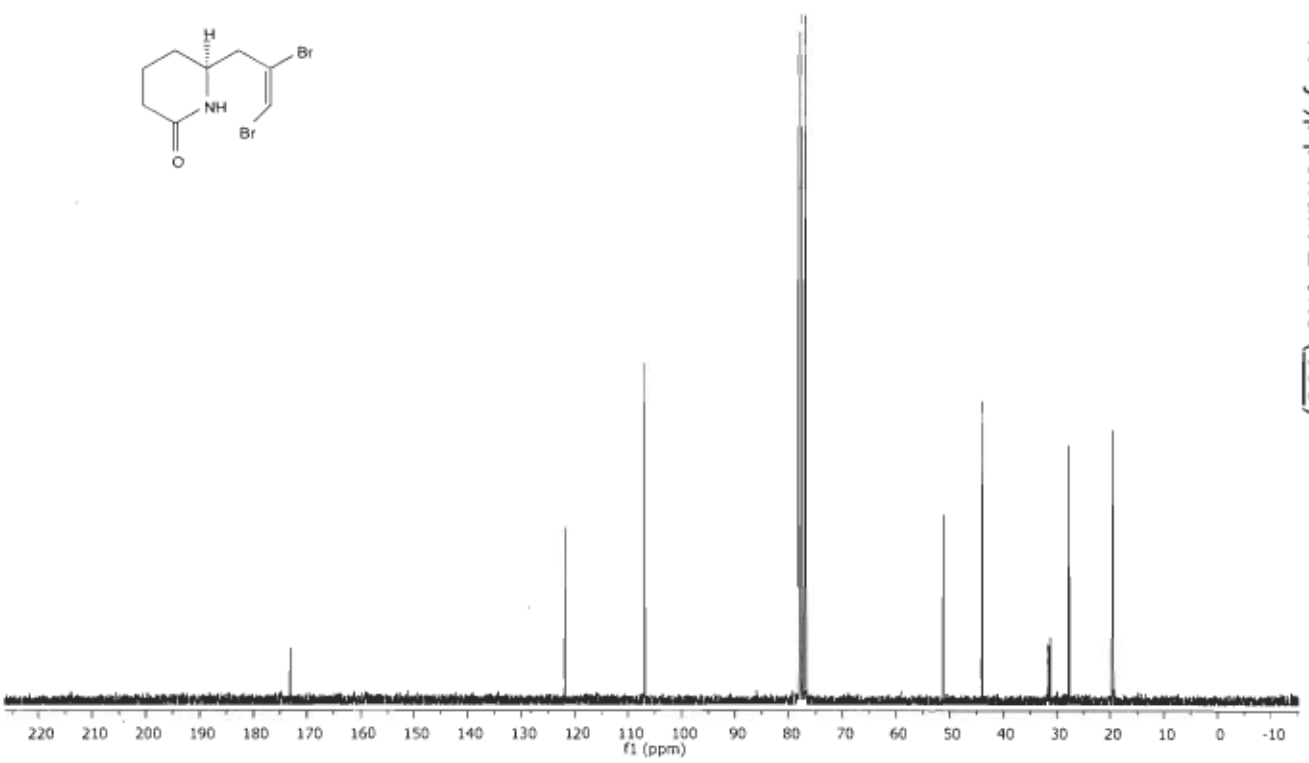
Spectre A.17 6-(2,3-diiodoallyl)pipéridin-2-one (**74**)

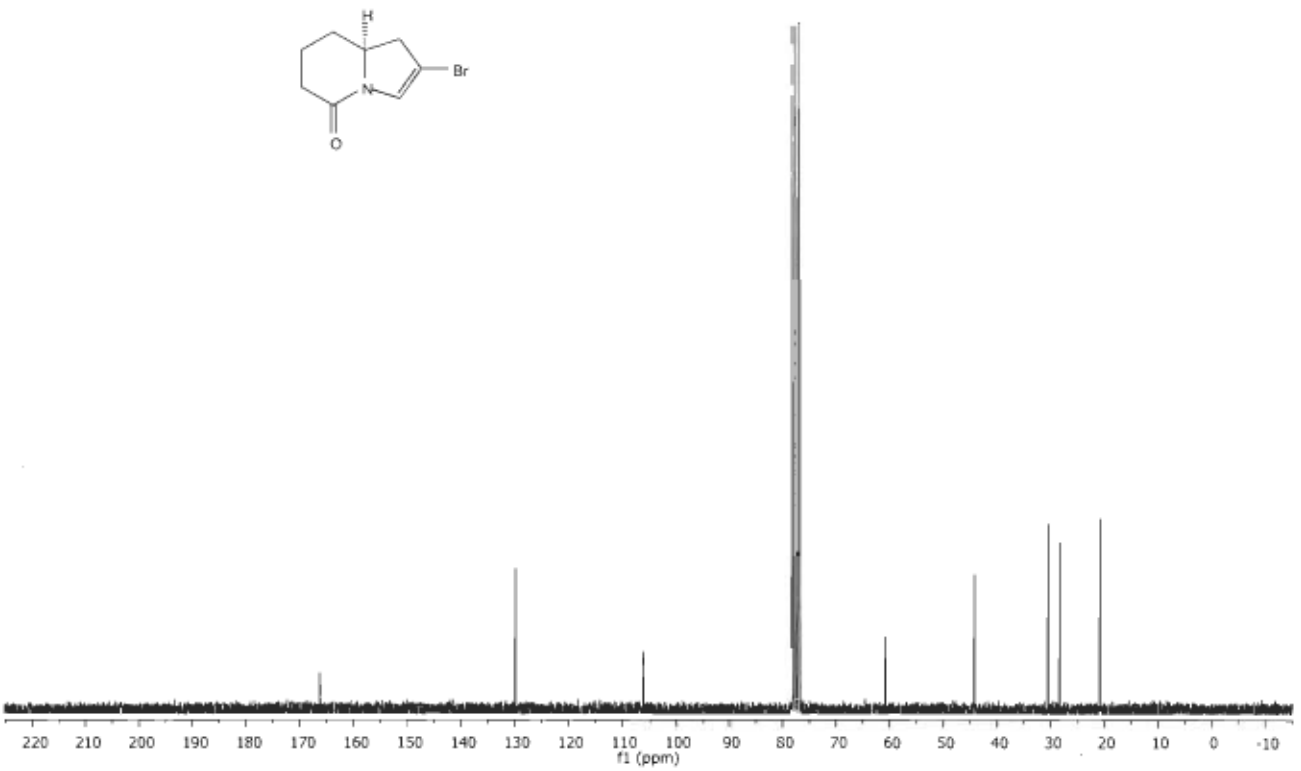
Spectre A.18 6-propargylpipéridin-2-one (75)

Spectre A.19 2-propargyl-2-carboéthoxycyclopentanone (87)

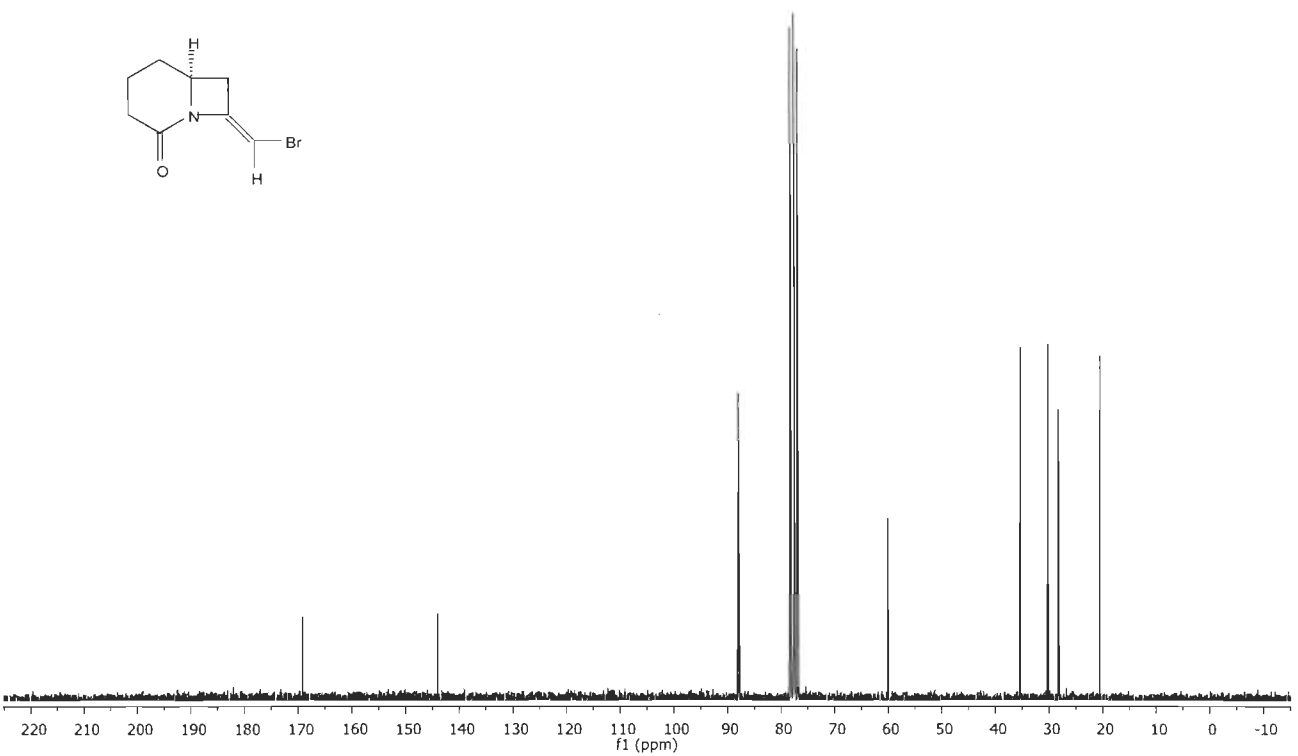
Spectre A.20 2-propargyl-2-carbométhoxycyclopentanone (89)

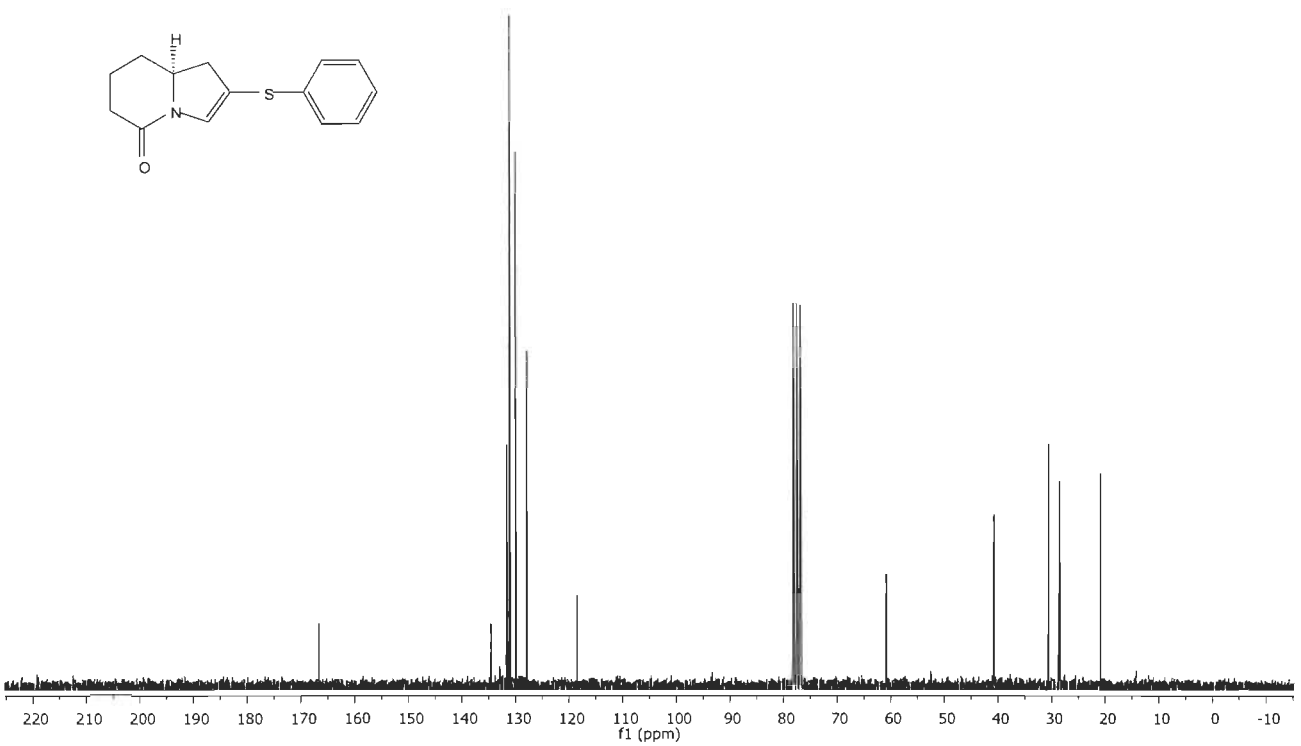
Spectre A.21 *trans*-8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**93**)

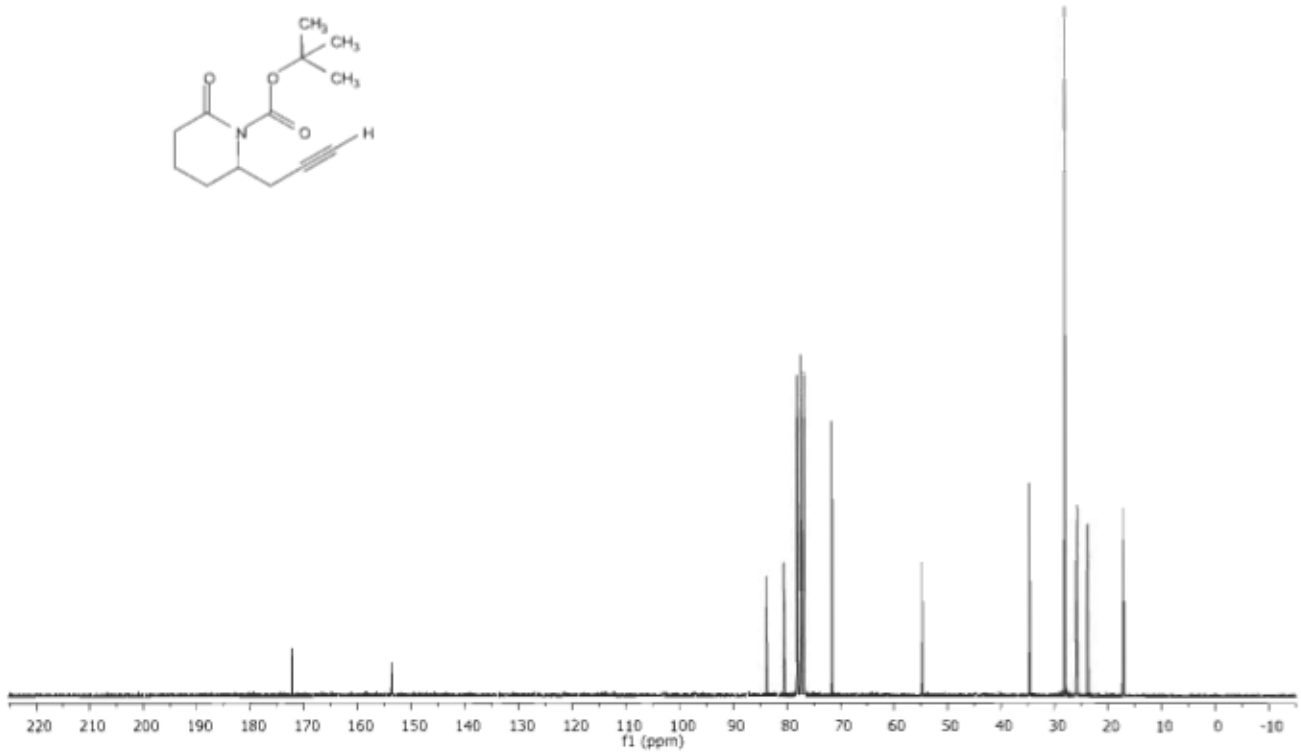
Spectre A.22 6-(2,3-bromoallyl)pipéridin-2-one (103)

Spectre A.23 *trans*-2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**104**)

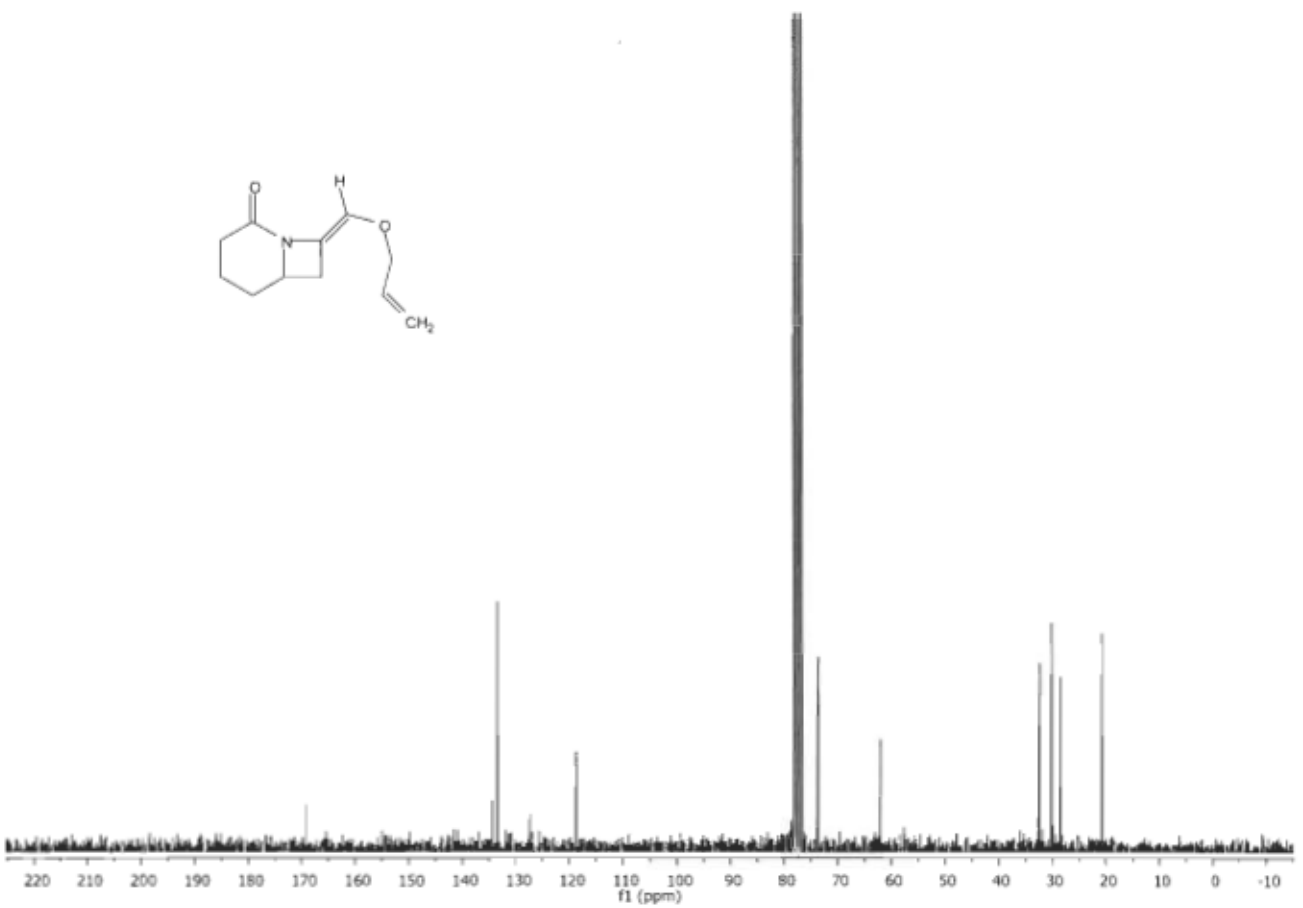
Spectre A.24 *trans*-8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one
(105)

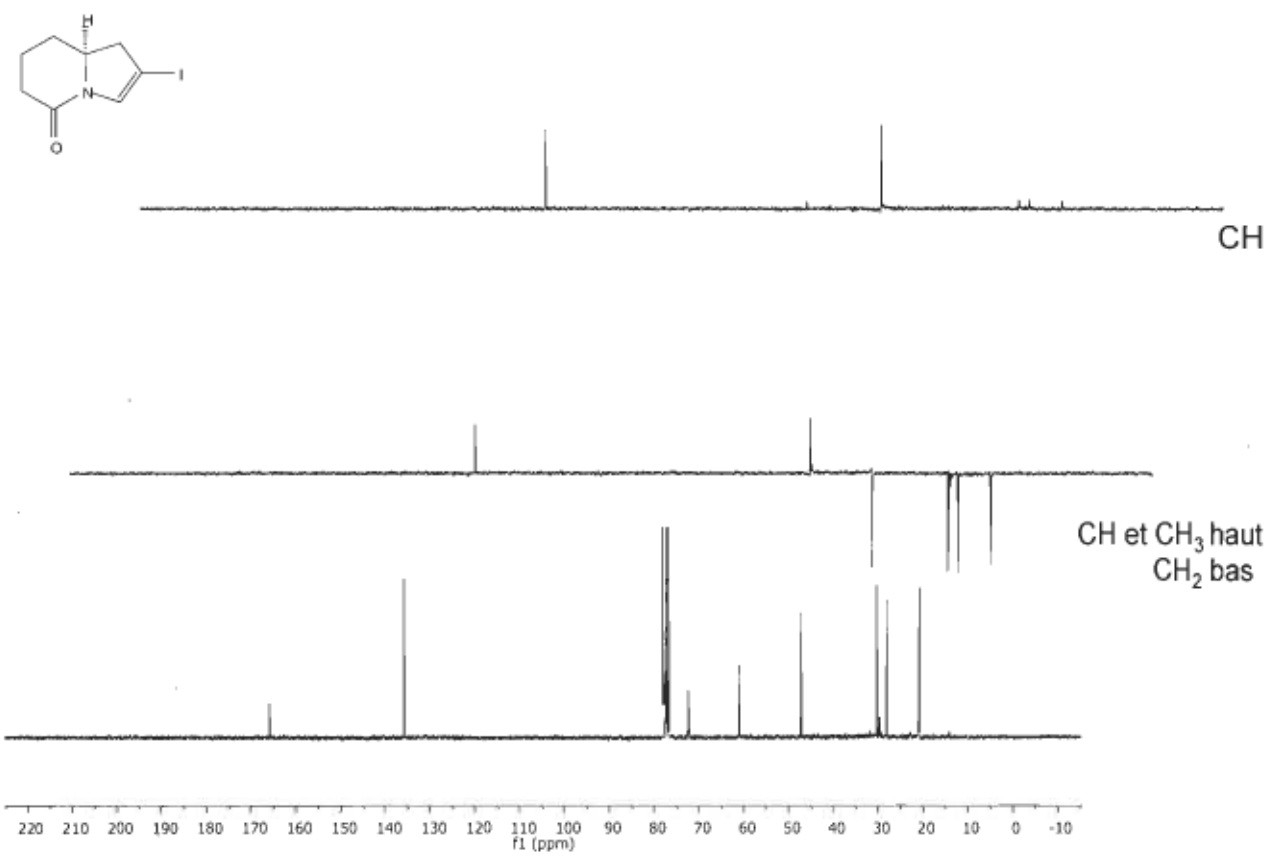


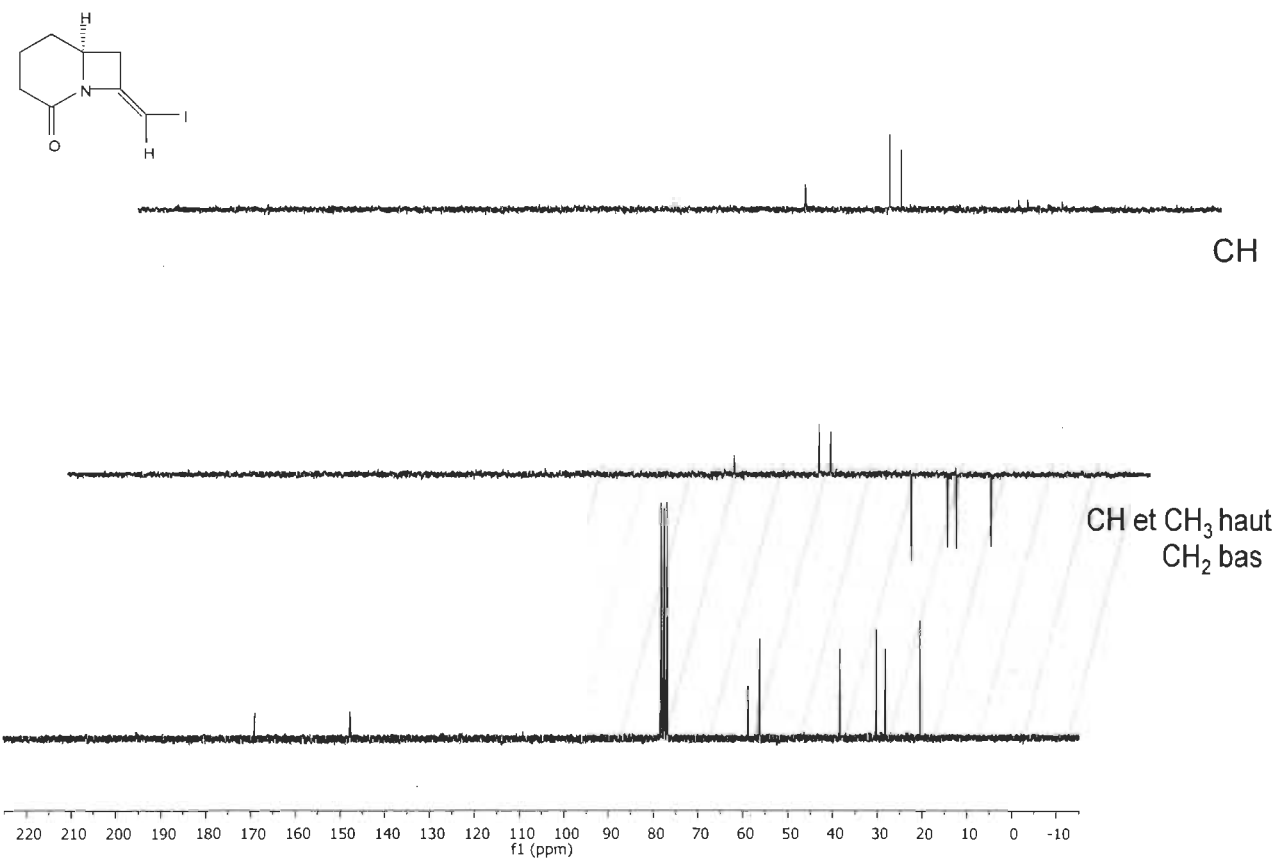
Spectre A.25 *trans*-2-phénylthioxy-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**110**)

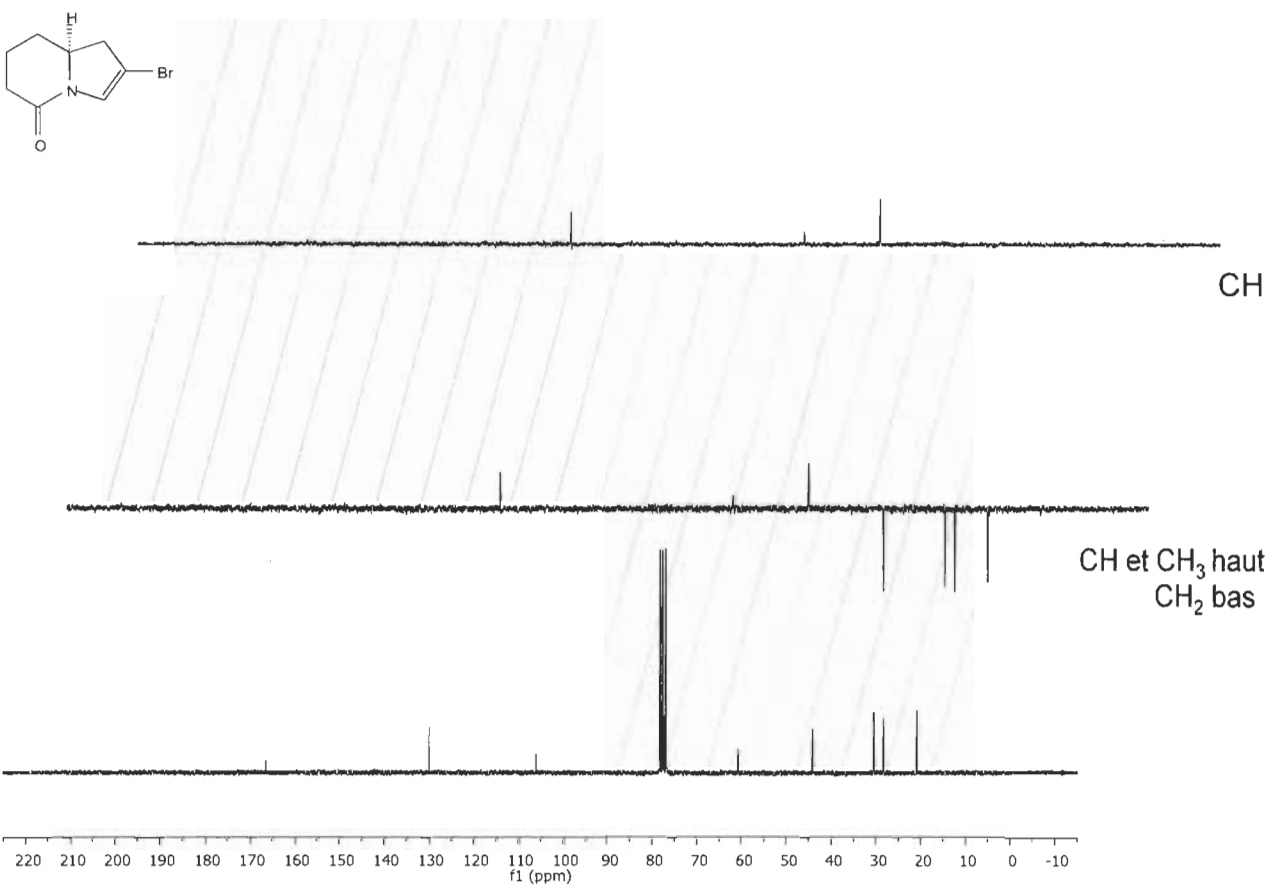
Spectre A.26 *N*-tert-butoxycarbonyl-6-propargylpiperidin-2-one (**114**)

Spectre A.27 *trans*-8-(allyloxyméthylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one
(115)

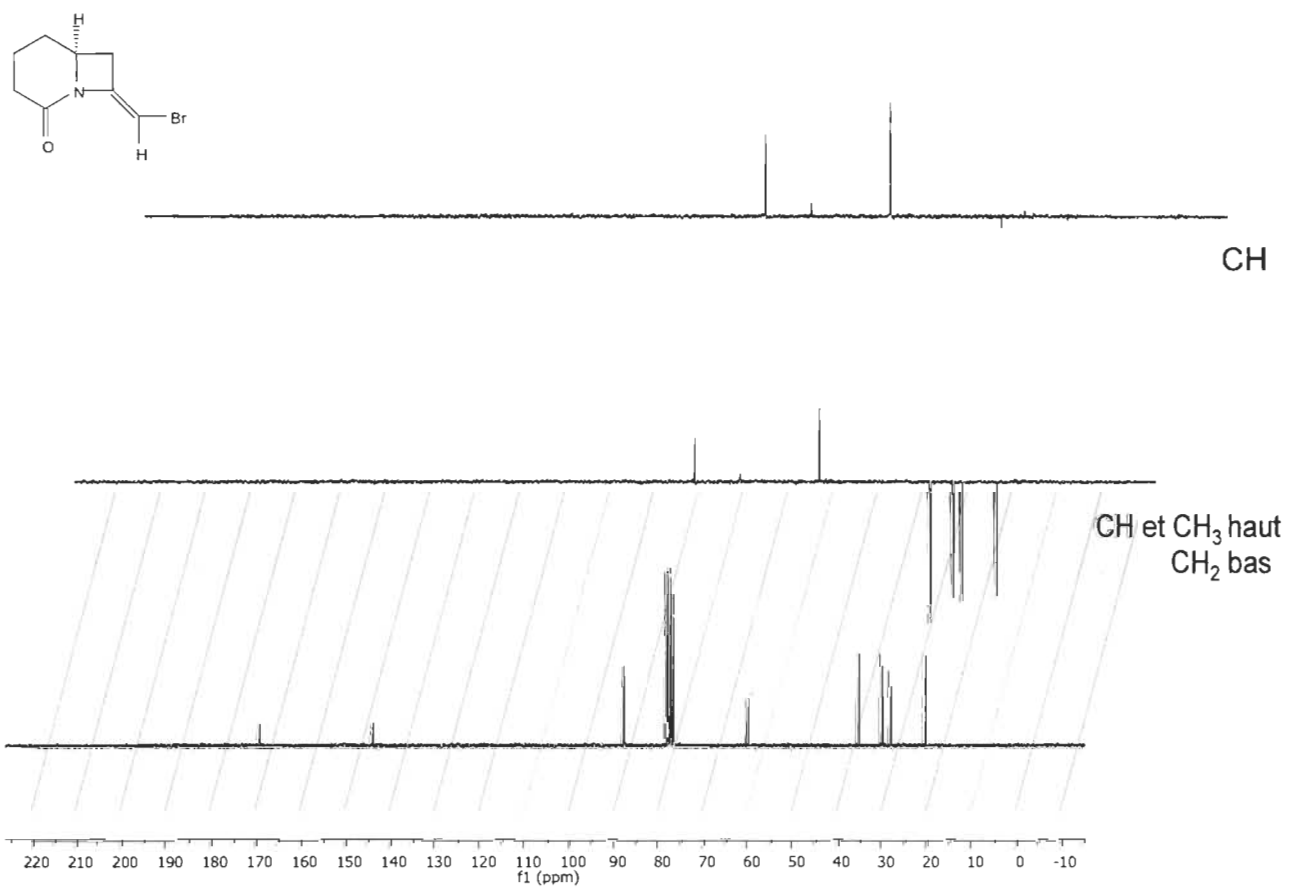


Spectre A.28 *trans*-2-iodo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**73**)

Spectre A.29 *trans*-8-(iodométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one (**93**)

Spectre A.30 *trans*-2-bromo-2,3-dihydroindolizidin-5-one (**104**)

Spectre A.31 *trans*-8-(bromométhylène)-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-one
(105)



RÉFÉRENCES

1. Daly, J.W., Alkaloids from amphibian skin: A tabulation of over eight-hundred compounds. *J. Nat. Prod.*, **2005**. 68: p. 1556-1575.
2. Clayden, J., Organic Chemistry, ed. O.U.P. Oxford **2004**.
3. Solomons, G., Organic Chemistry. 7th ed. ed **2000**.
4. Winks, S., Vinylogous sulfonamides in the total synthesis of indolizidine alkaloids from amphibians and ants, in Faculty of Science **2010**, University of the Witwatersrand: Johannesburg. p. 346.
5. Saluja, K., Agarwal, Advanced natural products, ed. Krishna's **2008**: Krishna Prakashan Media.
6. Gates, M., The synthesis of morphine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**. 74(4): p. 1109-1110.
7. Zhang S., Xu L., Miao L., Shu H., and Trudell L.M., General strategy for the construction of enantiopure pyrrolidine-based alkaloids. Total synthesis of (-)-monomorphine. *J. Org. Chem.*, **2007**. 72: p. 3133-3136.
8. Banner E., Stevens E.D., Trudell L.M., Stereoselective synthesis of the cis-275B decahydroquinoline ring system. *Tetrahedron Lett.*, **2004**. 45: p. 4411-4414.
9. Daly, J.W., Ernest guenther award in chemistry of natural products. Amphibian skin: A remarkable source of biologically active arthropod alkaloids. *J. Med. Chem*, **2003**. 46(4): p. 445-452.

10. Aronstam, R.S., Daly JW., Spande TF., Narayanan TK, Albuquerque EX., Interaction of gephyrotoxin and indolizidine alkaloids with the nicotinic acetylcholine receptor-ion channel complex of torpedo electroplax. *Neurochem. Res.*, **1986**. 11: p. 1227-1240.
11. Holladay MW., Dart MJ., Lynch JK. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as targets for drug discovery. *J. Med. Chem*, **1997**. 40(26): p. 4169-4194.
12. Daly, J.W., The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology. Vol. 43. **1993**.
13. Ritter F.J., Rotgans M., Talman T., Verwiel P.E.J., Stein F., 5-methyl-3-butyl-octahydroindolizine, a novel (monomorium pharaonis (L.) *Experimentia*, **1973**. 29: p. 530-531.
14. Toyooka N., Zhou D. and Nemoto H., Enantioselective syntheses of (-)- and (+)-monomorphine I. *J. Org. Chem.*, **2008**. 73: p. 4575-4577.
15. Daly JW., Garraffo H.M., Jain P., Spande T.F., Snelling R.R., Jaramillo C., Stanley Rand A., Arthropod-frog connection: decahydroquinoline and purrolizidine alkaloids common to microsympatric myrmicine ants and dendrobatid frogs. *J. Chem. Ecol.*, **2000**. 26: p. 73-85.
16. Daly JW, Spande TF, Whittaker N, Highet RJ, Feigl D, Nishimori N, Tokuyama T, Myers CW., Alkaloids from dendrobatid frogs: structures of two and occurrence of 2,5-disubstituted pyrrolidines α -hydroxy congeners of 3-butyl-5-propylindolizidine and a 2,6-disubstituted piperidine. *J. Nat. Prod.*, **1986**. 49: p. 265-280.
17. Lesma G., Colombo A., Sacchetti A., Silvani A., Olefin metathesis based approach to diversely functionalized pyrrolizidines and indolizidines; Total synthesis of (+)-monomorphine. *J. Org. Chem.*, **2009**. 74: p. 590-596.
18. David M., Dhimane H., Vanucci-Bacque C., Lhommet G., Stereocontrolled addition of π -type nucleophiles to a bicyclic *N*-acyliminium ion. New access to trans-2,6-disubstituted piperidine substructures. *Synlett*, **1998**: p. 206-208.

19. Iska VB, Verdolino V, Wiest O, Helquist P. Mild and efficient desymmetrization of diynes via hydroamination: Application to the synthesis of ($\pm$)- monomorine I. *J. Org. Chem.*, **2010**. 75: p. 1325-1328.
20. Hanessian, S., *Total synthesis of natural products, the "Chiron" approach*. **1983**.
21. Amat M., Llor N., Grier R., Pérez M., Bosch J., Enantioselective synthesis of piperidine, indolizidine, and quinolizidine alkaloids from a phenylglycinol-derived α -lactam. *J. Org. Chem.*, **2003**. 68: p. 1919-1928.
22. Reddy C.R., Latha B., Rao N.N., Enantioselective access to (-)-indolizidines 167B, 209D, 239AB, 195B and (-)-monomorine from a common chiral synthon. *Tetrahedron*, **2012**. 68: p. 145-151.
23. Hayashi Y., Yamaguchi J., Sumiya T., Hibino K., Shoji M., Direct proline-catalyzed asymmetric α -aminooxylation of aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.*, **2004**. 69: p. 5966-5973.
24. Kel'in A.V., Sromek A.W., Gevorgyan V., A novel Cu-assisted cycloisomerization of alkynyl imines: Efficient synthesis of pyrroles and pyrrole-containing heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**. 123: p. 2074-2075.
25. Ullmann, Ueber symmetrische biphenyl-derivate. *Annalen*, **1905**. 38: p. 38.
26. Fanta P.E., The Ullmann synthesis of biaryls. *Chem. Rev.*, **1946**. 38 (1): p. 139-196.
27. Goldberg I., Ueber phenylirungen bei gegenwart von kupfer als katalysator. *Chem. Ber.*, **1906**. 39: p. 1691.
28. Paine A.J., Mechanisms and models for copper mediated nucleophilic aromatic substitution. 2. A single catalytic species from three different oxidation states of copper in an Ullmann synthesis of triarylamines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**. 109: p. 1496-1502.

29. Bates C.G., Gujadhur R.K., Venkataraman D., A general method for the formation of aryl-sulfur bonds using copper(I) catalysts. *Org. Lett.*, **2002**. 4: p. 2803-2806.
30. Fagan P.J., Hauptman E., Shapiro R., Casalnuovo A., Using intelligent/random library screening to design focused libraries for the optimization of homogeneous catalysts: Ullmann ether formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**. 122: p. 5043-5051.
31. Williams A.L., Kinney R.E., Bridger R.F., Solvent-assisted Ullmann ether synthesis. Reactions of dihydric phenols. *J. Org. Chem.*, **1967**. 32: p. 2501-2505.
32. Klapars A., Antilla J.C., Huang X., Buchwald S.L., A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides and the *N*-arylation of nitrogen heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**. 123: p. 7727-7729.
33. Surry D.S., Buchwald S.L., Diamine ligands in copper-catalyzed reactions. *Chem. Sci.*, **2010**. 1: p. 13-31.
34. Jiang L., Job G.E., Klapars A., Buchwald S.L., A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**. 124: p. 7421-7428.
35. Antilla J.C., Klapars A., Buchwald S.L., The copper-catalyzed *N*-arylation of indoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**. 124: p. 11684-11688.
36. Jiang L., Job G.E., Klapars A., Buchwald S.L., Copper-catalyzed coupling of amides and carbamates with vinyl halides. *Org. Lett.*, **2003**. 5: p. 3667-3669.
37. Hu T., Li C., Synthesis of lactams via copper-catalyzed intramolecular vinylation of amides. *Org. Lett.*, **2005**. 7(10): p. 2035-2038.
38. Sanapo G., Daoust B., Copper-promoted iodovinylolation of amides: synthesis of β -functionalized enamides. *Tetrahedron Lett.*, **2008**. 49: p. 4196-4199.

39. Sanapo, G.F., Synthèse d'énamides β -fonctionnalisés: Vers une nouvelle voie de préparation stéréosélective des acides aminés non naturels., **2007**, Université du Québec à Trois-Rivières.
40. Rahem, N., Synthèses de précurseurs carbonylés γ , δ – insaturés via un réarrangement de Claisen [3,3] : vers une nouvelle voie de synthèse d'acides aminés non naturels, **2010**, Université du Québec à Trois-Rivières.
41. Teixeira L.H.P., Barreiro E.J., Fraga C.A.M., Reduction of 2-alkyl-2-carbomethoxy-cyclopentanone derivatives with sodium borohydride. *Syn. Commun.*, **1997**. 27(18): p. 3241-3257.
42. Gallos J.K., Koftis T.V., Massen Z.S., Dellios C.C., Mourtzinis I.T., Coutouli-Argyropoulou E., Koumbis A.E., Bicyclo [3.1.0]hexanes from sugar-derived diazo compounds and iodonium ylides. Diastereocontrol and synthetic applications. *Tetrahedron*, **2002**. 58: p. 8043-8053.
43. Harmata M., Rashatasakhon P., Barnes C.L., Intramolecular [4+3] cycloadditions - Stereochemical issues in the cycloaddition reactions of cyclopentenyl cations - A synthesis of (+)-dactylo. *Can. J. Chem.*, **2006**. 84: p. 1456-1469.
44. Chen O., Deng H., Zhao J., Lu Y., He M., Zhai H., Two efficient four-step routes to marine toxin tanikolide. *Tetrahedron*, **2005**. 61: p. 8390-8393.
45. Beaufils F., Dénès F., Becattini B., Renaud P., Schenk K., Thiophenol-mediated 1,5-hydrogen atom abstraction: Easy access to mono- and bicyclic compounds. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**. 347: p. 1587-1594.
46. Cossy J., Bouzbouz S., Hakiki A., Two short efficient syntheses of (+)-conocephalenol from (*R*)-pulegone. *Tetrahedron*, **1999**. 55: p. 11289-11294.
47. Pohmakotr M., Prateetongkum S., Chooprayoon S., Tuchinda P., Reutrakul V., Concise synthesis of substituted indolizidine alkaloids via cyclisation based on α -sulfinyl carbanions: preparation of ($\pm$)-indolizidines 167B and 209D, their epimers, and ($\pm$)-tashiromine. *Tetrahedron*, **2008**. 64: p. 2339-2347.

48. Hubert J.C., Wijnberg J.B.P.A., Speckamp W.N., NaBH₄ reduction of cyclic imides. *Tetrahedron*, **1975**. 31: p. 1437-1441.
49. Karstens, W., Palladium-catalyzed coupling/cyclisation reactions of allene-substituted lactams. *Tetrahedron Lett.*, **1997**. 38(35): p. 6275-6278.
50. Lin H-Y., Causey R., Garcia G.E., Snider B.B., Synthesis of (+)-7-hydroxylycopodine. *Org. Lett.*, **2011**. 13(5): p. 1234-1237.
51. Harrison, J.R., O'Brien, P., Bispidine-derived *N*-acyliminium ions in synthesis: stereocontrolled construction of the BCD rings of sparteine. *Tetrahedron Lett.*, **2000**. 41: p. 6167-6170.
52. Jiang B., Tian H., Huang Z-G., Xu M., Successive copper(I)-catalyzed cross-couplings in one pot: A novel and efficient starting point for synthesis of carbapenems. *Org. Lett.*, **2008**. 10(13): p. 2737-2740.
53. Ricard S., Synthèse d'alcaloïdes pyrrolizidiniques via la chimie du cuivre et un réarrangement de Claisen: Vers une nouvelle voie de synthèse de la xénovénine. **2014**. Université du Québec à Trois-Rivières.
54. Hunt A., Schaum's A-Z Chemistry **2003**: McGraw-Hill.
55. Clugston, M., Advanced Chemistry **2000**: Oxford University Press.
56. Rodgers, G.E., Introduction to coordination, solid state, and descriptive inorganic chemistry **1994**: New-York: McGraw-Hill.
57. Atkins, P.W., Chimie Inorganique. 3ème ed. **2001**.
58. Beletskaya, I.P., Copper in cross-coupling reactions : The post-Ullmann chemistry **2004**.
59. Wolter M., Klapars A., Buchwald S.L., Synthesis of *N*-aryl hydrazides by copper-catalyzed coupling of hydrazides with aryl iodides. *Org. Lett.*, **2001**. 3(23): p. 3803-3805.

60. Zhang H., Cai Q., Ma D., Amino acid promoted CuI-catalyzed C-N bond formation between aryl halides and amines or N-containing heterocycles. *J. Org. Chem.*, **2005**. 70: p. 5164-5173.
61. Gujadhur R., Venkataraman D., Kintigh J.T., Formation of aryl-nitrogen bonds using a soluble copper(I) catalyst. *Tetrahedron Lett.*, **2001**. 42: p. 4791-4793.
62. Pu Y.-M., Ku Y.-Y., Grieme T., Black L.A., Bhatia A.V., Cowart M., Expedient and multikilogram synthesis of a naphthalenoid H3 antagonist. *Org. Process Res. Dev.*, **2007**. 11: p. 1004-1009.
63. Nandurkar, N.S., N-Arylation of aliphatic, aromatic and heteroaromatic amines catalyzed by copper bis(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedionate). *Tetrahedron Lett.*, **2007**. 48: p. 6573-6576.
64. Swapna K., Murthy S.N., Nageswar Y.V.D., Copper iodide as a recyclable catalyst for Buchwald N-arylation. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**: p. 6678-6684.
65. Nordmann G., Buchwald S.L., A domino copper-catalyzed C-O coupling-claisen rearrangement process. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**. 125(17): p. 4978-4979.
66. Hart D.J., Lee C.S., Pirkle W.H., Hyon M.H., Tsipouras A., Asymmetric synthesis of β -lactams and the carbapenem antibiotic (+)-PS-5. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**. 108(19): p. 6054-6056.
67. Ward D.E., Kaller B.F., The diastereoselective synthesis of (+)-actinobolin from D-glucose. *Tetrahedron Lett.*, **1993**. 34(3): p. 407-410.
68. Hua D.H., Miao S.W., Bharathi S.N., Katsuhira T., Bravo A.A., Selective nucleophilic addition reactions of alkyl lithium reagents with *N*-(trimethylsilyl)lactams. Synthesis of cyclic ketimines. *J. Org. Chem.*, **1990**. 55(11): p. 3682-3684.

69. Kudoh T., Fukuoka M., Ichikawa S., Murayama T., Ogawa Y., Hashii M., Higashida H., Kunerth S., Weber K., Guse AH., Potter BV., Matsuda A., Shuto S., Synthesis of stable and cell-type selective analogues of cyclic ADP-ribose, a Ca^{2+} -mobilizing second messenger. Structure-activity relationship of the N1-ribose moiety. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**. 127: p. 8846-8855.
70. Wang J., Lianga Y-L., Qu J., Boiling water-catalyzed neutral and selective N-Boc deprotection. *Chem. Commun.*, **2009**: p. 5144-5146.
71. Barabé F., Bétournay G., Bellavance G., Barriault L., Gold-catalysed synthesis of carbon-bridged medium-sized rings. *Org. Lett.*, **2009**. 11(18): p. 4236-4238.
72. Ovaska TV., Reisman SE., Flynn MA., Facile Entry to the Tetracyclic 5-7-6-3 Tigliane Ring System. *Org. Lett.*, **2001**. 3(1): p. 115-117.
73. Hurley PB., Dake GR., Synthetic studies toward halichlorine: complex azaspirocyclic formation with use of an NBS-promoted semipinacol reaction. *J. Org. Chem.*, **2008**. 73(11): p. 4131-4138.
74. Nicolai, S., A palladium-catalyzed aminoalkynylation strategy towards bicyclic heterocycles: Synthesis of ($\pm$)-trachelanthamidine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**. 50: p. 4680-4683.
75. Verniest G., Padwa A., Gold- and silver-mediated cycloisomerizations of N-propargylamides. *Org. Lett.*, **2008**. 10(19): p. 4379-4382.