

THESE

présentée en vue de
l'obtention de grade de

DOCTEUR
DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
DE STRASBOURG

Spécialité : Chimie Organique

par

Cyrille SABOT

Ingénieur ESCPE-LYON

RESOLUTION CINETIQUE D'AMINES ET NOUVELLES APPLICATIONS DE GUANIDINES BICYCLIQUES EN ORGANOCATALYSE

Présentée le 28 mai 2007 devant la commission d'examen composée de :

Professeur Daniel Uguen
Docteur André Mann
Professeur Marc Lemaire
Docteur Frédéric Taran
Docteur Roland Jacquot
Docteur Charles Mioskowski

Examineur
Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe
Membre invité
Directeur de thèse

Laboratoire de Synthèse Bioorganique (Université Louis Pasteur, UMR 7175-L)

THESE

présentée en vue de
l'obtention de grade de

DOCTEUR
DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
DE STRASBOURG

Spécialité : Chimie Organique

par

Cyrille SABOT

Ingénieur ESCPE-LYON

RESOLUTION CINETIQUE D'AMINES ET NOUVELLES APPLICATIONS DE GUANIDINES BICYCLIQUES EN ORGANOCATALYSE

Présentée le 28 mai 2007 devant la commission d'examen composée de :

Professeur Daniel Uguen
Docteur André Mann
Professeur Marc Lemaire
Docteur Frédéric Taran
Docteur Roland Jacquot
Docteur Charles Mioskowski

Examineur
Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe
Membre invité
Directeur de thèse

Laboratoire de Synthèse Bioorganique (Université Louis Pasteur, UMR 7175-L)

A Mélina et Joseph

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de Synthèse Bioorganique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg sous la direction du Dr Charles Mioskowski. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour m'avoir formé à la recherche.

Je tiens à remercier les professeurs Daniel Uguen et Marc Lemaire, les docteurs André Mann, Frédéric Taran et Roland Jacquot de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse.

J'exprime ma profonde gratitude à la société Rhodia et au Centre National de la Recherche Scientifique pour leur soutien financier.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail par de riches discussions, Stellios Arseniyadis et Thierry Schlama ou par une active participation, en particulier Kanduluru Ananda Kumar, Cyril Antheaume et Patrick Wehrung.

Je remercie particulièrement le professeur Alain Valleix pour son dévouement sans fin tout au long de ma thèse, ainsi que Stéphane Meunier pour son investissement et son aide très précieuse.

Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à Rachid Baati pour son enthousiasme permanent, ses conseils et pour m'avoir guidé dans la rédaction de ce manuscrit. Je remercie également Alain Wagner pour sa grande disponibilité, Carine Thiot, Sylvain Guizzetti et Cynthia Ghobril pour avoir examiné ce manuscrit avec patience.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire qui ont contribué à rendre ces trois années agréables et j'adresse un remerciement tout particulier à Carine pour sa disponibilité sans limite, son soutien et ses encouragements qui m'ont permis de surmonter les difficultés.

Enfin, je remercie mes parents pour leur compréhension, confiance et soutien sans faille tout au long de mes études. Je leur en suis infiniment reconnaissant.

Sommaire

Abréviations	9
Avant-propos	11
Introduction générale	15

Chapitre I. Résolution cinétique d'amines à l'aide de réactifs chiraux

I. Introduction	19
I.1. Principe de la résolution cinétique d'un mélange racémique	19
I.2. Résolution cinétique enzymatique d'un mélange racémique d'amines	20
I.3. Résolution cinétique non enzymatique d'un mélange racémique d'amines	22
II. Monofonctionnalisation énantiosélective de la <i>trans</i>-2,5-diméthylpipérazine	29
II.1. Utilisation des pipérazines	29
II.2. Monofonctionnalisation de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine	30
II.2.1. Réaction de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine avec des électrophiles sp^3	31
II.2.2. Réaction de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine avec des électrophiles sp^2	33
II.3. Obtention de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine monofonctionnalisée optiquement active	36
II.3.1. Synthèse énantiospécifique	37
II.3.2. Résolution du mélange racémique	37
II.4. Acylation énantiosélective de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine par des dérivés de disulfonamide	39
II.4.1. Acétylation énantiosélective de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine par le réactif 10	40
II.4.2. Benzoylation énantiosélective de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine	42
II.4.3. Acétylation et benzoylation énantiosélectives de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine	48
II.5. Monoacylation de la <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine par réaction avec un anhydride d'acide	51
II.6. Conclusion	53
III. Utilisation de dérivés de <i>bis</i>-trifluorométhanesulfonamide pour l'acylation énantiosélective d'amines	54
III.1. Etude de réactifs de diacylation	54
III.1.1. Réactif d'acétylation et de benzoylation 43	54
III.1.2. Etude du réactif de diacétylation 55	62
III.2. Etude des effets de base sur le réactif chiral d'acylation 10	66

III.2.1. Effet des bases sur l'énantiosélectivité de l'acétylation d'amines par le réactif 10	66
III.2.2. Optimisation des conditions réactionnelles en présence de DBN	71
III.2.3. Sélectivité du réactif 10 en présence de DBN avec différents substrats	73
III.3. Tableau récapitulatif des réactifs utilisés	79
III.4. Conclusion	79
IV. Développement d'un nouveau réactif asymétrique de carbonylation pour la synthèse énantiosélective d'urées et d'oxazolidin-2-ones	81
IV.1. Introduction	81
IV.2. Préparation d'un nouveau réactif de carbonylation asymétrique	81
IV.3. Synthèse d'urées chirales par réaction de carbonylation énantiosélective d'amines	84
IV.3.1. Mise au point d'une méthode rapide pour la détermination des excès énantiomériques des urées obtenues	84
IV.3.2. Etude de l'effet de solvant sur la sélectivité de la réaction de carbonylation	86
IV.3.3. Etude de l'effet de base sur la sélectivité de la réaction de carbonylation	87
IV.3.4. Analyse du mécanisme réactionnel possible de carbonylation d'amines	88
IV.4. Synthèse d'oxazolidin-2-ones chirales par carbonylation énantiosélective d'aminoalcools	90
IV.5. Synthèse de l'analogue soufré 98 du composé de carbonylation 74 : Préparation d'un nouveau réactif isothiocyanate	92
IV.6. Conclusion	96
V. Conclusion	97
Références bibliographiques	101

Chapitre II. Résolution cinétique d'amines à l'aide de catalyseurs chiraux

I. Introduction	107
II. Mise au point d'un système catalytique pour la résolution cinétique d'amines	109
II.1. Utilisation du dérivé de diamine <i>bis</i> -trifluorométhanesulfonylée comme catalyseur d'acétylation d'amines	109
II.2. Utilisation du TBD comme catalyseur d'acétylation d'amines	110
II.2.1. Indications générales	111
II.2.2. Optimisation des conditions réactionnelles avec l'acétate de phényle 116	111
II.2.3. Mise en évidence du mode de fonctionnement du TBD	115
II.2.4. Optimisation des conditions réactionnelles de la catalyse avec les dérivés	119

<i>d'acétate de vinyle</i>	
II.2.5. Compréhension du système catalytique utilisant l'acétate de phényle	116 125
comme donneur d'acétyle	
II.3. Résumé des systèmes catalytiques mis au point	128
III. Application du système catalytique à la résolution cinétique d'amines	130
III.1. Criblage de guanidines	130
III.2. Les guanidines bicycliques chirales de la littérature	132
III.3. Préparation de la guanidine bicyclique de Corey	134
III.3.1. Voie de synthèse de Corey	134
III.3.2. Synthèse de la guanidine 130 au laboratoire	135
III.4. Utilisation de la guanidine chirale 130 pour la résolution cinétique d'amines	137
III.4.1. Effet du système catalytique	138
III.4.2. Effet du solvant	138
III.4.3. Effet de base	139
III.4.4. Etude cinétique d'acétylation du catalyseur	139
IV. TBD-Ac : agent d'acétylation d'amine	141
V. Conclusion et perspectives	142
Références bibliographiques	145

Chapitre III. Nouvelles applications de guanidines bicycliques en organocatalyse

I. Introduction	149
II. Utilisation du TBD comme catalyseur d'aminolyse d'esters	150
II.1. Introduction	150
II.2. Synthèse d'amides en présence d'acides de Lewis	150
II.2.1. Dérivés d'aluminium	150
II.2.2. Dérivés de l'étain	153
II.2.3. Dérivés de magnésium	154
II.2.4. Dérivé de l'indium	155
II.2.5. Dérivés du bore	155
II.3. Synthèse d'amides en présence de bases fortes alcalines	156
II.3.1. Hydrure de sodium	156
II.3.2. n-Butyllithium	156

II.3.3. Méthanolate de sodium	157
II.3.4. tert-Butanolate de potassium	158
II.4. Synthèse d'amides en présence de bases faibles	158
II.4.1. 2-Hydroxypyridine (ou α -Pyridone)	158
II.4.2. Cyanure de sodium	159
II.5. Récapitulatif	160
II.6. Etude de l'aminolyse d'esters en présence de TBD	161
II.6.1. Mise en évidence de l'aminolyse d'esters via le TBD	161
II.6.2. Mise au point des conditions d'aminolyse d'esters via le TBD	162
II.6.3. Extension de la méthodologie à différents esters et amines	165
II.6.4. Etude comparative et considérations mécanistiques	167
II.7. Conclusion	169
III. Utilisation du TBD comme catalyseur d'échange isotopique	170
III.1. Domaines d'application du marquage isotopique	170
III.2. Généralités sur la deutériation de molécules acides	172
III.2.1. Les catalyseurs ioniques	172
III.2.2. Les catalyseurs organiques	174
III.2.3. Les catalyseurs hétérogènes	174
III.3. Etude du TBD comme catalyseur d'échange isotopique	176
III.3.1. Mise en évidence de la deutériation de l'acétophénone 125 en présence de TBD	176
III.3.2. Etude comparative de l'activité de différentes bases	177
III.3.3. Etude mécanistique de la réaction de deutériation de l'acétophénone 125 catalysée par le TBD	181
III.3.4. Deutériation de cétones	184
III.3.5. Application de la deutériation à des substrats de différentes natures	187
III.3.6. Conclusion et perspectives	189
IV. Conclusion	191
Références bibliographiques	195
Annexe	201
Conclusion générale	209
Partie expérimentale	213

Abréviations

A	Ambiant(e)
Ac	Acétyle
Ac ₁ , Ac ₂	Acyle 1, Acyle 2
Am	Amyle
aq.	Aqueux
BEMP	2- <i>tert</i> -Butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,2,3-diazaphosphorine
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
C	Concentration
cat.	Catalyseur
Cbz	Benzyloxycarbonyle
ccm	Chromatographie sur couche mince
cf.	Confer
d	Densité
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
1,2-DCE	1,2-Dichloroéthane
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ed	Excès diastéréomérique
ee	Excès énantiomérique
<i>e.g.</i>	<i>Exempli gratia</i> (par exemple)
éq.	Equivalent
ESI	<i>Electrospray</i>
Et	Ethyle
<i>et al.</i>	<i>Et alii</i> (et les autres)
<i>et coll.</i>	<i>Et collaborantes</i> (et collaborateurs)
h	Heure
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
IC	Ionisation chimique
IC ₅₀	Concentration à 50% d'inhibition

IE	Impact électronique
M	Molalité
m	Masse
Me	Méthyle
m-o	Micro-onde
MTBD	1,3,4,6,7,8-Hexahydro-1-méthyl-2 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine
N	Normalité
n.a	Non applicable
n.d	Non déterminé
NMP	<i>N</i> -Méthylpyrrolidine
P _f	Point de fusion
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
PSTBD	1,3,4,6,7,8-Hexahydro-2 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine immobilisée
rdt	Rendement
R _f	Rapport frontal d'éluion
RMN	Résonance magnétique nucléaire
sat	Saturé(e)
t	Temps
t _{1/2}	Temps de demi-réaction
T	Température
TBD	1,3,4,6,7,8-Hexahydro-2 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
Tf	Triflyle
TMG	1,1,3,3-Tétraméthylguanidine
Tr	Trityle
t _R	Temps de rétention
vs.	<i>Versus</i> (contre)

Avant-propos

Dans ce mémoire, sauf précision les rendements seront toujours exprimés par rapport au réactif limitant.

D'autre part, le terme sélectivité utilisé dans le chapitre I se réfère à l'énantiosélectivité de la réaction.

- Introduction générale -

L'obtention de molécules chirales énantiomériquement pures est devenue un enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques et agrochimiques. En 2003, plus de 80% des substances chimiques enregistrées par la *Food and Drug Administration* (FDA), étaient énantiomériquement pures.¹ En effet, deux énantiomères d'une même substance peuvent avoir des activités biologiques radicalement différentes. Parmi les quelques exemples représentatifs que sont la dopamine (antiparkinsonien/hallucinogène), la kétamine (anesthésique/hallucinogène), la pénicillamine (antiarthritique/mutagène), l'éthambutol (antibiotique/cécité), le cas de la thalidomide est certainement le plus tristement célèbre. En effet, administrée aux femmes enceintes dans les années 50, la thalidomide entraîna de multiples malformations chez les nouveaux nés. Donnée comme sédatif, il a été montré par la suite que l'un de ses énantiomères était tératogène. Ces exemples illustrent donc toute l'importance d'isoler une substance sous forme d'un seul énantiomère.

Il existe principalement trois approches pour obtenir une molécule énantiomériquement pure : l'utilisation de molécules du réservoir chiral **(a)** ; la synthèse asymétrique à partir d'un substrat prochiral **(b)** ; la séparation des énantiomères d'un mélange racémique **(c)** (Schéma 1).²

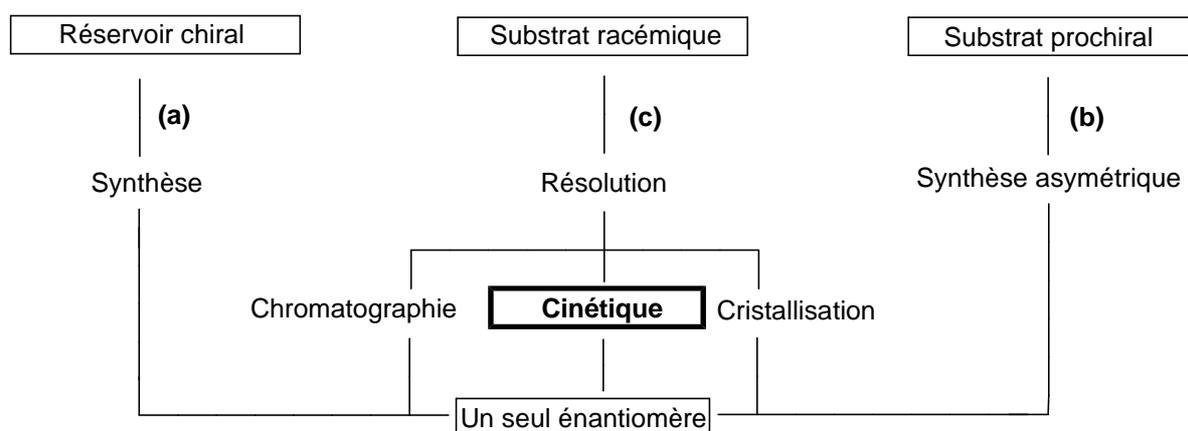


Schéma 1 : Stratégies pour obtenir des composés énantiomériquement purs

La première approche **(a)** consiste à utiliser les molécules du réservoir chiral comme réactif asymétrique dans la synthèse d'un composé chiral. Cette stratégie permet certes de bénéficier de molécules énantiomériquement pures en abondance, mais dont la structure et la stéréochimie demeurent hélas limitées.

Ces restrictions ont conduit les chimistes à développer d'autres méthodes et plus particulièrement la synthèse asymétrique. Cette approche **(b)**, actuellement en plein essor,³ est

¹ Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011.

² Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Chirality* **2005**, *17*, 1.

³ Prix Nobel de chimie de l'année 2001 décerné à W. S. Knowles, R. Noyori, K. B. Sharpless pour leur contribution au développement de la catalyse asymétrique.

basée sur l'utilisation d'un réactif ou catalyseur chiral induisant l'asymétrie au réactif prochiral au cours de la transformation chimique.

Malgré les progrès récents de la synthèse asymétrique, la résolution reste néanmoins la méthode la plus largement utilisée, surtout dans le secteur industriel. Cette stratégie (c) repose sur la séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique par des procédés physiques ou chimiques. Parmi les grandes classes de résolution (résolution classique par séparation de diastéréoisomères, résolution par chromatographie à phase stationnaire chirale), la résolution cinétique, dont nous rappellerons brièvement le principe par la suite, a particulièrement attiré notre attention.

Ainsi, la première partie de ce manuscrit sera consacrée à la monofonctionnalisation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine, diamine d'importance biologique, *via* l'utilisation d'un agent chiral de résolution cinétique développé antérieurement dans notre laboratoire. Des études complémentaires sur la réactivité et sélectivité de cet agent de résolution, permettront de mieux comprendre son mode d'action et conduiront au développement de nouveaux agents de résolution.

Puis dans une seconde partie, la résolution cinétique d'amines en présence d'un catalyseur d'acétylation énantiosélective, sera abordée. Cette étude permettra entre autre, d'établir la réactivité d'un nouvel agent d'acétylation d'amines.

Enfin, la dernière partie du manuscrit étudiera l'utilisation de guanidines bicycliques comme catalyseurs efficaces pour l'aminolyse d'esters et la deutériation de molécules à caractère acide.

- Chapitre I -

**Résolution cinétique d'amines à l'aide
de réactifs chiraux**

I. Introduction

I.1. Principe de la résolution cinétique d'un mélange racémique

La résolution cinétique est la plus ancienne des méthodes utilisées pour obtenir un composé énantiomériquement pur. En effet, en 1848 Louis Pasteur isole sélectivement l'acide-(S,S)-tartrique après la fermentation du mélange racémique avec des levures *Penicillium glaucum*.¹ Cette expérience constitue le premier exemple de résolution cinétique (en fait enzymatique). Plus tard en 1899, Markwall et MacEnzie décrivent la première résolution cinétique non enzymatique de l'acide mandélique par le (-)-menthol.² En effet, au cours de l'estérification énantiosélective d'un mélange racémique de l'acide mandélique par le (-)-menthol, les auteurs ont observé qu'une partie de l'acide-(-)-mandélique n'avait pas réagi.

La résolution cinétique est un processus dans lequel l'un des énantiomères (par exemple l'énantiomère S_R) d'un mélange racémique S_R+S_S réagit plus rapidement avec l'entité chirale que l'autre énantiomère (donc l'énantiomère S_S). Le produit P_R se forme alors plus rapidement que le produit P_S (Schéma 2). Si k_R représente la constante de vitesse associée à la réaction (1) et k_S celle associée à la réaction (2), plus la différence entre ces constantes de vitesse est importante ($k_R \gg k_S$), plus la résolution cinétique sera efficace. L'idéal serait que seul l'énantiomère S_R réagisse. Dans ce cas précis, à 50% de conversion, on obtiendrait un mélange constitué de 50% de l'énantiomère n'ayant pas réagi S_S et 50% de produit P_R .

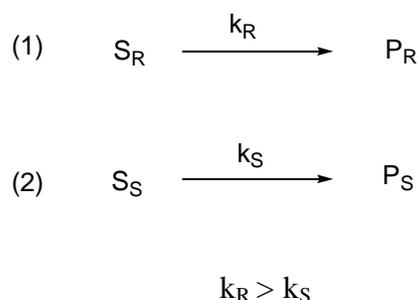


Schéma 2 : Résolution cinétique d'un mélange racémique S_R+S_S

Les entités chirales utilisées en quantité stœchiométrique ou catalytique, peuvent être de nature chimique (acide, base ou complexe métallique) ou biochimique (enzyme ou micro-organisme). En effet, dans l'exemple de Pasteur, les micro-organismes jouent le rôle de l'entité chirale et le produit obtenu est un métabolite de l'acide-(R,R)-tartrique.

Ainsi, les différentes résolutions cinétiques enzymatiques et non enzymatiques d'un mélange racémique d'amines décrites dans la littérature, seront successivement abordées dans les parties I.1 et I.2.

I.2. Résolution cinétique enzymatique d'un mélange racémique d'amines

L'aminolyse d'un ester catalysée par une enzyme est découverte en 1984 par Inada *et al.*³ Quatre ans plus tard, Gotor décrit la première acylation énantiosélective par voie enzymatique d'un mélange racémique d'amines.⁴ Dès lors, les exemples de résolution cinétique enzymatique d'amines se multiplient. De nos jours, ce procédé est appliqué à l'échelle industrielle (plusieurs dizaines de tonnes) par BASF, pour l'obtention de diverses amines énantiomériquement pures, dont la (R)- et (S)-1-phényléthylamine (Schéma 3).⁵

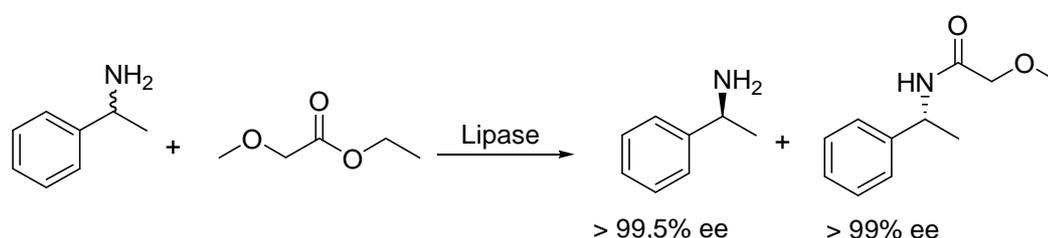


Schéma 3 : Résolution cinétique enzymatique de la (±)-1-phényléthylamine par BASF

L'utilisation d'enzymes pour la résolution cinétique d'amines est une méthode de plus en plus utilisée par rapport à d'autres procédés concurrents comme la cristallisation de sels de diastéréoisomères et la synthèse énantiosélective (amination réductrice). En effet, les biocatalyseurs utilisés ne sont pas toxiques et la plupart d'entre eux sont commercialisés. De plus, les conditions douces de réaction sont compatibles avec un grand nombre de substrats et les produits sont obtenus avec des rendements et sélectivités généralement élevés.

Les lipases dont la plus répandue est la lipase B *Candida antarctica* (CAL-B), sont les enzymes les plus utilisées pour l'acylation énantiosélective d'amines.⁶ En effet, ces enzymes fonctionnent de manière optimale dans les solvants organiques. Ces conditions anhydres évitent avantageusement la réaction secondaire d'hydrolyse du donneur d'acyle en acide carboxylique correspondant. Toutefois, l'utilisation efficace de ces enzymes nécessite leur immobilisation afin de rendre leur site actif plus accessible aux substrats. Ainsi une gamme importante de lipases est maintenant commercialisée immobilisée, comme par exemple la lipase CAL-B immobilisée sur un support polyacrylamide et commercialisée sous le nom de Novozym 435[®]. Le site actif de la lipase est constitué par une triade d'acides aminés : la sérine, l'histidine et l'acide aspartique ou glutamique (Schéma 4).⁷

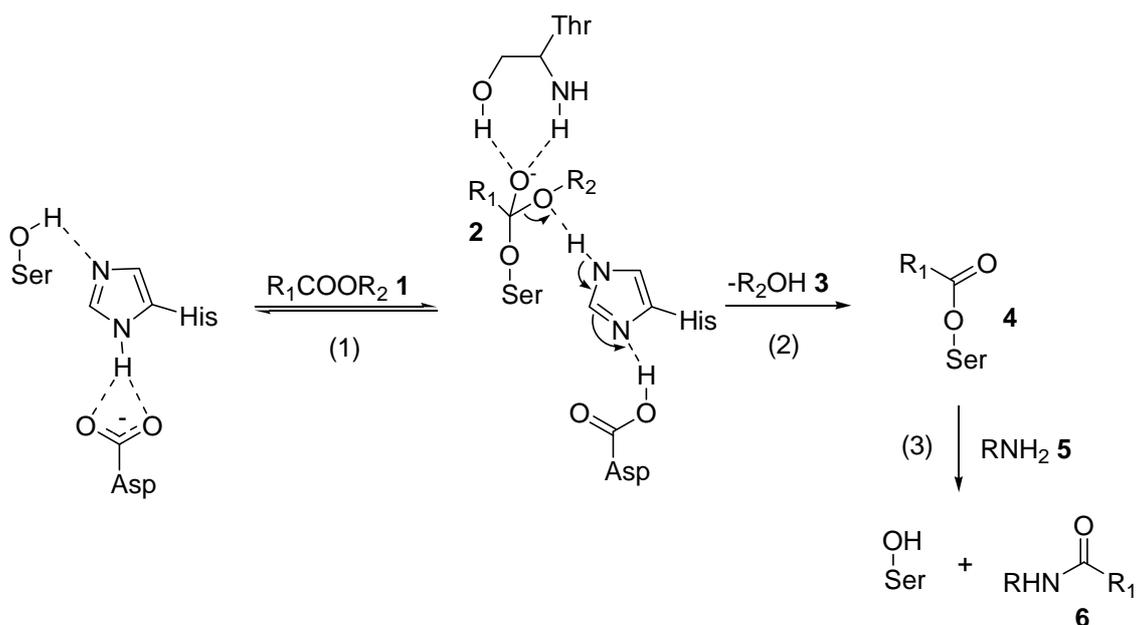


Schéma 4 : Mécanisme réactionnel d'acylation d'une amine **5** catalysée par la lipase

La sérine activée par l'histidine et l'acide aspartique, réagit avec l'ester **1** pour former un intermédiaire tétraédrique **2** (équation (1)). L'élimination de l'alcool **3** conduit à la formation de l'enzyme acylée **4** (équation (2)), qui réagit ensuite avec l'amine **5** pour former l'amide **6** et régénérer la sérine (équation (3)).

Une grande diversité d'amines a été résolue par voie enzymatique avec de très bonnes énantiosélectivités. Les dialkylamines, les arylalkylamines, les 1-hétéroarylamines, les hydroxyalkylamines, les diamines et les β-aminoesters en sont quelques exemples représentatifs (Schéma 5).⁸

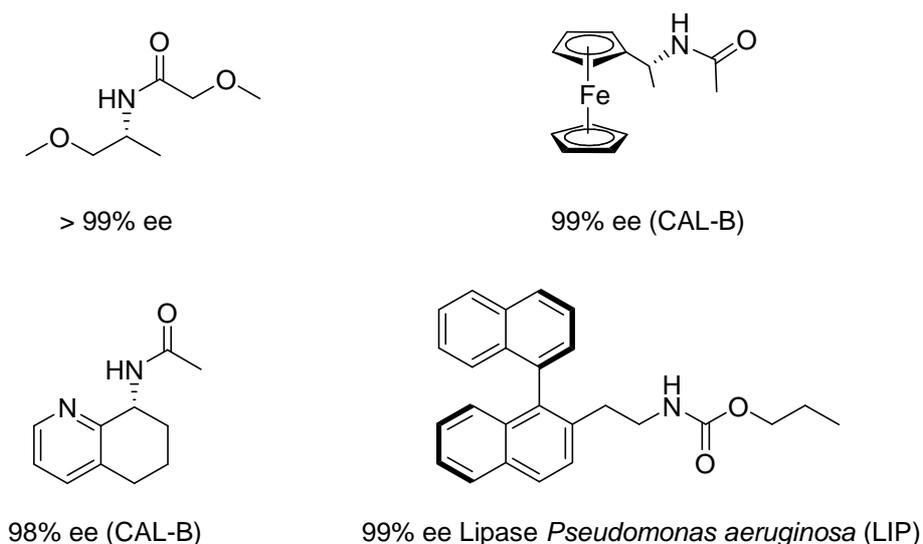


Schéma 5 : Amides obtenus par résolution cinétique enzymatique

Cependant la résolution cinétique d'amines aromatiques et d'amines secondaires est difficile par voie enzymatique suite à la faible nucléophilie de ces substrats.⁹ Enfin, la régénération des biocatalyseurs utilisés est parfois problématique.

Le développement très récent de la résolution cinétique d'amines par voie chimique, devrait permettre de compenser les limites d'utilisation des biocatalyseurs.

I.3. Résolution cinétique non enzymatique d'un mélange racémique d'amines

Dans cette partie, ne seront abordées que les résolutions cinétiques d'amines qui utilisent une quantité stœchiométrique de l'agent chiral d'acylation. Les systèmes catalytiques feront l'objet d'une autre partie abordée dans le chapitre suivant.

La première résolution cinétique non enzymatique d'amines a été réalisée par Murakami en 1998.¹⁰ Elle repose sur l'utilisation d'un atropoisomère de type binaphtyl-1,1-diamine **7** comme réactif chiral d'acétylation. L'optimisation des conditions réactionnelles à partir d'une variété d'amines a conduit à la meilleure énantiosélectivité avec le (\pm)-1-phénylalaninate de benzyle (48% ee) en présence de 0,25 éq. de réactif **7** (Schéma 6).

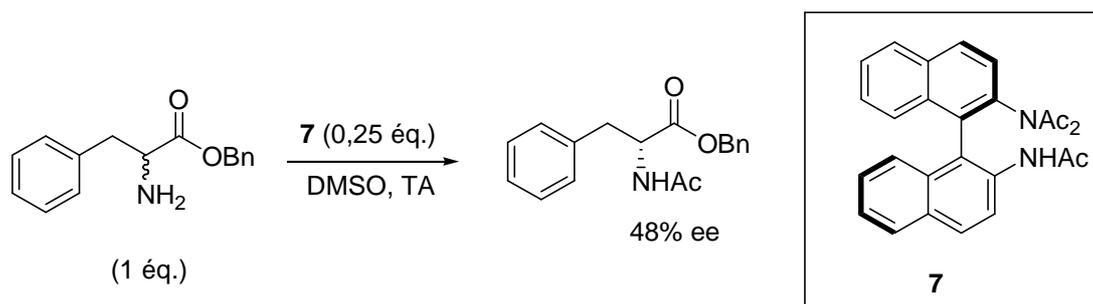


Schéma 6 : Première résolution cinétique non enzymatique d'amines de Murakami

Atkinson a contribué au développement d'un procédé non enzymatique de résolution cinétique d'amines par l'utilisation d'un réactif chiral dérivé de 3-(*N,N*-diacylamino)quinazolin-4(3*H*)-ones **8**.¹¹ L'acylation chimiosélective de la (\pm)-2-méthylpipéridine en présence de 0,5 éq. du réactif chiral **8**, conduit à la pipéridine benzoylée avec un excès énantiomérique de 95% (Schéma 7).

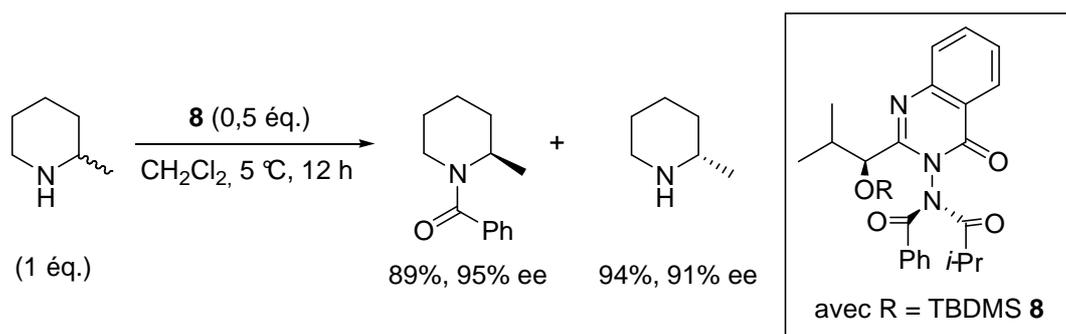


Schéma 7 : Benzoylation énantiosélective d'Atkinson

Plus récemment, Fu a développé un réactif chiral dérivé de la 4-aminopyridine, (-)-Ph-PPY* **9**, hautement énantiosélectif pour la résolution cinétique d'amines.¹² Le sel de pyridinium chiral, formé *in situ* par réaction du (-)-Ph-PPY* **9** avec le chlorure d'acétylène, permet l'acétylation énantiosélective de la (\pm)-1-phényléthylamine à -78 °C avec un excès énantiomérique de 78% (Schéma 8).

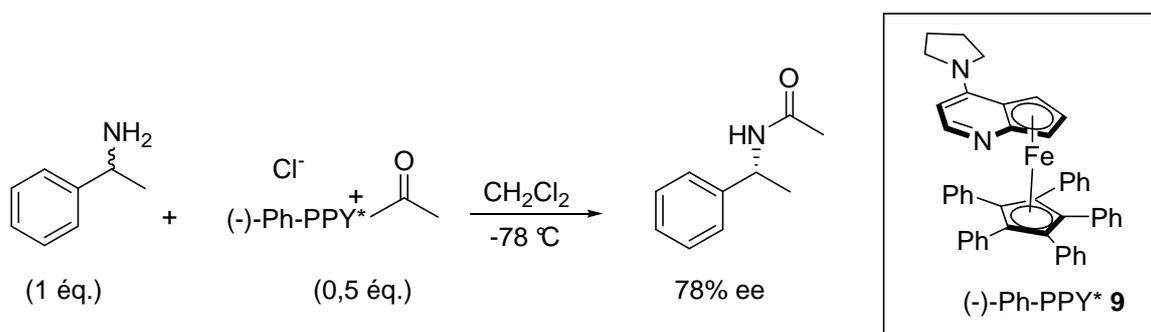


Schéma 8 : Résolution cinétique d'amines selon Fu

Dans les mêmes conditions réactionnelles (dichlorométhane, -78 °C) mais en présence d'un excès d'amines (8 éq.), plusieurs amines benzyliques ont été résolues avec de très bonnes sélectivités par le dérivé acétylé de (-)-Ph-PPY* **9** (1 éq.) (Schéma 9).

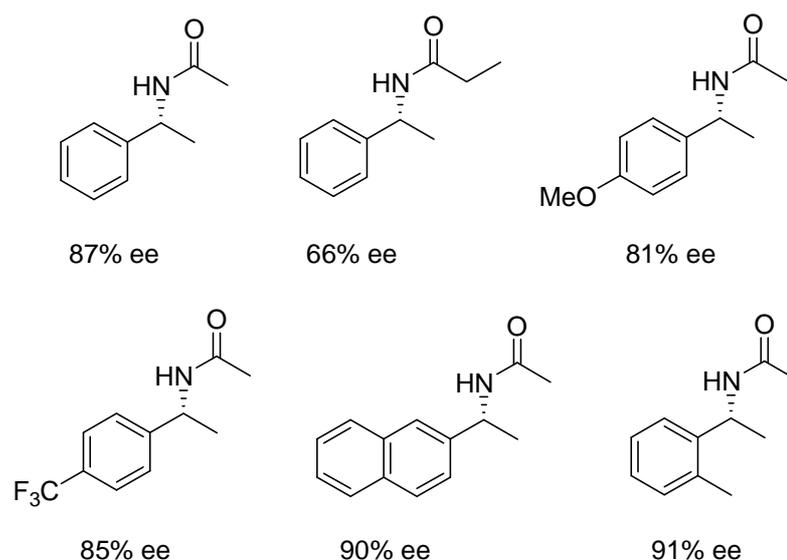


Schéma 9 : Résolution cinétique de quelques amines benzyliques

Enfin, dernièrement Mioskowski *et al.* ont décrit l'utilisation d'un agent chiral de type sulfonamide pour la résolution cinétique d'amines.¹³

Le réactif chiral d'acétylation **10** est préparé en 2 étapes à partir du (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocyclohexane commercial *via* le disulfonamide **11**, avec un rendement global de 73%.

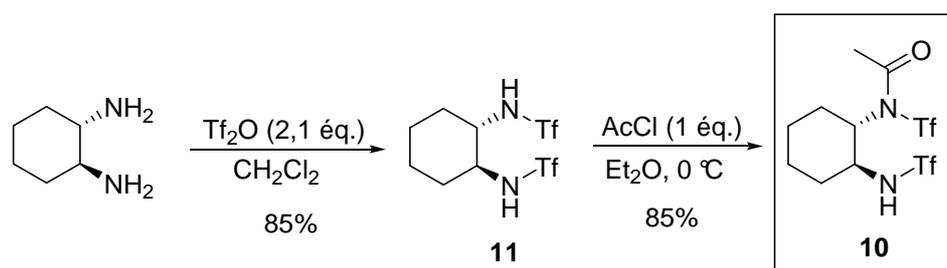
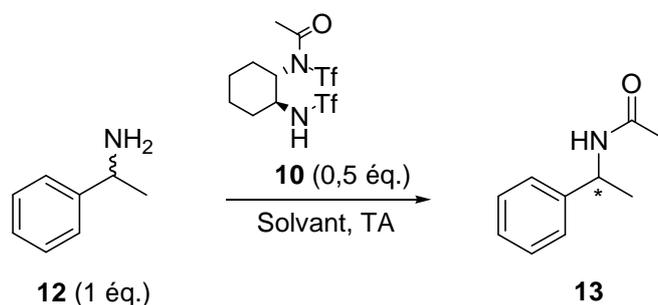


Schéma 10 : Synthèse du réactif chiral d'acétylation **10** à partir du (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocyclohexane

Des études préliminaires ont montré que l'agent chiral **10** réagit chimiosélectivement avec les amines en présence d'alcools. Par ailleurs, ce réactif est parfaitement stable dans l'éthanol.

La résolution cinétique d'un substrat model, la (\pm)-1-phényléthylamine **12** (1 éq.), par le réactif chiral **10** (0,5 éq.) a été effectuée à température ambiante dans différents solvants (Tableau 1).

Tableau 1 : Influence du solvant sur l'énantiosélectivité de l'acétylation de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** par l'agent chiral **10**.

Entr\u00e9e	Solvant	ϵ_t^a	ee (%) de 13
1	Tolu\u00e8ne	2,38	58 (R)
2	CHCl ₃	4,81	56 (R)
3	1,4-Dioxane	2,21	50 (R)
4	THF	7,58	42 (R)
5	CH ₂ Cl ₂	8,93	40 (R)
6	AcOEt	6,02	18 (R)
7	MeOH	32,66	38 (S)
8	CH ₃ CN	35,94	35 (S)
9	DMSO	46,45	60 (S)
10	DMF	36,71	72 (S)
11	HMPA	29,6	84 (S)
12	DMPU	36,12	84 (S)

^a Constante di\u00e9lectrique du liquide pur \u00e0 24 \u00b0C.

L'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action est fortement li\u00e9e \u00e0 la nature du solvant utilis\u00e9. En effet, dans les solvants plut\u00f4t apolaires (entr\u00e9es 1 \u00e0 6), le r\u00e9actif chiral **10** ac\u00e9tyle pr\u00e9f\u00e9rentiellement l'amine de configuration (R), avec une s\u00e9lectivit\u00e9 maximale de 58% obtenue dans le tolu\u00e8ne (entr\u00e9e 1). Dans les solvants polaires, l'amine de configuration (S) est ac\u00e9tyl\u00e9e pr\u00e9f\u00e9rentiellement (entr\u00e9es 7 \u00e0 12). La s\u00e9lectivit\u00e9 maximale est observ\u00e9e dans la 1,3-dim\u00e9thyl-3,4,5,6-t\u00e9trahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU) avec un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 84% (entr\u00e9e 12).

Afin de rationaliser ce ph\u00e9nom\u00e8ne, l'analyse par spectroscopie de RMN du ¹H du r\u00e9actif **10** a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e dans un solvant apolaire, le tolu\u00e8ne (s\u00e9lectivit\u00e9 (R) observ\u00e9e) et dans un solvant polaire, le dim\u00e9thylsulfoxyde (s\u00e9lectivit\u00e9 (S) observ\u00e9e). Le signal du proton port\u00e9 par le sulfonamide libre appara\u00eet \u00e0 un d\u00e9placement chimique de 5,0 et 9,7 ppm dans ces deux solvants respectivement. Cette diff\u00e9rence de d\u00e9placement chimique traduit une solvation importante du proton du sulfonamide dans les solvants polaires tel que dim\u00e9thylsulfoxyde.

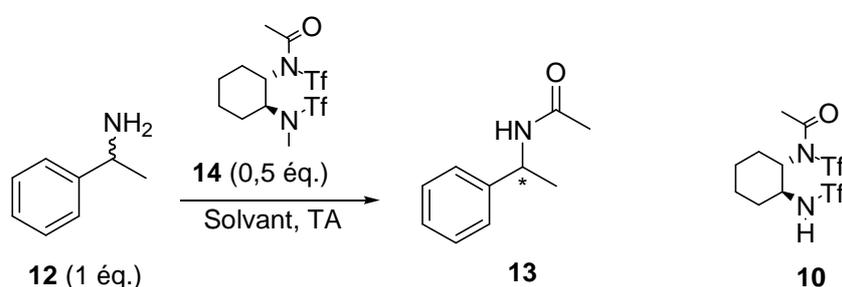
Ces observations ont conduit Mioskowski *et al.* \u00e0 proposer deux m\u00e9canismes distincts suivant la nature du solvant utilis\u00e9 :

- Dans les solvants apolaires, l'énantiosélectivité de la réaction serait contrôlée par des interactions stériques mises en jeu entre le réactif chiral et l'amine.

- Dans les solvants polaires, la sélectivité serait contrôlée par une première étape de protonation énantiosélective de l'amine par le réactif chiral suivie d'une étape d'acétylation de l'amine.

Pour vérifier ces hypothèses, l'énantiosélectivité du dérivé *N*-méthylé **14** du sulfonamide **10** a été testée dans la réaction d'acétylation de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** à température ambiante dans différents solvants (Tableau 2).

Tableau 2 : Influence du solvant sur la sélectivité de l'acétylation de l'amine **12** par le dérivé *N*-méthylé **14**



Entrée	Solvant	ee (%) ^a de 13 avec 14	ee (%) ^b de 13 avec 10
1	Toluène	64 (R)	58 (R)
2	1,4-Dioxane	50 (R)	50 (R)
3	DMSO	12 (R)	60 (S)
4	DMF	20 (R)	72 (S)
5	DMPU	40 (R)	84 (S)

Comme attendu, quelque soit la polarité du solvant utilisé, l'amine de configuration (R) est préférentiellement acétylée en présence du réactif **14**. Les sélectivités des réactifs **10** et **14** sont comparables en milieu apolaire (entrées 1 et 2). Le proton du sulfonamide n'a donc pas d'influence notable sur la sélectivité dans ce milieu. Toutefois, contrairement au réactif **10**, le composé **14** ne permet pas d'inverser la sélectivité de l'acétylation dans les solvants polaires. Cette expérience confirme donc l'importance de la présence du proton du sulfonamide du réactif **10** pour l'orientation de la sélectivité de l'acétylation dans les solvants polaires uniquement.

Suite aux bonnes sélectivités observées avec le réactif chiral **14** en milieu apolaire, Mioskowski *et al.* ont préparé un réactif supporté **15** en 4 étapes à partir de la résine de Merrifield, pour l'acétylation énantiosélective de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** (Tableau 3).¹⁴

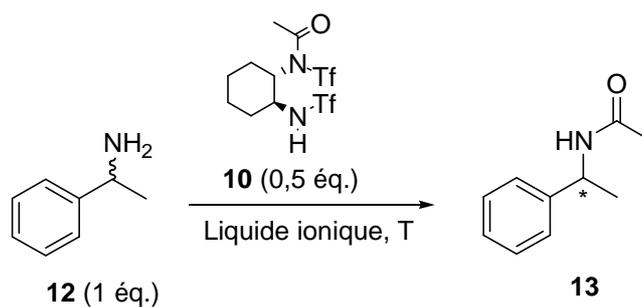
Tableau 3 : Résolution cinétique de l'amine **12** par le réactif supporté **15** dans différents solvants

Entrée	Solvant	ee (%) de 13
1	Benzène	82 (R)
2	CHCl ₃	62 (R)
3	1,4-Dioxane	48 (R)
4	THF	46 (R)
5	CH ₂ Cl ₂	40 (R)
6	Cyclohexane	32 (R)
7	DMF	4 (R)

Cette résine constitue le premier réactif supporté de résolution cinétique d'amines. Elle permet l'obtention de l'amide **13** avec des sélectivités très élevées dans les solvants apolaires (82% dans le benzène, entrée 1). De plus, dans le *N,N*-diméthylformamide aucune inversion de configuration n'est observée, ce qui est en accord avec les résultats obtenus précédemment avec le réactif **14**.

A la suite des très bonnes sélectivités observées par Mioskowski *et al.* avec le réactif **10** dans les solvants polaires (jusqu'à 84% ee dans le DMPU, cf. Tableau 1), son activité a été évaluée dans des milieux très polaires : les liquides ioniques.

Ainsi, l'acétylation énantiosélective de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** (1 éq.) par le réactif **10** (0,5 éq.) a été testée dans les liquides ioniques à différentes températures (Tableau 4).

Tableau 4 : Résolution cinétique de l'amine **12** par le réactif **10** dans les liquides ioniques

Entrée	Liquide ionique	T (°C)	ee (%) de 13
1	<i>n</i> -BuPyNTf ₂	25	20 (S)
2	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	90	60 (S)
3	<i>n</i> -Bu ₄ PCl	90	40 (S)
4	<i>n</i> -BuPyCl	120	64 (S)
5	<i>n</i> -Bu ₄ PBr	120	70 (S)
6	<i>n</i> -Oct ₃ MeNCl	30	84 (S)

Les sels fondus permettent d'obtenir l'amide **13** avec des sélectivités modérées à 90 °C (60 et 40%, entrées 3 et 4). De manière surprenante, de bonnes sélectivités sont obtenues à 120 °C (70%, entrée 5). Enfin, le chlorure de trioctylméthylammonium, liquide à température ambiante, donne la meilleure sélectivité avec un excès énantiomérique de 84% (entrée 6).

II. Monofonctionnalisation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine

II.1. Utilisation des pipérazines

Les diamines symétriques, en particulier les pipérazines, sont amplement utilisées pour l'élaboration d'intermédiaires clés ou de médicaments dont l'activité biologique englobe des domaines thérapeutiques très variés.¹⁵ Le vasodilatateur flunarizine, l'antihistaminique cétirizine, l'antibiotique ciprofloxacine, l'antipsychotique olanzapine, le cardiotonique vesnarinone,¹⁶ et les inhibiteurs calciques trimétazidine et ranolazine¹⁷ en sont quelques exemples représentatifs (Schéma 11).¹⁸

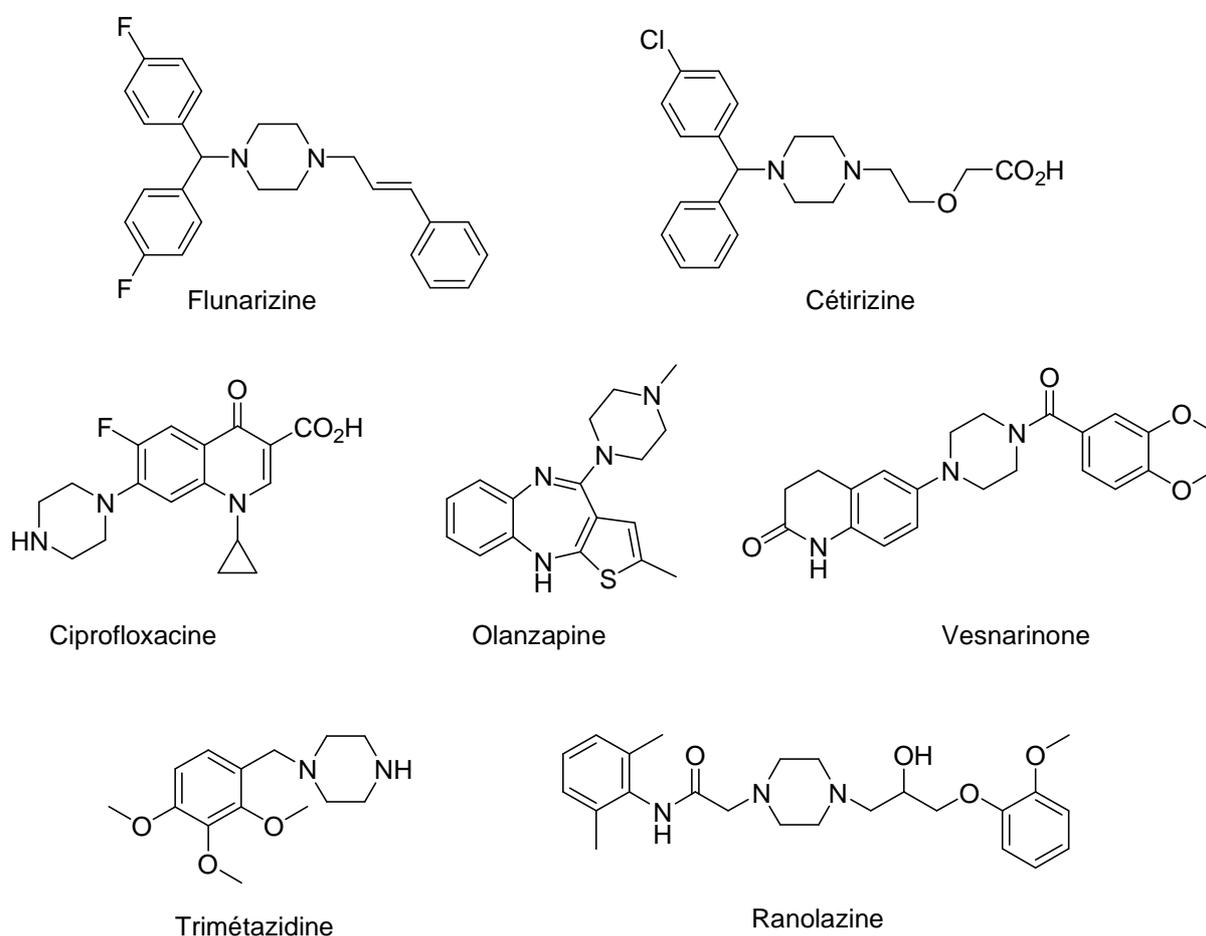


Schéma 11 : Quelques exemples de médicaments comportant des pipérazines

Les études de relations structure-activité (RSA) sur ces composés, ont mis en évidence l'influence importante sur l'activité biologique des substitutions sur le cycle pipérazine. Par exemple, le composé **16** qui diffère du composé **17** par la présence de groupements méthyle en positions 2 et 5 du cycle pipérazine, exhibe une activité inhibitrice du pyruvate déshydrogénase kinase 100 fois plus importante que le composé **17** (Schéma 12).¹⁹ De la

même manière, le composé **18** présente une activité inhibitrice de l'oxydation des acides gras par le palmitoyl-CoA 200 fois supérieure à celle de son analogue non substitué **19**.¹⁷

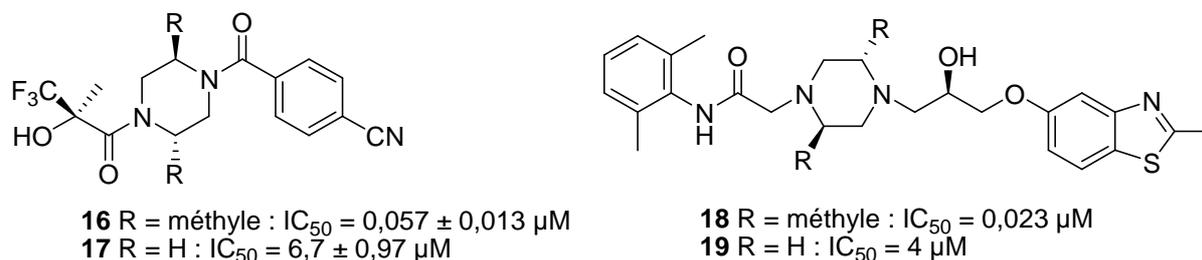


Schéma 12 : Influence de la substitution sur le cycle pipérazine sur l'activité biologique

Ainsi, la *trans*-2,5-diméthylpipérazine est un motif privilégié que l'on retrouve dans de nombreux composés biologiquement actifs, en particulier dans les agonistes des récepteurs δ opioïdes.²⁰ Ce système a fait l'objet de près de 900 publications et brevets dont 600 d'entre eux décrivent des études biologiques.²¹

La *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** est une molécule prochirale qui présente deux atomes d'azote énantiotopes N_1 et N_2 (Schéma 13). La monofonctionnalisation non sélective d'un des centres azotés conduit à la formation d'un mélange racémique **21a** et **21b**.

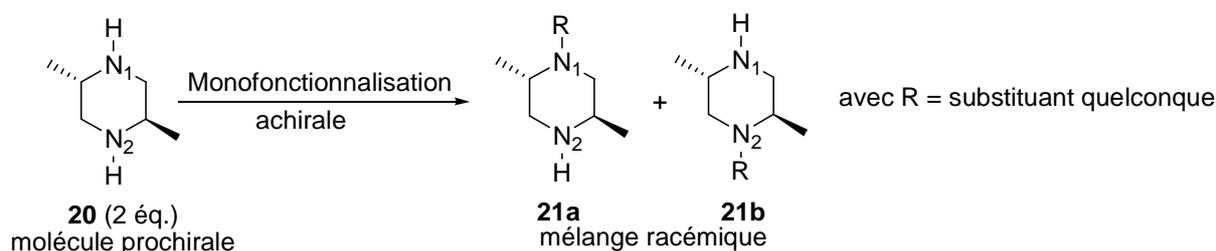


Schéma 13 : Monofonctionnalisation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20**

Devant l'intérêt biologique que suscite ce composé, différentes stratégies ont été mises en œuvre pour obtenir cette pipérazine monosubstituée racémique ou optiquement active.²²

Ainsi dans une première partie, nous aborderons les différentes méthodes décrites dans la littérature pour monofonctionnaliser la *trans*-2,5-diméthylpipérazine. Puis, dans une seconde partie, nous décrirons les stratégies mises en place pour obtenir la diamine monofonctionnalisée énantiomériquement pure.

II.2. Monofonctionnalisation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine

La monofonctionnalisation d'une diamine symétrique est difficile. En effet, un mélange équimolaire d'une diamine et d'un agent d'acétylation devrait conduire à un rendement statistique de 50% de monoamide, 25% de diamide et 25% de diamine de départ. Toutefois, en pratique un tel mélange conduit très majoritairement au diamide.²³ Cette observation a

conduit au développement de plusieurs stratégies pour favoriser la formation du monoamide par rapport au diamide :

- L'utilisation d'un excès de diamine. Cette méthode limite la formation de diamide mais n'est pas envisageable avec une diamine coûteuse ou difficile à synthétiser.
- La protection sélective d'un atome d'azote suivie de la réaction souhaitée sur l'autre atome d'azote, et enfin libération de l'amine protégée. Cette méthode est fastidieuse et rallonge considérablement la synthèse.
- La lente addition du réactif sur la diamine, avec un contrôle rigoureux du pH de la solution. Cette méthode est laborieuse et difficile à mettre en œuvre.

Dans le cadre de la fonctionnalisation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine, de nombreux travaux illustrent les difficultés à obtenir sélectivement la monosubstitution, généralement réalisée à partir d'électrophiles sp^3 et sp^2 .

II.2.1. Réaction de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine avec des électrophiles sp^3

II.2.1.1. Les halogénures d'alkyle

La réaction d'une quantité stœchiométrique de *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** avec l'iodure de *n*-tétradécyle conduit à la formation d'un mélange de pipérazine monosubstituée **22** et disubstituée **23** avec des rendements de 39 et 22% respectivement (Schéma 14).²⁴

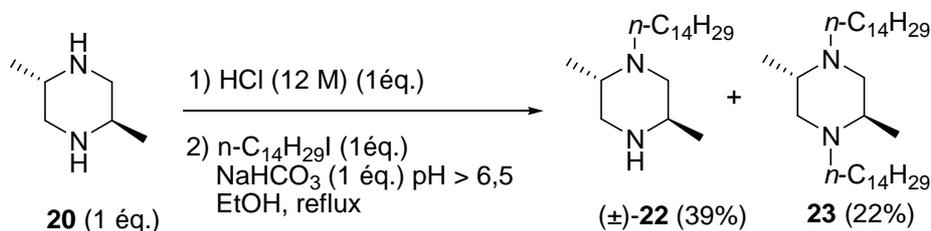
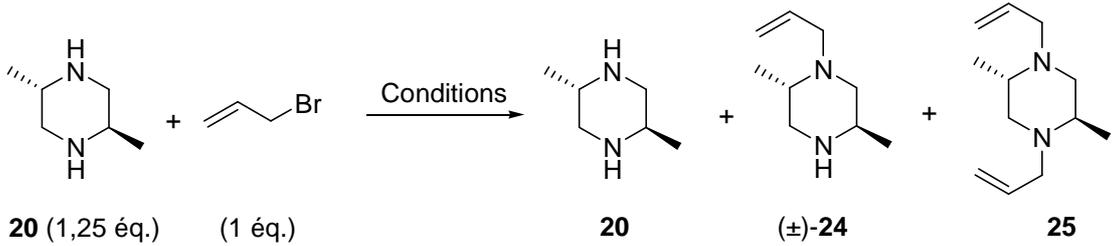


Schéma 14 : Réaction de la *trans*-diméthylpipérazine **20** avec l'iodure de *n*-tétradécyle

Afin de favoriser la monofonctionnalisation, le monochlorhydrate de la pipérazine **20** est formé *in situ* par addition d'une solution d'acide chlorhydrique (1 éq.) au milieu réactionnel. Lors de l'ajout du iodure de *n*-tétradécyle, 1 éq. d'hydrogénocarbonate de sodium est ajouté progressivement (sur une période de 48 heures) au mélange réactionnel afin de garantir un pH d'au moins 6,5.

Rice décrit la formation de la 1-allyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine **24** à partir du bromure d'allyle et de la pipérazine **20** dans l'éthanol ou l'acétone (Tableau 5). Le rendement en produit de monoalkylation **24** est légèrement supérieur lorsque la réaction est menée dans l'acétone, mais reste néanmoins faible (35%, entrée 2).²⁵

Tableau 5 : Alkylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20**


Entrée	Conditions	Rdt (%) ^a		
		20	24	25
1	EtOH, TA, 12 h	18	29	26
2	Acétone, TA puis reflux, 30 min	36	35	19

^a Rendement isolé exprimé par rapport à la pipérazine **20**.

A rendement comparable, cette dernière stratégie (bromure d'allyle) est plus facile à mettre en œuvre que la première procédure (iodure de *n*-tétradécyle) qui nécessite une lente introduction du réactif et un contrôle systématique du pH de la solution.

D'autres électrophiles plus réactifs, comme les époxydes, ont également été utilisés.

II.2.1.2. Les époxydes

La réaction d'un excès de diamine **20** (3 éq.) avec l'oxyde de 1,1-diphényléthylène **26** conduit à la formation de la pipérazine monofonctionalisée **27** avec un rendement modeste de 29% (Schéma 15).²⁶

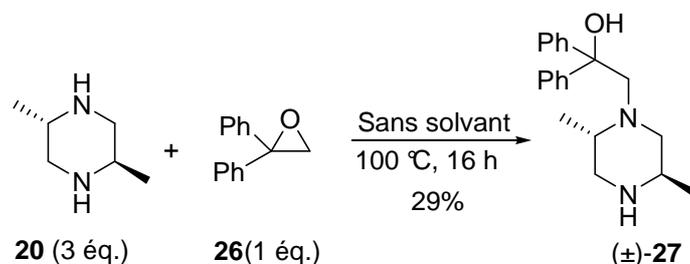


Schéma 15 : Monofonctionnalisation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** par réaction avec l'époxyde **26**.

Au vu de ces résultats, on remarque que les préparations des 1-alkyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazines sont particulièrement difficiles. En effet, la pipérazine monosubstituée est obtenue avec un rendement maximum de 39% dans des conditions opératoires qui nécessitent un contrôle du pH de la solution.

Les électrophiles sp^2 , abordés dans la partie suivante, sont plus fréquemment utilisés pour réaliser la monosubstitution de la pipérazine.

II.2.2. Réaction de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine avec des électrophiles sp^2

Les électrophiles sp^2 regroupent les alcènes activés par des groupements électroattracteurs, les aromatiques et les chlorures d'acyle.

II.2.2.1. Réaction d'addition de Michaël

La réaction entre la diamine **20** (stéréochimie *cis* ou *trans* non précisée dans le brevet) et l'acrylonitrile forme le monoamide intermédiaire qui, après réduction, conduit à la triamine **28** avec un rendement de 37% sur deux étapes (Schéma 16).²⁷

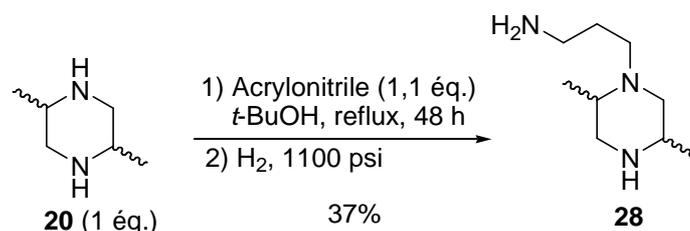


Schéma 16 : Addition de Michaël de la pipérazine **20** sur l'acrylonitrile

Les auteurs de ce brevet ne mentionnent pas la formation possible de pipérazine disubstituée.

II.2.2.2. Réaction d'arylation

II.2.2.2.1. Substitution nucléophile aromatique (S_NAr)

La pipérazine réagit par des réactions de substitution nucléophile aromatique. Par exemple, la réaction d'un excès de diamine **20** (4 éq.) avec le 4-fluoro-(2-trifluorométhyl)-benzonnitrile **29** (1 éq.) dans le *N,N*-diméthylformamide à 80 °C, conduit à l'aryle amine **30** avec un rendement élevé de 87% (Schéma 17).²⁸

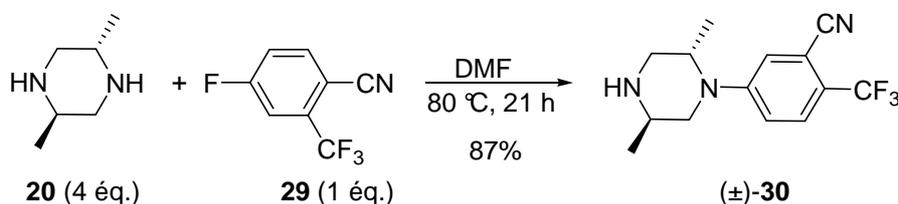


Schéma 17 : Substitution nucléophile aromatique de **29** par la pipérazine **20**

Toutefois, comme il est montré dans l'exemple suivant de la synthèse d'analogues de la ciprofloxacine, l'efficacité de la substitution nucléophile aromatique est fortement affectée par l'encombrement stérique de la pipérazine utilisée. En effet, alors que des traces de produits

31a sont obtenues avec la *trans*-2,5-diméthylpipérazine, le produit **31b** est obtenu avec un rendement élevé de 75% avec la pipérazine non substituée (Schéma 18).

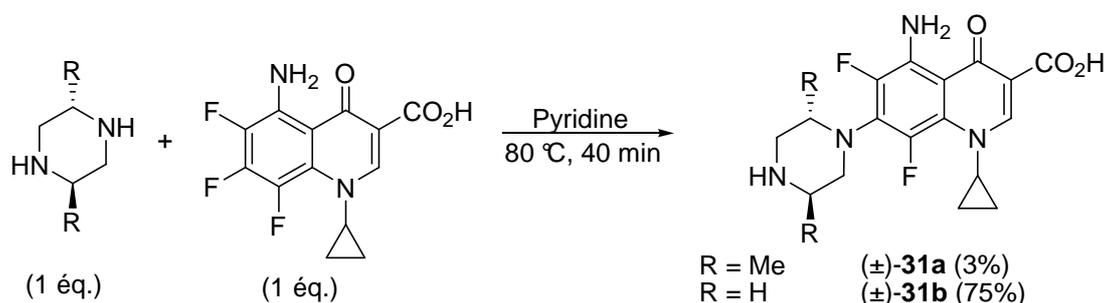


Schéma 18 : Influence de l'encombrement stérique de la pipérazine sur le rendement de la S_NAr

Des méthodes d'arylation de pipérazines plus générales sont obtenues par l'utilisation de catalyseurs organométalliques.

II.2.2.2. Catalyseurs organométalliques

Zhao décrit la monoarylation de différentes pipérazines catalysée par un complexe de palladium (II) avec des rendements de l'ordre de 40%.²⁹ Toutefois, cette méthode est aussi très sensible à l'encombrement stérique des réactifs et la réaction menée avec la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** conduit au composé **32** (mélange *cis/trans* : 1/5) avec un faible rendement de 19% (Schéma 19).

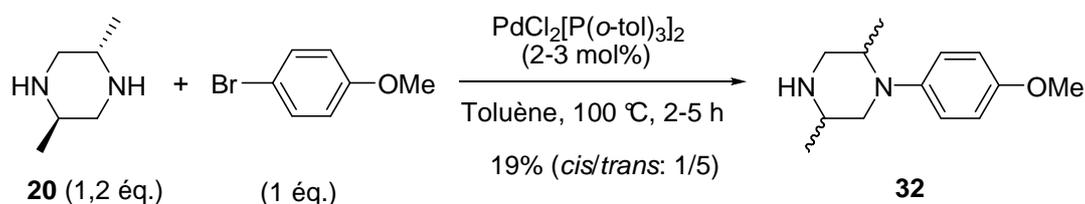


Schéma 19 : Arylation de la pipérazine **20** palladocatalysée

Enfin, Fort établit la monoarylation de pipérazines en présence de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ avec des rendements satisfaisants de l'ordre de 55%. Comparativement, la monoarylation de la pipérazine non méthylée est effectuée avec un rendement supérieur à celui obtenu avec la *trans*-2,5-diméthylpipérazine (61 et 26% respectivement, Schéma 20). En effet, cette méthode est très sensible à l'encombrement de la pipérazine, mais n'épimérise pas la *trans*-2,5-diméthylpipérazine comme dans le cas de l'utilisation du catalyseur au palladium (II).¹⁶

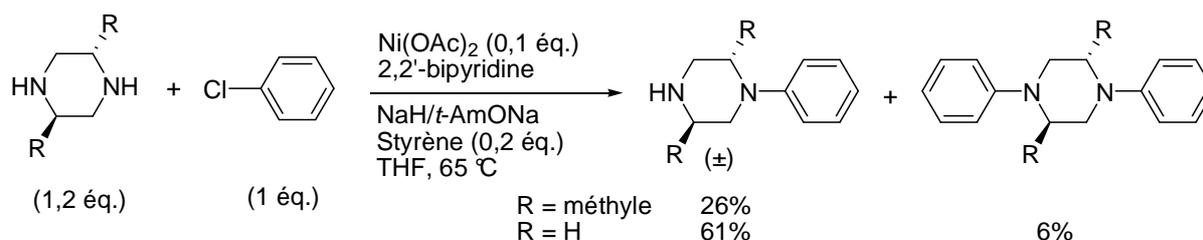


Schéma 20 : Arylation de pipérazine catalysée par le nickel (II)

En résumé, les études de la réaction d'arylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine montrent que l'encombrement de la diamine, par la présence du groupement méthyle en α de l'azote, est le facteur limitant à l'obtention de la diamine monoarylée avec un bon rendement. D'autre part, l'utilisation de palladium (II) n'est pas envisageable car il favorise l'épimérisation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine en *cis*-2,5-diméthylpipérazine.

D'autres électrophiles et plus particulièrement les dérivés d'acyle, sont décrits dans la littérature pour monofonctionnaliser la diamine.

II.2.2.3. Réaction d'acylation

La monofonctionnalisation d'une diamine par un groupement acyle présente, *a priori*, plusieurs avantages :

- Eviter les problèmes de quaternarisation de la diamine.
- Favoriser la réaction de monosubstitution par rapport à celle de disubstitution de la diamine suite à l'effet électroattracteur du groupement acyle qui diminue la nucléophilie de la diamine monosubstituée.
- Utiliser le groupement acyle comme un groupement protecteur de la diamine.

Par exemple, Bishop *et al.* décrivent la monofonctionnalisation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** en carbamate correspondant **33** avec un rendement élevé de 74% (Schéma 21).³⁰ Cette méthode requiert toutefois, un contrôle très précis du pH de la solution à $4,0 \pm 0,1$. Ce résultat marque une nette amélioration par rapport aux travaux antérieurs, dont un contrôle plus approximatif du pH de la solution limitait le rendement à 45%.³¹

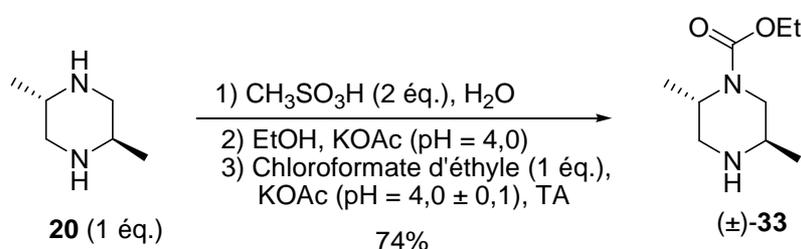


Schéma 21 : Monoacylation de la pipérazine **20** par un contrôle rigoureux du pH de la solution

Pour contourner ce problème de contrôle laborieux du pH du milieu réactionnel, Wang a développé une alternative basée sur la formation du diamidure de lithium **34** par traitement de la diamine **20** par 2,2 éq. de *n*-butyllithium (Schéma 22).³² Le diamidure de lithium **34** est traité par le chlorure de benzoyle (0,95 éq.), ce qui conduit très majoritairement au monoamide **35** (monoamide/diamide 18:1) avec un rendement de 78%.

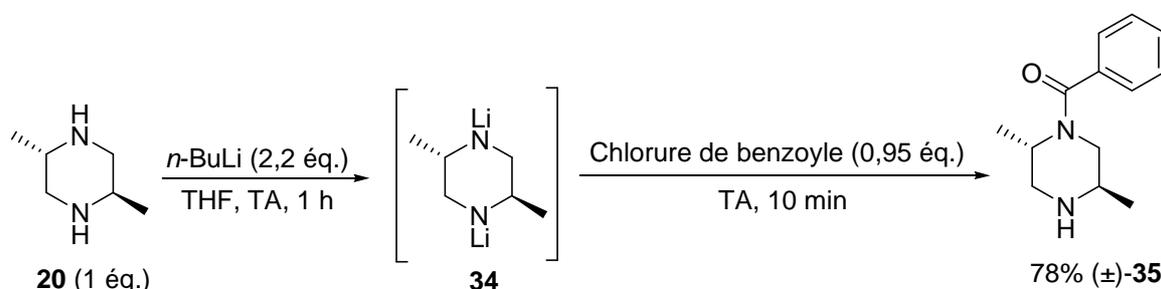


Schéma 22 : Monoamidation de la pipérazine **20** selon Wang.

Cependant, cette méthode est limitée aux chlorures d'acyle non énolisables.

Au regard de cette étude bibliographique, les réactions d'alkylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine ne permettent pas d'obtenir la diamine monosubstituée avec des rendements satisfaisants. En effet, la réaction de dialkylation de l'amine limite souvent l'efficacité de la monofonctionnalisation. Ni le contrôle du pH de la solution, ni l'utilisation de la diamine en excès ne permettent une amélioration significative du rendement de la diamine monosubstituée.

Par ailleurs, les réactions d'arylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine conduisent à l'amine monosubstituée avec des rendements médiocres en raison de l'encombrement des substrats.

Enfin, seules les réactions d'acylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine conduisent à la diamine monofonctionnalisée avec des rendements satisfaisants lorsque le pH de la solution est rigoureusement contrôlé.

Dans la partie suivante nous nous sommes intéressés aux méthodes de la littérature pour la préparation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine monofonctionnalisée optiquement active.

II.3. Obtention de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine monofonctionnalisée optiquement active

Peu d'exemples décrivent l'obtention de la diamine monofonctionnalisée optiquement active. Les méthodes mises au point reposent en partie sur une synthèse énantiospécifique et plus largement sur la résolution du mélange racémique.

II.3.1. Synthèse énantiospécifique

Les synthèses énantiospécifiques de pipérazines sont généralement réalisées à partir d'aminoacides naturels.^{19,33}

Par exemple Rice décrit brièvement, sans en préciser le rendement, l'obtention de la 1-allyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine (2R,5S)-**24** en 5 étapes à partir de la Boc-D-alanine **36** (Schéma 23).^{25b}

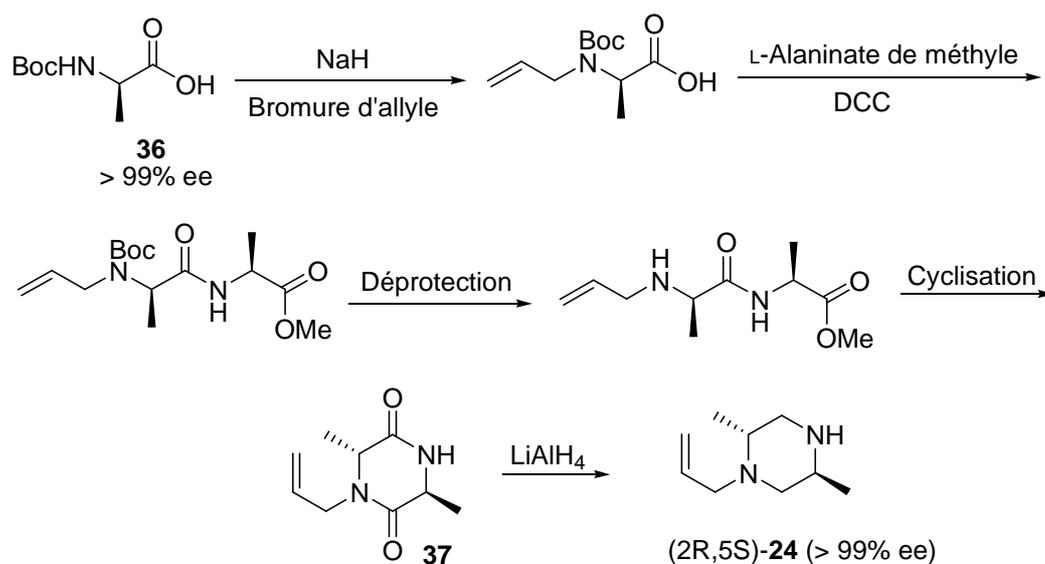


Schéma 23 : Synthèse énantiospécifique de la 1-allyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine (2R,5S)-**24** à partir de dérivés d'alanine

La synthèse repose sur la formation de l'intermédiaire clé 1,4-dicétopipérazine **37**, obtenue par des réactions de couplage entre deux dérivés de l'aminoacide alanine. La réduction du diamide cyclique **37** conduit à la formation de la pipérazine chirale (2R,5S)-**24** énantiomériquement pure (ee > 99%).

Bien que les synthèses de pipérazines présentent l'avantage de s'affranchir des problèmes liés à la monofonctionnalisation, elles n'en demeurent pas moins fastidieuses. De ce fait, les chimistes privilégient d'autres méthodes plus rapides comme la résolution du mélange racémique de la pipérazine monosubstituée.

II.3.2. Résolution du mélange racémique

L'approche par la résolution du mélange racémique est un moyen rapide (2 étapes) pour obtenir la *trans*-2,5-diméthylpipérazine monosubstituée énantiomériquement pure.

Par exemple, Rice a effectué la résolution du mélange racémique de la (\pm)-allyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine (\pm)-**24** à l'aide de l'acide (1S,3R)-(-)-camphorique pour obtenir préférentiellement la pipérazine (2R,5S)-**24** énantiomériquement pure (> 99% ee,

Schéma 24). De la même manière, l'utilisation de l'acide (1R,3S)-(+)-camphorique lui permet d'accéder sélectivement à l'autre énantiomère (2S,5R)-**24** (ee > 99%).^{20a}

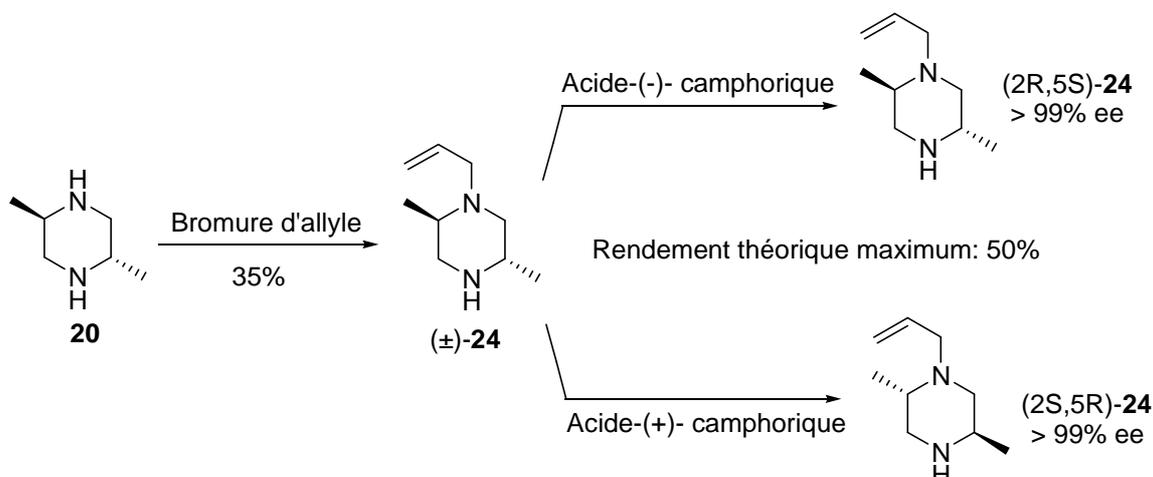


Schéma 24 : Résolution de la 1-allyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine (±)-**24**

Toutefois, Rice souligne qu'un tel procédé est limité au maximum, à 50% de rendement. De plus, l'acide (1S,3R)-(-)-camphorique non naturel nécessaire à l'obtention de la pipérazine (2R,5S)-**24** est onéreux. Il effectue donc la résolution du mélange racémique (±)-**24** par l'acide (1R,3S)-(+)-camphorique naturel moins cher, pour obtenir sélectivement la pipérazine (2R,5S)-**24** énantiomériquement pure. Il réalise ensuite la conversion de l'énantiomère (2R,5S)-**24** en énantiomère (2S,5R)-**24**, par voie synthétique (Schéma 25).

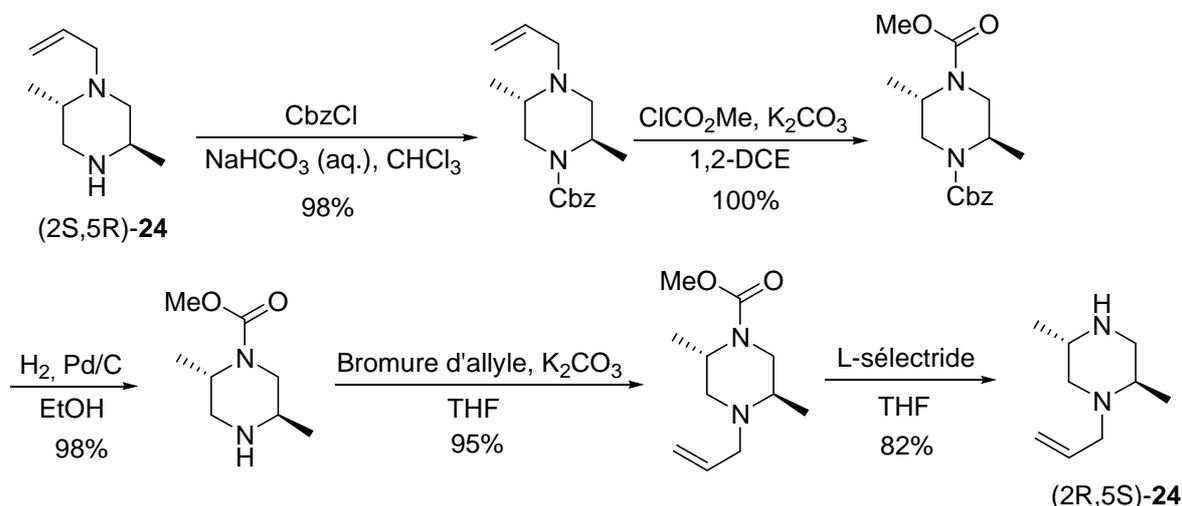


Schéma 25 : Conversion de l'énantiomère (2S,5R)-**24** en (2R,5S)-**24**

Après une succession d'étapes de protection et déprotection, l'énantiomère (2R,5S)-**24** est obtenu énantiomériquement pur à partir de son isomère optique (2S,5R)-**24** en 5 étapes, avec un rendement global de 75%.

Au regard des travaux de monofonctionnalisation, de synthèses énantiospécifiques ou de résolutions, l'obtention de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine monofonctionnalisée énantiomériquement pure avec de bons rendements, demeure un défi pour le chimiste organicien.

Suite à un vif intérêt de la société Rhodia pour ce composé, nous avons étudié de nouvelles méthodes pour obtenir la *trans*-2,5-diméthylpipérazine monosubstituée chirale.

Ainsi, la première méthode aborde l'acylation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine, car seule cette méthode s'est avérée réellement efficace à l'issue de l'étude bibliographique. La seconde méthode étudiée consiste à monofonctionnaliser la pipérazine par réaction de la diamine avec un anhydride d'acide.

II.4. Acylation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine par des dérivés de disulfonamide

Dans un premier temps, nous avons voulu exploiter avantageusement les bonnes sélectivités obtenues avec le réactif chiral d'acétylation d'amines **10**, mis au point au laboratoire, afin d'obtenir la *trans*-2,5-diméthylpipérazine monosubstituée **38** énantiomériquement enrichie (Schéma 26).



Schéma 26 : Acétylation énantiosélective de la diamine **20** par le réactif **10**

Ce procédé d'acétylation énantiosélective présente, *a priori*, deux avantages par rapport aux méthodes décrites :

- Un seul équivalent de substrat **20** par rapport au réactif chiral d'acétylation **10** est nécessaire.
- La monosubstitution et la résolution cinétique de la pipérazine s'effectuent en une seule étape.

Ainsi, nous allons tout d'abord tester la réactivité de l'agent chiral d'acétylation **10** en présence de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine.

II.4.1. Acétylation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine par le réactif **10**

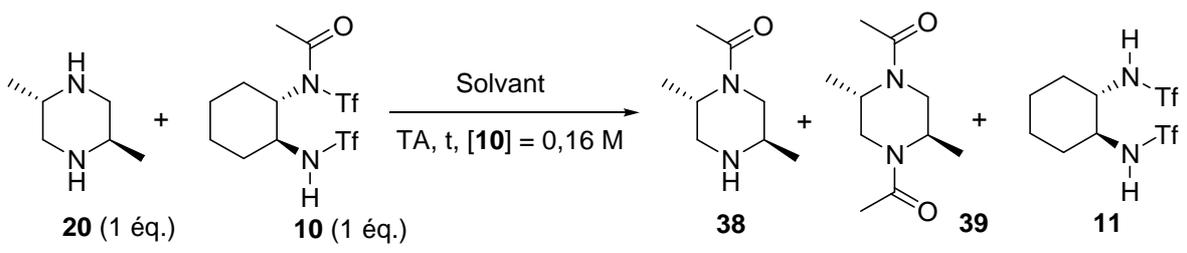
II.4.1.1. Effet du solvant sur le rendement de la réaction d'acétylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine par le réactif **10**

Un essai d'acétylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** par le réactif chiral **10** est mené dans le toluène, à température ambiante (Tableau 6). Le temps de réaction est déterminé en observant la disparition du réactif **10** par chromatographie sur couche mince (ccm). En fin de réaction, le mélange est concentré. Toutefois, l'analyse du brut réactionnel par spectroscopie de RMN du ^1H est difficile car les pics des protons de la pipérazine diacétylée **39**, présente sous forme de quatre rotamères, recouvrent les pics des protons de la pipérazine monoacétylée **38**.³⁴ De ce fait, la purification par chromatographie du brut réactionnel sur un gel de silice est nécessaire pour déterminer les proportions de pipérazine mono- et disubstituée obtenues. Notons que la purification de la 1-acétyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine **38** par chromatographie est difficile. La polarité et la basicité de ce composé exigent l'utilisation d'un système de solvant particulièrement polaire.

De manière surprenante, uniquement des traces de pipérazine monosubstituée **38** sont obtenues après 45 heures de réaction, alors que le produit achiral de diacétylation **39** est formé très majoritairement (45%, entrée 1).

Suite à ce résultat préliminaire, la réaction d'acétylation de la pipérazine est étudiée dans différents solvants (Tableau 6).

Tableau 6 : Influence du solvant sur les rendements de monoacétylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** par le réactif chiral **10**



Entrée	Solvant	t (h)	Rdt (%) ^a	
			38	39
1	Toluène	45	< 2	45
2	THF	15	5	38
3	Acétone	15	5	34
4	DMF	5	15	35
5	MeOH	5	0	0

^a Rendement isolé.

Dans le tétrahydrofurane et l'acétone, la pipérazine monoacétylée **38** est obtenue avec un rendement de 5%. Le produit diacétylé reste largement majoritaire (38% et 34%, entrées 2 et 3). De plus, le temps de réaction est considérablement diminué par rapport à la réaction effectuée dans le toluène.

Lorsque la réaction est conduite dans un solvant plus polaire comme le *N,N*-diméthylformamide, la pipérazine **38** est également obtenue avec un faible rendement de 15% et le produit de disubstitution **39** avec un rendement de 35% (entrée 4). La cinétique de la réaction est trois fois plus rapide que dans le tétrahydrofurane ou l'acétone.

Enfin, l'emploi de méthanol conduit à la formation du produit d'alcoolyse **11** après 5 heures d'agitation (entrée 5).

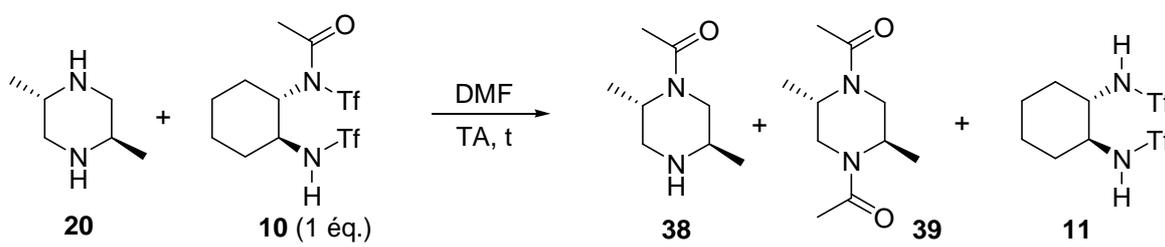
Globalement on observe que la cinétique de la réaction augmente avec la polarité des solvants (toluène < tétrahydrofurane et acétone < *N,N*-diméthylformamide).

Afin de favoriser la formation du produit monosubstitué **38**, l'augmentation de la quantité de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine dans le milieu réactionnel est envisagée. Le *N,N*-diméthylformamide est utilisé comme solvant de réaction, car c'est celui qui permet de former le plus de pipérazine monosubstituée dans un temps de réaction convenable.

II.4.1.2. Effet de la quantité de pipérazine utilisée sur le rendement de la réaction d'acétylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine par le réactif **10**

L'acétylation d'un excès de pipérazine **20** (3 éq.) par le disulfonamide **10** est alors effectuée dans le *N,N*-diméthylformamide à température ambiante (entrée 2, Tableau 7). Toutefois, la faible solubilité de la pipérazine dans ces conditions, nous a conduit à diluer le milieu réactionnel (entrée 3).

Tableau 7 : Effet de la quantité de pipérazine **20** utilisée sur le rendement de la monoacétylation



Entrée	[10] (M)	20 (éq.)	t (h)	Rdt (%) ^a		ee (%) ^b 38
				38	39	
1	0,16	1	5	15	35	n.a ^c
2	0,16	3	3	43	21	n.a ^c
3	0,07	3	5	47	17	86

^a Rendement isolé déterminé par rapport au réactif **10**. ^b Excès énantiomérique déterminé par GC-MS sur colonne chirale. ^c Non analysé.

Lorsque la réaction est effectuée avec 3 éq. de pipérazine, les rendements de la diamine monoacylée **38** et diacylée **39** sont de l'ordre de 45% et 20% respectivement (entrées 2 et 3). Ainsi, on observe une nette augmentation du rendement de la pipérazine monoacétylée **38** avec l'augmentation de la quantité de pipérazine **20** (entrées 2 vs 1).

De plus, dans les conditions de concentration à 0,07 M, la quantité de pipérazine monoacétylée **38** isolée est augmentée (47 vs 15%, entrées 3 et 1) et un excès énantiomérique très encourageant de 86% est obtenu.

A la suite de ces résultats, pour une plus grande facilité d'extraction et de purification de la pipérazine monosubstituée, la société Rhodia a orienté nos recherches vers l'utilisation d'un groupement d'acylation plus lipophile : le benzoyle.

II.4.2. Benzoylation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine

II.4.2.1. Préparation et utilisation du réactif chiral de benzoylation **40**

Le disulfonamide benzoylé **40** est obtenu avec un rendement de 82% à partir du composé **11**, par réaction avec 2 éq. de chlorure de benzoyle en présence d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthylaminopyridine (Schéma 27).

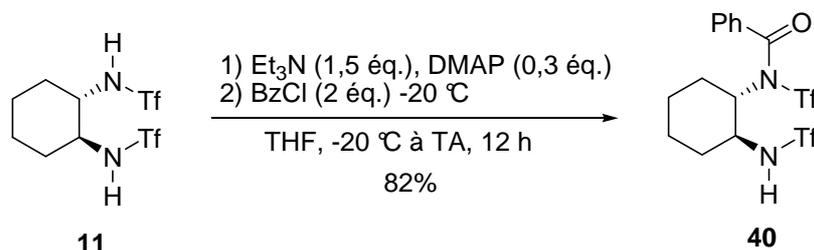
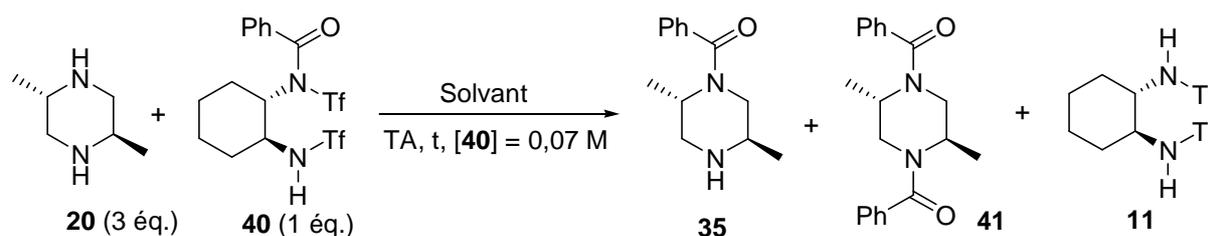


Schéma 27 : Préparation du réactif chiral de benzoylation **40**

La benzoylation d'un excès de pipérazine **20** (3 éq.) par le disulfonamide **40** est réalisée dans les conditions de concentration optimisées précédemment (0,07 M en réactif **40**) dans différents solvants à température ambiante. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Benzoylation énantiosélective de la diamine **20** par le réactif chiral **40**

Entrée	Solvant	t (h)	Rdt (%) ^a		ee (%) ^b 35
			35 (38^c)	41 (39^c)	(38^c)
1	Toluène	30	39	4	8
2	THF	30	45	5	17
3	CH ₂ Cl ₂	30	38	5	4
4	CH ₃ CN	25	38	4	6
5	DMF	8 (5 ^c)	48 (45 ^c)	5 (17 ^c)	5 (86 ^c)

^a Rendement isolé déterminé par rapport au réactif **40**. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^c Rappel des résultats obtenus avec le réactif **10** dans les mêmes conditions opératoires.

Les meilleurs rendements en pipérazine monobenzoylée **35** sont obtenus dans le tétrahydrofurane et le *N,N*-diméthylformamide avec 45% et 48% respectivement (entrées 2 et 5). Ainsi, la pipérazine monobenzoylée **35** et monoacétylée **38** sont isolées avec des rendements comparables dans le *N,N*-diméthylformamide (48% et 45%, entrée 5). Cependant l'excès énantiomérique de la pipérazine monobenzoylée **35** (5% ee) est très inférieur que celui de la pipérazine monoacétylée **38** (86% ee). Par ailleurs, les sélectivités obtenues dans les autres solvants sont faibles. En effet, le meilleur excès énantiomérique de la pipérazine monobenzoylée **35** est obtenu lorsque la réaction est conduite dans le tétrahydrofurane (17% ee, entrée 2).

En résumé, l'utilisation du réactif de monobenzoylation **40** permet d'isoler plus facilement l'amine monobenzoylée **35** que son analogue monoacétylé **38**, et ce avec des rendements comparables. Toutefois, le réactif de benzoylation **40** est beaucoup moins sélectif que le dérivé acétylé **10**.

Ces résultats nous conduisent à utiliser le réactif de benzoylation **40** dans de nouvelles conditions opératoires afin d'augmenter le rendement et l'excès énantiomérique de l'amine monobenzoylée **35** isolée.

II.4.2.2. Test du réactif de benzoylation dans les conditions réactionnelles basiques de Wang.

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. II.2.2.3.), Wang a décrit la synthèse de la *N*-benzoyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine **35**, *via* le diamidure de lithium **34**, avec un rendement de 78%, par traitement de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** successivement par 2,2 éq. de *n*-butyllithium et 0,95 éq. de chlorure de benzoyle à température ambiante.

Nous avons souhaité utiliser ces conditions réactionnelles en substituant le chlorure de benzoyle par le réactif chiral de benzylation **40**. Dans ces conditions, nous pourrions bénéficier à la fois d'un bon rendement (*e.g.* 78%) et de la chiralité du réactif benzyloylé **40** pour induire l'énantiosélectivité dans la réaction (Schéma 28).

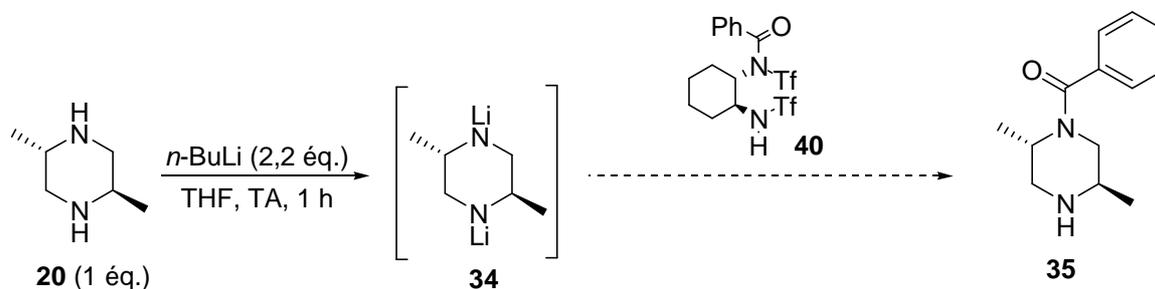


Schéma 28 : Benzoylation de la pipérazine **20** par le réactif chiral **40** dans les conditions de Wang.

Pour vérifier la reproductibilité des conditions décrites par Wang, nous avons d'abord effectué la réaction avec le chlorure de benzoyle dans ses conditions.

II.4.2.2.1. Test de la reproductibilité de la procédure de Wang

Nous avons réalisé les conditions réactionnelles décrites par Wang au laboratoire et nous avons obtenu que 30% de pipérazine monosubstituée **35** et des traces de diamine dibenzoylée **41** (Schéma 29).

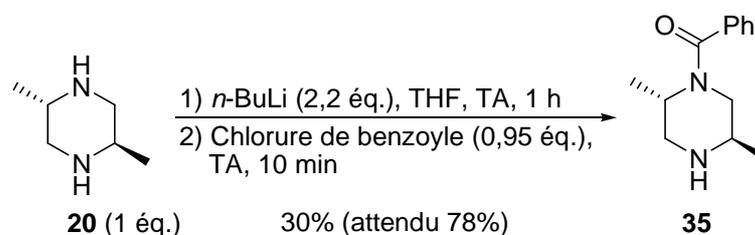


Schéma 29 : Reproductibilité des conditions réactionnelles de Wang

L'utilisation de *n*-butyllithium 1,6 M commercialisé dans le *n*-hexane est la seule différence apportée par rapport à la procédure de Wang. En effet, l'auteur utilise du *n*-butyllithium 2,5 M conditionné dans le tétrahydrofurane. Toutefois, cette différence semble importante puisque Lai qui, par commodité a aussi utilisé le *n*-butyllithium dans le *n*-hexane, a rencontré les mêmes difficultés de reproductibilité.³⁵

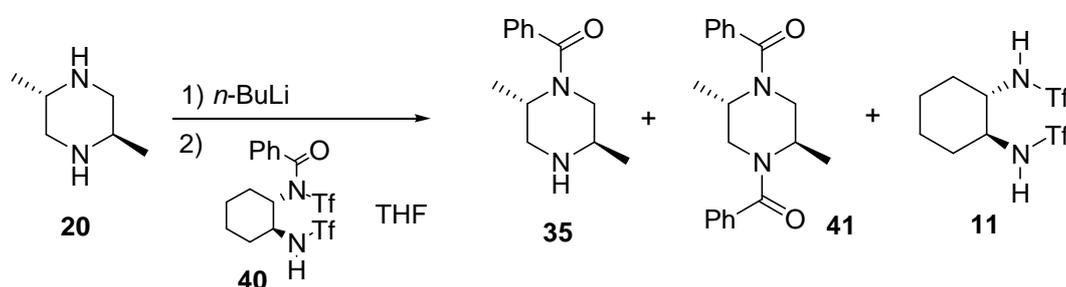
Aussi, nous avons modifié la procédure décrite par Wang (température, temps de réaction, quantité de réactif introduit), mais cela n'a pas permis d'améliorer significativement le rendement en pipérazine monobenzoylée **35** (de 24 à 33%).

Bien que non satisfaisante, la procédure de Wang donne, avec 30%, le meilleur rendement en pipérazine monosubstituée pour 1 éq. de la diamine **20** engagée. Ainsi, cette stratégie a été appliquée en utilisant le réactif chiral de benzoylation **40** à la place du chlorure de benzoyle utilisé par Wang.

II.4.2.2.2. Utilisation du réactif chiral de benzoylation dans les conditions de Wang

La réaction est effectuée en présence du réactif chiral de benzoylation **40**, dans les conditions réactionnelles décrites par Wang (Tableau 9).

Tableau 9 : Benzoylation énantiosélective de la diamine **20** par le réactif chiral **40**



Entrée	20 (éq.)	<i>n</i> -BuLi (éq.)	T (°C)	Rdt (%) ^a		ee (%) ^b 35
				35	41	
1	1	2,2	TA	11(30 ^c)	22 (<2 ^c)	12
2	3	6,3	TA	56	6	6
3	3	6,3	-78	55	4	0
4	3	0	TA	45	5	17

^a Rendement isolé déterminé par rapport au réactif **40**. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^c Rendement obtenu avec le chlorure de benzoyle.

Dans les conditions de Wang, en substituant le chlorure de benzoyle par le réactif chiral **40**, la pipérazine monofonctionnalisée **35** est formée avec un rendement de 11% seulement (vs 30% avec le chlorure de benzoyle, entrée 1). De plus, dans ces conditions, le diamide **41** est obtenu en quantité non négligeable (22%).

D'autre part, la réaction menée avec 3 éq. de pipérazine **20** dans les conditions de Wang conduit à la pipérazine monosubstituée **35** avec un rendement de 56% (entrée 2). Ce résultat constitue une amélioration par rapport aux conditions sans base, dans lesquelles la pipérazine **35** est isolée avec un rendement de 45% (entrée 4). Cependant en présence de base, la sélectivité de la benzoylation est plus faible (6% ee avec base vs 17% ee sans base).

La présence d'un proton acide porté par le sulfonamide libre du réactif **40** peut expliquer les différences de réactivité observées entre ce réactif et le chlorure de benzoyle lors de la benzoylation de la pipérazine **20**. Aussi, nous avons entrepris de remplacer le proton du

sulfonamide de **40** par un groupement méthyle afin d'évaluer la réactivité de ce nouveau réactif chiral de benzylation dans les conditions de Wang.

Ainsi le réactif **40** est *N*-méthylé en dérivé **42** par réaction avec du diazométhane formé *in situ* (Schéma 30).

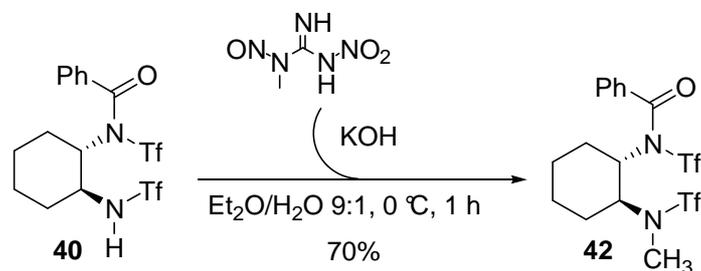
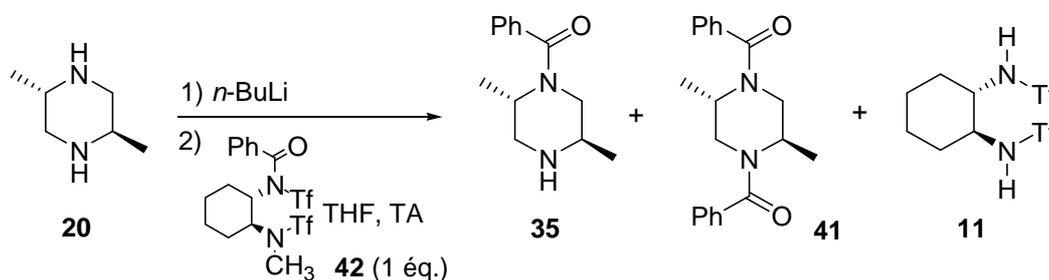


Schéma 30 : Préparation du réactif chiral de benzylation *N*-méthylé **42**

Dans un premier temps, la réaction est entreprise dans les conditions neutres en présence de 3 éq. de diamine **20** (entrée 1, Tableau 10). Par ailleurs, la benzylation est effectuée dans les conditions basiques de Wang en présence de 1 et 3 éq. de pipérazine **20** (entrées 2 et 3).

Tableau 10 : Benzylation énantiosélective de la diamine **20** par le réactif chiral **42**



Entrée	20 (éq.)	<i>n</i> -BuLi (éq.)	Rdt (%) ^a		ee (%) ^b 35
			35	41	
1	3	0	45 (45 ^c)	7 (5 ^c)	8 (17 ^c)
2	1	2,2	21 (11 ^c)	14 (22 ^c)	10 (12 ^c)
3	3	6,3	58 (56 ^c)	8 (6 ^c)	8 (6 ^c)

^a Rendement isolé déterminé par rapport au réactif **42**. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^c Rappel des résultats obtenus avec le réactif de benzylation non méthylé **40**.

Dans les conditions neutres, les réactifs **42** et **40** conduisent à l'amine monobenzoylée **35** avec des rendements identiques (45%, entrée 1). Cependant, la sélectivité obtenue avec le réactif **42** est inférieure à celle obtenue avec le réactif **40** (8 vs 17% ee).

En revanche, dans les conditions basiques de Wang, la pipérazine monofonctionnée **35** est obtenue avec un rendement de 21% en présence du réactif **42** contre 11% avec le réactif **40**. Ce résultat confirme en partie notre hypothèse selon laquelle la présence d'un proton acide dans la structure de **40** entraîne une diminution du rendement en amine **35** par rapport à la

réaction conduite avec le chlorure de benzoyle. Néanmoins, la sélectivité de la benzylation dans les conditions basiques est encore très faible (10% ee, entrée 2).

Enfin, la benzylation menée en milieu basique avec un excès de pipérazine (3 équ.) conduit à l'amine **35** avec un rendement de 58% et une sélectivité de 8% (entrée 3). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec le réactif **40**.

En résumé, aucune des méthodes développées jusqu'à présent n'a conduit à la fois à la pipérazine monofonctionnée **38** ou **35** avec un bon rendement et une bonne sélectivité (Schéma 31).

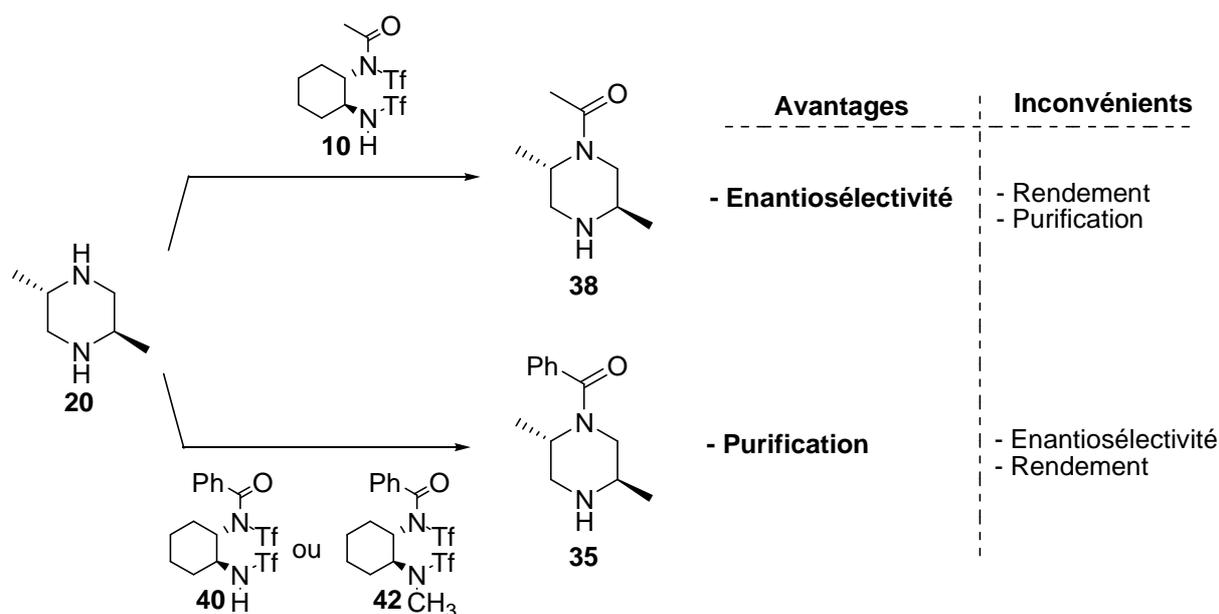


Schéma 31 : Activité des réactifs d'acylation **10**, **40** et **42**

En effet, la réaction de 1 équ. de pipérazine **20** avec 1 équ. du réactif d'acétylation **10** a conduit dans le meilleur des cas à 15% de pipérazine monoacétylée **38** et 35% de pipérazine diacétylée **39** (cf. Tableau 6). Toutefois, l'utilisation d'un excès de pipérazine (3 équ.) a permis de limiter la formation de l'amine difonctionnée **39** à 17% et d'obtenir 47% de l'amine monosubstituée **38** avec un excès énantiomérique de 86% (cf. Tableau 7). De plus, la pipérazine acétylée formée était difficile à isoler.

Pour contourner ce problème d'isolement difficile, nous nous étions alors tournés vers la benzylation énantiosélective de la pipérazine. Ainsi, nous avons observé qu'un excès de pipérazine (3 équ.) avec les réactifs de benzylation **40** ou **42** (1 équ.) en milieu basique permettait d'augmenter le rendement de la pipérazine monofonctionnée jusqu'à 58%. Toutefois, les excès énantiomériques obtenus avec ces réactifs étaient faibles (cf. Tableau 10).

Au vu de ces résultats, nous avons alors envisagé la préparation d'un nouveau réactif :

- Présentant une énantiosélectivité similaire à celle du réactif chiral d'acétylation **10**.

- Ayant la même facilité d'extraction que la pipérazine benzoylée **35**.
- Conduisant à des rendements de l'ordre de grandeur de la pipérazine disubstituée, lorsque la réaction est effectuée en présence d'une quantité équimolaire de réactif chiral d'acylation et de pipérazine **20**.

II.4.3. Acétylation et benzoylation énantiosélectives de la trans-2,5-diméthylpipérazine

Ainsi, il nous a paru intéressant de tester l'activité du composé de diacylation **43**. Il est préparé avec un rendement de 71% par acétylation du réactif de benzoylation **40** en présence de triéthylamine (1,5 éq.) et d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthylaminopyridine (0,3 éq.) (Schéma 32).

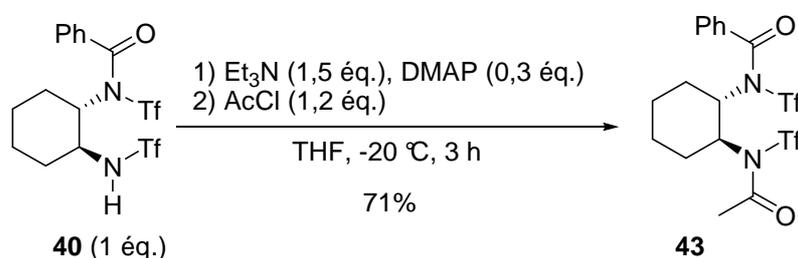


Schéma 32 : Préparation du réactif chiral de diacylation **43**

La réaction entre la pipérazine **20** (1 éq.) et le réactif **43** (1 éq.) devrait conduire à la formation d'un mélange de trois pipérazines disubstituées : la pipérazine diacétylée **39**, la pipérazine dibenzoylée **41** et la pipérazine acétylée et benzoylée **44**. Notons que la pipérazine disubstituée **44** est la seule pipérazine chirale, donc la seule qui nous intéresse (Schéma 33).

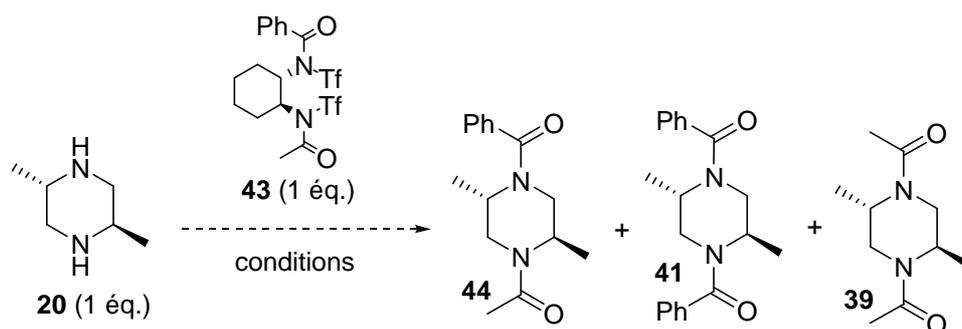


Schéma 33 : Pipérazines disubstituées attendues par réaction de la pipérazine **20** avec le réactif de diacylation **43**

Par un tel procédé, on devrait bénéficier de la sélectivité du réactif chiral d'acétylation **10** tout en conservant des rendements convenables du produit diacylé **44**, qui par ailleurs devrait être facile à isolé puisqu'il possède le groupement benzoyl.

Cependant, pour conserver toutes nos chances d'avoir une bonne énantiosélectivité, il est préférable que la réaction d'acétylation de la pipérazine **20** présente une sélectivité opposée à sa réaction de benzylation. Compte tenu des travaux antérieurs effectués au laboratoire (cf. I.3.), nous savons que le composé **10** réagit préférentiellement avec l'énantiomère (R) du mélange racémique de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** pour conduire majoritairement à l'amide (R)-**13** dans les solvants apolaires (toluène, tétrahydrofurane) (équation (1), Schéma 34). A l'inverse, dans les solvants polaires (*N,N*-diméthylformamide, acétonitrile) l'énantiomère (S) réagit préférentiellement pour conduire à l'amide (S)-**13** majoritairement (équation (2)). En revanche, lorsque le proton du sulfonamide **10** est remplacé par un groupement méthyle, on obtient le réactif **14** dont la sélectivité (préférentielle pour l'énantiomère (R)) ne varie plus avec la polarité du solvant utilisé (équation (3)).

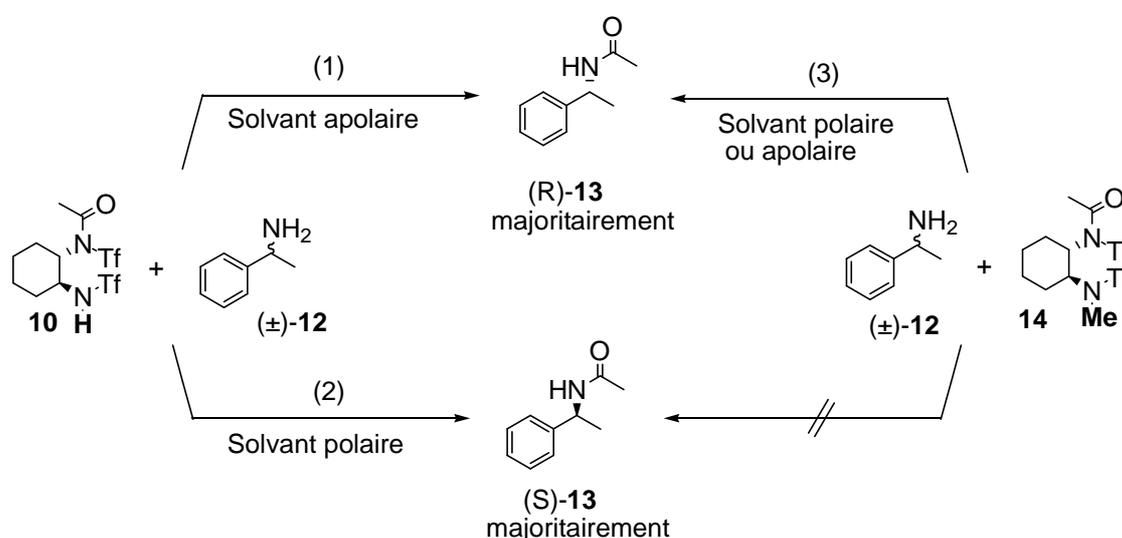


Schéma 34 : Rappel des sélectivités des réactifs **10** et **14**

Ainsi la sélectivité (R) ou (S) de l'acétylation de l'amine **12** est gouvernée par la présence ou non du proton sur le sulfonamide du réactif chiral **10**. Sur la base de ce résultat, on peut anticiper que la présence d'un groupement acyle (Ac_2) à la place de ce proton sur le réactif **45** va, à l'image d'un groupement méthyle, induire la sélectivité, par exemple (R), lors de la première acylation (Ac_1) dans les solvants polaires (équation (1), Schéma 35). En revanche lors de la deuxième acylation (Ac_2), le composé intermédiaire **46**, présentant maintenant un proton sur le sulfonamide, va avoir une sélectivité inversée à la première (par exemple (S)), à l'image de la sélectivité du réactif **10**.

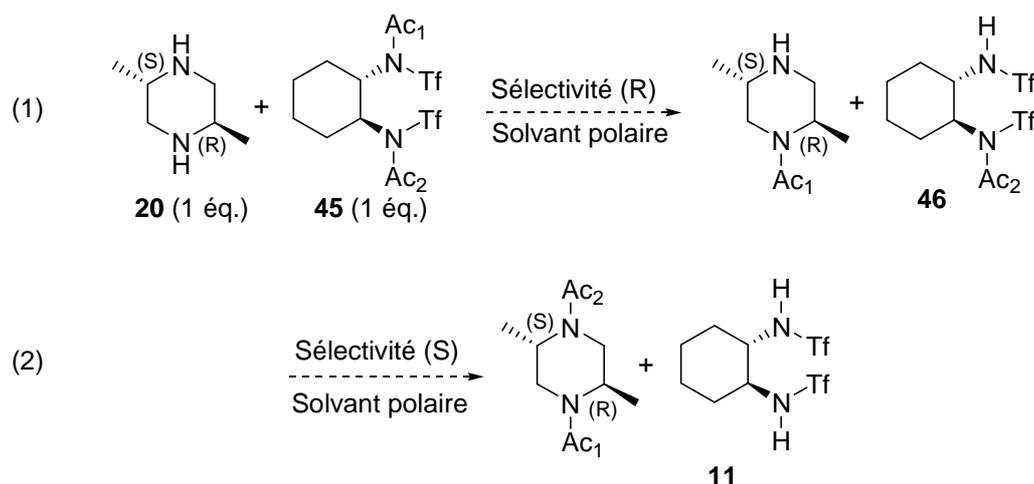
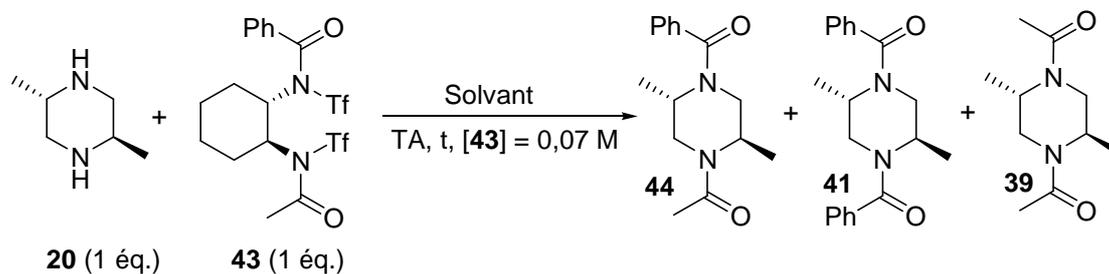


Schéma 35 : Hypothèses des sélectivités successives du réactif de diacylation **45** dans un solvant polaire

Ainsi, les réactions d'acylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** (1 éq.) sont réalisées par le réactif **43** (1 éq.) dans les solvants polaires acétonitrile et *N,N*-diméthylformamide et le solvant apolaire tétrahydrofurane (Tableau 11).

Tableau 11 : Acétylation et benzoylation énantiosélectives de la diamine **20** par le réactif **43**



Entrée	Solvant	Rdt (%) ^a			ee (%) ^b 44
		44	41	39	
1	DMF	56	6	15	10
2	CH ₃ CN	52	10	22	6
3	THF	54	9	22	8

^a Rendement isolé. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale.

Nous constatons que les rendements en pipérazine disubstituée **44** sont satisfaisants, compte tenu du fait qu'un seul équivalent de pipérazine **20** a été utilisé (52-56%, entrées 1-3). En effet, une telle réaction pouvait conduire au mélange statistique composé de 33% de chacune des pipérazines disubstituées **44**, **41** et **39**.

Cependant, les sélectivités obtenues sont faibles quelque soit la nature du solvant de la réaction (6-10% ee, entrées 1-3).

Même si le réactif **43** permet d'obtenir un meilleur rendement en pipérazine chirale, les sélectivités restent faibles. Une étude approfondie du réactif **43** serait nécessaire pour comprendre sa réactivité et donc apporter les modifications nécessaires pour obtenir de meilleures sélectivités.

Nous n'avons pas poursuivi les réactions d'acylation de la pipérazine par les dérivés de sulfonamides. Nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un réactif pouvant, *a priori*, permettre d'obtenir sélectivement la monofonctionnalisation de la diamine : un anhydride d'acide.

II.5. Monoacylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine par réaction avec un anhydride d'acide

Les difficultés observées pour la monoacylation d'une diamine symétrique peuvent être attribuées à une meilleure solubilité de l'amine monofonctionnée (donc meilleure réactivité) que la diamine de départ.³²

Il serait donc raisonnable de générer dans le milieu réactionnel une espèce monofonctionnée moins soluble que la diamine de départ **20**. Pour se faire, nous avons pensé à former un sel de l'amine monofonctionnée, par réaction de la diamine avec un anhydride d'acide tel que l'anhydride succinique (Schéma 36). Ce procédé pourrait par la suite, être appliqué à la résolution cinétique d'amines par l'utilisation d'un anhydride d'acide chiral.

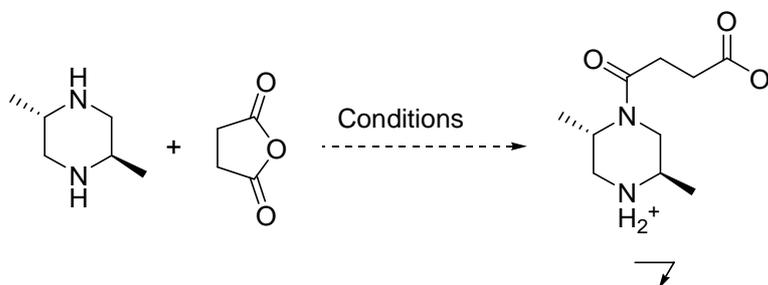


Schéma 36 : Formation d'un sel de la diamine monofonctionnée

Pour mener à bien cette opération, il est impératif que les réactifs soient parfaitement solubles dans le solvant de la réaction. Le tétrahydrofurane, favorable à la précipitation de sels, a été choisi comme solvant de la réaction. Ainsi, à une solution de la pipérazine **20** dans le tétrahydrofurane à température ambiante, est ajoutée goutte à goutte une solution d'anhydride succinique (Schéma 37).

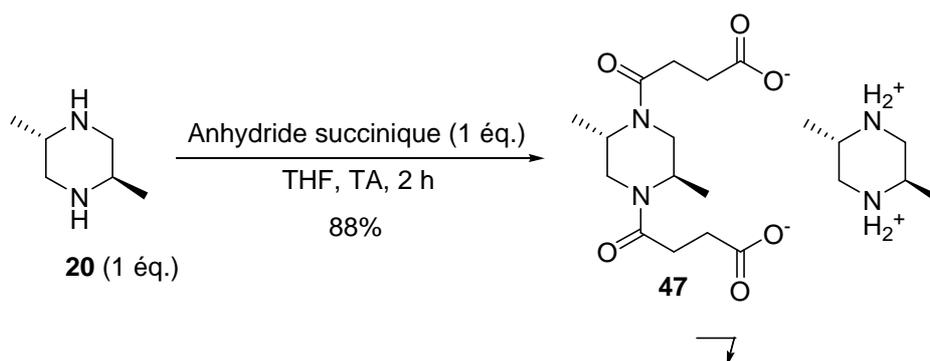


Schéma 37 : Réaction d'acylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20** en présence de l'anhydride succinique

Un précipité blanc se forme instantanément et correspond au sel **47** formé entre la pipérazine disubstituée et la pipérazine non substituée **20** de départ. Notons que les analyses par spectrométrie de masse et spectroscopie de RMN du ^1H et ^{13}C n'ont pas permis de déterminer la structure exacte du composé **47**. Nous avons alors effectué deux transformations supplémentaires avant de former le produit **48** et d'en déterminer sa structure sans ambiguïté (Schéma 38).

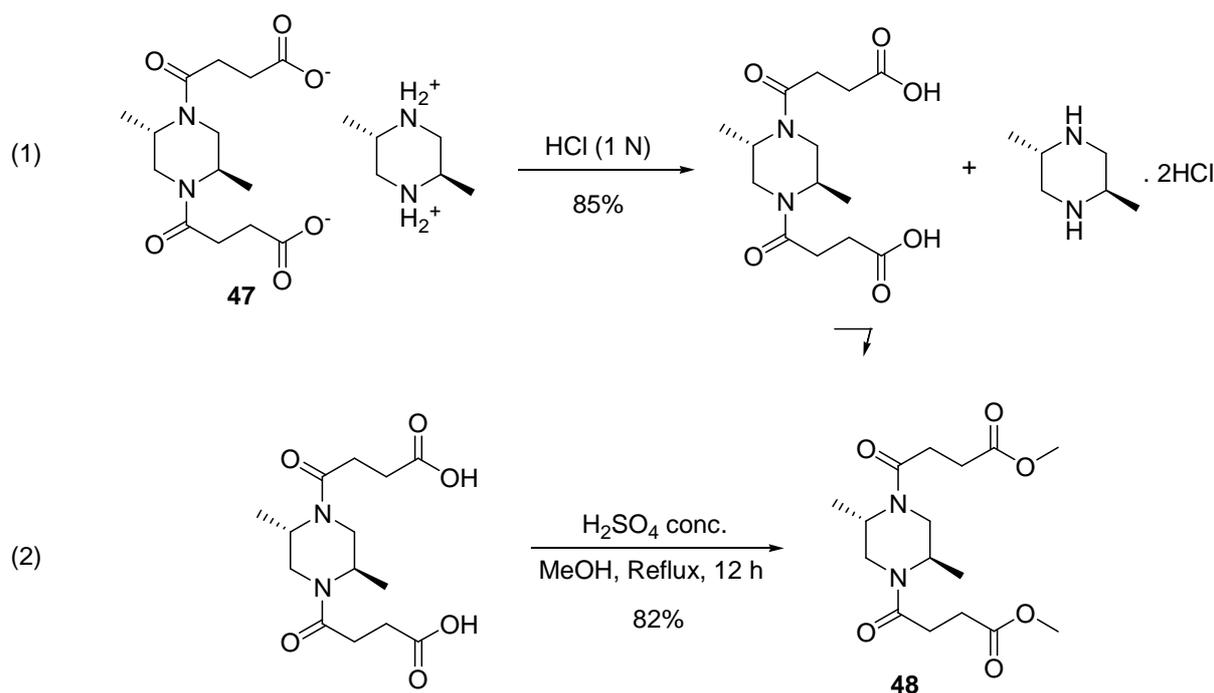


Schéma 38 : Réactions d'identification indirecte du précipité **47**

Nous avons alors envisagé des modifications de la procédure précédente (inversion de l'ordre de l'addition, changement de solvant, diminution de la température) afin de favoriser la monofonctionnalisation de la diamine **20**. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Conditions réactionnelles pour la monofonctionnalisation de la pipérazine **20**

Entrée	Solvant	Conditions	T (°C)	Résultat
1	THF	Amine sur l'anhydride	TA	Diacylation
2	Et ₂ O	Anhydride sur l'amine	TA	Diacylation
3	Acétone	Anhydride sur l'amine	TA	Diacylation
4	Acétone	Anhydride sur l'amine	-10	Diacylation
5	Acétone	Anhydride sur l'amine	-45	Diacylation
6	Acétone	Amine sur mélange anhydride + Et ₃ N (1 éq.)	TA	Diacylation
7	Acétone	Amine sur mélange anhydride + Et ₃ N (10 éq.)	TA	Diacylation

Aucune condition n'a permis d'éliminer la formation du sel de diamide **47**.

II.6. Conclusion

L'étude de l'acylation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine a montré qu'il était particulièrement difficile d'obtenir à la fois un rendement et une sélectivité élevés en pipérazine monofonctionnée. Toutefois, l'utilisation d'un excès de la pipérazine (3 éq.) a permis la formation de 47% de pipérazine monoacétylée avec une sélectivité élevée de 86%. Un résultat similaire vient d'être publié par Nelson qui obtient une sélectivité maximale de 84% de la pipérazine monofonctionnée **38**, par acétylation de la diamine (2 éq.) en présence du réactif chiral **10** dans le *N,N*-diméthylformamide.²¹

III. Utilisation de dérivés de *bis*-trifluorométhanesulfonamide pour l'acylation énantiosélective d'amines

III.1. Etude de réactifs de diacylation

III.1.1. Réactif d'acétylation et de benzoylation **43**

Au cours de l'étude de l'acylation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine **20**, nous avons utilisé un réactif chiral de diacylation **43** afin de limiter la formation secondaire de l'amine difonctionnalisée achirale. Néanmoins, les excès énantiomériques du diamide dissymétrique **44** formé, étaient faibles (6-10% ee, Schéma 39).

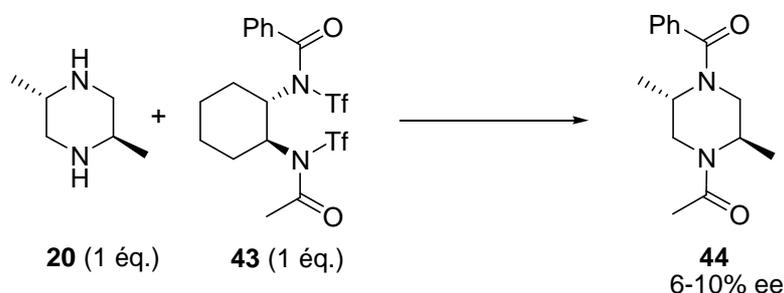


Schéma 39 : Difonctionnalisation énantiosélective de la pipérazine **20** par le réactif **43**

Dans cette partie, nous allons étudier plus amplement la réactivité de cet agent de diacylation sur un substrat modèle, la (\pm)-1-phényléthylamine, afin de comprendre les faibles sélectivités que nous avons observées. En effet, la *trans*-2,5-diméthylpipérazine possède deux centres chiraux (R) et (S). De ce fait, une molécule de *trans*-2,5-diméthylpipérazine peut être assimilée à un mélange d'une molécule de (R)-1-phényléthylamine et d'une molécule de (S)-1-phényléthylamine (Schéma 40). Aussi, en étudiant l'acylation et benzoylation énantiosélectives d'un mélange racémique de la (\pm)-1-phényléthylamine par le réactif **4**, on s'affranchira des problèmes liés à la formation de la pipérazine diacétylée ou dibenzoylée.

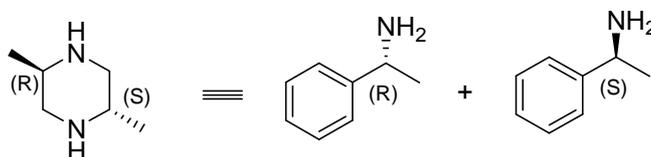


Schéma 40 : Analogie entre la *trans*-2,5-diméthylpipérazine et le mélange racémique de la 1-phényléthylamine

D'autre part, le fait que le réactif **43** dispose de deux groupements d'acylation différents (benzoyle et acétyle), permet d'envisager son utilisation pour la résolution cinétique parallèle d'amines, procédé plus efficace que la résolution cinétique classique.

En effet, dans la résolution cinétique classique d'un mélange racémique composé de S_R et S_S , au fur et à mesure que l'énantiomère le plus réactif, par exemple S_R , est consommé pour former le produit P_R , le mélange racémique s'enrichit peu à peu en énantiomère le moins réactif S_S (résolution cinétique classique, Schéma 41). Par conséquent, la vitesse de formation du produit P_R , fonction de la concentration de S_R dans le mélange, va diminuer plus rapidement que la vitesse de formation du produit P_S . Par conséquent, l'excès énantiomérique du produit P_R ne va cesser de diminuer au cours de l'avancement de la réaction.

En revanche, dans la résolution cinétique parallèle, les deux énantiomères S_R et S_S sont consommés par deux réactions distinctes dont les cinétiques sont comparables ($k_{PR} = k_{QS}$). La concentration de l'énantiomère S_R dans le mélange réactionnel sera donc toujours proche de celle de S_S au cours du temps. Par conséquent, l'excès énantiomérique du produit P_R ne diminue plus de manière sensible avec l'avancement de la réaction.

Résolution cinétique classique



$$k_{PR} > k_{PS}$$

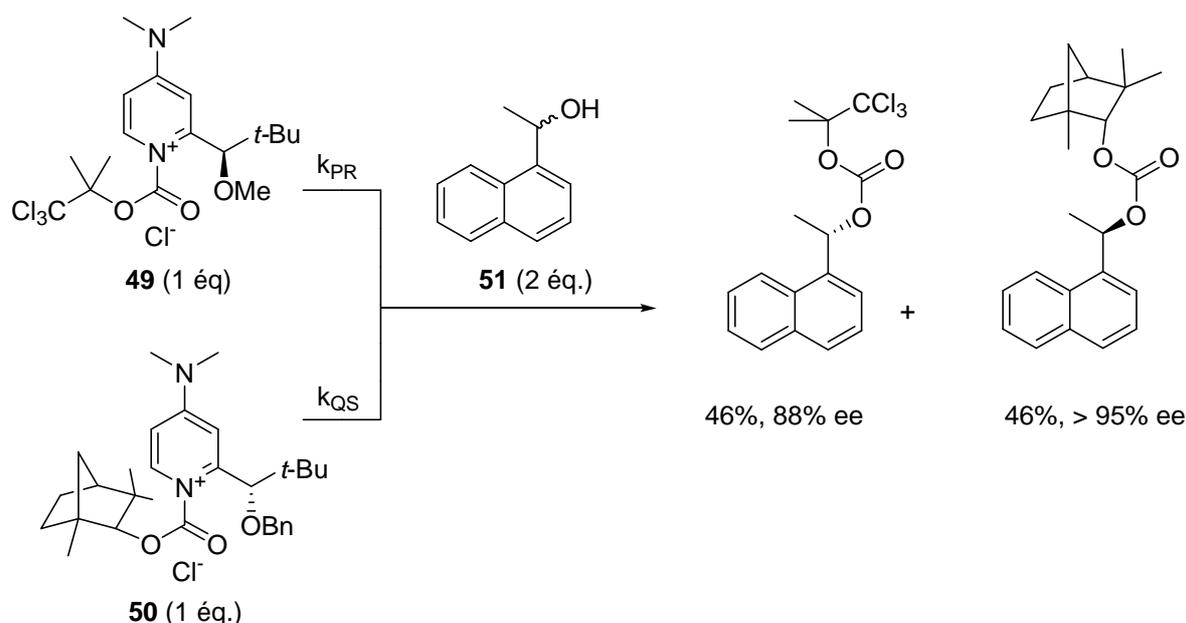
Résolution cinétique parallèle



$$k_{PR} = k_{QS}$$

Schéma 41 : Résolution cinétique classique et parallèle

Une application élégante de résolution cinétique parallèle a été réalisée par Vedejs et Chen.³⁶ Il s'agit d'une réaction de transfert d'acyle énantiosélectif faisant intervenir deux dérivés de 4-diméthylaminopyridine chirales **49** et **50** (Schéma 42). Ces agents chiraux transfèrent le groupement trichlorobutyle et fenchyle aux alcools avec des sélectivités opposées. La résolution cinétique de l'alcool racémique **51** a ainsi été obtenue avec de très bons rendements et sélectivités.



De la même manière, on pourrait envisager l'utilisation d'un réactif sulfonamide diacylé **45** pour la résolution cinétique parallèle d'amines (Schéma 43). Notre méthode de résolution serait particulièrement originale en ce sens qu'elle n'utiliserait qu'un seul réactif chiral pour accomplir deux réactions d'acylation avec des sélectivités opposées.

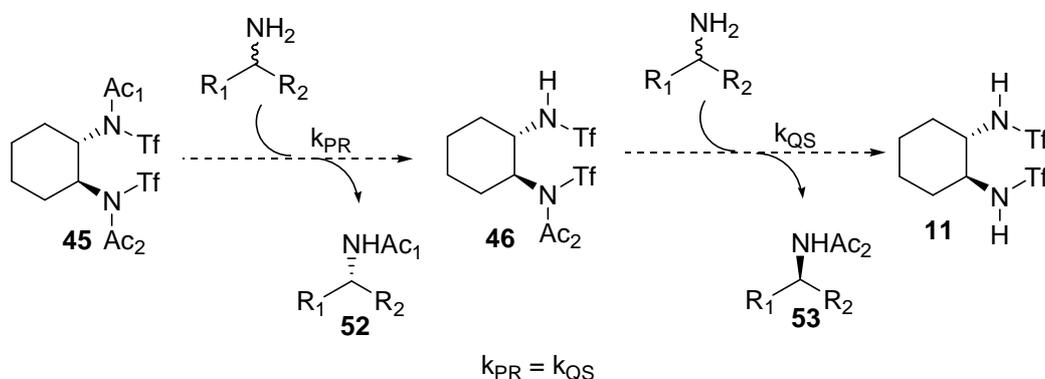


Schéma 43 : Résolution cinétique parallèle d'amines par le réactif **45** envisagée

Pour obtenir de bons excès énantiomériques en amides **52** et **53**, il est impératif que la première et la seconde acylation, par Ac_1 et Ac_2 respectivement, aient des sélectivités opposées. De plus, il faut que leurs constantes de vitesses k_{PR} et k_{QS} soient comparables pour maintenir un mélange racémique d'amines au cours de l'avancement de la réaction.

Avant d'entreprendre la réaction d'acylation de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** par l'agent diacylé **43**, il convient de déterminer les sélectivités des réactifs intermédiaires **10** et **40** qui sont susceptibles de se former dans le mélange réactionnel (Schéma 44).

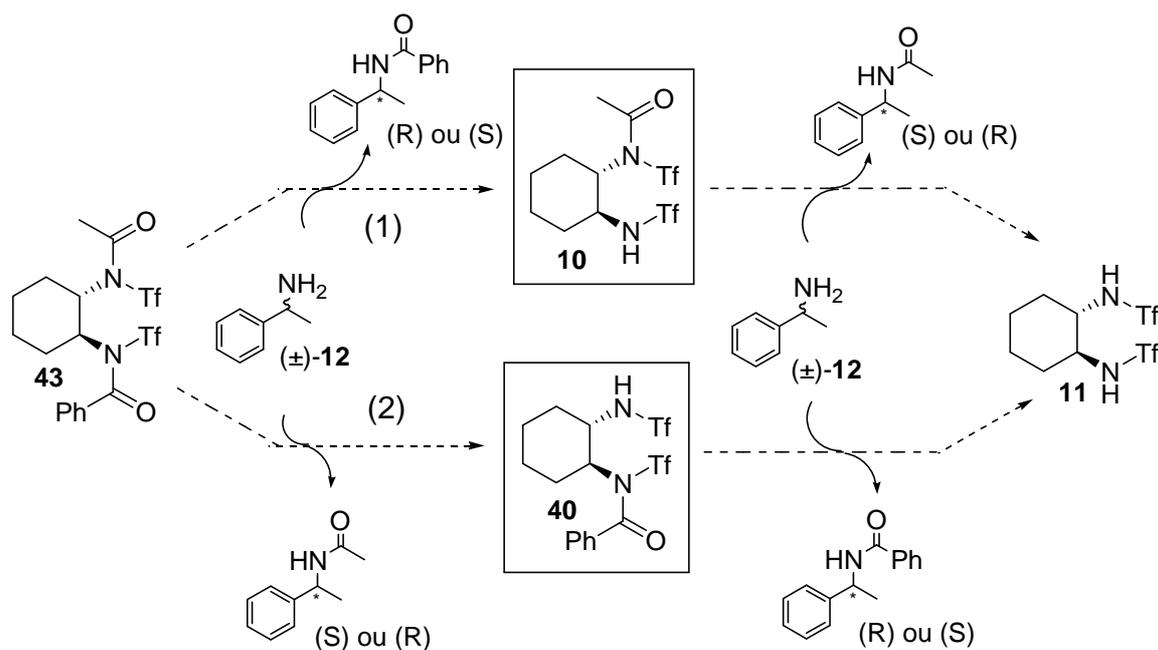


Schéma 44 : Chemins réactionnels (1) et (2) envisageables

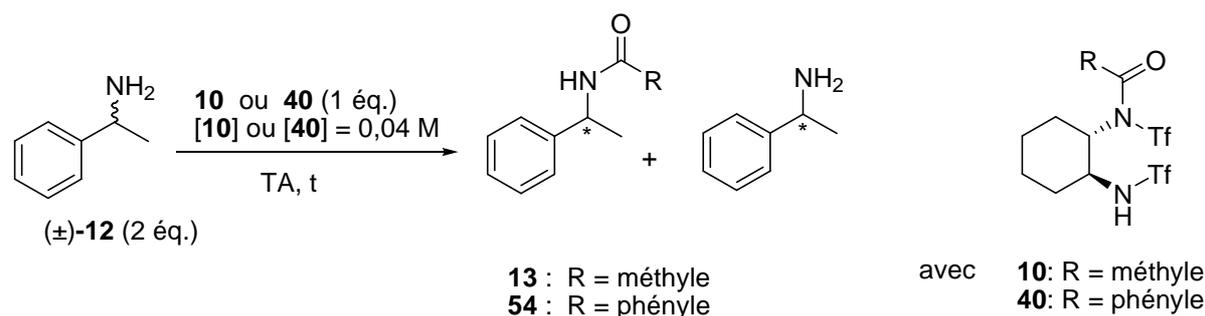
En effet, suivant le chemin réactionnel emprunté, il peut se former l'agent chiral acétylé **10** (chemin réactionnel (1)) ou benzoylé **40** (chemin réactionnel (2)) suivant que le réactif **43** effectue une première réaction de benzoylation ou d'acétylation de l'amine **12** respectivement. Néanmoins, il n'est pas à exclure que les deux chemins réactionnels (1) et (2) puissent être empruntés, notamment si la différence de réactivité entre l'acétyle et le benzoyle du composé **43** n'est pas suffisamment importante. Ce dernier cas de figure altérerait sans doute l'efficacité de la résolution cinétique parallèle.

Ainsi, dans un premier temps nous avons étudié les réactions d'acylation énantiosélective de la (±)-1-phényléthylamine **12** par les réactifs **10** et **40** respectivement.

III.1.1.1. Etude du réactif de benzoylation **40** et d'acétylation **10**

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. I.3.), la réaction d'acétylation de la (±)-1-phényléthylamine **12** par le réactif chiral **10** a déjà été étudiée dans différents solvants au laboratoire. Aussi par souci de rigueur, cette réaction est reproduite en parallèle de la réaction de benzoylation de la (±)-1-phényléthylamine **12** par le réactif **40**. Ceci nous permettra de comparer des résultats obtenus dans des conditions strictement identiques.

Ainsi, l'acétylation énantiosélective de l'amine (±)-**12** (2 éq.) est réalisée par le réactif **10** (1 éq.) à température ambiante dans différents solvants. Dans les mêmes conditions opératoires, la benzoylation de l'amine (±)-**12** est effectuée en présence du réactif **40**. L'avancement de la réaction est suivi par ccm. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur un gel de silice. Les excès énantiomériques des amides **13** et **54** obtenus, sont déterminés par HPLC sur colonne chirale et rassemblés dans le Tableau 13. Sauf précision, les rendements en amides obtenus sont toujours supérieurs à 90%.

Tableau 13 : Etude des réactifs d'acétylation **10** et de benzoylation **40** pour la résolution cinétique de l'amine (\pm)-**12**

Entrée	Solvant	Avec 10		Avec 40	
		t (h) ^a	ee (%) ^b 13	t (h) ^a	ee (%) ^b 54
1	Toluène	1	45 (R)	1	26 (R)
2	THF	2	30 (R)	2	33 (R)
3	CH ₂ Cl ₂	3	30 (R)	3	22 (R)
4	CH ₃ CN	2	32 (S)	2	0
5	DMF	0,3	72 (S)	0,3	8 (S)

^a Disparition du réactif **10** ou **40** est contrôlée par analyse ccm. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale.

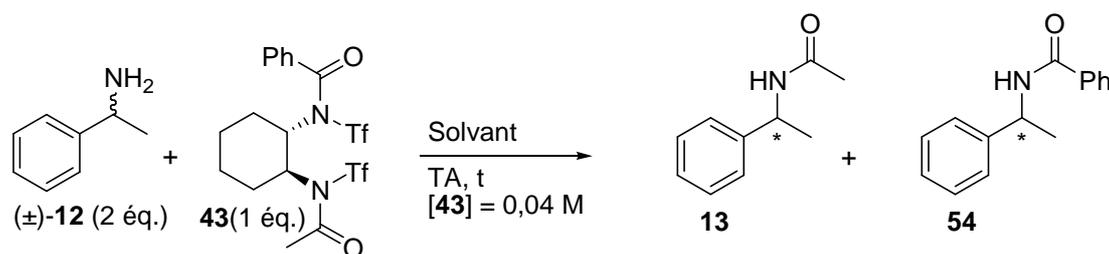
En présence des deux réactifs **10** et **40**, on observe une inversion de la configuration des amides **13** et **54** isolés selon la nature du solvant. Dans les solvants apolaires, tels que le toluène ou tétrahydrofurane, l'isomère de configuration (R) est majoritairement formé (entrées 1 et 2). En revanche, c'est l'isomère de configuration (S) qui est obtenu principalement dans les solvants plus polaires comme le *N,N*-diméthylformamide (entrées 4 et 5). On observe également des sélectivités supérieures avec le réactif **10** qu'avec **40**. Cette différence de sélectivité est particulièrement importante lorsque la réaction est effectuée dans le *N,N*-diméthylformamide (72% de ee avec **10** vs 8% de ee avec **40**, entrée 5).

Ainsi le réactif **10**, conduisant aux meilleures sélectivités, serait l'intermédiaire le plus favorable pour la résolution cinétique parallèle d'amines effectuée par le réactif de diacylation **43**.

Suite à l'étude des sélectivités des intermédiaires réactionnels potentiels **10** et **40**, nous avons évalué l'influence de différents solvants sur la réactivité de l'agent de diacylation **43** avec la (\pm)-1-phényléthylamine **12**.

III.1.1.2. Etude du réactif de diacylation **43**

Le réactif de diacylation **43** (1 éq.), solubilisé dans le solvant de la réaction, est ajouté goutte à goutte à une solution de (\pm)-1-phényléthylamine **12** (2 éq.) à température ambiante. Les excès énantiomériques des amides **13** et **54** obtenus, sont rassemblés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Effet de solvants sur la résolution de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** par le réactif de diacylation **43**

Entrée	Solvant	t (h) ^a	ee (%) ^b 13	ee (%) ^b 54
1	Toluène	1	18 (S)	22 (R)
2	THF	2	6 (S)	12 (R)
3	CH ₂ Cl ₂	3	6 (S)	8 (R)
4	CH ₃ CN	2	0	0
5	DMF	0,3	8 (S)	6 (S)

^a Disparition du réactif **43** et intermédiaires **10** et **40** est contrôlée par analyse ccm. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale.

De manière générale, les sélectivités observées sont faibles. Quelque soit la polarité du solvant, l'acétamide **13** de configuration (S) est néanmoins majoritairement obtenu. Au contraire, la configuration majoritaire de l'amide benzoylé **54** isolé, dépend du solvant de la réaction. En effet, dans les solvants apolaires, tels que le toluène ou le tétrahydrofurane, l'amide (R) est obtenu, alors que dans un solvant polaire comme le *N,N*-diméthylformamide, l'amide de configuration (S) est isolé préférentiellement.

On remarque que les sélectivités observées pour l'amide benzoylé **54** avec le réactif de diacylation **43**, sont proches de celles observées avec le réactif de benzoylation **40**. En revanche, les sélectivités de l'acétamide **13** diffèrent largement de celle obtenues précédemment avec le réactif d'acétylation **10**. En effet, les sélectivités sont plus faibles et la configuration (S) de l'amide, n'est plus inversée en fonction de la polarité du solvant. Par ailleurs, les analyses par ccm du milieu réactionnel dans les différents solvants, montrent la présence de l'intermédiaire benzoylé **40**. Aucune trace de l'intermédiaire acétylé **10** n'est observée. Ces observations suggèrent que l'acétyle est le premier groupement du composé **43** à être transféré. Le réactif **40** serait donc l'unique intermédiaire réactionnel et le chemin réactionnel (2) serait par conséquent privilégié (cf. Schéma 44).

Cette interprétation des résultats est confirmée par un suivi par spectroscopie de RMN du ¹⁹F de la réaction d'acylation de l'amine (\pm)-**12** par le réactif diacylé **43** dans le chloroforme (Schéma 45).

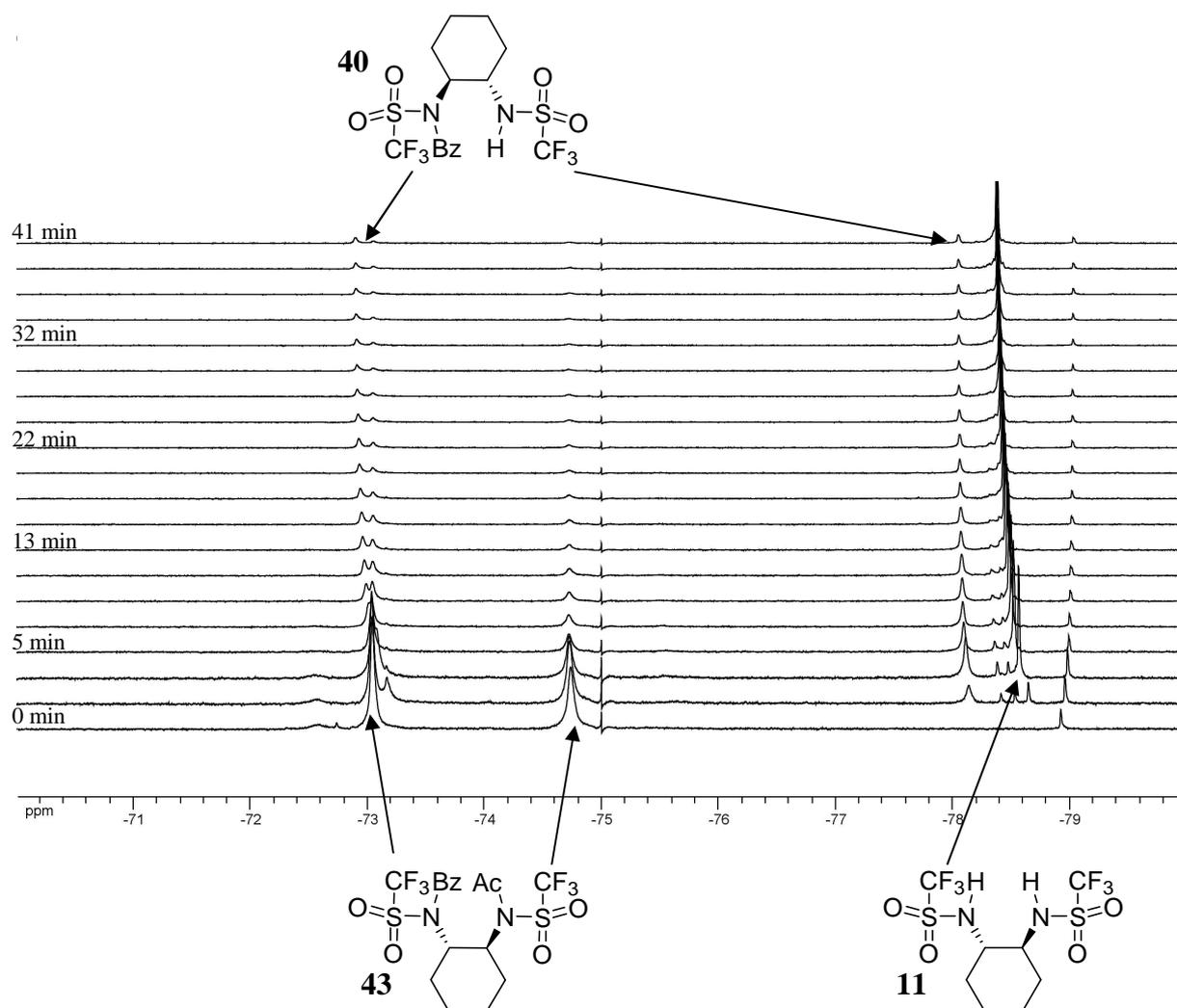


Schéma 45 : Mise en évidence de l'intermédiaire réactionnel par spectroscopie de RMN du ^{19}F .

Les fluors portés par les sulfonamides acétylés, benzoylés et libres (ou protonés) présents dans les composés **43**, **10**, **40** et **11** ont tous des déplacements chimiques différents. Par conséquent, la formation de l'intermédiaire réactionnel **40** peut être visualisée sans ambiguïté par la spectroscopie de RMN du ^{19}F . En effet, les signaux au voisinage de -73 ppm et -78 ppm correspondent aux fluors portés respectivement par le sulfonamide benzoylé et protoné présents dans le composé **40**. Les signaux vers -75 ppm et -78 ppm, correspondants aux fluors portés par le sulfonamide acétylé et protoné du composé **10**, ne sont pas observés. Ce résultat suggère que le composé **40** est le seul intermédiaire réactionnel qui se forme.

Il est à noter que le chloroforme est le seul solvant dans lequel l'intermédiaire réactionnel **40** est clairement identifié. En effet, les autres solvants testés, toluène, tétrahydrofurane et *N,N*-diméthylformamide, n'ont pas permis de caractériser l'intermédiaire avec précision. En effet, la réaction est soit trop rapide, soit les déplacements chimiques des réactifs, intermédiaires et produits sont trop proches les uns des autres.

Ainsi, ces résultats permettent d'établir que le chemin réactionnel privilégié lors de la résolution cinétique de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** par le composé sulfonamide **43**, fait intervenir l'intermédiaire benzoylé **40** (Schéma 46).

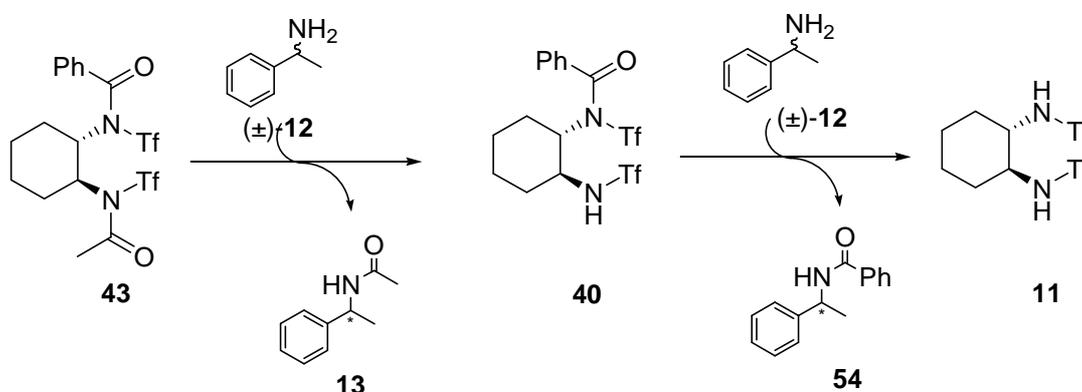


Schéma 46 : Chemin réactionnel privilégié

En conclusion, l'étude du réactif **43** avec la (\pm)-1-phényléthylamine **12** a permis de comprendre en partie les mauvaises sélectivités observées lors de son utilisation pour la résolution cinétique de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine. En effet, des études complémentaires effectuées sur la (\pm)-1-phényléthylamine **12** montrent la formation d'une espèce intermédiaire benzoylée **40**, dont la sélectivité est particulièrement faible dans les solvants polaires.

A l'issue de ces travaux, il nous a paru intéressant de tester la sélectivité du réactif diacétylé **55** (Schéma 47). En effet, la réaction entre **55** et la (\pm)-1-phényléthylamine **12** doit conduire à la formation de l'intermédiaire **10**, dont les sélectivités connues, sont particulièrement élevées (surtout dans les solvants polaires). L'utilisation de ce composé permettrait de réduire de 50% la quantité de réactif chiral nécessaire à la résolution cinétique d'amines.

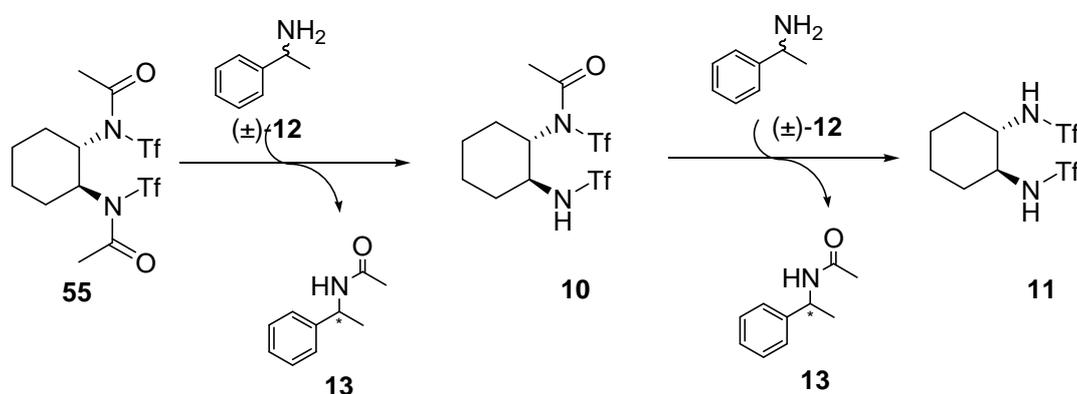
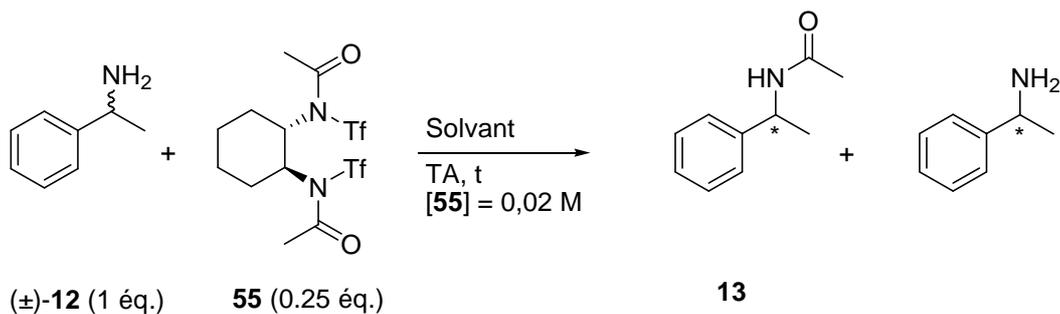


Schéma 47 : Résolution cinétique d'amines par le réactif chiral diacétylé **55**

III.1.2. Etude du réactif de diacétylation **55**

Ainsi, l'acétylation énantiosélective de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** (1 éq.) par le réactif de diacétylation **55** (0,25 éq.) est effectuée dans différents solvants polaires et apolaires, à température ambiante. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Résolution cinétique de l'amine (\pm)-**12** par le sulfonamide diacétylé **55** dans différents solvants



Entrée	Solvant	t (h) ^a	ee (%) ^b 13 obtenu avec 55	ee (%) ^b 13 obtenu avec 10
1	Toluène	1	45 (R)	45 (R) (49 (R) ^c)
2	CHCl ₃	2	40 (R)	n.d ^d
3	THF	2	25 (R)	30 (R)
4	CH ₂ Cl ₂	2	34 (R)	30 (R)
5	DMF	0,3	40 (S)	71 (S) (20 (R) ^c)
6	<i>n</i> -Oct ₃ MeNCl	0,3	41 (S)	80 (S)
7	DMPU	0,2	78 (S)	82 (S) (40 (R) ^c)

^a Disparition du réactif **55** est contrôlée par analyse ccm. ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^c Avec l'analogue méthylé **14**. ^d Non déterminé.

On remarque une inversion de la configuration de l'amide **13** isolé en fonction de la nature du solvant utilisé, de la même manière que cela a été constatée avec le réactif **10**. En effet, dans les solvants apolaires (toluène, tétrahydrofurane), l'isomère (R) est préférentiellement obtenu. Au contraire, dans les solvants polaires (*N,N*-diméthylformamide), c'est l'isomère (S) qui est majoritairement formé.

La sélectivité la plus élevée est observée dans le 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU) avec un excès énantiomérique de 78% (entrée 7). Ce résultat est d'autant plus important que le meilleur excès énantiomérique observé avec le réactif **10** à température ambiante s'élève à 82%, obtenu dans ce même solvant.

Les sélectivités obtenues dans les solvants apolaires sont conformes à ce que l'on pouvait s'attendre, c'est-à-dire du même ordre de grandeur que le réactif **10**. En effet, comme nous l'avons rappelé dans la partie introduction de ce chapitre, la sélectivité du réactif chiral

d'acétylation **10** n'est pas liée à la présence du proton sur le sulfonamide dans les solvants apolaires. Par conséquent la première acétylation effectuée par le réactif diacétylé **55** possède une sélectivité proche du réactif **10**.

En revanche, dans les solvants polaires, comme nous l'avons rappelé en introduction, la sélectivité de l'acétylation est liée à la présence du proton sur le sulfonamide du réactif **10**. En effet, le réactif **10** acétyle préférentiellement les amines de configuration (S) dans ces milieux alors que l'analogue *N*-méthylé du réactif **10** acétyle préférentiellement les amines de configuration (R). Nous remarquons effectivement que les sélectivités obtenues dans le *N,N*-diméthylformamide et le chlorure de trioctylammonium par le réactif de diacylation **55** sont deux fois plus faibles que celles obtenues par le réactif **10**. Mais de manière surprenante, dans le DMPU, la sélectivité conduite avec le réactif **55** reste très élevée, proche de celle observée avec **10**.

Nous avons réalisé un suivi par spectroscopie de RMN du ^{19}F , de l'avancement de la réaction d'acétylation de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** (1 éq.) par le réactif **55** (0,25 éq.) dans le chloroforme à température ambiante (Schéma 48).

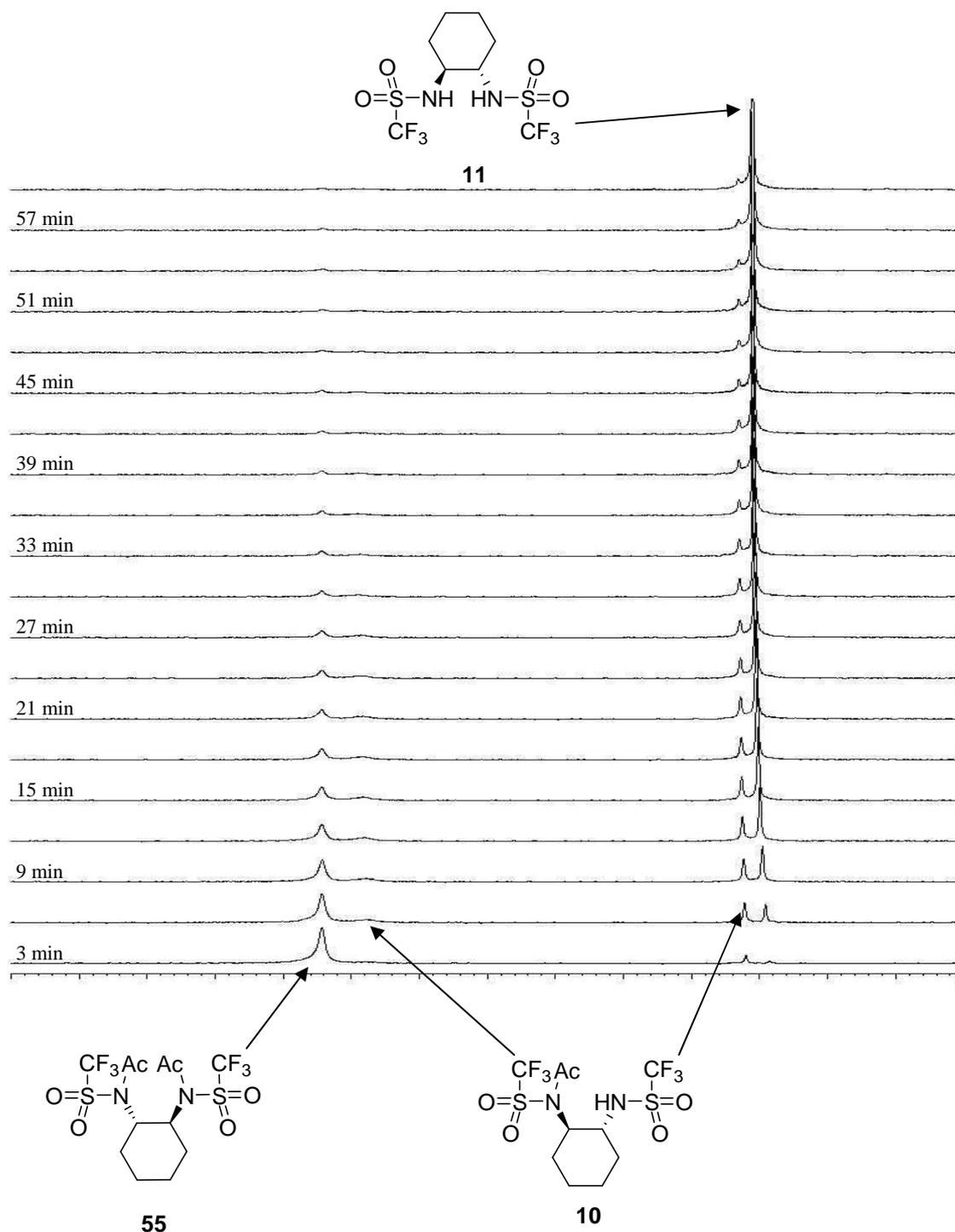


Schéma 48 : Suivi par spectroscopie de RMN du ^{19}F de la réaction d'acétylation de l'amine (\pm)-**12** par le réactif **55**

Les déplacements chimiques des fluors contenus dans le réactif **55** et le produit **11** sont suffisamment différents de ceux contenus dans le sulfonamide **10** pour pouvoir clairement visualiser la formation et la disparition de cet intermédiaire réactionnel.

Cette étude a permis d'établir les courbes cinétiques de formation et/ou disparition des composés **10**, **11** et **55** de la réaction d'acétylation de l'amine **12** par le réactif **55** (Schéma 49).

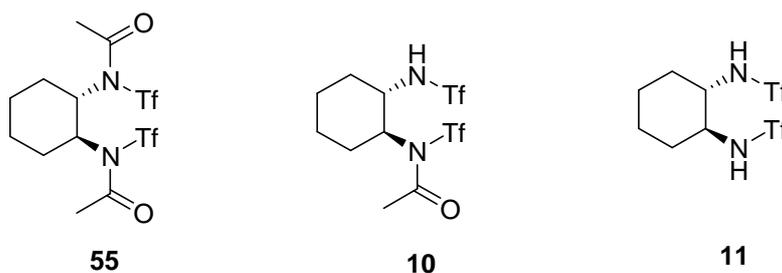
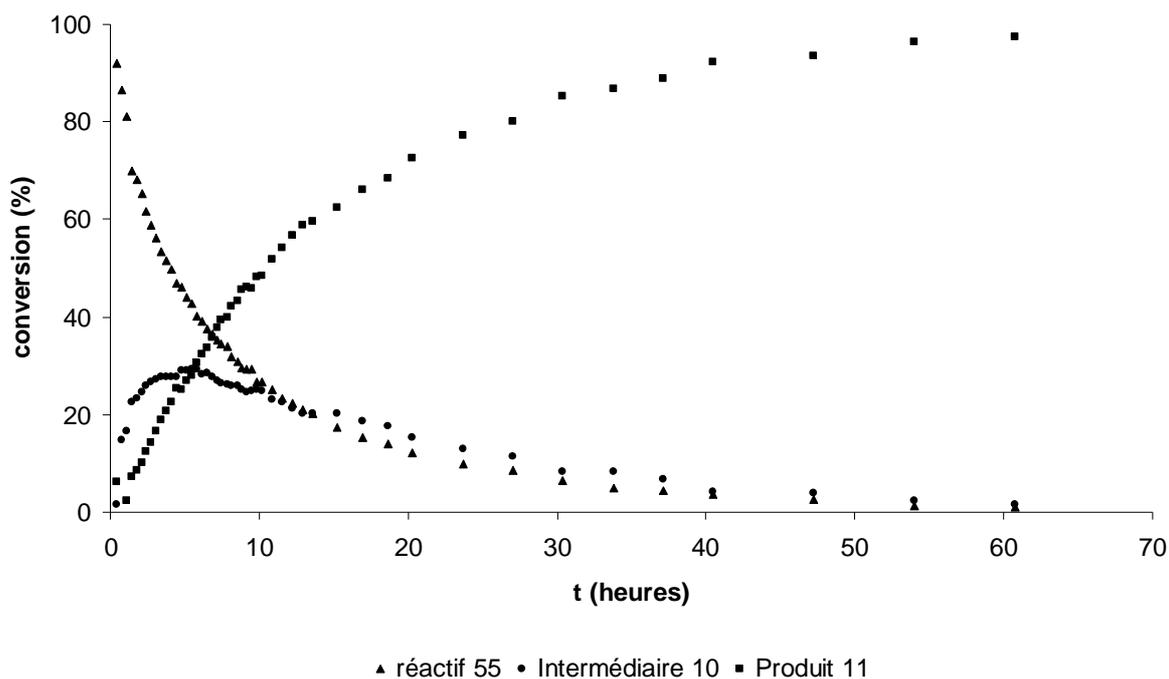


Schéma 49 : Cinétique d'acétylation de l'amine (±)-**12** par le réactif diacétylé **55**

Cette cinétique nous permet de constater qu'il n'y a pas d'accumulation de l'intermédiaire **10** dans le milieu réactionnel, mais qu'il est consommé en même temps que le réactif **55**.

En résumé, le réactif de diacétylation **55** est une alternative intéressante à l'utilisation de l'agent d'acétylation **10**. En effet, les sélectivités obtenues avec les réactifs de mono et diacétylation **10** et **55** sont comparables dans les solvants apolaires. Dans les solvants polaires, et plus particulièrement dans le *N,N*-diméthylformamide et le chlorure de *n*-trioctylammonium, le réactif **10** est nettement plus sélectif que le réactif **55**. Toutefois, de manière surprenante une très bonne sélectivité du réactif **55** est observée dans le 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (78% ee). De plus, la présence de deux groupements acétyle labiles dans sa structure permet de réduire de 50% la quantité de réactif chiral nécessaire à la résolution cinétique d'amines. Le réactif diacétylé **55** constitue donc un intermédiaire original entre les réactifs chiraux utilisés en quantité stœchiométrique et les systèmes catalytiques.

III.2. Etude des effets de base sur le réactif chiral d'acylation **10**

L'utilisation d'un additif tel qu'une amine, un alcool ou une phosphine, permet parfois de surprenantes améliorations du rendement, de la pureté du produit voire même de l'énantiosélectivité de la transformation.³⁷ Les bases aminées font parties des additifs les plus couramment utilisés à cet effet.

Hanessian décrit un exemple intéressant à travers l'addition 1,4 énantiosélective du 2-nitropropane **56** sur la 2-cyclohexèn-1-one **57**, catalysée par la L-proline en présence d'une quantité stoechiométrique d'un additif (Schéma 50).³⁸

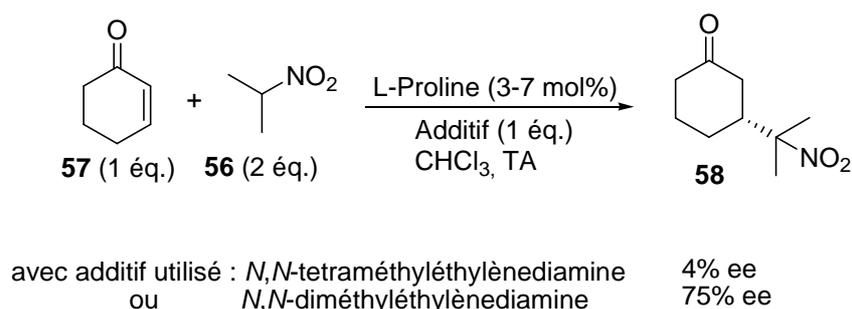


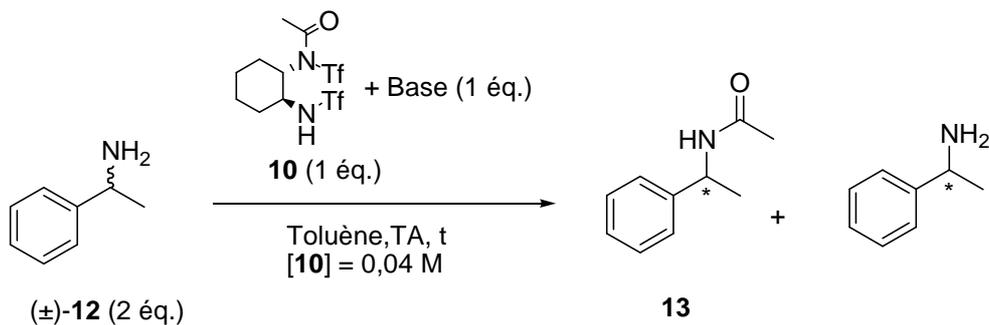
Schéma 50 : Effet des additifs sur l'énantiosélectivité de la réaction d'addition du 2-nitropropane **56** sur la 2-cyclohexèn-1-one **57**

Ainsi, Hanessian constate que l'excès énantiomérique de la cyclohexanone **58** dépend fortement de l'additif achiral utilisé. En effet, pratiquement aucune sélectivité n'est observée avec le *N,N*-tetraméthyléthylènediamine (4% ee). En revanche, en présence de *N,N*-diméthyléthylènediamine, le produit **58** est isolé avec un bon excès énantiomérique (75% ee).

Ainsi, il nous a paru intéressant de tester l'influence des bases sur l'énantiosélectivité de la réaction d'acétylation d'amines par le réactif acétylé **10**.

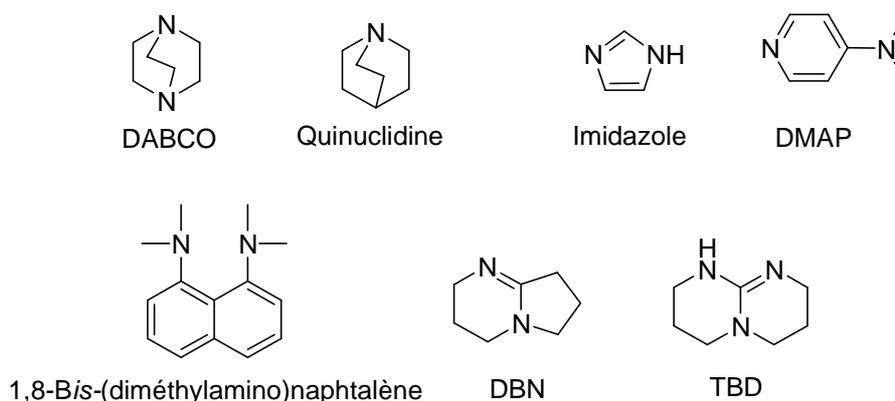
III.2.1. Effet des bases sur l'énantiosélectivité de l'acétylation d'amines par le réactif **10**

A une solution de (\pm)-1-phényléthylamine **12** (2 équ.) dans le toluène à température ambiante, est ajouté le réactif acétylé **10** (1 équ.) prétraité par une base (1 équ.). Les excès énantiomériques de l'amide **13** obtenu, sont rassemblés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Influence des bases sur l'énantiosélectivité de la résolution cinétique de l'amine (±)-**12** par le réactif **10**

Entr\u00e9e	Base	pK_a (H_2O) ^a	pK_a (CH_3CN) ^b	t (min) ^c	ee (%) ^d 13
1	-	-	-	60	45 (R)
2	HCO_2Na	3,7	-	60	45 (R)
3	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$	3,6	-	60	45 (R)
4	DABCO	8,7	-	45	45 (R)
5	Pyridine	5,2	12,3	45	43 (R)
6	Quinuclidine	11,3	19,5	30	42 (R)
7	1,8-Bis- (dim\u00e9thylamino)naphthal\u00e8ne	12,0	17,3	45	40 (R)
8	Tri\u00e9thylamine	10,7	18,7	30	20 (R)
9	Imidazole	7,0	14,2	45	15 (R)
10	DMAP	9,7	18,2	10	0
11	TBD	-	26,2	20	20 (S)
12	DBN	-	23,7	20	52 (S)

^a Pour les valeurs des pK_a dans l'eau voir r\u00e9f\u00e9rence ³⁹. ^b Pour les valeurs des pK_a dans l'ac\u00e9tonitrile voir r\u00e9f\u00e9rence ⁴⁰. ^c Disparition du r\u00e9actif **10** contr\u00f4l\u00e9e par analyse ccm. ^d Exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique d\u00e9termin\u00e9 par HPLC sur colonne chirale.

**Sch\u00e9ma 51** : Structures des bases

Les excès énantiomériques de l'amide **13** et les temps de réaction varient fortement en fonction de la base utilisée. L'amplitude des sélectivités varie de 45 (R) sans base à 52 (S) avec 1 éq. de 1,5-diazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (DBN).

On peut classer les résultats obtenus en trois groupes :

Un premier groupe de bases qui ne modifie pas de manière significative la sélectivité de la transformation : le formate et l'acétate de sodium (45% ee, entrées 2 et 3), le diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) (45% ee, entrée 4), la pyridine, la quinuclidine et le 1,8-bis-(diméthylamino)naphtalène (43, 42 et 40% ee, entrées 5 à 7).

Un deuxième groupe de bases qui conduit à une diminution de l'énantiosélectivité (R) de l'amide **13** formé : la triéthylamine (20% ee, entrée 8), l'imidazole (15% ee, entrée 9) et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (0% ee, entrée 10).

Enfin, un dernier groupe de bases pour lequel la sélectivité de la réaction est inversée. Ce groupe comprend deux bases : le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD) (20% ee, entrée 11) et le DBN (52% ee, entrée 12). Le résultat obtenu avec le DBN est étonnant puisqu'il permet une inversion complète de l'énantiosélectivité de la réaction (de 45% de l'amide de configuration (R) sans base, à 52% d'amide de configuration (S) avec de DBN).

Suite à l'ensemble de ces résultats, il semble que la sélectivité de la réaction soit liée à la force (pK_a) et à la structure de la base utilisée.

En effet, plus la base utilisée est forte, plus la configuration de l'amide obtenu est orientée vers la configuration (S) (Schéma 52).

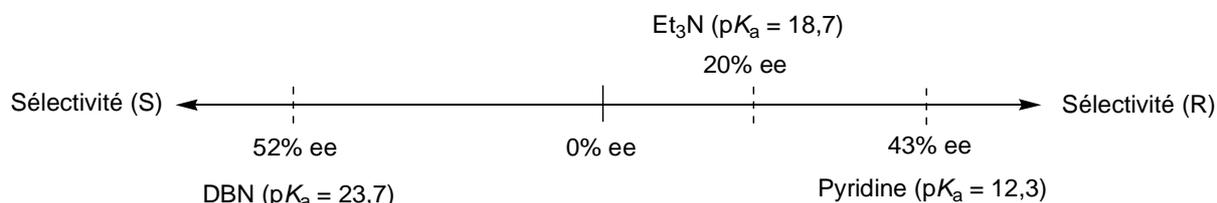


Schéma 52 : Influence de la force de la base sur la sélectivité de la réaction d'acétylation

Toutefois, la géométrie de la base semble avoir des conséquences importantes sur la sélectivité de la réaction. En effet, des bases assez fortes mais encombrées comme le DABCO, la quinuclidine et le 1,8-*bis*-(diméthylamino)naphtalène n'ont pas d'effets significatifs sur l'énantiosélectivité de la réaction.

A contrario, d'autres additifs dont la basicité n'est pas particulièrement plus élevée (DMAP), voire plus faible (imidazole) que le groupe de bases précédent, induisent d'importantes baisses de l'énantiosélectivité de la transformation. En effet, la DMAP et l'imidazole, connus pour être des agents de transfert de groupements acyle, peuvent transférer directement l'acétyle à l'amine **12**, en perdant l'information importante de chiralité portée par le réactif **10**.⁴¹

Nous avons alors essayé de rationaliser les résultats obtenus. Le réactif acétylé **10**, possédant un proton acide (pK_a de l'ordre de 5,6)⁴² porté par le sulfonamide libre, est

susceptible de conduire à la formation de l'espèce **59** dans des conditions basiques appropriées (Schéma 53).

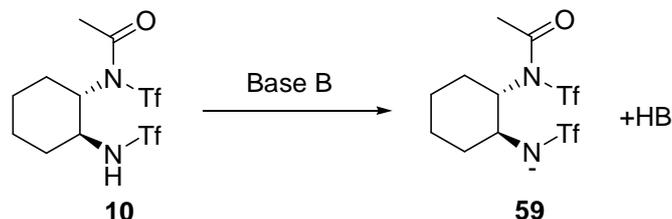


Schéma 53 : Hypothèse de formation de l'espèce ionique **59** à partir du réactif **10**

Ainsi, il est probable que l'espèce chargée **59**, générée *in situ*, puisse transférer l'acétyle sur l'amine **12** avec une sélectivité (S), opposée à celle du réactif précurseur **10** dans les solvants apolaires (Schéma 54).

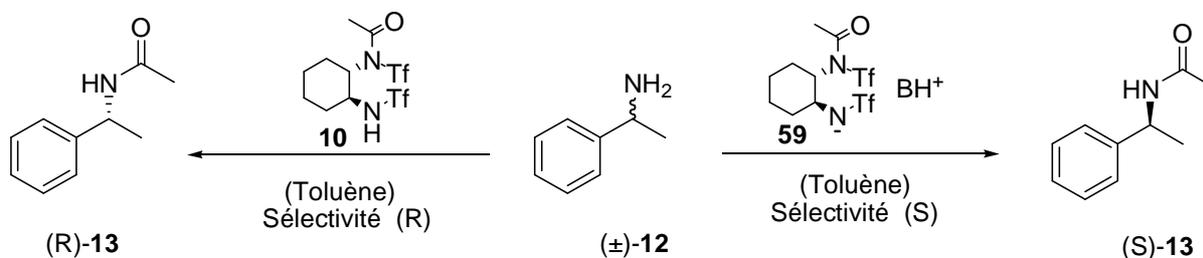


Schéma 54 : Enantiosélectivités inversées du réactif **59** et de son précurseur **10** dans les solvants apolaires.

Par conséquent, l'acétylation de l'amine (±)-**12** effectuée par l'analogue *N*-méthylé **14** du composé **10** (ne possédant plus le proton acide), ne devrait plus voir sa sélectivité altérée en milieu basique.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons entrepris l'acétylation énantiosélective de l'amine (±)-**12** par l'analogue *N*-méthylé **14** du réactif **10** avec et sans DBN dans le toluène, à température ambiante (Schéma 55).

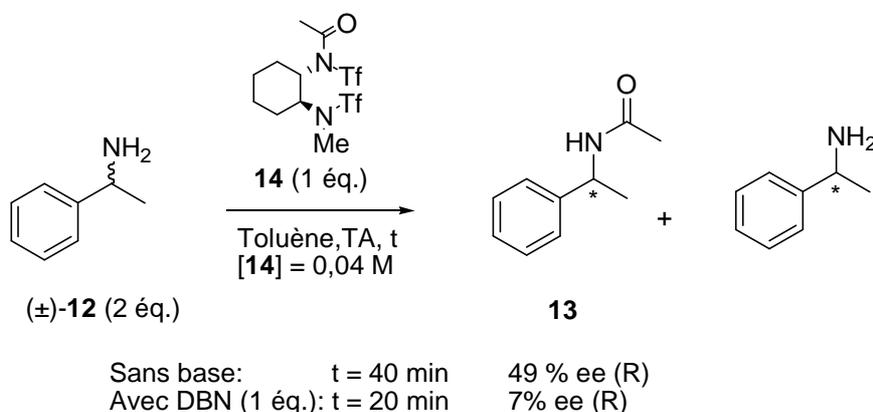


Schéma 55 : Sélectivité du réactif **14** en présence de DBN

Le temps et la sélectivité de la réaction sont modifiés en présence de DBN. Dans les conditions non basiques, l'amide **13** de configuration (R) est obtenu avec un excès énantiomérique de 49%. Lorsque la réaction est menée en présence de DBN (1 éq.), la sélectivité (R) de l'amide **13** isolé, chute à 7%.

Ainsi, nous ne constatons pas d'inversion de configuration de l'amide **13** obtenu en milieu basique, comme nous l'avions observé précédemment avec le réactif **10**. Ce résultat serait donc en faveur de l'hypothèse émise selon laquelle l'espèce **59** formée à partir de **10**, a une sélectivité opposée au réactif non déprotoné **10**. Néanmoins avec le réactif **14**, une baisse importante de la sélectivité est observée en présence de DBN. Cette observation pourrait être imputée à la nucléophilie du DBN qui, dans ces conditions, pourrait transférer l'acétyle conduisant ainsi à la perte de sélectivité.⁴³

Dès lors, il nous a semblé important de connaître les effets de base en milieu polaire. En effet, nous rappelons que dans un tel milieu, l'inversion de configuration a lieu sans ajout d'un additif basique.

Ainsi, la réaction d'acétylation de l'amine **12** (2 éq.) par le réactif **10** (1 éq.) est effectuée dans le *N,N*-diméthylformamide en présence de DBN (1 éq.) à température ambiante (Schéma 56).

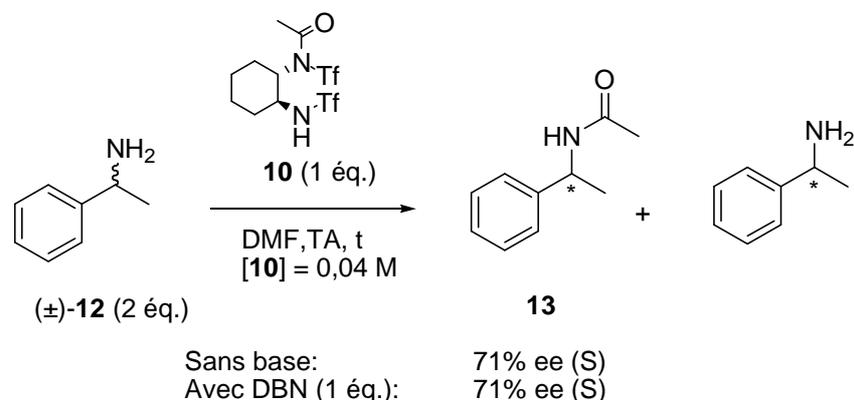


Schéma 56 : Effet du DBN sur la sélectivité de l'acétylation de l'amine (±)-**12** par le réactif **10** en milieu polaire

La réaction effectuée avec ou sans DBN conduit à la même sélectivité (71%). Par conséquent, le DBN n'influence aucunement l'énantiosélectivité de la réaction dans ce milieu.

Par ailleurs, une analyse par spectroscopie de RMN du ¹H du réactif **10** dans le toluène-*d*₈ indique que le proton du sulfonamide libre se trouve à un déplacement chimique de 4,3 ppm. En revanche, le déplacement chimique de ce proton est de 9,6 ppm dans le *N,N*-diméthylformamide-*d*₇. Cette observation suggère l'ionisation du proton du sulfonamide dans le *N,N*-diméthylformamide. En effet, les solvants polaires, entre autre le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'hexaméthylphosphoramide, sont connus pour

être des solvants à caractère basique, capable d'ioniser des espèces acides.⁴⁴ Par conséquent, dans ces milieux et en l'occurrence dans le *N,N*-diméthylformamide, l'ionisation du proton du sulfonamide libre **10** par le solvant, pourrait permettre la formation d'une espèce chargée **59** dont nous avons par ailleurs, démontré la propension à former des amides (S) (Schéma 57).

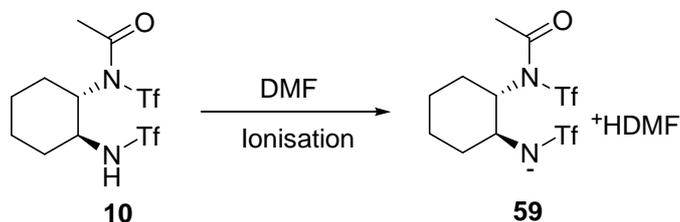


Schéma 57 : Ionisation du réactif **10** dans le DMF

De même, cette interprétation pourrait justifier la formation de l'amide **13** de configuration (R), par réaction de l'amine (\pm)-**12** avec l'analogue *N*-méthylé **14** dans le *N,N*-diméthylformamide (Schéma 58).

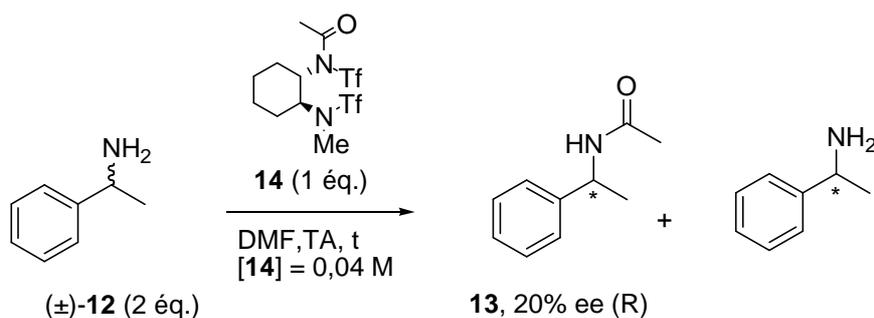


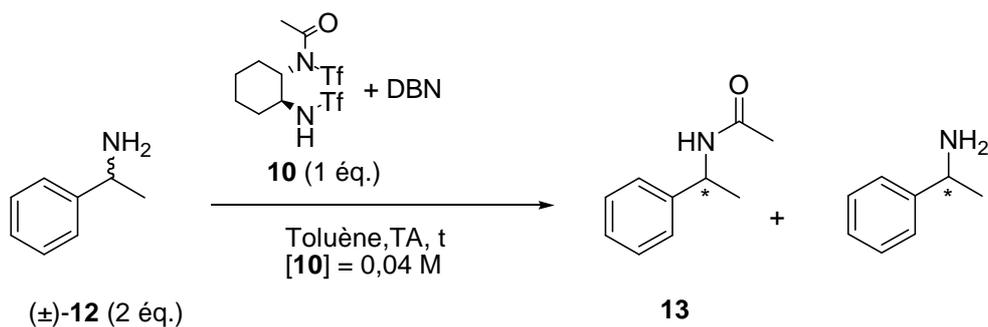
Schéma 58 : Rappel du résultat de l'acétylation de l'amine (\pm)-**12** par l'analogue *N*-méthylé **14** dans le DMF

En effet, dans ces conditions, l'absence du proton acide sur le sulfonamide **14** empêche la formation de l'espèce chargée **59**, connue pour conduire à l'amide **13** de configuration (S).

Avant de généraliser cet effet de base (DBN) à quelques substrats, nous avons optimisé les conditions réactionnelles afin d'obtenir de meilleures sélectivités, en faisant varier la quantité de DBN utilisée.

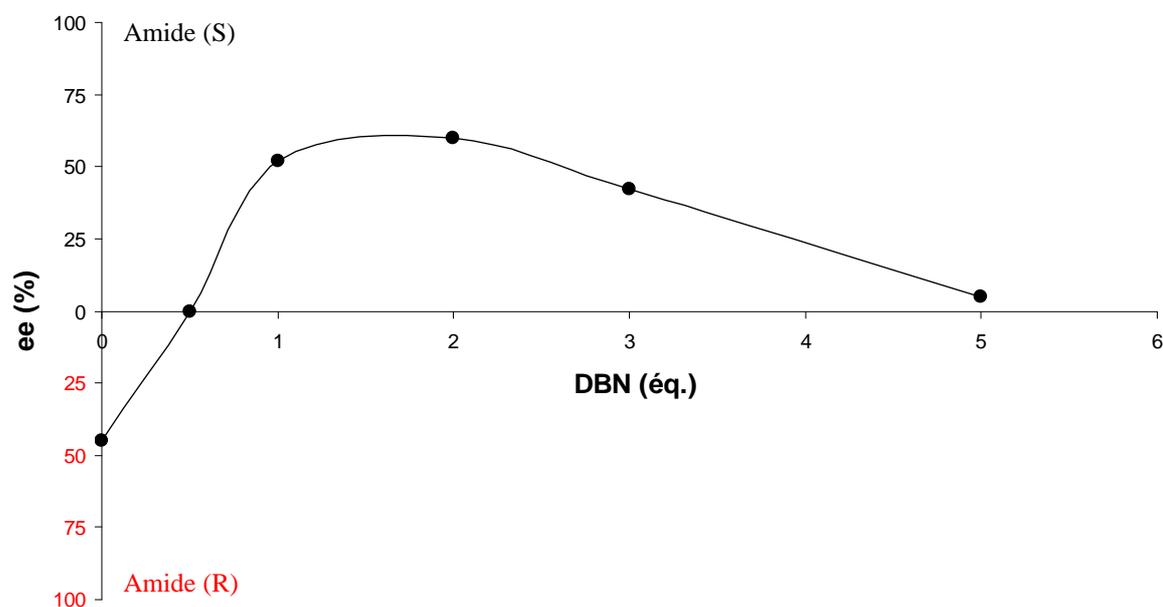
III.2.2. Optimisation des conditions réactionnelles en présence de DBN

A une solution de (\pm)-1-phényléthylamine **12** (2 éq.) dans le toluène, est ajouté le réactif **10** (1 éq.) prétraité par différentes quantités de DBN (de 0 à 5 éq.), à température ambiante. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Effet de la quantité de DBN sur la sélectivité de l'acétylation de l'amine (±)-**12** par le réactif **10**

Entrée	DBN (éq.)	t (min) ^a	ee (%) ^b 13
1	0	60	45 (R)
2	0,5	40	0
3	1	20	52 (S)
4	2	10	60 (S)
5	3	6	42 (S)
6	5	<5	5 (S)

^a Disparition du réactif **10** est contrôlée par analyse ccm ^b Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale.

**Schéma 59** : Influence du DBN sur la sélectivité de l'acétylation

La sélectivité et le temps de réaction sont profondément modifiés en fonction de la quantité de DBN utilisée.

On remarque que la meilleure énantiosélectivité est obtenue avec 2 éq. de DBN (60% ee, entrée 4). En revanche, aucune sélectivité n'est observée avec 0,5 éq. de DBN (0% ee,

entrée 2). Ce résultat provient sans doute de la coexistence des réactifs **10** et **59** en quantité équimolaire dans le milieu réactionnel. En effet, ces réactifs aux sélectivités opposées inhibent mutuellement leur sélectivité. Enfin, avec 3 éq. de DBN, la sélectivité de la transformation diminue, peut-être encore suite à la nucléophilie du DBN qui transfère l'acétyle de manière achirale (42% ee, entrée 5). Ceci se vérifie avec un plus large excès de DBN (5 éq.) où une très faible sélectivité est observée (5% ee, entrée 6).

Ainsi, dans la partie suivante, nous avons testé la sélectivité du réactif **10** en présence de DBN, sur différents substrats. Nous avons alors comparé les sélectivités obtenues avec et sans base.

III.2.3. Sélectivité du réactif **10** en présence de DBN avec différents substrats

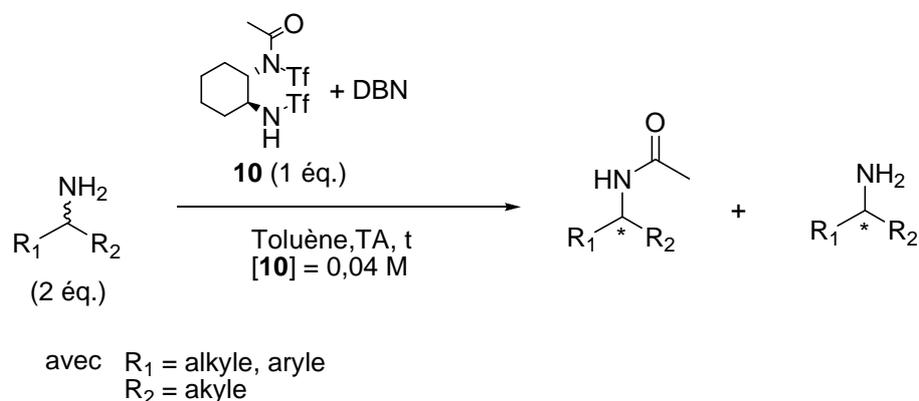
La réaction d'acétylation par le réactif **10** avec et sans DBN, est réalisée sur différents substrats tels que : amines primaires, amines secondaires et aromatiques, alcools secondaires.

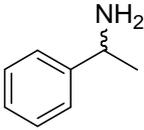
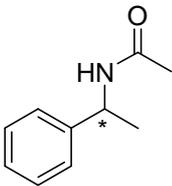
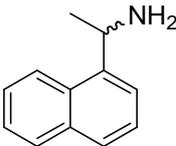
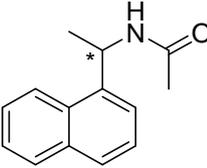
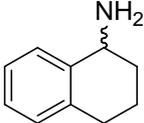
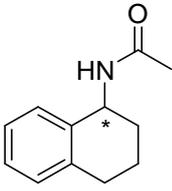
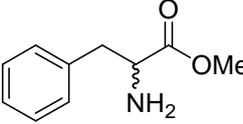
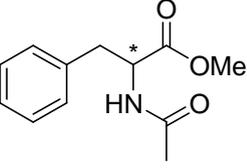
III.2.3.1 Sélectivité du réactif **10** en présence de DBN avec des amines primaires

La réaction d'acétylation par le réactif **10** (1 éq.) est effectuée pour différentes amines dans le toluène, à température ambiante, avec et sans DBN (2 éq.) (Tableau 18).

Quelques soient les amines étudiées, on observe une inversion de configuration de l'amide isolé lorsque 2 éq. de DBN sont utilisés. De plus, avec la (\pm)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtylamine, l'utilisation de la base DBN permet une augmentation considérable de l'excès énantiomérique de l'amide **61** isolé (de 3% à 50% ee, entrée 3). Ainsi, les conditions basiques optimisées sont parfaitement généralisables aux amines primaires.

Tableau 18 : Etude de la sélectivité sur différentes amines primaires



Entrée	Substrat	Produit	ee (%) ^a amide	
			Sans DBN	DBN (2 éq.)
1		 13	45 (R)	60 (S)
2		 60	+ 49 ^b	- 66
3		 61	+ 3 ^b	- 50
4		 62	+ 57	- 71

^a Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^b Les signes +/- sont attribués arbitrairement sans correspondance avec la configuration absolue (R) ou (S) de l'amide isolé.

III.2.3.2 Sélectivité du réactif **10** en présence de DBN avec une amine secondaire

Suite à ces résultats encourageants, nous avons voulu tester la sélectivité de l'acétylation sur une amine secondaire, la (±)-*N*, α -diméthylbenzylamine **64** en présence de DBN. Ce réactif est préparé à partir de la (±)-1-phényléthylamine **12** avec un rendement global de 88% sur deux étapes (Schéma 60).

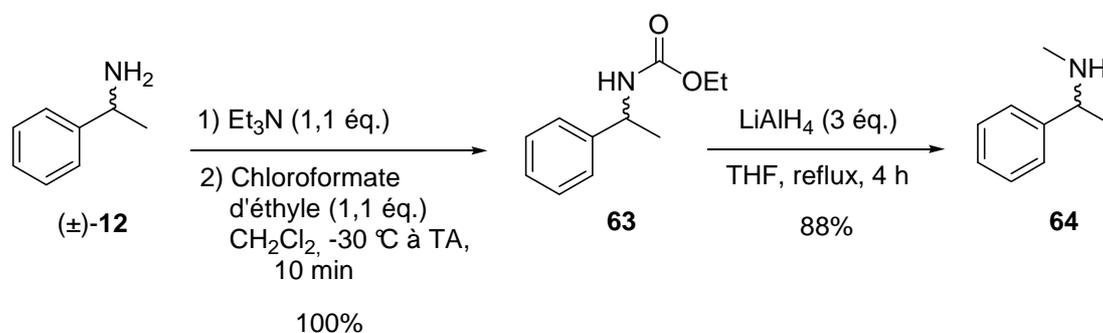


Schéma 60 : Préparation de la (±)-*N*, α -diméthylbenzylamine **64**

La réaction d'acétylation de la (\pm)-*N*, α -diméthylbenzylamine **64** est réalisée par le réactif **10** dans le toluène, à température ambiante avec et sans DBN (1 éq.) (Schéma 61).

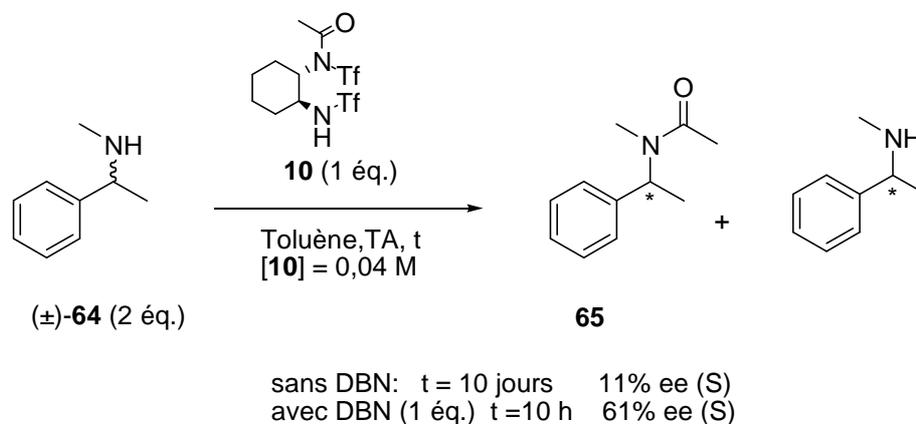


Schéma 61 : Sélectivité du réactif **10** pour une amine secondaire avec et sans DBN.

Les amines secondaires sont généralement moins réactives que les amines primaires dans les réactions de *N*-acylation. Nous avons également pu constater clairement ce phénomène. En effet, la réaction entre la (\pm)-*N*, α -diméthylbenzylamine **64** et le réactif **10** sans base, nécessite 10 jours de réaction afin de consommer entièrement le réactif **10**, alors que dans les mêmes conditions opératoires, la réaction est achevée en 1 heure avec la (\pm)-1-phényléthylamine **12**. De plus la réaction est moins sélective qu'avec l'amine primaire puisque l'amide **65** est isolé avec un excès énantiomérique de 11% (contre 45% ee avec l'amine primaire (\pm)-**12**).

En revanche, la réaction effectuée en présence de DBN (1 éq.) accélère considérablement la cinétique de l'acétylation puisqu'elle est achevée après 10 heures de réaction. De plus, la sélectivité de la réaction est considérablement améliorée (61% ee).

Il est intéressant de constater que l'acétylation de l'amine secondaire (\pm)-**64** réalisée sans DBN dans le toluène, conduit à l'amide de configuration (S). En effet, nous avons vu que dans ces mêmes conditions, l'amine primaire (\pm)-**12**, conduit à l'amide de configuration (R). Ainsi, il est possible que l'amine secondaire (\pm)-**64**, plus basique que l'amine primaire (\pm)-**12**, parvienne à former en partie l'espèce chargée **59**, responsable de l'inversion de configuration (Schéma 62).

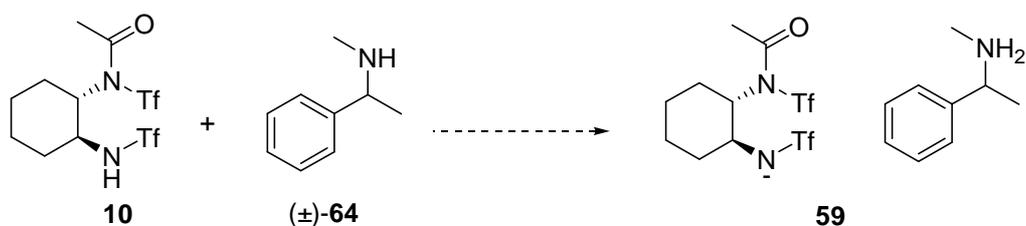


Schéma 62 : Formation possible de l'espèce **59** par réaction de l'amine **64** avec le réactif **10**

III.2.3.3 Sélectivité du réactif **10** en présence de DBN avec une amine aromatique

De nombreux amides tertiaires aromatiques, et plus particulièrement le *N*-allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)acétamide **68**, sont connus pour être des atropoisomères⁴⁵ stables à température ambiante.⁴⁶ En effet, la présence d'un substituant encombré (*tert*-butyle) en position *ortho* de l'amide, restreint la libre rotation de la liaison N-Ar.⁴⁷ Une chiralité axiale est alors observée (Schéma 63).

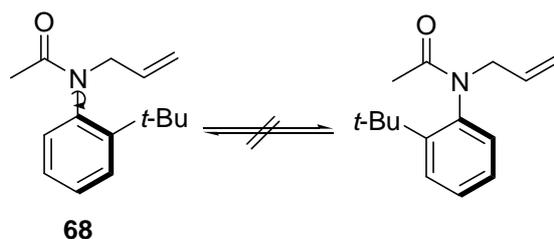


Schéma 63 : Exemple d'atropoisomère

Plusieurs méthodes permettent d'obtenir un seul des deux énantiomères. La séparation des énantiomères du mélange racémique par chromatographie chirale ou la synthèse à partir d'un précurseur chiral, sont les méthodes les plus anciennes.⁴⁸ Récemment, des procédés de *N*-arylation asymétrique ont été développés et permettent d'obtenir un énantiomère avec des sélectivités très élevées.⁴⁹

Nous avons donc envisagé l'acétylation du *N*-allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)amine **69**, obtenu en 3 étapes à partir du 2-*tert*-butylaniline **66**, avec un rendement globale de 34% (Schéma 64).

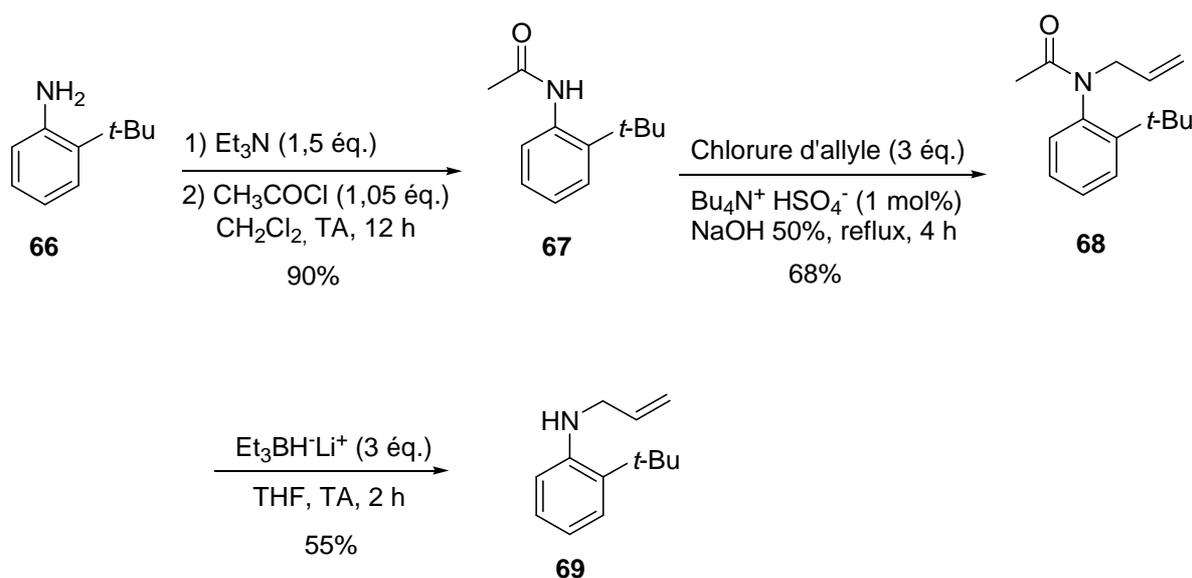


Schéma 64 : Préparation du réactif **69** à partir de **66**

Ainsi, l'acétylation du *N*-allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)amine **69** par le réactif **10** est réalisée dans le toluène, avec et sans DBN (Schéma 65).

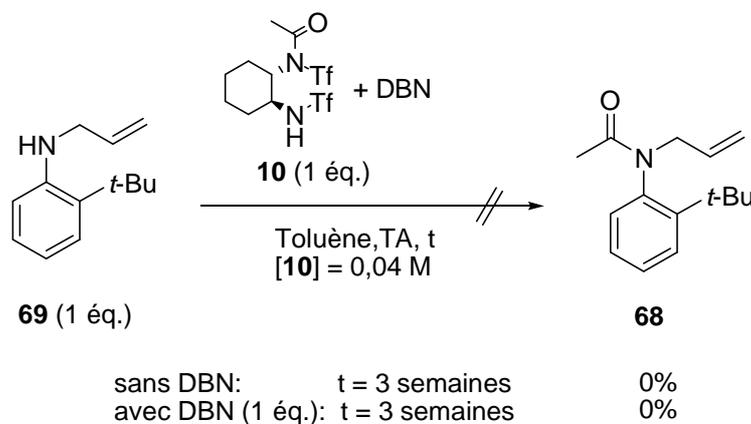


Schéma 65 : Acétylation énantiosélective du *N*-allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)amine **69** par le réactif **10**

Aucun produit d'acétylation **68** n'est obtenu après 3 semaines d'agitation, même en présence de DBN. Cette absence de réactivité provient sans doute du groupement encombré *tert*-butyle présent sur l'aromatique puisqu'une réaction teste menée avec le *N*-méthylaniline à la place de **69**, avait permis la formation de produit *N*-acétylé dans les conditions basiques.

Nous nous sommes tournés par la suite, vers la résolution cinétique d'un alcool, le (\pm)-1-phényléthanol.

III.2.3.4 Sélectivité du réactif **10** en présence de DBN avec un alcool secondaire

Comme nous l'avons précisé en introduction de ce chapitre, le réactif **10** est inerte vis-à-vis des alcools. Son utilisation n'est donc pas envisageable pour effectuer leur résolution cinétique. Toutefois, comme nous avons pu le constater, l'utilisation conjointe du DBN avec le réactif **10** augmente considérablement les vitesses de réaction.

Ainsi, nous avons envisagé la réaction d'acétylation énantiosélective du (\pm)-1-phényléthanol **70** (2 éq.) avec le réactif **10** (1 éq.) avec et sans DBN, dans le toluène, à température ambiante (Schéma 66).

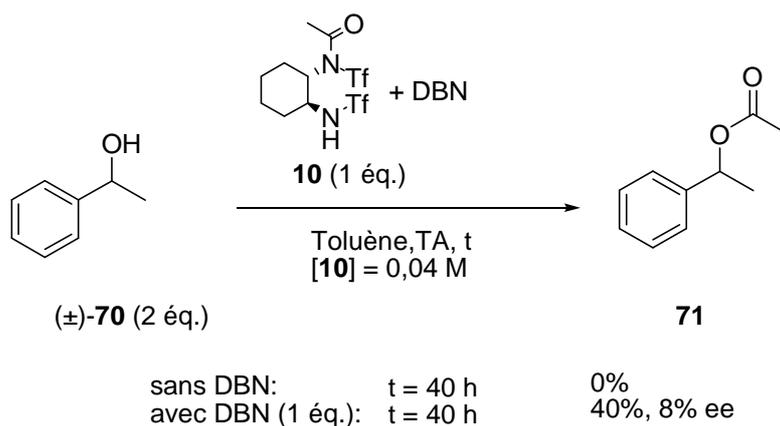


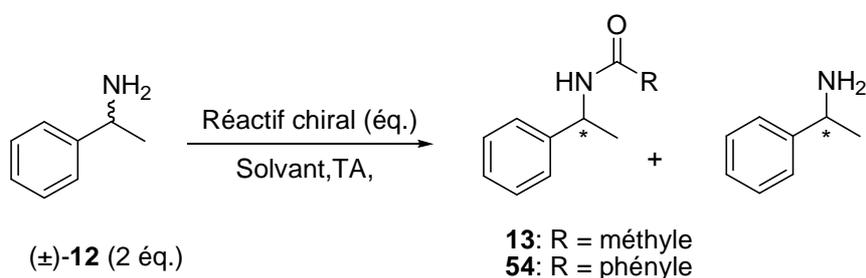
Schéma 66 : Résolution cinétique de l'alcool (±)-**70** par le réactif **10**

Lorsque la réaction est menée sans base, aucun produit d'acétylation **71** n'est formé même après 40 heures d'agitation. En revanche, en présence de 1 éq. de DBN, 40% d'ester **71** est isolé avec un excès énantiomérique de 8%.

Cet exemple montre à nouveau clairement que le cours de la réaction est affecté par l'utilisation du DBN.

III.3. Tableau récapitulatif des réactifs utilisés

Tableau 19 : Récapitulatif des résultats précédents



Entr\u00e9e	R\u00e9actif chiral	\u00e9q.	ee (%) 13 ou 54	
			Tolu\u00e8ne	DMF
1	 10	1	45 (R)	71 (S)
2	 59	1	52 (S)	71 (S)
3	 14	1	49 (R)	20 (R)
4	 55	0,5	45 (R)	40 (S)
5	 40	1	26 (R)	8 (S)

III.4. Conclusion

L'\u00e9tude du d\u00e9riv\u00e9 *bis*-trifluorom\u00e9thanesulfonamide diacyl\u00e9 **43** a mis en \u00e9vidence les difficult\u00e9s li\u00e9es \u00e0 son utilisation pour la r\u00e9solution cin\u00e9tique parall\u00e8le d'amines (interm\u00e9diaire benzoyl\u00e9 peu s\u00e9lectif). Toutefois, cet examen a permis de comprendre les mauvaises s\u00e9lectivit\u00e9s obtenues avec la pip\u00e9razine. D'autre part, cette \u00e9tude nous a conduit \u00e0 d\u00e9velopper un r\u00e9actif diac\u00e9tyl\u00e9 **55** dont les s\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es (jusqu'\u00e0 78% ee) et l'utilisation en quantit\u00e9 sub-sto\u00e9chiom\u00e9trique en font un r\u00e9actif de premier plan.

Enfin, nous avons \u00e9tabli que le r\u00e9actif **10** pouvait orchestrer la configuration absolue de l'amide form\u00e9 au cours de la r\u00e9solution cin\u00e9tique d'amines. En effet, l'utilisation conjointe

d'une base appropriée avec le réactif **10**, permet probablement de former une nouvelle espèce ionique **59** dont la sélectivité est opposée à celle de son précurseur **10**. Ces effets de bases sur la sélectivité de l'acétylation, soulignent aussi le rôle fondamental joué par le proton acide du sulfonamide libre dans la différenciation énantiomérique.

Dans la suite de nos travaux, nous avons développé un nouveau dérivé de sulfonamide, utilisé pour la carbonylation énantiosélective d'amines et d'aminoalcools.

IV. Développement d'un nouveau réactif asymétrique de carbonylation pour la synthèse énantiosélective d'urées et d'oxazolidin-2-ones

IV.1. Introduction

Les urées et les carbamates cycliques sont des unités chimiques qui font l'objet d'une attention toute particulière. En effet, les urées sont utilisées dans des domaines aussi variés que la pétrochimie (détergents), l'agrochimie (pesticides, herbicides) et la pharmacologie.

D'autre part, les carbamates cycliques tels que les oxazolidin-2-ones **72** et les oxazin-2-ones **73**, sont présents dans de nombreux composés biologiquement actifs dont les effets pharmacologiques sont très variés : antibiotique,⁵⁰ antiasthmatique,⁵¹ antiarthritique, antidiabétique.

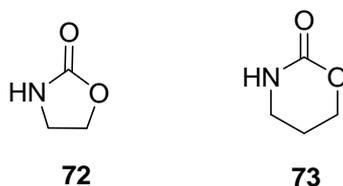


Schéma 67 : Structure des oxazolidin-2-ones **72** et oxazin-2-ones **73**

De plus, les oxazolidin-2-ones sont largement utilisées en synthèse asymétrique comme catalyseurs et auxiliaires pour la préparation d'énolates⁵² et époxydes chiraux⁵³ respectivement.

Les urées et les carbamates sont généralement préparés par des réactions de carbonylation des amines et aminoalcools correspondants par le phosgène.⁵⁴ Cependant, la toxicité et la grande réactivité du phosgène ont conduit au développement de réactifs alternatifs de carbonylation comme le carbonyldiimidazole⁵⁵ et le 1,1'-carbonyl-*bis*-benzotriazole.⁵⁶ La préparation de ces réactifs, plus faciles d'emploi, nécessitent toutefois l'utilisation de phosgène. Des méthodes alternatives mais plus drastiques utilisent le carbonate de diéthyle,⁵⁷ la *N,N'*-diphénylurée ou l'uréthane⁵⁸ comme agents de carbonylation.

Ainsi dans cette partie, on se propose d'étudier la réactivité et la sélectivité d'un nouvel agent chiral de carbonylation dont la synthèse originale ne fait pas intervenir de phosgène.

IV.2. Préparation d'un nouveau réactif de carbonylation asymétrique

Lors de la réaction d'acylation du disulfonamide **11** par l'anhydride trichloroacétique, nous constatons de façon surprenante la formation du composé bicyclique **74** sans trace du

produit **75** attendu (Schéma 68). Une mise au point des conditions expérimentales permet d'isoler le composé bicyclique **74** avec un rendement de 60%.

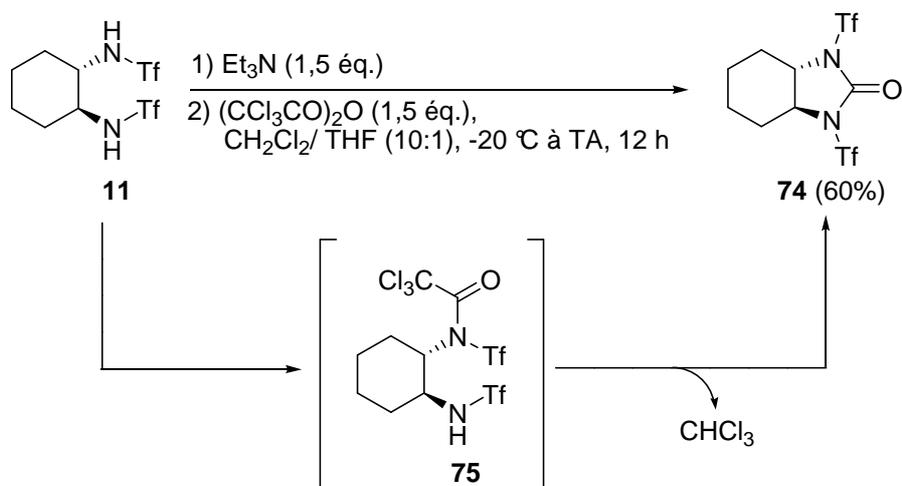


Schéma 68 : Formation du composé bicyclique **74** à partir du disulfonamide **11**

Le mécanisme de formation de ce composé fait vraisemblablement intervenir une première étape d'acylation du disulfonamide **11**. Le monochloroacétamide **75** ainsi formé, cyclise pour conduire au composé bicyclique **74** avec élimination concomitante de chloroforme.

La formation d'urées par la condensation d'amines sur des trichloroacétamides a été observée en 1968 par Durden et Heywood.⁵⁹ Plus récemment, Zucco a mis au point une stratégie de synthèse d'urées cycliques par réaction des diamines correspondantes avec l'hexachloroacétone.⁶⁰ En particulier, il décrit la préparation de la 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazolidin-2-one **76** avec un rendement de 71%, par réaction de 10 éq. de 1,2-diaminocyclohexane **77** avec 1 éq. d'hexachloroacétone (équation (1), Schéma 69).

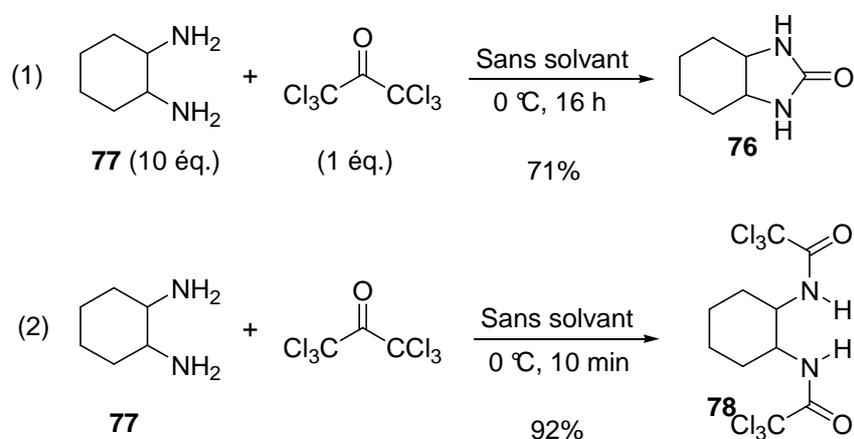


Schéma 69 : Formation de l'urée **76** et du diamide **78** à partir de l'hexachloroacétone

Toutefois, la réaction conduit exclusivement au diamide **78** lorsque des quantités équimolaires de diamine **77** et d'hexachloroacétone sont utilisées (92%, équation (2), Schéma 69). Zucco interprète ce résultat par le fait que l'imidazolidinone **76** est formée par la succession de deux étapes : une étape rapide d'acylation de la diamine **77** (équation (1), Schéma 70) suivie d'une étape plus lente de cyclisation du monotrichloroacétamide **79** en imidazolidinone **76** (équation (2a)). Cependant, cette dernière étape est en compétition avec une réaction plus rapide d'acylation de l'intermédiaire **79**, qui conduit alors au ditrichloroacétamide **78** exclusivement (équation (2b)). Un large excès de diamine **77** (10 éq.) est donc nécessaire pour favoriser la formation de l'imidazolidinone **76**.

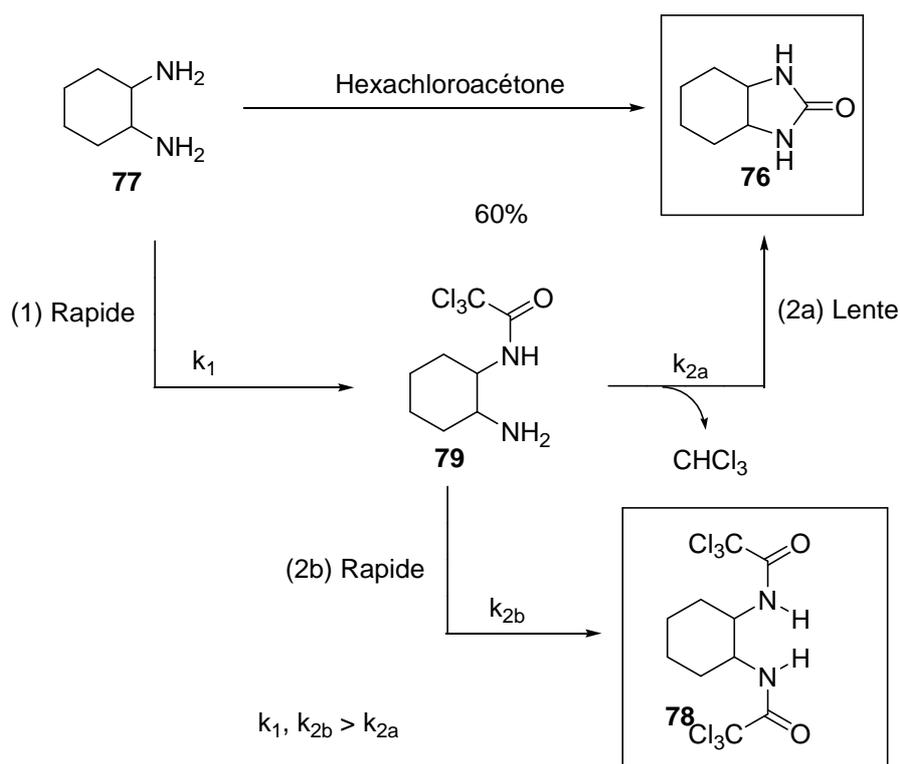


Schéma 70 : Formations compétitives de l'urée **76** et du diamide **78**

Ces observations marquent une différence importante par rapport à notre étude mécanistique précédente (cf. Schéma 68). En effet, nous avons observé qu'un mélange stœchiométrique du disulfonamide **11** et d'anhydride trichloroacétique conduisait à l'imidazolidinone **74** avec un rendement convenable de 60%, sans formation notable de composé diacylé. On peut donc en déduire que l'étape de cyclisation du monotrichloroacétamide **75** en dérivé bicyclique **74** est plus rapide que la réaction d'acétylation du composé **75** qui conduit au diamide correspondant. En effet, la présence d'un groupement électroattracteur triflate sur le trichloroacétamide du composé **75**, augmente son électrophilie et par voie de conséquence sa réactivité.

Nous avons alors évalué l'aptitude du composé **74** à transférer le groupement carbonyle sur des amines. La réaction est effectuée avec la (\pm)-1-phényléthylamine **12**, dans le toluène à température ambiante (Schéma 71).

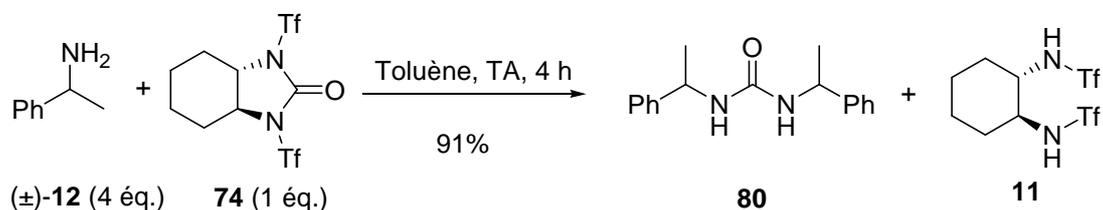


Schéma 71 : Réactivité du composé **74** avec la (\pm)-1-phényléthylamine **12**.

Après 4 heures d'agitation, l'urée **80** est isolée avec un rendement de 91%. Cette réactivité intéressante permet d'envisager la synthèse énantiosélective d'urées de symétries C_2 .

IV.3. Synthèse d'urées chirales par réaction de carbonylation énantiosélective d'amines

Avant d'évaluer la sélectivité du réactif de carbonylation avec les amines, nous avons mis au point une méthode rapide pour déterminer les excès énantiomériques des urées obtenues.

IV.3.1. Mise au point d'une méthode rapide pour la détermination des excès énantiomériques des urées obtenues

La carbonylation énantiosélective de la (\pm)-1-phényléthylamine **12** par le réactif de carbonylation **74** peut théoriquement conduire à un mélange de trois urées : deux urées énantiomères (R,R)-**80**, (S,S)-**80** et une urée méso (R,S)-**80** ou (S,R)-**80** (Schéma 72).

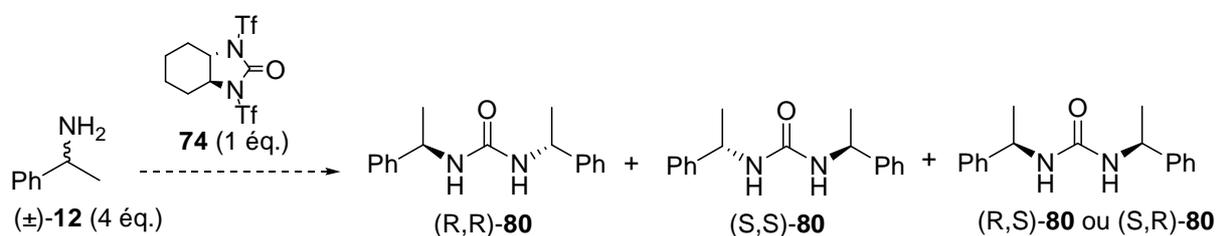


Schéma 72 : Carbonylation énantiosélective de l'amine (\pm)-**12** avec le réactif chiral **74**

Suite à la complexité du mélange réactionnel que l'on peut obtenir, une méthode pour déterminer rapidement les proportions des trois urées formées est établie. La stratégie repose sur la préparation d'un mélange équimolaire de la (S)-1-phényléthylamine **12** et de la (R)-1-(4-méthyl)phényléthylamine **81** que nous substituerons au mélange racémique de (\pm)-1-phényléthylamine **12** dans les réactions de carbonylation par le réactif **74**. Ainsi, la réaction de

carbonylation réalisée sur le mélange composé de (S)-**12** et (R)-**81** peut conduire à la formation de trois urées (S,S)-**80**, (R,R)-**82** et (R,S)-**83** (Schéma 73).

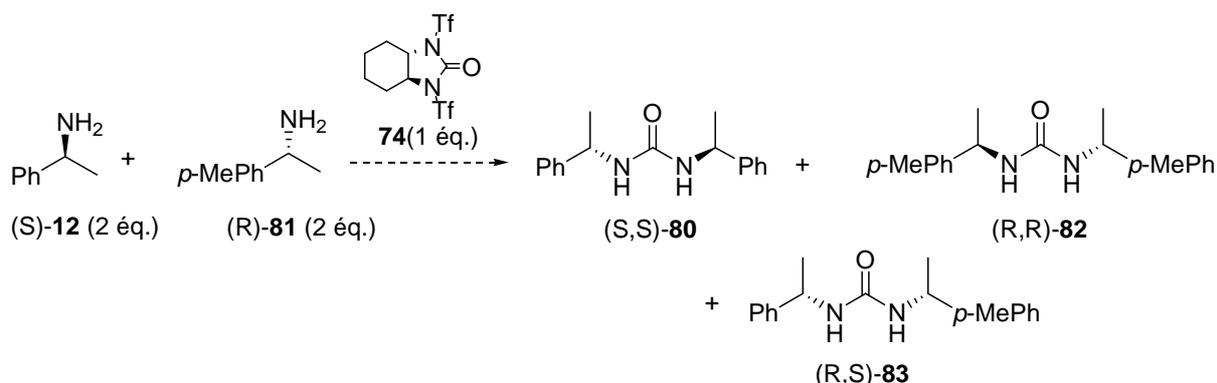


Schéma 73 : Carbonylation énantiosélective d'un mélange d'amines (S)-**12** et (R)-**81** avec le réactif chiral **74**

En négligeant l'influence du groupement méthyle présent sur l'aromatique de la (R)-1-(4-méthyl)phényléthylamine **81** sur l'énantiosélectivité de la réaction de carbonylation, la connaissance de la proportion des urées (S,S)-**80**, (R,R)-**82** et (R,S)-**83** formées devrait permettre de déterminer la sélectivité de la réaction. De plus, grâce à la présence du groupement méthyle sur l'aromatique des urées (R,R)-**82** et (R,S)-**83**, les trois urées formées sont chimiquement différentes. Par conséquent leurs proportions respectives peuvent être déterminées par analyse par chromatographie en phase gazeuse équipée d'une colonne achirale.

Ainsi, l'excès énantiomérique ee de l'urée formée sera alors calculé de la manière suivante :

$$ee = \frac{(R,R)\text{-}\mathbf{82} - (S,S)\text{-}\mathbf{80}}{(R,R)\text{-}\mathbf{82} + (S,S)\text{-}\mathbf{80}} * 100$$

avec (R,R)-**82** et (S,S)-**80** : proportions des urées (R,R)-**82** et (S,S)-**80** présents dans le milieu réactionnel

Par souci de simplification, on appellera mélange "pseudoracémique", le mélange stœchiométrique d'amines (S)-**12** et (R)-**81** (par analogie avec le mélange racémique de la (±)-1-phényléthylamine **12**). De plus, l'urée (R,S)-**83** sera appelée urée "pseudomésos" (par analogie avec l'urée méso (R,S)-**12**).

Les urées (S,S)-**80**, (R,R)-**82** et (R,S)-**83** ont été préparées pour étalonner le système d'analyse. En effet, une correspondance entre les proportions des urées obtenues par analyse par chromatographie en phase gazeuse avec les proportions réelles des urées contenues dans le milieu réactionnel, a été établie.

Les urées chirales (S,S)-**80**, (R,R)-**82** sont préparées par condensation des amines respectives sur le triphosgène (Schéma 74).

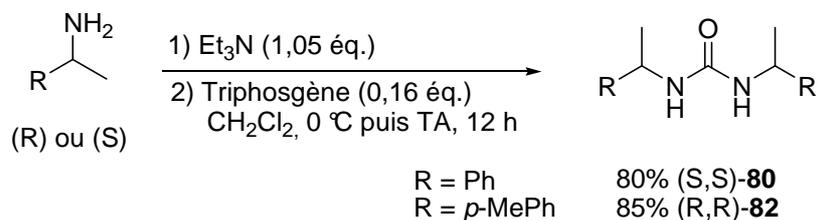


Schéma 74 : Préparations des urées chirales (S,S)-**80**, (R,R)-**82**

L'urée pseudomésó (R,S)-**83** est préparée en deux étapes avec un rendement global de 72% (Schéma 75).

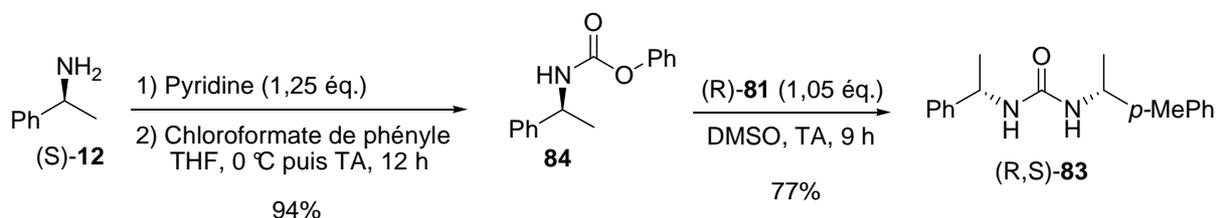
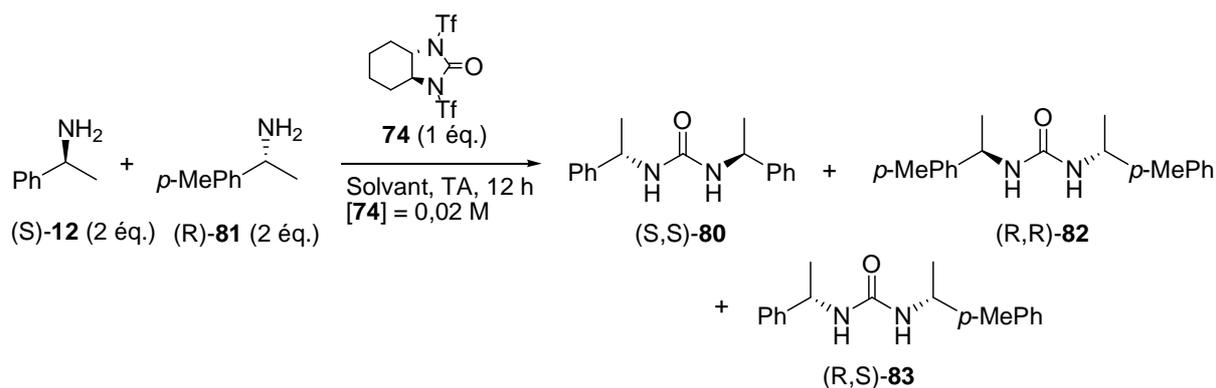


Schéma 75 : Préparation de l'urée pseudomésó (R,S)-**83**

Après la mise au point d'une méthode d'analyse efficace, nous avons testé la sélectivité du réactif de carbonylation **74** avec le mélange pseudoracémique d'amines (S)-**12** et (R)-**81**.

IV.3.2. Etude de l'effet de solvant sur la sélectivité de la réaction de carbonylation

La réaction de carbonylation du mélange pseudoracémique d'amines (S)-**12** et (R)-**81** (4 \u00e9q.) par le réactif chiral **74** (1 \u00e9q.) est effectu\u00e9e dans différents solvants, \u00e0 température ambiante. A la fin de chaque réaction, le m\u00e9lange réactionnel est filtr\u00e9 sur silice puis analys\u00e9 par chromatographie en phase gazeuse. Les proportions relatives de chacune des ur\u00e9es alors obtenues sont report\u00e9es dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Influence du solvant sur la sélectivité de la réaction de carbonylation d'amines (S)-**12** et (R)-**81**

Entrée	Solvant	Proportion relative (%) ^a			ee (%) ^b
		(S,S)- 80	(R,R)- 82	(R,S)- 83	
1	CH ₃ CN	21	28	51	14 (R,R)
2	CH ₂ Cl ₂	21	27	52	13 (R,R)
3	Toluène	22	26	52	8 (R,R)
4	Et ₂ O	21	23	56	5 (R,R)
5	DMF	23	24	53	2 (R,R)

^a Urées contenues dans le brut réactionnel, déterminée par GCMS. ^b ((R,R)-**82** - (S,S)-**80**)/((R,R)-**82** + (S,S)-**80**)*100.

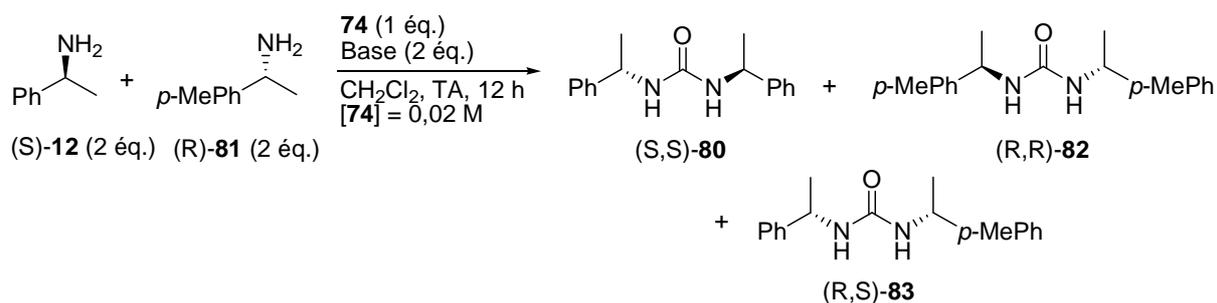
Quelque soit le solvant utilisé, les urées de configuration (R,R) sont majoritairement formées par rapport aux urées de configuration (S,S), lors de la réaction de carbonylation du mélange pseudoracémique d'amines par le réactif **74**. D'autre part les excès énantiomériques, calculés à partir des proportions des urées (S,S)-**80**, (R,R)-**82**, sont faibles quelque soit le solvant de la réaction (2-14% ee).

De plus, l'urée pseudomésé (R,S)-**83** est obtenue majoritairement (environ 50%).

Nous avons observé précédemment le rôle important joué par les bases sur l'orientation de la sélectivité de la réaction d'acétylation énantiosélective d'amines (cf. III.2). De ce fait, l'influence de ces additifs sur la réaction de carbonylation énantiosélective d'amines a été testée.

IV.3.3. Etude de l'effet de base sur la sélectivité de la réaction de carbonylation

Ainsi, la réaction de carbonylation du mélange pseudoracémique d'amines (S)-**12** et (R)-**81** par le réactif **74** est réalisée dans le dichlorométhane en présence de différentes bases (2 éq.), à température ambiante (Tableau 21).

Tableau 21 : Influence des bases sur la sélectivité de la réaction de carbonylation d'amines (S)-**12** et (R)-**81**

Entr\u00e9e	Base	Proportion relative (%) ^a			ee (%) ^b
		(S,S)- 80	(R,R)- 82	(R,S)- 83	
1	-	21	27	52	13 (R,R)
2	Et ₃ N	20	27	53	15 (R,R)
3	DMAP	21	24	55	7 (R,R)
5	BEMP	22	23	55	2 (R,R)
6	DBN	19	19	62	0

^a Proportion des ur\u00e9es contenues dans le brut r\u00e9actionnel, d\u00e9termin\u00e9e par GCMS. ^b ((R,R)-**82** - (S,S)-**80**)/((R,R)-**82** + (S,S)-**80**)*100.

Quelque soit la base utilis\u00e9e, les ur\u00e9es de configuration (R,R) sont encore majoritairement form\u00e9es par rapport aux ur\u00e9es (S,S), lors de la r\u00e9action de carbonylation du m\u00e9lange pseudorac\u00e9mique d'amines par le r\u00e9actif **74**. De plus, les ur\u00e9es sont obtenues avec de faibles s\u00e9lectivit\u00e9s (0-15% ee).

L'ur\u00e9e pseudom\u00e9so (R,S)-**83** est toujours majoritairement form\u00e9e.

Compte tenu des faibles variations des s\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es, les bases n'ont pas une influence significative sur l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action de carbonylation.

IV.3.4. Analyse du m\u00e9canisme r\u00e9actionnel possible de carbonylation d'amines

Les faibles s\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es nous conduisent \u00e0 analyser le m\u00e9canisme possible de la r\u00e9action de carbonylation d'amines par le r\u00e9actif **74** (Sch\u00e9ma 76). Ce m\u00e9canisme repose vraisemblablement sur deux \u00e9tapes. Une premi\u00e8re \u00e9tape dans laquelle l'amine r\u00e9agit avec le r\u00e9actif **74** formant l'interm\u00e9diaire hypoth\u00e9tique **85** (\u00e9quation (1)). Puis une seconde \u00e9tape dans laquelle l'addition d'un autre \u00e9quivalent d'amine sur l'interm\u00e9diaire **85** fournit l'ur\u00e9e correspondante en lib\u00e9rant le disulfonamide **11** (\u00e9quation (2)).

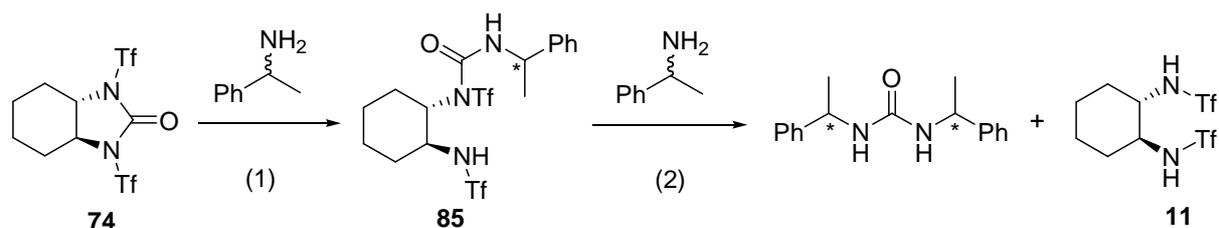
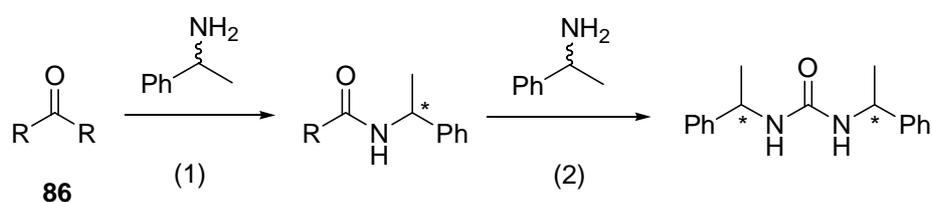


Schéma 76 : Mécanisme réactionnel possible de la carbonylation d'amines par le réactif **74**

Par conséquent, pour bénéficier d'une bonne énantiosélectivité globale de la réaction de carbonylation, il faut disposer de bonnes diastéréosélectivités lors de la première réaction d'addition de l'amine sur le réactif **74** (équation (1)) et lors de la seconde réaction d'addition de l'amine sur l'intermédiaire **85** (équation (2)).

Nous avons alors simulé le résultat que l'on obtiendrait avec un réactif de carbonylation **86** qui ne serait sélectif ni lors de la première ni lors de la seconde étape de la transformation (Tableau 22).

Tableau 22 : Configurations théoriques des urées obtenues avec un réactif de carbonylation **86** non sélectif



Etape (1) ^a	Etape (2) ^b	Urée formée ^c	Bilan ^d	ee (%) ^e
R	R	(R,R)	25% (R,R)	0
	S	(R,S)	25% (S,S)	
S	R	(S,R)	50% (R,S) ou	
	S	(S,S)	(S,R)	

^a Configuration de l'amine qui réagit dans l'étape (1). ^b Configuration de l'amine qui réagit dans l'étape (2). ^c Configuration de l'urée formée à l'issue de la seconde étape. ^d Proportion des urées formées dans le mélange réactionnel en fin de réaction. ^e $((R,R) - (S,S))/((R,R) + (S,S)) \times 100$

Le mélange statistique obtenu avec un réactif de carbonylation **86** non sélectif serait composé de 25% d'urée (R,R), 25% d'urée (S,S) et 50% d'urée méso (R,S) ou (S,R).

Nous remarquons que ces proportions sont très proches de celles observées avec le réactif de carbonylation **74**, dans les différentes conditions de solvants et de bases testées précédemment. Par conséquent, la sélectivité du réactif **74** est probablement faible lors de la première et seconde étape de la carbonylation de l'amine.

A l'issue de cette observation, la réaction de carbonylation énantiosélective par le réactif **74** est envisagée avec une autre famille de substrats : les aminoalcools.

IV.4. Synthèse d'oxazolidin-2-ones chirales par carbonylation énantiosélective d' aminoalcools

Ainsi, pour nous affranchir du problème de double sélectivité, les aminoalcools sont utilisés comme substrat dans la réaction de carbonylation. En effet, la première addition de l' aminoalcool sur le réactif de carbonylation **74** devrait contrôler la sélectivité globale de la transformation (Schéma 77).

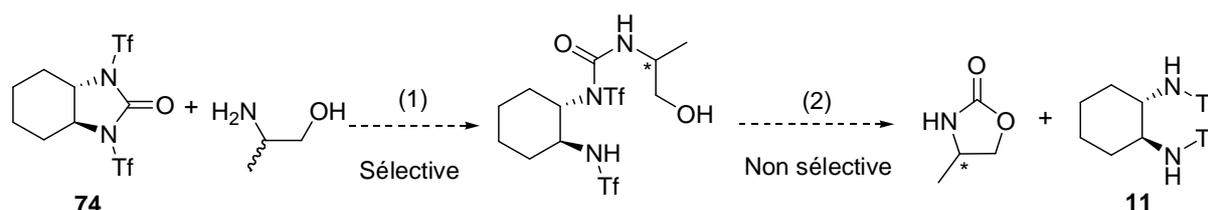


Schéma 77 : Réaction de carbonylation des aminoalcools par l'agent chiral **74**

La carbonylation énantiosélective de plusieurs aminoalcools est effectuée par le réactif chiral **74**. Toutefois, les faibles solubilités des aminoalcools dans la plupart des solvants organiques, limitent notre étude à quelques solvants seulement.

Les résultats de la réaction de carbonylation des aminoalcools **87**, **89**, **91** et **93** avec le réactif **74**, sont regroupés dans le Tableau 23.

De façon générale, les oxazolidin-2-ones sont obtenues avec des rendements élevés (78% à 98%). La formation secondaire d'urées symétriques n'est pas observée. En revanche, la réaction menée avec le 3-amino-1,2-propandiol **87** effectuée dans le méthanol conduit au carbamate **88** avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 6%. Ce résultat montre que le solvant protique méthanol est à éviter dans le cadre de notre étude.

Avec la plupart des aminoalcools testés, les excès énantiomériques observés sont très faibles voire nuls. La meilleure sélectivité est obtenue avec le phénylalaninol **93** dans le *N,N*-diméthylformamide (25%, entrée 4).

Enfin, le composé **91** étant méso, la réaction est conduite avec un équivalent de substrat. Notons que si l'amine du composé **91** effectue la première addition sur le carbonyle du réactif **74**, la sélectivité de la réaction sera alors contrôlée par la seconde addition de l'alcool sur le carbonyle intermédiaire.

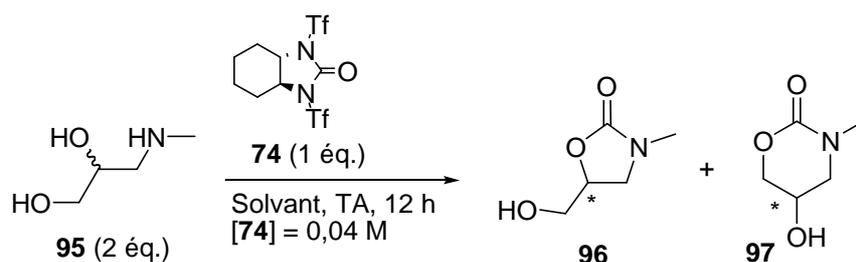
Tableau 23 : Résolution cinétique d' aminoalcools par le réactif **74**

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}_2$ (2 éq.) + **74** (1 éq.) $\xrightarrow[\text{[74]} = 0,04 \text{ M}]{\text{Solvent, TA, 12 h}}$ Oxazolidinone product

Entrée	Substrat	Produit	Solvant	Rdt (%) ^a	ee (%) ^b
1	 87	 88	MeOH	65	6
2	 89	 90	CH ₂ Cl ₂	92	0
			CH ₃ CN	93	0
			DMF	98	0
3	 91	 92	DMSO ^c	83	9
			DMF ^c	78	5
4	 93	 94	CH ₂ Cl ₂	90	0
			THF	86	0
			DMF	89	25

^a Rendement isolé exprimé par rapport au réactif **74**. ^b Déterminé par spectroscopie de RMN (¹H ou ¹⁹F) du produit de couplage entre l'oxazolidinone et l'acide de Mosher. ^c 1 éq. du composé méso **91** est utilisé pour la réaction.

Afin de compléter l'étude menée avec la famille des aminoalcools, la réaction de carbonylation est réalisée avec une amine secondaire, le (±)-*N*-méthyl-1-aminopropan-2,3-diol **95** (Tableau 24).

Tableau 24 : Résolution cinétique du *N*-méthyl-1-aminopropan-2,3-diol **95** par le réactif **74**

Entrée	Solvant	Rdt ^a		ee (%) ^b de 96
		RMN (isolé) % 96	97	
1	CH ₂ Cl ₂	75 (67)	10	0
2	CH ₃ CN	35 (32)	53	31
3	DMF	21 (26)	61 (50)	21

^a Exprimé par rapport au réactif **74**. ^b Déterminé par spectroscopie de RMN ¹H du produit de couplage entre l'oxazolidinone **96** et l'acide de Mosher.

La réaction de l'aminoalcool **95** peut conduire à la formation d'un mélange de régioisomères **96** et **97**.

En effet, suivant le solvant de la réaction, l'oxazolidin-2-one **96** et l'oxazin-2-one **97** sont obtenues dans des proportions différentes. Le dichlorométhane favorise la formation de l'oxazolidin-2-one **96** alors que des solvants plus polaires, comme l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, conduisent préférentiellement à l'oxazin-2-one **97**.

La meilleure sélectivité est obtenue dans l'acétonitrile avec un excès énantiomérique de 31% (entrée 2).

L'étude du réactif de carbonylation **74** n'est pas poursuivie outre mesure. Nous avons orienté nos recherches vers la synthèse d'un analogue soufré **98** du réactif de carbonylation **74**. Ce réactif devrait conduire à la formation de thiocarbamates à partir des aminoalcools correspondants, et ce avec des sélectivités différentes du réactif de carbonylation **74** (Schéma 78).

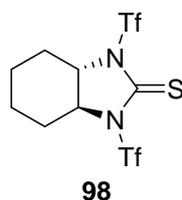
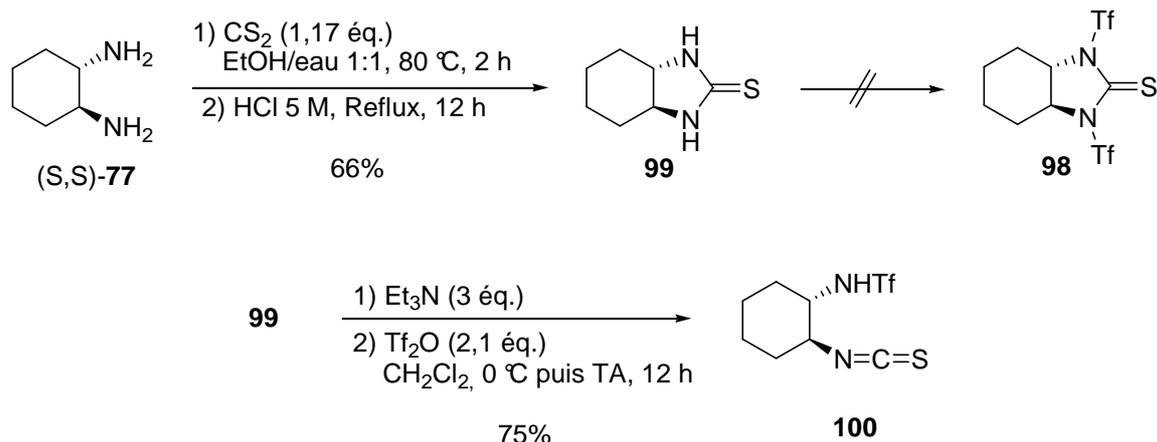


Schéma 78 : Réactif de thiocarbonylation **98** envisagé

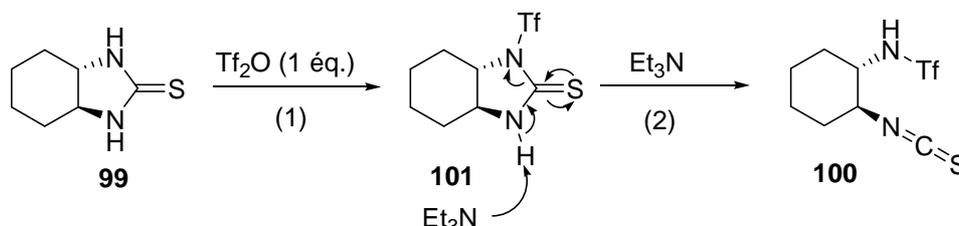
IV.5. Synthèse de l'analogue soufré **98** du composé de carbonylation **74**: Préparation d'un nouveau réactif isothiocyanate

La préparation du réactif de thiocarbonylation **98** peut être envisagée en deux étapes à partir de la (*S,S*)-1,2-diaminocyclohexane **77** (Schéma 79).⁶¹

Dans la première étape, la réaction de la diamine (*S,S*)-**77** avec le disulfure de carbone fournit l'imidazolidin-2-thione **99** avec un rendement de 66%. Le traitement du composé **99** successivement par la triéthylamine (3 éq.) et l'anhydride triflique (2,1 éq.), conduit à la formation inattendue de l'isothiocyanate **100**.

Schéma 79 : Synthèse inattendue de l'isocyanate **100**

Un mécanisme possible de la réaction de formation de l'isothiocyanate **100** à partir de la thiourée **99** est représenté dans le Schéma 80.

Schéma 80 : Mécanisme envisagé de formation de l'isothiocyanate **100**

La formation d'un intermédiaire monosulfonamide **101** par réaction de la thiourée **99** avec un équivalent d'anhydride triflique est envisagée. Le sulfonamide **101** alors formé, très électroattracteur, est éliminé par la déprotonation de l'azote de l'urée non substituée par la triéthylamine, conduisant ainsi à l'isothiocyanate **100**.

La préparation du dérivé **98** n'est pas poursuivie. En revanche, l'isothiocyanate **100**, nouvellement préparé, fait l'objet d'études supplémentaires.

Nous envisageons donc l'utilisation de ce nouveau composé dans le cadre de :

- La détermination des excès énantiomériques d'amines, alcools et thiols chiraux.
- L'accès rapide à des équivalents de 2-aminoacides.

a) La détermination des excès énantiomériques d'amines, alcools et thiols chiraux.

La réaction de l'isocyanate **100** avec des amines, alcools ou thiols chiraux, devrait conduire à un mélange de deux diastéréoisomères **102-a** et **102-b** (Schéma 81). Nous

pourrions alors profiter de la présence du groupement triflate pour déterminer la proportion des diastéréoisomères formés par spectroscopie de RMN du ^{19}F .

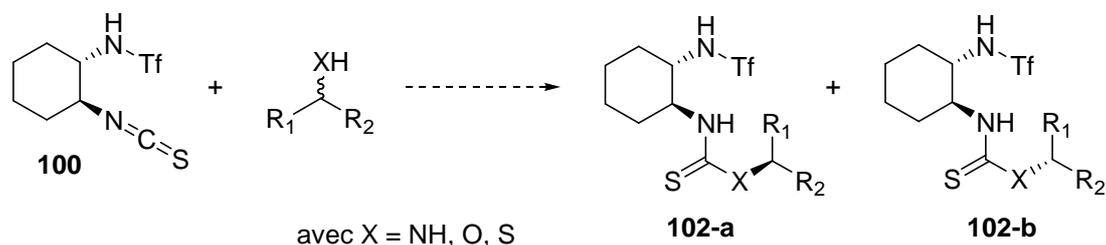


Schéma 81 : Formation des diastéréoisomères **102-a** et **102-b**

La connaissance de la proportion des diastéréoisomères formés donnerait, par voie de conséquence, l'excès énantiomérique des substrats engagés.

L'isothiocyanate **100** serait une alternative intéressante à l'utilisation d'autres réactifs comme l'acide de Mosher **103** ou le (S)-2-[fluoro(phényl)méthyl]oxirane **104** (Schéma 82). En effet, l'acide de Mosher **103** nécessite de préparer au préalable le chlorure d'acyle ou l'utilisation d'agents de couplage tels que DCC, souvent difficiles à éliminer en fin de réaction.⁶² Par ailleurs, le (S)-2-[fluoro(phényl)méthyl]oxirane **104**, préparé en 4 étapes et récemment développé par Pericàs *et al.* nécessite des conditions opératoires drastiques pour réagir avec des amines (perchlorate de lithium, micro-ondes, 75 °C).⁶³

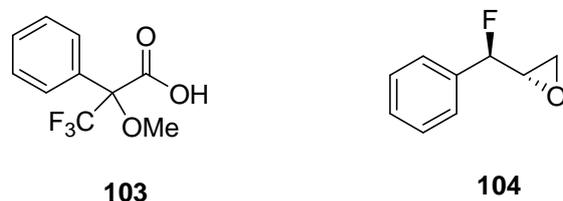


Schéma 82 : Réactifs utilisés pour la détermination des excès énantiomériques d'amines

Nous avons alors testé la réactivité de l'isothiocyanate **100** (1 éq.) avec une amine primaire, la (±)-1-phényléthylamine **12** (1 éq.), dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 2 heures 30 minutes, les réactifs **100** et (±)-**12** sont entièrement consommés. Le mélange de thiourées **105-a** et **105-b** est obtenu avec un rendement de 84% après purification sur gel de silice (Schéma 83).

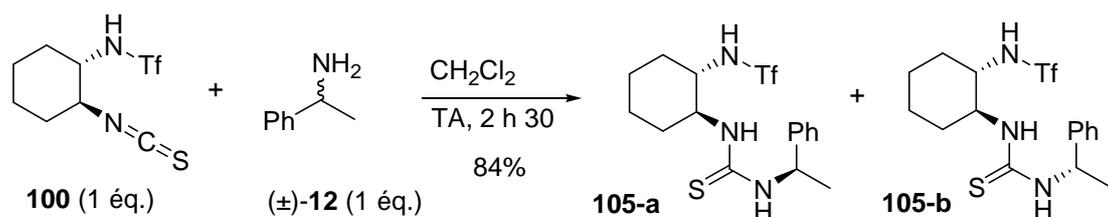


Schéma 83 : Réaction de l'isothiocyanate **100** avec une amine (±)-**12**

L'analyse par spectroscopie de RMN du ^{19}F du mélange de diastéréoisomères **105-a** et **105-b** formé, permet de déterminer précisément leur proportion respective (Schéma 84).

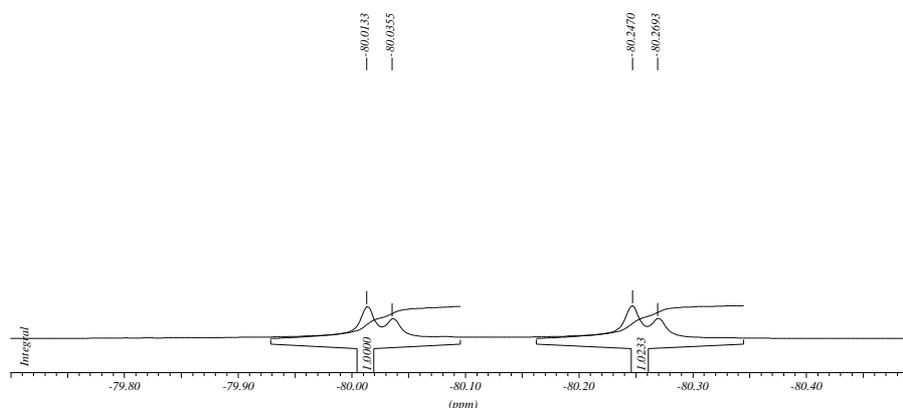


Schéma 84 : Spectre de RMN du ^{19}F du mélange de diastéréoisomères

Ce résultat préliminaire permet donc d'envisager l'isothiocyanate **100** comme nouveau réactif chiral pour la détermination des excès énantiomériques des amines. En effet, il réagit quantitativement avec l'amine testée. Les proportions des diastéréoisomères formés peuvent être facilement analysées par spectroscopie de RMN du ^{19}F . De plus, le réactif est un solide qui peut être conservé plusieurs mois à l'air sans dégradation significative.

Par ailleurs, pour compléter cette étude il faudrait vérifier que ce réactif **100** ne permet pas la résolution cinétique d'amines lorsqu'il est en présence d'un excès d'amines.

b) Accès rapide à des équivalents de 2-aminoacides.

L'isothiocyanate **100** pourrait être utilisé comme précurseur de guanidines de type **106** que l'on peut considérer comme des analogues de 2-aminoacide (Schéma 85). Ainsi, l'activité des guanidines formées pourrait être testée dans des réactions utilisant des 2-aminoacides naturels : réaction de Mannich et d'aldolisation, réaction d'addition de Michaël.

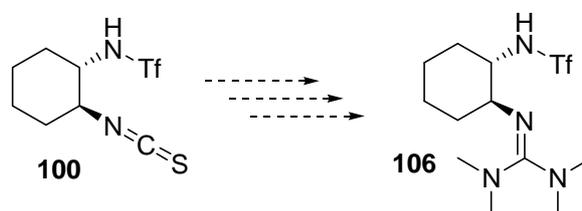
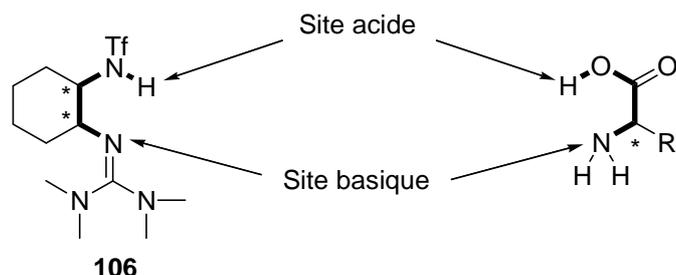


Schéma 85 : Préparation de la guanidine **106** à partir de l'isothiocyanate **100**

En effet, le composé **106** posséderait, à l'image des 2-aminoacides, une fonction acide (sulfonamide) et une fonction basique (guanidine).

Schéma 86 : Analogie du réactif **106** avec un 2-aminoacide

IV.6. Conclusion

Dans cette partie, nous avons élaboré un nouveau réactif asymétrique de carbonylation par une voie de synthèse originale, qui ne requière pas l'emploi de phosgène.

Ce réactif permet la formation d'urées symétriques et d'oxazolidin-2-ones avec de très bons rendements. Toutefois, les sélectivités obtenues sont encore modestes (maximum de 31% ee).

Une amélioration des sélectivités lors de la réaction de carbonylation, pourrait être envisagée par l'utilisation d'additifs nucléophiles (amines tertiaires, amidines, guanidines), capables d'ouvrir l'imidazolidinone **74**. Le réactif acyclique **107** formé *in situ*, pourrait avoir une sélectivité profondément améliorée par rapport à la sélectivité du réactif **74** (Schéma 87).

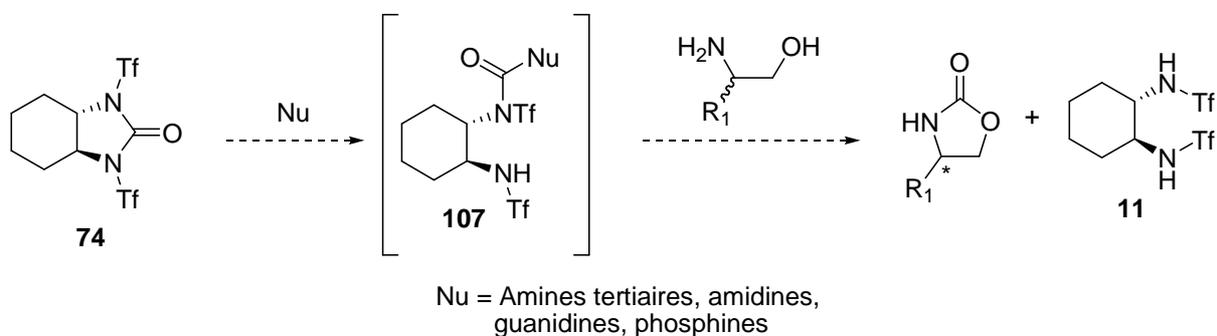
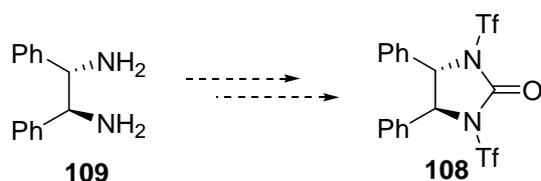


Schéma 87 : Utilisation d'additifs nucléophiles

Enfin, nous pourrions tester la sélectivité du réactif **108**. Ce composé pourrait être préparé de la même façon que le réactif **74**, c'est-à-dire en deux étapes à partir du (1S,2S)-diaminodiphényléthane **109** (Schéma 88).

Schéma 88 : Préparation du réactif de carbonylation **108**

V. Conclusion

L'étude des effets de base sur la sélectivité de la réaction d'acétylation énantiosélective d'amines par le réactif chiral **10**, a conduit à formuler de nouvelles hypothèses sur le rôle joué par le proton porté par le sulfonamide libre de ce réactif.

D'autre part l'étude de dérivés de sulfonamide, initialement préparés pour l'acylation énantiosélective d'amines, a conduit à la synthèse inattendue de nouveaux produits. Ces composés ont été utilisés pour la carbonylation énantiosélective d'amines et aminoalcools ainsi que pour la détermination des excès énantiomériques d'un mélange racémique d'amines.

Les sélectivités observées avec le réactif chiral **10** lors de l'acétylation énantiosélective d'amines, sont très élevées (jusqu'à 84% ee dans le DMPU). Toutefois, les conditions mises en œuvre nécessitent une quantité stœchiométrique de l'agent chiral de résolution **10**. Ainsi, le développement d'un système basé sur l'utilisation d'un catalyseur chiral pour la résolution cinétique d'amines est abordé dans le chapitre suivant.

- Références bibliographiques -

Chapitre I

- ¹ L. C. R. Pasteur, *Heb. Seance Acad. Sci. Paris*, **1848**, 26, 535.
- ² Marckwald, M.; McKenzie, A.; *Chem. Ber.*, **1899**, 32B, 2130.
- ³ Inada, Y.; Nishimura, H.; Takahashi, K.; Yoshimoto, T.; Saha, A. R.; Saito, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, 122, 845.
- ⁴ Gotor, V.; Brieva, R.; Rebolledo, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 957.
- ⁵ a) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinsky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788. b) Balkenhohl, F.; Hauer, B.; Ladner, W.; Presler, U. (BASF AG), DE 4332738, **1993**. c) Ditrich, K.; Balkenhohl, F.; Ladner, W. (BASF AG), DE 19534208, **1995**.
- ⁶ a) Iglesias, L. E.; Sánchez, V. M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2675. b) Sánchez, V. M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1464. c) García-Urdiales, E.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 721. d) Alfonso, I.; Astorga, C.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 2515. e) Gotor, V. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1.
- ⁷ a) Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 501. b) Schmid, A.; Dordick, J. S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature*, **2001**, 409, 258.
- ⁸ a) Iglesias, L. E.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1047. b) Aoyagi, N.; Izumi, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5529. c) Skupinska, K. A.; McEachern, E. J.; Baird, I. R.; Skerlj, R. T.; Bridger, G. J.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3546.
- ⁹ a) Takayama, S.; Lee, S. T.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.* **1999**, 127. b) Liljeblad, A.; Lindborg, J.; Kanerva, A.; Katajisto, J.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 42, 2471.
- ¹⁰ Kondo, K.; Kurosaki, T.; Murakami, Y. *Synlett* **1998**, 725.
- ¹¹ Al-Sehemi, A. G.; Atkinson, R. S.; Fawcett, J.; Russell, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2239.
- ¹² Ie, Y.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 119.
- ¹³ Arseniyadis, S.; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3314.
- ¹⁴ Arseniyadis, S.; Subhash, P. V.; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Commun.* **2005**, 3310.
- ¹⁵ Bender, J. A.; Meanwell, N. A.; Wang, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3111.
- ¹⁶ Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6913.

- ¹⁷ Elzein, E.; Shenk, K.; Ibrahim, P.; Marquart, T.; Kerwar, S.; Meyer, S.; Ahmed, H.; Zeng, D.; Chu, N.; Soohoo, D.; Wong S.; Leung, K.; Zablocki, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 973.
- ¹⁸ *Pharmacologie*, 5^{ème} éd, Cohen, Y.; Jacquot, C. Masson. Septembre 2001.
- ¹⁹ Aicher, T. D.; Anderson, R. C.; Gao, J.; Shetty, S. S.; Coppola, G. M.; Stanton, J. L.; Knorr, D. C.; Sperbeck, D. M.; Brand, L. J.; Vinluan, C. C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 236.
- ²⁰ a) Janetka, W. J.; Furness, M. S.; Zhang, X.; Coop, A.; Folk, J. E.; Mattson, M. V.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3976. b) Chang, K. J.; Rigdon, G. C.; Howard, J. L.; McNutt, R. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *267*, 852.
- ²¹ Anstiss, M.; Nelson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4135.
- ²² Pour la monofonctionnalisation de pipérazines, voir: a) Pollard, C. B.; MacDowell, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2199. b) Brewster, K.; Coult, D. B.; Pinder, R. M.; *Chem. Therap.* **1972**, *87*. c) Husain, M. I.; Misra, S. N.; Shukla, M. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1979**, 171. d) Lyon, R. A.; Titeler, M.; MacKennedy, J. D.; Magee, P. S.; Glennon, R. A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 630. e) Campbell, S. F.; Davey, M. J.; Hardstone, J. D.; Lewis, B. N.; Palmer, M. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 49. f) Chou, W.-C.; Tan, C.-W.; Chen, S.-F.; Ku, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10015. g) Chou, W.-C.; Chou, M.-C.; Lu, Y.-Y.; Chen, S.-F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3419. h) Hepperle, M.; Eckert, J.; Gala, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5655. i) Eckert, J.; Chan, T.-M.; Osterman, R. M.; Lambert, J. B.; Gala, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5661. j) Chung, I. H.; Cha, K. S.; Seo, J. H.; Kim, J. H.; Chung, B. Y.; Kim, C. S. *Heterocycles*, **2000**, *53*, 529. k) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4740. l) Hepperle, M.; Eckert, J.; Gala, D.; Shen, L.; Evans, C. A.; Goodman, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3359. m) Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4261. n) Zhang, Z.; Yin, Z.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F.; Wang, T. *Org. Lett.* **2003**, *19*, 3399.
- ²³ Jacobson, A. R.; Makris, A. N.; Sayre, L. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2592.
- ²⁴ Baltzly, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1164.
- ²⁵ a) Ikeda, Y.; Nitta, Y.; Yamada, K. *Yakugaku Zasshi* **1969**, *89*, 669. b) Calderon, S. N.; Rice, K. C.; Rothman, R. B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J. L.; Kayakiri, H.; Xu, H.; Becketts, K.; Smith L. E.; Bilsky, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 695.
- ²⁶ Zaugg, H. E.; Michaëls, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 2770.
- ²⁷ Oswald, A. A.; Sartori, G.; Savage, D. W.; Thaler, W. A. *PTC WO 4,581,209*, **1986**.
- ²⁸ Kinoyama, I.; Taniguchi, N.; Toyoshima, A.; Nozawa, E.; Kamikubo, T.; Imamura, M.; Matsuhisa, A.; Samizu, K.; Kawanimani, E.; Niimi, T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 716-726.
- ²⁹ Zhao, S-H.; Miller, A, K.; Berger, J.; Flippin, L. A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4463.

- ³⁰ Bishop, M. J.; Garrido, D. M.; Boswell, G. E.; Collins, M. A.; Harris, P. A.; McNutt, R. W.; O'Neill, S. J.; Wei, K.; Chang, K.-J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 623.
- ³¹ a) Beck, K. M.; Hamlin, K. E.; Weston, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 605. b) Stewart, H. W.; Quinones, N. Q.; Lee, E. G.; Denton, J. J. *J. Org. Chem.* **1953**, 1478.
- ³² Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7661.
- ³³ Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177.
- ³⁴ a) Montaudo, G.; Finocchiaro, P.; Maravigna, P.; Overberger, C. G. *Macromolecules*, **1972**, *5*, 197. b) Montaudo, G.; Finocchiaro, P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3434.
- ³⁵ Lai, L.-L.; Wang, E.; Luh, B.-J. *Synthesis* **2000**, *3*, 361.
- ³⁶ Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584.
- ³⁷ Vogl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570.
- ³⁸ Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975.
- ³⁹ a) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692. b) Graton, J.; Besseau, F.; Berthelot, M.; Raczyńska, E. D.; Laurence, C. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1375.
- ⁴⁰ (a) Streitwieser, A.; Kim, Y.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11783. (b) Kaljurand, I.; Rodima, T.; Leito, I.; Koppel, I. A.; Schwesinger, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6202. (c) Kovačević, B.; Maksić, Z. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1523.
- ⁴¹ (a) Spivey, A. C.; Arseniyadis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5436. (b) Scriven, F. V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129.
- ⁴² Anstiss, M.; Nelson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4135.
- ⁴³ Aggarwal V. K.; Mereu, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7211.
- ⁴⁴ Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 2^e ed.; Eds.: C. Reichardt; Wiley-VCH, Weinheim, 1990, pp 61.
- ⁴⁵ Clayden, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4335.
- ⁴⁶ Ates, A.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5130
- ⁴⁷ a) Kitagawa, O.; Izawa, H.; Sato, K.; Dobashi, A.; Tagushi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2634. b) Kitagawa, O.; Kohriyama, M.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8682. a) Terauchi, J.; Curran, D. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 587.
- ⁴⁸ a) Tiritan, M. E.; Matlin, S. A.; Curran, D. P.; Balog, A. *Chirality* **1997**, *9*, 109. b) Hughes, A. D.; Price, D. A.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1295. c) Fujita, M.;

Kitagawa, O.; Izawa, H.; Dobashi, A.; Fukuya, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1949.

⁴⁹ Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Tagushi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676.

⁵⁰ Gregory, W. A.; Brittelli, D. R.; Wang, C. L. J.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Eustine, D. C.; Eberly, V. S.; Batholomev, D. T.; Slee, A. M.; Forbes, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1673.

⁵¹ Cassady, J. M.; Chan, K. K.; Floss, H. G.; Leistner, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1.

⁵² a) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866 b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

⁵³ Shu, L.; Wang, P.; Gan, Y.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293.

⁵⁴ Leung, M.; Lai, J.-L.; Lau, K.-H.; Yu, H.; Hsiao, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4175.

⁵⁵ a) Batey, R. A.; Santhakumar, V.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6267. b) Grzyb, J. A.; Shen, M.; Yoshina-Ishii, C.; Chi, W.; Brown, R. S.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7153.

⁵⁶ Katritzky, A. R.; Pleynet, D. P. M.; Yang, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4155.

⁵⁷ Scholz, K.-H.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. *Organic Syntheses*; Wiley; New York, 1990; Collect. Vol. No. 7, p 4.

⁵⁸ a) Butler, A. R.; Hussain, I. *J. C. S. Perkin II*, **1981**, 317. b) Close, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 95

⁵⁹ Durden, J. A.; Heywood, D. L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3932.

⁶⁰ Rezende, M. C.; Marques, C. A.; Dall'Oglio, E. L.; Zucco, C. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 925.

⁶¹ Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron*, **1993**, 4419.

⁶² a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 512.

⁶³ Rodríguez-Escrich, S.; Popa, D.; Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3829.

- Chapitre II -

**Résolution cinétique d'amines à l'aide
de catalyseurs chiraux**

I. Introduction

Depuis une dizaine d'années, de nombreux travaux décrivent l'utilisation de catalyseurs efficaces pour la résolution cinétique non enzymatique d'alcools.¹ En revanche il n'existe, à ce jour, qu'un seul système catalytique pour la résolution cinétique d'amines décrit récemment par Fu.² Ses travaux reposent sur l'utilisation d'un catalyseur dérivé de 4-aminopyridine (-)-PPY*, couplé à un donneur d'acyle achiral **110** dérivé d'azalactone pour la résolution cinétique d'amines benzyliques **111** (Schéma 89). Les carbamates correspondants **112** sont obtenus avec de bonnes sélectivités ($s > 10$).³

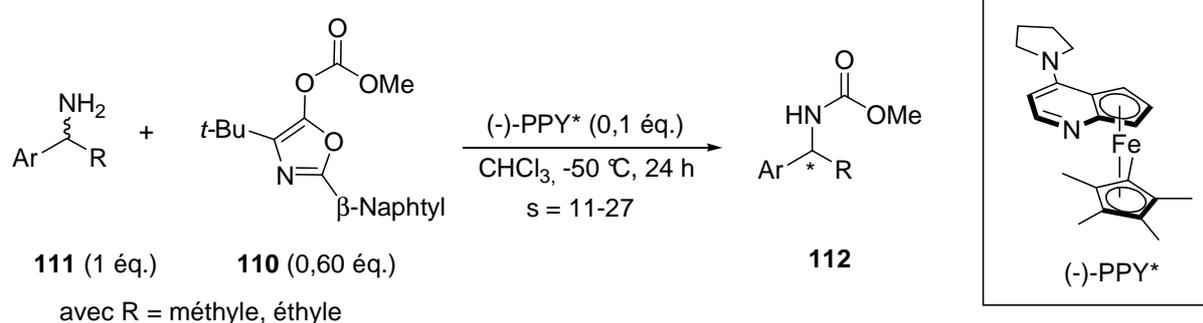


Schéma 89 : Résolution cinétique d'amines selon Fu catalysée par (-)-PPY*

Fu propose un mécanisme réactionnel dans lequel le catalyseur (-)-PPY* réagit rapidement avec le donneur d'acyle **110** pour former un intermédiaire ionique chiral **113** (Schéma 90). Dans l'étape suivante cinétiquement déterminante, l'acyle de l'intermédiaire **113** est transféré énantiosélectivement sur l'amine et le catalyseur (-)-PPY* est régénéré.

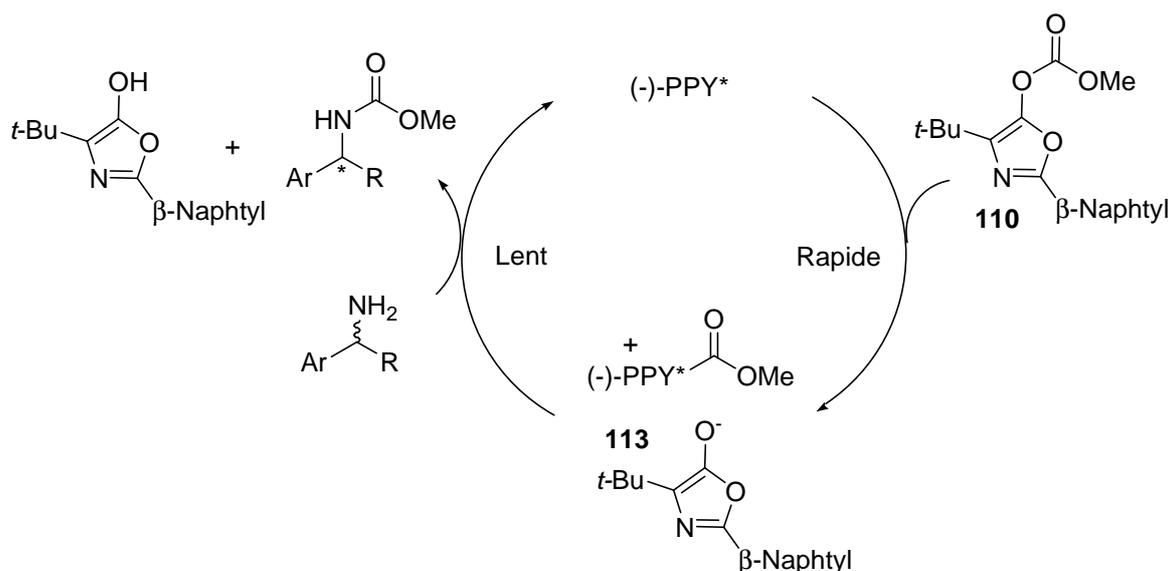


Schéma 90 : Mécanisme réactionnel proposé par Fu pour l'acylation énantiosélective catalysée par (-)-PPY*

Très récemment Fu a mis à profit son système catalytique pour la résolution cinétique de 2-alkylindolines (Schéma 91).⁴ Toutefois, les groupements méthyle du cyclopentadiène du catalyseur (-)-PPY* ont été substitués par des groupements 3,5-diméthylphényle afin de garantir de bonnes énantiosélectivités.

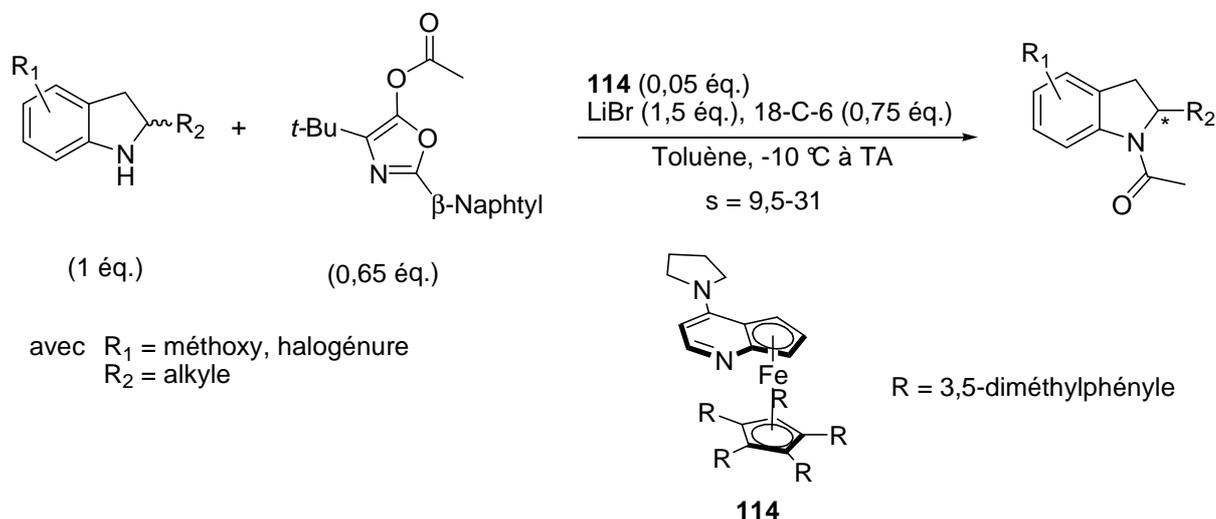


Schéma 91 : Résolution cinétique de 2-alkylindolines catalysée par l'analogue chiral de 4-aminopyridine **114**

La recrudescence du nombre d'exemples de systèmes catalytiques pour la résolution cinétique d'alcools par rapport aux amines, témoigne de la difficulté particulière liée à ces dernières. En effet, les amines sont des espèces beaucoup plus réactives que les alcools et ne nécessitent généralement pas d'activation catalytique. De ce fait, il convient de choisir judicieusement le système catalytique (donneur d'acyle achiral + catalyseur chiral) afin de privilégier la réaction énantiosélective entre l'amine et le catalyseur chiral acylé, au détriment de la réaction directe non sélective entre l'amine et le donneur achiral.

Soit k_1 la constante de vitesse d'acétylation du catalyseur par le donneur d'acétyle, k_2 celle du transfert de l'acétyle du catalyseur à l'amine et k_3 celle du transfert de l'acétyle par le donneur d'acétyle à l'amine. Alors le système catalytique sera d'autant plus efficace que la somme des constantes de vitesses $k_1 + k_2$ sera grande par rapport à k_3 (Schéma 92).

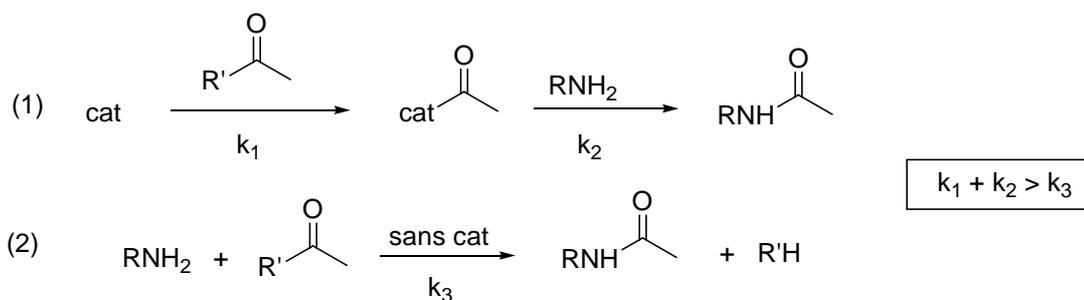


Schéma 92 : Comparaison des constantes de vitesse entre le système catalytique (1) et non catalytique (2).

Ainsi, dans une première partie nous concentrerons nos efforts à la mise en place d'un système catalytique dans lequel la réaction entre l'amine et le donneur d'acétyle n'est possible qu'en présence d'un catalyseur.

Puis dans une seconde partie, nous utiliserons le système catalytique mis en place pour la résolution cinétique d'amines en présence d'un catalyseur chiral.

II. Mise au point d'un système catalytique pour la résolution cinétique d'amines

II.1. Utilisation du dérivé de diamine *bis*-trifluorométhanesulfonylée comme catalyseur d'acétylation d'amines

Il nous a paru intéressant d'utiliser le dérivé de diamine *bis*-trifluorométhanesulfonylée comme catalyseur afin de bénéficier des bonnes sélectivités obtenues avec son dérivé *N*-acétylé, lors de la résolution cinétique d'amines (cf. chapitre I). Cependant, contrairement aux catalyseurs d'acylation habituels que sont les dérivés de diamines tertiaires,⁵ de DMAP⁶ ou autres phosphines,⁷ le disulfonamide **11** est très faiblement nucléophile à en juger par l'acidité de ses protons (pK_a de la première déprotonation est de 5,6).⁸ Ainsi son utilisation nécessite l'emploi d'une base B afin de former la dibase **115** plus réactive vis-à-vis du donneur d'acétyle RAc (Schéma 93). L'espèce acétylée **59** ainsi générée, permettrait de transférer le groupement acétyle énantiosélectivement sur l'amine.

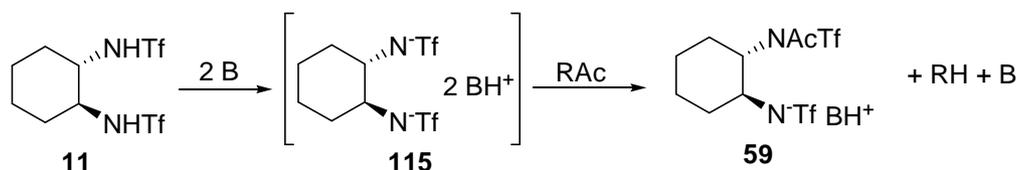
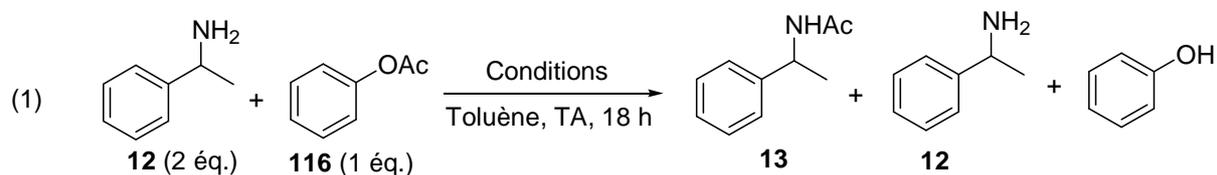


Schéma 93 : Activation du disulfonamide **11** par des bases

Le choix du donneur d'acétyle RAc est donc très important car il doit réagir sélectivement avec l'espèce intermédiaire **115**, et ce malgré la présence de l'amine. L'acétate de phényle est un donneur d'acétyle intéressant car sa réactivité est facilement modulable par des substitutions sur son noyau aromatique par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

Deux contrôles, avec ou sans le sulfonamide **11**, permettent de vérifier que la 1-phényléthylamine **12** (2 éq.) ne conduit pas à la formation de l'amide **13** en présence de l'acétate de phényle **116** (1 éq.) à température ambiante après 18 heures de réaction (équations (1a) et (1b), Schéma 94). Dans un premier temps, nous avons évalué l'influence de la base (triéthylamine, DIPEA, DMAP, DABCO, DBN, TBD, BEMP) sur le rendement de la réaction d'acétylation de l'amine **12** par l'acétate de phényle **116** en présence du disulfonamide **11**

(équations (1c)). Ensuite, pour chaque réaction, le contrôle en l'absence de **11** a été vérifié (équations (1d)). Cette dernière série d'expériences permet de s'assurer que les bases seules ne catalysent pas la réaction, ce qui conduirait à un transfert non sélectif de l'acétyl sur l'amine **12**.



Conditions: (1a) : sans disulfonamide **11**, sans base
 (1b) : + disulfonamide **11** (1 éq.)
 (1c) : + disulfonamide **11** (1 éq.) + base B (2 éq.)
 (1d) : + base B (2 éq.)

Schéma 94 : Acétylation de l'amine **12** par l'acétate de phényle **116** dans différentes conditions de base

Les résultats du criblage montrent que très peu d'amide **13** (< 10%) est formé quelque soit la base utilisée, dans la première série d'expériences (disulfonamide **11** + base, équation (1c)). Dans la seconde série d'expériences (équation (1d)), aucune base n'a permis la formation d'amide **13** à l'exception de la réaction conduite en présence de TBD, dont la ccm atteste de l'achèvement de la réaction après 18 heures d'agitation à température ambiante.

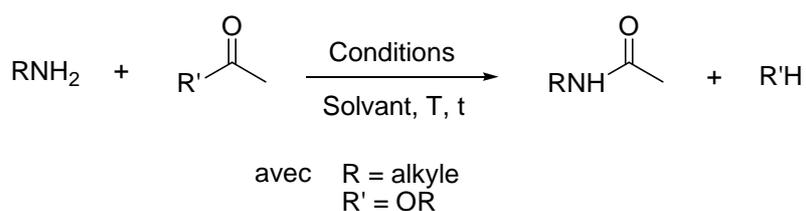
Ces expériences montrent donc que le disulfonamide **11** en présence de base n'est pas suffisamment nucléophile pour former le disulfonamide acétylé **59**. D'autre part au vu des résultats, le TBD est la seule base permettant le transfert de l'acétyl sur l'amine **12**. Toutefois, le TBD est vraisemblablement inhibé en présence de disulfonamide **11** puisque très peu d'amide **13** est alors formé.

Suite à ces résultats peu satisfaisants, l'utilisation du disulfonamide **11** comme catalyseur de transfert d'acétyl est abandonnée. Dans la partie suivante, des études complémentaires sont menées avec le TBD afin d'établir des conditions réactionnelles qui permettraient son utilisation en quantité catalytique pour la réaction de transfert d'acyle sur l'amine.

II.2. Utilisation du TBD comme catalyseur d'acétylation d'amines

Dans cette partie, nous allons examiner si le TBD peut catalyser efficacement l'acétylation de la 1-phényléthylamine en présence d'un donneur d'acétyl. Pour cela, différents paramètres réactionnels seront analysés : concentration, température du milieu réactionnel, quantité de TBD, ajout d'additifs basiques et ce, avec des donneurs d'acétyl de différente nature.

II.2.1. Indications générales



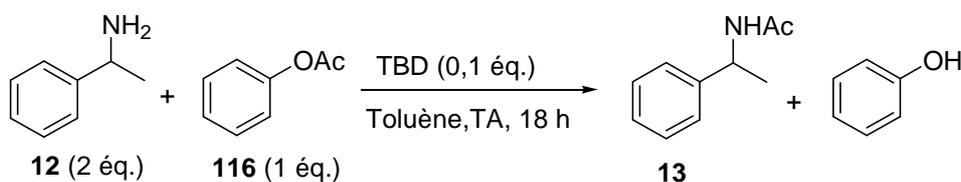
Nous avons mis en place une méthode pour déterminer rapidement la quantité d'amide formé dans le milieu réactionnel. Ainsi, au temps t où l'on veut arrêter la réaction, un large excès (150 éq.) de *n*-propylamine est rapidement ajouté au milieu réactionnel pour éliminer le donneur d'acétyle résiduel. Le solvant de la réaction et l'excès de *n*-propylamine qui n'a pas réagi avec le donneur d'acétyle sont alors évaporés sous pression réduite. Puis un étalon externe, le 1-phényl-1-cyclohexène (1 éq. par rapport au donneur d'acétyle) est alors ajouté au brut réactionnel. La quantité d'amide formé est alors déterminée par spectroscopie de RMN du ^1H par rapport à l'étalon externe introduit. Les rendements seront exprimés par rapport au donneur d'acétyle.

II.2.2. Optimisation des conditions réactionnelles avec l'acétate de phényle **116**

II.2.2.1. Effet de la concentration

La réaction entre la 1-phényléthylamine **12** (2 éq.) et l'acétate de phényle **116** (1 éq.) est effectuée pour différentes concentrations molaires du milieu réactionnel avec et sans TBD (0,1 éq.). La réaction est arrêtée après 18 heures d'agitation à température ambiante. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Effet de la concentration sur le rendement en amide **13**



Entrée	C (116)	Rdt (%) ^a 13 avec TBD	Rdt (%) ^b 13 sans TBD
1	0,04	5	0
2	0,24	39 (18 ^c)	2 (0 ^c)
3	1,20	62	32

^a Rendement contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ^1H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène). ^b Après 4 heures de réaction.

A partir de ces premiers résultats, on remarque qu'à une concentration de 0,24 M en acétate de phényle **116**, 39% d'amide **13** sont formés en présence du TBD contre 2% en son

absence (entrée 2). Ces conditions de concentration sont les plus intéressantes car une dilution du milieu réactionnel (0,04 M) conduit à une baisse importante du rendement en amide **13** (5%, entrée 1). A l'inverse, un milieu trop concentré (1,20 M) permet la formation d'amide **13** en quantité non négligeable en l'absence de TBD (32%, entrée 3), ce qui est à proscrire dans notre cas.

Suite à ces essais, nous concluons que la concentration souhaitable pour le bon fonctionnement du système catalytique est de 0,24 M.

II.2.2.2. Effet de la température

La réaction est menée dans le toluène, dans les meilleures conditions de concentration établies précédemment (0,24 M en acétate de phényle **116**). Nous avons effectué les essais à température ambiante et 40 °C avec et sans TBD (0,1 éq.) (Tableau 26).

Tableau 26 : Effet de la température sur le rendement en amide **13** ^a

Entrée	T (°C)	Rdt (%) ^b 13 avec TBD	Rdt (%) ^b 13 sans TBD
1	TA	39	2
2	40	52	5

^a Conditions réactionnelles : [**116**] = 0,24 M, 0,1 éq. de TBD, toluène, T (°C), 18 heures. ^b Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

L'élévation de la température n'entraîne qu'une légère augmentation du rendement en amide **13** en présence de TBD. De plus, il est en général préférable d'opérer à basse température dans le cadre de réactions énantiosélectives pour conserver une bonne sélectivité. Nous avons donc poursuivi l'optimisation des conditions réactionnelles à température ambiante.

II.2.2.3. Effet de solvant

La réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine **12** par l'acétate de phényle **116** est testée en présence de TBD (0,1 éq.), à température ambiante pendant 18 heures dans différents solvants. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Effet du solvant sur le rendement en amide **13**^a

Entrée	Solvant	Rdt (%) ^b 13
1	Toluène	39
2	AcOEt	33
3	CHCl ₃	9
4	CH ₃ CN	5
5	MeOH	0 ^c
6	<i>i</i> -PrOH	0 ^c

^a Conditions réactionnelles : [116] = 0,24 M, 0,1 éq. de TBD, solvant, TA, 18 heures. ^b Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène). ^c L'acétate de phényle **116** est dégradé en phénol.

Le toluène et l'acétate d'éthyle sont les solvants pour lesquels les rendements en amide **13** sont les plus élevés en présence de 0,1 éq. de TBD (39% et 33%, entrées 1 et 2).

Dans le chloroforme et l'acétonitrile l'amide **13** est obtenu en faible quantité (9% et 5%, entrées 3 et 4).

Enfin, les solvants polaires et protiques comme le méthanol et l'*iso*-propanol ne permettent pas la formation du produit. En revanche, la dégradation de l'acétate de phényle **116** en phénol est observée, vraisemblablement suite à une réaction de *trans*-estérification entre le donneur d'acétyle et les solvants de la réaction.

C'est donc le toluène qui a été retenu par la suite comme solvant de la réaction.

II.2.2.4. Effet de la quantité de TBD

La réaction d'acétylation du 1-phényléthylamine **12** par l'acétate de phényle **116** est testée pour différentes quantités de TBD, à température ambiante pendant 18 heures. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Effet de la quantité de TBD sur le rendement en amide **13**^a

Entrée	TBD (éq.)	Rdt (%) ^b 13
1	0	2
2	0,1	39
3	0,2	65
4	0,3	81

^a Conditions réactionnelles : [116] = 0,24 M, toluène, TA, 18 heures. ^b Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

L'augmentation de la quantité de TBD (0,1 à 0,3 éq.) permet une augmentation importante du rendement de l'amide **13** jusqu'à 81% avec 0,3 éq. de TBD (entrée 4).

Toutefois, la réaction d'acétylation de l'amine en présence d'acétate de phényle conduit à la formation secondaire de phénol dans le milieu réactionnel. La différence élevée entre le

pK_a du TBD et celui du phénol favoriserait une réaction acide/base qui pourrait conduire à l'inhibition du catalyseur TBD (Schéma 95).

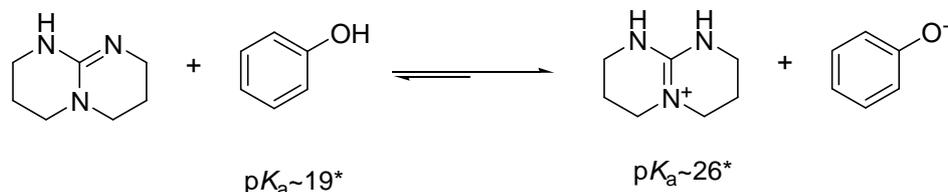
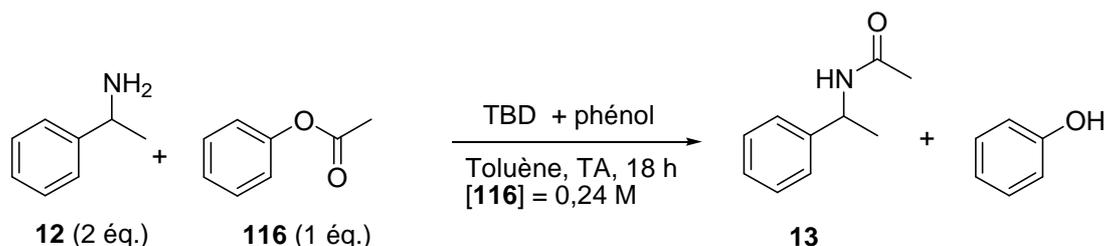


Schéma 95 : Réaction d'inhibition du TBD par le phénol

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons effectué la réaction d'acétylation de l'amine **12** par l'acétate de phényle **116** en présence d'une quantité catalytique de phénol dans les conditions optimisées (Tableau 29, entrée 2).

Tableau 29 : Inhibition du transfert d'acétyle en présence de phénol



Entrée	TBD (éq.)	Phénol (éq.)	Rdt (%) ^a 13
1	0	0	2
2	0,3	0	81
3	0,3	0,3	59

^a Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H et exprimé par rapport à l'acétate de phényle **116** (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

L'utilisation du phénol conduit à une diminution du rendement en amide **13** formé (81 à 59%, entrées 2 et 3). Ces résultats montrent que le phénol inhibe en partie l'activité catalytique du TBD dans la réaction d'acétylation de l'amine **12**.

Au vu de ces résultats, le TBD est utilisé conjointement avec d'autres bases au cours de la réaction d'acétylation d'amines. En effet, le phénol généré pourrait être neutralisé par ces additifs basiques et permettre au TBD de catalyser efficacement la réaction de transfert d'acétyle sur l'amine.

II.2.2.5. Effet de l'ajout d'un additif basique

La réaction d'acétylation de l'amine est effectuée à température ambiante, pendant 18 heures en présence de la triéthylamine ou de DBN et dans chaque cas en absence et en présence de 0,1 éq. de TBD. Les résultats obtenus figurent dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Effet de base sur le rendement en amide **13**^a

Entrée	Base	éq.	Rdt (%) ^b 13 avec TBD	Rdt (%) ^b 13 sans TBD
1	-	-	39	2
2	Et ₃ N	1	36	2
3	Et ₃ N	5	33	2
4	DBN	1	27	12

^a Conditions réactionnelles : [**116**] = 0,24 M, 0,1 éq. de TBD, toluène, TA, 18 heures. ^b Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

En présence de TBD et de triéthylamine, une légère diminution du rendement en amide **13** est observée par rapport à la réaction menée qu'avec le TBD (36 et 33% vs 39%, entrées 2, 3 et 1). De plus, lorsque la réaction est conduite sans TBD, la présence de triéthylamine ne permet pas la formation de l'amide **13** (2%, entrées 2 et 3). Le DBN, base plus forte, entraîne une diminution importante de l'activité catalytique du TBD (de 39 à 27%, entrée 4). Ce résultat est inattendu puisque le DBN, en l'absence de TBD, permet la formation de 12% d'amide **13** (entrée 4). En effet, on pouvait donc s'attendre à ce que l'utilisation du DBN en présence de TBD augmente le rendement en amide **13** par rapport à la réaction menée qu'en présence de TBD.

Suite à l'ensemble de ces résultats, les meilleures conditions mises au point permettent d'obtenir 81% d'amide **13**. La réaction s'effectue dans le toluène pour une concentration de 0,24 M en acétate de phényle **116**, nécessite 0,3 éq. de TBD et 18 heures d'agitation à température ambiante.

Dès lors, il nous a semblé important de comprendre le mode de fonctionnement du TBD afin de cibler les modifications à opérer pour encore améliorer les conditions opératoires (*e.g.* augmenter le rendement en amide **13** et diminuer la charge du catalyseur TBD).

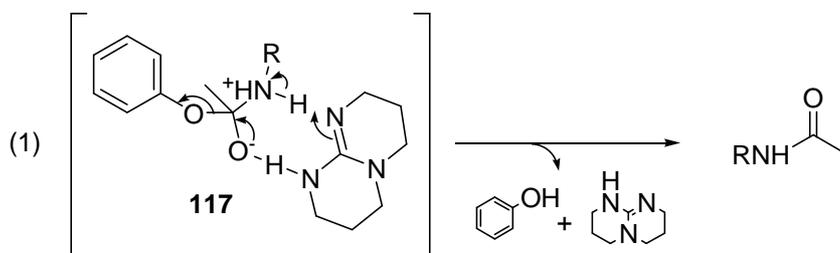
II.2.3. Mise en évidence du mode de fonctionnement du TBD

On distingue, *a priori*, deux modes de fonctionnement possibles du TBD dans le cadre de l'acétylation d'amines :

- Un premier mode de fonctionnement dit "non covalent", dans lequel le TBD joue le rôle de base au sens de Brønsted. Il permet à l'intermédiaire tétraédrique **117**, formé par l'addition nucléophile de l'amine sur l'ester, de conduire à l'amide par activation basique (Schéma 96, équation (1)).

- Le deuxième mode de fonctionnement dit "covalent", envisage initialement la formation d'un intermédiaire acétylé **118** (TBD-Ac) du TBD, par réaction du TBD avec l'acétate de phényle. Puis dans un second temps, l'acétylé du TBD-Ac **118** est transféré à l'amine (équation (2)).

Mode de fonctionnement "non covalent"



Mode de fonctionnement "covalent"

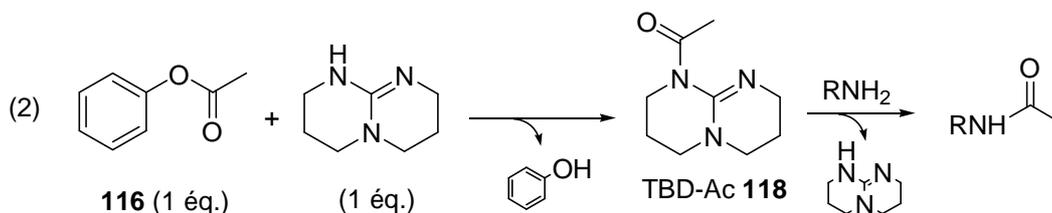


Schéma 96 : Modes de fonctionnement possibles du TBD

Le mode de fonctionnement "covalent" est celui mis en œuvre dans la plupart des résolutions cinétiques d'alcools et d'amines. Il permet la formation d'une liaison covalente entre le catalyseur chiral et le groupement acyle. L'acyle est ensuite transféré avec divers degrés d'énantiosélectivités sur le substrat. C'est le mode de fonctionnement le plus propice à l'obtention d'une bonne sélectivité.

Nous avons tout d'abord cherché l'existence voire la préparation du TBD-Ac dans la littérature, avant de nous engager dans sa synthèse. En effet, la préparation du TBD-Ac permettrait de l'identifier (RMN ^1H , ^{13}C , masse) et peut-être de visualiser sa formation au cours de la résolution cinétique d'amines catalysée par le TBD.

Au moment où sont effectués ces travaux, une recherche bibliographique sur la synthèse ou l'utilisation de dérivés acylés du TBD, s'est révélée infructueuse. Toutefois des résultats postérieurs à ceux du présent chapitre, de l'équipe de Waymouth *et coll.*, ont par la suite mis en évidence l'existence *in situ* de TBD-Ac **118** par réaction du TBD avec l'acétate de vinyle **119** dans le benzène- d_6 (Schéma 97).⁹ Waymouth *et coll.* ont suivi la réaction de formation du TBD-Ac par spectroscopie de RMN du ^1H . Puis l'addition de l'alcool benzylique au mélange leur a permis de visualiser la formation de l'acétate de benzyle **120** et la régénération du TBD.

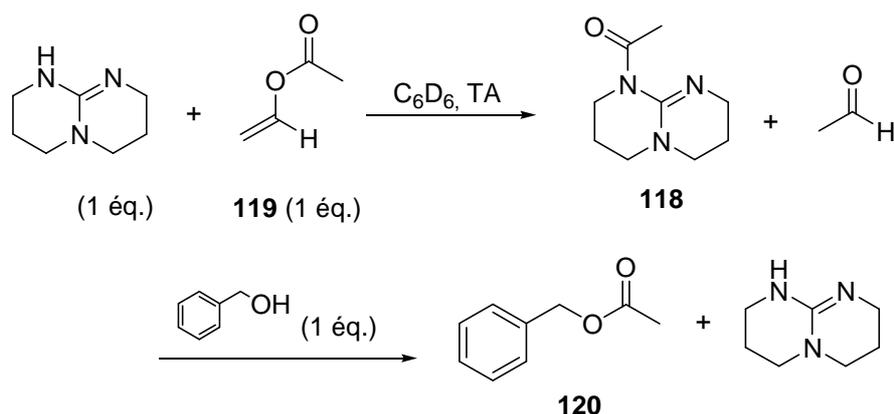


Schéma 97 : Formation du TBD-Ac **118** et sa réactivité avec les alcools

Nous nous étions alors tournés vers les nombreuses autres synthèses et utilisations d'acylguanidines décrites dans la littérature.¹⁰ En effet, ces composés présentent des activités biologiques intéressantes dans des domaines très variés : traitement de l'ostéoporose,¹¹ traitement contre l'hypertension,¹² antifongique.¹³

Ainsi, Matsumoto décrit la formation de l'acétyl-*N*-tétraméthylguanidine par réaction du *N*-tétraméthylguanidine (TMG) dans un excès d'anhydride acétique (8 éq.) chauffé à 100 °C pendant 6 heures, avec un rendement de 47%.¹⁴

Nous avons alors entrepris l'acétylation du TBD dans un excès d'anhydride acétique (8 éq.) à 0 °C, température ambiante ou 100 °C. Ces conditions réactionnelles ont conduit à des mélanges complexes. Toutefois, seules des traces de TBD-Ac sont isolées par chromatographie sur gel de silice.

Parallèlement, la réaction entre le TBD (1 éq.) et l'acétate de phényle **116** (1 éq.) dans le toluène-*d*₈, analysée par spectroscopie de RMN du ¹H, montre la formation de TBD-Ac après 2 minutes d'agitation à température ambiante (Schéma 98).

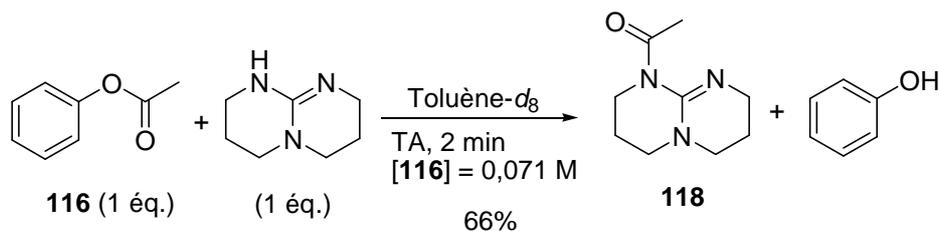


Schéma 98 : Réaction du TBD avec l'acétate de phényle **116** dans le toluène-*d*₈

La concentration du milieu est de 0,071 M en acétate de phényle. Il s'agit de la concentration du TBD dans les conditions optimales d'acétylation de l'amine décrites précédemment (1 éq. d'acétate de phényle **116**, 0,3 éq. TBD), soit 0,24 M / 10 x 3 = 0,071 M.

On obtient 66% de TBD-Ac **118** et de phénol. Il reste cependant 33% des réactifs TBD et acétate de phényle. Le système a atteint son équilibre puisqu'aucune évolution du rendement de la réaction n'est observée après 5 heures d'agitation supplémentaire. Cette

observation suggère qu'une partie du TBD est probablement inhibée par le phénol formé, dans la mise en jeu d'une réaction acide/base entre ces deux espèces (cf. Schéma 95).

L'étude de la réaction entre le TBD et l'acétate de phényle est très importante car d'une part elle confirme la formation de l'intermédiaire TBD-Ac, d'autre part elle met en évidence le problème posé par la génération du phénol dans le milieu réactionnel sur la conversion de la réaction. Ce dernier problème a néanmoins été mis à profit dans le développement d'une méthode rapide de préparation du TBD-Ac **118** (Schéma 99).

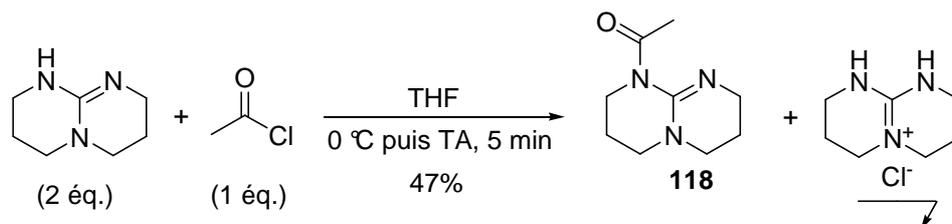


Schéma 99 : Synthèse de TBD-Ac **118** à partir du chlorure d'acétyle.

En effet, cette stratégie repose sur l'utilisation de deux équivalents de guanidine. Un équivalent est utilisé comme nucléophile pour la formation de TBD-Ac **118** et un autre équivalent comme base pour piéger le chlorure d'hydrogène généré par la réaction de *N*-acétylation. Le chlorhydrate de guanidinium formé, précipite instantanément dans le tétrahydrofurane. Une simple filtration et concentration du milieu réactionnel permettent d'obtenir le TBD-Ac **118** analytiquement pur avec un rendement de 47% par rapport au TBD. Ce procédé est rapide et évite d'importantes dégradations du TBD-Ac observées lors de purification sur gel de silice.

La réactivité du TBD-Ac **118** avec la 1-phényléthylamine **12** est testée dans le toluène, à température ambiante. L'amide correspondant est formé avec un rendement de 98%, après 18 heures d'agitation (Schéma 100).

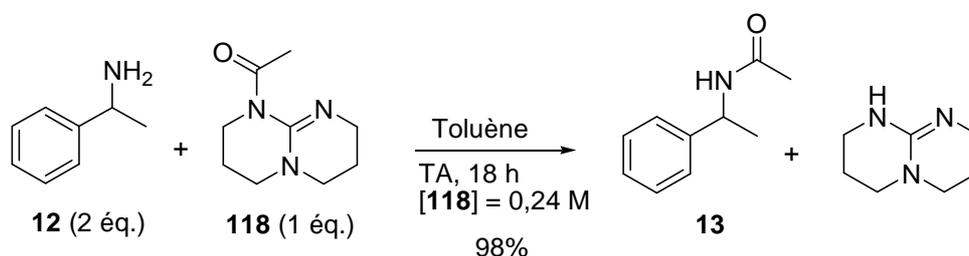


Schéma 100 : Réactivité du TBD-Ac **118** avec la 1-phényléthylamine **12**

En résumé, le TBD réagit avec l'acétate de phényle **116** pour former le TBD-Ac **118**. Ce réactif transfère l'acétyle quantitativement sur l'amine **12** pour fournir l'amide **13**. Ces observations suggèrent que le mécanisme d'acétylation d'amines catalysée par le TBD, serait "covalent".

Dans la partie suivante, d'autres donneurs d'acétyl sont envisagés afin d'éviter la formation d'une espèce acide (*e.g.* phénol) dans le milieu réactionnel, qui inhibe l'activité catalytique du TBD.

II.2.4. Optimisation des conditions réactionnelles de la catalyse avec les dérivés d'acétate de vinyle.

II.2.4.1. Synthèse de TBD-Ac à partir de dérivés d'acétate de vinyle.

Suite aux résultats précédents, il paraît judicieux d'utiliser un donneur d'acétyl générant dans le milieu une espèce moins acide que le phénol. Ceci devrait limiter l'inhibition du catalyseur et permettre une catalyse plus efficace.

Les dérivés d'acétate de vinyle sont des esters activés largement utilisés dans les résolutions cinétiques d'alcools par voies enzymatiques¹⁵ et non enzymatiques.¹⁶ Ils conduisent à des aldéhydes ou cétones, espèces peu acides comme sous produits de la réaction (Schéma 101).

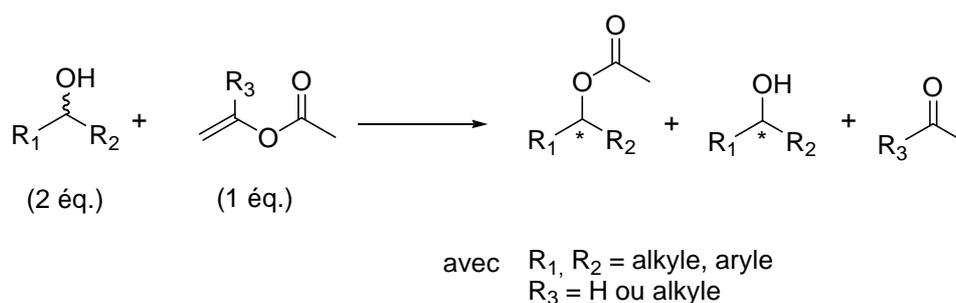


Schéma 101 : Résolutions cinétiques d'alcools *via* des dérivés d'acétate de vinyle

Ainsi, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de l'acétate d'*iso*-propènyle comme donneur d'acétyl dans la réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine catalysée par le TBD.

II.2.4.1.1. Utilisation de l'acétate d'*iso*-propènyle comme donneur d'acétyl

Ainsi, l'utilisation de l'acétate d'*iso*-propènyle **121**, comme donneur d'acétyl, est étudiée à travers sa réactivité avec le TBD (Schéma 102). La guanidine acétylée **118** se forme très rapidement, l'évaporation du solvant et de l'acétone formée permet d'obtenir le TBD-Ac **118** analytiquement pur avec un rendement de 95%.

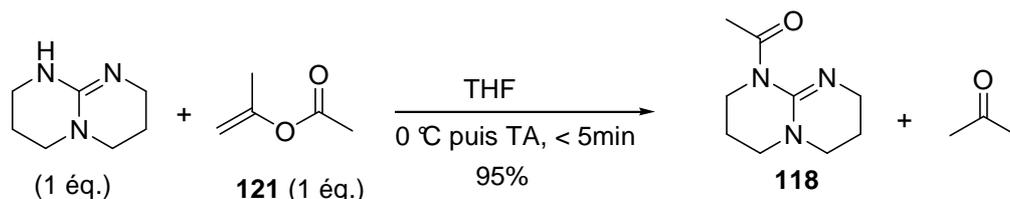


Schéma 102 : Préparation du TBD-Ac **118** à partir de l'acétate d'*iso*-propényle **121**

Ces conditions réactionnelles sont les plus efficaces pour la préparation du TBD-Ac. En effet, l'acétone, sous produit de la réaction est éliminée par simple évaporation. De ce fait, l'utilisation de l'acétate d'*iso*-propényle peut être envisagée pour la résolution cinétique d'amines. Toutefois, ces esters d'énol sont connus pour réagir avec les amines sans catalyseur.¹⁷ Une réaction de contrôle entre la 1-phényléthylamine **12** et l'acétate d'*iso*-propényle **121** est alors menée dans le toluène sans TBD (Schéma 103).

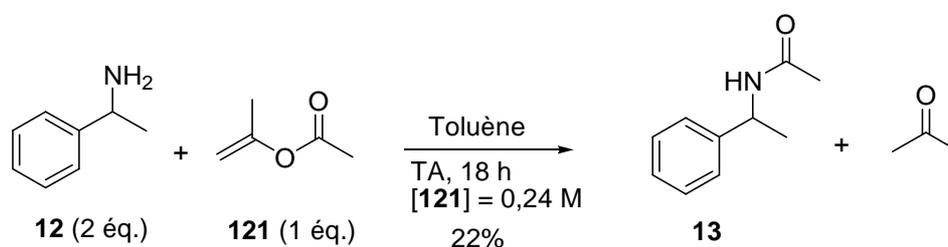


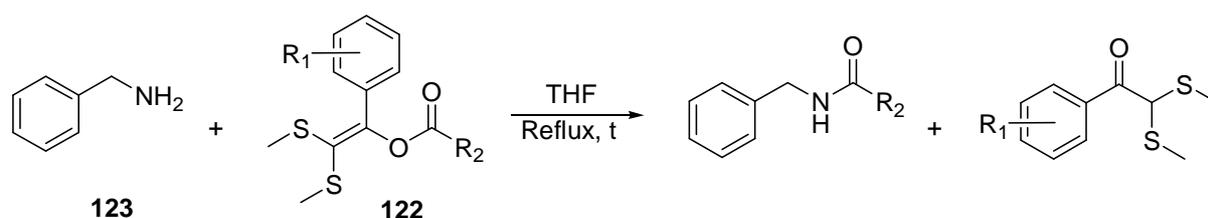
Schéma 103 : Réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine **12** par l'acétate d'*iso*-propényle **121**

L'amide **13** est formé avec un rendement de 22% sans TBD. Il faut donc trouver un ester d'énol aussi réactif avec le catalyseur TBD que l'acétate d'*iso*-propényle, mais moins réactif à l'égard des amines.

II.2.4.1.2. Utilisation de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle comme donneur d'acétyle

Nous avons alors cherché un acétate de vinyle qui ne réagit pas avec les amines. Une étude bibliographique nous a effectivement permis de mettre en évidence un tel composé.

En effet, Degani et Frochi ont étudié la réactivité d'esters vinyliques **122** substitués par divers groupements R₁ et R₂ avec la benzylamine **123**.¹⁸ Les résultats qu'ils ont obtenus sont rassemblés dans le Tableau 31.

Tableau 31 : Etude des réactifs de *N*-acylation de Degani et Frochi

Entrée	R ₁	R ₂	t (h)	Rdt (%) ^a
1	2,5-Cl ₂	Me	4	96
2	2,5-Cl ₂	Ph	4	97
3	4-Cl	Ph	12	100
4	4-H	Ph	48	84
5	4-MeO	Ph	24	21

^a Rendement isolé.

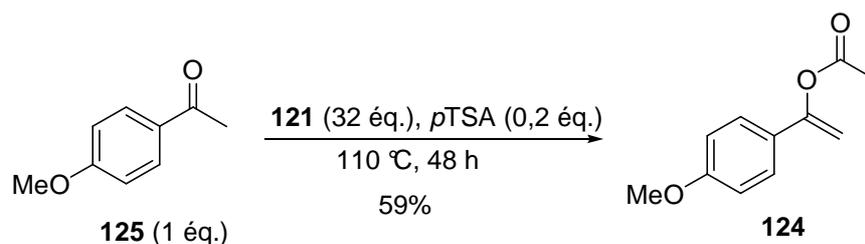
Les résultats indiquent que la nature du groupement R₂ n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction. En effet, l'amide est obtenu avec de très bons rendements avec le groupement acétyle ou benzoyle (entrées 1 et 2).

Cependant, l'efficacité de la réaction est fortement liée à la nature du groupement R₁ sur le noyau aromatique. Nous constatons que la présence d'un groupement électroattracteur comme le chlore permet la formation de l'amide avec de bons rendements (97 et 100%, entrées 2 et 3). Cet acétate de vinyle est donc à éviter pour notre étude car il réagirait directement sur l'amine **12**, sans former le TBD-Ac.

En revanche la présence d'un groupement électrodonneur comme le méthoxy limite la formation de l'amide à 21% seulement après 24 heures de réaction (entrée 5). Un tel réactif pourrait convenir à notre étude.

L'extrapolation de ce dernier résultat nous a conduit à tester l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** comme donneur d'acétyle. Compte tenu de la similarité structurale entre ce réactif et celui de l'étude précédente (cf. entrée 5, Tableau 31), il ne devrait pas réagir directement avec l'amine **12**.

L'acétate de vinyle **124** est obtenu par réaction du 4'-méthoxyacétophénone **125** avec un excès d'acétate d'*iso*-propényle **121** en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique à 110 °C pendant 48 heures (Schéma 104).¹⁹

**Schéma 104** : Préparation de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124**

Nous avons alors vérifié la réactivité de l'acétate de vinyle **17** avec le TBD et la 1-phényléthylamine **12** respectivement.

La réaction d'acétylation du TBD par le composé **124** dans le toluène- d_8 dans les conditions de dilution du catalyseur (dilution par 10, soit 0,024 M), est analysée par spectroscopie de RMN du ^1H . Le TBD-Ac **118** est formé quantitativement en moins de 15 minutes de réaction (Schéma 105).

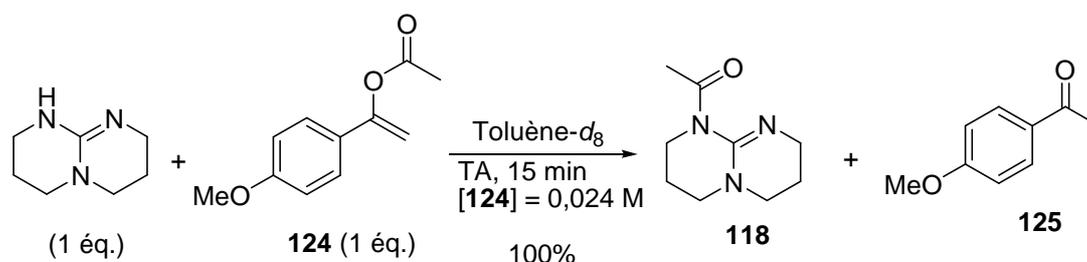


Schéma 105 : Réactivité de l'acétate vinylique **124** avec le TBD

De plus, la réaction de contrôle entre la 1-phényléthylamine **12** et **124** ne conduit pas à l'amide **13** après 18 heures d'agitation à température ambiante (Schéma 106).

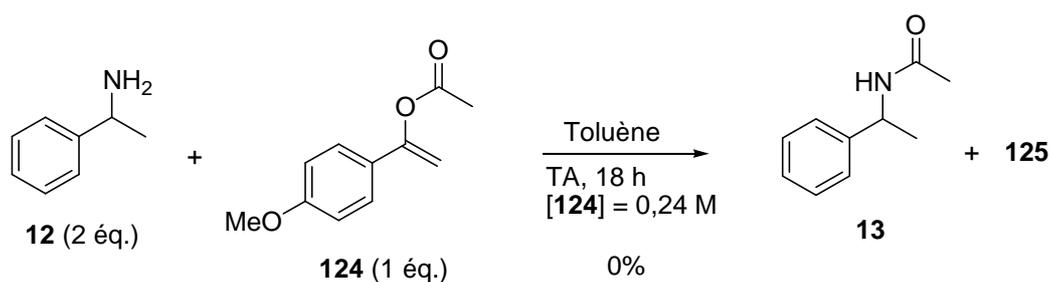


Schéma 106 : Réactivité de l'acétate vinylique **124** avec la 1-phényléthylamine **12**

L'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** satisfait donc aux deux conditions importantes pour être un bon donneur d'acétyle dans le cadre de la catalyse :

- Il réagit très rapidement et quantitativement avec le TBD.
- Il ne réagit pas avec l'amine.

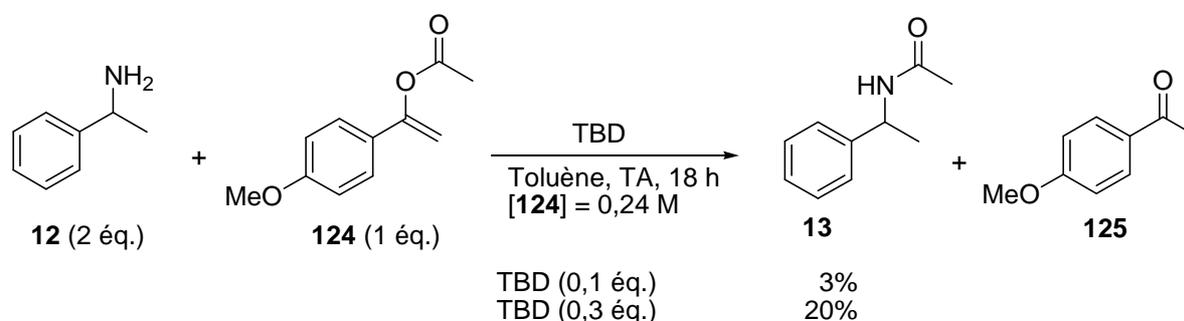
L'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** peut ainsi être testé comme donneur d'acétyle dans la réaction de *N*-acétylation de l'amine **12** catalysée par le TBD.

II.2.4.2. Optimisation des conditions réactionnelles avec l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124**

Dans une première partie, nous allons utiliser l'acétate de vinyle **124** comme donneur d'acétyle dans les conditions optimisées précédemment avec l'acétate de phényle **116**. Nous allons ensuite optimiser les conditions réactionnelles avec ce nouveau donneur d'acétyle.

II.2.4.2.1 Test de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** dans les conditions catalytiques optimisées avec l'acétate de phényle **116**

L'ester d'énol **124** est engagé dans les conditions optimisées précédemment avec l'acétate de phényle **116** ($[116] = 0,24 \text{ M}$), en présence de 0,1 et 0,3 éq. de TBD (Schéma 107).



Sch\u00e9ma 107 : Ac\u00e9tylation de l'amine **12** par l'ac\u00e9tate de 1-(4'-m\u00e9thoxyph\u00e9nyl)vinyle **124** dans les conditions de catalyse optimis\u00e9es

De fa\u00e7on inattendue, seulement 3% et 20% d'amide sont form\u00e9s en utilisant 0,1 et 0,3 \u00e9q. de TBD respectivement, alors que la r\u00e9action est quantitative entre le TBD et l'ac\u00e9tate de vinyle **124** (cf. Sch\u00e9ma 11). Nous avons donc par la suite, tent\u00e9 de comprendre le ph\u00e9nom\u00e8ne \u00e0 l'origine de ce r\u00e9sultat surprenant.

II.2.4.2.2. Nouvelle mise au point des conditions réactionnelles avec l'ac\u00e9tate de 1-(4'-m\u00e9thoxyph\u00e9nyl)vinyle **124**

Pour comprendre l'origine des faibles rendements obtenus, il convient de d\u00e9composer le m\u00e9canisme r\u00e9actionnel probable, en deux \u00e9tapes \u00e9l\u00e9mentaires :

- Nous avons montr\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment, que le TBD r\u00e9agissait quantitativement avec l'ac\u00e9tate de 1-(4'-m\u00e9thoxyph\u00e9nyl)vinyle **124** pour former le TBD-Ac **118** en moins de 15 minutes (cf. \u00e9quation (1), Sch\u00e9ma 105). Cette r\u00e9action constitue vraisemblablement, la premi\u00e8re \u00e9tape du m\u00e9canisme d'ac\u00e9tylation de l'amine **12** par l'ester vinylique **124** en pr\u00e9sence de TBD.

- De même, nous avons montré que le TBD-Ac **118**, dont la concentration dans le milieu était de 0,24 M, réagissait avec l'amine **12** pour donner l'amide **13** avec un rendement de 98% (cf. Schéma 100). Ceci constitue vraisemblablement la seconde étape du mécanisme réactionnel d'acétylation de l'amine **12** catalysée par le TBD. Cependant, dans la réaction d'acétylation de l'amine **12** par l'ester vinylique **124** en présence de 0,1 éq. de TBD (cf. Schéma 107), la concentration théorique maximale du TBD-Ac **118** formé dans le milieu réactionnelle était égale à celle du TBD, soit 0,024 M. Ainsi, nous avons testé la réactivité du TBD-Ac **118** avec l'amine **12** dans le toluène, pendant 18 heures avec ces conditions de concentration (Schéma 108).

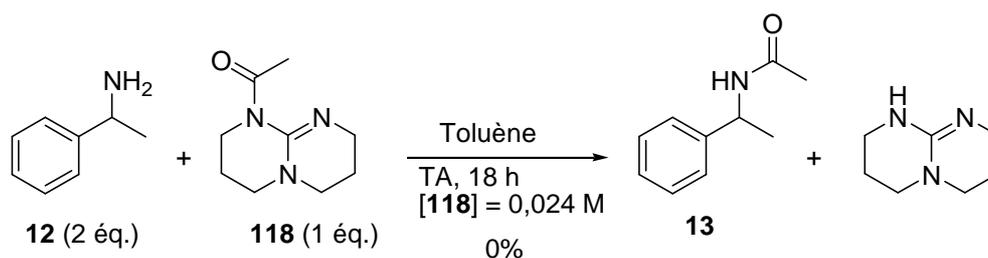


Schéma 108 : Réaction du TBD-Ac **118** avec l'amine **12** avec [118] = 0,024 M

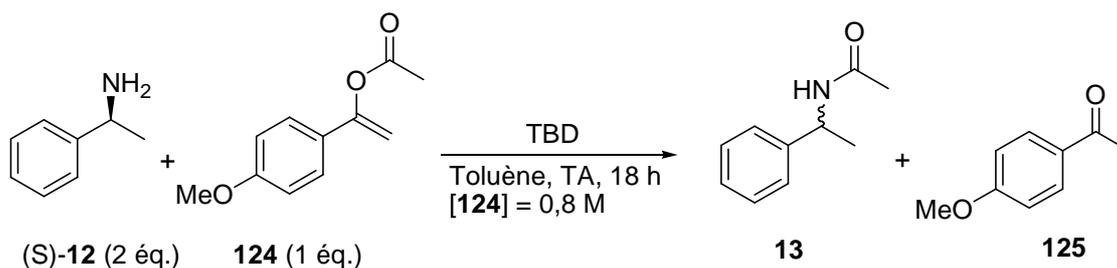
Nous n'observons pas de formation d'amide **13** dans ces conditions de dilution (*e.g.* [118] = 0,024 M). Nous en déduisons que le milieu réactionnel n'est pas suffisamment concentré pour que le TBD-Ac **118** puisse réagir avec l'amine **12**.

Nous concluons donc que le facteur prédominant dans cette transformation est la concentration du catalyseur dans le milieu réactionnel.

Afin d'améliorer le système catalytique composé du TBD et de l'ester vinylique **124**, nous envisageons d'opérer dans de nouvelles conditions de concentration.

Ainsi, nous travaillons dans de nouvelles conditions opératoires afin que la concentration du TBD-Ac **118** formé dans le milieu réactionnel par réaction du TBD avec l'acétate de vinyle **124**, soit de 0,24 M. En effet, à cette concentration nous avons constaté que le transfert de l'acétyle du TBD-Ac sur l'amine **12** s'effectuait avec un rendement de 98%. Cela conduit à travailler à une concentration de 0,8 M en **124** ($0,24 \text{ M} / 3 \times 10 = 0,8 \text{ M}$ avec 0,3 éq. de TBD). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 32.

Tableau 32 : Optimisation des conditions réactionnelles avec l'ester vinylique **124**



Entrée	TBD (éq.)	Rdt (%) ^a en 13
1	0	8
2	0,2	95
3	0,3	100 (>99 ^b)

^a Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H et exprimé par rapport à l'acétate de vinyle **124** (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène). ^b Excès énantiomérique obtenu par analyse HPLC muni d'une colonne chirale.

La réaction est réalisée avec la (S)-1-phényléthylamine **12** afin de vérifier que les conditions basiques ne favorisent pas l'épimérisation du centre chiral en position α de l'amine. La réaction effectuée sans catalyseur, conduit à l'amide **13** avec un rendement de 8% (entrée 1). La présence de 0,2 et 0,3 éq. de TBD permet d'obtenir 95 et 100% d'amide **13** respectivement (entrées 2 et 3). De plus, aucune épimérisation du centre chiral de l'amine n'est observée.

Ainsi, cette étude nous a permis de mettre au point de nouvelles conditions pour réaliser l'acétylation d'amines. En effet, l'amine (S)-**12** est acétylée quantitativement en présence de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** (0,8 M) et de 0,3 éq. de TBD, dans le toluène après 18 heures de réaction.

II.2.5. Compréhension du système catalytique utilisant l'acétate de phényle **116** comme donneur d'acétyle

Nous revenons sur des résultats déconcertants obtenus précédemment. Ils sont résumés dans le Schéma 109.

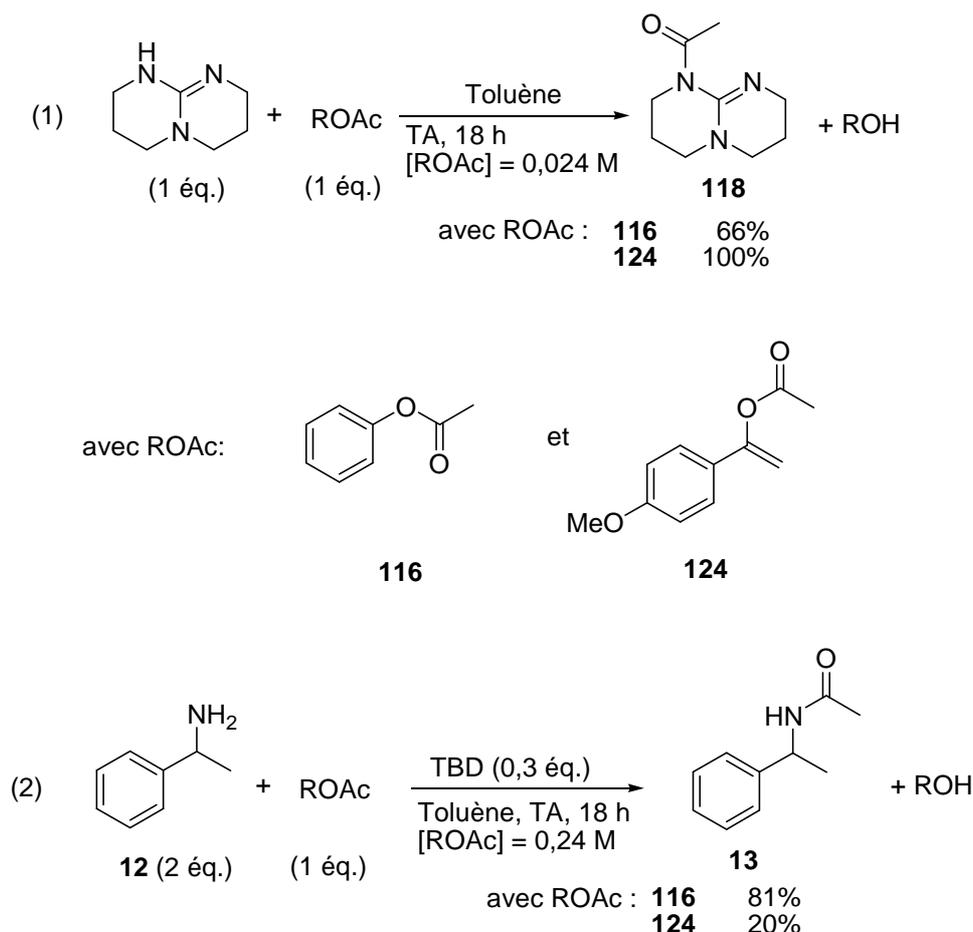


Schéma 109 : Etude comparative de la réactivité des donneurs d'acétyle **116** et **124** avec l'amine **12** et le TBD

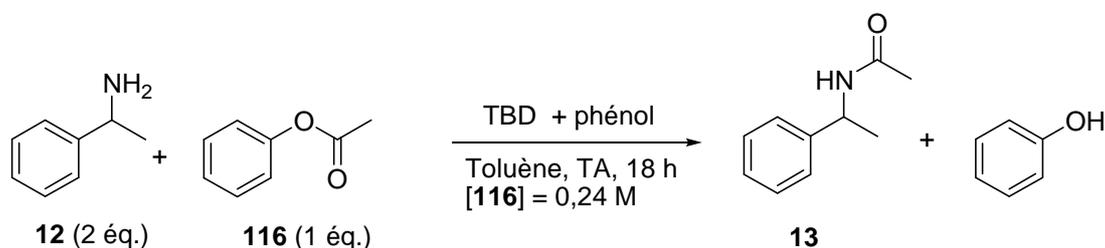
Nous avons remarqué précédemment que le TBD réagissait avec l'acétate de phényle **116** pour conduire seulement à 66% de TBD-Ac (équation (1), Schéma 109). Nous avons interprété cette observation par une possible réaction acide/base entre le TBD et le phénol généré, limitant ainsi la formation de TBD-Ac. Par ailleurs, nous avons observé que l'acétylation du TBD par l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** conduisait quantitativement au TBD-Ac.

D'autre part l'acétylation de la 1-phényléthylamine **12** en présence de 0,3 éq. de TBD conduit à l'amide **13** avec un rendement de 81% en présence de l'acétate de phényle **116** contre 20% avec l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** (équation (2), Schéma 109).

Les résultats obtenus dans l'équation (1) et (2) peuvent paraître contradictoires : d'une part la réaction d'acétylation du TBD par l'acétate de phényle **116** conduit à un moins bon rendement que la réaction avec l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** (66 vs 100%). En revanche, l'acétylation de l'amine **12** par l'acétate de phényle **116** conduisant à l'amide **13**, s'avère plus efficace que la réaction avec l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** (81 vs 20%).

Ceci est d'autant plus surprenant que les résultats précédents ont montré que le phénol inhibe la catalyse de la réaction d'acétylation de l'amine **12**. Ils sont rappelés dans le Tableau 33.

Tableau 33 : Etude du phénol comme catalyseur de la réaction de *N*-acétylation



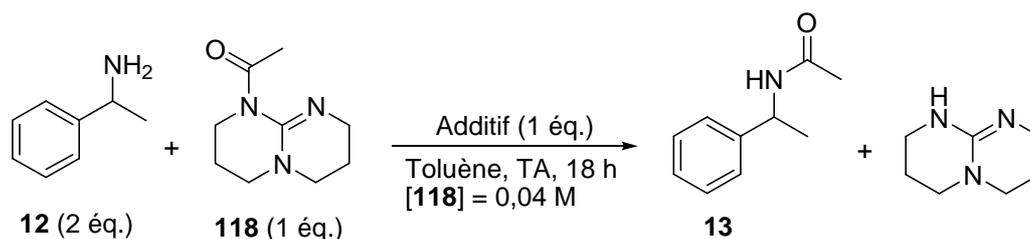
Entrée	TBD (éq.)	Phénol (éq.)	Rdt (%) ^a 13
1	0	0	2
2	0,3	0	81
3	0,3	0,3	59

^a Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H et exprimé par rapport à l'acétate de phényle **116** (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

De part son caractère acide, il se pourrait que le phénol libéré par la réaction entre l'acétate de phényle **116** et le TBD, favorise le transfert de l'acétyle du TBD-Ac à l'amine **12**.

Pour vérifier cette hypothèse, l'influence de l'ajout d'additifs acides sur le rendement de la réaction d'acétylation de l'amine par le TBD-Ac **118** a été étudiée. La réaction est menée volontairement en milieu dilué pour visualiser nettement les différences de réactivité (Tableau 34).

Tableau 34 : Effet des additifs sur le rendement de la réaction d'acétylation de l'amine **12** par le TBD-Ac **118**



Entrée	Additif	Rdt (%) ^a 13
1	-	3
2	Phénol	33
3	Acide acétique	82

^a Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H et exprimé par rapport au donneur d'acétyle (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

Lorsque la réaction est conduite en absence d'additif, très peu de produit **13** se forme (3%, entrée 1). En revanche, en présence d'additifs acides tels que le phénol ou l'acide acétique, l'amide **13** est formé avec 33 et 82% de rendement respectivement (entrées 2 et 3).

Ces résultats peuvent s'expliquer par une protonation du TBD-Ac fragilisant la liaison N-CO par une participation de l'azote de l'amide dans la stabilisation mésomérique de l'iminium (Schéma 110).

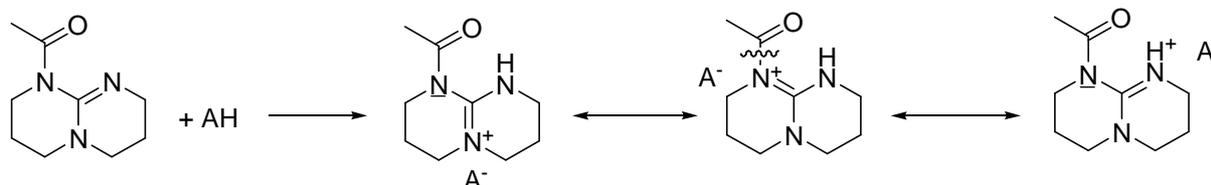


Schéma 110 : Stabilisation de la charge positive par mésomérie

Ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure précisément sur les raisons de la supériorité de l'acétate de phényle par rapport à l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle dans le cadre de la catalyse. Néanmoins, il est probable que le phénol inhibe la formation de TBD-Ac dans la première étape de la catalyse, puis favorise la réaction d'acétylation de l'amine par le TBD-Ac dans la seconde étape de la catalyse. Ainsi, l'influence du phénol généré *in situ* serait globalement favorable au transfert d'acétyle sur l'amine.

II.3. Résumé des systèmes catalytiques mis au point

Deux systèmes efficaces d'acétylation d'amines basés sur l'utilisation d'une quantité catalytique de TBD ont été mis au point :

- Le premier système utilise l'acétate de phényle **116** comme donneur d'acétyle en présence d'une quantité catalytique de TBD (0,3 éq.). L'amide **13** est alors obtenu avec un rendement de 81% contre 2% en l'absence de catalyseur (Schéma 111).

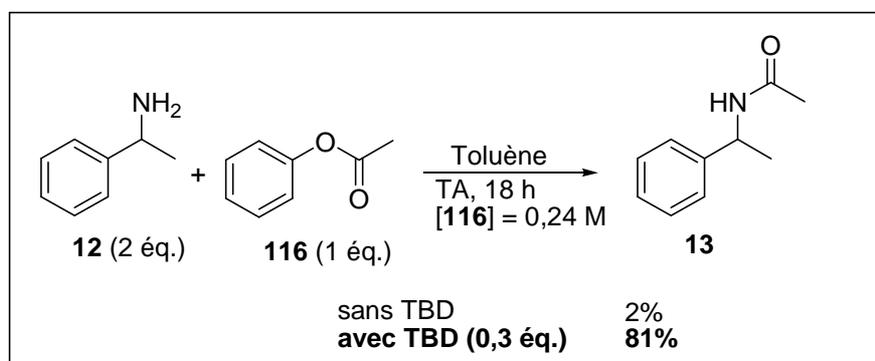


Schéma 111 : Système catalytique utilisant l'acétate de phényle **116**

- Le deuxième système requiert l'utilisation de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** en tant que donneur d'acétyle et une quantité catalytique de TBD (0,3 éq.). Ce système, plus concentré que le précédent, fournit l'amide **13** avec un rendement de 100% contre 8% en l'absence de catalyseur (Schéma 112).

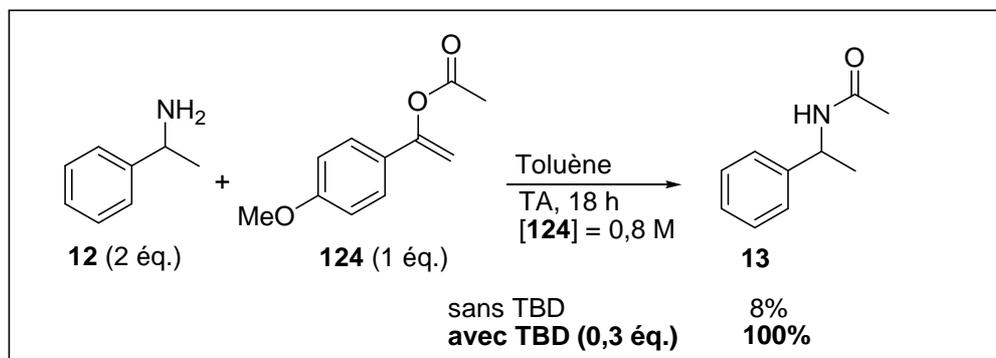


Schéma 112 : Système catalytique utilisant l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124**

Dans ces deux systèmes, la réaction du TBD avec le donneur d'acétyle ROAc conduit à la formation d'un intermédiaire acétylé TBD-Ac **118**. Cet intermédiaire est capable de transférer l'acétyle à l'amine **12** pour former l'amide **13** et régénérer le catalyseur TBD (Schéma 113).

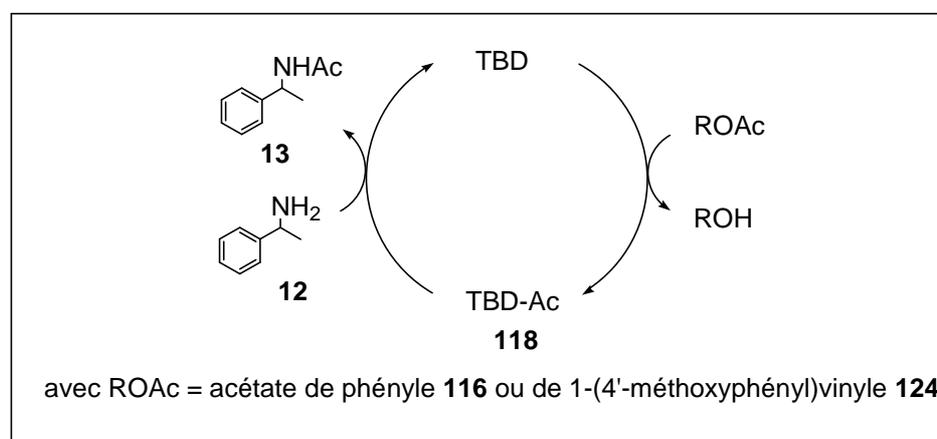


Schéma 113 : Mécanisme réactionnel d'acétylation de l'amine **12** catalysée par le TBD

Dans la partie suivante, nous allons utiliser les systèmes catalytiques mis au point précédemment, pour la résolution cinétique d'amines. Dans cette nouvelle étude, le catalyseur TBD sera donc remplacé par une guanidine chirale.

III. Application du système catalytique à la résolution cinétique d'amines

Dans un premier temps, nous allons cibler les guanidines qui catalysent efficacement le transfert d'acétyle, du donneur d'acétyle à la 1-phényléthylamine. Des guanidines chirales seront alors préparées en fonction des résultats obtenus.

III.1. Criblage de guanidines

Avant de s'engager dans des synthèses souvent laborieuses de guanidines bicycliques chirales, l'activité catalytique de quelques guanidines plus accessibles a été testée dans nos conditions d'acétylation optimisées. Cette étude permettra d'identifier les structures de guanidine requises pour la résolution cinétique d'amines.

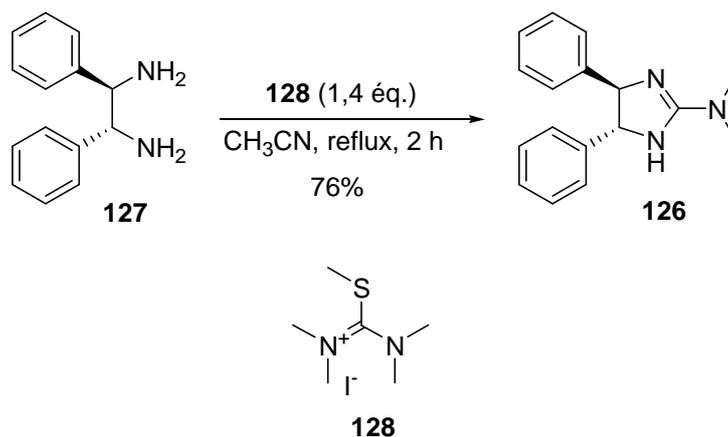
Deux guanidines commerciales, la TMG et l'analogue *N*-méthylé du TBD (MTBD) ainsi qu'une guanidine monocyclique **126** préparée à partir du (1*R*,2*R*)-diaminodiphényléthane **127**,²⁰ sont testées (Schéma 114). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 35.

Tableau 35 : Activité catalytique de différentes guanidines

CC(N)Cc1ccccc1 (12, 2 éq.) + CC(=O)OC(=O)c1ccccc1 (116, 1 éq.) $\xrightarrow[\text{Toluène, TA, 18 h, [116] = 0,24 M}]{\text{catalyseur (0,3 éq.)}}$ CC(=O)N(C)Cc1ccccc1 (13)

Entrée	catalyseur	Rdt (%) ^a
1	TBD	81
2	 TMG	2
3	 MTBD	2
4	 126	3

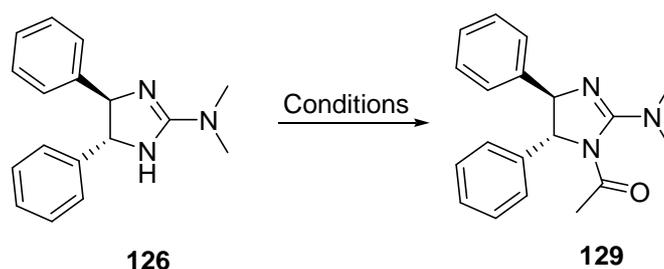
^a Rendement en amide **13** contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène).

**Schéma 114** : Préparation de la guanidine monocyclique **126**

Aucune des guanidines testées (acyclique, monocyclique et bicyclique) ne permet de catalyser la réaction. Pourtant la TMG et le composé **126**, à l'image du TBD, disposent d'une fonction N-H susceptible de former l'acétyliminoguanidine et l'acétylaminoguanidine respectivement, en présence d'un donneur d'acétyle.

De plus, nous avons préparé la guanidine acétylée **129** afin de comprendre quelle(s) étape(s) limit(ent) la formation de l'amide **13** (acétylation de la guanidine par le donneur d'acétyle ou transfert de l'acétyle de la guanidine à l'amine).

Ainsi, l'acétylation de la guanidine **126** s'étant révélée particulièrement difficile, différentes voies ont été envisagées (Tableau 36).

Tableau 36 : Acétylation de la guanidine monocyclique **126**

Entrée	Conditions	Rdt (%) ^a
1	Acétate de phényle 116 (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , TA, 12 h	0
2	Acétate d' <i>iso</i> -propényle 124 (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , TA, 12 h	0
3	Chlorure d'acétyle (0,5 éq.), THF, TA, 2 h	22

^a Rendement isolé.

Contrairement au TBD, la guanidine monocyclique **126** n'est pas acétylée par des agents doux d'acylation (entrées 1 et 2). En revanche, l'utilisation d'un agent plus fort, le chlorure d'acétyle, conduit à l'acylguanidine **129** avec un rendement médiocre de 22% (entrée 3).

Afin de tester la réactivité de la guanidine **129** avec les amines, ce composé est engagé dans la résolution cinétique de la 1-phényléthylamine **12** (Schéma 115).

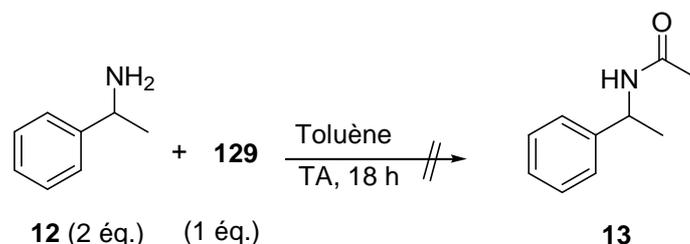


Schéma 115 : Acétylation énantiosélective de l'amine **12** par l'acétylguanidine **129**

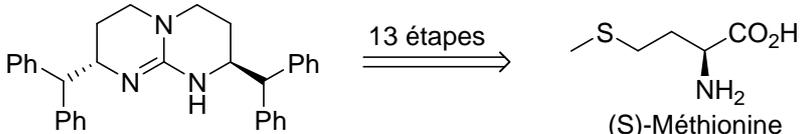
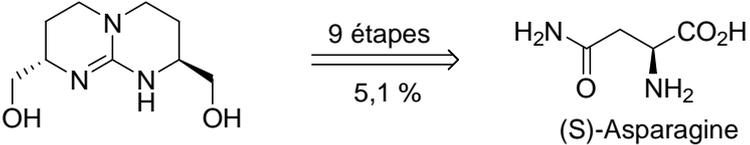
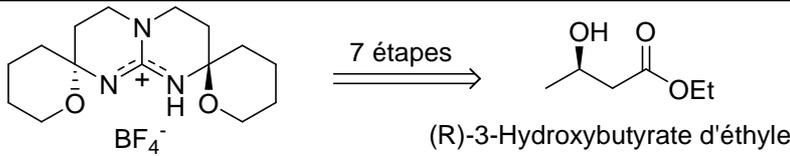
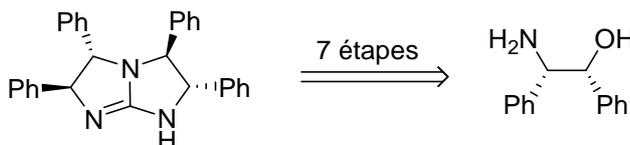
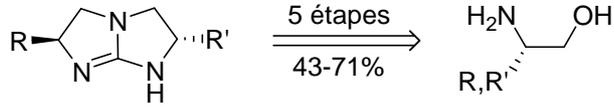
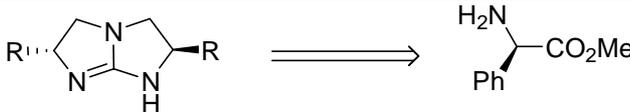
Aucun transfert d'acétyle n'est observé. La guanidine acétylée **129** est récupérée intacte, même après traitement du milieu réactionnel par 150 équivalents de *n*-propylamine.

Ainsi, la première étape d'acétylation de la guanidine **126** et la seconde étape de transfert de l'acétyle sur l'amine posent un problème avec ce composé monocyclique. De ce fait, la synthèse d'une guanidine bicyclique chirale est alors envisagée.

III.2. Les guanidines bicycliques chirales de la littérature

La littérature recense relativement peu de guanidines bicycliques chirales. La plupart d'entre elles sont obtenues par des synthèses multi-étapes, à partir d'aminoacides naturels (Tableau 37).

Tableau 37 : Guanidines bicycliques chirales de la littérature

Auteur	Guanidine
A. P Davis ²¹	 <p>13 étapes</p> <p>(S)-Méthionine</p>
J.-M. Lehn et coll ²²	 <p>9 étapes 5,1 %</p> <p>(S)-Asparagine</p>
J. Murphy ²³	 <p>7 étapes</p> <p>(R)-3-Hydroxybutyrate d'éthyle</p>
T. Ishikawa ²⁴	 <p>8 étapes</p> <p>avec R = Ph, Bn</p>
	 <p>7 étapes</p>
C.-H. Tan ²⁵	 <p>5 étapes 43-71%</p> <p>R = R' = Bn, <i>i</i>-Pr, <i>t</i>-Bu R = Bn et R' = <i>i</i>-Pr</p>
E. J. Corey ²⁶	 <p>130 R = Ph (9 étapes) R = <i>c</i>-hexyl (10 étapes)</p>

Ces guanidines de type 1,4,6-triazabicyclo[3.3.0]oct-4-ène et 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène comportent généralement un axe de symétrie C₂.

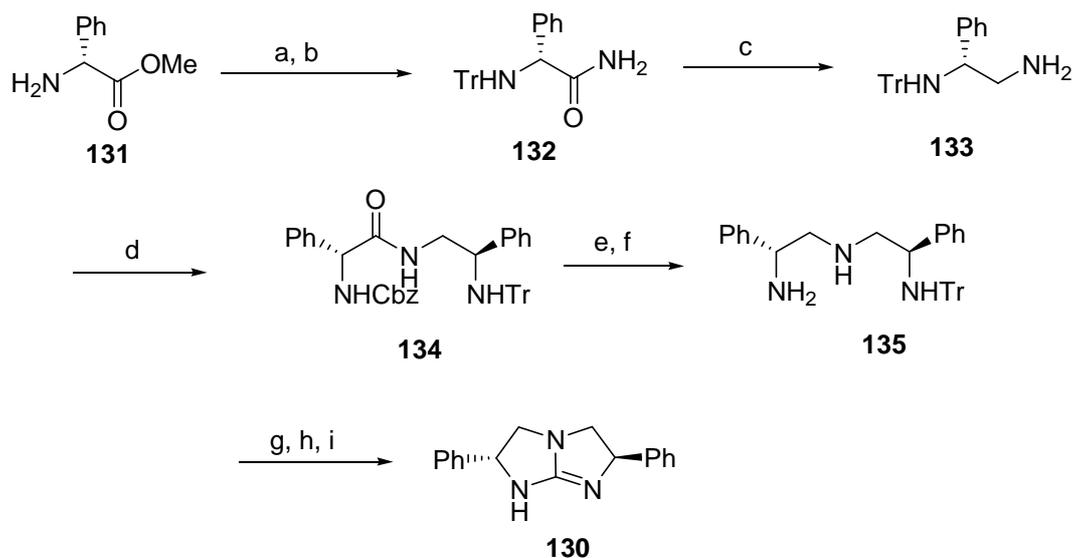
Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi de tester la guanidine **130** de Corey. Il s'agit d'une guanidine rigide de type 1,4,6-triazabicyclo[3.3.0]oct-4-ène, qui comporte un groupement volumineux (phényle) proche du centre réactif (N-H).

III.3. Préparation de la guanidine bicyclique de Corey

III.3.1. Voie de synthèse de Corey

Corey décrit la préparation de la guanidine pentacyclique énantiomériquement pure **130** en 9 étapes à partir du (R)-phénylglycinate de méthyle **131** (Schéma 116).

L'ammonolyse de l'ester **131** et la protection successive de l'amine intermédiaire par le chlorure de trityle forment l'amide **132** avec un rendement de 83% sur deux étapes (étapes a et b). L'amide **132** est ensuite réduit par le tétrahydrure d'aluminium de lithium dans l'éther à reflux (étape c). L'amine **133** obtenue est alors couplée avec la (R)-N-(benzyloxycarbonyl)phénylglycine avec un rendement de 78% (étape d). Le produit de couplage **134** est réduit successivement par du palladium sur charbon et une solution de dihydruure de *bis*-(2-méthoxyéthoxy)aluminat de sodium (Red-Al[®]) permettant ainsi l'accès à la triamine **135** avec un rendement de 82% sur deux étapes (étapes e, f). Le traitement de **135** par du thiophosgène forme la thiourée cyclique (95%) qui est ensuite *S*-méthylée en présence d'iodométhane. Ce composé chauffé à 100 °C dans le *N,N*-diméthylformamide pendant 2 heures conduit à la guanidine chirale **130** (55% sur deux étapes).



a) NH₃, MeOH, TA, 36 h, 86%. b) TrCl (1 éq.), Et₃N, CH₂Cl₂, TA, 2 h, 97%. c) LiAlH₄, Et₂O, reflux, 48 h, 80%. d) (R)-Cbz-phénylglycine, DCC, HOBT, THF, 0 °C, 11 h, 78%. e) H₂, 10% Pd/C, THF/MeOH 1:1, TA, 6 h. f) Red-Al (3,75 éq.), Toluène, reflux, 2,5 h, 82% (e+f). g) Thiophosgène (1,05 éq.), Na₂CO₃, CH₂Cl₂/eau 1:1, 0 °C, 15 min, 95%. h) MeI (2 éq.), MeOH, 50 °C, 45 min. i) DMF, 100 °C, 1,5 h, 55% (h+i).

Schéma 116 : Préparation de la guanidine chirale **130** par Corey

III.3.2. Synthèse de la guanidine **130** au laboratoire

Dans un premier temps, la synthèse de la guanidine est effectuée au laboratoire suivant le même mode opératoire. Suite aux difficultés à reproduire certains rendements chimiques et optiques, quelques modifications ont été apportées à la synthèse d'origine (Schéma 117).

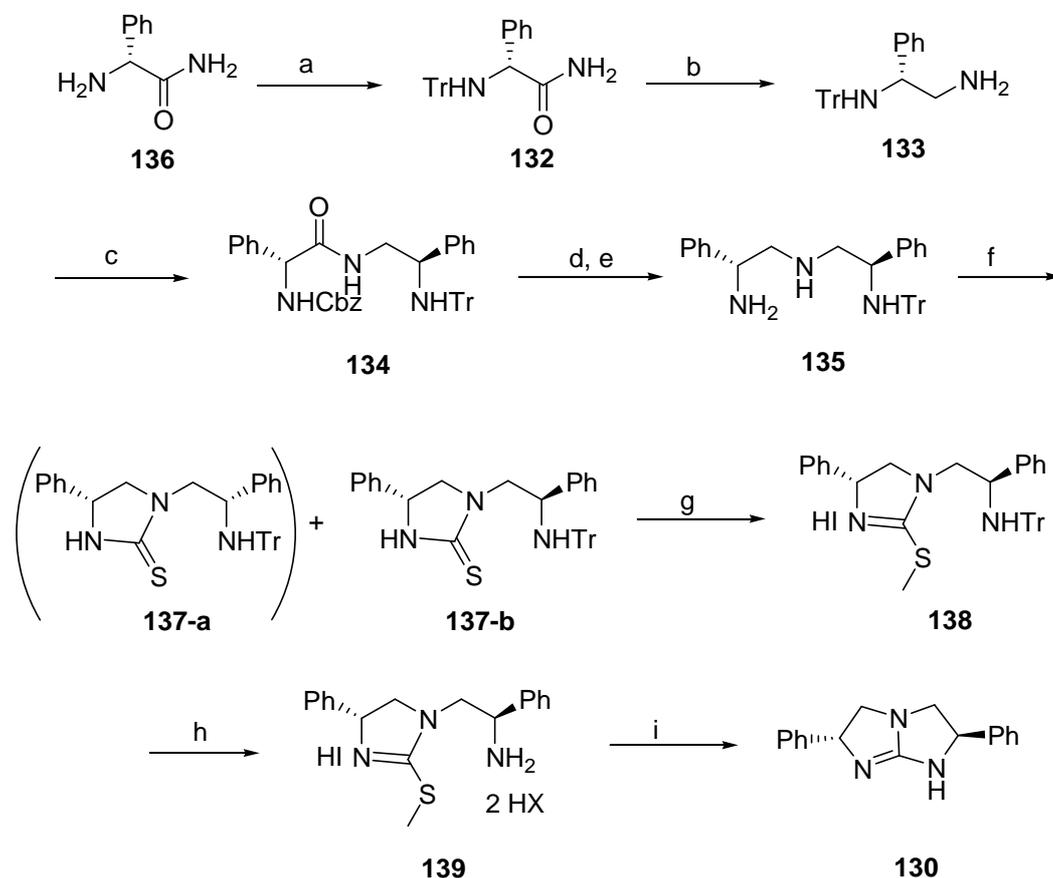
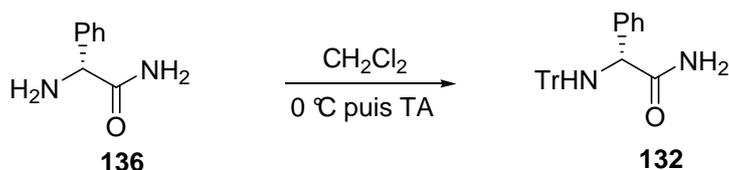


Schéma 117 : Synthèse modifiée de la guanidine bicyclique **130**

Les premières étapes de la synthèse sont inchangées. Toutefois, à l'issue du traitement du (*R*)-phénylglycinamide **136** par le chlorure de trityle en présence de triéthylamine, le composé **132** est obtenu avec un excès énantiomérique de 81% (étape a). Une étude de l'ordre d'introduction des réactifs et de la nature de la base utilisée n'ont pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique (Schéma 118).



- (1) Et₃N puis TrCl : 81% ee
 (2) TrCl puis Et₃N : 76% ee
 (3) Pyridine puis TrCl : 54% ee

Schéma 118 : Etude de la réaction de tritylation du (R)-phénylglycinamide **136**

L'addition du chlorure de trityle avant la triéthylamine engendre une légère baisse de l'excès énantiomérique (76%, équation (2)). De plus, le remplacement de la triéthylamine par la pyridine occasionne une baisse importante de l'excès énantiomérique (54%, équation (3)).

La réduction de l'amine **132**, menée dans des conditions conformes à la littérature, conduit à la diamine **133** avec un excès énantiomérique de 72% (étape b). Ce résultat indique une nouvelle épimérisation partielle du centre chiral.

La réaction de couplage entre le composé **133** et le (R)-N-(benzyloxycarbonyl)phénylglycine permet d'obtenir le produit **134** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (58% ed) avec un rendement de 52% (étape c). Ce résultat indique très vraisemblablement l'épimérisation du nouveau centre chiral introduit. Ceci est d'autant plus fâcheux que tout espoir d'isoler la guanidine énantiomériquement pure est anéanti.

L'étape d) de déprotection du carbamate du composé **134** en amine correspondante par une solution méthanolique en présence de palladium 10% sur charbon, exige au moins 24 heures d'agitation à température ambiante contre 6 heures dans la littérature.

L'étape f) de formation de la thiourée **137** à partir de la triamine **135** a conduit à des réactions secondaires. Une dilution du milieu réactionnel (1,5 fois par rapport à la littérature) et l'addition du phosgène solubilisé dans le solvant de la réaction permettent de limiter la formation des produits secondaires. Les diastéréoisomères **137-a** et **137-b** obtenus sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Le composé **137-b** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 45%.

La thiourée **137-b** est insoluble dans le méthanol. Le chauffage de la solution à 45 °C pendant une dizaine de minutes, permet de solubiliser **137-b** en grande partie et de le rendre plus réactif dès l'introduction de l'iodométhane volatil. Au total, 7 éq. d'iodométhane sont introduits en deux fois au cours des 3 heures d'agitation à 55 °C, alors que les données de la littérature n'en préconisent que 2 pour 45 minutes d'agitation. Le sel **138** est obtenu avec un rendement de 95% (étape g).

Le sel **138**, solubilisé dans le *N,N*-diméthylformamide et chauffé à 110 °C pendant 1,5 heures, conduit à la formation de traces de guanidine **130**. L'agitation poursuivie pendant 10 heures supplémentaires mène à la formation d'environ 10% de guanidine dans le brut réactionnel ainsi qu'à des nombreux produits secondaires, notamment au composé **137-b**. Ces conditions n'ont pas permis d'isoler le produit final analytiquement pur.

De nouvelles conditions ont été mises au point (Schéma 119). Dans un premier temps, l'amine **138** déprotégée en milieu acide (HCl 12 N / acétone, étape h), conduit au composé **139** après concentration du milieu réactionnel. Dans un deuxième temps, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle puis traité par une solution saturée de carbonate de sodium, s'accompagnant du dégagement d'une forte odeur de soufre caractéristique du départ de thiométhane (étape i). Après traitement de la réaction, la phase organique est concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice. La guanidine **130** est obtenue sous forme d'un seul diastéréoisomère avec une pureté optique de 70%.

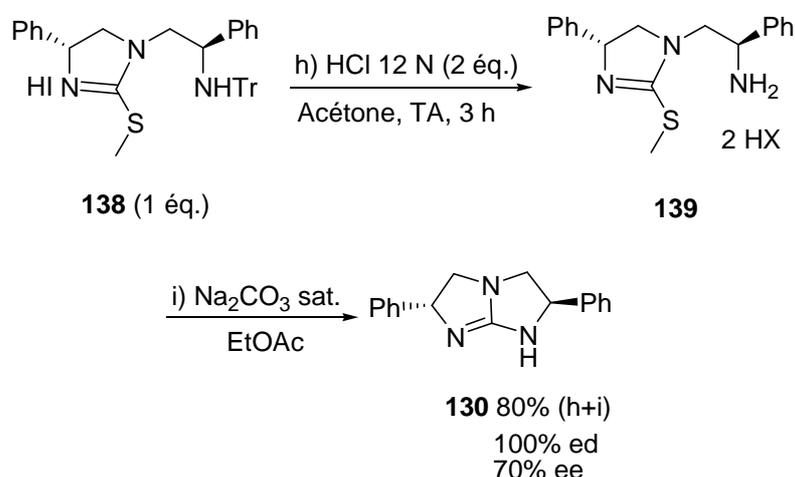


Schéma 119 : Optimisation des dernières étapes de la synthèse de la guanidine **130**

Il est dommageable de ne pas posséder la guanidine **130** énantiomériquement pure pour tester pleinement son activité dans la résolution cinétique d'amines. Néanmoins, son utilisation dans ce cadre va permettre de connaître son activité catalytique (rendement) et sa sélectivité approximative (excès énantiomérique). Il est important de noter que les résultats concernant les excès énantiomériques de l'amide isolé devront être considérés avec la plus grande prudence. En effet, aucune extrapolation de ces résultats à ceux que l'on obtiendrait avec un catalyseur optiquement pur n'est *a priori* possible. Les excès énantiomériques du produit peuvent être une fonction non linéaire de ceux du catalyseur.²⁷

III.4. Utilisation de la guanidine chirale **130** pour la résolution cinétique d'amines

La guanidine bicyclique chirale **130** est alors testée comme catalyseur dans la résolution cinétique de la (\pm)-1-phényléthylamine dans les conditions réactionnelles mises au point

précédemment. De plus, les effets de solvants et de bases sur les sélectivités de l'amide formé, seront évalués.

III.4.1. Effet du système catalytique

La guanidine chirale **130** est utilisée pour la résolution cinétique de la (\pm)-1-phényléthylamine en présence de l'acétate de phényle **116** ou de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** (Schéma 120).

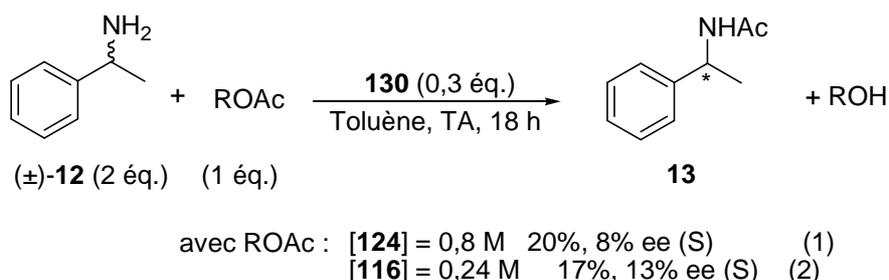


Schéma 120 : Effet du système catalytique

Les rendements et sélectivités obtenus sont faibles quelque soit le donneur d'acétyle utilisé. Le meilleur rendement est obtenu avec l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **124** (20%, équation (1)) et l'excès énantiomérique le plus élevé avec l'acétate de phényle **116** (13 (S), équation (2)).

Dans la suite de l'optimisation des conditions réactionnelles, nous conserverons donc l'acétate de phényle **116** comme donneur d'acétyle.

III.4.2. Effet du solvant

La résolution cinétique de l'amine **12** est entreprise en utilisant l'acétate de phényle **116** comme donneur d'acétyle, en présence du catalyseur chiral **130** dans différents solvants, à température ambiante pendant 18 heures (Tableau 38).

Tableau 38 : Influence du solvant sur la sélectivité ^a

Entrée	Solvant	Rdt (%) ^b 13	ee (%) ^c 13
1	Toluène	17	13 (S)
2	CH ₂ Cl ₂	4	17 (S)
3	CHCl ₃	5	16 (S)
4	AcOEt	6	12 (S)
5	DMF	8	10 (S)
6	THF	9	8 (S)

^a Réaction menée avec l'acétate de phényle **116** (1 éq.), le catalyseur **130** (0,3 éq.), à TA pendant 18 h. ^b Rendement en amide contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène). ^c Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale.

Les rendements obtenus sont tous inférieurs à 10% à l'exception de la réaction effectuée dans le toluène. Quelque soit le solvant, l'amide de configuration (S) est isolé. Les meilleures sélectivités sont obtenues avec les solvants chlorés (16 et 17%, entrées 2 et 3).

III.4.3. Effet de base

L'influence des bases azotées (0,3 éq.) sur la sélectivité est étudiée dans les meilleures conditions développées jusqu'à présent (acétate de phényle **116** / dichlorométhane). La réaction est menée à température ambiante pendant 18 heures (Tableau 39).

Tableau 39 : Influence de la base sur la sélectivité ^a

Entrée	Base	Rdt (%) ^b 13	ee (%) ^c 13
1	-	4	17 (S)
2	Pyridine	6	15 (S)
3	Triéthylamine	3	14 (S)
4	DBN	7	12 (S)

^a Réaction menée dans le dichlorométhane avec l'acétate de phényle (1 éq.), le catalyseur **130** (0,3 éq.), la base (0,3 éq.) à TA pendant 18 h. ^b Rendement en amide contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H (étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène). ^c Excès énantiomérique déterminé par HPLC sur colonne chirale.

Les sélectivités (S) obtenues sont comprises entre 12 et 17%. L'effet des bases sur la sélectivité est minime.

III.4.4. Etude cinétique d'acétylation du catalyseur

L'étude comparative des cinétiques d'acétylation de la guanidine chirale **130** et du TBD a été réalisée en présence des donneurs d'acétyle **116** et **124**. Chaque réaction est effectuée dans du toluène-*d*₈ et l'avancement de la réaction est contrôlé par spectroscopie de RMN du ¹H (Schéma 121).

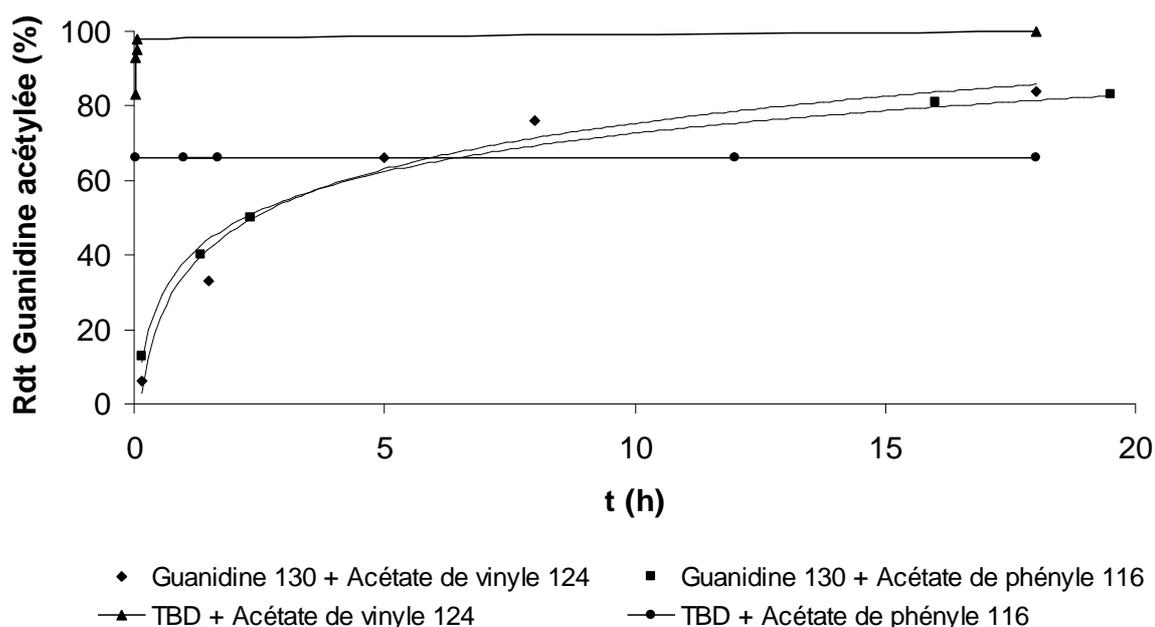
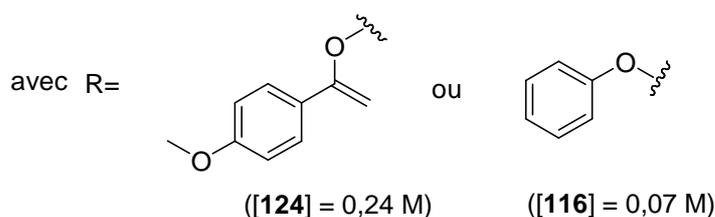
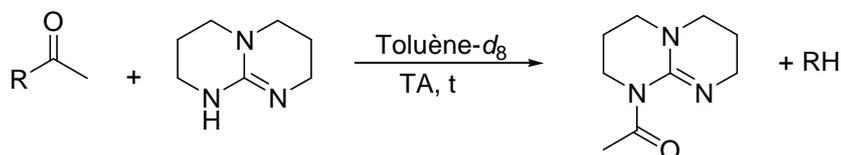
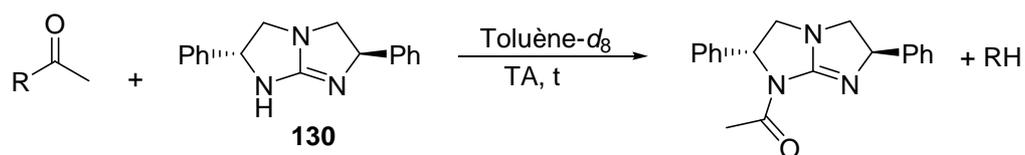


Schéma 121 : Comparaison des cinétiques d'acétylation des catalyseurs **130** et TBD

Avec le TBD, l'équilibre réactionnel est atteint après quelques minutes d'agitation seulement, quelque soit le donneur d'acétyle **116** ou **124** utilisé. La conversion est totale en présence de l'acétate de vinyle **124** et atteint 66% avec l'acétate de phényle **116**. Comparativement, avec la guanidine chirale **130**, l'acétylation est beaucoup plus lente avec les deux donneurs d'acétyle, atteignant environ 80% de rendement après 18 heures de réaction.

Cette étude explique en partie les faibles rendements en amide **13** obtenus. Ainsi la présence du groupement phényle proche du centre réactif et/ou la structure pentacyclique de la guanidine **130** seraient les causes de la forte diminution de l'activité catalytique observée.

IV. TBD-Ac : agent d'acétylation d'amine

L'acétyle est un groupement protecteur courant pour protéger les amines en amides correspondants. Ainsi, l'aptitude du TBD-Ac à opérer cette transformation est évaluée à travers quelques exemples d'amines (Tableau 40).

Tableau 40 : Acétylation d'amines par TBD-Ac

$$R_1R_2NH + \text{TBD-Ac} \xrightarrow[\text{TA, 14 h}]{\text{Toluène}} R_1R_2NAc + \text{TBD} \quad \text{avec } R_1, R_2 = \text{H, alkyle, aryle}$$

(1 éq.) (1,05 éq.)

Entrée	Amine	Amide	Rdt (%) ^a
1		 13	88
2		 13	77
3		 65	10
4		 140	83
5		 141	3
6		 142	18
7		 143	83
8		 144	95

^a Rendement isolé.

De bons rendements sont obtenus avec les amines aliphatiques peu encombrées (entrées 1 et 4). En revanche une baisse importante du rendement de l'acétylation est observée avec des amines encombrées (10%, entrée 3) ou peu nucléophiles (3%, entrée 5).

Le chlorhydrate de la 1-phényléthylamine est acétylé avec un rendement satisfaisant (77%, entrée 2). Ce résultat met en évidence le caractère basique du TBD-Ac, qui vraisemblablement effectue une première réaction de déprotonation du chlorhydrate de l'amine suivie de son acétylation.

Enfin la *N*-acétylation est obtenue exclusivement avec des aminoalcools (entrées 7 et 8).

V. Conclusion et perspectives

Cette étude voit l'achèvement d'un système catalytique efficace pour l'acétylation d'amines. La stratégie mise en place repose sur la formation d'un intermédiaire TBD-Ac, obtenu par réaction du catalyseur TBD avec un donneur d'acétyle (acétate de phényle ou de vinyle). Cet intermédiaire réagit avec les amines aliphatiques de faibles encombrements pour former les amides correspondants et régénérer le catalyseur TBD.

Ce système catalytique appliqué à la résolution cinétique d'amines, *via* une guanidine bicyclique chirale, a malheureusement conduit à la formation d'amides avec de faibles rendements chimiques et optiques (rdt max=20%, ee max=17%).

Toutefois suite à ces résultats, il serait intéressant de comparer l'activité catalytique de la guanidine bicyclique **145**, obtenue en 4 étapes à partir de l'éthylèthiourée **146**, avec l'activité du TBD pour l'acétylation d'amines (Schéma 122).²⁸

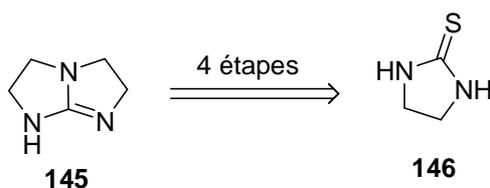


Schéma 122 : Guanidine achirale 1,4,6-triazabicyclo[3.3.0]oct-4-ène **145**

En effet, le résultat de cette étude permettrait un meilleur ciblage de la guanidine chirale à préparer :

- Un rendement similaire entre une réaction d'acétylation menée avec le composé **145** et le TBD indiquerait l'influence néfaste du phényle de la guanidine chirale **130** sur l'efficacité de la catalyse.

- Un rendement beaucoup plus faible avec le composé **145** orienterait nos recherches définitivement vers la synthèse d'une guanidine chirale de type TBD.

- Références bibliographiques -

Chapitre II

- ¹ a) Dálaigh, C. Ó.; Hynes, S. J.; O'Brien, J. E.; McCabe, T.; Maher, D. J.; Watson, G. W.; Connon, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2785. b) Lewis, C. A.; Sculimbrene, B. R.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3021. c) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154. d) Mitsuda, M.; Tanaka, T.; Tanaka, T.; Demizu, Y.; Onomura, O.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8073. e) Birman, V. B.; Guo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859. f) Bellemin-Laponnaz, S.; Tweddell, J.; Ruble, J. C.; Breitling, F. M.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 1009. g) MacKay, J. A.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498. h) Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Campbell, I. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 384.
- ² Arai, S.; Bellemin-Laponnaz, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234.
- ³ Facteur de stéréosélectivité $s=k_R/k_S$ cf. Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- ⁴ Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**; 128.
- ⁵ Oriyama, T.; Hori, Y.; Imai, K.; Sasaki, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8543.
- ⁶ Spivey, A. C.; Arseniyadis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436.
- ⁷ Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. T.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430.
- ⁸ Anstiss, M.; Nelson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4135.
- ⁹ Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556.
- ¹⁰ Katritzki, A. R.; Rogovoy, B. V.; Cai, X.; Kirichenko, N.; Kovalenko, K. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 309.
- ¹¹ Carniato, D.; Gadek, T. R.; Gourvest, J.-F.; Knolle, J.; Peyman, A.; Ruxer, J.-M.; Bodary, S. C. Int. Patent WO 0031046, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 4997.
- ¹² Bream, J. B.; Picard, C. W. Swiss Patent 518910, 1972; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 61634.
- ¹³ Burmistrov, S. I.; Sukhoruchkin, Yu. V. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1963**, *33*, 1293
- ¹⁴ Matsumoto, K.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 552.
- ¹⁵ Bakker, M.; Spruijt, A. S.; Van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1801.
- ¹⁶ a) Lin, M.-H.; RajanBabu, T. V.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1607. b) Orita, A.; Mitsutome, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2420.

- ¹⁷ a) Chen, S. T.; Chen, S. Y.; Chen, S. J.; Wang, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3583. b) Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5359.
- ¹⁸ Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R.; Serra, E. *Synthesis* **1999**, *7*, 1200.
- ¹⁹ Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 634.
- ²⁰ Préparée à partir des travaux de thèse de Thierry Schlama (Soutenue à Strasbourg le 27 octobre 1997).
- ²¹ Davis, A. P.; Dempsey, K. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2829.
- ²² Echavarren, A.; Galán, A.; De Mendoza, J.; Salmerón, A.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 685.
- ²³ Howard-Jones, A.; Murphy, P. J.; Thomas, D. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1039.
- ²⁴ a) Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamagushi, K.; Seki, H.; Tokunada, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779. b) Kitani, Y.; Kumamoto, T.; Isobe, T.; Fukuda, K.; Ishikawa, T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1653.
- ²⁵ Ye, W.; Leow, D.; Li Min Goh, S.; Tan, C.-T.; Chian, C.-H.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1007.
- ²⁶ a) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157. b) Corey, E. J.; Ohtani, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5227.
- ²⁷ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
- ²⁸ Mc Kay, A. F.; Hatton, W. G.; Braun, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6144.

- Chapitre III -

**Nouvelles applications de guanidines
bicycliques en organocatalyse**

I. Introduction

Les guanidines bicycliques comme le TBD et le MTBD sont des bases fortes azotées largement utilisées en synthèse organique. Elles sont employées dans diverses réactions comme la réaction de Henry,¹ la réaction de Wittig,² des réactions de polymérisation³ et de *trans*-estérification.⁴ Contrairement aux bases inorganiques, les guanidines bicycliques sont solubles dans la plupart des solvants et leur utilisation n'exige pas nécessairement une atmosphère inerte et des solvants anhydres.⁵ De plus, l'immobilisation des guanidines sur support solide permet d'extraire facilement la base en fin de réaction en évitant le lavage aqueux nécessaire pour éliminer les bases inorganiques.⁶ Enfin, des guanidines bicycliques chirales ont été préparées et utilisées avec succès pour la synthèse énantiosélective d'acides aminés (réaction de Strecker)⁷ et d'adduits d'aldolisation.⁸

Dans ce chapitre, l'utilisation de guanidines bicycliques a été envisagée pour catalyser l'aminolyse d'esters et la deutériation de molécules acides.

II. Utilisation du TBD comme catalyseur d'aminolyse d'esters

II.1. Introduction

L'amide est une fonction présente dans des macromolécules naturelles indispensables à la vie comme les protéines qui exercent une diversité de fonctions au sein des organismes vivants : duplication des chromosomes (enzymes), transport de l'oxygène (hémoglobine), transport du fer dans le sang (transferrine) puis stockage dans le foie (ferritine)...⁹ En outre, la fonction amide confère des propriétés particulières aux produits de synthèse comme le Nylon 6,6[®], matériau élastique et résistant.¹⁰

Les amides sont généralement obtenus par réaction d'un ester activé (nitrophényle, thiophényle, vinylyle, acétylyle, hydroxylamine) ou d'un chlorure d'acyle avec une amine dans des conditions réactionnelles douces.¹¹ Leur formation directe à partir d'esters non activés, nécessite des conditions drastiques de température (> 200 °C) et des temps de réaction élevés.¹² Ainsi des méthodologies plus douces, basées sur l'utilisation d'acides de Lewis, de bases (alcalines ou organiques), de voies thermiques et électrochimiques ont été développées et sont résumées ci-dessous.

II.2. Synthèse d'amides en présence d'acides de Lewis

La plupart des acides de Lewis utilisés (dérivés d'aluminium, d'étain, de magnésium) active l'amine par la formation d'un amidure métallique intermédiaire. En revanche, d'autres acides de Lewis, comme le bore, activent l'ester.

II.2.1. Dérivés d'aluminium

Ishii montre pour la première fois en 1970 qu'un amidure d'aluminium permet l'ouverture d'une lactone en hydroxyamide correspondant. Suite à ces travaux, Weinreb établit en 1977 que les amidures de diméthylaluminium **147** réagissent avec des esters **148** pour former les amides correspondants **149** dans des conditions douces (équation (1), Schéma 123).¹³ Les dérivés d'amidure d'aluminium **147** sont obtenus par réaction des amines (ammoniacque, amine primaire ou secondaire) avec le triméthylaluminium **150** à température ambiante *via* l'élimination de méthane (équation (2)).

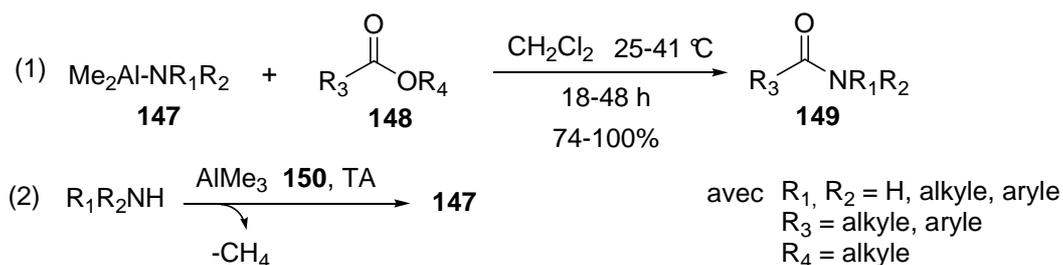
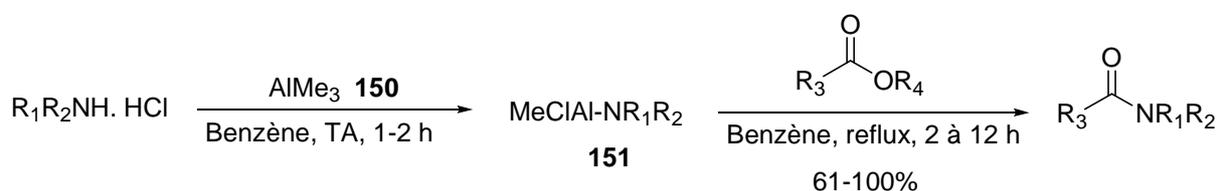


Schéma 123 : Aminolyse d'esters par le dialkylamidure de diméthylaluminium **147**

Par la suite Weinreb décrit l'utilisation de triméthylaluminium **150** avec les chlorhydrates d'amine pour s'affranchir des problèmes liés à la volatilité de certaines amines (ammoniaque, méthylamine ou diméthylamine).¹⁴ Ainsi l'espèce active **151** formée, réagit avec les esters dans le benzène à reflux, pour conduire aux amides primaires, secondaires ou tertiaires (Schéma 124).



avec $R_1, R_2 = H$, méthyle

Schéma 124 : Aminolyse d'esters à partir de chlorhydrates d'amine

La méthodologie de Weinreb est encore très largement utilisée de nos jours.¹⁵ En effet, elle permet l'aminolyse d'une grande diversité d'esters (aromatiques, aliphatiques, α,β -insaturés) dans des conditions réactionnelles relativement douces. Elle a permis l'essor de nombreuses autres méthodes basées aussi sur l'utilisation d'aluminium.

Huang décrit l'utilisation des complexes $i-Bu_2HAL.NH_2R$ et $i-Bu_2HAL.NHR_1R_2.HCl$ comme agents d'aminolyse de lactones et d'esters.¹⁵ Ils sont obtenus par réaction de l'hydruire de di-*iso*-butylaluminium (DIBAL-H) avec l'amine primaire ou le chlorhydrate de l'amine secondaire respectivement. Le complexe $i-Bu_2HAL.NHR_1R_2.HCl$ **152-a** est préféré au dérivé $i-Bu_2HAL.NHR_1R_2$ **152-b** qui donne des rendements plus faibles (Schéma 125).

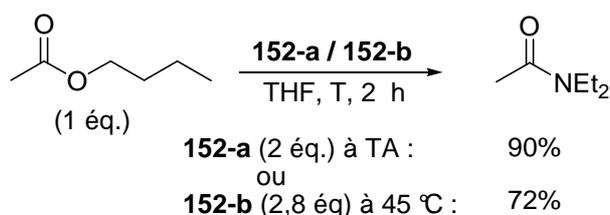


Schéma 125 : Etude comparative d'aminolyse d'esters entre une amine et son chlorhydrate

Cette méthode permet la synthèse d'amides secondaires et tertiaires rapidement (< 2 h) à température ambiante avec de très bons rendements (en général > 90%). Les esters peuvent être aliphatiques ou aromatiques et les amines primaires ou secondaires. Toutefois, aucun exemple d'amine aromatique n'est reporté. De plus, ce procédé exige la préparation, au préalable, des chlorhydrates pour les amines secondaires.

La nature pyrophorique des réactifs d'aluminium nécessite des précautions particulières d'utilisation (atmosphère inerte, abri de l'humidité). Woodward a récemment utilisé un dérivé d'aluminium pour l'aminolyse d'esters, le DABAL-Me₃ **153**, composé relativement stable à l'air et à l'humidité.¹⁶ Il a été préparé pour la première fois par l'équipe de Bradley et

Hursthouse à partir du 1,4-diazobicyclo[2,2,2]octane **154** et du triméthylaluminium **150** (Schéma 126).¹⁷

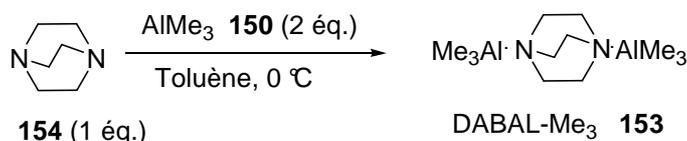


Schéma 126 : Préparation du DABAL-Me₃ **153**

La synthèse d'amide nécessite au préalable de faire réagir l'amine (1,5 éq.) avec le DABAL-Me₃ **153** (1,5 éq.) à 40 °C pendant 1 heure. Puis l'ester est additionné au mélange précédent et le milieu est chauffé à reflux pendant 18 heures (Schéma 127).

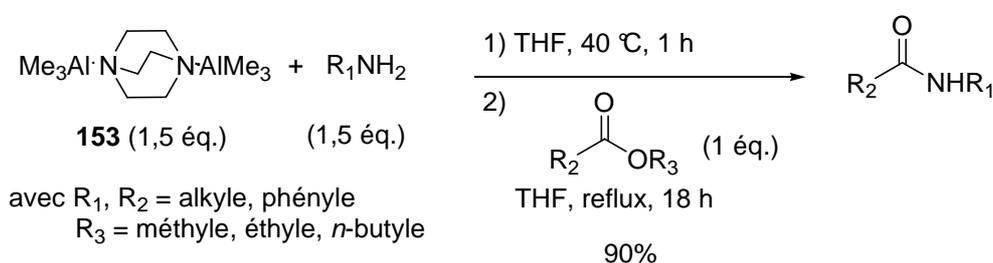


Schéma 127 : Aminolyse d'esters de Woodward par le DABAL-Me₃ **153**

Ce procédé peut être effectué dans le tétrahydrofurane commercial non séché (contenant jusqu'à 0,05% massique d'eau) et sous atmosphère ambiante, sans diminution notable du rendement de l'amide isolé. Il permet la formation d'amides à partir d'amines primaires uniquement (aromatiques ou aliphatiques) et d'esters (aromatiques ou énolisables) avec de bons rendements (90% en moyenne). Malgré l'avantage considérable d'utiliser un dérivé d'aluminium moins pyrophorique, les conditions réactionnelles exigent des températures plus élevées (reflux du tétrahydrofurane) que celles que requiert son précurseur triméthylaluminium (25-41 °C).

Enfin, Yamamoto décrit brièvement l'utilisation du polymère méthylaluminoxane (MAO) comme une alternative plus efficace que le triméthylaluminium **150** pour l'aminolyse du benzoate de méthyle **155** par la benzylamine **123** (Schéma 128).¹⁸

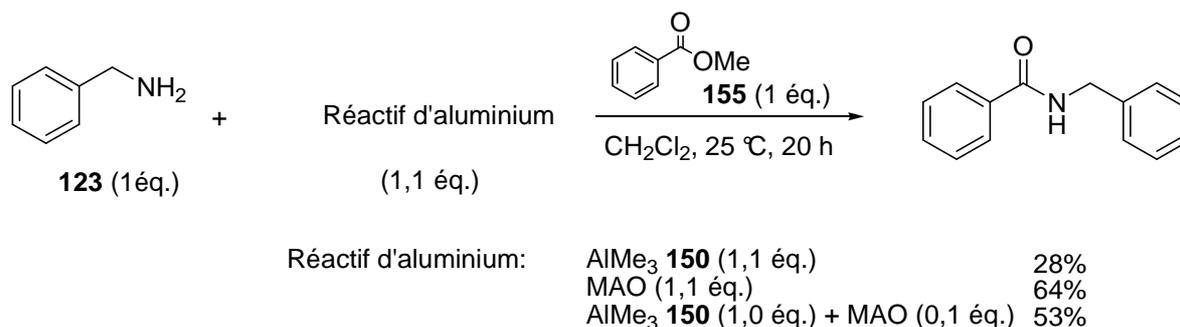


Schéma 128 : Etude comparative de l'aminolyse du benzoate de méthyle **155** par AlMe_3 **150** et MAO

II.2.2. Dérivés de l'étain

Roskamp décrit l'utilisation d'un amidure d'étain mixte **156** pour la synthèse d'amides tertiaires.¹⁹ Cet amidure est obtenu par réaction du *bis*[*bis*(triméthylsilyl)amido]étain **157** avec une amine secondaire **158** (équation (1), Schéma 129).

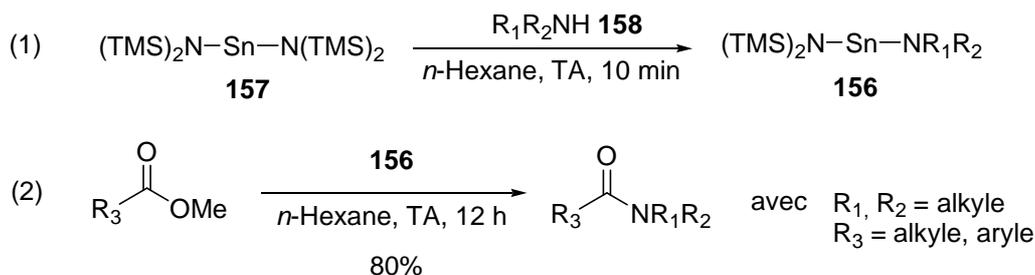


Schéma 129 : Aminolyse d'esters de Roskamp à partir de l'amidure d'étain mixte **156**

L'amidure d'étain mixte **156** réagit à température ambiante avec les esters aliphatiques ou aromatiques pour donner les amides tertiaires correspondants avec de bons rendements (80%, équation (2)). Toutefois ce procédé est sensible à l'encombrement stérique des amines et esters utilisés. En effet, aucune réaction n'est observée avec une amine encombrée telle que la di-*iso*-propylamine ou avec l'ester *tert*-butylate de méthyle. De plus, les amines aromatiques ne réagissent pas et les amines primaires réagissent avec des rendements modérés (63-67%). Cette méthodologie basée sur l'utilisation de complexes d'étain, a été étendue avec succès à l'aminolyse d'esters peu encombrés par le chlorhydrate de diméthylamine.²⁰

La diminution du rendement observée avec des amines primaires a été rationalisée par la formation possible d'un oligomère d'étain moins actif.²¹ L'ajout d'un additif, la *N,N*-diméthyléthanolamine, permet de minimiser la formation de cet oligomère et d'obtenir des amides secondaires avec de très bons rendements (> 90%).

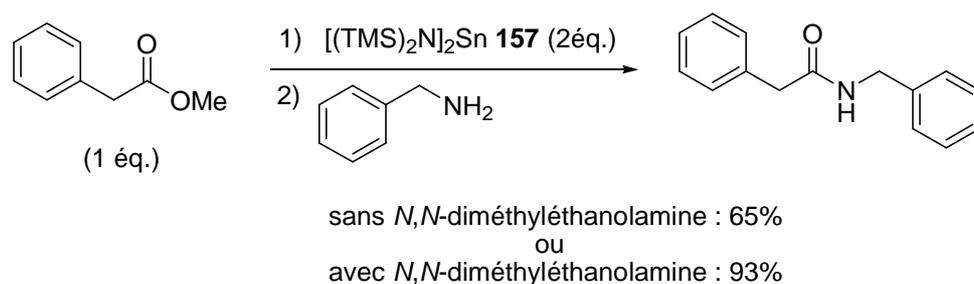


Schéma 130 : Utilisation de *N,N*-diméthyléthanolamide pour la synthèse d'amides secondaires

II.2.3. Dérivés de magnésium

La réaction d'un amidure de magnésium avec un ester conduisant à la formation de l'amide, est connue sous le nom de réaction de Bodroux.²² Elle a été décrite avec la nécessité d'utiliser 2 éq. d'amidure de magnésium **159** pour avoir une conversion quantitative de l'ester **160** en amide correspondant **161**. Par la suite, il a été montré par Bassett et Thomas²³ que le deuxième équivalent d'amidure de magnésium permet simplement la décomposition de l'intermédiaire stable **162** pour former l'amide **161** (Schéma 131).

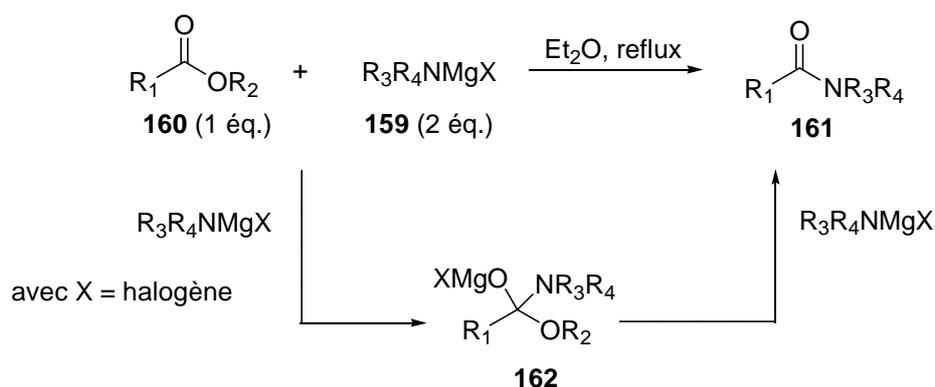


Schéma 131 : Réaction d'aminolyse d'esters de Bodroux

Suite à l'ensemble de ces résultats, Houghton décrit l'utilisation stœchiométrique d'amidure de magnésium avec des esters particuliers pour la synthèse d'amides.²⁴ En effet, ces esters doivent posséder un groupement fonctionnel adjacent au groupement ester permettant la coordination du magnésium. Ainsi, l'amine nucléophile proche de l'ester, peut opérer l'aminolyse efficacement comme dans le cas du picolinate d'éthyle **163** (équation (1), Schéma 132). En revanche, avec l'*iso*-nicotinate d'éthyle **164**, l'amine activée **165** ne peut pas réagir avec l'ester qui se trouve spatialement trop éloigné (équation (2)). Un rendement faible de 26% de l'amide **166** est alors obtenu.

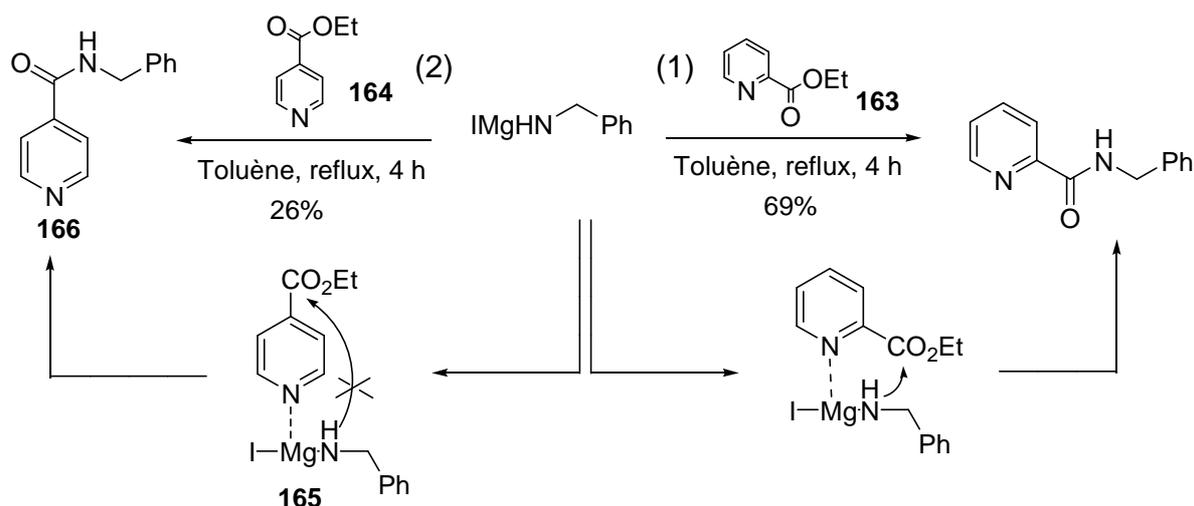


Schéma 132 : Aminolyse de Bodroux avec des esters coordinants

Plus récemment,²⁵ l'emploi d'organomagnésien a permis la formation d'amides de Weinreb²⁶ à partir d'esters aromatiques et aliphatiques avec de bons rendements (85-100%) (Schéma 133).

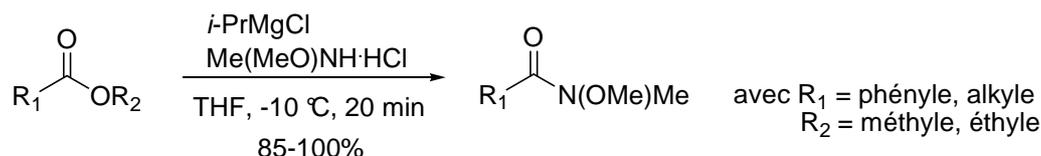


Schéma 133 : Aminolyse de Bodroux appliquée à la synthèse d'amides de Weinreb

II.2.4. Dérivé de l'indium

Le mode opératoire qui met en œuvre le triiodure d'indium InI_3 est simple par rapport aux autres méthodes organométalliques qui nécessitent au préalable l'activation du substrat.²⁷ En effet l'amide est obtenu par chauffage à 110-120 °C pendant 9 heures d'un mélange de l'ester en présence du dérivé d'indium (0,2 éq.) dans un excès d'amine (20 éq.). Les amides secondaires sont préparés avec de très bons rendements (en général > 90%). Ce procédé est compatible avec des groupements chloro, méthoxy et vinyloxy. En revanche il ne permet pas l'accès aux amides primaires et tertiaires.

II.2.5. Dérivés du bore

La préparation d'amides avec le tribromure de bore BBr_3 s'effectue avec des rendements de l'ordre de 60%.²⁸ L'ester est d'abord activé par le dérivé de bore (réaction à 20-40 °C pendant 1-5 heures), puis l'amine est ajoutée (réaction à 20-40 °C pendant 1-15 heures). Ce procédé permet l'amidation d'acides aminés et plus particulièrement de composés instables comme l'acide 7-aminocéphalosporanique, substance d'importance biologique.

Enfin, le complexe *N,N*-diéthylaniline-triiodure de bore permet la synthèse d'amides avec des rendements modérés de 55%.²⁹ Pour cela une solution de *N,N*-diéthylaniline-triiodure de bore et de l'ester est chauffée à 80 °C pendant 2 heures. Puis l'amine est additionnée et le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante.

II.3. Synthèse d'amides en présence de bases fortes alcalines

II.3.1. Hydrure de sodium

Les amides peuvent être préparés par réaction d'alkylamidures de sodium avec des esters à température ambiante.³⁰ Les amidures de sodium sont générés *in situ* à partir d'hydrure de sodium et de l'amine primaire correspondante. Diverses amines primaires (aromatiques, aliphatiques) et esters (aromatiques, énolesables) peuvent être utilisés pour obtenir les amides avec de bons rendements (68-94%) (Schéma 134).

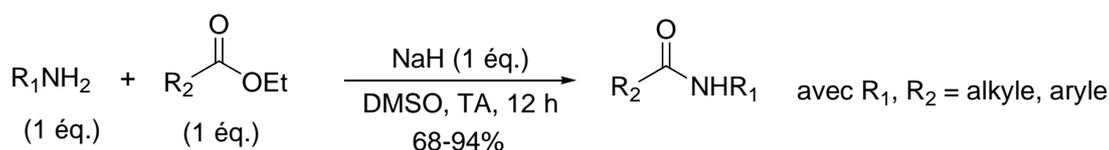


Schéma 134 : Synthèse d'amides en présence d'hydrure de sodium

Wang a récemment décrit une alternative utilisant l'hexaméthylidisilylamidure de sodium (NaHMDS) pour générer l'amidure de sodium.³¹ Sa méthode est effective avec des amines aromatiques uniquement (88-99% de rendement).

II.3.2. *n*-Butyllithium

Toutefois Cannon souligne les limites de réactivité des amidures de sodium par rapport à leur analogue lithié, généré par le *n*-butyllithium.³² Il illustre ses propos par la réaction du bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate d'éthyle **167** avec le *N,N*-diméthylamidure de lithium et de sodium respectivement. Le diamide **168** est obtenu avec un rendement de 48% en présence d'amidure de lithium alors qu'aucun produit d'aminolyse n'est observé avec l'amidure de sodium (Schéma 135).

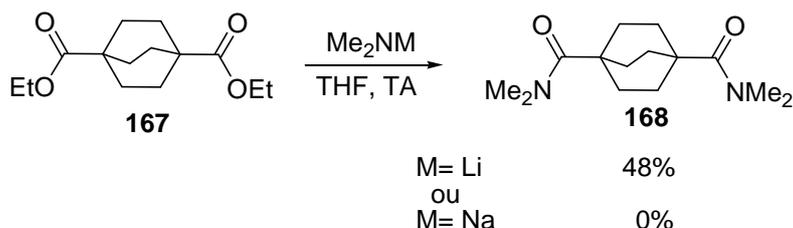


Schéma 135 : Etude comparative de l'aminolyse du diester **167** par l'amidure de sodium ou de lithium

Suite à la faible nucléophilie des arylamidures de lithium pour certains substrats, Maruoka développe les arylamidures de *bislithium* appliqués à la synthèse d'arylamides secondaires.³³ Les arylamidures de *bislithium* **169** sont générés par réaction de 2 éq. de *n*-butyllithium avec l'amine aromatique. L'ester **170** est ensuite ajouté à la solution refroidie à -78 °C (Schéma 136).

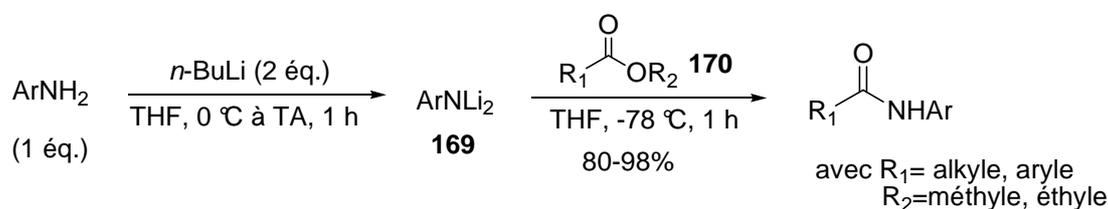


Schéma 136 : Aminolyse d'esters de Maruoka en présence d'amidure de *bislithium*

Ce procédé permet la formation d'amides secondaires encombrés à très basse température avec de bons rendements (> 80%). La présence, sur le noyau aromatique de l'amine, de groupements électrodonneurs ou -attracteurs n'affecte pas l'efficacité de l'aminolyse. Cependant ces conditions réactionnelles limitent l'aminolyse à des amines primaires aromatiques.

Ces travaux ont été étendus à l'aminolyse d'esters vinyliques et à la formation d'arylamides tertiaires par Joullié.³⁴ Ainsi l'aminolyse de l'ester vinylique **171** par l'arylamidure de *bislithium* **169** à température ambiante, permet la formation de l'amide secondaire **172** (Schéma 137). Lorsque cet amide intermédiaire est traité par 3 éq. d'iodométhane, il conduit à la formation de l'amide tertiaire **173**. Cette stratégie *one-pot* évite une étape de déprotonation (en général par l'hydru de sodium) et d'alkylation de l'amide secondaire intermédiaire.

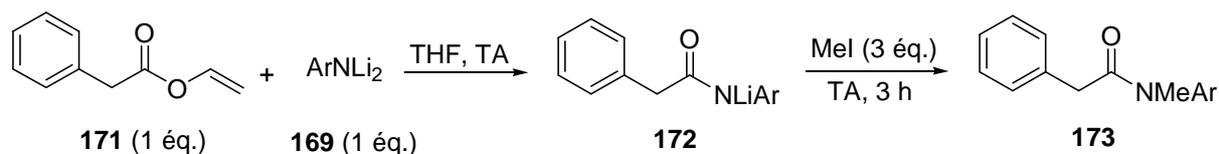
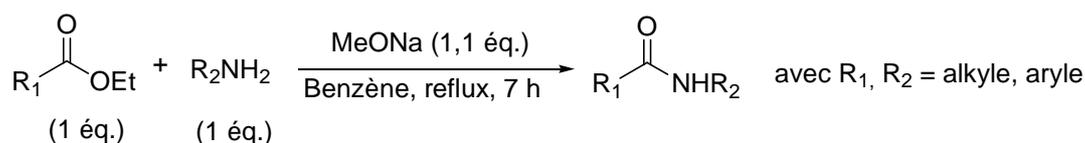


Schéma 137 : Synthèse de l'amide tertiaire **173** à partir du phénylamidure de *bislithium* **169**

II.3.3. Méthanolate de sodium

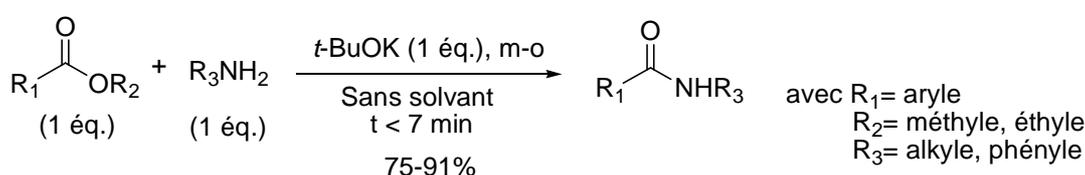
De Feoand met au point des conditions réactionnelles d'aminolyse d'esters utilisant le méthanolate de sodium (1,1 éq.) comme catalyseur.³⁵ Ce procédé est effectif pour des esters et amines primaires aliphatiques et aromatiques. Toutefois, les amines secondaires sont inertes dans de telles conditions.



Sch\u00e9ma 138 : Aminolyse de De Feoand en pr\u00e9sence de m\u00e9thanolate de sodium

II.3.4. *tert*-Butanolate de potassium

Varma a d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thode d'aminolyse d'esters en pr\u00e9sence d'une quantit\u00e9 stoechiom\u00e9trique de *tert*-butanolate de potassium, sans solvant et sous irradiation micro-ondes.³⁶ Cette m\u00e9thode est rapide mais limit\u00e9e aux amines primaires et esters non \u00e9nolisables (Sch\u00e9ma 139).



Sch\u00e9ma 139 : Aminolyse d'esters en pr\u00e9sence de *tert*-butanolate de potassium

II.4. Synth\u00e8se d'amides en pr\u00e9sence de bases faibles

La litt\u00e9rature recense beaucoup moins l'utilisation de bases organiques pour l'aminolyse d'esters. Ce fait est vraisemblablement d\u00fb \u00e0 l'activit\u00e9 plus faible de ces catalyseurs par rapport aux bases alcalines ou organom\u00e9talliques. En effet, les conditions r\u00e9actionnelles sont drastiques et n\u00e9cessitent g\u00e9n\u00e9ralement un large exc\u00e8s des substrats.

II.4.1. 2-Hydroxypyridine (ou α -Pyridone)

Openshaw a mis en \u00e9vidence l'importance des catalyseurs bifonctionnels dans l'aminolyse d'esters non activ\u00e9s.³⁷ Parmi les diff\u00e9rents catalyseurs test\u00e9s (1,2,4-triazole, imidazole, 8-hydroxyquinoline, 3,5-dim\u00e9thylpyrazole, 2-hydroxy-4,6-dim\u00e9thylpyrimidine), il montre que la 2-hydroxypyridine est le plus actif d'entre eux pour la formation de l'amide **174** \u00e0 partir de l'ester \u00e9thylique **175** (Sch\u00e9ma 140).

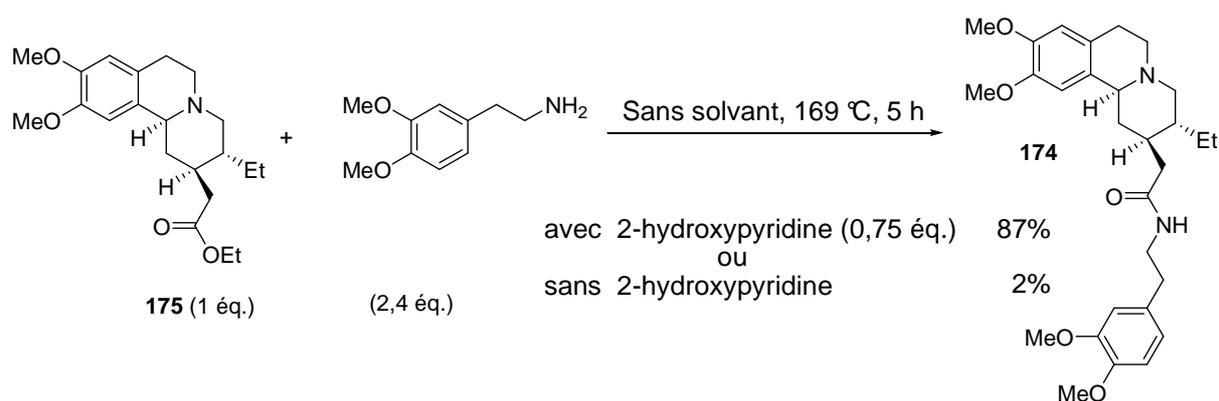


Schéma 140 : Aminolyse de l'ester **175** en présence de 2-hydroxypyridine

Il complète cette étude en effectuant l'aminolyse de quelques esters (butyrate d'éthyle, salicylate d'éthyle) avec des amines primaires (cyclohexylamine, benzylamine). Malgré les conditions drastiques (sans solvant, 131-172 °C) les rendements obtenus en amides correspondants sont faibles (7-59%). Il propose un mécanisme réactionnel dans lequel le catalyseur active l'ester *via* la formation d'un intermédiaire **176** qui favorise à la fois l'insertion de l'amine pour donner **177** et l'élimination de l'alcool pour fournir l'amide **178** (Schéma 141).

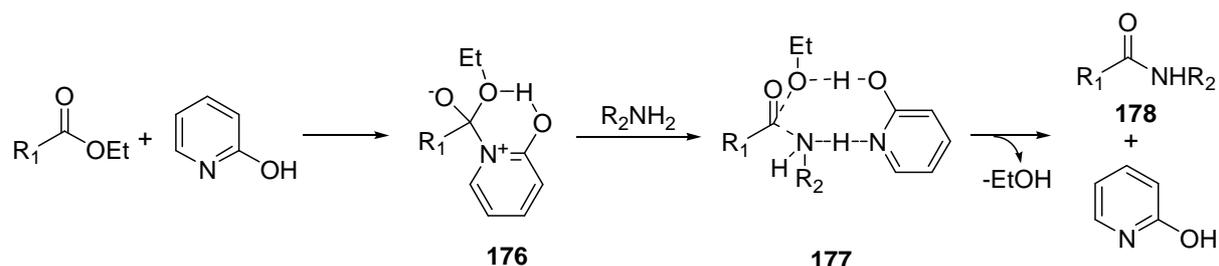


Schéma 141 : Mécanisme d'aminolyse d'esters par la 2-hydroxypyridine proposé par Openshaw

II.4.2. Cyanure de sodium

Le cyanure de sodium catalyse l'aminolyse d'esters dans des conditions relativement douces en présence d'un large excès d'amine (Schéma 142).¹¹

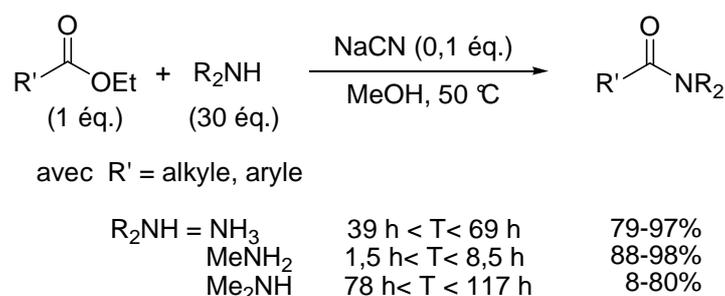


Schéma 142 : Aminolyse d'esters catalysée par le cyanure de sodium

Ces conditions présentent l'avantage d'être stéréoconservatives. Ainsi, le (S)-1-éthyl-2-pyrrolidinecarboxamide d'éthyle **179** est obtenu à partir de l'aminolyse du (S)-1-éthyl-2-pyrrolidinecarboxylate d'éthyle **180** avec moins de 1% d'épimérisation (Schéma 143).

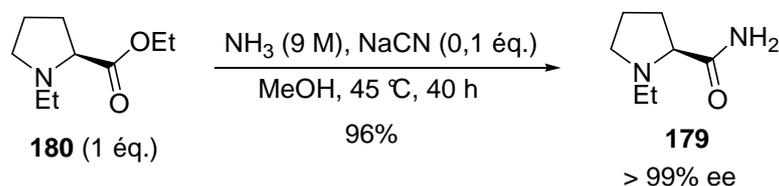


Schéma 143 : Etude de l'épimérisation du (S)-1-éthyl-2-pyrrolidinecarboxylate d'éthyle **180**

Enfin, il est à noter que d'autres voies thermiques³⁸ et électrochimiques³⁹ existent pour l'aminolyse d'esters.

II.5. Récapitulatif

En conclusion, le Tableau 41 ci-dessous, récapitule les principales méthodes d'aminolyse d'esters abordées précédemment.

Tableau 41 : Récapitulatif des conditions réactionnelles d'aminolyse d'esters

Catalyseur	Amine		Ester		Amide			T (°C)	t (h)
	Alkyle	Aryle	Alkyle	Aryle	1 ^{aire}	2 ^{aire}	3 ^{aire}		
AlMe_3^a	+ ^b	+	+	+	+	+	+	21-41	21
DIBAL-H ^a	- ^c	+	+	+	-	+	+	TA	< 2
DABAL-Me ₃ ^a	+	+	+	+	-	+	-	Reflux ^d	18
$\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$	+	-	+	+	-	+ ^e	+	TA	12
InI_3	+	+	+	+	-	+	-	110-120	9
BBr_3^a	+	+	+	+	-	+	+	20-40	1-15
NaH	+	+	+	+	-	+	-	TA	12
NaHMDS	-	+	+	+	-	+	+	TA	0,3
BuLi (2éq.) ^a	-	+	+	+	-	+	+ ^f	-78	1
MeONa	+	+	+	+	-	+	-	Reflux ^g	7
<i>t</i> -BuOK	+	+	+	-	-	+	-	m.o	< 0,1
NaCN	-	+	+	+	+	+	+	50	Variable

^a Nécessité de préparer l'espèce réactive (amine ou ester) au préalable. ^b "+" Conditions qui permettent la formation d'amides. ^c "-" Conditions qui ne permettent pas la formation d'amides. ^d Dans le THF. ^e Nécessité d'ajouter du *N,N*-diméthyléthanolamine comme additif. ^f Préparé *one-pot* à partir du sel de lithium de l'amide intermédiaire. ^g Dans le benzène.

Dans le cadre de notre étude de l'activité du TBD dans divers domaines de la catalyse, nous avons développé une nouvelle méthode d'aminolyse d'esters catalysée par la guanidine bicyclique.

II.6. Etude de l'aminolyse d'esters en présence de TBD

II.6.1. Mise en évidence de l'aminolyse d'esters via le TBD

Au cours d'un test d'*O*-acétylation de l'alcool benzylique **181** par le TBD-Ac **118**, nous avons observé par ccm, la déprotection de l'ester **120** en alcool correspondant **181**, après l'ajout d'un excès de *n*-propylamine **183** (habituellement utiliser pour éliminer le TBD-Ac résiduel) (Schéma 144). L'alcool **181** et le *n*-propylacétamide **182** sont obtenus quantitativement en fin de réaction.

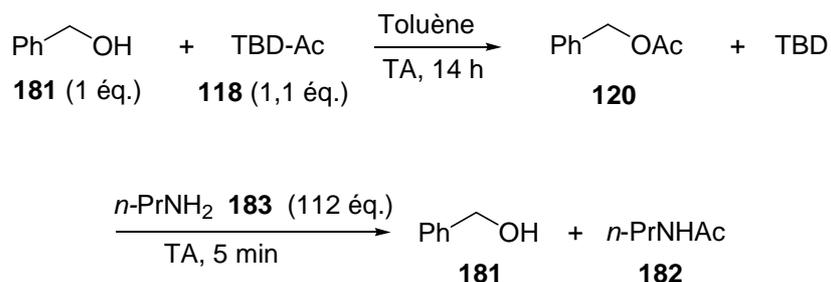


Schéma 144 : Déprotection de l'acétate de benzyle **120** en alcool correspondant **181**

Pour s'assurer que l'aminolyse de l'ester **120** en acétamide **182** est effectivement liée à la présence de TBD, l'ester **120** est placé en présence d'un excès de *n*-propylamine **183**, avec et sans TBD respectivement (Schéma 145).

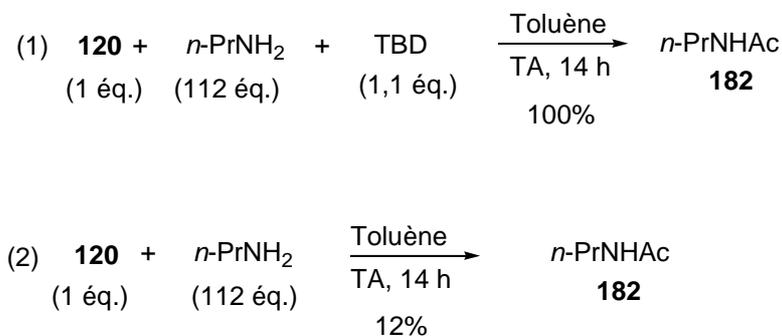


Schéma 145 : Mise en évidence de l'aminolyse de l'ester **120** en amide **182** en présence de TBD

Lorsque la réaction est effectuée en présence de TBD (équation (1)), la totalité de l'ester **120** est consommée dans la formation de l'amide correspondant **182**. En revanche, quand la réaction est menée sans le TBD (équation (2)), seulement 12% d'amide **182** sont obtenus. Le TBD est donc le réactif nécessaire à la réaction d'aminolyse.

Afin de vérifier si l'usage du TBD permet la conservation des centres chiraux des substrats engagés, l'aminolyse du *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-(S)-phénylalaninate de méthyle **184** par le (S)-1-phényléthylamine **12** est effectuée (Schéma 146).

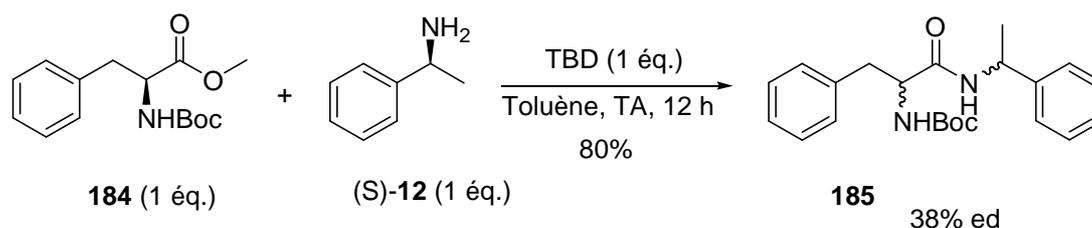


Schéma 146 : Etude de l'épimérisation lors de l'aminolyse de l'ester **184** par l'amine (S)-**12** en présence de TBD

Les analyses par spectrométrie de masse et spectroscopie de RMN du ^1H du produit de couplage **185** obtenu, ont montré l'épimérisation d'un centre chiral par la présence de diastéréoisomères.

De manière surprenante, l'aminolyse d'autres esters tels que le benzoate de méthyle ou le valérate de méthyle dans ces conditions (toluène, température ambiante) n'a pas permis d'avoir des rendements aussi élevés. Ainsi, une mise au point des conditions réactionnelles a été réalisée (solvant, température, quantité de TBD) pour avoir un procédé généralisable à divers substrats.

II.6.2. Mise au point des conditions d'aminolyse d'esters via le TBD

II.6.2.1. Influence du solvant

La réaction d'aminolyse d'esters entre deux substrats modèles, le phénylacétate de méthyle **186** et la 1-phényléthylamine **12** en présence de TBD (1 équ.), a été réalisée dans différents solvants (Schéma 147).

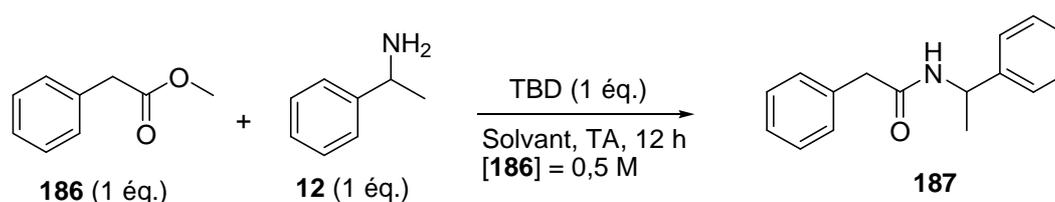


Schéma 147 : Influence des solvants sur l'aminolyse de l'ester **186** par l'amine **12**

Les résultats évalués qualitativement par ccm permettent de classer les solvants en trois groupes :

- Un premier groupe dans lequel aucune réaction n'a lieu : chloroforme, méthanol, *N,N*-diméthylformamide.

- Un deuxième groupe dans lequel le produit se forme en petite quantité : dichlorométhane, acétonitrile.

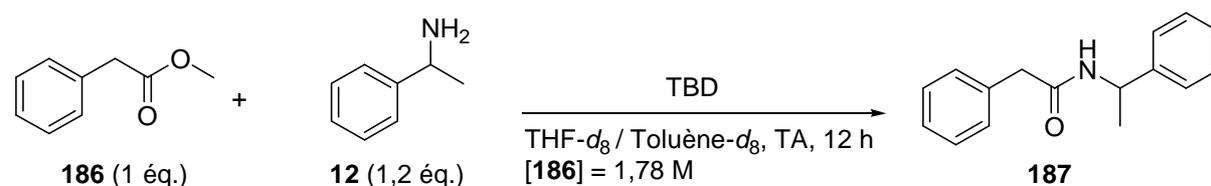
- Un troisième groupe dans lequel le produit se forme modérément : tétrahydrofurane et toluène.

Dans ce dernier cas de figure l'amide **187** est obtenu avec un rendement de 45% et 55% respectivement.

II.6.2.2. Influence de la quantité de TBD

L'étude suivante consiste à mettre en évidence l'influence de la quantité de TBD utilisée sur le rendement de la réaction. Ainsi, l'aminolyse du phénylacétate de méthyle **186** par la 1-phényléthylamine **12** est réalisée pour différente quantité de TBD, dans le toluène- d_8 et le tétrahydrofurane- d_8 respectivement (Tableau 42). L'utilisation de solvant deutérié permet d'obtenir rapidement un rendement en amide **187** contenu dans le brut réactionnel, par simple prélèvement d'un échantillon du milieu réactionnel puis analyse de celui-ci par spectroscopie de RMN du ^1H .

Tableau 42 : Influence de la quantité de TBD sur le rendement en amide **187**

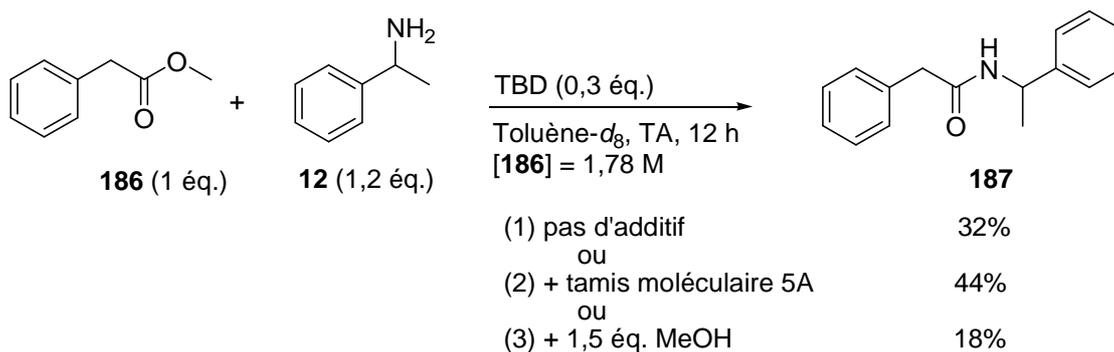


Entrée	Solvant	TBD (éq.)	Rdt (%) ^a 187
1	Toluène- d_8	0	0 (0 ^b)
2	"	0,1	9
3	"	0,3	32
4	"	1	73 (90 ^b)
5	Tétrahydrofurane- d_8	0	0 (0 ^c)
6	"	0,1	18
7	"	0,3	26
8	"	1	74 (89 ^c)

^a Rendement en amide **187** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ^1H par rapport à l'ester **186**. ^b Réaction effectuée à 70 °C. ^c Réaction effectuée à 45-50 °C.

On observe une influence importante de la quantité de TBD engagée sur l'efficacité de la réaction, quelque soit le solvant utilisé. Seules les réactions conduites à chaud avec 1 éq. de TBD dans le toluène (70 °C, entrée 4) et le THF (45-50 °C, entrée 8) permettent d'avoir des rendements élevés en amide **187** (90 et 89% respectivement).

De plus, ces conditions ne permettent pas l'utilisation d'une quantité inférieure à 1 éq. de TBD. Cette observation nous conduit à étudier l'influence du méthanol, sous produit de la réaction, sur le rendement. Ainsi, l'aminolyse de l'ester **186** par l'amine **12** est effectuée en présence de tamis moléculaire 5Å (équation (2), Schéma 148) ou de méthanol (équation (3)).



Sch\u00e9ma 148 : Influence du m\u00e9thanol sur le rendement de l'aminolyse de l'ester **186** par l'amine **12**

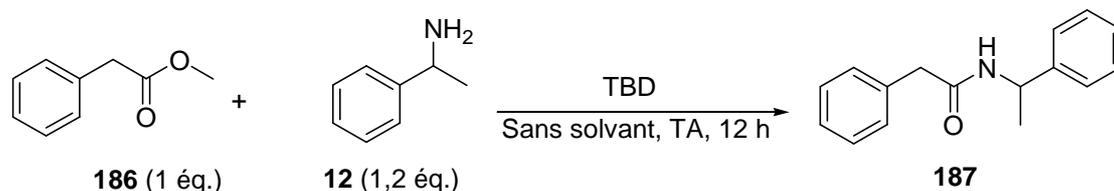
On remarque que la r\u00e9action conduite en pr\u00e9sence de tamis mol\u00e9culaire 5\u00c5, capable d'absorber le m\u00e9thanol, permet d'augmenter le rendement de l'amide **187** obtenu, de 32 \u00c0 44%. En revanche, le rendement diminue de 32 \u00c0 18%, lorsque du m\u00e9thanol (1,5 \u00e9q.) est ajout\u00e9 en d\u00e9but de r\u00e9action. Ces deux exp\u00e9riences soulignent la pr\u00e9sence n\u00e9faste du m\u00e9thanol g\u00e9n\u00e9r\u00e9 dans la solution. Ce ph\u00e9nom\u00e8ne peut \u00eatre d\u00fb \u00e0 une comp\u00e9tition entre la *trans*-est\u00e9rification (par le m\u00e9thanol) et l'aminolyse (par l'amine **12**) de l'ester **186** ou par l'inhibition du TBD par le m\u00e9thanol, dans la mise en jeu d'une r\u00e9action acide-base entre ces deux esp\u00e8ces.

De plus, les aminolyses d'esters aromatiques et aliphatiques (benzoate de m\u00e9thyle et val\u00e9rate de m\u00e9thyle) en pr\u00e9sence de TBD (1 \u00e9q.) dans le tolu\u00e8ne, \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 12 heures, n'ont pas permis d'obtenir les amides correspondants avec des rendements corrects (< 30%). Ainsi, de nouvelles conditions r\u00e9actionnelles ont \u00e9t\u00e9 mises au point et sont abord\u00e9es dans la partie suivante.

II.6.2.3. R\u00e9action sans solvant

Une concentration du milieu n'\u00e9tant plus possible dans le tolu\u00e8ne (limite de solubilit\u00e9 du TBD dans ce solvant), la r\u00e9action est conduite sans solvant. En effet, la plupart des amines \u00e9tant liquide, le m\u00e9lange du TBD avec l'amine est homog\u00e8ne. Ainsi, l'ester **186** et l'amine **12** sont m\u00e9lang\u00e9s en pr\u00e9sence de TBD (0-1 \u00e9q.) pendant 12 heures \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Les r\u00e9sultats obtenus sont rassembl\u00e9s dans le Tableau 43.

Tableau 43 : Mise au point des conditions d'aminolyse d'esters sans solvant.



Entrée	TBD (éq.)	Rdt (%) ^a 187
1	0	0 (0 ^b)
2	0,1	13
3	0,3	74 (80 ^b) (100 ^c)
4	1	72

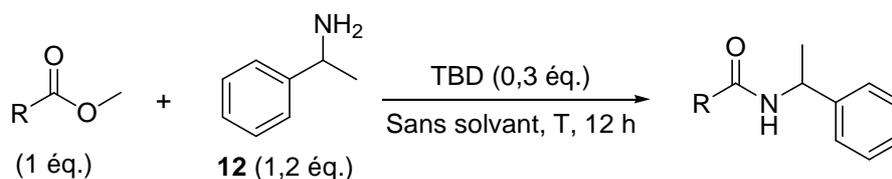
^a Rendement de l'amide **187** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN ¹H et exprimé par rapport à l'ester **186**. ^b Réaction effectuée à 40 °C. ^c Réaction effectuée à 75 °C.

Pour la première fois, le TBD fonctionne en quantité sub-stœchiométrique (74% avec 0,3 éq. de TBD, entrée 3). En revanche, une augmentation de la quantité de TBD (1 éq.) ne permet pas d'isoler l'amide **187** avec un meilleur rendement (72%, entrée 4).

La poursuite de l'optimisation des conditions réactionnelles avec 0,3 éq. de TBD, a permis d'avoir un rendement quantitatif lorsque le mélange est chauffé à 75 °C (100%, entrée 3).

Les meilleures conditions opératoires, c'est-à-dire avec 0,3 éq. de TBD sans solvant, sont testées sur les esters aromatiques et aliphatiques à température ambiante et 75 °C. Les résultats obtenus figurent dans le Tableau 44.

Tableau 44 : Application des conditions sans solvant à l'aminolyse d'esters aromatiques et aliphatiques



Entrée	R	T (°C)	Rdt (%) ^a
1	Ph	TA	18
2	Ph	75	89
3	C ₄ H ₉	TA	32
4	C ₄ H ₉	75	100

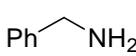
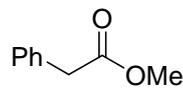
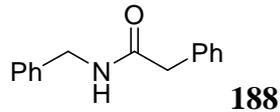
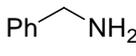
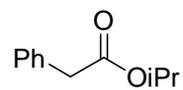
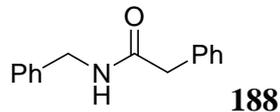
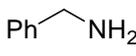
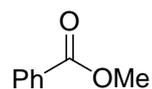
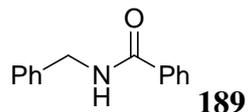
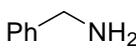
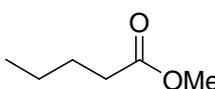
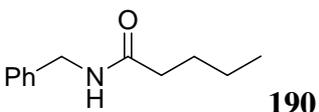
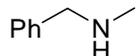
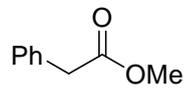
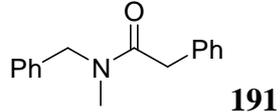
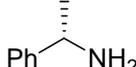
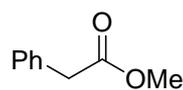
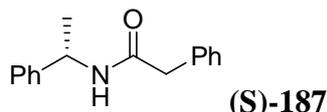
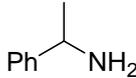
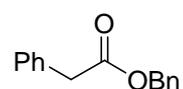
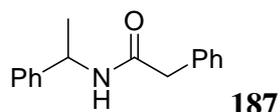
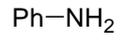
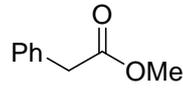
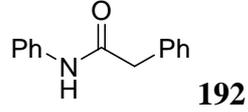
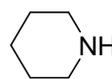
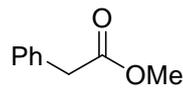
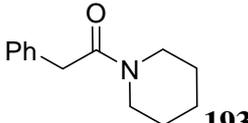
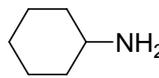
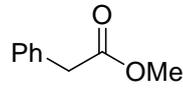
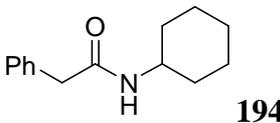
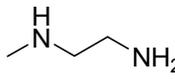
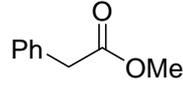
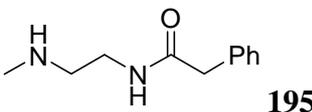
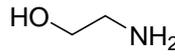
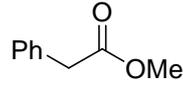
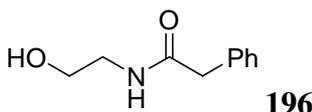
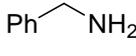
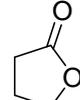
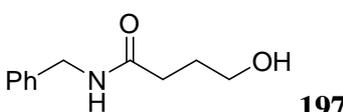
^a Rendement en amide contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H et exprimé par rapport à l'ester.

Ces résultats montrent que l'aminolyse effectuée en présence de 0,3 éq. de TBD à 75 °C sans solvant, est généralisable aux esters de différentes natures.

II.6.3. Extension de la méthodologie à différents esters et amines

Ainsi, les aminolyses d'esters par différentes amines sont effectuées dans les conditions réactionnelles optimisées (*e.g.* 0,3 éq. de TBD, sans solvant, 75 °C, 12 h). Le brut réactionnel obtenu est simplement filtré sur un gel de silice. Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 45.

Tableau 45 : Aminolyse d'esters catalysée par le TBD^a

Entrée	Amine	Ester	Amide	Rdt (%) ^b
1				94
2				92
3				83
4				93
5				89
6				93 (>99 ^c)
7				94
8				75
9				94
10				94
11				78
12				66
13				60

^a Conditions : 1 éq. d'ester, 1,2 éq. d'amine, 0,3 éq. de TBD, sans solvant, 75 °C, 12 h. ^b Rendement isolé. ^c Excès énantiomérique déterminé par analyse HPLC : colonne Chiralcel OD-H, *n*-hexane/EtOH (97/3), 1 mL/min (*t*_{R1} = 21,83 min, *t*_{R2} = 28,51 min).

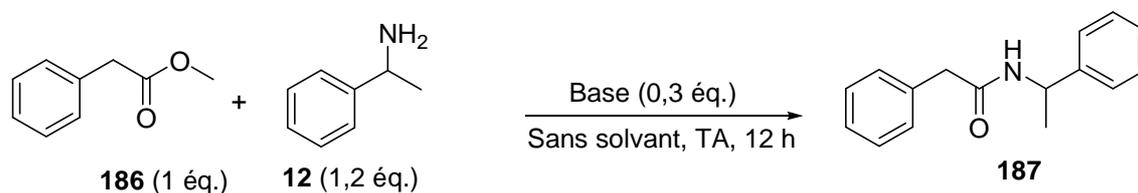
Les rendements obtenus sont généralement élevés avec les amines primaires et secondaires, les esters aromatiques et aliphatiques (83-94%). Des rendements satisfaisants sont observés avec une amine aromatique, l'aniline (75%, entrée 8) et avec la *N*-méthyléthylènediamine (78%, entrée 11). De plus, ce dernier substrat montre que le procédé d'aminolyse est régiosélectif sur l'amine primaire (aucune réaction d'aminolyse par l'amine secondaire n'est observée). Par ailleurs, l'aminolyse du phénylacétate de méthyle par la (*S*)-1-phényléthylamine permet la conservation du centre chiral énantiomériquement pur en α de l'amine (ee > 99%, entrée 6). Enfin, la réaction est chimiosélectivement réalisée par l'amine en présence d'un alcool (66%, entrée 12).

II.6.4. Etude comparative et considérations mécanistiques

II.6.4.1. Etude comparative

Nous avons entrepris une étude comparative de l'activité du TBD avec différentes bases, dans le cadre de l'aminolyse du phénylacétate de méthyle **186** par la 1-phényléthylamine **12**. Les réactions sont conduites en présence de 0,3 éq. de base, sans solvant et à température ambiante (Tableau 46).

Tableau 46 : Etude comparative de l'activité de quelques bases pour l'aminolyse de l'ester **186** par l'amine **12**



Entrée	Base	Rdt (%) ^a 187
1	TBD	74
2	MTBD	Pas de réaction
3	TMG	Pas de réaction
4	DBN	Pas de réaction
5	Et ₃ N	Pas de réaction
6	DMAP	Pas de réaction
7	Imidazole	Pas de réaction
8	<i>t</i> -BuOK	21
9	2-Hydroxypyridine	< 2

^a Rendement en amide **187** contenu dans le brut réactionnel, déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H et exprimé par rapport à l'ester **186**.

Les guanidines testées MTBD, analogue *N*-méthylé du TBD, et la TMG n'ont pas permis la formation d'amide **187**. Pas plus que l'amidine DBN. De même, aucune réaction n'est observée avec la triéthylamine et les catalyseurs d'acylation classiques que sont la

DMAP et l'imidazole.⁴⁰ Dans tous les cas, les réactifs sont récupérés intacts. En revanche en présence de *tert*-butanolate de potassium, 21% de produit d'aminolyse sont obtenus. Enfin, des traces de l'amide **187** sont observées avec le catalyseur bifonctionnel 2-hydroxypyridine (< 2%, entrée 9).

Ces résultats mettent en évidence une réactivité élevée du TBD par rapport aux autres bases testées dans le cadre de l'aminolyse d'esters.

II.6.4.2. Considérations mécanistiques

Nous avons précédemment montré la formation d'une espèce stable TBD-Ac **118** par réaction du TBD avec un ester activé **121** (cf. chapitre II.). Puis nous avons établi que le TBD-Ac réagissait avec une amine **198** pour fournir l'amide correspondant **199** (Schéma 149).

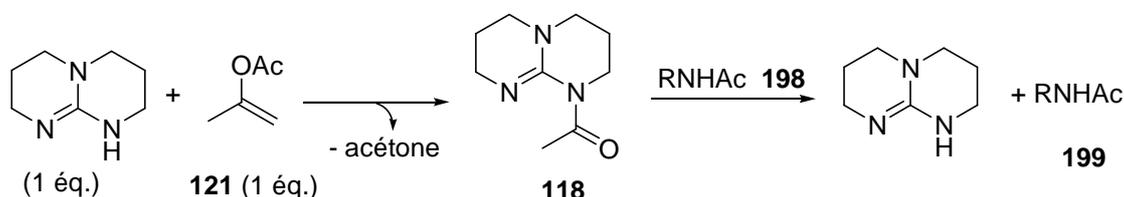


Schéma 149 : Aminolyse d'un ester activé **121** par une amine **198** en présence de TBD

Suite à ces observations et aux travaux de Pratt *et coll.*,⁴¹ il est ainsi possible d'envisager que le TBD n'agisse pas comme une simple base mais comme un catalyseur bifonctionnel.

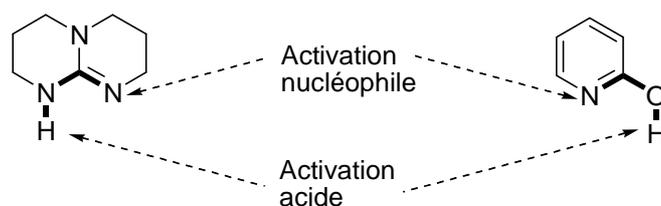


Schéma 150 : Analogie structurale entre le TBD et la 2-hydroxypyridine

Ainsi, par analogie structurale avec la 2-hydroxypyridine (Schéma 150),³⁷ il pourrait se former une liaison covalente N-C entre l'azote du TBD et le carbone de l'ester **200** pour conduire à l'espèce intermédiaire **201**. Cet intermédiaire permettrait la formation du TBD-acylé **202** après élimination de l'alcool **203**. En présence de l'amine, le TBD-acylé **202** conduirait à la formation de l'amide **204** et régénérerait le TBD (Schéma 151).

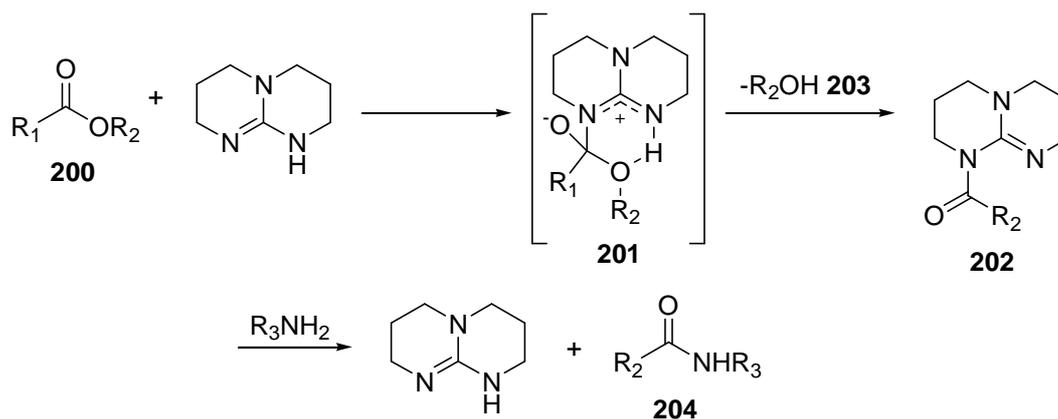


Schéma 151 : Mécanisme proposé pour l'aminolyse d'esters catalysée par le TBD

II.7. Conclusion

Le procédé d'aminolyse d'esters mis au point est avant tout pratique. En effet, cette méthode *one-pot* ne nécessite pas d'activation préalable de l'amine ou de l'esther, comme les méthodes classiques basées sur l'utilisation d'organométalliques ou de bases fortes ioniques. En outre, cette stratégie douce et économique (TBD commercial, pas de solvant) est généralisable à divers substrats et les amides sont obtenus avec de bons rendements (60-94%).

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication : *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3863-3866.

III. Utilisation du TBD comme catalyseur d'échange isotopique

III.1. Domaines d'application du marquage isotopique

Parmi les différents marquages isotopiques possibles d'une molécule (carbone-14, deutérium, tritium), le marquage au deutérium est particulièrement intéressant car il est stable (non radioactif) et contrairement au carbone-14, il peut être introduit à une étape avancée de la synthèse d'une molécule. Ces molécules ont diverses applications :

- L'analyse structurale

Le marquage au deutérium d'une molécule permet d'éliminer les signaux et couplages inutiles qui rendent parfois difficiles une analyse structurale par spectroscopie de RMN du ^1H . Dans cet objectif, des protéines deutériées sont produites par la croissance de bactéries dans de l'eau lourde. De même, la synthèse d'un oligonucléotide deutérié peut permettre d'établir sa conformation et les modifications occasionnées par la présence d'une autre molécule (thérapeutique ou pathogène).⁴²

- L'élucidation des mécanismes biochimiques

Le marquage isotopique est utilisé pour élucider les mécanismes de transformations biochimiques entre un substrat et son enzyme. La détermination du mécanisme réactionnel fournit ainsi des informations importantes sur la localisation du site actif de la protéine.

Par exemple, Schwab⁴³ a montré que le réarrangement allylique d'un dérivé d'acide décénoïque **205** en composé **206**, catalysé par une enzyme déshydrase, est stéréospécifique et s'effectue selon un mécanisme suprafacial (Schéma 152).

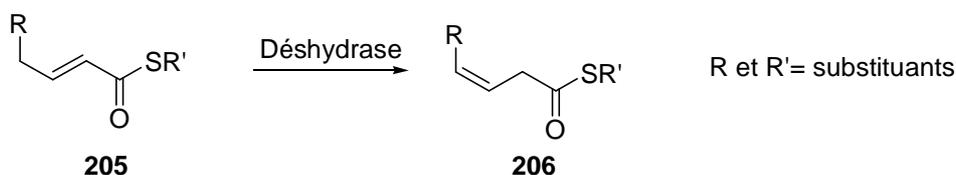


Schéma 152 : Réarrangement allylique enzymatique du dérivé de l'acide décénoïque **205**

La topologie suprafaciale du réarrangement a pu être établie par une étude mécanistique menée à partir des dérivés décénoïques **205-a-d₁** et **205-b-d₁** marqués au deutérium (Schéma 153). En effet, les équations (1) et (2) montrent que la première étape de déprotonation de **205-d₁** et la deuxième étape de protonation du réarrangement allylique de **205-b-d₁** en **206-b-d₁** par l'enzyme, ont lieu sur la même face du substrat. Ce résultat est en faveur d'un mécanisme qui nécessite la présence d'une seule base et donc vraisemblablement d'un seul site réactionnel.

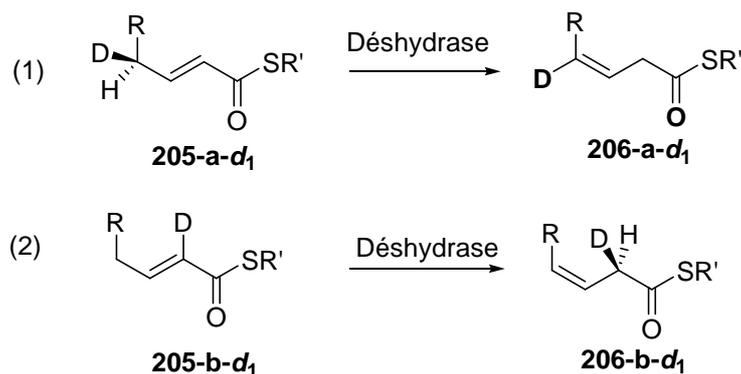


Schéma 153 : Réarrangement allylique enzymatique sur des analogues deutériés de **205**

- L'élucidation des mécanismes chimiques

Le marquage de molécules peut fournir des informations importantes pour l'élaboration d'un mécanisme réactionnel. Par exemple, l'irradiation de l'isochromène **207** a conduit à la formation inattendue de l'*o*-méthylstyrène **208** (Schéma 154).⁴⁴

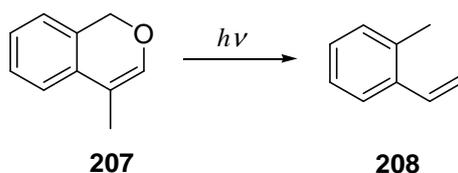


Schéma 154 : Formation de *o*-méthylstyrène **208** à partir d'isochromène **207**

L'*o*-méthylstyrène deutérié **208-d₁** étant le produit obtenu pour la réaction menée à partir de l'isochromène deutérié **207-d₁**, un mécanisme réactionnel a pu être proposé (Schéma 155).

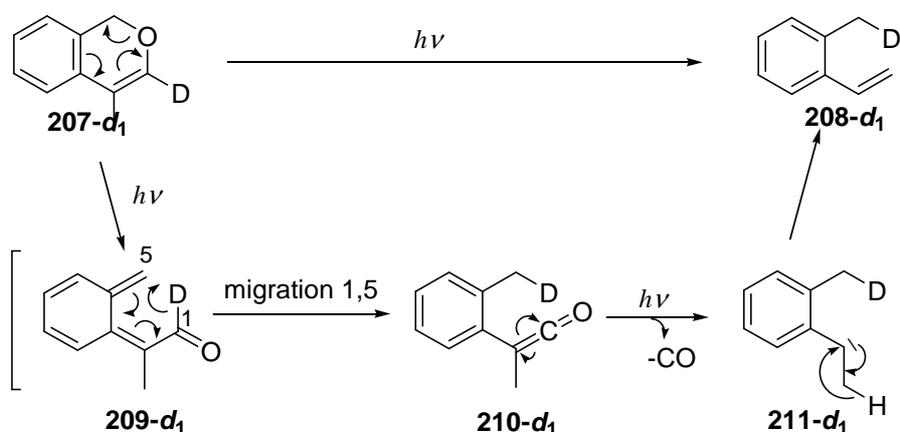


Schéma 155 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation de l'*o*-méthylstyrène **208-d₁** à partir de l'isochromène **207-d₁**

Le réarrangement de l'hétérocycle **207-d₁** conduit à l'intermédiaire **209-d₁** qui, par migration 1,5 du deutérium, fournit le cétène **210-d₁**. Sous irradiation, le composé **210-d₁** permet alors la formation du carbène **211-d₁**, qui par un nouveau réarrangement, conduit à l'*o*-méthylstyrène **208-d₁**.

L'introduction de deutériums dans un substrat se fait essentiellement de deux façons :

- par réaction chimique entre le substrat et un réactif deutérié généralement commercial : LiAlD₄, D₂...
- par échange proton-deutérium entre le substrat et un réactif deutérié.

De tels échanges isotopiques sont décrits dans la littérature principalement pour des protons en position vinylique, allylique, aliphatique ou encore des protons acides. Le rappel bibliographique ci-après, se limite à ce dernier cas de figure qui fait l'objet de notre étude.

III.2. Généralités sur la deutérioration de molécules acides

Une molécule est considérée acide lorsqu'elle possède des protons labiles suite à la présence de groupements électroattracteurs dans sa structure (cétone, aldéhyde, sulfone, alcyne terminal...)

Ainsi, l'échange proton-deutérium entre un substrat acide et une source isotopique (généralement solvant ou co-solvant de la réaction) est accéléré par la présence d'un catalyseur (acide ou base de brønsted).

On peut classer les catalyseurs de deutérioration en trois catégories :

- les catalyseurs ioniques
- les catalyseurs organiques
- les catalyseurs hétérogènes.

III.2.1. Les catalyseurs ioniques

Les catalyseurs ioniques classiquement utilisés pour la deutérioration de substrats acides (R-CH_x-R') sont reportés dans le Tableau 47, avec leur condition d'utilisation respective (solvant, température et temps de réaction).

Tableau 47 : Conditions réactionnelles de marquage isotopique de substrats acides *via* différentes espèces ioniques
$$\text{R-CH}_x\text{-R}' \xrightarrow[\text{Solvant-d, T, t}]{\text{Cat}} \text{R-CD}_x\text{-R}'$$

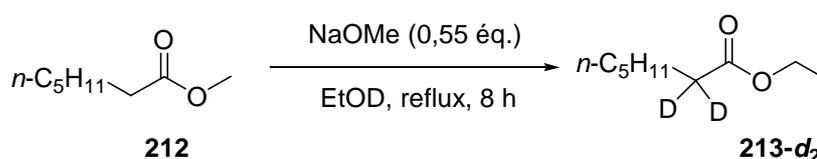
avec R, R' = carbonyle, aromatique, alcyne

Entrée	Cat	Eq. ^a	Solvant	Eq. ^a	Substrat	T (°C)	t (h)
1	DCI ⁴⁵	-	D ₂ O	-	Aldéhyde 1,2- Dicétone	Reflux	12
2	AcONa ⁴⁶	-	D ₂ O	-	-	-	-
3	MeONa	0,2-0,5	MeOD	30-80	Cétone	Reflux	12
4	EtONa ⁴³	0,2	EtOD		Ester		
5	<i>t</i> -BuOK	0,7	D ₂ O ou <i>t</i> -BuOD	60	Cétone Fluorène	Reflux	12
6	DONa ⁴⁷ ou HONa	0,2	D ₂ O/ Dioxane	50	Sulfoxyde Cétone Alcyne terminal	Reflux TA	24
7	<i>n</i> -BuLi ⁴⁸	1,0-1,4	THF puis D ₂ O	20	Alcyne terminal	0	1

^a Exprimé par rapport au substrat.

Les bases les plus utilisées sont des alcoolates ou hydroxydes de sodium (entrées 3, 4 et 6). Les alcoolates de sodium sont souvent générés *in situ* par addition de sodium dans leur solvant deutérié respectif. Ils sont faciles d'emploi et permettent l'accès aux molécules deutériées avec de très bons rendements isotopiques (> 90%).

En revanche, les conditions réactionnelles sont souvent drastiques (solvants polaires protiques, température et temps de réaction élevés) et la nucléophilie de ces bases limitent leur utilisation à des molécules peu fonctionnalisées. Par exemple, la deutérioration d'esters est restreinte aux esters méthyliques ou éthyliques car le marquage isotopique s'effectue *via* une *trans*-estérification concomitante. Par exemple, la deutérioration du *n*-heptanoate de méthyle **212**, dans l'éthanol-*O-d*₁ en présence de méthanolate de sodium, conduit au 2,2-*d*₂-*n*-heptanoate d'éthyle **213** (Schéma 156).⁴⁴

**Schéma 156 :** Deutérioration et *trans*-estérification concomitante de **212**

De plus, ces conditions ne sont pas applicables à la deutérioration de substrats sensibles en milieu basique comme les aldéhydes. Dans ce cas, l'utilisation de DCI est privilégiée (entrée 1).

L'emploi d'organolithiens (entrée 7), bases beaucoup plus fortes que les alcoolates, permet une diminution de la quantité de solvant deutérié, de la température et du temps de réaction. Cependant, le *n*-butyllithium n'est pas un catalyseur de la réaction de deutérioration et à ce titre, il doit être utilisé en quantité stœchiométrique. Ainsi, la perdeutérioration de cétones est impossible.

III.2.2. Les catalyseurs organiques

Les catalyseurs organiques, généralement utilisés pour le marquage isotopique de molécules acides, sont reportés dans le Tableau 48.

Tableau 48 : Conditions réactionnelles de marquage isotopique de substrats acides *via* différentes bases organiques

Entrée	Bases	Eq. ^a	Solvant	Eq. ^a	Substrat	T (°C)	t (h)
1	Pyridine ⁴⁹	10	D ₂ O	10	Aldéhyde	Reflux	48
					Indène	TA	0,3
					Lactone	-	-
2	NMP ⁵⁰	20	D ₂ O	50	Alcyne terminal	-	-
3	Et ₃ N ⁵¹	0,2	D ₂ O/THF	60	Arylméthylcétone	TA	18
					Lactone	105	24
4	DBU ⁵⁰	0,2	D ₂ O/THF	50	Arylméthylcétone	TA	18
					Arylméthylsulfoxyde	Reflux	20

^a Exprimé par rapport au substrat.

Les amines sont les bases organiques principalement utilisées pour la deutérioration de molécules acides (entrées 1-3). Toutefois la pyridine, base faible, est utilisée comme co-solvant dans les réactions d'échange isotopique (entrée 1).

III.2.3. Les catalyseurs hétérogènes

L'équipe de Pagni et Kabalka⁵² a développé un procédé original fondé sur l'utilisation d'alumine préalablement marquée au deutérium. Ainsi le substrat est deutérié par chromatographie, lors de son passage sur la colonne d'alumine deutériée. Cette méthode permet un marquage quantitatif du phénylacétylène **214** en **214-d₁** et de l'acénaphténone **215** en **215-d₂** (Schéma 157) du fait qu'ils soient continuellement exposés à de l'alumine contenant 100% d'eau-d₂ au cours de leur élution.

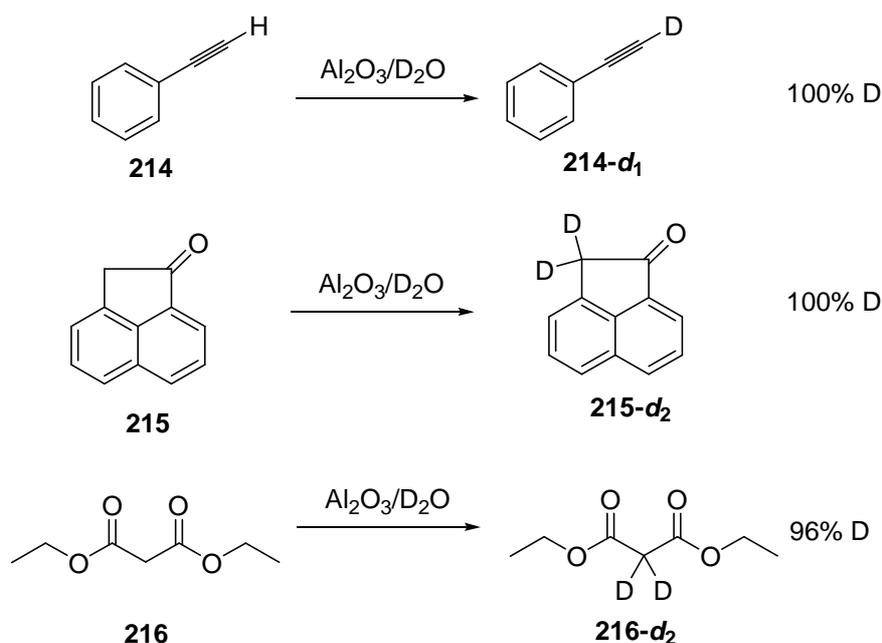


Schéma 157 : Deutériation de Pagni et Kabalka par $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{D}_2\text{O}$

En revanche, la préparation de l'alumine deutériée est assez laborieuse. Il faut d'abord éliminer tous les protons qu'elle contient (eau chimio- et physiosorbée) par un chauffage à 315 °C pendant 18 heures, puis la traiter par 3% en masse d'eau deutériée. Cette opération doit être répétée 9 fois consécutivement afin de bénéficier de l'alumine totalement deutériée.

Enfin, Messinger⁵³ décrit l'utilisation d'oxyde d'aluminium basique pour le marquage de cétones énolisables en présence de chloroforme- d_1 comme source isotopique. C'est à notre connaissance l'unique exemple de deutériation qui s'effectue dans ce solvant chloré.

Ainsi, la deutériation de la 4'-méthoxyacétophénone **125** est opérée en présence de chloroforme- d_1 (74 éq.) à reflux pendant 4 heures (Schéma 158). Un rendement isotopique de 91% de **125-d₃** est obtenu. De manière similaire la 2,2- d_2 -2-méthylacétophénone **217-d₂** est obtenue avec une incorporation isotopique de 93% après 6 heures de réaction.

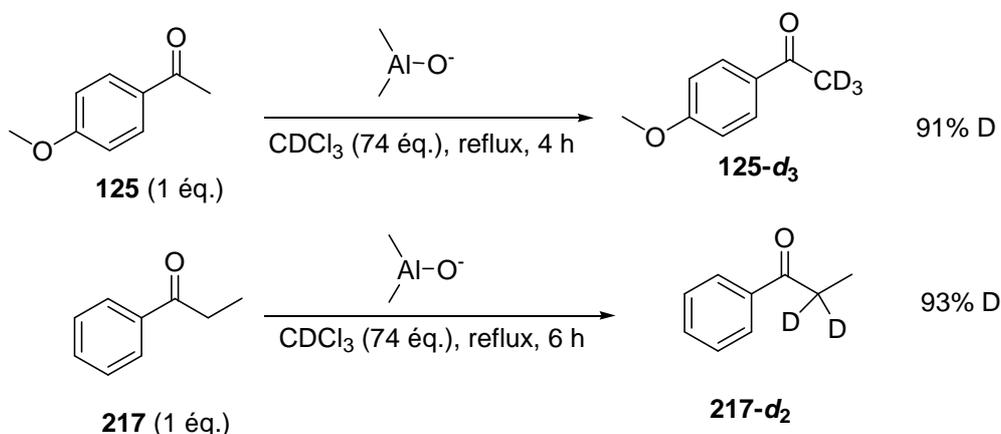


Schéma 158 : Deutériation de Messinger en présence d'oxyde d'aluminium basique

Dans le cadre de travaux reposant sur l'usage de la guanidine TBD, nous avons mis en évidence son aptitude à deutérer efficacement des substrats acides. Aussi nous abordons dans la partie suivante, une étude approfondie de l'utilisation du TBD en tant que catalyseur d'échange isotopique.

III.3. Etude du TBD comme catalyseur d'échange isotopique

III.3.1. Mise en évidence de la deutérioration de l'acétophénone **125** en présence de TBD

Au cours de la réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine **12** par l'acétate de vinyle **124** catalysée par le TBD, nous avons observé une deutérioration importante de **125** en **125-d₃** lors de l'analyse par spectroscopie de RMN du ¹H du brut réactionnel solubilisé dans le chloroforme-*d*₁ (Schéma 159) :

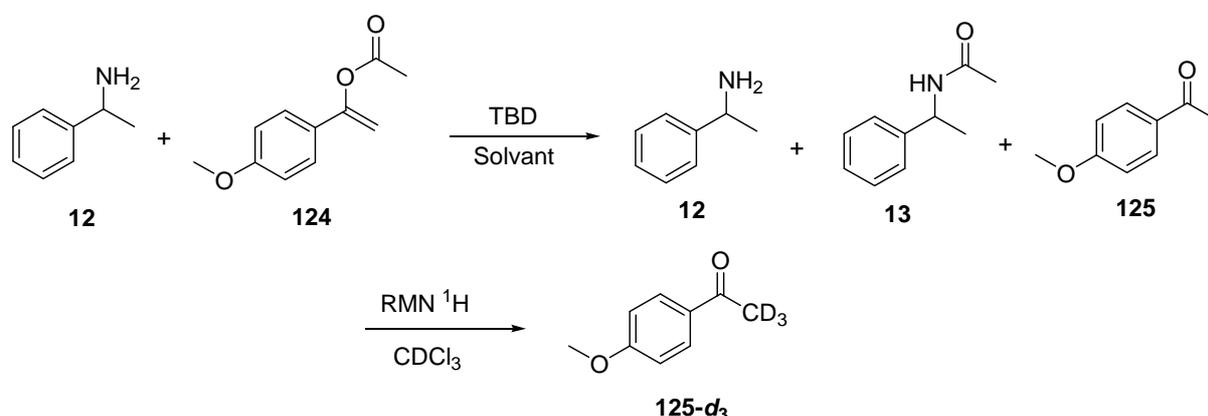


Schéma 159 : Mise en évidence de la deutérioration de **125** en **125-d₃**

Deux expériences sont alors réalisées pour déterminer le rôle précisément du TBD dans cette réaction d'échange isotopique.

La 4'-méthoxyacétophénone **125** est solubilisée dans le chloroforme-*d*₁ en présence de la 1-phényléthylamine **12** ou du TBD respectivement (Schéma 160).

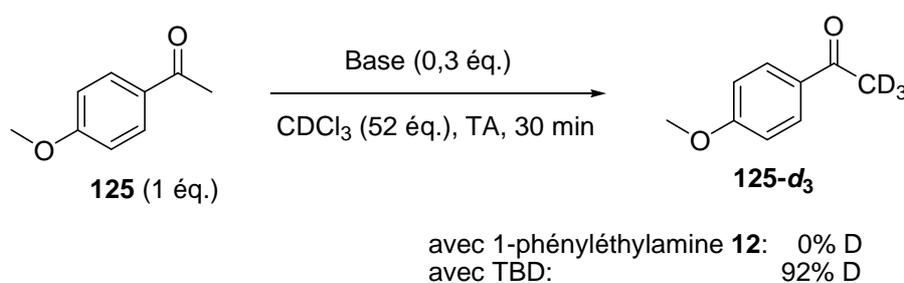


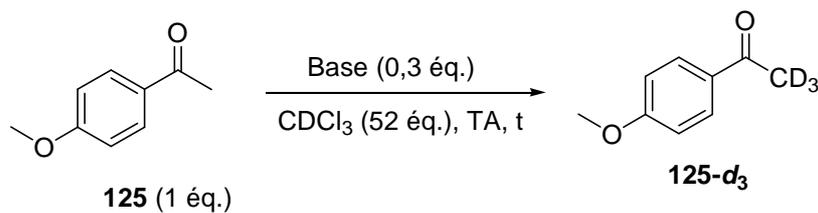
Schéma 160 : Marquage isotopique de **125** catalysé par le TBD

La réaction menée en présence de TBD permet d'isoler la 4'-méthoxyacétophénone **125-d₃** avec une deutériation globale de 92% contre 0% en présence de 1-phényléthylamine. La guanidine bicyclique est donc le catalyseur de l'échange isotopique.

Différentes bases sont testées pour catalyser la deutériation de la 4'-méthoxyacétophénone **125** dans le chloroforme-*d*₁. Si les deutériations observées avec ces bases sont significativement inférieures à la deutériation obtenue avec le TBD, cette guanidine pourra alors être envisagée comme nouveau catalyseur d'échange isotopique.

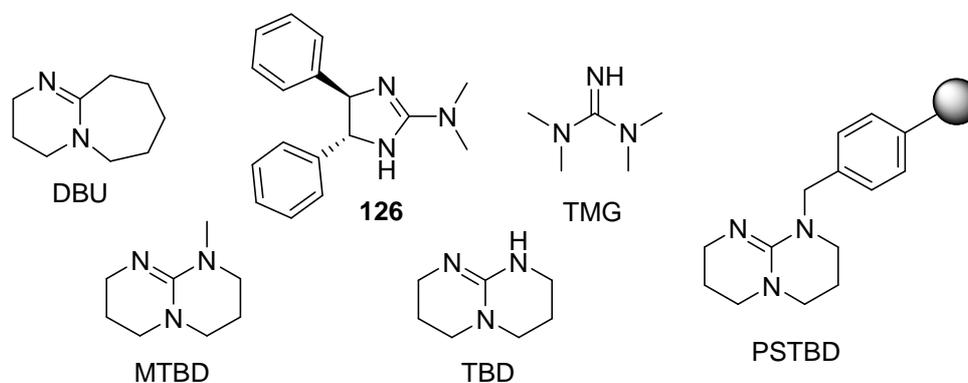
III.3.2. Etude comparative de l'activité de différentes bases

Une étude comparative de l'activité catalytique de différentes bases pour la deutériation est réalisée. Ainsi, la 4'-méthoxyacétophénone **125** est solubilisée dans le chloroforme-*d*₁ (52 éq.), en présence de la base (0,3 éq.) à température ambiante. A différent temps *t* de la réaction (*t* = 30 min, 12 h et 64 h) une partie de la solution est prélevée et la deutériation globale du substrat est déterminée par spectroscopie de RMN du ¹H. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 49.

Tableau 49 : Comparaison de l'activité catalytique de différentes bases pour la deutériation de **125** dans le chloroforme- d_1 

Entrée	Base	pK_a	Deutériation globale (%) ^a		
			30 min	12 h	64 h
1	-	-	0	0	0
2	HONa	15,7 ^b	0	13	22
3	MeONa	15,5 ^b	2	3	6
4	Pyridine	5,2 ^b	0	0	0
5	Et ₃ N	10,6 ^b	0	0	0
6	DMAP	9,2 ^b	0	0	0
7	DBU	23,9 ^c	<2	13	62
8	TMG	23,7 ^c	0	0	0
9	126	-	0	0	-
10	TBD	26,2 ^c	92	92	92
11	TBD ^d		76	92	92
12	TBD ^e		51	76	-
13	MTBD	25,7 ^c	9	43	85
14	MTBD ^e		0	<2	-
15	PSTBD	-	-	22	-
16	PSTBD ^f	-	-	67	86
17	Oxyde d'aluminium basique	-	2	3	9

^a Déterminé par RMN ¹H. ^b pK_a de l'acide conjugué déterminé dans l'eau. ^c pK_a de l'acide conjugué déterminé dans l'acétonitrile. ^d 0,1 éq. ^e 0,01 éq. ^f Réaction effectuée à 50 °C.

**Schéma 161** : Bases azotées

Les bases inorganiques telles que l'hydroxyde et le méthanolate de sodium (entrées 2 et 3) ou organiques telles que la pyridine et la triéthylamine (entrées 4 et 5), particulièrement actives en milieu aqueux, ne sont pas efficaces dans le chloroforme- d_1 . Le DBU généralement utilisé avec de l'eau- d_2 , permet une deutériation modérée de 62% du substrat **125** après 64 heures d'agitation (entrée 7).

Suite à la très bonne réactivité observée avec le TBD, 92% d'incorporation après seulement 30 minutes (entrée 10), d'autre guanidine acyclique, monocyclique, bicyclique et supporté ont été testées.

- La guanidine acyclique TMG et monocyclique **126** ne permettent aucun échange isotopique (entrées 8 et 9).

- L'analogue *N*-méthylé du TBD (MTBD, entrée 13) permet une deutériation effective de 85% du substrat après 64 heures d'agitation. Un résultat similaire est obtenu avec l'analogue supporté PSTBD lorsque la réaction est menée à 50 °C (86%, entrée 16).

Ces résultats montrent que le TBD est le catalyseur le plus actif pour la deutériation dans le chloroforme- d_1 avec 92% d'échange isotopique en 30 minutes, largement supérieur au MTBD pour le même temps de réaction (9%, entrée 13). D'autre part, le rendement isotopique est de 76% avec 0,01 éq. de TBD et < 2% avec le MTBD dans les mêmes conditions (entrées 12 vs 14). Une optimisation des conditions réactionnelles montre que le rendement de 92% est atteint avec seulement 0,1 éq. de TBD après 12 heures d'agitation à température ambiante (entrée 11).

Une étude comparative menée avec l'oxyde d'aluminium basique (Messinger) dans le chloroforme deutérié à température ambiante, n'a permis que 9% d'incorporation isotopique après 64 heures de réaction (entrée 17).

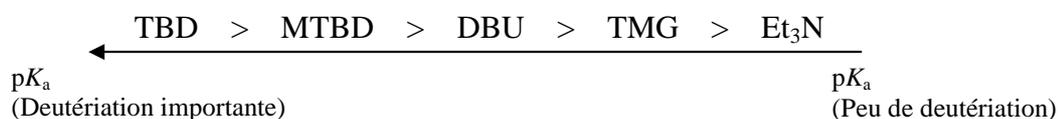
Plusieurs facteurs peuvent justifier les disparités de réactivité observées entre les différents catalyseurs testés :

a) La solubilité du catalyseur :

En effet, les bases inorganiques, l'hydroxyde et le méthanolate de sodium, sont peu solubles dans le chloroforme.

b) La basicité du catalyseur :

Plus la basicité d'un catalyseur est élevée, plus la deutériation du substrat **125** est importante.



c) L'encombrement stérique du catalyseur :

L'analogue plus encombré du TBD, le MTBD, à une réactivité beaucoup plus faible que le TBD alors que leur constante d'acidité sont proches (26,2 pour TBD vs 25,7 pour MTBD).⁵⁴

d) La présence d'un proton labile dans la structure du catalyseur :

Trois bases testées (TMG, TBD et la guanidine **126**) possèdent un proton N-H, potentiellement échangeable par un deutérium dans le chloroforme-*d*₁. L'analyse par spectroscopie de RMN du ¹H de ces trois bases dans le chloroforme-*d*₁, montre que le TBD est la seule base à pouvoir échanger son proton N-H par un deutérium avec le chloroforme-*d*₁ (Schéma 162).

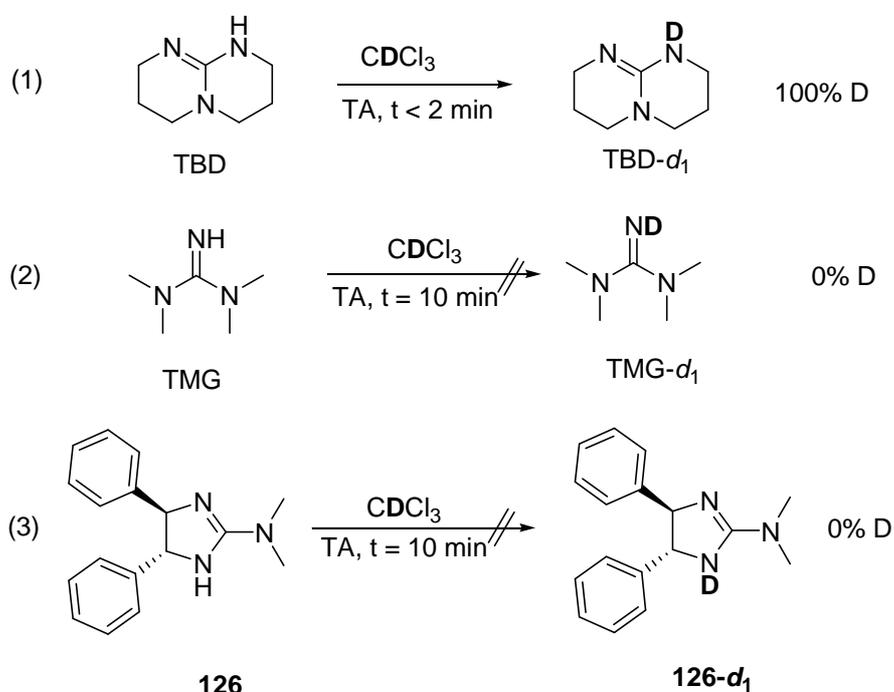


Schéma 162 : Etude d'échange isotopique entre des guanidines et le chloroforme-*d*₁

Ainsi, le TBD réagit avec le chloroforme-*d*₁ pour former le TBD-*d*₁ et le chloroforme (équation (1)). La guanidine deutériée formée devrait pouvoir effectuer un nouvel échange deutérium-proton avec le substrat.

Afin de mettre clairement en évidence le mode d'action du TBD dans les réactions d'échange isotopique, une étude mécanistique est alors entreprise.

III.3.3. Etude mécanistique de la réaction de deutériation de l'acétophénone **125** catalysée par le TBD

Un mécanisme réactionnel de la deutériation de la 4'-méthoxyacétophénone **125** dans le chloroforme- d_1 en présence du TBD a été proposé sur la base d'une étude RMN ^1H .

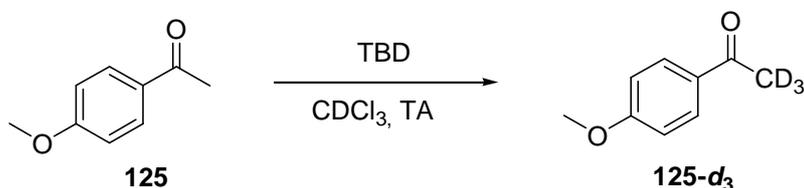


Schéma 163 : Réaction de deutériation de la cétone **125** en présence de TBD

III.3.3.1. Echange isotopique entre le TBD et le chloroforme- d_1

Lorsque le TBD est solubilisé dans le chloroforme- d_1 , aucun signal N-H du TBD n'est visible dans le spectre de RMN du ^1H . Un échange rapide proton-deutérium entre le TBD (N-H devient N-D) et le solvant a lieu. (spectre A, Schéma 164).

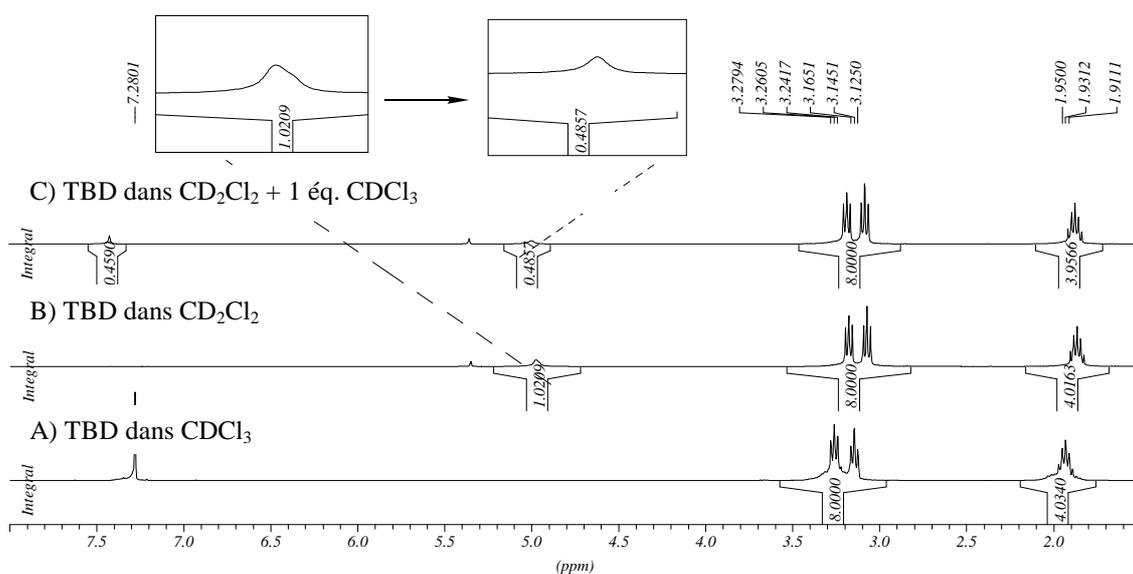


Schéma 164 : Spectres RMN ^1H de TBD dans les solvants chlorés

En revanche, dans un solvant moins acide comme le dichlorométhane- d_2 un signal à 4,82 ppm d'intensité 1 correspondant au N-H du TBD est visible (spectre B). Dans ce cas, aucun échange isotopique n'a lieu. Lorsqu'un équivalent de chloroforme- d_1 est ajouté au mélange précédent, l'intensité du signal diminue de moitié et un signal à 7,27 ppm d'intensité 0,5 correspondant au proton du chloroforme apparaît (spectre C). Ces résultats expérimentaux montrent clairement un échange isotopique rapide entre le TBD et le chloroforme- d_1 .

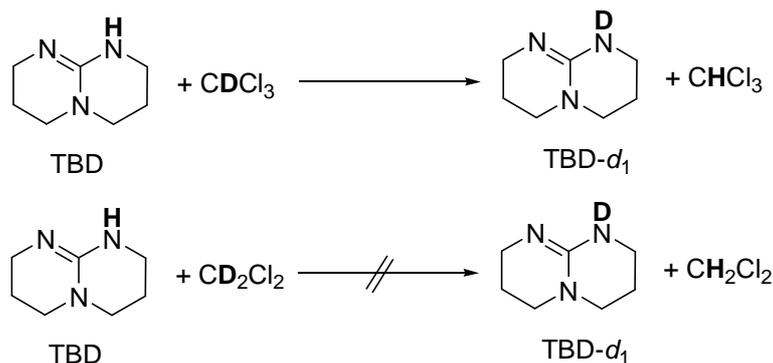


Schéma 165 : Etude d'échange isotopique entre le TBD et les solvants chlorés

III.3.3.2. Echange isotopique entre le TBD- d_1 et l'arylméthylcétone **125**

La réaction d'un mélange équimolaire de la 4'-méthoxyacétophénone **125** et du TBD- d_1 dans le dichlorométhane- d_2 est analysé^e par spectroscopie de RMN du ^1H (spectre C, Schéma 166).⁵⁵

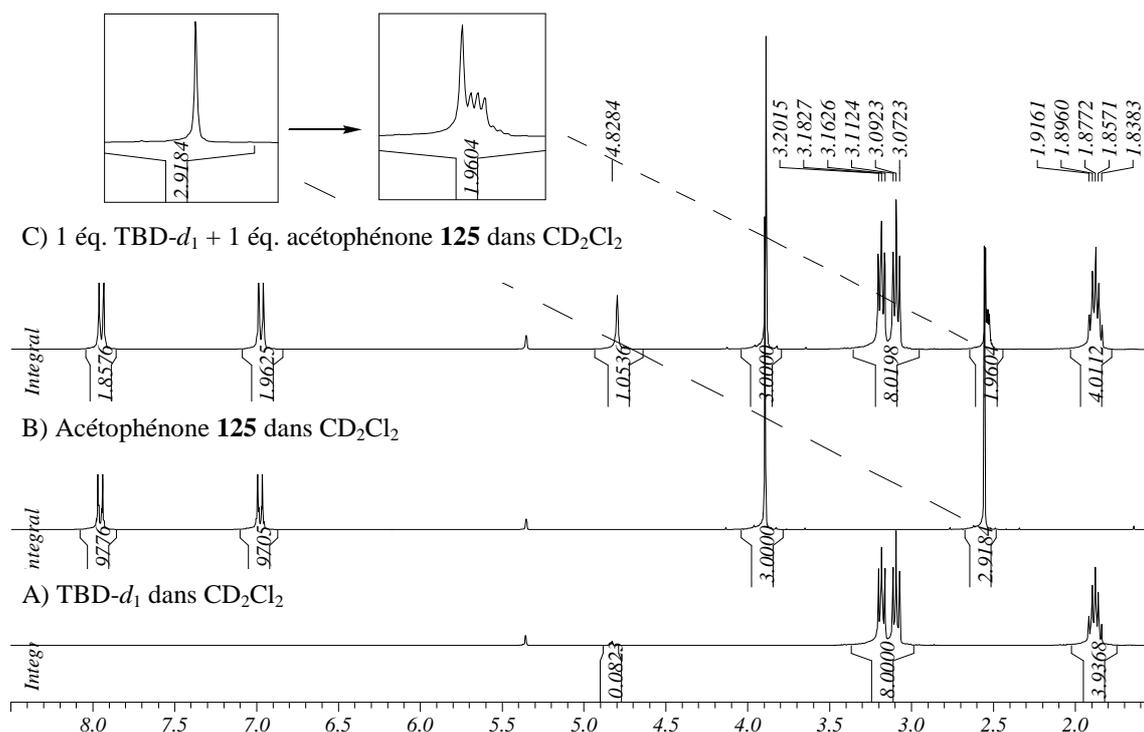


Schéma 166 : RMN ^1H de TBD- d_1 avec la 4'-méthoxyacétophénone **125** dans CD_2Cl_2

Le singulet du groupement méthyle du substrat **125** est partiellement remplacé par un multiplet d'intensité 2. Un pic à 4,82 ppm, d'intensité 1, correspondant au signal du N-H du TBD apparaît. Ce résultat suggère un échange isotopique rapide entre le TBD- d_1 (N-D devient N-H) et le substrat **125** (C-H devient C-D) (Schéma 167).

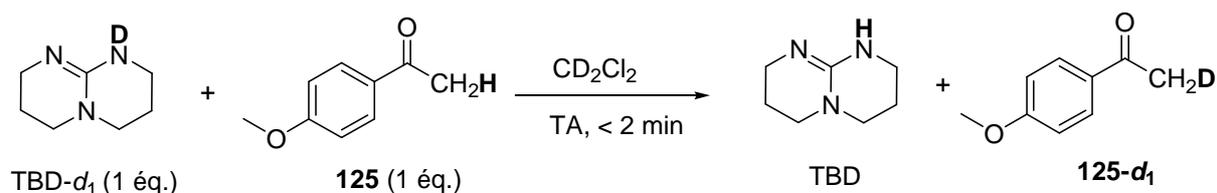


Schéma 167 : Réaction de deutérioration de la 4'-méthoxyacétophénone **125** par le TBD-*d*₁

L'ensemble de ces expériences nous ont permis de rationaliser le phénomène de deutérioration des arylméthylcétones dans le chloroforme-*d*₁ en présence de TBD.

III.3.3.3. Mécanisme réactionnel proposé

Sur la base de ces résultats, on peut envisager un mécanisme réactionnel de deutérioration dans lequel la première étape est la formation du catalyseur deutérié TBD-*d*₁ par échange isotopique entre le TBD et le chloroforme-*d*₁. Puis, la seconde étape d'échange deutérium-proton entre le TBD-*d*₁ et l'acétophénone **125** permet de former le produit isotopique **125-*d*₁** et de régénérer le catalyseur TBD (Schéma 168).

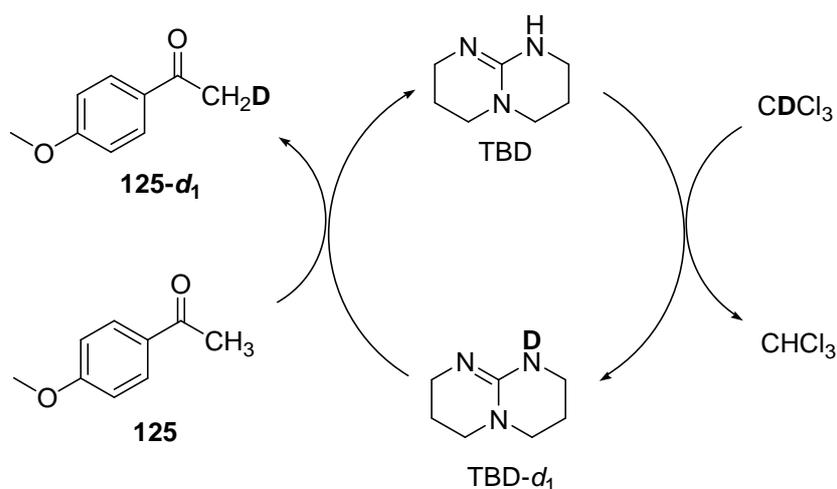


Schéma 168 : Mécanisme possible de deutérioration de **125** catalysée par le TBD dans le chloroforme-*d*₁

Notons qu'un échange isotopique similaire entre une amidine bicyclique et le chloroforme-*d*₁ a été mis en évidence précédemment par Ahlberg (Schéma 169).⁵⁶

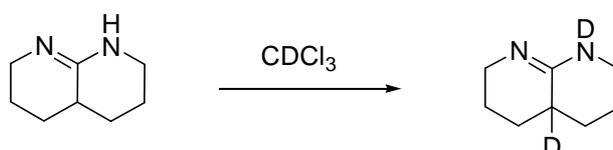


Schéma 169 : Deutérioration d'une amidine bicyclique par le chloroforme-*d*₁

Nous avons alors envisagé la deutériation de différentes cétones dans le chloroforme- d_1 en présence de TBD, afin d'évaluer la généralité de la méthode développée.

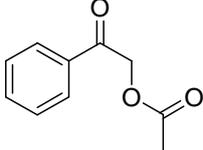
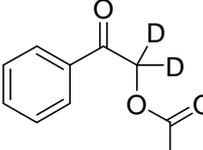
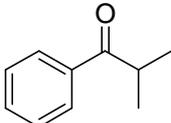
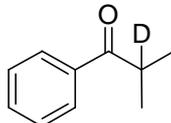
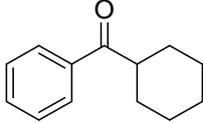
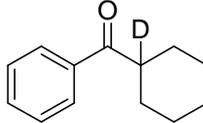
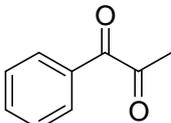
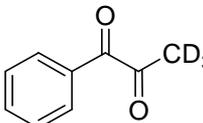
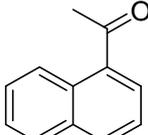
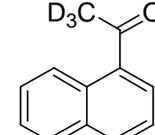
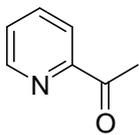
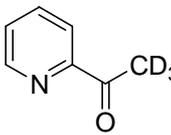
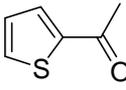
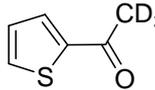
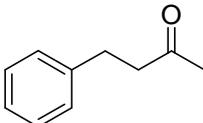
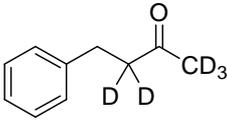
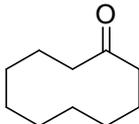
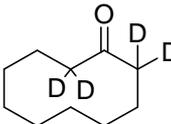
III.3.4. Deutériation de cétones

La deutériation de cétones aromatiques et aliphatiques est réalisée dans les conditions réactionnelles optimisées précédemment (0,1 éq. de TBD, température ambiante, 12 heures). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 50.

Tableau 50 : Deutériation de cétones catalysée par le TBD

avec $R_1 = \text{aryle, hétéroaryle, alkyle}$
 $R_2 = \text{H, alkyle, OR, X}$
 $R_3 = \text{H, alkyle}$

Entrée	Substrat	Produit	Deutériation globale(%) ^a	d0	d1	d2	d3
1			92 >98 ^c (91 ^d)	<1	2	18	79
2			90 86,4 ^e	<1 0,6	2 5,3	26 28,5	71 65,6
3			92	<1	3	15	80
4			93	<1	13	87	n.a ^f
5			97 (93 ^d)		6	94	n.a
6			85	3	24	73	n.a

7	 222	 222-d₂	95 (21 ^d)	<1	10	90	n.a
8	 223	 223-d₁	21	79	21	n.a	n.a
9	 224	 224-d₁	0	100	0	n.a	n.a
10	 225	 225-d₃	77 ^g	1	12	40	47
11	 226	 226-d₃	93	<1	3	15	82
12	 227	 227-d₃	89	<1	3	25	71
13	 228	 228-d₃	90	<1	3	25	72
14	 229	 229-d₅	82,3 ^e	0,2 (d0) ; 0,8 (d1) ; 4,3 (d2) ; 15,8 (d3) ; 39,8 (d4) ; 39,1 (d5)			
15	 230	 230-d₄	88,0 ^e	1,2 (d0) ; 0,9 (d1) ; 5,5 (d2) ; 29,7 (d3) ; 62,7 (d4)			

^a Déterminé par RMN ¹H. ^b Non isolé. ^c Après réitération de la procédure de deutériation. ^d Rendement isotopique obtenu dans les conditions de Messinger (e.g. oxyde d'aluminium basique, CDCl₃ à reflux). ^e Déterminé par spectroscopie de masse. ^f Non applicable. ^g Réaction effectuée avec 0,01 éq. de TBD

Les conditions réactionnelles mises au point au laboratoire, permettent d'obtenir les cétones deutériées avec des rendements isotopiques supérieurs à ceux obtenus dans les conditions de Messinger : 92% vs 91% pour la 4'-méthoxyacétophénone (entrée 1), 97% vs 93% pour la 1-méthylacétophénone (entrée 5) et surtout 95% vs 21% pour la 2-acétoxyacétophénone **222** (entrée 7).

D'autre part, en réitérant la réaction de marquage isotopique avec la 4'-méthoxyacétophénone **125-d₃**, on obtient un marquage presque quantitatif (> 98%, entrée 1).

Aucune influence d'une substitution du noyau aromatique sur le rendement isotopique n'est observée (entrées 1-3). De même, il n'y a pas d'influence significative d'une monosubstitution en position α de la cétone par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, sur le marquage isotopique (entrées 4-7).

En revanche, une disubstitution en position α de la cétone (entrées 8 et 9) induit une baisse de la deutérioration, probablement suite à une augmentation des contraintes stériques.

De plus, les deutériorations des cétones aliphatiques **229** et **230** sont réalisées avec des rendements d'incorporation isotopique élevés (82,3 et 88,0%, entrées 14 et 15).

Ces conditions sont aussi compatibles avec des groupements fonctionnels et protecteurs sensibles. En effet, la 2-chloroacétophénone **221** (entrée 6), la 1-phénylpropane-1,2-dione **225** (0,01 éq. de TBD, entrée 10) sont deutériées sans trace de dégradation. La 2-acétoxyacétophénone **222** (entrée 7) est chimiosélectivement deutériée en α de la cétone, puisqu'aucune trace de deutérioration n'est observée sur le groupement acétyle. Ceci constitue, à notre connaissance, le premier exemple de deutérioration en présence d'un acétate d'alkyle. En effet, l'acétyle est un groupement protecteur d'alcool très sensible en milieu basique.⁵⁷ Une tentative de deutérioration de la 2-acétoxyacétophénone **222** par des méthodes conventionnelles de deutérioration a conduit à la déprotection quantitative de la cétone **222** en 2-hydroxyacétophénone **231** en moins de 2 minutes (Schéma 170) :

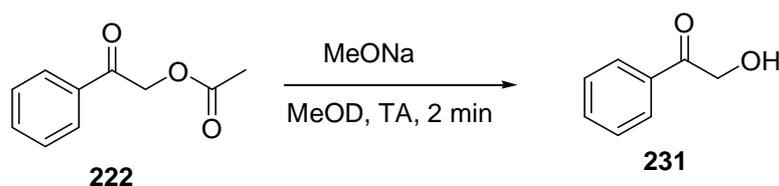


Schéma 170 : Réaction de deutérioration de **222** par une méthode conventionnelle

De même, la réaction de deutérioration menée en présence de TBD (0,1 éq.) dans le méthanol-*O-d₁* a aussi conduit à la conversion totale de **222** en alcool **231** en moins de 20 minutes. Ceci montre la nécessité d'utiliser chloroforme-*d₁* comme source de deutériums pour des réactions de deutérioration de substrats sensibles.

Pour tester la robustesse de notre méthode, nous avons entrepris la réaction de deutérioration de la 2-acétoxyacétophénone **222** en présence de TBD (0,1 éq.) dans le chloroforme-*d₁* chauffé à 60 °C. Après 12 heures de réaction, aucune dégradation de **222** n'a été constatée.

Cependant, les réactions menées avec des groupements protecteurs plus sensibles encore comme le triméthylsilyle du composé **232** et le 4'-acétoxyacétophénone **233**, ont abouti à une décomposition partielle des substrats (Schéma 171).

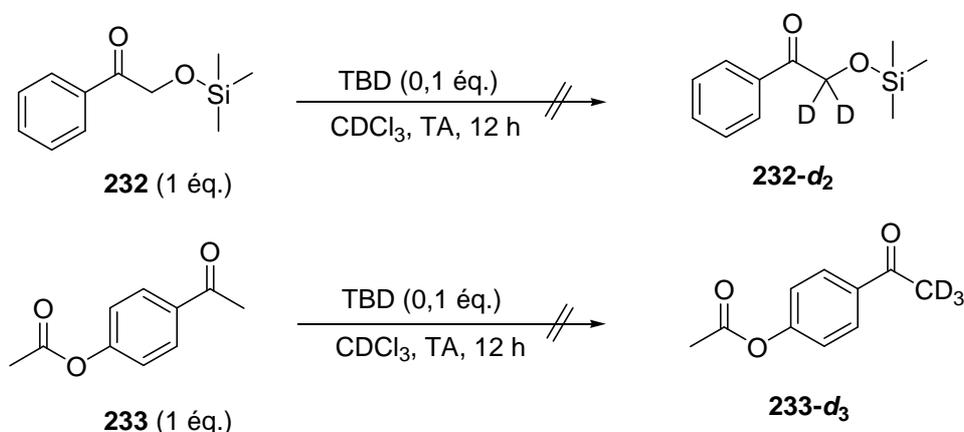


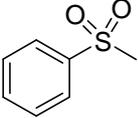
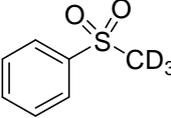
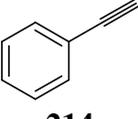
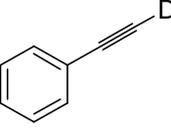
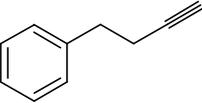
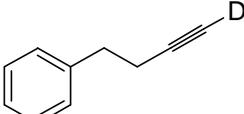
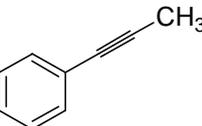
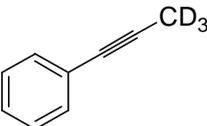
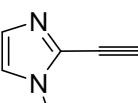
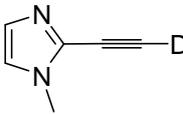
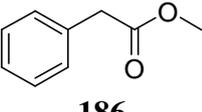
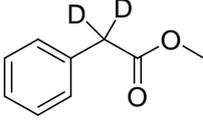
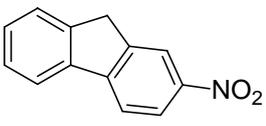
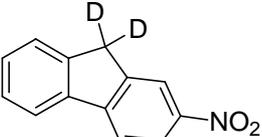
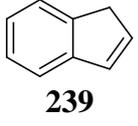
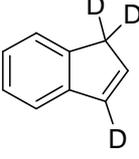
Schéma 171 : Tentative de deutériation des substrats **232** et **233** sensibles aux conditions basiques

III.3.5. Application de la deutériation à des substrats de différentes natures

Cette méthodologie est étendue à la deutériation de substrats de différentes natures tels que sulfone, alcyne, aldéhyde. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 51.

L'arylméthylsulfone **234** est passablement deutériée (50%, entrée 1). En revanche, les alcynes terminaux sont obtenus avec des rendements isotopiques élevés ($\geq 90\%$, entrées 2 et 3). Toutefois, on observe une perte importante de la deutériation pour l'alcyne terminal **237-d₁** après traitement aqueux (de 96 à 31%, entrée 5). Aucun deutérium n'est incorporé dans l'alcyne 1,2-disubstitué **236**, ce qui rend la méthode sélective aux alcynes terminaux. Les substrats qui comportent des positions méthyléniques activées, montrent une très bonne deutériation ($\geq 90\%$, entrées 6-8).

Tableau 51 : Deutériation de substrats de différentes natures ^a

Entrée	Substrat	Produit	Deutériation globale (%) ^b
1	 234	 234-d₃	50
2	 214	 214-d₁	90
3	 235	 235-d₁	93
4	 236	 236-d₁	0 ^c
5	 237	 237-d₁	31 96 ^d 84 ^e
6	 186	 186-d₂	93
7	 238	 238-d₂	94
8	 239	 239-d₃	94 ^f 89 ^g

^a Conditions : 0,1 éq. TBD, CDCl₃, TA, 12 h. ^b Déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H. ^c L'alcyne est récupéré intact. ^d Avant traitement aqueux. ^e Avec 0,1 éq. de PSTBD, TA, 12 h. ^f Deutériation de la position méthylénique. ^g Deutériation de la position vinylique.

Les tentatives de deutériation d'aldéhydes aliphatiques et benzyliques ont abouti à la dégradation partielle des substrats (Schéma 172).

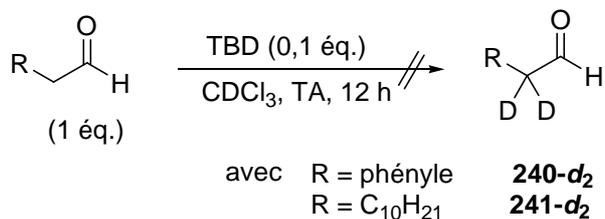


Schéma 172 : Tentative de deutériation d'aldéhydes

III.3.6. Conclusion et perspectives

Notre méthode constitue une alternative intéressante au procédé décrit par Messinger qui met en œuvre le chloroforme-*d*₁ à reflux et dont les rendements isotopiques obtenus sont plus faibles.

En effet, les conditions de deutériation que nous venons de décrire sont douces (solvant apolaire, température ambiante) et sont particulièrement bien adaptées pour :

- les cétones aliphatiques et aromatiques
- les alcynes terminaux
- les substrats qui comportent des méthylènes benzyliques activés

Toutefois, cette méthode permet une modeste deutériation des sulfones aromatiques. Ces substrats exigeraient de réitérer la procédure de deutériation pour obtenir des rendements isotopiques satisfaisants.

De plus ces conditions sont chimiosélectives des cétones par rapport aux esters et permettent la deutériation de molécules acides qui comportent des groupements sensibles tels que l'acétate d'alkyle, l'halogénure d'alkyle ou 1,2-dicétone.

En revanche, la méthode montre ses limites avec des substrats très sensibles aux conditions basiques comme :

- les aldéhydes
- les substrats contenant des alcools protégés par un groupement triméthysilyle.

Par ailleurs, la perspective de monodeutériation de l'acétophénone **242** en **242-d₁** via la synthèse préalable de l'acétate de vinyle **243** serait envisageable avec le TBD-*d*₁ (Schéma 173) :

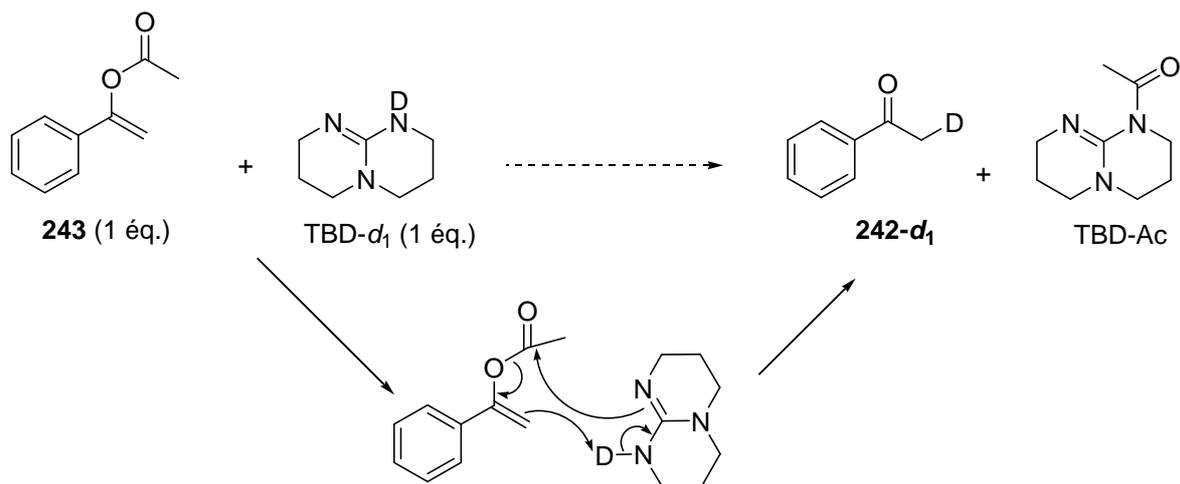


Schéma 173 : Perspective de monodéutériation de cétones à partir d'esters vinyliques

Enfin, l'utilisation d'une guanidine chirale bicyclique pourrait être envisagée pour la déracémisation de cétones α disubstituées.

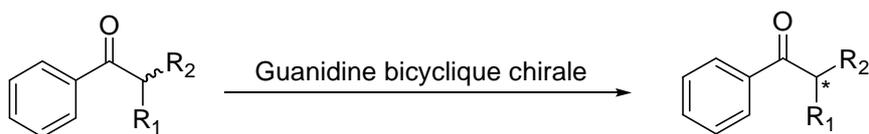


Schéma 174 : Déracémisation de cétones α disubstituées

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication : *J. Org. Chem.* **2007**, *13*, 5001-5004.

IV. Conclusion

Au cours de ces deux études, le TBD s'est révélé être un catalyseur particulièrement efficace pour l'aminolyse d'esters et la deutériation de molécules acides. La supériorité catalytique du TBD observée dans ces réactions par rapport aux autres bases organiques, repose vraisemblablement sur sa bifonctionnalité. En effet, cette guanidine dispose à la fois d'un site acide (N-H) capable d'activer les fonctions carbonyle des substrats, et d'un site nucléophile ou basique (imine) qui réalise la transformation.

- Références bibliographiques -

Chapitre III

- ¹ Simoni, D.; Rondanin, R.; Morini, M.; Baruchello, R.; Invidiata, F. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4740.
- ² Simoni, D.; Rossi, M.; Rondanin, R.; Mazzali, A.; Baruchello, R.; Malagutti, C.; Roberti, M.; Invidiata, F. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3765.
- ³ Lohmeijer, B. G. G.; Dubois, G.; Leibfarth, F.; Pratt, R. C.; Nederberg, F.; Nelson, A.; Waymouth, R. M.; Wade, C.; Hedrick, J. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4683.
- ⁴ Schuchardt, U.; Vargas, R. M.; Gelbard, G. *J. Mol. Cat.* **1995**, *99*, 65.
- ⁵ Ye, W.; Xu, J.; Tan, C.-T.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6875.
- ⁶ Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vittoriani, C.; Vaccaro, L. *Chem. Commun.* **2004**, 2756.
- ⁷ Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.
- ⁸ Chinchilla, R.; Najera, C.; Sanchez-Agullo, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393.
- ⁹ *Traité de chimie organique*, 3^{ème} éd, Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. De Boeck Université, 1999.
- ¹⁰ *Sciences et Techniques*, Larousse, 1992.
- ¹¹ Högberg, T.; Ström, P.; Ebner, M.; Rämbsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033.
- ¹² a) Labelle, M.; Gravel, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *3*, 105. b) Roe, E. T.; Scandalon, J. T.; Swern, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2215.
- ¹³ Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171.
- ¹⁴ Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.
- ¹⁵ Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039.
- ¹⁶ Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767.
- ¹⁷ Pour la préparation du DABAL-H, voir: a) Bradford, A. M.; Bradley, D. C.; Hursthouse, M. B.; Motevalli, M. *Organometallics* **1992**, *11*, 111. b) Biswas, K.; Prieto, O.; Goldsmith, P. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2232.
- ¹⁸ Akakura, M.; Yamamoto, H.; *Synlett*, **1996**, 277.
- ¹⁹ Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6101.
- ²⁰ Smith, L. A.; Wang, W.-B.; Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Synlett* **1993**, 850.

- ²¹ Wang, W-B.; Restituyo, J. A.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *45*, 7217.
- ²² a) Bodroux, F.; *Bull. Soc. Chim. France*, **1905**, *33*, 831. b) Bodroux, F.; *Bull. Soc. Chim. France*, **1906**, *35*, 519. c) Bodroux, F.; *Bull. Soc. Chim. France*, **1907**, *1*, 912. d) Bodroux, F. *Compt. rend.* **1904**, *138*, 1427. e) Bodroux, F. *Compt. Rend.* **1905**, *140*, 1108. f) Bodroux, F. *Compt. Rend.* **1906**, *142*, 401.
- ²³ Bassett, H. L.; Thomas, C. R. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1188.
- ²⁴ Houghton, R. P.; Williams, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *40*, 3929.
- ²⁵ Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461.
- ²⁶ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *39*, 3815.
- ²⁷ Ranu, B. C.; Dutta, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 297.
- ²⁸ Yazawa, H.; Tanaka, K.; Kariyone, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *46*, 3995.
- ²⁹ Kabalka, G. W.; Narayana, C.; Reddy, N. K. *Synth. Commun.* **1992**, *12*, 1793.
- ³⁰ a) Stern, E. S. *Chem. Int. (London)*, **1956**, 277. b) Singh, B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *4*, 321.
- ³¹ Wang, J.; Rosingana, M.; Discordia, R. P.; Soundararajan, N.; Polniaszek, R. *Synlett* **2001**, *9*, 1485.
- ³² Yang, K-W.; Cannon, J. G.; Rose, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *21*, 1791.
- ³³ Ooi, T.; Tayama, E.; Yamada, M.; Maruoka, K. *Synlett* **1999**, *6*, 729.
- ³⁴ Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7229.
- ³⁵ De Feoand, R. J.; Strickler, P. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2915.
- ³⁶ Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6177.
- ³⁷ Openshaw, H. T.; Whittaker, N. J. *J. Chem. Soc. (C)*. **1969**, 89.
- ³⁸ Chou, W-C.; Tan, C-W.; Chen, S-F.; Ku, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10015.
- ³⁹ Arai, K.; Shaw, C.; Nozawa, K.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 441.
- ⁴⁰ a) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569. (b) Scriven, F. V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129. (c) Spivey, A. C.; Arseniyadis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5436.

- ⁴¹ Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556.
- ⁴² Hodge, R. P.; Brush, C. K.; Harris, C. M.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1553.
- ⁴³ Schwab, J.M.; Klassen, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 23, 7217.
- ⁴⁴ Hornback, J. M.; Vadrilamani, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3524.
- ⁴⁵ Turro, N. J.; Lee, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 7467.
- ⁴⁶ Nemr, A. E.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3543.
- ⁴⁷ Li, X.; Vogel, T.; Incarvito, C. D.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 62.
- ⁴⁸ Collman, J. P.; Kodadek, T.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2588.
- ⁴⁹ Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1964**, 2003.
- ⁵⁰ Kramis, J. ; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1478.
- ⁵¹ Scheigetz, J.; Berthelette, C.; Li, C.; Zamboni, R. J. *J Label Compd Radiopharm* **2004**, *47*, 881.
- ⁵² a) Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Bridwell, P.; Walsh, E.; Hassaneen, H. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *47*, 1513. b) Gaetano, K.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Bridwell, P.; Walsh, E.; True, J.; Underwood, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 499.
- ⁵³ Kunick, C.; Messinger, P. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1429.
- ⁵⁴ Galezowski, W.; Grześkowiak, I.; Jarczewski, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1607.
- ⁵⁵ Pour la préparation de TBD-*d*₁, voir : Kaempfen, U.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 185.
- ⁵⁶ Löfå, S.; Ahlberg, P. *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 998.
- ⁵⁷ *Protecting groups in organic synthesis*, 3^{ème} édition, Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Wiley-VCH, 1999

- Annexe -

**Optimisation d'une étape clé de la
synthèse de la (2S,3R,4S)-4-
hydroxyisoleucine**

I. Contexte

La (2S,3R,4S)-4-hydroxyisoleucine est un aminoacide naturel extrait d'une légumineuse d'Asie appelée *fenugrec*, qui possède d'importantes propriétés antidiabétiques.

Une voie de synthèse de l'acide a récemment été mise au point au laboratoire par Sandra De Lamo Marin⁴ et Martine Maruani⁵ en collaboration avec la société canadienne Innodia. Leurs travaux ont permis d'achever la synthèse de la (2S,3R,4S)-4-hydroxyisoleucine **250** énantiomériquement pure en 5 étapes avec un rendement global de 22% (Schéma 175).

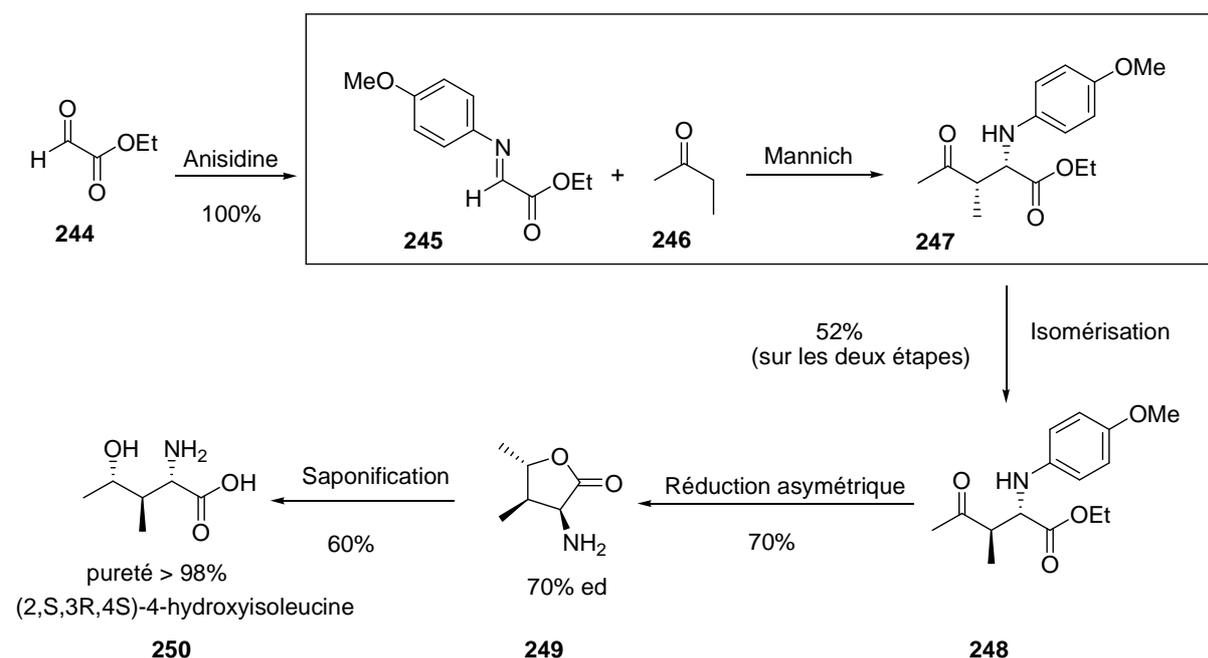


Schéma 175 : Résumé de la synthèse totale de la (2S,3R,4S)-4-hydroxyisoleucine

La stratégie utilisée repose sur l'étape clé de condensation asymétrique de Mannich qui permet de créer deux centres contigus chiraux (Schéma 176). Ainsi, la condensation de la butanone **246** (22 équ.) sur l'imine **245** (1 équ.) catalysée par la L-proline (0,35 équ.) décrite par Barbas III,⁶ a conduit à la formation d'un mélange du diastéréoisomère énantiomériquement pur **247** (> 99% ee) et du régioisomère **251** dans les proportions 89 : 11, avec un rendement global de 73%. Aucune trace du diastéréoisomère **248** n'étant observée. De plus, seulement 70% de L-proline sont récupérés en fin de réaction. Il semblerait qu'une partie du catalyseur soit dégradé lors de la condensation asymétrique de Mannich.

⁴ Thèse intitulée "Synthèse totale de la (2S,3R,4S)-4-hydroxyisoleucine et de ses analogues. Mise au point d'une déprotection de *para*-méthoxyphénylamine par voie électrochimique" soutenue le 25 avril 2005 à Strasbourg.

⁵ Thèse intitulée "Synthèse totale d'un antidiabétique : la (2S,3R,4S)-4-hydroxyisoleucine et de ses analogues" soutenue le 30 novembre 2006 à Strasbourg.

⁶ Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842.

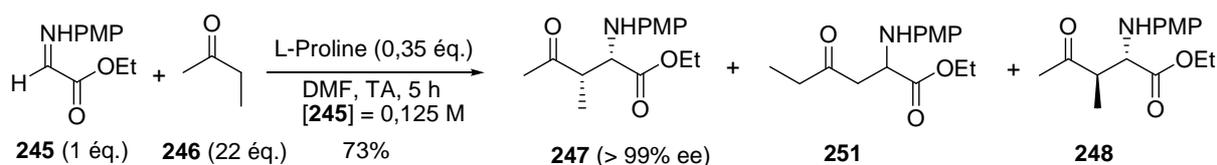


Schéma 176 : Condensation de la butanone sur l'α-iminoester **245** en présence de L-proline

Toutefois, les conditions réactionnelles mises en place nécessitent de trop grandes quantités de solvant et de butanone en vue d'une éventuelle application industrielle.

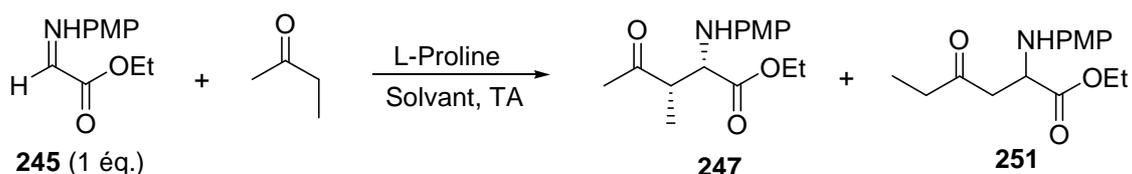
Dans le cadre de nos travaux de thèse, nous avons participé à l'optimisation des conditions réactionnelles de la condensation de Mannich. Nous avons cherché à réduire les quantités de solvant et butanone engagées tout en conservant un rendement et un excès énantiomérique du produit de condensation **247** élevés.

II. Optimisation des conditions opératoires de la condensation de Mannich

Nous avons tout d'abord cherché à diminuer les quantités de *N,N*-diméthylformamide et de butanone utilisées pour la synthèse de l'α-aminoester **247**.

L'iminoester **245** solubilisé dans le *N,N*-diméthylformamide est ajouté à la solution contenant la L-proline et la butanone. La disparition de l'iminoester **245** est suivie par ccm. En fin de réaction la L-proline est filtré et le *N,N*-diméthylformamide distillé. Le brut réactionnel est ensuite chromatographié sur un gel de silice. Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau 52 (entrées 1 et 2).

Lorsque la réaction est conduite dans le *N,N*-diméthylformamide, l'augmentation de la concentration du milieu réactionnel (0,75 M) et la réduction de la quantité de la butanone (11 équ.) diminuent sensiblement le rendement des produits de condensation **247** et **251** isolés par rapport à la réaction de référence (de 71 à 53%, entrées 1 et 2). Ainsi l'optimisation des conditions réactionnelles semble très limitée dans ce solvant. En effet, une diminution importante des quantités de solvant et de butanone n'est pas envisageable.

Tableau 52 : Optimisation des conditions opératoires de la condensation de Mannich

Entrée	Solvant	[245] (M)	Butanone (éq.)	L-pro (éq.)	t (h)	Rdt global (%) ^a	Proportion (%) ^b		ee (%) ^c
							247	251	247
1	DMF	0,125	22	0,35	5	71	89	11	> 99
2	"	0,75	11	0,35	7	53	89	11	> 99
3	MeOH	0,75	11	0,35	6	81	88	12	> 99
4	"	1,50	11	0,35	5	77	91	9	n.e ^d
5	"	1,50	5,5	0,35	4	81	85	15	n.e ^d
6	"	1,50	5,5	0,175	5	78	87	13	> 99
7	"	1,50	5,5	0,10	24	73	86	14	n.e ^d

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par HPLC. ^c Déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^d n.e = non évalué.

Nous avons alors étudié la réaction de condensation asymétrique de la butanone sur l'iminoester **245** dans un solvant qui permet de solubiliser la L-proline : le méthanol. Le mode opératoire est le même que précédemment, toutefois en fin de réaction la L-proline étant soluble dans le méthanol, le milieu réactionnel est d'abord concentré. Le résidu est ensuite repris dans un minimum de dichlorométhane, la L-proline insoluble peut ainsi être filtrée. Le filtrat est alors concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1 (entrées 2-7).

La réaction effectuée dans le méthanol à une concentration en iminoester **245** de 0,75 M avec 11 éq. de butanone permet d'obtenir un meilleur rendement en produits de condensation **247** et **251** que la réaction effectuée dans le *N,N*-diméthylformamide dans les mêmes conditions (81 vs 53%, entrées 2 et 3). La régio- et l'énantiosélectivité (> 99%) sont conservées. De plus, on observe que le rendement en aminoester **247** est meilleur dans le méthanol que dans les conditions de référence plus diluées et utilisant deux fois plus de butanone (71 vs 63%, entrées 3 et 1).

Une nouvelle augmentation de la concentration du milieu réactionnel (1,50 M) et réduction de la quantité de la butanone (5,5 éq.) dans le méthanol permettent de conserver de bons rendements en produits de condensation (81%, entrée 5). La réaction réalisée dans les mêmes conditions de concentration et de quantité de butanone mais avec 0,175 éq. de L-proline permet de former les produits de condensation **247** et **251** avec un rendement global de 78% (entrée 6). La régiosélectivité et l'énantiosélectivité (> 99%) sont conservées par rapport aux conditions de référence. Une nouvelle diminution de la quantité de L-proline à 0,10 éq. augmente considérablement le temps de réaction de 5 à 24 heures et diminue le rendement des produits de condensation.

A l'issue de l'optimisation de la condensation asymétrique de la butanone sur l'iminoester **245** en présence de L-proline, nous avons :

- Divisé par douze la quantité de solvant (de 0,125 M à 1,5 M)
- Divisé par quatre la quantité de butanone (de 22 éq. à 5,5 éq.)
- Divisé par deux la quantité de L-proline (de 0,35 éq. à 0,175 éq.)
- Changé le *N,N*-diméthylformamide dont le point d'ébullition est de 156 °C par le méthanol dont le point d'ébullition est de 65 °C.

De plus le rendement (68%) et l'excès énantiomérique (> 99%, entrée 6) de l'aminoester **247** ont été conservés par rapport aux conditions de référence (63%, 99% ee, entrée 1).

Toutefois, quelques soient les conditions opératoires (*N,N*-diméthylformamide ou méthanol), seulement 70% de L-proline sont récupérés en fin de réaction. Une partie de l'acide est vraisemblablement dégradée au cours de la réaction de condensation.

Afin de comprendre ce que devient la L-proline dans le milieu réactionnel, nous avons effectué deux expériences. Dans la première expérience, nous avons placé la L-proline en présence de l'iminoester **245** dans le *N,N*-diméthylformamide (équation (1), Schéma 177). Dans la seconde expérience, la L-proline est mise en présence du glyoxalate d'éthyle dans le toluène, solvant de conditionnement du glyoxalate d'éthyle (équation (2)).

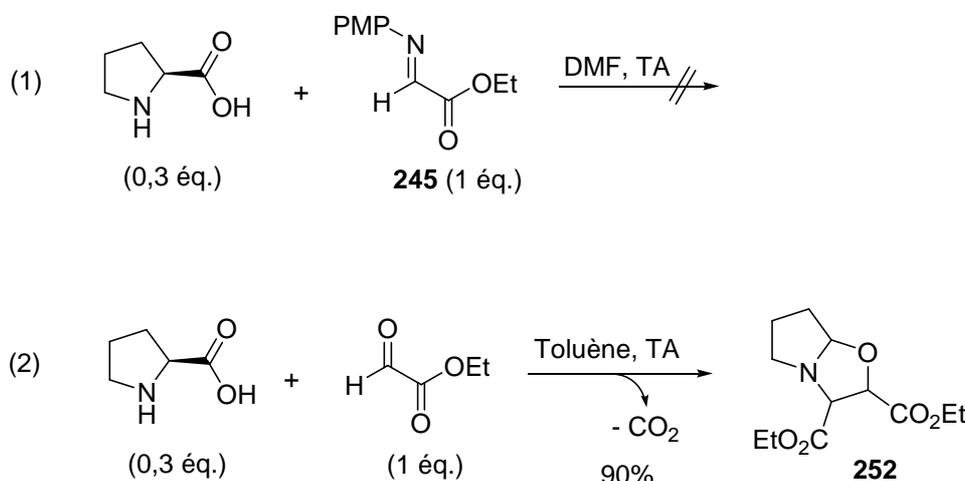


Schéma 177 : Réaction entre la L-proline et l'iminoester **245** ou le glyoxalate d'éthyle

Dans la première expérience, la proline et l'iminoester **245** sont récupérés intacts. Aucune réaction n'a lieu entre ces deux espèces. En revanche, dans la seconde expérience nous observons une forte effervescence dès l'ajout du glyoxalate d'éthyle sur la L-proline. Après quelques minutes, l'oxazolidine **252** est obtenue avec un rendement de 90%. La réaction de synthèse d'oxazolidines à partir d'aminoacides et d'aldéhydes correspondants a

été décrite pour la première fois en 1970 par Rizzi.⁷ Cette réaction procède *via* la formation d'un ylure d'azométhine **253** (Schéma 178).

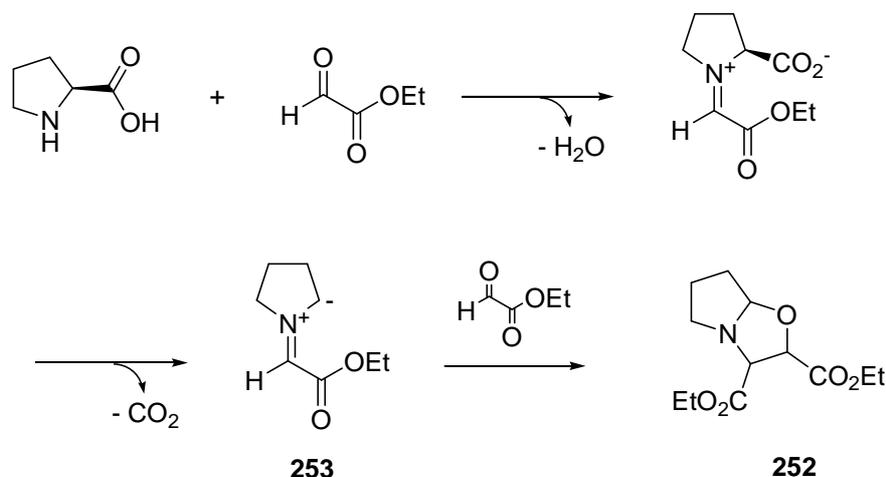


Schéma 178 : Mécanisme de synthèse de l'oxazolidine **252** à partir de la L-proline et du glyoxalate d'éthyle.

Il est important de noter qu'une telle réaction secondaire est envisageable dans les conditions de condensation de la butanone sur l'iminoester **245**. En effet, lorsque la L-proline se condense sur la butanone, de l'eau est générée dans le milieu réactionnel. L'iminoester **245** très sensible à l'humidité peut réagir avec l'eau pour fournir le glyoxalate d'éthyle et l'anisidine. Comme nous l'avons vu précédemment, le glyoxalate d'éthyle ainsi généré réagit avec la L-proline pour fournir l'oxazolidine **252** (Schéma 179).

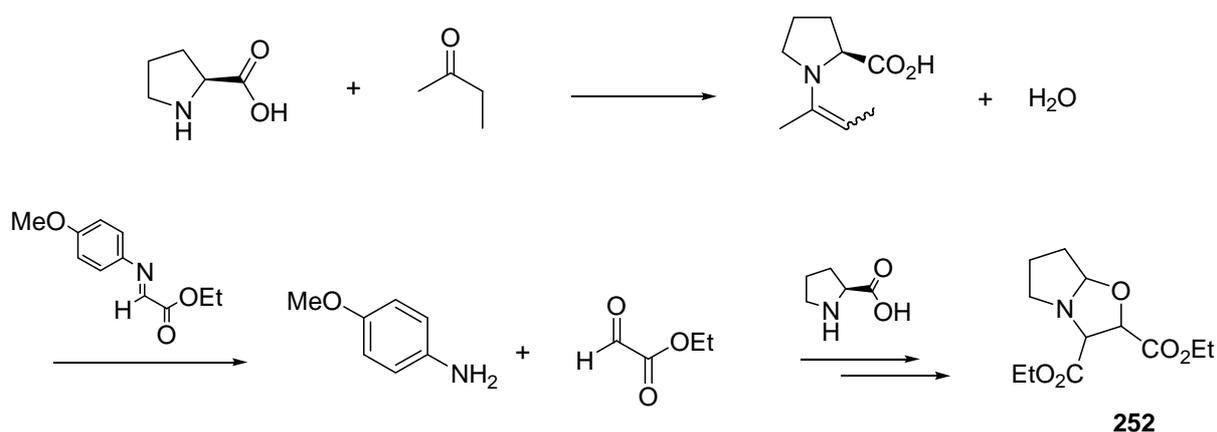


Schéma 179 : Mécanisme envisagé de dégradation de la L-proline dans la réaction de condensation

Nous ne récupérons que 70% en moyenne de la L-proline engagée dans les réactions de condensation de la butanone avec l'iminoester **245**. Par conséquent, 30% de la L-proline peut être utilisé pour fournir l'oxazolidinone **252**. Comme la réaction de condensation est

⁷ Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.

généralement catalysée par 0,35 éq. de L proline, 0,1 éq. maximum de l'acide aminé peut être utilisé pour former l'oxazolidinone **252**, soit 0,2 éq. de l'iminoester **245**. Le rendement théorique maximum de la condensation, dans ces conditions est donc de 80% en iminoesters **247** et **251**, ce qui par ailleurs se vérifie en pratique (rendement global de 71% à 81%).

Cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence l'oxazolidine **252** dans les spectres de RMN du ^1H des bruts réactionnels de la condensation de la butanone sur l'iminoester **245** catalysée par la L-proline.

III. Conclusion

L'utilisation du méthanol en tant que solvant est une alternative très intéressante par rapport à l'utilisation du *N,N*-diméthylformamide dans la réaction de condensation de la butanone sur l'iminoester **245**. En effet, l'utilisation du méthanol permet une diminution importante de la quantité de solvant et de butanone nécessaire à la réaction, tout en conservant un rendement satisfaisant et une sélectivité très élevée (> 99% ee).

- Conclusion générale -

Une partie importante de ce travail de thèse a été consacrée à la résolution cinétique d'un mélange racémique d'amines.

Ainsi, nous avons étudié la monofonctionnalisation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine en présence du réactif chiral *N*-acétylsulfonamide, développé au laboratoire. La 1-acétyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine a ainsi été obtenue avec un rendement de 47% et un excès énantiomérique de 86%.

De plus, une étude complémentaire de la résolution cinétique d'amines par le réactif chiral *N*-acétylsulfonamide, a montré l'importance des effets de base sur l'énantiosélectivité de la réaction d'acétylation (inversion de la configuration de l'amide obtenu en présence de DBN). Cette observation nous a conduit à formuler une nouvelle hypothèse quant au mode de fonctionnement du réactif chiral lors de la résolution cinétique d'amines.

Par ailleurs, nous avons développé un nouveau réactif *N*-diacétylsulfonamide qui permet la résolution d'amines avec de bonnes sélectivités (jusqu' à 78% ee dans le DMPU). Ce réactif est une alternative intéressante au réactif *N*-acétylsulfonamide puisque son utilisation permet de réduire de 50% la quantité d'agent chiral nécessaire à la résolution cinétique d'amines.

Nous avons également préparé un nouveau réactif chiral de carbonylation dont la synthèse originale à partir de l'anhydride trichloroacétique, ne fait pas intervenir de phosgène. L'énantiosélectivité de ce réactif a été évaluée à travers la résolution cinétique d'amines et d'aminoalcools. Les sélectivités des urées et oxazolidin-2-ones ainsi formées sont encore modestes (31% ee max.).

Par la suite, nous avons mis au point un système catalytique efficace pour la résolution cinétique d'amines, reposant sur l'utilisation de la guanidine 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène TBD comme catalyseur. En outre, une étude mécanistique a mis en évidence la formation de la guanidine acétylée TBD-Ac, capable de transférer le groupement acétyle aux amines. La préparation d'un analogue chiral du TBD a permis de tester le système catalytique mis en place, pour la résolution cinétique d'amines. Toutefois les rendements et les excès énantiomériques des amides obtenus sont faibles (rendement de 20%, 17% ee). La préparation de nouveaux catalyseurs chiraux de type guanidine bicyclique est actuellement à l'étude au laboratoire. Leur activité sera prochainement évaluée dans la résolution cinétique d'amines.

De plus, nous avons mis au point de nouvelles stratégies pour l'aminolyse d'esters et la deutériation de molécules à caractère acide *via* l'utilisation du TBD.

En effet, l'aminolyse d'esters aliphatiques et aromatiques en présence de TBD a permis l'accès rapide à une grande variété d'amides avec de bons rendements (60-94%).

Nous avons également montré que le TBD permettait la deutériation effective de substrats acides (cétone, alcynes terminal, indole) dans des conditions particulièrement douces de température et de solvant. Ces conditions ont, par ailleurs, permis la deutériation de molécules sensibles en milieu basique telles que les acétates d'alkyle, les 1,2-dicétones.

Finalement, parallèlement à nos recherches, nous avons participé à l'optimisation d'une étape clé de la synthèse d'un antidiabétique, la (2*S*,3*R*,4*S*)-4-hydroxyisoleucine. Nous avons

significativement amélioré les conditions opératoires de la réaction de Mannich en vue d'une éventuelle application industrielle : diminution de la quantité de solvant, de réactif, du catalyseur tout en conservant le rendement et la sélectivité élevée de la réaction.

- Partie expérimentale -

Indications générales

Les solvants et réactifs

Les produits chimiques commerciaux sont achetés auprès d'Aldrich, Avocado, Lancaster, Acros, Fluka et sont utilisés sans aucune purification préalable.

Les solvants anhydres sont préparés par distillation sous atmosphère d'argon en présence de leurs agents desséchants, ou sont séchés sur fil de sodium ou sur tamis moléculaire 3Å préalablement lavé au méthanol et activé à 160 °C sous pression réduite (2 mbar) pendant une nuit (Tableau 1).

Tableau 1 : Agents desséchants utilisés pour la préparation de solvants anhydres.

Solvant	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Ether diéthylique	Sodium (benzophénone) ^a
Tétrahydrofurane	Sodium (benzophénone)
Dichlorométhane ^b	Hydruure de calcium
Benzène	Fil de sodium
Toluène	Fil de sodium
Triéthylamine	Fil de sodium
Acétate d'éthyle	Tamis moléculaire 3Å
Chloroforme	Tamis moléculaire 3Å
Chloroforme- <i>d</i> ₁	Tamis moléculaire 3Å
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	Tamis moléculaire 3Å
Méthanol	Tamis moléculaire 3Å
Ethanol	Tamis moléculaire 3Å
<i>Iso</i> -propanol	Tamis moléculaire 3Å
Pyridine	Tamis moléculaire 3Å
Tétrachlorure de carbone	Tamis moléculaire 3Å

^a Indicateur coloré (coloration violette du radical anion de la benzophénone). ^b Lavé deux fois à l'eau et séché sur du chlorure de calcium avant distillation.

Les chromatographies

Les chromatographies analytiques ou préparatives sur couche mince sont effectuées sur des plaques de verre recouvertes de silice 0,25 mm et 2 mm respectivement (60 F₂₅₄, 40-60 µm).

La révélation des plaques est effectuée par illumination ultraviolette à 254 ou 365 nm puis par traitement avec un révélateur.

Pour chaque produit synthétisé, le rapport frontal d'élution (**R_f**) est indiqué suivi de la nature du support (silice, SiO₂ ou alumine, Al₂O₃), de la composition de l'éluant et de la nature du (des) révélateur(s) utilisé(s) :

R_f=valeur (Nature support ; Composition éluant ; Nature révélateur)

Tableau 2 : Codes associés aux révélateurs utilisés

Code associé	Révélateur
AP	Acide phosphomolybdique
N	Ninhydrine
VB	Vert de bromocrésol
DCIP	2,6-dichloroindophénolate de sodium
V	Vanilline
I	Vapeur d'iode

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de la silice Merk Kieselgel 60 (40-63 μm ou 15-40 μm) ou de l'oxyde d'aluminium neutre Merk (63-200 μm)

La résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN (^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker DPX200 et DPX300. Le spectromètre AC-200 est équipé d'une sonde $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ 5mm pour le carbone-13 et le proton, d'une sonde $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ 5 mm pour le fluor. Le spectromètre AC-300 est équipé d'une sonde $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ 5 mm pour le carbone-13 et le proton ou d'une sonde large bande à détection inverse et gradients-z 5 mm pour le proton, le deutérium- ^2H et les expériences de corrélations bidimensionnelles carbone-carbone, carbone-proton ou proton-proton. Les expériences qui nécessitent la détermination des proportions de chaque isotope du mélange isotopique, sont effectuées sur un spectromètre Bruker AC-600. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence dont le déplacement est connu.

Tableau 3 : Références en spectroscopie de RMN

Solvant	Noyau	Référence	Déplacement chimique (ppm)
CDCl_3	^1H	CHCl_3	7,27
	^{13}C	CDCl_3	77,4
CD_2Cl_2	^1H	CDHCl_2	5,30
$\text{DMSO}-d_6$	^1H	$\text{CHD}_2\text{SOCD}_3$	2,56
	^{13}C	CD_3SOCD_3	39,7
CD_3OD	^1H	CD_2HOD	3,36
	^{13}C	CD_3OD	49,0

Multiplicité du signal

-RMN du proton

RMN ^1H (champ (MHz) ; solvant) δ (ppm) : déplacement chimique (multiplicité du signal (Tableau 4), valeur absolue de la constante de couplage, valeur de l'intégration).

Tableau 4. Multiplicité du signal

Abréviation	multiplicité
s	Singulet
sl	Singulet large
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
t	Triplet
td	Triplet dédoublé
q	Quadruplet
quint	Quintuplet
m	Multiplet

-RMN du carbone

RMN ¹³C (champ (MHz) ; solvant) δ (ppm) : déplacement chimique

Le spectre infrarouge (IR)

Les spectres d'absorption infrarouge sont obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure et d'iodure de thallium (KRS-5), ou en pastille de bromure de potassium avec un spectromètre Perkin-Elmer 2000 FT-IR.

Le spectre de masse (SM)

-Les masses basses résolution

Les spectres de masse sont effectués sur un appareil Shimadzu GCMS-QP5050A en mode ionisation chimique à l'ammoniac (IC ; NH₃) muni d'une colonne SGE Capillary Silice 25 m X 0,22 mm BPX5 0,25 ou sur spectromètre de masse MSD Agilent 5975B en mode impact électronique (IE).

La température de fusion (P_f)

Les températures de fusion sont mesurées avec un appareil Stuart SMP3 (Bibby Sterilin).

Pouvoir rotatoire spécifique ($[\alpha]_D^t$)

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été déterminés sur un polarimètre Perkin-Elmer Precisely Model 341. La source lumineuse monochromatique utilisée est la raie D du sodium à 589 nm. Les valeurs indiquées sont suivies de la concentration c dans un solvant donné :

$[\alpha]_D^{23}$: Valeur calculée (concentration c ; solvant)

Avec le calcul de $[\alpha]_D^t$:

$$[\alpha]_D^t = \frac{\alpha_{lu}}{d \times c} \times 100$$

$[\alpha]_D^t$: pouvoir rotatoire spécifique mesuré à la température t , pour la raie D du sodium (589,3 nm).

α_{lu} : angle de rotation exprimé en degré

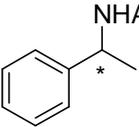
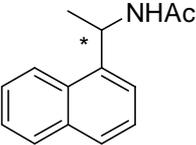
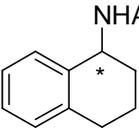
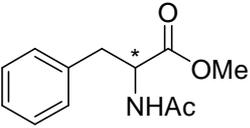
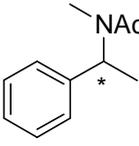
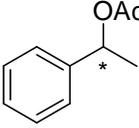
d : dimension de la cuve exprimée en dm ($d=1$ dm)

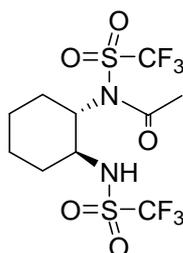
c : concentration de l'échantillon exprimée en g/100 mL

La chromatographie liquide haute performance (HPLC)

Les chromatographies liquides hautes performances ont été effectuées sur un appareil Gynkotek UVD170S équipé d'une pompe Dionex P580, d'un injecteur automatique Gynkotek GINA50 et d'un détecteur UV à barette diodes, l'irradiation se faisant par l'intermédiaire d'une lampe au Deutérium. La gamme de détection est comprise entre 200 et 595 nm.

Tableau récapitulatif des conditions de séparation des énantiomères par HPLC

Produit	Colonne chirale	Conditions	Temps de rétention du premier énantiomère (min)	Temps de rétention du second énantiomère (min)
	Chiralcel OD	0,8 mL/min <i>n</i> -Pentane/EtOH 98/2 35 °C	38,57	42,75
	Chiralcel-OD-H	1,1 mL/min <i>n</i> -Hexane/EtOH 85/15 25 °C	4,40	6,01
	Chiralcel-OD-H	1,0 mL/min <i>n</i> -Hexane/EtOH 97/3 25 °C	13,16	14,41
	Chiralcel-OD-H	0,8 mL/min <i>n</i> -Hexane/EtOH 97/3 25 °C	21,06	24,0
	Chiralcel OD-H	0,5 mL/min <i>n</i> -Hexane/ <i>i</i> -PrOH 99/1 25 °C	45,84	54,16
	Chiralcel OB-H	0,5 mL/min <i>n</i> -Hexane/ <i>i</i> -PrOH 90/10 25 °C	10,96	11,78

10 - (1S,2S)-N-Acétyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexaneC₁₀H₁₄F₆N₂O₅S₂

M=420,35 g/mol

Solide blanc

1,000 g (2,64 mmol) de (1S,2S)-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **11** est solubilisé dans 20 mL d'éther diéthylique anhydre. A la solution refroidie à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 552 μL (3,96 mmol ; 1,5 éq.) de triéthylamine puis 180 μL (2,64 mmol ; 1 éq.) de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 3 heures à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Le précipité formé est alors filtré. 20 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés au filtrat. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium anhydre et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu chromatographié sur gel de silice. 945 mg (85%) d'un solide blanc sont obtenus. Recristallisation possible : éther diéthylique/*n*-hexane.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon à température ambiante.

R_f=0,51 (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; DCIP, VB).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,60 (m, 3H) ; 1,70-2,00 (m, 3H) ; 2,05-2,35 (m, 1H) ; 2,35-2,60 (m, 1H) ; 2,52 (s, 3H) ; 3,60-4,05 (m, 1H) ; 4,10-4,60 (m, 1H) ; 5,04 (d, J=10,0 Hz, 1H).

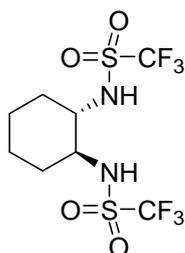
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 24,4 ; 25,5 ; 26,8 ; 29,1 ; 35,4 ; 54,5 ; 66,9 ; 119,4 (q, J_{C-F}=321 Hz) ; 119,5 (q, J_{C-F}=322 Hz) ; 170,0.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3296 ; 3221 ; 2948 ; 2868 ; 1737 ; 1716 ; 1456 ; 1385 ; 1233 ; 1200 ; 1131 ; 1070.

SM (IC ; NH₃) m/z: 438 [M+NH₄]⁺.

P_f=110 $^{\circ}\text{C}$.

[α]_D²³ = +17,46 $^{\circ}$ (c=1,5 ; CHCl₃).

11 - (1S,2S)- 1,2-bis-Trifluorométhanesulfonamidocyclohexane

$C_8H_{12}F_6N_2O_4S_2$
 $M=378,31 \text{ g/mol}$
 Solide blanc

1,000 g (8,75 mmol) de (1S,2S)-1,2-diaminocyclohexane est solubilisé dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. A la solution refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon sont ajoutés successivement 3,66 mL (26,2 mmol ; 3 équ.) de triéthylamine puis 3,09 mL (18,4 mmol ; 2,1 équ.) d'anhydride trifluorométhanesulfonique dilués dans 5 mL d'éther diéthylique. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 0 °C puis toute la nuit à température ambiante.

20 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont alors ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de sodium anhydre. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice. 2,810 g (85%) d'un solide blanc sont obtenus (lavage possible avec éther diéthylique/*n*-hexane).

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à température ambiante.

$R_f=0,28$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; DCIP, VB).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ (ppm): 1,00-1,60 (m, 4H) ; 1,65-2,00 (m, 2H) ; 2,05-2,35 (m, 2H) ; 3,05-3,35 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ (ppm) : 24,4 ; 33,2 ; 58,3 ; 119,5 (q, $J_{C-F}=318 \text{ Hz}$).

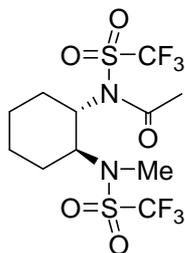
IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3440 ; 3305 ; 2960 ; 1460 ; 2385.

SM (IC ; NH₃) m/z : 396 [M+NH₄]⁺

P_f=148-156 °C

[α]_D²³: +44,1° (c=3,27 ; pyridine)

14 - (1S, 2S)-N-Acétyl-N-méthyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane



$C_{11}H_{16}F_6N_2O_5S_2$
 $M=434,38$ g/mol
 Huile opaque

Sécurité : Le diazométhane est un composé extrêmement toxique et explosif, il convient de se référer aux précautions d'usages avant toute utilisation.

Dans une cuve en plastique sans agitateur, est préparée une solution étherée de diazométhane. Pour cela une solution de 1,00 g (17,8 mmol ; 15 éq.) de KOH dans 2 mL d'eau est ajoutée à une solution de 1,02 g (6,9 mmol ; 6 éq.) de 1-méthyl-3-nitro-nitrosoguanidine dans 20 mL d'un mélange éther diéthylique/eau: 19/1, refroidie à 0 °C. On observe un dégagement gazeux et la coloration jaune de la phase étherée. Après 15 minutes d'agitation, la phase étherée est versée avec précaution, sur une solution de 500 mg (1,19 mmol) de (1S,2S)-N-acétyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **10** dans 10 mL d'éther diéthylique, dans une cuve en plastique à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 10 minutes, puis toute la nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est alors concentré et chromatographié sur gel de silice. 400 mg (77%) d'une huile opaque sont obtenus.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, température ambiante.

$R_f=0,28$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Ether diéthylique : 8/2; DCIP, VB).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 1,00-1,65 (m, 3H) ; 1,68-2,05 (m, 4H) ; 2,48 (s, 3H) ; 2,40-2,75 (m, 1H) ; 2,96 (s, 3H) ; 4,02 (td, $J_1=11,4$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H) ; 5,58 (td, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 24,6 ; 25,8 ; 27,6 ; 29,0 ; 30,4 ; 30,9 ; 57,5 ; 63,2 ; 119,9 (q, $J_{C-F}=323$ Hz) ; 120,3 (q, $J_{C-F}=323$ Hz).

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 2951 ; 2870 ; 1741 ; 1429 ; 1399 ; 1373 ; 1233 ; 1188.

SM (IC ; NH_3) m/z: 452 [$M+NH_4$] $^+$.

$[\alpha]_D^{23}$: +6,22° (c=4,1 ; $CHCl_3$).

Mode opératoire général pour la monofonctionnalisation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine

A une solution de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine (0,21 mmol pour 1 éq. ou 0,62 mmol pour 3 éq.) dans 3 mL du solvant anhydre, est ajouté rapidement le réactif chiral (0,21 mmol). Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition du réactif observé par ccm.

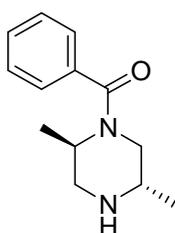
Le mélange réactionnel est alors concentré et le résidu est chromatographié sur gel de silice.

Mode opératoire général pour la monofonctionnalisation énantiosélective de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine dans les conditions basiques de Wang

A une solution de *trans*-2,5-diméthylpipérazine (0,21 mmol pour 1 éq. ou 0,62 mmol pour 0,3 éq.) dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre à température ambiante, est ajouté le *n*-butyllithium 1,6 M dans le *n*-hexane (0,46 mmol pour 2,2 éq ou 1,32 mmol pour 6,3 éq.). Après une heure d'agitation à température ambiante, le réactif (0,21 mmol) solubilisé dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition du réactif observé par ccm.

Le mélange réactionnel est alors traité par du méthanol avant d'être concentré. Le résidu est repris par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est saturée par du chlorure de sodium avant d'être extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de sodium puis filtrées. Le filtrat est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice.

35 - *N*-Benzoyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine



$C_{13}H_{18}N_2O$
 $M=218,29$ g/mol
 Solide blanc

$R_f=0,54$ (SiO₂ ; Acétate d'éthyle/Méthanol/Triéthylamine : 7/3/1 ; UV, N).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (d, J=6,6 Hz, 3H) ; 1,37 (d, J=7,2 Hz, 3H) ; 2,60 (dd, J=1,9 Hz, J=13,1 Hz, 1H) ; 3,24-3,45 (m, 3H) ; 3,60-3,75 (m, 1H) ; 3,52 (sl, 1H) ; 7,34-7,42 (m, 5H).

RMN ¹H (300 MHz ; CD₃OD) δ (ppm): 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 1,35 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 2,57 (dd, J=13,0 Hz, J=2,0 Hz, 1H) ; 3,20-3,40 (m, 3H) ; 3,70 (sl, 1H) ; 4,38 (sl, 1H) ; 7,28-7,50 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CD_3OD) δ (ppm): 14,3 ; 14,7 ; 42,3 ; 46,7 ; 126,0 ; 128,3 ; 129,3 ; 135,9 ; 171,9.

SM (IC ; NH_3) m/z: 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Conditions de séparation des énantiomères (HPLC)

Colonne chiralcel AD

n-Hexane/Ethanol : 80/20

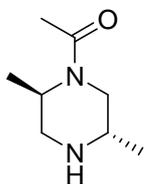
Débit= 1,0 mL/min

T=40 °C

Détection : UV, $\lambda=220$ nm

$t_{\text{R}1}=7,26$ min / $t_{\text{R}2}=9,58$ min

38 - *N*-Acétyl-*trans*-2,5-diméthylpipérazine



$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

M=156,23 g/mol

Huile opaque

$R_f=0,20$ (SiO_2 ; Dichlorométhane/Méthanol : 8/2 ; N)

RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (d, J=6,9 Hz, 3H) ; 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 2,06 (3H, s) ; 2,62 (dd, J=2,0 Hz, J=13,2 Hz, 1H) ; 3,19-3,33 (m, 3H) ; 4,06 (sl, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 16,1 ; 21,6 ; 30,0 ; 43,3 ; 47,5 ; 170,0.

SM (IC ; NH_3) m/z: 157 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Conditions de séparation des énantiomères (Chromatographie en phase gazeuse)

Colonne Cyclodex B (l=30 m ; $d_i=254$ μm)

Gaz vecteur : Hélium

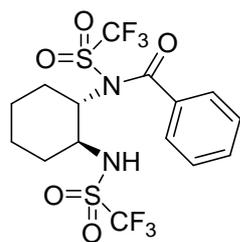
Pression : P=14,5 psi

Quantité injectée : 1 μL

Programmation de température :

t=0 min	80 °C + 2 min
Rampe température	2 °C/min jusqu'à 95 °C puis 5 °C/min
Température finale du four	230 °C+4 min

$t_{\text{R}1}=27,6$ min / $t_{\text{R}2}=27,9$ min

40 - (1S,2S)-N-Benzoyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexaneC₁₅H₁₆F₆N₂O₅S₂

M=482,42 g/mol

Solide blanc

1,000 g (2,64 mmol) de (1S,2S)-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **11** est solubilisé dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. A la solution refroidie à -20 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 552 µL (3,96 mmol ; 1,5 éq.) de triéthylamine, 97 mg de 4-diméthylaminopyridine (0,79 mmol ; 0,3 éq.) puis 615 µL de chlorure de benzoyle (5,30 mmol ; 2 éq.). Le mélange est agité pendant 3 heures à 0 °C puis toute la nuit à température ambiante.

Le précipité formé est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice. 1,046 g (82%) d'un solide blanc sont obtenus. (Recristallisation : *n*-hexane/éther diéthylique).

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à température ambiante.

R_f=0,42 (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 8/2 ; UV, DCIP, VB).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,60 (m, 3H) ; 1,70-2,00 (m, 2H) ; 2,05-2,50 (m, 3H) ; 3,80-4,05 (m, 1H), 4,31 (m, 1H) ; 5,51 (d, J= 8,6 Hz, 1H) ; 7,30-7,90 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 24,6 ; 25,8 ; 30,3 ; 35,5 ; 56,0 ; 66,8 ; 119,8 (q, J_{C-F}= 324 Hz) ; 128,0 ; 128,5 ; 132,5 ; 135,2 ; 170,7.

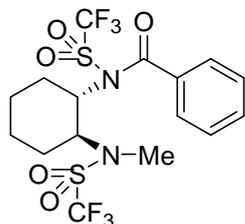
IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3309 ; 2948 ; 2862 ; 1719 ; 1450 ; 1414 ; 1382 ; 1219 ; 1197 ; 1130 ; 1076.

SM (IC ; NH₃) m/z: 500 [M+NH₄]⁺.

P_f=103 °C.

[α]_D²³: +36,26 (c=0,5; CHCl₃).

42 - (1S,2S)-N-Benzoyl-N-méthyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane



$$C_{16}H_{18}F_6N_2O_5S_2$$

$$M=496,44\text{g/mol}$$

Huile incolore

Sécurité : Le diazométhane est un composé extrêmement toxique et explosif, il convient de se référer aux précautions d'usages avant toute utilisation.

Dans un récipient en plastique sans agitateur, est préparée une solution de diazométhane. Pour cela, 4,50 g (31,1 mmol, 15 éq) de 1-méthyl-3-nitro-nitrosoguanidine sont solubilisés dans 10 mL d'un mélange éther diéthylique /eau : 10/1. Une solution de 3,48 g (62,2 mmol ; 30 éq.) de KOH dissout dans 6 mL d'eau est ajoutée au mélange précédant refroidi à 0 °C. On observe un dégagement gazeux et la coloration jaune de la phase étherée. Après 10 minutes à 0 °C, la phase étherée est transférée avec précaution dans un autre récipient en plastique contenant 1,000 g (2,07 mmol) de (1S,2S)-N-benzoyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **40** solubilisé dans 10 mL d'éther diéthylique.

Après 30 minutes à température ambiante, 1 mL d'acide acétique est ajouté au milieu. Le mélange réactionnel est concentré et chromatographié sur gel de silice. 720 mg (70%) d'une huile incolore sont isolés.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à température ambiante.

$R_f=0,47$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 8/2 ; UV, DCIP, VB).

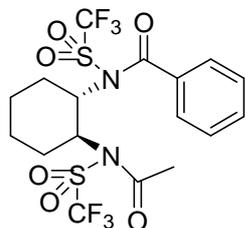
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,20-2,40 (m, 7H) , 2,55-2,90 (m, 1H) ; 3,10 (s, 3H) ; 4,15-4,45 (m, 1H) ; 4,50-4,80 (m, 1H) ; 7,40-7,63 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 24,7 ; 26,0 ; 30,0 ; 30,3 ; 30,6 ; 58,5 ; 63,2 ; 119,7 (q, J_{C-F}=323 Hz) ; 120,4 (q, J_{C-F}= 322 Hz) ; 128,0 ; 129,1 ; 132,5 ; 135,0 ; 170,7.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 2948 ; 2868 ; 1718 ; 1450 ; 1415 ; 1399 ; 1262 ; 1222 ; 1192 ; 1132 ; 988.

SM (IC ; NH₃) m/z: 514 [M+NH₄]⁺.

43 - (1S,2S)-N-Acétyl-N-benzoyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane



$C_{17}H_{18}F_6N_2O_6S_2$
 $M=524,46$ g/mol
 Huile incolore

1,000 g (2,07 mmol) de (1S,2S)-N-benzoyl-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **40** est solubilisé dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon. Au mélange réactionnel refroidi à -20 °C, sont ajoutés 433 μ L de triéthylamine (3,11 mmol ; 1,5 éq.), 76 mg de 4-diméthylaminopyridine (0,62 mmol ; 0,3 éq.) puis 221 μ L de chlorure d'acétyle (3,11 mmol ; 1,5 éq.). La solution est agitée pendant 2 heures à -20 °C.

Le précipité formé est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice. 772 mg (71%) d'une huile incolore sont obtenus.
Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à -18 °C (2 jours).

$R_f=0,58$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 8/2 ; UV ; DCIP ; VB).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,30-1,60 (m, 2H) ; 1,70-1,90 (m, 2H) ; 1,90-2,10 (m, 1H) ; 2,15-2,70 (m, 3H) ; 2,52 (s, 3H) ; 5,04 (s, 2H) ; 7,41-7,55 (m, 5H).

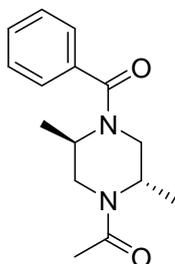
RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 25,2 ; 27,4 ; 29,8 ; 30,4 ; 62,5 ; 63,7 ; 119,7 (q, $J_{C-F} = 325$ Hz) ; 128,1 ; 128,3 ; 132,4 ; 135,2 ; 170,7 ; 170,9.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 2947 ; 2863 ; 1727 ; 1597 ; 1449 ; 1413 ; 1373 ; 1215 ; 1130 ; 1066.

SM (IC ; NH₃) m/z: 542 [M+NH₄]⁺.

$[\alpha]_D^{23}$: +40,44 (c=0,45; CHCl₃).

44 - N-1-Acétyl-N-4-benzoyl-trans-2,5-diméthylpipérazine



$C_{15}H_{20}N_2O_2$
 $M=260,33$ g/mol
 Solide blanc

Mélange de rotamères

$R_f=0,34$ (SiO₂ ; Acétate d'éthyle/Méthanol : 95/5 ; UV, VB).

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,13-1,35 (m, 6H) ; 2,06-2,20 (m, 3H) ; 2,95-3,65 (m, 3H) ; 3,85-4,54 (m, 2H) ; 4,78-5,02 (m, 1H) ; 7,22-7,44 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 14,9 ; 15,1 ; 16,0 ; 21,4 ; 21,9 ; 39,7 ; 40,2 ; 40,6 ; 43,9 ; 44,3 ; 45,2 ; 45,7 ; 46,5 ; 46,8 ; 49,6 ; 50,3 ; 126,5 ; 127,0 ; 128,9 ; 130,0 ; 136,1 ; 169,8 ; 171,5 ; 171,7.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3518 ; 2969 ; 1634 ; 1428 ; 1333; 1277 ; 1194 ; 1072 ; 1029.

SM (IC ; NH_3) m/z : 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Conditions de séparation des énantiomères (HPLC)

Colonne chiralpack AD

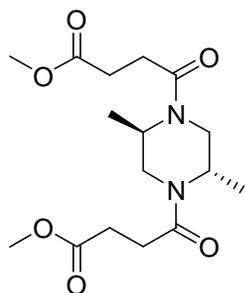
n-Hexane/Ethanol : 85/15

Débit= 1,2 mL/min

Détection : UV, $\lambda=225$ nm

$t_{r1}=13,76$ min / $t_{r2}=17,17$ min

48 -



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$
 $M=342,39$ g/mol
 Solide blanc

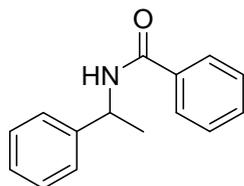
Mélange de rotamères

$R_f=0,35$ (SiO_2 ; Dichlorométhane/Méthanol : 95/5 ; VB).

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,09-1,34 (m, 6H) ; 2,57-2,74 (m, 8H) ; 2,95-3,11 (m, 1H) ; 3,46-3,54 (m, 2H) ; 3,70 (s, 6H) ; 4,16-4,38 (m, 2H) ; 4,88 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 15,0 ; 15,9 ; 27,9 ; 28,3 ; 29,2 ; 29,3 ; 40,4 ; 40,5 ; 44,1 ; 44,3 ; 44,6 ; 48,3 ; 48,4 ; 52,0 ; 170,6 ; 173,7.

SM (IC ; NH_3) m/z : 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

54 - (±)-1-Phényléthyl-*N*-benzoylamide

$C_{15}H_{15}NO$
 $M=225,29$ g/mol
 Solide blanc

A une solution de 500 μ L (3,80 mmol) de (±)-1-phényléthylamine dans 12 mL de dichlorométhane anhydre, refroidie à -20 °C, sont ajoutés successivement 810 μ L (5,8 mmol ; 1,5 équ.) de triéthylamine et 475 μ L (4,07 mmol ; 1,05 équ.) de chlorure de benzoyle goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à -20 °C puis 2 heures à température ambiante.

Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée au mélange réactionnel puis la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. 873 mg (100%) d'un solide blanc sont obtenus.

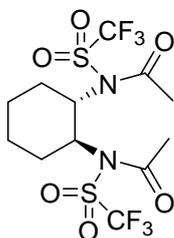
$R_f=0,28$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 1,62 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) ; 5,36 (quint, $J=6,8$ Hz, 1H) ; 6,34 (d, $J=5,6$ Hz, 1H) ; 7,20-7,60 (m, 8H) ; 7,78 (d, $J=6,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 22,1 ; 49,5 ; 126,6 ; 127,2 ; 127,8 ; 128,9 ; 129,1 ; 131,8 ; 134,9 ; 143,5 ; 166,8.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3299 ; 3062 ; 2976 ; 1635 ; 1579 ; 1539 ; 1491 ; 1449 ; 1332.

SM (IC ; NH_3) m/z : 226 $[M+H]^+$.

55 - (1*S*, 2*S*)-*N,N*-Diacétyl-1,2-*bis*-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane

$C_{12}H_{16}F_6N_2O_6S_2$
 $M=462,39$ g/mol
 Solide blanc

1,000 g (2,64 mmol) de (1*S*,2*S*)-1,2-*bis*-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **11** est solubilisé dans 20 mL d'éther diéthylique anhydre. A la solution refroidie à -20 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 1,10 mL (7,9 mmol ; 3 équ.) de triéthylamine puis 394 μ L (5,55 mmol ; 2,1 équ.) de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 3 heures à 0 °C.

Le précipité formé est filtré. 20 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés au filtrat. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de

sodium, séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur gel de silice. 917 mg (75%) d'un solide blanc sont obtenus.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à -18 °C.

$R_f=0,57$ (SiO₂ ; 20% Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; DCIP, VB).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,33-1,44 (m, 2H) ; 1,78-1,93 (m, 4H) ; 2,50 (sl, 8H) ; 4,96 (sl, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 25,0 ; 27,7 ; 29,1 ; 62,2 ; 119,9 (q, ¹J_{C-F}=323 Hz) ; 170,7.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 2950 ; 2868 ; 1739 ; 1411 ; 1374 ; 1238 ; 1204 ; 1140 ; 1128 ; 1062 ; 1023.

SM (IC ; NH₃) m/z: 480 [M+NH₄]⁺.

$P_f=41$ °C.

$[\alpha]_D^{23}$: +40,3 (c=0,51, CHCl₃).

Mode opératoire général pour la résolution cinétique d'amines à l'aide d'un auxiliaire chiral

A une solution de 0,23 mmol (2 équ.) de l'amine dans 1 mL de solvant anhydre, sous atmosphère d'argon, sont ajoutées sur une période de 5 minutes 0,12 mmol (1 équ.) du réactif chiral solubilisé dans 2 mL du même solvant. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition du réactif observé par ccm.

Le solvant est alors évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice. L'excès énantiomérique est déterminé par HPLC équipée d'une colonne chirale.

Mode opératoire général pour la résolution cinétique d'amines à l'aide d'un auxiliaire chiral en milieu basique

A une solution de 0,12 mmol (1 équ.) du réactif chiral dans 2 mL de solvant anhydre est ajoutée une quantité spécifique de base. La solution est agitée pendant 30 minutes.

La solution précédente est alors ajoutée sur une période de 5 minutes à une solution de 0,23 mmol (2 équ.) de l'amine dans 1 mL du même solvant. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition du réactif observé par ccm.

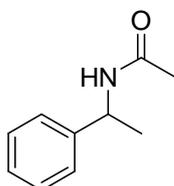
Le solvant est alors évaporé et le résidu est repris par une solution 1 N d'acide chlorhydrique (2 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 2 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (6 mL), séchées sur du sulfate de sodium puis filtrées. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice. L'excès énantiomérique est déterminé par HPLC équipée d'une colonne chirale.

Mode opératoire général d'acétylation d'amines primaires pour la préparation des amides racémiques (référence pour les analyses HPLC)

A une solution de l'amine racémique (3,80 mmol) dans 12 mL de dichlorométhane anhydre refroidie à -20 °C, sont ajoutés successivement 810 µL (5,80 mmol ; 1,5 éq.) de triéthylamine et 289 µL (4,07 mmol ; 1,05 éq.) de chlorure d'acétyle goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à -20 °C puis 2 heures à température ambiante.

Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée au mélange réactionnel, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

13 - (±)-1-Phényléthyl-*N*-acétamide



$C_{10}H_{13}NO$
 $M=163,22$ g/mol
 Solide blanc

$m=602$ mg, rdt=95%.

$R_f=0,20$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

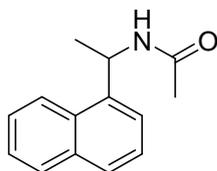
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (d, $J=6,9$ Hz, 3H) ; 2,02 (s, 3H) ; 5,17 (quint, $J=7,0$ Hz, 1H) ; 5,79 (sl, 1H) ; 7,25-7,48 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 22,0 ; 23,8 ; 49,1 ; 126,5 ; 127,7 ; 129,0 ; 143,5 ; 169,4.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3282 ; 3064 ; 2976 ; 1646 ; 1551 ; 1495 ; 1451 ; 1373 ; 1302 ; 1137.

SM (IC ; NH₃) m/z : 164 [M+H]⁺.

60 - (±)-1-Naphtyléthyl-*N*-acétamide



$C_{14}H_{15}NO$
 $M=213,28$ g/mol
 Solide blanc

$m=800$ mg, rdt=98%

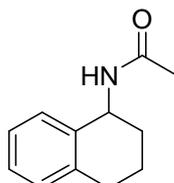
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (d, $J=6,6$ Hz, 3H) ; 1,96 (s, 3H) ; 5,80 (sl, 1H) ; 5,93 (quint, $J=7,3$ Hz, 1H) ; 7,42-7,59 (m, 4H) ; 7,79-7,89 (m, 2H) ; 8,10 (d, $J=8,1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 20,9 ; 23,7 ; 44,9 ; 122,9 ; 123,8 ; 125,5 ; 126,2 ; 126,9 ; 128,7 ; 129,1 ; 131,5 ; 134,2 ; 138,5 ; 169,2.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3279 ; 3060 ; 2964 ; 2928 ; 1647 ; 1541 ; 1510 ; 1373.

SM (IE) m/z : 214 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

61 - (\pm)-1,2,3,4-Tétrahydro-1-naphtyl-*N*-acétamide



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$
 $M=189,26$ g/mol
 Solide blanc

$m=698$ mg, $\text{rdt}=97\%$

$R_f=0,23$ (SiO_2 ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

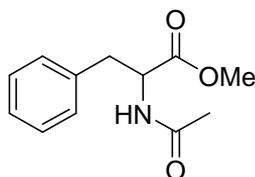
RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,82-1,90 (m, 3H) ; 2,02-2,08 (m, 4H) ; 2,73-2,95 (m, 2H) ; 5,21 (t, $J=8,1$ Hz, 1H) ; 5,63 (sl, 1H) ; 7,10-7,27 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 20,2 ; 23,9 ; 29,6 ; 30,5 ; 47,8 ; 126,6 ; 127,7 ; 129,1 ; 129,5 ; 137,0 ; 138,0 ; 169,5.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3281 ; 2934 ; 1610 ; 1558.

SM (IE) m/z : 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

62 - (\pm)-Phényl-*N*-acétylalaninate de méthyle



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
 $M=221,26$ g/mol
 Solide blanc

$m=806$ mg, $\text{rdt}=96\%$

$R_f=0,27$ (SiO_2 ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

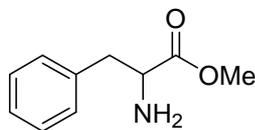
RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,82 (s, 3H) ; 2,86-3,05 (m, 2H) ; 3,57 (s, 3H) ; 4,72 (m, 1H) ; 5,89 (d, $J=6,8$ Hz, 1H) ; 6,92-6,96 (m, 2H) ; 7,08-7,14 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 23,4 ; 38,1 ; 52,6 ; 53,4 ; 127,4 ; 128,8 ; 129,5 ; 136,1 ; 170,0 ; 172,4.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3279 ; 2924 ; 1747 ; 1655 ; 1541 ; 1437 ; 1375 ; 1218.

SM (IC ; NH₃) m/z: 222 [M+H]⁺.

(±)-Phénylalaninate de méthyle



C₁₀H₁₃NO₂
M=179,22 g/mol
Huile incolore

A une solution refroidie à 0 °C de 1,971 g (18,60 mmol ; 4 éq.) de carbonate de sodium dans 25 mL d'un mélange éther diéthylique/eau : 4/1, 1,000 g (4,65 mmol) de chlorhydrate de (±)-phénylalaninate de méthyle est ajouté à la spatule. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 15 minutes.

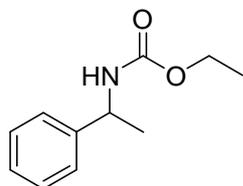
Le mélange réactionnel est filtré. Le filtrat est séché sur du sulfate de sodium, filtré et concentré. On obtient 832 mg (100%) d'une huile incolore.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à -18 °C (quelques jours).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (sl, 2H) ; 2,90 (dd, J₁=8,1 Hz, J₂=13,7 Hz, 1H) ; 3,12 (dd, J₁=5,0 Hz, J₂=13,4 Hz, 1H) ; 3,74-3,79 (m, 4H) ; 7,21-7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 41,3 ; 52,1 ; 56,0 ; 127,0 ; 128,7 ; 129,4 ; 137,4 ; 175,6.

63 - (±)-1-Phényléthylamine carbamate d'éthyle



C₁₁H₁₅NO₂
M=193,24 g/mol
Huile incolore

A une solution de 2,13 mL (16,0 mmol) de (±)-1-phényléthylamine dans 8,5 mL de dichlorométhane, refroidie à -30 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 2,53 mL (18,0 mmol ; 1,1 éq.) de triéthylamine et 1,74 mL (18,0 mmol ; 1,1 éq.) de chloroformate d'éthyle goutte à goutte. Le mélange est agité 10 minutes à température ambiante.

Le mélange réactionnel est versé dans une solution 0,1 M d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 3,210 g (100%) d'une huile incolore.

R_f=0,33 (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

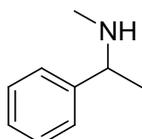
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H) ; 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3H) ; 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2H) ; 4,75-5,15 (m, 2H) ; 7,30-7,38 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 14,8 ; 22,7 ; 50,8 ; 70,0 ; 126,2 ; 127,4 ; 128,8 ; 144,0 ; 156,1.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3324 ; 3059 ; 3020 ; 2979 ; 2930 ; 1699 ; 1537 ; 1452 ; 1376 ; 1329 ; 1251 ; 1065.

SM (IC ; NH_3) m/z : 193 $[\text{M}]^+$.

64 - (\pm)-*N*-Méthyl-1-phényléthylamine



$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$
 $M=135,21$ g/mol
Huile incolore

A une solution de 1,608 g (42,35 mmol ; 3 éq.) de LiAlH_4 dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés goutte à goutte 2,730 g (14,12 mmol) de (\pm)-1-phényléthylamine carbamate d'éthyle **63** solubilisés dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante puis 4 heures à reflux.

10 mL d'éther diéthylique, 1 mL d'eau puis 1,5 mL d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium sont ajoutés successivement à la solution refroidie à 0 °C. Après filtration sur célite (rinçage à l'acétate d'éthyle chaud), le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 1,681 g (88%) d'une huile incolore.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à température ambiante, à l'abri de la lumière.

Densité : $d=0,931$ g/mol.

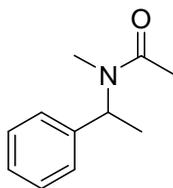
R_f =0,25 (SiO_2 ; Dichlorométhane/Méthanol : 9/1 ; UV, AP).

RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,38 (d, $J=6,6$ Hz, 3H) ; 1,80 (s, 1H) ; 2,35 (s, 3H) ; 3,68 (q, $J=6,6$ Hz, 1H) ; 7,27-7,41 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 24,1 ; 34,7 ; 60,5 ; 126,9 ; 127,2 ; 128,7 ; 145,5.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3288 ; 2958 ; 2926 ; 2851 ; 1650 ; 1555 ; 1491 ; 1451 ; 1376.

SM (IC ; NH_3) m/z : 136 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65 - (\pm)-*N*-Méthyl-*N*-acétamide-1-phényléthylamine

$C_{11}H_{15}NO$
 $M=177,24$ g/mol
 Huile incolore

A 93 mg (0,68 mmol) de (\pm)-*N*-méthyl-1-phényléthylamine **64** solubilisés dans 2 mL de dichlorométhane anhydre, à -20 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 144 μ L (1,03 mmol ; 1,5 éq.) de triéthylamine et 57 μ L (0,75 mmol ; 1,1 éq.) de chlorure d'acétyle. Le mélange ramené à température ambiante, est agité pendant 2 heures.

Une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium est ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2 x 2 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 115 mg (94%) d'une huile incolore sont obtenus.

$R_f=0,29$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 9/1 ; UV, AP).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): Mélange de rotamères a/b : 2/3

Rotamère a : 1,50 (d, $J=7,1$ Hz, 3H) ; 2,16 (s, 3H) ; 2,68 (s, 3H) ; 6,09 (q, $J=7,1$ Hz, 1H) ; 7,24-7,40 (m, 5H).

Rotamère b : 1,63 (d, $J=6,9$ Hz, 3H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,70 (s, 3H) ; 5,12 (q, $J=7,8$ Hz, 1H) ; 7,24-7,40 (m, 5H).

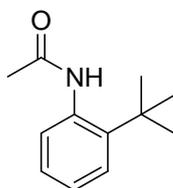
RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm):

Rotamère a : 15,8 ; 22,6 ; 30,5 ; 50,3 ; 126,7 ; 127,6 ; 128,7 ; 140,9 ; 170,9.

Rotamère b : 17,9 ; 22,0 ; 28,0 ; 56,0 ; 126,7 ; 127,8 ; 129,0 ; 140,5 ; 170,9.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3030 ; 2977 ; 2937 ; 1646 ; 1496 ; 1449 ; 1402.

SM (IC ; NH₃) m/z : 177 [M]⁺.

67 - *N*-(2-*tert*-Butylphényl)acétamide

$C_{12}H_{17}NO$
 $M=191,27$ g/mol
 Solide blanc cotonneux

A une solution de 2,09 mL (13,0 mmol) de 2-*tert*-butylaniline dans 20 mL de dichlorométhane anhydre à 0 °C, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 2,80 mL (20,0 mmol ; 1,5 éq.) de triéthylamine puis 1,00 mL (14,0 mmol ; 1,05 éq.) de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 0 °C puis toute la nuit à température ambiante.

40 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 2,302 g (90%) d'un solide blanc cotonneux sont obtenus.

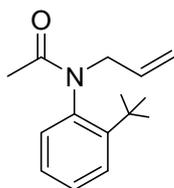
$R_f=0,20$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 6/4 ; UV, V).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (s, 9H) ; 1,88 (s, 1H) ; 2,18 (s, 3H) ; 7,18-7,46 (m, 4H).

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3241 ; 2952 ; 1653 ; 1642 ; 1527 ; 1440 ; 1370 ; 1294 ; 1278.

SM (IC ; NH₃) m/z: 192 [M+H]⁺.

68 - *N*-Allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)acétamide



C₁₅H₂₁NO
M=231,33 g/mol
Huile incolore

A 1,500 g (7,80 mmol) de *N*-(2-*tert*-butylphényl)acétamide **67** dans 4 mL d'une solution à 50% d'hydroxyde de sodium sont ajoutés 2,00 mL (23,4 mmol ; 3 éq.) de chlorure d'allyle puis 27 mg (0,08 mmol, 0,01 éq.) de Bu₄NHSO₄. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures.

4 mL d'eau sont ajoutés à la solution ramenée à température ambiante. L'excès de chlorure d'allyle est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite par du cyclohexane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 1,237 g (68%) d'huile incolore sont obtenus.

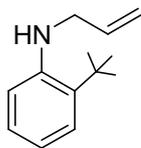
$R_f=0,32$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 75/25 ; UV, V).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,35 (s, 9H) ; 1,75 (s, 3H) ; 3,29 (dd, J₁=8,1 Hz, J₂=14,8 Hz, 1H) ; 4,90 (dd, J₁=5,1 Hz, J₂=14,2 Hz, 1H) ; 5,0 (m, 2H) ; 5,97 (m, 1H) ; 6,89 (dd, J₁=1,7 Hz, J₂=7,6 Hz, 1H) ; 7,12 (td, J₁=1,7 Hz, J₂=7,6 Hz, 1H) ; 7,28 (td, J₁=1,7 Hz, J₂=8,1 Hz, 1H) ; 7,52 (dd, J=1,5 Hz, J=8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 23,5 ; 32,2 ; 36,2 ; 54,0 ; 118,7 ; 127,0 ; 128,7 ; 130,0 ; 132,0 ; 132,8 ; 140,5 ; 146,3 ; 170,9.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3064 ; 2964 ; 2868 ; 1662 ; 1488 ; 1439 ; 1386 ; 1296 ; 1278.

SM (IC ; NH₃) m/z: 231 [M]⁺.

69 - *N*-Allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)amine

$C_{13}H_{19}N$
 $M=189,30$ g/mol
 Huile orange

A une solution de 1,000 g (4,30 mmol) de *N*-allyl-*N*-(2-*tert*-butylphényl)acétamide **68** dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre à 0 °C, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 13,0 mL (13,0 mmol ; 3,01 éq.) d'une solution 1 M de triéthylborohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 2 heures.

Au mélange réactionnel refroidi à 0 °C, sont ajoutées une solution saturée de chlorure d'ammonium et une solution 1 M d'hydroxyde de sodium jusqu'à ce que le pH atteigne 10. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur du carbonate de potassium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 450 mg (55%) d'une huile orange sont obtenus.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à température ambiante, à l'abri de la lumière.

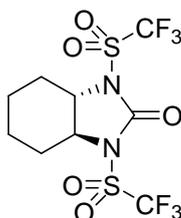
$R_f=0,18$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, DCIP, V).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (s, 9H) ; 3,89 (sl, 2H) ; 4,06 (sl, 1H) ; 5,20-5,40 (m, 2H) ; 6,01-6,15 (m, 1H) ; 6,68-6,78 (m, 2H) ; 7,13-7,21 (m, 1H) ; 7,27-7,31 (m, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 30,3 ; 34,5 ; 47,3 ; 112,4 ; 116,5 ; 117,5 ; 126,5 ; 127,4 ; 133,6 ; 135,9 ; 146,4.

IR (Transmission, KRS-5) ν (cm⁻¹): 3493 ; 3053 ; 2965 ; 2919 ; 2868 ; 1645 ; 1602 ; 1578 ; 1507 ; 1448 ; 1397 ; 1367 ; 1309 ; 1057.

SM (IC ; NH₃) m/z: 189 [M]⁺ ; 190 [M+H]⁺.

74 - (4*S*,5*S*)-1,3-bis-Trifluorométhanesulfonyl-4,5-tétraméthylèneimidazolidin-2-one

$C_9H_{10}F_6N_2O_5S_2$
 $M=404,31$ g/mol
 Solide blanc

A 1,000 g (2,64 mmol) de (1*S*,2*S*)-1,2-bis-trifluorométhanesulfonamidocyclohexane **11** solubilisé dans 10 mL de dichlorométhane et 1 mL de tétrahydrofurane anhydres, sous atmosphère d'argon à -20 °C, sont ajoutés successivement 552 μL (3,96 mmol ; 1,5 éq.) de

triéthylamine et 723 μL (3,96 mmol ; 1,5 éq.) d'anhydride trichloroacétique. Le mélange réactionnel est agité à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 3 heures puis toute la nuit à température ambiante.

De la silice est ajoutée au milieu réactionnel. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu adsorbé sur silice est chromatographié sur gel de silice. 641 mg (60%) d'un solide blanc sont obtenus.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à température ambiante.

$R_f=0,53$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; DCIP ; VB).

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,42-1,81 (m, 4H) ; 1,95-2,12 (m, 2H) ; 2,62-2,83 (m, 2H) ; 2,74-3,86 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 23,9 ; 29,2 ; 65,4 ; 119,4 (q, $J_{\text{C-F}}=323$ Hz) 147,9.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 2955 ; 2872 ; 1808 ; 1424 ; 1307 ; 1208 ; 1136 ; 1120.

SM (IC ; NH_3) m/z: 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$[\alpha]_D^{23}$: +14,55 ($c=1,23$, CHCl_3).

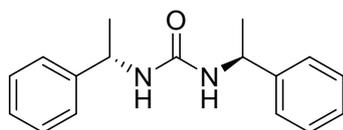
Mode opératoire général pour la carbonylation énantiosélective d'un mélange racémique d'amines par le réactif chiral 74

Le mélange pseudoracémique d'amines est préparé au préalable en additionnant 470 mg (3,87 mmol ; 1 éq.) de (S)-1-phényléthylamine à 524 mg (3,87 mmol ; 1 éq.) de (R)-1-(4'-méthyl)phényléthylamine (3,87 mmol ; 1 éq.). La densité de ce mélange est de 0,925.

A une solution de 33 μL (0,24 mmol ; 4 éq.) du mélange pseudoracémique d'amines dans 1 mL du solvant anhydre sont ajoutés sur une période de 5 minutes 24 mg (0,06 mmol ; 1 éq.) de (4S,5S)-1,3-bis-trifluorométhanesulfonyl-4,5-tétraméthylèneimidazolidin-2-one 74 solubilisés dans 2 mL de solvant anhydre.

Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à température ambiante, puis concentré. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, puis filtré sur silice. Les proportions des urées formées sont alors déterminées par chromatographie en phase gazeuse.

(S,S)-80 - (S)-1-Phényléthylamine urée



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

$M=268,35$ g/mol

Solide blanc cotonneux

500 μL (3,80 mmol) de (S)-1-phényléthylamine sont solubilisés dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. Au mélange réactionnel refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$, sous atmosphère d'argon sont ajoutés successivement 566 μL (4,00 mmol ; 1,05 éq.) de triéthylamine puis 194 mg (0,65 mmol ; 0,16 éq.) de triphosgène par portion. Le mélange est agité 10 minutes à $0\text{ }^\circ\text{C}$ puis toute la nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est dilué par 100 mL d'éther diéthylique puis traité par 100 mL d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique. La phase organique extraite, est lavée par 100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Du dichlorométhane est ajouté à la phase étherée jusqu'à solubilisation complète du précipité blanc. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. 834 mg (80%) d'un solide blanc cotonneux sont obtenus.

$R_f=0,35$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

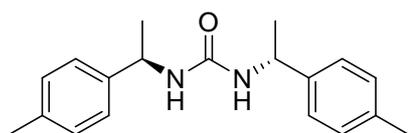
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (d, J=6,6 Hz, 6H) ; 4,56 (sl, 2H) ; 4,80 (quint, J=6,7 Hz, 2H) ; 7,10-7,30 (m, 10H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 23,7 ; 50,6 ; 126,1 ; 127,6 ; 129,0 ; 144,4 ; 157,1.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3325 ; 2975 ; 2958 ; 1630 ; 1586 ; 1573.

SM (IC ; NH₃) m/z: 268 [M]⁺.

(R,R)-82 - (R)-1-(4'-Méthylphényl)éthylamine urée



C₁₉H₂₄N₂O
M=296,41 g/mol
Solide blanc cotonneux

544 μ L (3,65 mmol) de (R)-1-(4'-méthylphényl)éthylamine sont solubilisés dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. Au mélange réactionnel refroidi à 0 °C, sous atmosphère d'argon sont ajoutés successivement 540 μ L (3,80 mmol ; 1,05 éq.) de triéthylamine puis 164 mg (0,59 mmol ; 0,16 éq.) de triphosgène. Le mélange est agité 10 minutes à 0 °C puis toute la nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est dilué par 100 mL d'éther diéthylique puis traité par 100 mL d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique. La phase organique extraite est lavée par 100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Du dichlorométhane est ajouté à la phase étherée jusqu'à solubilisation complète du précipité blanc. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. 908 mg d'un solide blanc (85%) cotonneux sont obtenus.

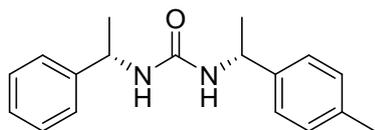
$R_f=0,35$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (d, J=6,6 Hz, 6H) ; 2,35 (s, 6H) ; 4,55 (sl, 2H) ; 4,75 (quint, J= 6,8 Hz, 2H) ; 7,03-7,13 (m, 8H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 21,4 ; 23,8 ; 50,4 ; 126,0 ; 129,7 ; 137,2 ; 141,4 ; 157,1.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3327 ; 2971 ; 2924 ; 1622 ; 1567 ; 1523.

SM (IC ; NH₃) m/z: 296 [M]⁺.

(R,S)-83 - (R)-(4'-Méthylphényl)éthylamine-(S)-phényléthylamine urée

$C_{18}H_{22}N_2O$
 $M=282,38$ g/mol
 Solide blanc

A 764 mg (3,16 mmol) de (S)-1-phényléthylamine carbamate de phényle **84** dans 6,5 mL de diméthylsulfoxyde anhydre, à température ambiante, sous atmosphère d'argon, sont additionnés 490 μ L (3,32 mmol ; 1,05 éq.) de (R)-1-(4'-méthylphényl)éthylamine.

Après 9 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par 15 mL d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique, par 15 mL d'eau, par 15 mL d'une solution 1 N d'hydroxyde de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, 463 mg (77%) d'un solide blanc sont obtenus.

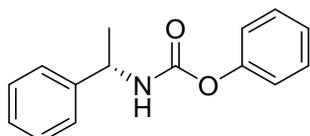
$R_f=0,35$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ¹H (MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (d, J=6,4 Hz, 3H) ; 1,34 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 2,34 (s, 3H) ; 4,60 (sl, 2H) ; 4,75 (quint, J=6,8 Hz, 2H) ; 7,10-7,40 (m, 9H).

RMN ¹³C (MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 21,4 ; 23,5 ; 50,4 ; 50,6 ; 126,1 ; 126,2 ; 127,6 ; 129,0 ; 129,7 ; 137,3 ; 141,3 ; 144,4 ; 157,3.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3324 ; 2969 ; 2925 ; 1626 ; 1569 ; 1243.

SM (IC ; NH₃) m/z: 282 [M]⁺.

84 - (S)-1-Phényléthylamine carbamate de phényle

$C_{15}H_{15}NO_2$
 $M=241,29$ g/mol
 Solide jaune orangé

500 μ L (3,80 mmol) de (S)-1-phényléthylamine sont solubilisés dans 8 mL de tétrahydrofurane anhydre. A la solution refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 392 μ L (4,85 mmol ; 1,25 éq.) de pyridine et 501 μ L (3,99 mmol ; 1,03 éq.) de chloroformate de phényle. Le mélange réactionnel est agité 5 minutes à 0 °C puis la nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est dilué par 25 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par 4 mL d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique, 4 mL d'eau, 4 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 4 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée. Le filtrat est concentré. 876 mg (94%) d'un solide jaune orange sont obtenus.

$R_f=0,35$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,59 (d, $J=7,2$ Hz, 3H) ; 4,95 (quint, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,27 (sl, 1H) ; 7,12-7,40 (m, 10H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 22,5 ; 51,2 ; 121,9 ; 125,5 ; 126,3 ; 127,7 ; 129,0 ; 129,5 ; 143,4 ; 151,3 ; 154,1.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3321 ; 3063 ; 3031 ; 2976 ; 2931 ; 1712 ; 1533 ; 1492 ; 1205.

SM (IC ; NH_3) m/z : 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

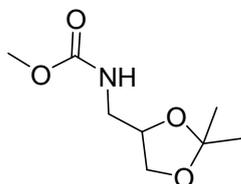
Mode opératoire général pour la carbonylation énantiosélective de 1,2-aminoalcools par le réactif chiral 74

A une solution de 1,2-aminoalcool (0,24 mmol ; 2 éq.) dans 1,5 mL de solvant anhydre, sont ajoutés sur une période de 5 minutes 48 mg (0,12 mmol ; 1 éq.) du réactif chiral de carbonylation **74** solubilisés dans 1,5 mL de solvant anhydre.

Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante avant d'être concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. L'excès énantiomérique de l'oxazolidin-2-one est alors déterminé par spectroscopie de RMN du ^1H ou ^{19}F du produit de couplage entre l'oxazolidin-2-one formé et l'acide de (-)- Mosher.

Préparation des oxazolidin-2ones racémiques

(\pm)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthyl carbamate de méthyle



$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$
 $M=189,21$ g/mol
 Huile incolore

A une solution de 988 μL (7,63 mmol) de 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanamine dans 20 mL de dichlorométhane anhydre refroidie à 0 °C, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 2,12 mL (15,25 mmol ; 2 éq.) de triéthylamine et 566 μL (8,39 mmol ; 1,1 éq.) de chloroformate de méthyle. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 2 heures.

10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés à la solution. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de sodium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice. 900 mg (62%) d'une huile incolore sont obtenus.

$R_f=0,38$ (SiO_2 ; Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; N).

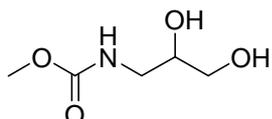
RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 3H) ; 1,37 (s, 3H) ; 3,20 (td, $J_1=5,9$ Hz, $J_2=6,2$ Hz, 1H) ; 3,34-3,40 (m, 1H) ; 3,58-3,63 (m, 4H) ; 3,99 (dd, $J_1=6,5$ Hz, $J_2=8,1$ Hz, 1H) ; 4,14-4,19 (m, 1H) ; 5,17 (sl, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 25,4 ; 27,0 ; 43,5 ; 52,4 ; 66,8 ; 75,0 ; 109,6 ; 157,5.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3524 ; 3345 ; 2987 ; 2939 ; 2886 ; 1717 ; 1541 ; 1458 ; 1381 ; 1372 ; 1256 ; 1219 ; 1158 ; 1084 ; 1052.

SM (IE) m/z: 190 [M+H]⁺.

88 - 3-Méthyl carbamate-1,2-propandiol



C₅H₁₁NO₄
M=149,15 g/mol
Huile incolore

A une solution de 200 mg (1,05 mmol) de 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthylcarbamate de méthyle dans un mélange méthanol/eau : 3/1, à température ambiante, sont ajoutés 64 mg (0,56 mmol ; 0,53 éq.) d'acide trifluoroacétique.

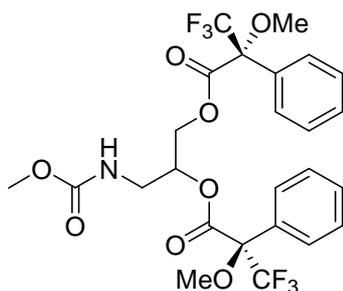
Après 24 heures d'agitation, le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 150 mg (96%) d'une huile incolore sont obtenus.

R_f=0,28 (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol : 9/1 ; N).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 3,16-3,36 (m, 2H) ; 3,49-3,91 (m, 8H) ; 5,70-5,90 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 43,6 ; 52,7 ; 64,1 ; 71,5 ; 158,6.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3353 ; 2950 ; 2880 ; 1699 ; 1540 ; 1435 ; 1270 ; 1196 ; 1113 ; 1042.



C₂₅H₂₅F₆NO₈
M=581,46 g/mol
Huile incolore

A une solution de 15 mg (0,10 mmol) de 3-méthylcarbamate-1,2-propandiol et 70 mg (0,296 mmol ; 2,96 éq.) du (R)-acide de Mosher dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 1 mg (catalytique) de 4-*N,N*-diméthylaminopyrine et 61 mg (0,296 mmol ; 2,96 éq.) de dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 0,058 mg (99%) d'une huile incolore sont obtenus.

Mélange de diastéréoisomères a/b : 1/1

$R_f=0,25$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Cyclohexane : 9/1 ; UV, N, AP).

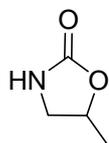
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 3,25-3,49 (m, 8H) ; 3,66 (s, 1,5H) ; 3,68 (s, 1,5H) ; 4,32-4,40 (m, 1H) ; 4,63-4,84 (m, 2H) ; 5,42 (sl, 1H) ; 7,34-7,49 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 41,3 ; 52,8 ; 55,6 ; 64,6 ; 64,7 ; 72,5 ; 72,8 ; 84,4 ; 84,5 ; 84,8 ; 85,1 ; 85,2 ; 123,4 (q, $J_{C-F}=288$ Hz) ; 127,4 ; 127,5 ; 127,6 ; 127,7 ; 128,9 ; 130,1 ; 131,8 ; 131,9 ; 132,0 ; 132,3 ; 157,2 ; 166,3 ; 166,4 ; 166,5 ; 166,6.

RMN ¹⁹F (188 MHz) δ (ppm): -71,96 ; -72,07 ; -72,11 ; -72,16.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3412 ; 3349 ; 2955 ; 2851 ; 1755 ; 1732 ; 1526 ; 1453 ; 1271 ; 1246 ; 1171 ; 1123 ; 1083 ; 1018.

90 - (\pm)-5-Méthylloxazolidin-2-one



C₄H₇NO₂
M=101,10 g/mol
Huile incolore

A une solution de 1,000 g (13,30 mmol) de 3-aminopropan-2-ol et de 4,939 g (46,59 mmol ; 3,5 éq.) de carbonate de sodium dans 20 mL d'eau, sont ajoutés 1,303 g (4,39 mmol ; 0,33 éq.) de triphosgène en plusieurs portions. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante.

La phase aqueuse est neutralisée par une solution 1 N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 6, puis l'eau est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éthanol et les sels inorganiques insolubles sont filtrés. Le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice. 754 mg (56%) d'une huile incolore sont obtenus.

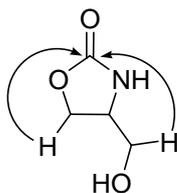
$R_f=0,56$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol : 9/1 ; N, DCIP, V).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (d, $J=6,2$ Hz, 3H) ; 3,20 (t, $J=7,8$ Hz, 1H) ; 3,70 (t, $J=8,1$ Hz, 1H) ; 4,72-4,83 (m, 1H) ; 6,03 (sl, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 20,1 ; 47,0 ; 73,2 ; 160,1.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3306 ; 2983 ; 2934 ; 2902 ; 1889 ; 1747 ; 1493 ; 1433 ; 1387 ; 1246 ; 1078.

SM (IC ; NH₃) m/z : 102 [M+H]⁺, 119 [M+NH₄]⁺.

92 - (±)-4-Hydroxyméthylloxazolidin-2-one

$C_4H_7NO_3$
 $M=117,10$ g/mol
 Solide blanc

A une solution de 100 mg (1,09 mmol) de 2-amino-1,3-propandiol et de 407 mg (3,80 mmol ; 3,5 éq.) de carbonate de sodium dans 1,66 mL d'eau, sont ajoutés 108 mg (0,36 mmol ; 0,33 éq.) de triphosgène en plusieurs portions. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante.

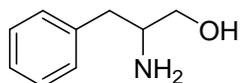
Le mélange réactionnel est extrait par du dichlorométhane (2 x 1 mL). La phase aqueuse est neutralisée par une solution 1 N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 6, puis l'eau est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'éthanol. Les sels inorganiques insolubles sont filtrés et le filtrat concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice. 57 mg (45%) d'un solide blanc sont obtenus. La structure est confirmée par spectroscopie de RMN 2D (HMBC).

$R_f=0,19$ (SiO₂ ; Acétate d'éthyle/Méthanol: 9/1; N).

RMN ¹H (300 MHz ; D₂O) δ (ppm): 3,61 (dd, $J_1=4,4$ Hz, $J_2=11,9$ Hz, 1H) ; 3,70 (dd, $J_1=3,8$ Hz, $J_2=12,2$ Hz, 1H) ; 4,06-4,13 (m, 1H) ; 4,32 (dd, $J_1=5,3$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H) ; 4,58 (t, $J=9,1$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; D₂O) δ (ppm): 53,4 ; 62,2 ; 67,7 ; 162,1.

SM (IC ; NH₃) m/z: 118 [M+H]⁺, 135 [M+NH₄]⁺.

93 - (±)-Phénylalaninol

$C_9H_{13}NO$
 $M=151,21$ g/mol
 Solide blanc

A une solution de 989 mg (26,08 mmol; 1,43 éq.) d'hydrure de lithium dans 50 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidie à 0 °C, sous atmosphère d'argon, sont additionnés 3,000 g (18,18 mmol) de (±)-phénylalanine sur une période de 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 0 °C, 2 heures à température ambiante puis toute la nuit à reflux.

Au milieu réactionnel refroidi à 0 °C sont ajoutés successivement 33 mL d'éther diéthylique, 1,5 mL d'eau, 1,5 mL d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium et 4 mL d'eau. La solution est filtrée sur célite et rincée avec 66 mL d'éther diéthylique. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est distillé au four à boules (150 °C, 0,13 mbar). 2,306 g (84%) d'un solide blanc sont obtenus.

$R_f=0,16$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol : 7/3 ; UV, N).

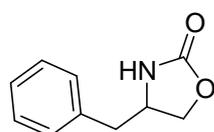
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,53 (dd, J₁=8,7 Hz, J₂=13,4 Hz, 1H) ; 2,80 (dd, J₁=5,3 Hz, J₂=13,7 Hz, 1H) ; 3,07-3,18 (m, 1H) ; 3,39 (dd, J₁=7,17 Hz, J₂=10,6 Hz, 1H) ; 3,65 (dd, J₁=4,1 Hz, J₂=10,6 Hz, 1H) ; 7,16-7,38 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 41,0 ; 54,5 ; 66,4 ; 126,7 ; 128,9 ; 129,5 ; 139,0.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3359 ; 3293 ; 2923 ; 2855 ; 1600 ; 1584 ; 1496 ; 1455 ; 1362 ; 1086 ; 1059.

SM (IE) m/z: 152 [M+H]⁺.

94 - (±)-4-Benzylloxazolidin-2-one



C₁₀H₁₁NO₂
M= 177,20 g/mol
Solide blanc

A une solution de 67 mg (0,44 mmol) de (±)-phénylalaninol **93** et de 166 mg (1,54 mmol ; 3,5 éq.) de carbonate de sodium dans 800 μL d'eau, sont ajoutés 43 mg (0,14 mmol ; 0,33 éq.) de triphosgène en plusieurs portions. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante.

Le milieu réactionnel est extrait par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 42 mg (54%) d'un solide blanc sont obtenus.

R_f=0,33 (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol : 95/5 ; UV, N).

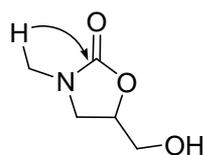
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,87-2,90 (m, 2H) ; 4,08-4,19 (m, 2H) ; 4,48 (t, J=8,1 Hz, 1H) ; 5,30 (sl, 1H) ; 7,17-7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 41,8 ; 54,1 ; 70,0 ; 127,6 ; 129,3 ; 136,3 ; 159,6.

IR (Transmission, KRS-5) ν (cm⁻¹): 3395 ; 3293 ; 3029 ; 1750 ; 1497 ; 1455 ; 1408 ; 1245 ; 1029.

SM (IC ; NH₃) m/z: 178 [M+H]⁺, 195 [M+NH₄]⁺.

96 - (±)-N-Méthyl-5-hydroxyméthylloxazolidin-2-one



C₅H₉NO₃
M=131,13 g/mol
Huile incolore

A une solution de 1,000 g (9,50 mmol) de N-méthylamino-1,2-propandiol et de 3,525 g (33,00 mmol ; 3,5 éq.) de carbonate de sodium dans 14 mL d'eau, sont ajoutés 931 mg (3,11

mmol ; 0,33 éq.) de triphosgène en plusieurs portions. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est extrait par du dichlorométhane (2 x 8mL). La phase aqueuse est neutralisée par une solution 1 N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 6, puis l'eau est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éthanol et les sels inorganiques insolubles sont filtrés. Le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice. 559 mg (45%) d'une huile incolore sont obtenus. La structure est confirmée par spectroscopie de RMN 2D (HMBC).

$R_f=0,50$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol : 9/1 ; V, N).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,88 (s, 3H) ; 3,47 (dd, $J_1=6,5$ Hz, $J_2=8,1$ Hz, 1H) ; 3,58 (t, $J=8,7$, 1H) ; 3,65 (dd, $J_1=4,1$ Hz, $J_2=12,5$ Hz, 1H) ; 3,88 (dd, $J_1=3,1$ Hz, $J_2=12,5$ Hz, 1H) ; 4,57-4,61 (m, 1H).

RMN ¹H (300 MHz ; CD₃OD) δ (ppm): 2,87 (s, 3H) ; 3,45 (dd, $J_1=6,6$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, 1H) ; 3,58-3,70 (m, 2H) ; 3,75 (dd, $J_1=3,8$ Hz, $J_2=12,5$ Hz, 1H) ; 4,56-4,62 (m, 1H).

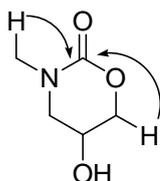
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 31,1 ; 48,2 ; 63,0 ; 73,7 ; 158,8.

RMN ¹³C (75 MHz ; CD₃OD) δ (ppm): 31,8 ; 49,9 ; 64,3 ; 76,2 ; 161,4.

IR (Transmission, KRS-5) ν (cm⁻¹): 3422 ; 2929 ; 2885 ; 1734 ; 1500 ; 1446 ; 1412 ; 1271 ; 1149 ; 1108 ; 1058.

SM (IC ; NH₃) m/z : 132 [M+H]⁺, 149 [M+NH₄]⁺.

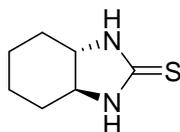
97 - (±)-N-Méthyl-5-hydroxyoxazinan-2-one



C₅H₉NO₃
M=131,13 g/mol
Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,99 (s, 3H) ; 3,27 (dd, $J_1=1,9$ Hz, $J_2=12,5$ Hz, 1H) ; 3,57 (dd, $J_1=4,05$ Hz, $J_2=12,2$ Hz, 1H) ; 4,17-4,20 (m, 1H) ; 4,25-4,26 (m, 2H).

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3292 ; 2926 ; 1671 ; 1500 ; 1255.

99 - (4S,5S)-4,5-Tétraméthylèneimidazolidine-2-thione

$C_7H_{12}N_2S$
 $M=156,25$ g/mol
 Solide blanc

A 1,130 g (9,91 mmol) de (1S,2S)-diaminocyclohexane solubilisés dans 4 mL d'un mélange eau/éthanol : 1/1, est ajouté un cinquième de 700 μ L (11,59 mmol ; 1,17 éq.) de disulfure de carbone. Le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C. Lorsque le mélange réactionnel a atteint cette température, le reste de disulfure de carbone est ajouté lentement en évitant la formation d'un précipité. Après une heure d'agitation à reflux, 100 μ L d'une solution 5 N d'acide chlorhydrique, sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux toute la nuit.

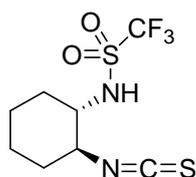
La solution, refroidie à température ambiante, est filtrée. Le précipité est lavé avec de l'éthanol froid, puis séché sous pression réduite pour donner 1,018 g (66%) de solide blanc.

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 1,22-1,65 (m, 4H) ; 1,70-1,95 (m, 2H) ; 1,97-2,18 (m, 2H) ; 3,17-3,40 (m, 2H) ; 6,55 (sl, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 24,1 ; 29,3 ; 65,1 ; 187,6.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3221 ; 2938 ; 2866 ; 1513 ; 1451 ; 1355 ; 1263 ; 1226 ; 1172 ; 1139 ; 1102.

SM (IC ; NH_3) m/z: 157 $[M+H]^+$.

100 - (1S,2S)-1-N-Trifluorométhanesulfonyl-2-isothiocyanatocyclohexane

$C_8H_{11}F_3N_2O_2S_2$
 $M=288,31$ g/mol
 Solide jaune

200 mg (1,28 mmol) de (4S,5S)-4,5-tétraméthylèneimidazolidine-2-thione **99** sont solubilisés dans 4 mL de dichlorométhane anhydre. Au mélange réactionnel refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon sont ajoutés successivement 535 μ L (3,84 mmol ; 3 éq.) de triéthylamine et 441 μ L (2,69 mmol ; 2,1 éq.) d'anhydride trifluorométhanesulfonique solubilisés dans 1 mL d'éther diéthylique anhydre goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 0 °C puis toute la nuit à température ambiante.

4 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont alors ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3 x 4 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de sodium anhydre. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 95/5). 275 mg (75%) d'un solide jaune sont obtenus.

R_f=0,34 (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; DCIP) spot blanc.

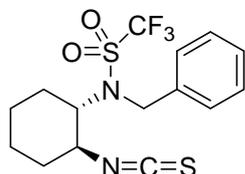
RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,22-1,55 (m, 3H) ; 1,60-1,85 (m, 3H) ; 2,08-2,31 (m, 2H) ; 3,45 (td, $J_1=3,7$ Hz, $J_2=9,7$ Hz, 1H) ; 3,58 (td, $J_1=4,1$ Hz, $J_2=10,0$ Hz, 1H) ; 5,59 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 23,6 ; 24,1 ; 32,7 ; 33,1 ; 59,0 ; 60,4 ; 119,7 (q, $J=321$ Hz) ; 133,9.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3296 ; 2945 ; 2866 ; 2128 ; 1455 ; 1380 ; 1307 ; 1233 ; 1182 ; 1153 ; 1070.

SM (IE) m/z : 287 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

(1S,2S)-1-*N*-Benzyl-*N*-trifluorométhanesulfonyl-2-isothiocyanatocyclohexane



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
 $M=378,43$ g/mol
 Solide blanc

50 mg (0,17 mmol) de (1S,2S)-1-*N*-trifluorosulfonyl-2-isothiocyanatocyclohexane **100** sont solubilisés dans 1 mL d'acétone anhydre. Au mélange réactionnel sont ajoutés 96 mg (0,70 mmol ; 4 équ.) de carbonate de potassium puis 23 μL (0,19 mmol ; 1,1 équ.) de bromure de benzyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures.

Le mélange est ensuite concentré. De l'eau est ajoutée au résidu puis la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de sodium puis filtrées. Le filtrat est concentré et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 32 mg (49%) d'un solide blanc sont obtenus.

$R_f=0,34$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Ether diéthylique : 8/2 ; DCIP, N).

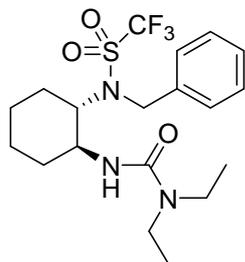
RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 0,93-2,45 (m, 8H) ; 2,90 (sl, 1H) ; 3,72 (sl, 1H) ; 4,30 (sl, 1H) ; 4,89 (sl, 1H) ; 7,36-7,49 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 24,2 ; 25,3 ; 29,9 (sl) ; 34,6 ; 49,9 (sl) ; 58,1 ; 63,9 ; 120,5 (q, $J_{\text{C-F}}=325$ Hz) ; 129,0 ; 129,27 ; 129,35 ; 135,5.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 2948 ; 2863 ; 2204 ; 2112 ; 2078 ; 1456 ; 1385 ; 1355 1227 ; 1189 ; 1130 ; 1035.

SM (IC ; NH_3) m/z : 396 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

3-((1S,2S)-2-(*N*-Benzyl-trifluorométhanesulfonamido)cyclohexyl)-1,1-diéthylurée



$C_{19}H_{28}F_3N_3O_3S$
 $M=451,57$ g/mol

32 mg (0,08 mmol) de (1S,2S)-1-*N*-trifluorosulfonyl-*N*-benzyl-2-isothiocyantocyclohexane sont solubilisés dans 400 μ L de tétrahydrofurane anhydre. A la solution sous atmosphère d'argon sont ajoutés 100 μ L (0,1 mmol ; 1,2 éq.) de diéthylamine. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel est concentré. 0,037 mg (97%) du produit sont obtenus.

$R_f=0,29$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Ether diéthylique : 8/2 ; DCIP, N).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 0,98-1,02 (m, 1H) ; 1,21-1,55 (m, 9H) ; 1,58-1,91 (m, 3H) ; 2,58 (d, $J=11,2$ Hz, 1H) ; 3,50-3,62 (m, 2H) ; 3,71-3,85 (m, 3H) ; 4,38 (sl, 1H) ; 4,54-4,66 (m, 2H) ; 5,60 (sl, 1H) ; 7,32-7,43 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 13,0 ; 24,6 ; 26,1 ; 32,6 ; 34,0 ; 45,2 ; 49,1 ; 55,9 ; 63,6 ; 120,3 (q, $J_{C-F}=323$ Hz) ; 128,7 ; 129,1 ; 129,2 ; 135,7 ; 179,8.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3416 ; 2937 ; 2861 ; 1531 ; 1381 ; 1332 ; 1268 ; 1224 ; 1191 ; 1148 ; 1123 ; 1097 ; 1028.

SM (IC ; NH_3) m/z : 452 $[M+H]^+$.

Mode opératoire général pour la résolution cinétique d'amines à l'aide d'un catalyseur

Avec l'acétate de phényle 116 comme donneur d'acétyle :

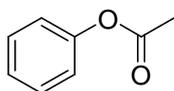
A une solution contenant 31 μ L (0,24 mmol ; 2 éq.) de la (\pm)-1-phényléthylamine et le catalyseur (0,03 mmol ; 0,3 éq.) dans 500 μ L de solvant anhydre, sont ajoutés 15 μ L (0,12 mmol) d'acétate de phényle en une fois. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante.

1,5 mL (18 mmol ; 150 éq.) de *n*-propylamine sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à disparition de l'acétate de phényle résiduel observé par ccm. La solution est alors concentrée. 20 μ L (0,13 mmol ; 1,06 éq.) de 1-phényl-1-cyclohexène sont ajoutés au mélange. Le rendement de l'amide formé contenu dans le brut réactionnel est déterminé par rapport au 1-phényl-1-cyclohexène. Lorsque le catalyseur utilisé est chiral, l'excès énantiomérique de l'amide isolé par purification du brut réactionnel sur gel de silice est déterminé par HPLC sur colonne chirale.

Avec l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle 124 comme donneur d'acétyle :

A une solution contenant 92 μL (0,71 mmol ; 2 éq.) de la (\pm)-1-phényléthylamine et le catalyseur (0,11 mmol ; 0,3 éq.) dans 450 μL de solvant anhydre, sont ajoutés 68 mg (0,36 mmol) d'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle en une fois. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante.

4,40 mL (53,6 mmol ; 150 éq.) de *n*-propylamine sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à disparition de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle résiduel observé par ccm. La solution est alors concentrée. 60 μL (0,37 mmol ; 1,06 éq.) de 1-phényl-1-cylohexène sont ajoutés au mélange. Le rendement de l'amide formé contenu dans le brut réactionnel est déterminé par rapport au 1-phényl-1-cylohexène. Lorsque le catalyseur utilisé est chiral, l'excès énantiomérique de l'amide isolé par purification du brut réactionnel sur gel de silice est déterminé par HPLC sur colonne chirale.

116 - Acétate de phényle

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$
 $M=136,15 \text{ g/mol}$
 Huile incolore

A une solution de 1,000 g (10,63 mmol) de phénol dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 4,43 mL (31,80 mmol ; 3 éq.) de triéthylamine et 1,50 mL (21,1 mmol ; 2 éq.) de chlorure d'acétyle goutte à goutte.

Après une nuit d'agitation à température ambiante, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de sodium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice. 1,143 g (79%) d'une huile incolore sont obtenus.

Précaution de stockage : à température ambiante, sous atmosphère d'argon.

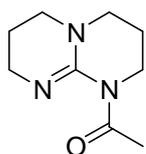
$R_f=0,45$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 9/1 ; UV, V).

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 2,32 (s, 3H) ; 7,11 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) ; 7,25 (t, $J=8,7$ Hz, 1H) ; 7,40 (t, $J=7,5$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 21,3 ; 121,8 ; 126,0 ; 129,7 ; 151,0 ; 169,7.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 1765 ; 1594 ; 1493 ; 1371 ; 1217 ; 1195 ; 1026 ; 1013 ; 925 ; 750 ; 692.

SM (IC ; NH_3) m/z : 154 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

118 - 1,3,4,6,7,8-Hexahydro-1-acétyl-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine

C₉H₁₅N₃O
 M=181,24 g/mol
 Huile incolore

A une solution de 200 mg (1,43 mmol) de TBD dans 8 mL de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon à 0 °C, sont ajoutés 158 µL (1,43 mmol, 1 éq.) d'acétate d'*iso*-propènyle goutte à goutte.

Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. 250 mg (95%) d'une huile incolore sont obtenus.

Précaution de stockage : sous atmosphère d'argon, à -18 °C (quelques jours).

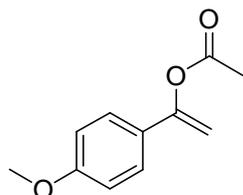
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,73-1,81 (m, 4H) ; 2,20 (s, 3H) ; 3,00 (t, J=6,2 Hz, 2H) ; 3,11 (t, J=5,9 Hz, 2H,) ; 3,32 (t, J=5,8 Hz, 2H) ; 3,60 (t, J=6,4 Hz, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 22,1 ; 23,8 ; 24,2 ; 40,3 ; 44,1 ; 48,1 ; 48,6 ; 148,3 ; 171,2.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3467 ; 2935 ; 2857 ; 1647 ; 1492 ; 1427 ; 1375 ; 1326 ; 1307 ; 1206 ; 1035.

SM (IC ; NH₃) m/z: 182 [M+H]⁺.

Densité d=1,131 g/mL

124 - Acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle

C₁₁H₁₂O₃
 M=192,21 g/mol
 Solide blanc

A une solution de 25 mL (0,21 mol ; 32 éq) d'acétate de *iso*-propènyle à température ambiante sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 1,000 g (6,66 mmol) de 4'-méthoxyacétophénone et 254 mg (1,33 mmol ; 0,2 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate. Le mélange réactionnel est chauffé à 110 °C pendant 48 heures.

100 mL d'éther diéthylique sont ajoutés à la solution ramenée à température ambiante. La phase organique est lavée successivement avec de l'eau (2 x 25 mL), par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur du sulfate de sodium et filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite. L'huile noire obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice. 750 mg (59%) d'un solide blanc sont obtenus.

Précaution de stockage : à température ambiante sous atmosphère d'argon.

$R_f=0,35$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, V).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,28 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,92 (d, J=2,2 Hz, 1H) ; 5,36 (d, J=2,0 Hz, 1H) ; 6,88 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=6,8 Hz, 2H) ; 7,41 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=6,6 Hz, 2H).

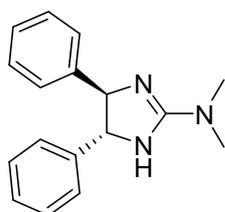
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 21,3 ; 55,6 ; 100,5 ; 114,2 ; 126,6 ; 127,1 ; 153,0 ; 160,5 ; 169,4.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3018 ; 2966 ; 2935 ; 2836 ; 1753 ; 1640 ; 1513 ; 1379 ; 1256 ; 1213 ; 1090 ; 1027.

SM (IC ; NH₃) m/z: 193 [M+H]⁺.

$P_f=78$ °C.

126 - (4R,5R)-2-Diméthylamino-4,5-diphénylimidazoline



C₁₇H₁₉N₃
M=265,35 g/mol
Solide blanc

A une solution de 1,000 g (4,71 mmol) (1R,2R)-diaminodiphényléthane dans 14 mL d'acétonitrile, à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 1,808 g (6,59 mmol ; 1,4 éq.) de iodure de (diméthylamino-méthylsulfonyl-méthylène)-diméthylammonium 128 en une fois. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 2 heures, avant de porter le tout au reflux pendant une période de 2 heures.

Après refroidissement, le milieu est dilué avec 50 mL de dichlorométhane et traité par une solution aqueuse à 5% de carbonate de sodium (2 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur du carbonate de potassium, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. 953 mg (76%) d'un solide blanc cotonneux sont obtenus après recristallisation du résidu dans le dichlorométhane, contenant un minimum de *n*-hexane.

Précaution de stockage : à température ambiante, sous atmosphère d'argon.

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 3,02 (s, 6H) ; 4,69 (s, 2H) ; 4,78 (sl, 1H) ; 7,15-7,48 (m, 10H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 38,8 ; 74,0 ; 126,9 ; 127,7 ; 128,8 ; 143,8 ; 162,3.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3028 ; 2866 ; 2827 ; 1667 ; 1609 ; 1485 ; 1451.

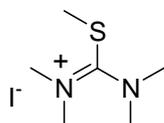
SM (IC ; NH₃) m/z: 266 [M+H]⁺.

SMHR (ESI) calculée pour C₁₇H₂₀N₃ 266.1612, mesurée 266.1657.

$P_f=202$ °C

$[\alpha]_D^{23}$: +67,3 (c=0,31; CHCl₃).

128 - Iodure de (diméthylamino-méthylsulfonyl-méthylène)-diméthylammonium



C₆H₁₅IN₂S
M=274,17 g/mol
Solide jaune pâle

A une solution de 1,000 g (7,57 mmol) de tétraméthylthiourée dans 8 mL de méthanol anhydre, refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon, 872 µL (14,09 mmol) d'iodométhane sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant 16 heures à température ambiante.

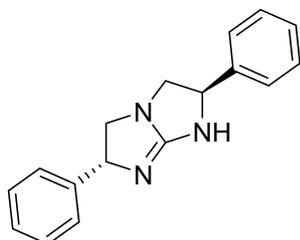
Le solvant et l'excès d'iodométhane sont évaporés sous pression réduite. 2,065 g (99%) d'un solide jaune pâle hygroscopique et odorant sont obtenus.

Précaution de stockage : à -18 °C, sous atmosphère d'argon (quelques jours).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,62 (s, 3H) ; 3,35 (s, 12H).

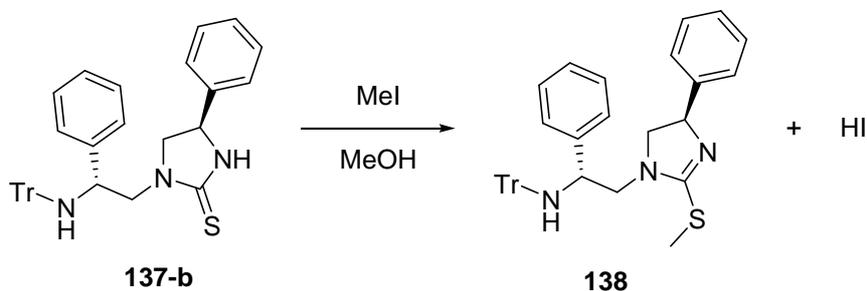
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 18,6 ; 45,3 ; 176,9.

130 - (3R,7R)-3,7-Diphényl-1,4,6-triazabicyclo-[3.3.0]-oct-4-ène



C₁₇H₁₇N₃
M=263,34 g/mol
Solide blanc
ee(%)=70 (R)

Étape 1 :

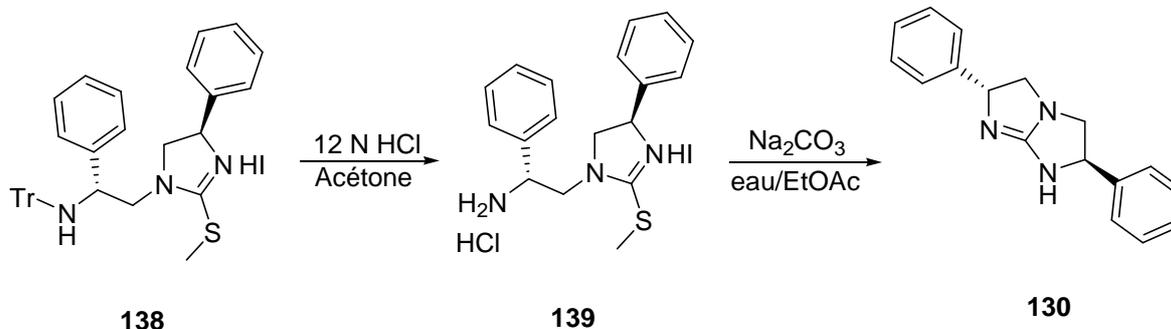


Une solution de 416 mg (0,77 mmol) de (R)-4-Phényl-1-((R)-2-phényl-2-(tritylamino)éthyl)imidazolidine-2-thione 137-b dans 6,2 mL de méthanol anhydre est chauffée à 40-45 °C, sous atmosphère d'argon, jusqu'à obtenir un mélange soluble. Une solution de 144 µL (2,31 mmol ; 3 éq.) d'iodométhane dans 1 mL de méthanol anhydre est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel préalablement ramené à température ambiante.

Puis la solution est chauffée pendant 1 heure à 55 °C, avant d'être ramenée à température ambiante. 192 μ L d'iodométhane (3,08 mmol ; 4 éq.) sont ajoutés au mélange, qui est chauffé de nouveau à 55 °C pendant 2 heures.

Le solvant du mélange réactionnel est alors évaporé sous pression réduite. 498 mg (95%) d'un solide blanc (**138**) sont obtenus.

Etape 2 :



A 497 mg (0,73 mmol) de **138** dans 7 mL d'acétone, à 0 °C, sont ajoutés 121 μ L (2 éq.) d'une solution 12 N d'acide chlorhydrique, goutte à goutte. Le mélange, qui devient rapidement marron, est agité à température ambiante pendant 3 heures avant d'être concentré sous pression réduite. Le résidu noir obtenu **139** est repris dans l'acétate d'éthyle et 3 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium sont additionnés lentement. Une forte odeur de soufre se dégage et la solution est en effervescence. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium, filtrées. Le filtrat est concentré. L'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/hydroxyde d'ammonium : de 94/5/1 à 89/10/1). 153 mg (80%) d'un solide blanc (**130**) sont obtenus.

Précaution de stockage : Sous atmosphère d'argon, à -18 °C.

$R_f=0,34$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol/Hydroxyde d'ammonium : 89/10/1 ; I).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 3,06 (dd, $J_1=6,4$ Hz, $J_2=7,9$ Hz, 2H) ; 3,52 (t, $J=7,9$ Hz, 2H) ; 5,21 (t, $J=7,6$ Hz, 2H) ; 7,26-7,42 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 57,0 ; 67,6 ; 126,6 ; 127,9 ; 128,9 ; 142,4 ; 169,5.

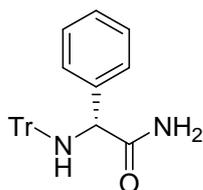
SM (IC ; NH₃) m/z : 278 [M+NH₄]⁺.

SMHR (ESI): calculée pour C₁₇H₁₈N₃: 264,1495, mesurée: 264,1434

Analyse élémentaire: calculée pour C₁₇H₁₇N₃ (%): C 77,54; H 6,51; N 15,96, mesurée: C 77,58; H 7,02; N 15,51.

$P_f=155$ °C

$[\alpha]_D^{23}$: -16,6 ($c=0,58$; CHCl₃) ce qui correspond à ee(%)=70 (R,R).

132 - (R)-N-Triphénylméthylphénylglycinamide

$C_{27}H_{24}N_2O$
 $M=392,49$ g/mol
 Solide blanc
 $ee(\%)=81$ (R)

A une solution de 5,000 g (33,33 mmol) de (R)-phénylglycinamide dans 70 mL de dichlorométhane anhydre, refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 5,10 mL (36,7 mmol ; 1,1 équ.) de triéthylamine puis 11,151 g (40,00 mmol ; 1,2 équ.) de chlorure de trityle par portion. La solution est agitée 2 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel, refroidi à 0 °C, est traité par 108 mL d'une solution à 20% d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 216 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur du sulfate de sodium et filtrées. Le filtrat est concentré et le solide jaune obtenu est lavé par de l'éther diéthylique. 12,10 g (92%) d'un solide blanc sont obtenus.

$R_f=0,34$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 6/4 ; UV, AP).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 3,43 (d, J=4,2 Hz, 1H) ; 4,11 (d, J=4,2 Hz, 1H) ; 5,10 (sl, 1H) ; 5,84 (sl, 1H) ; 7,30-7,50 (m, 20H).

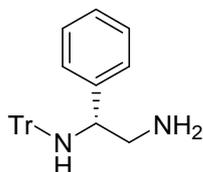
RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 62,6 ; 72,7 ; 127,1 ; 127,4 ; 128,0 ; 128,2 ; 129,0 ; 129,4 ; 141,5 ; 145,8 ; 176,0.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3445 ; 3294 ; 3181 ; 3057 ; 1688 ; 1667 ; 1615 ; 1492 ; 1449 ; 1379.

SM (ESI) m/z: 415 [M+Na]⁺.

$P_f=217$ °C.

$[\alpha]_D^{23}$: -76,6 (c=1,07 ; CHCl₃) ce qui correspond à $ee(\%)=81$ (R).

133 - (1R)-N-Triphénylméthyl-1-phényl-1,2-éthanediamine

$C_{27}H_{26}N_2$
 $M=378,51$ g/mol
 Mousse blanche
 $ee(\%)=72$ (R)

A une solution de 5,476 g (144,29 mmol ; 4,8 équ.) d'hydrure de lithium dans 133 mL d'éther diéthylique anhydre, refroidie à 0°C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 11,80 g (30,1 mmol) de (R)-N-triphénylméthylphénylglycinamide **132** par portion. La solution est ramenée à température ambiante, puis chauffée à reflux pendant 48 heures.

Le mélange réactionnel est ramené à 0 °C et dilué par 400 mL d'éther diéthylique. 5,37 g d'eau sont lentement ajoutés, ainsi que 5,37 g d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium,

puis 16,10 g d'eau sous agitation vigoureuse. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré et le filtrat concentré. 9,10 g (80%) d'une mousse blanche sont obtenus.

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 0,47 (sl, 2H) ; 1,81 (dd, J₁=6,6 Hz, J₂=12,2 Hz, 1H) ; 2,28 (dd, J₁=3,7 Hz, J₂=12,2 Hz, 1H) ; 2,70 (sl, 1H) ; 3,51 (sl, 1H) ; 6,96-7,49 (m, 20H).

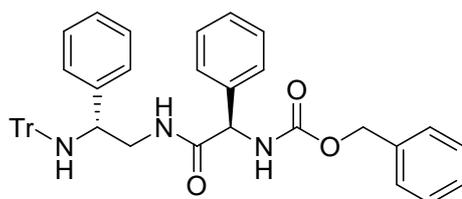
RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 48,2 ; 59,2 ; 72,3 ; 126,5 ; 127,1 ; 127,5 ; 128,0 ; 128,4 ; 129,2 ; 145,2 ; 147,1.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3297 ; 3083 ; 3058 ; 3028 ; 1689 ; 1490 ; 1449.

SM (IE) m/z: 379 [M+H]⁺.

[α]_D²³: -68,2 (c=1,08 ; CHCl₃) ce qui correspond à ee(%)=72 (R)

134 - (1R,1'R)-N-(Carbobenzyloxyphénylglycyl)-N-triphénylméthyl-1-phényl-1,2-éthanediamine



C₄₃H₃₉N₃O₃
M=645,79 g/mol
Mousse blanche
ed(%)=58

A une solution de 11,40 g (30,1 mmol) de (1R)-N-triphénylméthyl-1-phényl-1,2-éthanediamine **133** et 8,592 g (30,12 mmol ; 1éq.) de (R)-N-carbobenzyloxyphénylglycine dans 174 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 4,070 g (30,12 mmol ; 1éq.) de 1-hydroxybenzotriazole et 6,214 g (30,12 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide. La solution est agitée 1 heure à 0 °C et une nuit à température ambiante.

Après ajout de 50 mL d'éther diéthylique au mélange réactionnel, celui-ci est filtré pour éliminer l'urée formée. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur alumine neutre (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : de 20 à 100% d'acétate d'éthyle). 10,11 g (52%) d'une mousse blanche sont obtenus. Mélange de diastéréoisomères a/b : 79/21 déterminé par spectroscopie de RMN du ¹H. Pas de séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur couche mince.

Caractérisation du mélange de diastéréoisomères

R_f=0,42 (Si₂O ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 7/3 ; UV, AP, N).

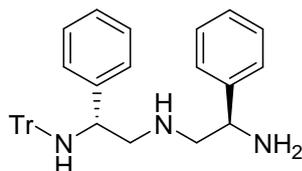
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (sl, 1,26 H) ; 2,86-3,11 (m, 1,54 H) ; 3,22-3,30 (m, 1H) ; 3,62 (dd, J₁=5,0 Hz, J₂=6,9 Hz, 1H) ; 3,75 (t, J=5,0 Hz, 0,27H) ; 4,90-5,13 (m, 4H) ; 5,32 (t, J=5,31 Hz, 1H) ; 6,00-6,10 (m, 1,23H) ; 6,76-6,81 (m, 2,57H) ; 7,04-7,45 (m, 37H).

RMN ^{13}C (MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 46,3 ; 57,0 ; 57,2 ; 59,2 ; 60,7 ; 72,0 ; 72,2 ; 126,7 ; 126,8 ; 126,9 ; 127,5 ; 128,1 ; 128,3 ; 128,4 ; 128,5 ; 128,6 ; 128,7 ; 129,1 ; 129,3 ; 129,4 ; 129,9 ; 136,5 ; 138,5 ; 143,3 ; 146,3 ; 155,8 ; 169,5 ; 170,0 .

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3401 ; 3324 ; 3060 ; 3031 ; 1716 ; 1670 ; 1493 ; 1349 ; 1238 ; 1029.

SM (IE) m/z : 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

135 - (1R,5R)-N-Triphénylméthyl-1,5-diphényl-1,5-(3-aza)-pentanediamine



$\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3$
 $M=497,67$ g/mol
 Mousse blanche

A une solution de 7,000 g (10,83 mmol) de (1R,1'R)-N-(carbobenzyloxyphényl)glycyl)-N-triphénylméthyl-1-phényl-1,2-éthanediamine **134** solubilisés dans 116 mL d'un mélange tétrahydrofurane/méthanol : 1/1, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 606 mg de palladium 10% sur charbon. Le milieu réactionnel est purgé à l'hydrogène et agité pendant 24 heures à température ambiante.

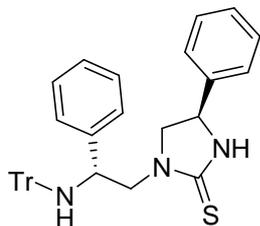
La solution est alors filtrée sur célite et concentrée. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et filtré sur célite puis concentré. La mousse blanche obtenue est solubilisée dans 116 mL de benzène anhydre. Au mélange, à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 12,43 mL (41,4 mmol ; 3,82 éq.) d'une solution à 65% dans le toluène d'hydru de *bis*-(2-méthoxyéthoxy)aluminate de sodium (Red-Al[®]). La solution est chauffée à reflux pendant 2 heures, puis ramenée à 0 °C et diluée par 230 mL d'éther diéthylique. 9 mL d'eau sont ajoutés goutte à goutte. Un précipité blanc apparaît. Le mélange réactionnel est alors filtré sur célite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 2,900 g (54%) d'une mousse blanche sont obtenus. Mélange de diastéréoisomères dont le rapport ne peut pas être déterminé par RMN ^1H .

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 1,74 (dd, $J_1=6,4$ Hz, $J_2=11,7$ Hz, 1H) ; 2,18-2,49 (m, 3H) ; 2,90 (sl, 1H) ; 3,68-3,75 (m, 2H) ; 7,15-7,28 (m, 19H) ; 7,50 (d, $J=7,5$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 55,7 ; 56,9 ; 57,8 ; 72,3 ; 126,5 ; 126,7 ; 127,3 ; 128,0 ; 128,4 ; 128,6 ; 129,2 ; 144,7 ; 145,5 ; 147,1.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3373 ; 3299 ; 3059 ; 3027 ; 2925 ; 2831 ; 1596 ; 1491 ; 1450 ; 1029.

SM (IE) m/z : 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

137-b - (R)-4-Phényl-1-((R)-2-phényl-2-(tritylamino)éthyl)imidazolidine-2-thione

$C_{36}H_{33}N_3S$
 $M=539,72$ g/mol
 Solide blanc

Diastéréoisomère a

A une solution de 1,000 g (2,00 mmol) de (1R,5R)-*N*-triphénylméthyl-1,5-diphényl-1,5-(3-aza)-pentanediamine **135** et de 450 mg (4,22 mmol ; 2,11 éq.) de carbonate de sodium dans 60 mL d'un mélange eau/dichlorométhane : 1/1, refroidie à 0 °C, est ajoutée une solution de 157 μ L (2,06 mmol ; 1,025 éq.) de thiophosgène dans 6 mL de dichlorométhane.

Après 30 minutes d'agitation à 0 °C, 150 μ L d'une solution à 25% massique d'hydroxyde d'ammonium sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (40 mL) et séchées sur du sulfate de sodium puis concentrées. Les diastéréoisomères 137-a et 137-b sont séparés par chromatographie sur gel de silice.

Diastéréoisomère **137-b** : 489 mg (45%)

Diastéréoisomère **137-a** : 160 mg (15%)

Caractérisation du diastéréoisomère 137-b :

$R_f=0,34$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Ether diéthylique : 1/1 ; UV, AP, N).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,67 (t, J=9,3 Hz, 1H) ; 3,05 (sl, 1H) ; 3,39 (t, J=9,8 Hz, 1H) ; 3,55 (t, J=5,9 Hz, 2H) ; 4,10 (t, J=5,62 Hz, 1H) ; 4,62 (t, J=9,3 Hz, 1H) ; 5,87 (sl, 1H) ; 7,10-7,30 (m, 19H) ; 7,50 (d, J=6,6 Hz, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 54,9 ; 56,8 ; 57,7 ; 58,9 ; 72,3 ; 126,5 ; 126,6 ; 126,8 ; 127,5 ; 128,0 ; 128,3 ; 128,7 ; 129,2 ; 129,5 ; 140,1 ; 143,5 ; 146,5 ; 184,1.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3412 ; 3207 ; 3058 ; 3029 ; 2924 ; 1596 ; 1492 ; 1460 ; 1447 ; 1319 ; 1265 ; 1234 ; 1200.

SM (IE) m/z: 540 [M+H]⁺.

Caractérisation du diastéréoisomère 137-a

$R_f=0,45$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Ether diéthylique : 1/1 ; UV, AP, N).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,98-3,08 (m, 3H) ; 3,35 (dd, J=6,4 Hz, J=13,4 Hz, 1H) ; 3,75 (dd, J=7,6 Hz, J=13,7 Hz, 1H) ; 3,92 (sl, 1H) ; 4,51 (t, J=8,5 Hz, 1H) ; 5,94 (s, 1H) ; 7,08-7,32 (m, 19H) ; 7,52 (d, J=6,8 Hz, 6H).

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3416 ; 3207 ; 3058 ; 3030 ; 2925 ; 1595 ; 1492 ; 1460 ; 1448 ; 1319 ; 1266 ; 1238 ; 1186.

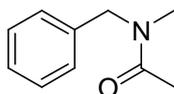
SM (IE) m/z: 540 [M+H]⁺.

Mode opératoire général pour l'acétylation d'amines à partir du TBD-Ac

A une solution de l'amine ou du chlorhydrate de l'amine (0,47 mmol) dans 0,50 mL de solvant anhydre (toluène/chloroforme) à température ambiante sous atmosphère d'argon, sont additionnés 80 μ L (0,5 mmol ; 1,05 éq.) de TBD-Ac.

Après 14 heures d'agitation à température ambiante, 2 mL d'une solution 2 N d'acide chlorhydrique sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (4 x 6 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 mL), séchées sur sulfate de sodium, et filtrées. Le filtrat est concentré, le résidu obtenu est purifié par chromatographie.

140 - N-Acétyl-N-méthylbenzylamine



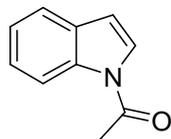
C₁₀H₁₃NO
M=163,22 g/mol
Huile incolore

m=65 mg, rdt=83%.

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): Mélange de rotamères a/b : 4/3
Rotamère a : 2,07 (s, 3H) ; 2,82 (s, 3H) ; 4,50 (s, 2H) ; 7,07-7,31 (m, 5H).
Rotamère b : 2,07 (s, 3H) ; 2,85 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 7,07-7,31 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 21,6 ; 22,0 ; 33,9 ; 35,7 ; 50,8 ; 54,4 ; 126,5 ; 127,5 ; 127,8 ; 128,2 ; 128,8 ; 129,1 ; 136,8 ; 137,6 ; 170,9 ; 171,2.

142 - N-Acétyl-indole

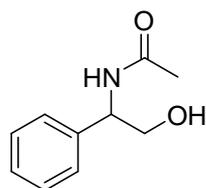


C₁₀H₉NO
M=159,19 g/mol
Huile incolore

m=14 mg, rdt=18%.

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 2,55 (s, 3H) ; 6,56 (d, J=3,8 Hz, 1H) ; 7,19 (t, J=7,2 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J=7,2 Hz, 1H) ; 7,33 (d, J=3,7 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J=7,5 Hz, 1H) ; 8,36 (d, J=8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 24,3 ; 109,5 ; 116,9 ; 121,2 ; 124,0 ; 125,4 ; 125,5 ; 130,7 ; 135,9 ; 169,0.

143 - N-Acétyl-phénylglycinol

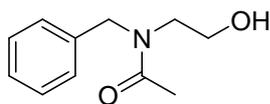
$C_{10}H_{13}NO_2$
 $M=179,22$ g/mol
 Solide blanc

m=71 mg, rdt=83%.

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 1,99 (s, 3H) ; 3,19 (sl, 1H) ; 3,80 (d, J=2,5 Hz, 1H) ; 3,81 (d, J=0,9 Hz, 1H) ; 5,01 (q, J=5,9 Hz, 1H) ; 6,62 (d, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,26-7,37 (m, 5H).

RMN 1H (200 MHz ; MeOD) δ (ppm): 2,02 (s, 3H) ; 3,72-3,76 (m, 2H) ; 5,01 (t, 1H, J=6,8 Hz) ; 7,25-7,35 (m, 5H).

RMN ^{13}C (200 MHz ; MeOD) δ (ppm): 22,7 ; 57,0 ; 66,1 ; 128,0 ; 128,2 ; 129,4 ; 141,1 ; 173,0.

144 - N-Acétyl-N-benzyl-2-aminoéthan-1-ol

$C_{11}H_{15}NO_2$
 $M=193,24$ g/mol
 Huile opaque

m=92 mg, rdt=95%.

$R_f=0,51$ (SiO_2 ; Dichlorométhane/Méthanol : 9/1 ; UV, AP).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): Mélange de rotamères a/b : 3/2
 2,13 (s, 2H) ; 2,21 (s, 1H) ; 3,36 (t, J=5,6 Hz, 1H) ; 3,52 (t, J=5,3 Hz, 1H) ; 3,67-3,73 (m, 2H) ; 4,60 (s, 0,7 H) ; 4,63 (s, 0,3H) ; 7,15-7,36 (m, 5H).

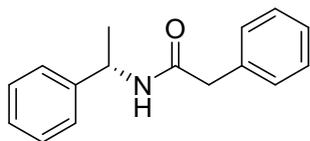
RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 21,8 ; 21,9 ; 48,4 ; 49,7 ; 50,0 ; 53,7 ; 59,8 ; 61,6 ; 126,5 ; 127,5 ; 127,9 ; 128,1 ; 128,8 ; 129,2 ; 136,6 ; 137,7 ; 172,0 ; 173,2.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 3391 ; 2928 ; 2876 ; 1626 ; 1496 ; 1479 ; 1449 ; 1424 ; 1365 ; 1238 ; 1075 ; 1027.

Mode opératoire général pour la synthèse d'amides à partir d'amines et d'esters.

A 90 mg de TBD (0,65 mmol ; 0,3 équ.) sont additionnés consécutivement l'amine (2,56 mmol ; 1,2 équ.) et l'ester (2,15 mmol ; 1 équ.). Le mélange réactionnel est chauffé à 75 °C pendant 12 heures.

Le mélange est ramené à température ambiante et purifié par chromatographie sur gel de silice.

(S)-187 (S)-2-Phényl-N-(1-phényléthyl)acétamide

$C_{16}H_{17}NO$
 $M=239,31$ g/mol
 Solide blanc

Préparation à partir du phénylacétate de méthyle et du (S)-1-phényléthylamine:
 $m=464$ mg , rdt=90%.

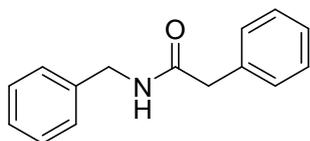
$R_f=0,14$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm) : 1,31 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) ; 3,48 (s, 2H) ; 5,04 (quint, $J=6,8$ Hz, 1H) ; 5,68 (d, $J=6,8$ Hz, 1H) ; 7,08-7,31 (m, 10 H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm) : 22,1 ; 44,1 ; 49,0 ; 126,3 ; 127,5 ; 127,6 ; 128,9 ; 129,3 ; 129,7 ; 135,3 ; 143,4 ; 170,3.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}) : 3308 ; 3062 ; 3028 ; 2975 ; 2931 ; 1648 ; 1540.

SM (IE) m/z : 240 $[M+H]^+$.

188 - N-Benzyl-2-phénylacétamide

$C_{15}H_{15}NO$
 $M=225,29$ g/mol
 Solide blanc

Préparation à partir du phénylacétate de méthyle :
 $m=453$ mg , rdt=93%.

Préparation à partir du phénylacétate d'*iso*-propyle :
 $m=448$ mg , rdt=92%.

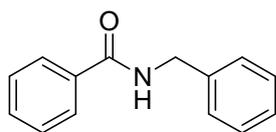
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm) : 3,57 (s, 2H) ; 4,38 (d, $J=4,5$ Hz, 2H) ; 6,27 (sl, 1H) ; 7,20-7,30 (m, 10H).

RMN ^{13}C (MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm) : 43,9 ; 44,1 ; 127,7 ; 127,8 ; 127,9 ; 129,0 ; 129,4 ; 129,8 ; 135,4 ; 138,7 ; 171,5.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}) : 3291 ; 3084 ; 3032 ; 1643 ; 1552 ; 1454.

SM (IE) m/z : 226 $[M+H]^+$.

$P_f=119$ °C.

189 - N-Benzylbenzamide

$C_{14}H_{13}NO$
 $M=211,26$ g/mol
Solide blanc

m=380 mg, rdt=83%.

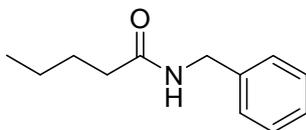
$R_f=0,22$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ¹H (MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 4,55 (d, J=6,0 Hz, 2H) ; 6,69 (sl, 1H) ; 7,19-7,43 (m, 8H) ; 7,80-7,83 (m, 2H).

RMN ¹³C (MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 44,3 ; 127,3 ; 127,8 ; 128,1 ; 128,8 ; 129,0 ; 131,8 ; 134,7 ; 138,6 ; 167,7.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3325 ; 3060 ; 3031 ; 1644 ; 1542.

SM (IE) m/z : 212 [M+H]⁺.

190 - N-Benzylpentanamide

$C_{12}H_{17}NO$
 $M=191,27$ g/mol
Solide blanc

m=384 mg , rdt=93%.

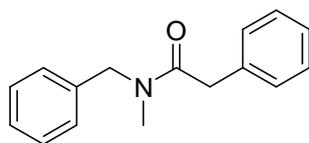
$R_f=0,14$ (SiO₂ ; Cyclohexane/ Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 0,91 (t, J=7,2 Hz, 3H) ; 1,28-1,41 (m, 2H) ; 1,57-1,68 (m, 2H) ; 2,20 (t, J=7,8 Hz, 2H) ; 4,40 (d, J=6,0 Hz, 2H) ; 6,10 (sl, 1H) ; 7,23-7,35 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 14,1 ; 22,7 ; 28,1 ; 36,7 ; 43,8 ; 127,7 ; 128,0 ; 128,9 ; 138,8 ; 173,4.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3293 ; 3087 ; 2954 ; 2930 ; 2862 ; 1641 ; 1555 ; 1455.

SM (IE) m/z : 192 [M+H]⁺.

191 - N-Benzyl-N-méthyl-2-phénylacétamide

$C_{16}H_{17}NO$
 $M=239,31$ g/mol
 Huile incolore

$m=458$ mg, rdt=89%.

$R_f=0,19$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : mélange de rotamères a/b : 3/2.

Rotamère a : 2,81 (s, 3H) ; 3,70 (s, 2H) ; 4,53 (s, 2H) ; 6,99-7,03 (m, 1H) ; 7,11-7,26 (m, 9H).

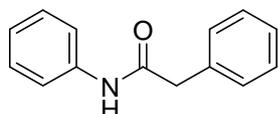
Rotamère b : 2,87 (s, 3H) ; 3,67 (s, 2H) ; 4,44 (s, 2H) ; 6,99-7,03 (m, 1H) ; 7,11-7,26 (m, 9H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : mélange de rotamères :

34,3 ; 35,5 ; 41,2 ; 41,5 ; 51,2 ; 53,9 ; 126,7 ; 127,1 ; 127,6 ; 127,9 ; 128,3 ; 128,8 ; 129,0 ; 129,1 ; 129,2 ; 135,2 ; 135,4 ; 136,8 ; 137,6 ; 171,4 ; 171,7.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹) : 3086 ; 3062 ; 3029 ; 2926 ; 1647 ; 1496 ; 1454 ; 1400 ; 1112.

SM (IE) m/z : 240 [M+H]⁺.

192 - N,2-Diphénylacétamide

$C_{14}H_{13}NO$
 $M=211,26$ g/mol
 Solide jaune

$m=341$ mg, rdt=75%.

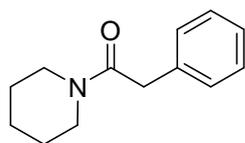
$R_f=0,29$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, AP).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 3,63 (s, 2H) ; 6,94-7,04 (m, 1H) ; 7,14-7,37 (m, 9H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 45,1 ; 120,2 ; 124,7 ; 127,9 ; 129,2 ; 129,5 ; 129,8 ; 134,8 ; 138,0 ; 169,6.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹) : 3298 ; 1655 ; 1601 ; 1550 ; 1498 ; 1443.

SM (IE) m/z : 212 [M+H]⁺.

193 - 2-Phényl-1-(pipéridin-1-yl)éthanone

$C_{13}H_{17}NO$
 $M=203,28$ g/mol
 Huile incolore

$m=412$ mg , rdt=94%.

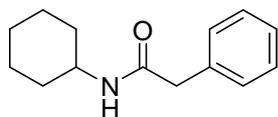
$R_f=0,34$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 6/4 ; UV, AP).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,22-1,29 (m, 2H) ; 1,40-1,53 (m, 4H) ; 3,28 (t, J=5,4 Hz, 2H) ; 3,49 (t, J=4,8 Hz, 2H) ; 3,64 (s, 2H) ; 7,12-7,26 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 24,6 ; 25,7 ; 26,4 ; 41,4 ; 43,0 ; 47,4 ; 126,8 ; 128,7 ; 128,8 ; 135,6 ; 169,4.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3484 ; 2937 ; 2856 ; 1638 ; 1444 ; 1268.

SM (IE) m/z : 204 [M+H]⁺.

194 - N-Cyclohexyl-2-phénylacétamide

$C_{14}H_{19}NO$
 $M=217,31$ g/mol
 Solide blanc

$m=440$ mg , rdt=94%.

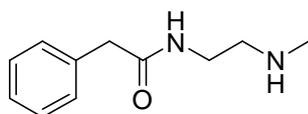
$R_f=0,14$ (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, PMA).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 0,84-1,36 (m, 5H) ; 1,46-1,59 (m, 3H) ; 1,72-1,82 (m, 2H) ; 3,47 (s, 2H) ; 3,61-3,73 (m, 1H) ; 5,21 (sl, 1H) ; 7,15-7,33 (m, 5H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 25,0 ; 25,8 ; 33,2 ; 44,3 ; 48,5 ; 127,6 ; 129,3 ; 129,7 ; 135,5 ; 170,2.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3429 ; 3278 ; 3084 ; 2933 ; 2852 ; 1637 ; 1557.

SM (IE) m/z : 218 [M+H]⁺.

195 - N-(2-(Méthylamino)éthyl)-2-phénylacétamide

$C_{11}H_{16}N_2O$
 $M=192,26$ g/mol
 Huile jaune

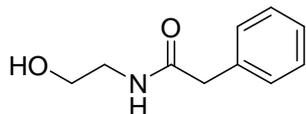
$m=325$ mg, $rdt=78\%$.

$R_f=0,16$ (SiO₂ ; Dichlorométhane/Méthanol/Hydroxyde d'ammonium : 89/10/1 ; UV, N).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,90 (s, 1H) ; 2,38 (s, 3H) ; 2,67 (t, J=6,0 Hz, 2H) ; 3,33 (q, J=5,8 Hz, 2H) ; 3,57 (s, 2H) ; 6,17 (sl, 1H) ; 7,25-7,40 (m, 5H).

RMN ¹³C (200 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 36,2 ; 39,2 ; 44,0 ; 50,8 ; 127,4 ; 129,1 ; 129,6 ; 135,4 ; 171,5.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3290 ; 3063 ; 2936 ; 1648 ; 1558 ; 1496 ; 1455 ; 1358 ; 1261 ; 1152.

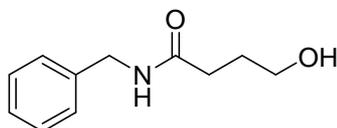
196 - N-(2-Hydroxyéthyl)-2-phénylacétamide

$C_{10}H_{13}NO_2$
 $M=179,22$ g/mol
 Solide blanc

$m=254$ mg, $rdt=66\%$.

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 3,30-3,35 (m, 2H) ; 3,54-3,62 (m, 5H) ; 6,27 (sl, 1H) ; 7,23-7,33 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 42,8 ; 43,7 ; 62,0 ; 127,6 ; 192,2 ; 196,6 ; 135,0 ; 172,8.

197 - N-Benzyl-4-hydroxybutanamide

$C_{11}H_{15}NO_2$
 $M=193,24$ g/mol
 Solide blanc

$m=252$ mg, $rdt=60\%$.

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 1,77-1,83 (m, 2H) ; 2,27-2,31 (m, 2H) ; 3,54-3,58 (m, 2H) ; 4,02 (sl, 1H) ; 4,32 (d, J=5,6 Hz, 2H) ; 6,89 (sl, 1H) ; 7,19-7,28 (m, 5H).

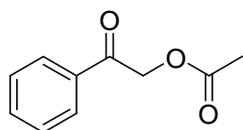
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 28,5 ; 33,7 ; 43,8 ; 62,0 ; 127,6 ; 127,9 ; 128,9 ; 138,5 ; 174,0.

Mode opératoire général pour le marquage de molécules acides au deutérium *via* le TBD dans le chloroforme- d_1

A 10 mg (0,07 mmol ; 0,1 éq) de TBD solubilisés dans 3 mL de chloroforme deutérié anhydre, à température ambiante, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 0,72 mmol de substrat. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures.

Une solution 1 N d'acide chlorhydrique (1 mL) est ajoutée à la solution, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (2 x 2 mL) puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de sodium et filtrées. Le filtrat est concentré. Le marquage de la molécule est évalué par RMN ^1H (600 MHz), ^2H (300 MHz) ou par spectroscopie de masse.

222 - 2-Acetoxyacétophénone



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$
M=178,19 g/mol
Huile jaune

A une solution de 1,000 g (9,34 mmol) de 2-hydroxyacétophénone dans 40 mL de pyridine anhydre, refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon, sont additionnés 670 μL (9,34 mmol ; 1 éq.) de chlorure d'acétyle, goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante.

Après distillation de la pyridine, 30 mL d'éther diéthylique et 50 mL d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique sont ajoutés au résidu. La phase organique est séparée de la phase aqueuse, lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie et 1,230 g (80%) d'une huile jaune sont obtenus.

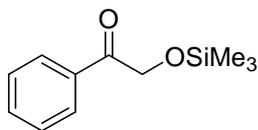
$R_f=0,44$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 7/3 ; UV).

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 2,24 (s, 3H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,50 (t, J=7,8 Hz, 2H) ; 7,62 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 7,92 (d, J=6,9 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ (ppm): 20,8 ; 66,3 ; 128,0 ; 129,2 ; 134,2 ; 134,5 ; 170,7 ; 192,5.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 2936 ; 1751 ; 1705 ; 1598 ; 1450 ; 1421 ; 1375 ; 1220.

SM (IC ; NH_3) m/z: 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

232 - 2-(Triméthylsilyloxy)acétophénone

$C_{11}H_{16}O_2Si$
 $M=208,33$ g/mol
 Huile incolore

A une solution de 1,000 g (7,35 mmol) de 2-hydroxyacétophénone dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidie à 0 °C, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés successivement 1,23 mL (8,8 mmol ; 1,2 éq.) de triéthylamine et 940 μ L (7,35 mmol ; 1 éq.) de chlorure de triméthylsilyle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit.

La solution est filtrée et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice et 1,302 mg (85%) d'une huile incolore sont obtenus.

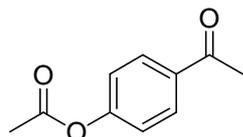
Précaution de stockage : Sous argon, à température ambiante.

$R_f=0,43$ (SiO_2 ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 9/1 ; UV, V).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 0,20 (s, 9H) ; 4,93 (s, 2H) ; 7,45-7,50 (m, 2H) ; 7,56-7,61 (m, 1H) ; 7,91-7,94 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 0 ; 66,9 ; 128,1 ; 129,0 ; 133,7 ; 135,2 ; 197,5.

IR (KRS-5) ν (cm^{-1}): 2958 ; 1705 ; 1687 ; 1599 ; 1450 ; 1252 ; 1232 ; 1157 ; 978 ; 872 ; 846.

233 - 4'-Acétyloxyphénylméthylcétone

$C_{10}H_{10}O_3$
 $M=178,19$ g/mol
 Huile brune

A une solution de 1,000 g (7,35 mmol) de 4'-hydroxyphénylméthylcétone et 66 mg (0,18 mmol ; 0,025 éq.) de *bis*-triflate de cuivre dans 20 mL de dichlorométhane anhydre sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 1,38 mL (14,70 mmol ; 2 éq.) d'anhydride acétique goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures.

25 mL de dichlorométhane sont ajoutés au mélange. La phase organique est lavée successivement avec 50 mL d'eau et 25 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur du sulfate de sodium, filtrée. Le filtrat est concentré et 1,374 g (100%) d'une huile brune sont obtenus.

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 2,25 (s, 3H) ; 2,52 (s, 3H) ; 7,13 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) ; 7,92 (d, $J=8,7$ Hz, 2H).

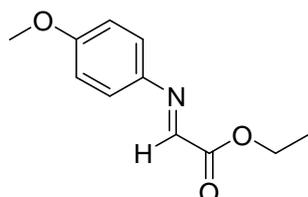
RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) δ (ppm): 21,2 ; 26,7 ; 121,9 ; 130,0 ; 134,8 ; 154,5 ; 168,9 ; 196,9.

IR (KRS-5) ν (cm⁻¹): 3072 ; 3005 ; 1762 ; 1685 ; 1600 ; 1372 ; 1360 ; 1268 ; 1202 ; 1165 ; 1015.

SM (ESI) m/z: 178 [M]⁺.

Densité d=1,140.

245 - (4'-Méthoxyphénylimino)acétate d'éthyle



C₁₁H₁₃NO₃
M=207,23 g/mol
Huile verdâtre

A 5,000 g (40,60 mmol) de *para*-anisidine et 27 g de tamis moléculaire activé (4Å) dans 60 mL de toluène anhydre, 8,50 mL (42,6 mmol ; 1,05 éq.) d'une solution commerciale de glyoxalate d'éthyle à 50% dans le toluène anhydre, sont ajoutés goutte à goutte à température ambiante. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes.

Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite, et le filtrat est concentré sous pression réduite. 8,335 g (99%) d'une huile verdâtre sont obtenus.

Précaution de stockage : à -18 °C, sous atmosphère d'argon (quelques jours).

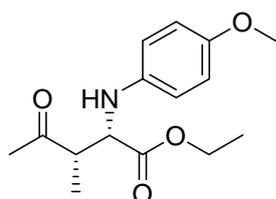
R_f=0,23 (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, V).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,39 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 6,91 (d, J=9,0 Hz, 2H) ; 7,34 (d, J=9,0 Hz, 2H) ; 7,92 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 14,6 ; 55,8 ; 62,1 ; 114,9 ; 124,0 ; 141,7 ; 148,3 ; 160,9 ; 163,9.

SM (IC ; NH₃) m/z: 208 [M+H]⁺.

247 - (2S,3S)-2-(4'-Méthoxyphénylamino)-3-méthyl-4-oxo-pentanoate d'éthyle



C₁₅H₂₁NO₄
M=279,33 g/mol
Huile jaune

Mode opératoire optimisé dans le méthanol:

A une solution de 2,218 mL (24,45 mmol ; 5,5 éq.) de butan-2-one dans 2 mL de méthanol anhydre à température ambiante sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 90 mg (0,79

mmol ; 0,175 éq.) de L-proline. Après 30 minutes d'agitation, 932 mg (4,50 mmol) de (4-méthoxyphénylimino)acétate d'éthyle **245** solubilisés dans 1 mL de méthanol anhydre sont ajoutés goutte à goutte.

Après 9 heures d'agitation, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et le précipité formé (L-proline) est filtré. Le filtrat est concentré et chromatographié sur gel de silice (15% Cyclohexane/Acétate d'éthyle). 0,982 mg (78%) d'une huile jaune sont obtenus (diastéréoisomère/régioisomère : 87/13, > 99% ee).

Précaution de stockage : à -18 °C, sous atmosphère d'argon.

R_f=0,18 (SiO₂ ; Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 8/2 ; UV, V).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H) ; 1,23 (d, J=7,3 Hz, 3H) ; 2,21 (s, 3H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,90 (sl, 1H) ; 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2H) ; 4,31 (d, 1H, J=5,6 Hz) ; 6,64 (d, J=9,1 Hz, 2H) ; 6,76 (d, J=9,1 Hz, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ (ppm) : 12,1 ; 14,1 ; 28,4 ; 49,1 ; 55,5 ; 59,4 ; 61,3 ; 114,7 ; 115,7 ; 140,5 ; 153,0 ; 172,7 ; 209,2.

SM (IC ; NH₃) m/z: 280 [M+H]⁺.

HPLC :

Colonne chiralcel OD-H

n-Hexane/Ethanol : 99/1

Débit= 6 mL/min

t_R=10,70 min

RESOLUTION CINETIQUE D'AMINES ET NOUVELLES APPLICATIONS DE GUANIDINES BICYCLIQUES EN ORGANOCATALYSE.

Résumé :

Les amines chirales énantiomériquement pures sont d'une grande importance en chimie organique. En effet ces amines peuvent être utilisées comme agents de résolution, intermédiaires dans la synthèse de substances biologiquement actives ou comme auxiliaires chiraux. Ainsi, une première partie de ces travaux de thèse repose sur la résolution cinétique d'un mélange racémique d'amines à l'aide d'un réactif chiral *N*-acétylsulfonamide développé au laboratoire. D'une part il permet l'acétylation énantiosélective d'une diamine d'intérêt thérapeutique, la *trans*-2,5-diméthylpipérazine, avec un excès énantiomérique de 86%. D'autre part, l'utilisation du réactif chiral acétylsulfonamide conjointement avec des bases aminées achirales conduit à l'inversion totale de l'énantiosélectivité de la réaction de résolution cinétique d'amines. La deuxième partie de la thèse décrit le développement d'un nouveau système catalytique pour l'acétylation énantiosélective d'amines basé sur l'utilisation de guanidines bicycliques comme catalyseur. Enfin, la troisième partie met en évidence le pouvoir catalytique de la guanidine bicyclique 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène TBD pour l'aminolyse d'esters et la deutériation de molécules fonctionnalisées à caractère acide.

KINETIC RESOLUTION OF AMINES AND NEW APPLICATIONS OF BICYCLIC GUANIDINES IN ORGANOCATALYSIS.

Summary :

Amines bearing an adjacent enantiomerically pure chiral center are highly valuable in organic chemistry due to their extensive use as chiral auxiliaries, resolving agents and intermediates in the synthesis of biologically important molecules. The first part of the thesis deals with the kinetic resolution of a racemic mixture of amines with a chiral reagent *N*-acetylsulfonamide developed in the laboratory. This reagent affords enantioselective acetylation of a diamine of biological interest, the *trans*-2,5-diméthylpipérazine, with an enantiomeric excess of 86%. In addition, the use of achiral nitrogen-containing bases, together with the chiral *N*-acetylsulfonamide, could orchestrate the absolute stereochemical outcome of the kinetic resolution of amines. The second part of the thesis describes the development of a new catalytic system for the enantioselective acetylation of amines using bicyclic guanidines as catalyst. Finally, the third part highlights the catalytic activity of the bicyclic guanidine 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene TBD for the aminolysis of esters and the deuteration of acidic molecules.

Nom du document : Thèse compilée
Répertoire : C:\Documents and Settings\csabot\Mes
documents\Cyrille\Thèse\Redaction de thèse\Manuscript final\Manuscrit final
Modèle : C:\Documents and Settings\csabot\Application
Data\Microsoft\Modèles\Normal.dot
Titre : I
Sujet :
Auteur : csabot
Mots clés :
Commentaires :
Date de création : 14/07/2007 14:09:00
N° de révision : 11
Dernier enregistr. le : 29/09/2007 18:48:00
Dernier enregistrement par : csabot
Temps total d'édition :346 Minutes
Dernière impression sur : 29/09/2007 18:49:00
Tel qu'à la dernière impression
Nombre de pages : 278
Nombre de mots : 57 013 (approx.)
Nombre de caractères : 313 572 (approx.)