

**POSSIBILITÉ DE POLYCYCLISATION CATIONIQUE APPLIQUÉE
À LA CONTRACTION DE CYCLE DES *N*-CHLOROLACTAMES**

par

Pierre-Yves Caron

Rapport de projet de trimestre
présenté au Pr. Claude Spino

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Décembre 2007

SOMMAIRE

Cette communication a pour but de rapporter les travaux que j'ai effectués au cours de mon projet de trimestre lors de ma dernière session au baccalauréat (septembre à décembre 2007).

Ces travaux ont permis de synthétiser une *N*-chlorolactame modèle possédant un nucléophile interne (double liaison) et permettant de favoriser la polycyclisation d'un intermédiaire cationique à la suite de l'étape de réarrangement. La synthèse du composé a été réussie avec succès et le réarrangement a donné lieu à la formation de quatre produits principaux. Le produit de contraction de cycle a été formé majoritairement tandis que l'amide parent et deux possibilités de produits polycycliques ont été isolés dans un rendement combiné de 10%. L'analyse des résultats a permis de déterminer avec un certain degré de certitude la structure des deux produits polycycliques, sans toutefois pouvoir les isoler et les caractériser complètement.

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier le professeur Claude Spino de m'avoir donnée l'opportunité de travailler sur ce projet au sein de son équipe. Je voudrais aussi remercier le professeur Jean Lessard pour avoir élaboré le projet du réarrangement des *N*-chlorolactames. De plus, je remercie spécialement Dana Winter pour m'avoir accompagnée comme superviseur tout au long de mon projet de trimestre.

Merci à mes collègues de laboratoires (Alexandre, Amélie, David, Francis, François, Jasmin, Mélissa, Patrice, Stéphane) ainsi qu'aux deux autres étudiants en projet de trimestre (Olivier, Pascal) pour leur disponibilité, leurs conseils et leur esprit d'équipe.

Enfin, je souhaite remercier M. Gaston Boulay pour les analyses de masse ainsi que Normand Pothier pour les analyses par RMN.

TABLES DES MATIÈRES

Sommaire.....	ii
Remerciements.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des abréviations.....	v
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Introduction.....	1
I.1 Les radicaux amidyles.....	1
I.2 Un nouveau réarrangement.....	3
I.3 Objectifs du projet.....	4
Résultats et discussion.....	5
I.1 Résultats préliminaires et mécanismes possibles.....	6
I.2 Synthèse du composé pouvant mener à la polycyclisation.....	8
I.3 Résultats du réarrangement.....	10
Conclusion.....	13
Partie expérimentale.....	14
Références.....	19

LISTE DES ABRÉVIATIONS

DCM	Dichlorométhane
THF	Tétrahydrofurane
t.a.	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse - Spectrométrie de masse
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Cat.	Catalytique
h	heure
min	minute
AIBN	azabis(isobutyronitrile)
EPR	Résonance paramagnétique électronique
UV	Ultra-violet
nm	nanomètre
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
TFA	acide trifluoroacétique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résultats préliminaires de la photolyse de diverses lactames.....6

Tableau 2. Résultats préliminaires de la photolyse de diverses lactames (suite).....7

Tableau 3. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.....14

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Alcaloïdes possédant des *N*-hétérocycles avec au moins un centre chiral en α de l'azote.....1

Figure 2. Précurseurs de radicaux amidyles.....2

Figure 3. Représentation des deux niveaux d'énergies des RA.....2

Figure 4. Quelques exemples de lactames préalablement synthétisées.....11

Figure 5. Produits obtenus lors du réarrangement.....12

INTRODUCTION

Les hétérocycles azotés constituent des structures majeures retrouvées surtout au sein de la famille des alcaloïdes (Figure 1) et certaines d'entre-elles comportent aussi un ou plusieurs centre chiraux en α de l'azote.

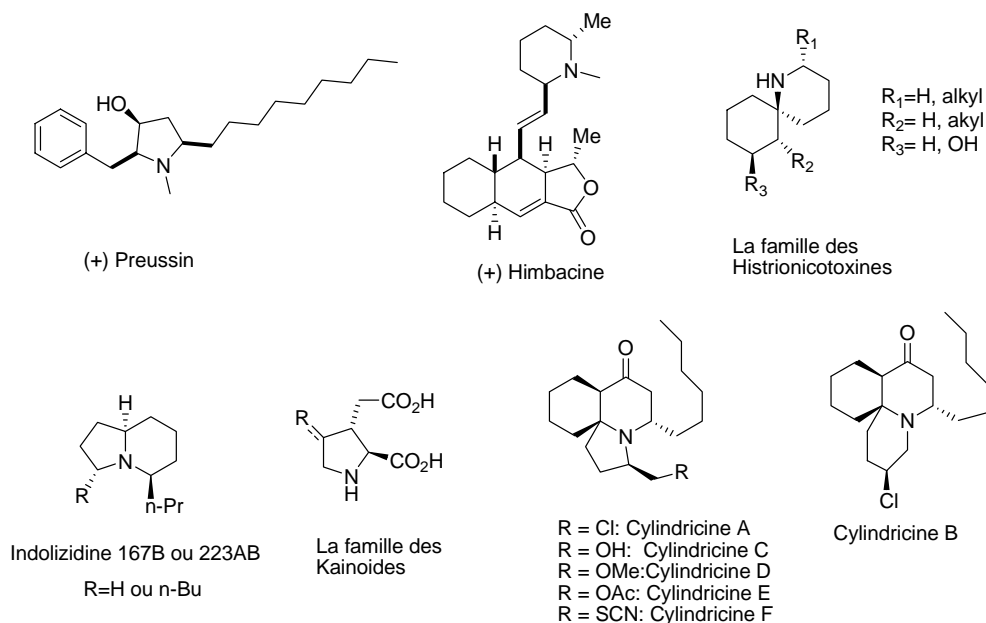


Figure 1 : Alcaloïdes possédant des *N*-hétérocycles avec au moins un centre chiral en α de l'azote

Plusieurs molécules appartenant à cette classe de composés naturels possèdent des propriétés pharmacologiques et/ou thérapeutiques importantes. Le développement de nouvelles méthodologies pouvant mener à leur synthèse représente donc un objectif crucial à atteindre.¹

I.1 Les radicaux amidyles

Il existe plusieurs méthodes connues afin de générer les radicaux amidyles (Figure 2). La photolyse, l'initiation radicalaire (AIBN, Bu_3SnH), la thermolyse, l'électrolyse de liens $N-X$ et l'utilisation de sels métalliques réducteurs constituent les méthodes principalement utilisées pour générer ce type de radicaux.²

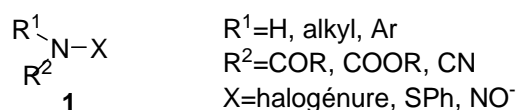


Figure 2 : Précurseurs de radicaux amidyles

La génération de radicaux peut être favorisée en brisant un lien faible. Ici, tous les dérivés possèdent une liaison N-X faible. Cette caractéristique permet ainsi un bris homolytique plus facile.

Les radicaux amidyles possèdent un électron non-pairé pouvant se placer soit dans les orbitales sp^2 de l'azote (Σ_n), soit dans l'orbitale p de l'azote (Π_n). Cette possibilité donne naissance à deux niveaux d'énergies possibles. Ce fait fut à la base d'un débat scientifique concernant principalement ces deux niveaux d'énergies et leurs structures. Il fut conclu par spectroscopie EPR que le spin de l'électron se trouve majoritairement sur l'azote³ et l'état fondamental de la structure est la Π_n et non la Σ_n (Figure 3).⁴

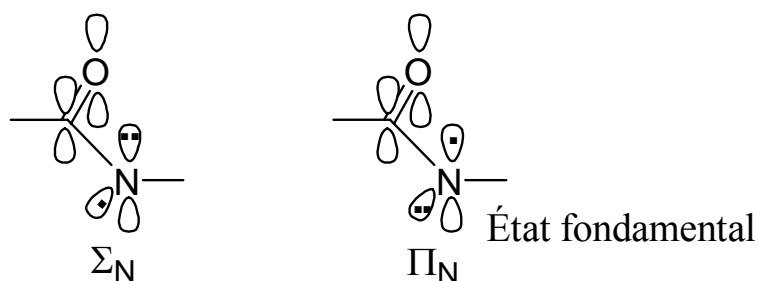


Figure 3 : Représentation des deux niveaux d'énergies des RA

Il est aussi connu que la réaction entre des radicaux amidyles et des doubles liaisons est possible,⁵ aussi bien inter- qu'intramoléculaire (Schéma 1).

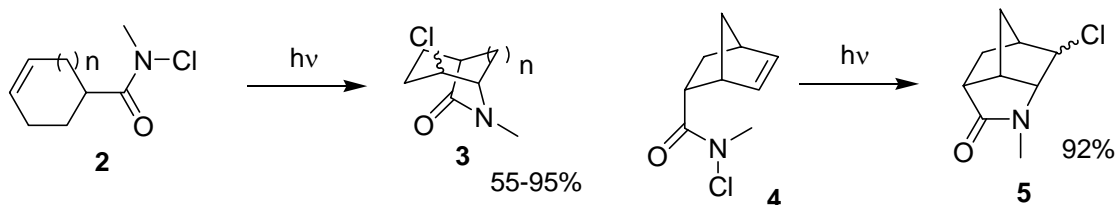


Schéma 1

Dans plusieurs cas, il semble que le radical réagit dans son état Σ_n ⁶ et il existe même quelques exemples permettant de le conclure sans équivoque. Pourtant, il n'existe aucun exemple de cyclisation de radicaux amidyles impliquant sans aucun doute l'état fondamental Π_n .⁵

I.2 Un nouveau réarrangement

Le groupe du Professeur Jean Lessard a publié par le passé leurs conclusions sur la réactivité de l'état fondamental Π_n par rapport à l'état Σ_n .⁵ Les travaux ont requis la synthèse de plusieurs *N*-chlorolactames monocycliques possédant seulement la capacité de cycliser sur une oléfine intramoléculaire avec l'état Π_n ou bien possédant l'option de cycliser dans l'un des deux états. Dans la poursuite de cette étude, la *N*-chlorolactame bicyclique **6** suivante a été synthétisée et elle ne pouvait cycliser de façon intramoléculaire qu'avec le radical dans l'orbitale p de l'azote (état Π_n). L'irradiation de ce substrat avec une lumière UV à 254 nm pouvait mener aux produits 5-exo-trig **7** et/ou 6-endo-trig **8** (Schéma 2).⁷

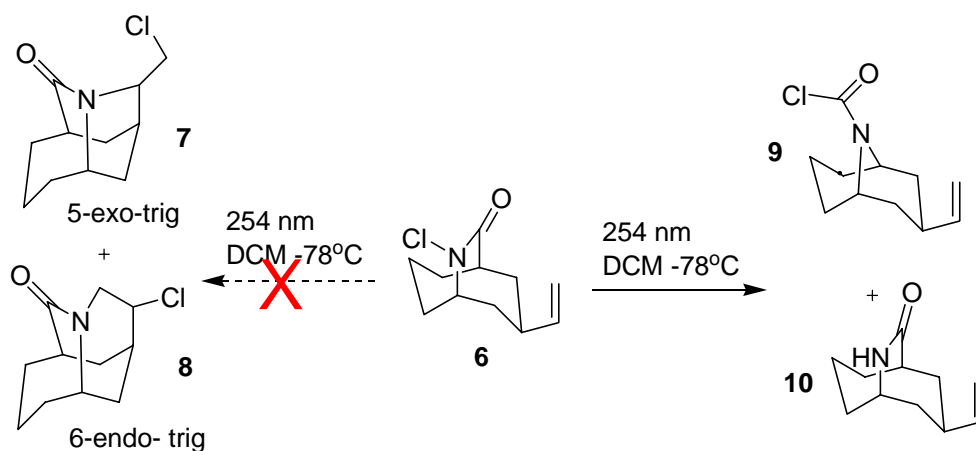


Schéma 2

Toutefois, après photolyse de la lactame **6**, aucun produit de cyclisation n'a été observé. La lactame a plutôt subi une contraction de cycle menant au chlorure de carbamoyle **9** ainsi qu'à l'amide parent **10**. Cette nouvelle réaction permet donc de cliver un lien carbone-carbone et de former un nouveau lien carbone-azote. Cette transformation permet aussi de créer un nouveau *N*-hétérocycle. Seulement le groupe d'Edwards, en 1997, avait observé ce type de transformation (Schéma 3) sans toutefois l'exploiter davantage.⁸

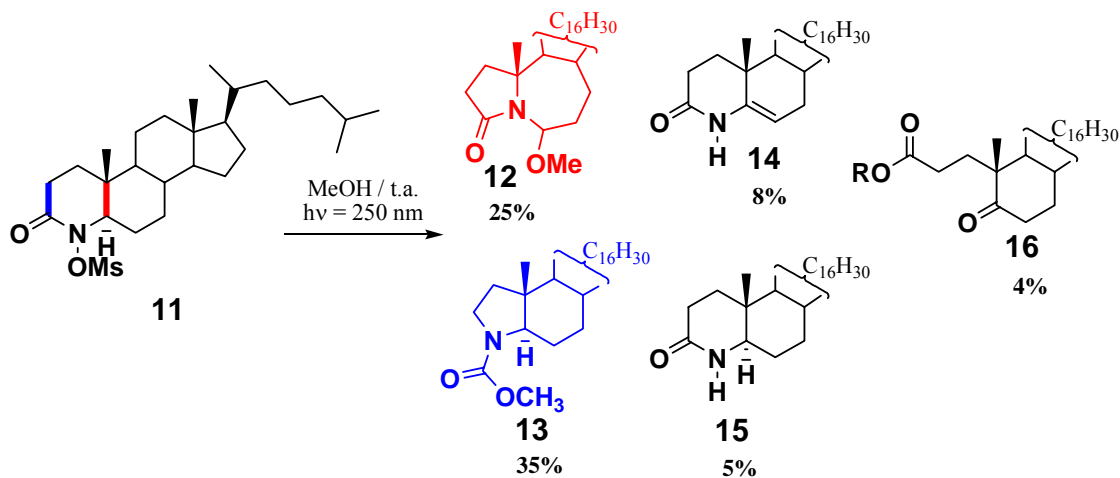
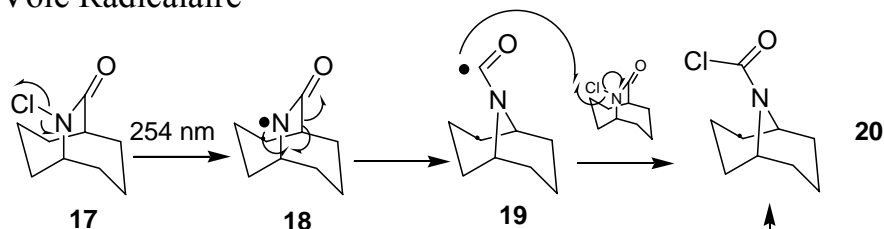


Schéma 3

I.3 Objectifs du projet

Le principal objectif du projet a été de synthétiser un composé modèle et de le soumettre aux conditions de photolyse. Toutefois, en se basant sur le mécanisme proposé (Schéma 4), il était possible de croire en la présence d'un intermédiaire cationique lors du réarrangement (le mécanisme sera détaillé dans la section des résultats).

Voie Radicalaire



Voie Ionique

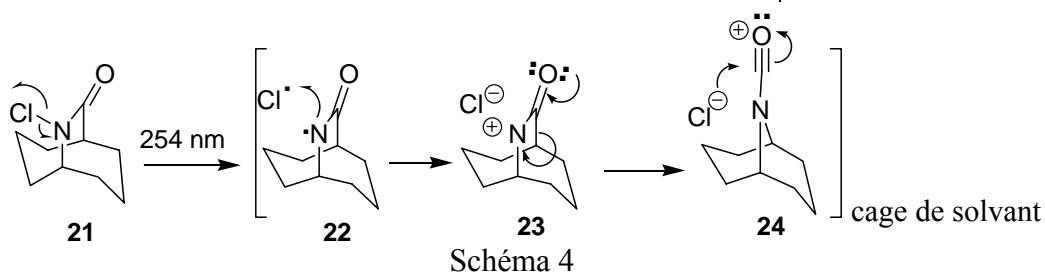
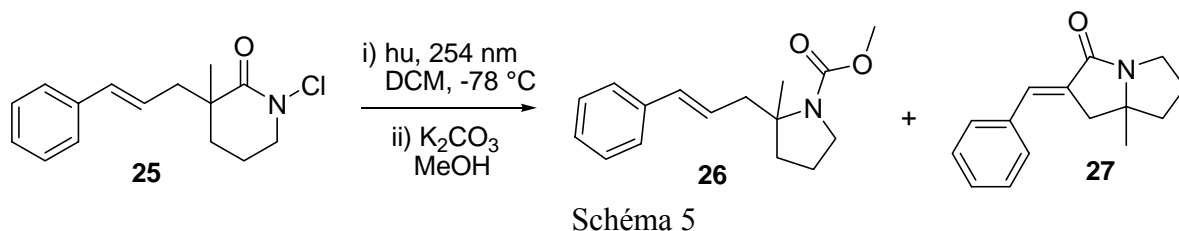


Schéma 4

En synthétisant une *N*-chlorolactame possédant un nucléophile interne (**25**), l'idée était de capter l'intermédiaire cationique invoqué par l'attaque intramoléculaire de ce nucléophile (Schéma 5) pour ainsi former un système azabicyclo [3.3.0]. Ces résultats apporteraient ainsi plus

d'éclaircissement sur le mécanisme et pourrait ouvrir une voie de synthèse intéressante de composés polycycliques. Les résultats de la synthèse ainsi que ceux du réarrangement seront donc présentés.



RÉSULTATS ET DISCUSSION

La découverte d'un nouveau réarrangement, soit la contraction de cycle des *N*-chlorolactames, possède le potentiel d'être appliquée directement en synthèse organique. Cette nouvelle réaction s'inscrit dans la synthèse de *N*-hétérocycles et d'alcaloïdes possédant un ou plusieurs centres chiraux en alpha de l'azote. De plus, la possibilité de polycyclisation cationique peut donner accès à des systèmes bicycliques azotés.

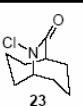
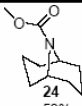
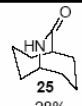
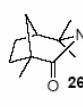
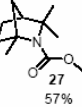
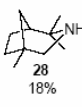
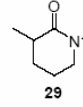
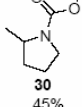
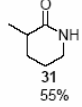
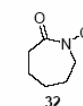
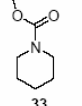
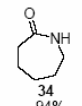
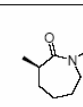
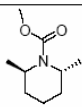
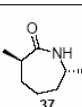
I.1 Résultats préliminaires et mécanismes possibles

Les premiers résultats obtenus lors de la contraction de cycle de diverses *N*-chlorolactames sont présentés au Tableau 1. À la suite de chaque photolyse, un traitement du milieu réactionnel avec une solution de Et_3N dans le méthanol a permis d'isoler le carbamate plutôt que le chlorure de carbamoyle, parfois instable. Les carbamates ont été obtenus avec des rendements variant de 40 à 57% et le principal produit secondaire isolé a été l'amide parent dans des proportions variant entre 18 et 38%. Cet amide est formé par l'arrachement d'hydrogène intermoléculaire du solvant ou du substrat.

Les principaux résultats obtenus à l'aide de cette étude ont permis de déterminer quelques facteurs permettant de mieux prédire le comportement d'un substrat au cours de cette réaction. La contraction de cycle n'a lieu qu'avec des systèmes cycliques. Le réarrangement peut avoir lieu sur des systèmes mono, bi et tricycliques, et cette contraction permet l'accès aux cycles à cinq et six membres, respectivement à partir de cycles à six et sept membres. Il est à noter que la contraction de cycle à cinq membres ne fonctionne pas et l'accès aux cycles à 4 membres avec cette méthodologie

n'est pas possible. De plus, une substitution élevée en alpha du carbonyle favorise un plus grand pourcentage de réarrangement (entrée 3 comparativement à entrée 4). Finalement, la stéréochimie du carbone en alpha du carbonyle est conservée, concluant en une réaction stéréospécifique (entrée 5).

Tableau 1: Résultats préliminaires de la photolyse de diverses lactames

Entrée ^a	N-chlorolactame	Rendement	
		Produit de réarrangement	Amide Parent ^b
1		 24 53%	 25 28%
2		 27 57%	 28 18%
3 ^c		 30 45%	 31 55%
4 ^c		 33 6%	 34 94%
5		 36 52%	 37 33%

a) Réactions effectuées à 254 nm, dans le dichlorométhane anhydre et suivies par un traitement au MeOH avec 2 équiv. de Et₃N.

b) Rendement isolé

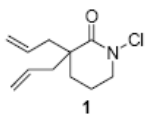
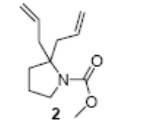
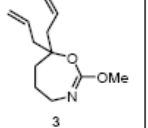
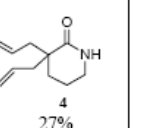
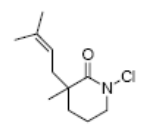
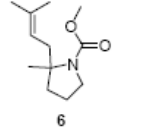
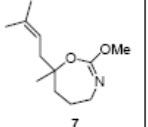
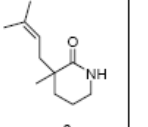
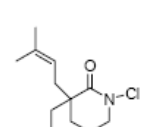
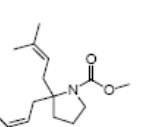
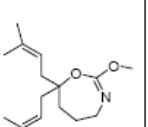
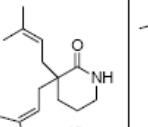
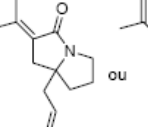
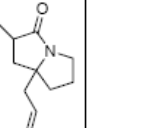
c) Ratios déterminés par GC-MS.

D'après les travaux exécutés dans le laboratoire du Pr Lessard, deux voies mécanistiques ont été proposées (Schéma 4). Premièrement, le lien N-Cl peut être clivé de manière homolytique par photolyse.⁹ Un premier mécanisme radicalaire est donc possible (Schéma 4, haut). La réaction débute par le clivage homolytique du lien azote-chlore, suivi par le réarrangement 1,2 du radical amidyle formé pour obtenir le radical N-formyle **19** plus stable. Ce radical peut ensuite briser homolytiquement une autre liaison azote-chlore pour finalement obtenir le chlorure de carbamoyle **20** et régénérer la chaîne radicalaire. Cependant, ce mécanisme ne permet pas d'expliquer pourquoi la réaction est stéréospécifique et aucun exemple de la littérature présente des résultats où les réactions radicalaires sont stéréospécifiques.¹⁰ De plus, il n'existe aucune migration d'alkyle par voie radicalaire.¹¹

Le deuxième mécanisme possible (Schéma 4, bas) implique des espèces ioniques. Le mécanisme commence toujours par le clivage homolytique du lien azote-chlore, puis, dans une cage de solvant, un transfert d'électron de l'azote vers l'atome de chlore se produit pour former l'ion nitrénium **23** et l'ion chlorure. Une migration [1,2] du carbone en alpha du carbonyle s'en suit pour mener à l'ion N-acyle **24** correspondant. Cet intermédiaire cationique est ensuite trappé par un ion chlorure pour mener au chlorure de carbamoyle **20** qui sera finalement transformé en carbamate lors du traitement au méthanol.

Il est à noter que ce type de réarrangement est plus probable puisqu'il est similaire aux autres réarrangements cationiques déjà rapportés dans la littérature. Les réarrangements de Lössen, Curtius, Schmidt et Hoffman font tous intervenir des intermédiaires cationiques (ou carbéniques) et sont stéréospécifiques. Toutefois, de plus amples études sont nécessaires afin de bien comprendre le mécanisme réactionnel.

Tableau 2 : Résultats préliminaires de la photolyse de diverses lactames (suite)

Entrée ^a	N-chlorolactame	Rendement			
		Produit de réarrangement	Oxazépine	Amide Parent	Autre
1 ^b		 52%	 5%	 27%	N/A
2 ^b		 25%	 1%	 44%	N/A
3 ^b		 47-51%	 3-4%	 6-9%	 ou  6-8%

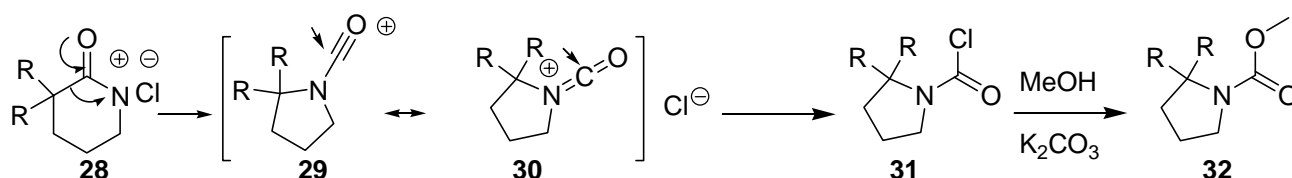
a) Réaction effectuée à 254 nm dans le dichlorométhane anhydre à -78°C.

b) Réaction soumise à un traitement avec une solution de MeOH anhydre et K₂CO₃ (5%).

En soumettant une lactame substituée avec deux chaînes possédant une double liaison peu nucléophile (Tableau 2, entrée 1), aucun produit de polycyclisation n'a été observé. Puis, en

ayant une seule double liaison plus nucléophile (Tableau 2, entrée 2), encore une fois aucun produit de cyclisation n'a été formé. Finalement, une lactame substituée avec des groupements alkyles nucléophiles (Tableau 2, entrée 3) a permis d'obtenir entre 6 et 8% de produit cyclisé. Il faut noter aussi la présence d'un produit secondaire, l'oxazépine, qui provient de la compétition entre le réarrangement et la fragmentation hétérolytique du lien C-CO (Schéma 6).

1) Réarrangement (analogue du réarrangement de Schmidt):



2) Fragmentation C-CO:

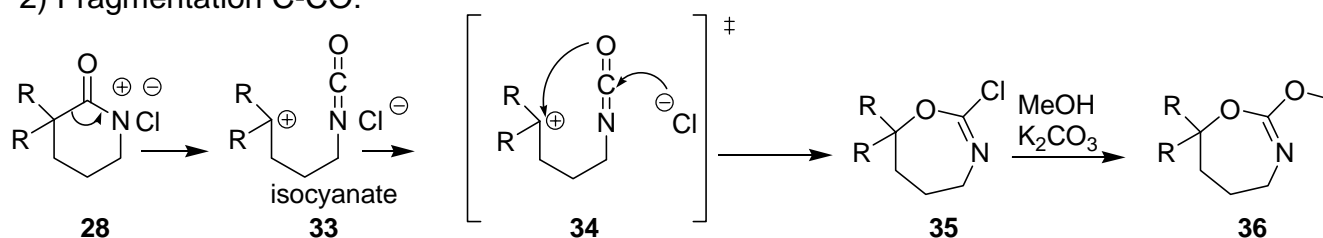


Schéma 6

Dans ces deux possibilités de mécanismes, la première correspond à la voie ionique mentionnée auparavant. Le deuxième cas, lui, comporte une fragmentation du lien C-CO pour former un intermédiaire comportant un carbocation tertiaire et un isocyanate. L'ion chlorure attaque ensuite l'isocyanate **34** et l'oxygène cyclisera sur le carbocation pour donner l'oxazépine **36** suite au traitement au méthanol.

I.2 Synthèse du composé pouvant mener à la polycyclisation

Les différentes étapes de synthèse effectuées au laboratoire dans le but d'obtenir le composé modèle apte à être soumis aux conditions de réarrangement sont présentées au Schéma 7.

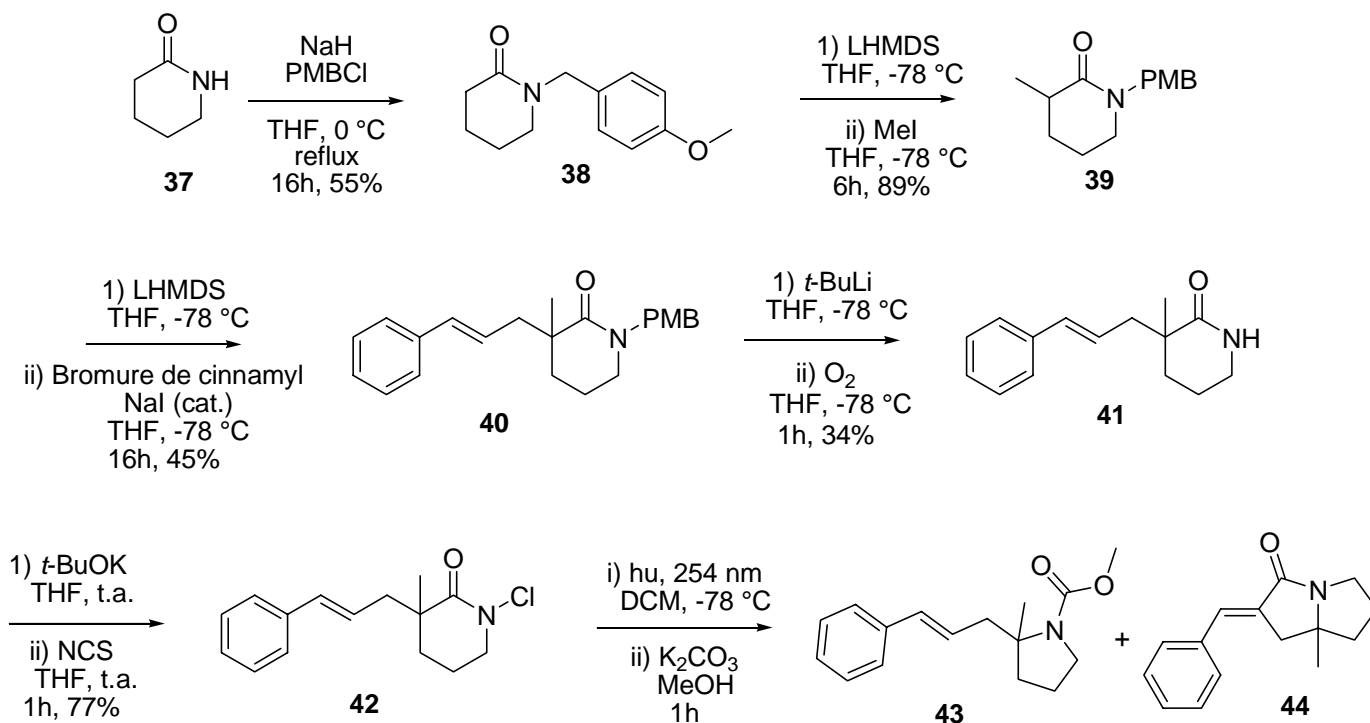


Schéma 7

En débutant avec la δ -valérolactame **37**, la première étape consistait à protéger l'azote avec un groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB). L'ajout de NaH et de chlorure de *p*-méthoxybenzyle dans le THF à 0 °C suivi d'un reflux a permis de protéger l'azote dans un rendement moyen de 55%. Ensuite, la formation de l'énolate à la seule position énolisable du substrat **38** en utilisant du LHMDs dans le THF à -78 °C suivi de l'addition d'iodure de méthyle a permis d'obtenir le produit de monoalkylation **39**. Un contrôle de la température et de la stoechiométrie des réactifs a été nécessaire pour éviter la double alkylation du substrat. Le rendement de 89% est un rendement corrigé basé sur le produit de départ récupéré. La prochaine alkylation ne nécessite pas autant de précaution puisqu'elle ne peut se produire qu'une seule fois. L'addition de LHMDs à -78 °C, suivie de l'addition de NaI et de bromure de cinnamyle ont permis de mener au produit dialkylé **40** prêt pour l'étape de déprotection. L'ajout de NaI a provoqué l'échange d'halogènes pour ainsi former l'iodure de cinnamyle, plus réactif que le bromure correspondant. Il s'agit donc d'une manière d'accélérer la réaction qui est assez lente puisqu'elle forme un centre quaternaire. Les essais préliminaires n'utilisaient pas d'iodure de sodium et la réaction était alors encore plus lente. L'encombrement stérique du nouveau centre formé pourrait ainsi nuire à l'approche des réactifs et diminuer la vitesse de la réaction. Aussi, la formation de l'énolate pourrait être problématique et l'utilisation d'un solvant ou

additif polaire (HMPA) pourrait corriger la situation. Quelques essais préliminaires utilisant ce solvant ont été réalisés et une augmentation appréciable des rendements a été observée. Le rendement corrigé est de 45%. La prochaine étape consistait à traiter le composé **40** avec du *t*-butyl de lithium pour former l'anion benzylique. Puis, après traitement sous une atmosphère d'oxygène et d'un bullage d'oxygène, la déprotection du groupement *p*-méthoxybenzyle a été réalisé avec succès.¹² Le produit secondaire obtenu est la *p*-méthoxybenzaldéhyde issue du groupement PMB. D'autres méthodes de déprotection ont été explorées sans toutefois mener au produit désiré, y compris la méthode usuelle utilisant du TFA et de l'anisole.

L'amide libre **41** a ensuite été mis en présence de *t*-butoxyde de potassium et de *N*-chlorosuccinimide dans le THF à température ambiante pour mener au composé chloré **42**. L'utilisation de *N*-chlorosuccinimide permet d'avoir une quantité minimale de chlore dissous en solution et ainsi prévenir les réactions secondaires (réactions avec la double liaison). Ce dernier composé a finalement été exposé à une lumière de longueur d'ondes de 254 nm dans le dichlorométhane à -78°C puis traité avec du carbonate de potassium dans le méthanol pour donner le composé final **43**. Ce composé correspond à la contraction de cycle suivi par l'attaque du méthanol sur l'ion oxonium. Le composé **44**, lui, correspond au produit obtenu par polycyclisation cationique issu de l'attaque de la double liaison intramoléculaire sur l'ion oxonium, suivi d'une réduction pour donner la double liaison conjuguée.

I.3 Résultats du réarrangement

À la suite de l'exposition de la *N*-chlorolactame **42** à une lumière de longueur d'ondes de 254 nm, le produit majoritaire obtenu fut celui correspondant à la contraction de cycle suivi d'une attaque du méthanol sur l'ion oxonium pour donner le carbamate **43**. De plus, de l'amide parent a été isolé accompagné possiblement de deux composés polycycliques dans des rendements plutôt faibles.

En analysant le milieu réactionnel avant purification par GC-MS, il a été possible de trouver la présence majoritaire du produit **43**. La seule différence entre ce substrat et les autres préalablement synthétisés est la présence d'un groupement phényle sur la chaîne latérale. Ce changement se répercute principalement sur la vitesse de réaction puisque le réarrangement se termine en moins d'une heure (plus de présence de produit de départ) contrairement à plusieurs heures pour les

autres lactames (entre 1 et 8h, typiquement 3h). Ce changement apporté par le groupement phényle pourrait peut-être être lié à l'absorption de la lumière par le substrat, une meilleure absorption menant à une vitesse de réaction plus élevée. Toutefois, il faudrait synthétiser d'autres composés possédant la même caractéristique structurale afin de valider cette théorie. Il est aussi possible de penser qu'un carbone plus riche migrera plus facilement, en se basant sur le mécanisme ionique. Pourtant, le carbone de la lactame **42** n'est pas plus riche que certains carbones de lactames déjà synthétisées (Figure 4).

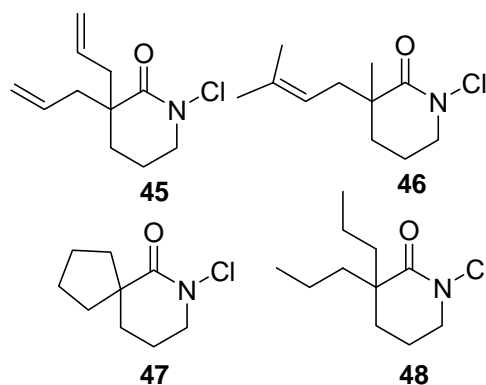


Figure 4 : Quelques exemples de lactames préalablement synthétisées

La faible quantité d'amide parent isolée dans cette réaction est aussi un fait intéressant. Généralement, l'amide parent constitue le produit secondaire majoritaire alors que dans ce cas ci, peu de composé de ce type a été recueilli. En comparant la chromatographie sur couche mince de la réaction photochimique avec celle de l'amide parent pure **41**, aucune corrélation n'a pu être tirée de cette analyse, c'est-à-dire qu'aucun, ou très peu d'amide parent n'était présent avant la purification par chromatographie éclair sur gel de silice. On obtient le composé réarrangé **43** dans des rendements variant entre 40 et 45%. L'amide parent a été récupérée dans des rendements de l'ordre de 6 à 10%. Le rendement massique n'est donc pas complet, et il est possible de penser que le produit ou un intermédiaire a pu se dégrader au cours de la réaction.

De plus, le produit attendu de polycyclisation cationique n'a pas été isolé lors du premier essai de réarrangement. Toutefois, lors du deuxième essai, une fraction contenant de l'amide parent et deux composés polycycliques a pu être isolée dans un rendement combiné de 10%. Les structures des produits obtenus sont détaillées à la figure 5. L'ion moléculaire M^+ des produits a pu être identifié par GC-MS et le spectre RMN permet de conclure en un mélange de trois produits semblables

à ceux-ci.. Le composé **49** correspond à l'amide parent de la *N*-chlorolactame utilisée. La molécule **50** est un produit de polycyclisation où le carbocation final a subi une élimination pour donner la double liaison conjuguée. Le composé **51** proviendrait de la même polycyclisation, mais cette fois-ci, le carbocation aurait été capté par un ion chlorure.

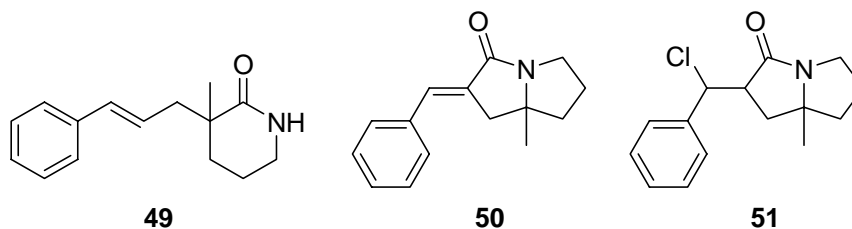


Figure 5 : Produits obtenus lors du réarrangement

Ce résultat un peu décevant remet donc en question quelques théories à la base de la réaction elle-même. Il se peut que la double liaison utilisée lors du réarrangement ne soit simplement pas assez nucléophile pour pouvoir attaquer l'ion oxonium et ainsi cycliser. Donc, la synthèse d'un substrat possédant un groupement méthoxy donneur en *para*, par exemple, pourrait augmenter la nucléophilie de la double liaison et ainsi favoriser la cyclisation. Aussi, l'emplacement dans l'espace de la chaîne nucléophile a pu empêcher celle-ci de réagir avec l'intermédiaire électrophile. Alors, la synthèse d'un produit possédant deux chaînes nucléophiles permettrait de régler le problème d'emplacement spatial. Finalement, comme le nucléophile interne n'a pas pu cycliser correctement, le temps de vie de l'intermédiaire cationique est peut-être simplement trop court pour pouvoir réagir avec la double liaison. Le réarrangement se produisant dans une cage de solvant, l'ion chlorure peut se retrouver plus près du cation et ainsi donner le chlorure de carbamoyle plutôt que le produit de cyclisation. Toutefois, plusieurs études mécanistiques restent à être effectuées afin d'éclaircir le chemin réactionnel.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La synthèse d'une *N*-chlorolactame a été réalisée et elle a été soumise aux conditions de réaction de contraction de cycle développée par le laboratoire. La contraction de cycle s'est bien produite, le produit de contraction de cycle étant le produit majoritaire, et des produits attendus de polycyclisation cationique ont été identifiés avec un certain degré de certitude mais ils ont été obtenus en faible quantité. Néanmoins, ce nouveau substrat a subi le réarrangement plus rapidement que d'autres substrats et nous a ainsi permis d'obtenir un exemple de plus afin de mieux cerner les phénomènes à la base de cette réaction. Cette contraction de cycle pourra donc être bientôt appliquée en synthèse organique en vue de synthétiser des alcaloïdes *N*-hétérocycliques chiraux ou non.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le Tableau 3 suivant.

Tableau 3 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

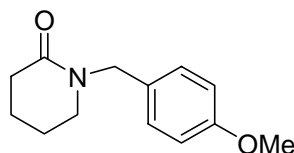
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
Acétate d'éthyle	Aucun
Hexanes	Aucun
Méthanol	Tamis moléculaire

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm) 60 F-250 (Merck). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 , de PMA, de molybdate cérique ou de Dragendorff, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-240 mesh).

Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.

Modes opératoires

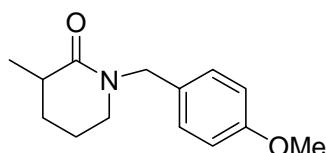
1-(4-Méthoxybenzyl)pipéridin-2-one (1)



Ref : JOC, Vol, 57, No.22, 1992, 5890

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (7.26 ppm) : 7.22-7.17 (m, 2H); 6.87-6.82 (m, 2H); 4.53 (s, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.17 (t, 2H, $J=6.3$ Hz); 2.45 (t, 2H, $J=6.3$ Hz); 1.82-1.71 (m, 4H)

1-(4-Méthoxybenzyl)-3-méthylepipéridin-2-one (2)



Le LHMDS (33 ml, 31.1 mmol) a été additionné à une solution du composé **1** (6.0 g, 28.3 mmol) dans le THF (200 mL) à -78°C . Le milieu réactionnel a été agité à cette température pour 30 min. L'iodure de méthyle (1.9 mL, 31.1 mmol) a ensuite été ajouté, puis la réaction a été agitée durant six heures à -78°C . Une fois la réaction complétée, de l'eau (30 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 X 20 mL). Les phases organiques ont été combinées et lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées. Une huile jaune foncée a été obtenue, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (2 :1 à 6 :1 AcOEt/Hexanes). 4.35 g d'une huile jaune a été obtenue (rendement corrigé 89%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (7.26 ppm) : 7.19-7.15 (m, 2H); 6.86-6.81 (m, 2H); 4.58 (d, 1H, $J=14.3$ Hz); 4.41 (d, 1H, $J=14.3$ Hz); 3.78 (s, 3H); 3.17 (dd, 1H, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=5.5$ Hz); 2.50-2.38 (m, 1H); 1.99-1.61 (m, 3H); 1.55-1.40 (m, 1H); 1.27 (d, 3H, $J=7.2$ Hz)

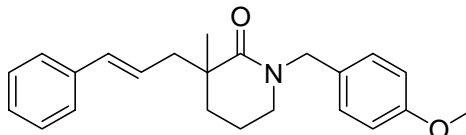
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1 (s); 158.8 (s); 129.7 (s); 129.3 (d); 113.9 (d); 55.2 (q); 49.6 (t); 47.3 (t); 36.6 (d); 29.5 (t); 21.6 (t); 18.1 (q)

MSLR: m/z: 233 (M^+ , 52); 121 (100); 84 (40)

MSHR: Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_2$: 233.1416 Mesuré: 233.1414

IR (neat/ NaCl) ν (cm^{-1}): 2932; 2869; 1633; 1507; 1486; 1246; 1170; 1031

1-(4-Méthoxybenzyl)-3-cinnamyl-3-méthylepipéridin-2-one (3)



Le LHMDS (6.4 ml, 6.4 mmol) a été additionné à une solution du composé **2** (1.0 g, 4.3 mmol) dans le THF (20.0 mL) à -78°C . Le milieu réactionnel a été agité à cette température pour 30 min. Le bromure de cinnamyl (1.0 mL, 6.4 mmol) et l'iodure de sodium (65 mg, 0.1 mmol) ont ensuite été ajoutés, puis la réaction a été agitée durant six heures à -78°C et dix heures à température ambiante (réaction overnight). Une fois la réaction complétée, de l'eau (30 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 X 20 mL). Les phases organiques ont été combinées et lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées. Une huile jaune foncée a été obtenue, puis purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (20% AcOEt/Hexanes). 360 mg d'une huile jaune a été obtenue (rendement corrigé 45%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (7.26 ppm) : 7.42-7.20 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 6.21-6.10 (m, 1H), 4.86 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.21 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.97-1.66 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.30 (s, 3H)

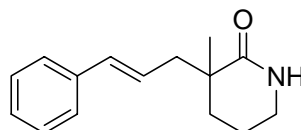
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.7, 158.8, 137.5, 133.1, 129.3, 128.6, 127.6, 127.1, 126.4, 126.1, 113.9, 63.7, 55.2, 50.0, 47.8, 43.9, 42.3, 32.6, 26.4, 19.5

MSLR: m/z : 349 (M^+ , 20), 232 (15), 121 (100)

MSHR: Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$: 349.2042 Mesuré : 349.2047 ± 0.0010

IR (neat/ NaCl) ν (cm^{-1}): 2933; 1622; 1504; 1245

3-Cinnamyl-3-méthylepipéridin-2-one (4)



Le *t*-butyl de lithium (0.2 mL, 0.2 mmol) a été additionné à une solution du composé **3** (40 mg, 0.1 mmol) dans le THF (5.0 mL) à -78°C . La réaction a été agitée durant 10 min

avant qu'une atmosphère d'oxygène (O₂) soit introduite dans le milieu réactionnel (pression d'un ballon soufflé avec de l'oxygène). Le gaz a été bullé dans la solution pendant 15 min. Une fois la réaction complétée, du Me₂S (une goutte) a été additionnée suivi d'une solution de NH₄Cl (1 mL). La solution a été évaporée à sec pour donner une huile jaune. Cette huile a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (4 : 1 AcOEt/Hexanes) et 9.4 mg d'une huile incolore a été obtenue (34%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (7.26 ppm) : 7.37-7.18 (m, 5H), 6.43 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.23-6.13 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.27 (s, 3H)

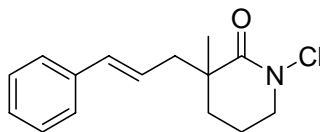
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 128.4, 127.1, 126.1, 43.1, 42.9, 32.4, 25.7, 19.4

MSLR: m/z : 229 (M⁺, 41), 214 (21), 117 (100)

MSHR: Calculé pour C₁₅H₁₉ON: 229.1467 Mesuré : 229.1461 ± 0.0007

IR (neat/ NaCl) ν (cm⁻¹): 2934; 1655; 1491

1-Chloro-3-cinnamyl-3-méthylepipéridin-2-one (5)



Le *t*-butoxyde de potassium (17 mg, 0.2 mmol) a été ajouté à une solution du composé **4** (30 mg, 0.1 mmol) dans le THF (5.0 mL) à température ambiante. La réaction a été agitée durant 10 min puis le *N*-chlorosuccinimide (34 mg, 0.2 mmol) a ensuite été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité pendant 30 min et après complétion, la solution a été diluée avec du dichlorométhane (20 mL). La phase organique a été lavée avec une solution de NaHCO₃ 10% (3 X 10 mL) puis séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. L'huile jaune obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (50% AcOEt/Hexanes). 23 mg d'une huile incolore a été obtenue (77%).

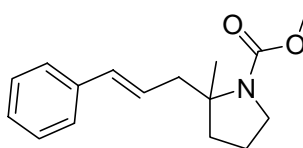
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (7.26 ppm) : 7.38-7.19 (m, 5H), 6.43 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.18-6.08 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.12-1.89 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.31 (s, 3H)

MSLR: m/z : 263 (M⁺, 1), 227 (37), 212 (27), 117 (100)

MSHR: Calculé pour C₁₅H₁₈ONCl: 263.1077 Mesuré : 263.1069 ± 0.0008

IR (neat/ NaCl) ν (cm^{-1}): 2939; 1670; 1449; 1274; 564

Méthyl-2-cinnamyl-2-méthylepyrrolidine-1-carboxylate (6)



La *N*-chlorolactame **5** (110 mg, 0.4 mmol) a été dissoute dans du dichlorométhane anhydre (28 mL) pour donner une concentration d'environ 0,015 M. Cette solution a été introduite dans une cellule photochimique de quartz munie d'une entrée d'azote. La cellule a été placée dans un appareil Rayonnet et exposé à une lumière de longueur d'onde de 254 nm durant 1 h. Lorsque tout le produit de départ a réagit (CCM), le milieu réactionnel a été transféré dans une solution de K_2CO_3 dans le méthanol 5% et a été agité durant 16 h. La solution a été filtrée à travers du tamis moléculaire puis évaporée pour donner une huile jaune. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (10% à 40% AcOEt/Hexanes). 38 mg d'une huile incolore a été obtenue (35%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (7.26 ppm) : As a mixture of rotamers, 7.39-7.18 (m, 10H), 6.61-6.38 (m, 2H), 6.22-6.02 (m, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.81-3.28 (m, 10H), 3.16-2.48 (m, 4H), 2.25-1.54 (m, 8H), 1.47-1.25 (m, 6H)

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.4, 137.6, 132.9, 131.1, 130.8, 128.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.1, 127.0, 126.5, 126.0, 63.3, 62.6, 51.7, 49.2, 48.2, 48.1, 42.7, 41.5, 39.0, 37.9, 37.4, 36.4, 25.8, 24.8, 24.6, 22.2, 21.7

MSLR: m/z : 259 (M^+ , 2), 244 (2), 228 (8), 142 (100)

MSHR: Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$: 259,1572 Mesuré : 259,1577 \pm 0,0008

IR (neat/ NaCl) ν (cm^{-1}): 2963; 1697; 1444; 1374; 1081, 771, 695

RÉFÉRENCES

- ¹ Winter, D. *Rapport de passage direct de la maîtrise au doctorat*, Université de Sherbrooke, 2007, 27 pages
- ² Mackiewicz, P. ; Furtross, R. ; *Tetrahedron* **1978**, 34, 3241
- ³ Daoust, B. ; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3495
- ⁴ (a) Lessard, J. ; Griller, D. ; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3262; (b) Sutcliffe, R.; Griller, D.; Lessard, J.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6242; (c) Sutcliffe, G.; Ingold, K.U.; Lessard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7685-7686
- ⁵ Mackiewicz, P. ; Furtross, R.; Waegell, B.; Côté, R.; Lessard, J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3746
- ⁶ Daoust, B. ; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3495
- ⁷ Drouin, A. ; Lessard, J. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 4285
- ⁸ Edwards, O.E. ; Grue-Sorensen, G. ; Blackwell, B.A. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 857
- ⁹ Daoust, B. ; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3495
- ¹⁰ (A) Bossart, M. ; Fässler, R.R. ; Schoenberger, J. ; Studer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2742 (b) Chuiko, V.A.; Vyglazov, O.G. *Chem Rev.* **2003**, 72, 49 (c) Hodgson, D.M.; Galano, J.M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2221
- ¹¹ Smith, M.B. ; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 6th edition ; Wiley Interscience, 2007, pp.1574-1578
- ¹² Williams, R.; Kwast, E. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 4, 451-454