

**MÉCANISMES EN COMPÉTITION LORS DE
RÉARRANGEMENTS DE LACTAMES DISUBSTITUÉES
EN ALPHA DE L'AZOTE**

par

Martin Déry

Rapport de projet de trimestre remis
au Professeur Claude Spino

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, décembre 2008

SOMMAIRE

Le présent document a été produit afin de présenter le projet ainsi que les résultats obtenus lors de mon projet de trimestre effectué à l'automne 2008 dans le laboratoire du Professeur Claude Spino. Le but était de synthétiser un précurseur afin d'effectuer une réaction photochimique sur une lactame N-OMs et ainsi comparer les différents réarrangements possibles lors de la réaction. Une synthèse du précurseur a été élaborée, mais n'a pas pu être complétée à temps.

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier le professeur Claude Spino pour m'avoir accepté dans son laboratoire pour le projet de trimestre, Dana Winter pour avoir été une excellente superviseure, Jean Lessard, Guillaume Bélanger, Eli Zysman-Coleman et Claude Legault pour avoir évalué ma présentation. Je remercie également les membres du laboratoire Spino, soit Francis Beaumier, Amélie Dion, Jasmin Douville, Simon Pichette, Pascal Léveillé, Mélissa Arbour et Riadh Zriba, ainsi que Gaston Boulay pour les analyses de spectrométrie de masse.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	V
INTRODUCTION.....	1
I.1 Nouveau réarrangement de N-chloro et N-mésyloxy lactames.....	1
I.2 Réarrangement de Stieglitz.....	3
I.3 Projet.....	4
RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	6
1.1. Synthèse	6
1.1.1. Addition d'allylmétaux sur l'oxime 27	6
1.1.2. Réelle structure du produit d'addition de bromure d'allylmagnésium sur l'oxime	10
1.1.3. Mécanisme de l'addition du bromure d'allylmagnésium sur l'oxime	12
1.1.4. Nouvelle stratégie.....	14
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	17
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	18
Remarques générales	18
Modes opératoire	19
RÉFÉRENCES ET NOTES	22
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	23

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ms	Mésylate
EDC	N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthylcarbodiimide
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
DCM	Dichlorométhane
DMDO	Diméthyl-dioxirane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
nm	Nanomètre
THF	Tétrahydrofurane
t. a.	Température ambiante
Bn	Benzyle
Me	Méthyle
RMN	résonance magnétique nucléaire
CCM	chromatographie sur couche mince

INTRODUCTION

I.1 Nouveau réarrangement de N-chloro et N-mésyloxy lactames

Le projet a commencé dans le laboratoire du professeur Jean Lessard. Son étudiant, Alexandre Drouin, voulait effectuer une réaction de cyclisation par voie radicalaire pour former le cycle à 5 membres et/ou le cycle à 6 membres (schéma 1).

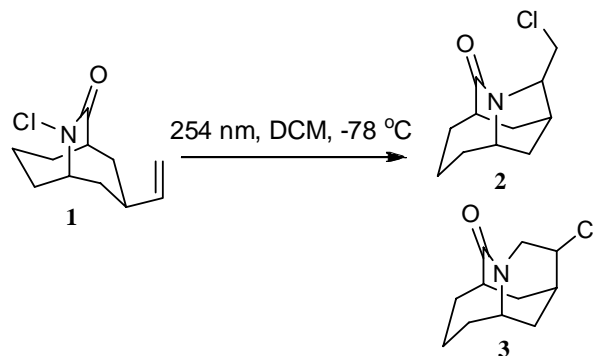


Schéma 1.

Cependant, les deux produits attendus, soit la formation du cycle à cinq ou du cycle à six membres, n'a pas été observée. Deux autres produits ont été obtenus, soit les molécules **4** et **5** avec des rendements respectifs de 40 et 48 % (figure 1).¹

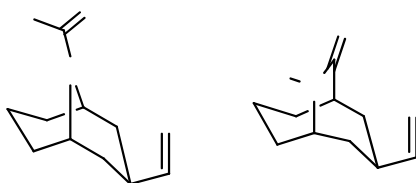


Figure 1. Molécules 4 et 5.

La molécule **4** proviendrait d'une migration 1,2 du carbone en alpha du carbonyle vers l'azote pour former l'isocyanate qui a ensuite été attaqué par l'ion chlorure, perdu lors de la migration. La formation de l'amide parent **5** proviendrait de l'arrachement radicalaire d'un hydrogène provenant soit d'une autre molécule, soit du solvant. Il faut également noter que lorsqu'un traitement avec du méthanol en

présence d'une base faible comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium était effectué, le carbamate de méthyle était formé à partir du chlorocarbamate.

Des études ont ensuite été effectuées, par Alexandre Drouin et Dana Winter, sur le réarrangement qui mène à la formation du carbamate avec contraction de cycle. Ils ont tout d'abord constaté que lorsque le réarrangement était effectué sur la lactame N-OMs, il n'y avait aucune formation de l'amide parent et des rendements significativement plus élevés étaient obtenus. Trois exemples de réarrangements effectués sur les N-Cl et les N-OMs lactames sont illustrés dans le schéma 2.

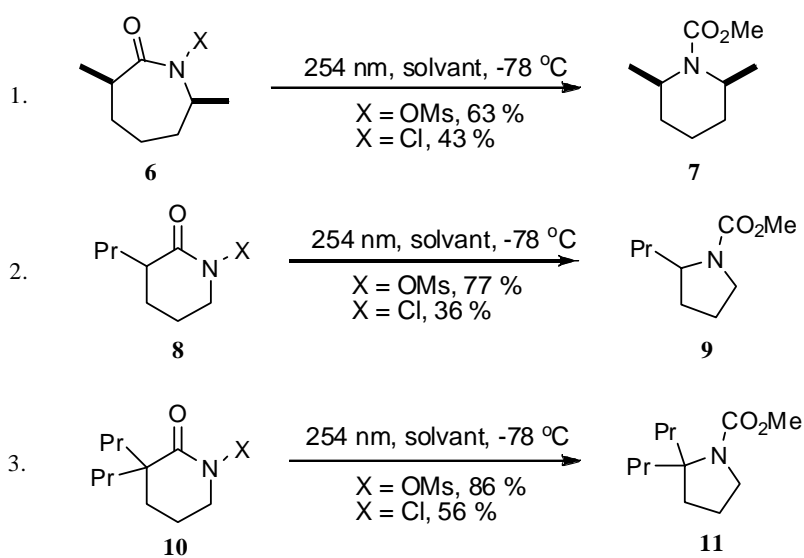


Schéma 2.

Dans tous les cas, les rendements sont plus élevés avec X = OMs qu'avec X = Cl. La non formation de l'amide parent avec le OMs peut expliquer les plus hauts rendements. Également, dans le premier exemple, on remarque qu'il y a conservation de la stéréochimie du carbone qui migre. Ceci laisse supposer que le réarrangement se déroulerait de façon concertée. Si on compare les exemples 2 et 3, on remarque que les rendements sont plus élevés lorsque le carbone qui migre est plus substitué. Ceci concorde avec le fait qu'un carbone plus riche en électrons a une plus grande facilité à migrer. Une hypothèse par rapport au mécanisme du réarrangement a été faite et est présentée dans le schéma 3.

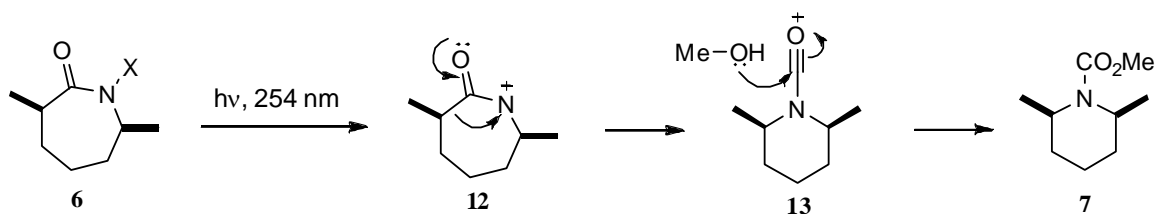


Schéma 3.

Le bris du lien N-Cl se fait probablement de façon homolytique, suivi d'un transfert d'un électron de l'azote vers le chlore pour former le nitrénium **12**. Le lien N-OMs, quant à lui, se brise peut-être de façon hétérolytique. Une fois le nitrénium formé, il y aurait réarrangement probablement assisté par un doublet d'électron de l'oxygène du carbonyle. L'oxonium ainsi produit est ensuite attaqué par le méthanol pour former le carbamate **7**.

I.2 Réarrangement de Stieglitz

Comme le réarrangement menant au carbamate implique la formation d'un nitrénium, une recherche de la littérature sur la formation et la réactivité de ces espèces a révélé qu'un autre type de réarrangement implique aussi la formation d'un nitrénium, celui de Stieglitz. En 1985, Hoffman a observé que lorsqu'il essayait d'installer un groupement tosylate sur l'hydroxylamine **14** (schéma 4), il y avait immédiatement réarrangement vers la molécule **16**.² D'autres exemples sont illustrés dans ce même schéma.

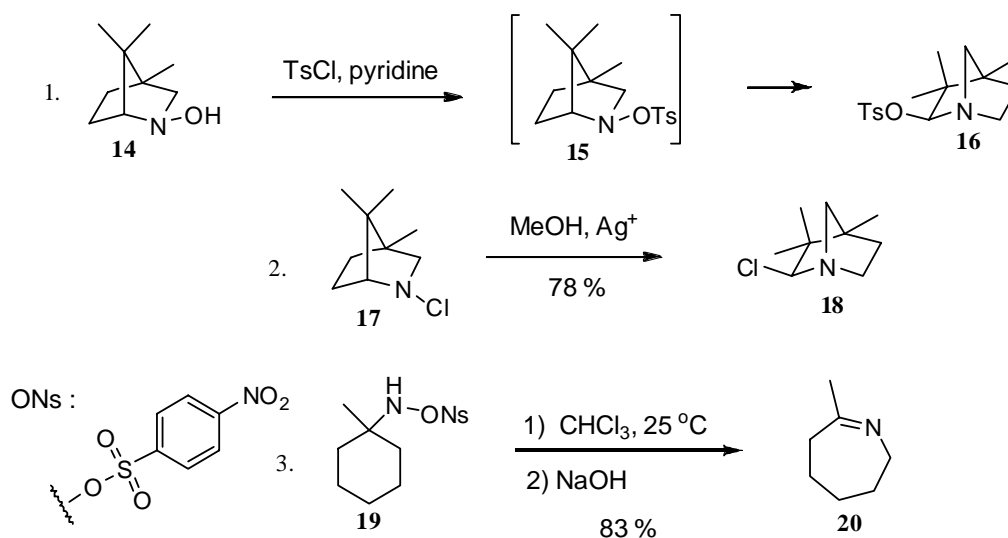


Schéma 4.

Au deuxième exemple du schéma 4, on observe le même réarrangement, mais avec le N-Cl comme produit de départ. Cette fois, le départ du chlorure est facilité par la source d'Ag⁺. Le bon alignement du carbone qui migre avec le nitrénium dans les deux premiers exemples laisse présager que la réaction passe probablement via un carbocation non classique. Le troisième exemple montre le réarrangement sur un type de structure totalement différent pour former l'imine **20** avec expansion de cycle. Dans tous les cas, un nitrénium est formé, suivit d'un réarrangement pour former un ion iminium. Le mécanisme de la réaction est illustré dans le schéma 5.

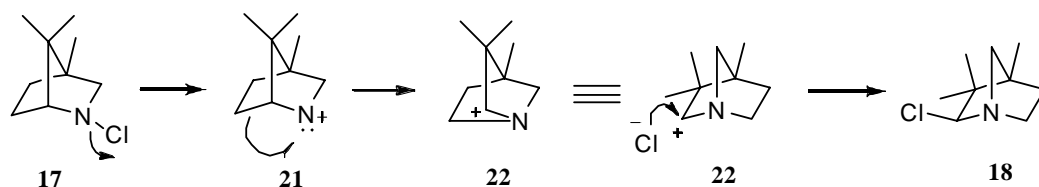


Schéma 5.

Il y a d'abord départ de l'ion chlorure pour former le nitrénium **21**, suivit d'un réarrangement pour former le carbocation **22** qui peut se faire attaquer par un nucléophile présent dans le milieu réactionnel. Revenons au réarrangement étudié par Alexandre Drouin et Dana Winter. Leurs études ont mené, entre autres, aux deux conclusions suivantes, tel que montré à la figure 2 :

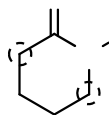


Figure 2. Carbones substitués sur un lactame à six membres.

1. Plus le carbone 1 est substitué, plus le réarrangement vers le carbamate est favorisé.
2. À substitution égale sur les carbones 1 et 2, le réarrangement vers le carbamate est également favorisé.

I.3 Projet

La question suivante pouvait alors être posée : Si le carbone 2 était disubstitué et que le carbone 1 était un CH₂, serait-il possible d'avoir compétition entre les réarrangements impliquant la migration du carbone 1 ou 2? Le but de mon projet de trimestre était donc de synthétiser une molécule comportant un centre quaternaire au carbone 2 et un CH₂ au carbone 1. Une rétrosynthèse de la molécule cible **23** est présentée dans le schéma 6.

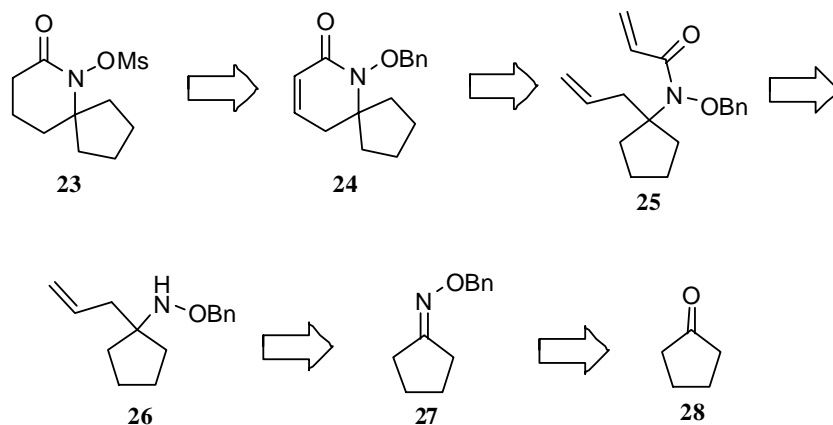


Schéma 6.

La molécule **23** pourrait provenir de l'hydrogénation du benzyle et de la double liaison, suivit de la méthylation de **24**. Le cycle à six membres de celle-ci pourrait être formé par une métathèse de **25** qui pourrait provenir du couplage peptidique de l'acide acrylique avec **26**. Cette dernière pourrait résulter de l'addition d'un alkyle sur l'oxime d'éther **27** qui pourrait facilement être fabriquée à partir de la cyclopentanone **28**.

On peut s'attendre à plusieurs mécanismes possibles en compétition lors de la réaction photochimique de la molécule **23**. Ceux-ci sont présentés dans le schéma 7.

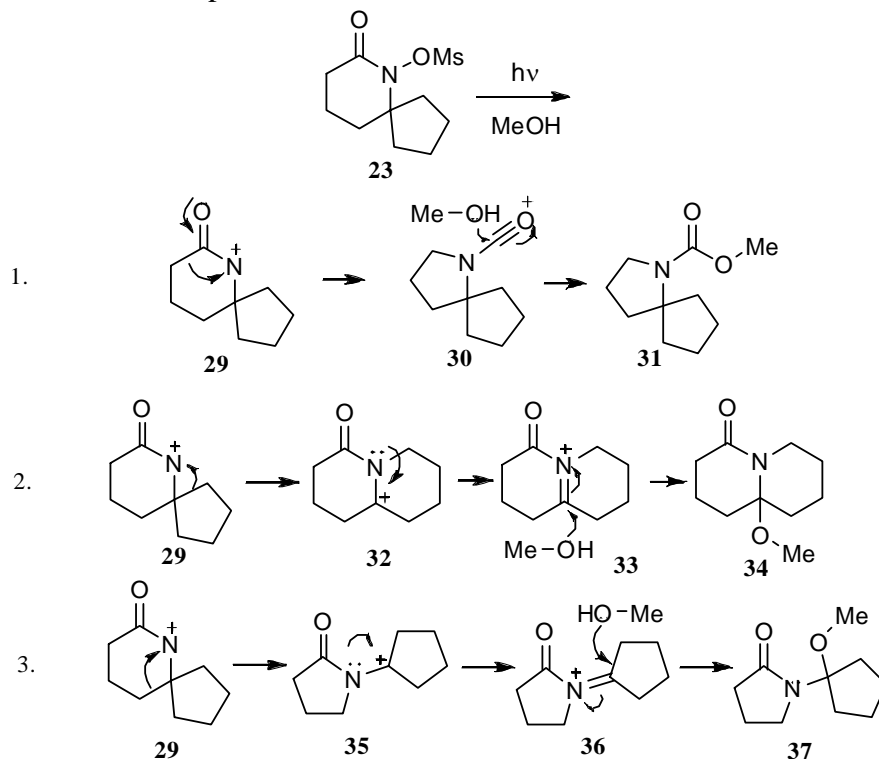


Schéma 7.

Une fois le nitrénium **29** formé, trois migrations pourraient entrer en compétition. En premier lieu, le réarrangement impliquant la migration du carbone en alpha du carbonyle vers la formation du carbamate. En deuxième lieu, la migration du carbone du cycle à cinq membres en alpha du centre quaternaire pour former l'iminium **33** qui pourrait alors être attaqué par le méthanol. Il pourrait également avoir migration d'un autre carbone, comme illustré en troisième. Cette fois, l'iminium **36** serait formé avec contraction de cycle. La migration de ce carbone avait déjà été observée par Edwards et ses collaborateurs lorsqu'il voulait effectuer une réaction photochimique d'une lactame N-OMs d'une stéroïde.³ Il avait alors observé comme réaction secondaire la migration de ce carbone. Il avait également observé la migration du carbone en alpha du carbonyle comme c'est le cas du premier exemple. Globalement, on pouvait s'attendre à obtenir une ou plusieurs des molécules **31**, **34** et **37**.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1.1. Synthèse

La première étape de la synthèse du précurseur était la formation de l'oxime **27** à partir de la cyclopentanone **28**. Cette dernière était dissoute dans un mélange de méthanol et d'eau, suivit de l'addition du H₂N-OBn·HCl et de l'acétate de sodium. Le tout a été porté à reflux et l'oxime **27** a été récupérée avec un rendement 96%.

1.1.1. Addition d'allylmétaux sur l'oxime **27**

La deuxième étape était l'addition d'un allylmétal sur l'oxime pour former le composé **26**. Plusieurs publications avaient été trouvées pour additionner des allyles de différents métaux sur des imines⁴ ou sur des oximes.^{5,6} Il est à noter que ces oximes comportaient toujours un oxygène sur le carbone en alpha du lien C=N, ce qui n'est pas notre cas. La fabrication des allylmétaux est souvent difficile car lorsqu'il est formé, il a tendance à additionner sur l'halogénure de départ. Il faut donc utiliser des conditions assez douces pour éviter cela. La première idée était de fabriquer l'allyle de lithium. Un moyen d'y arriver consistait d'abord à former la molécule **39**⁷ à partir du bromoallyle pour ensuite former l'allyllithium⁸ avec du lithium métallique à une température de -15 °C (schéma 8).

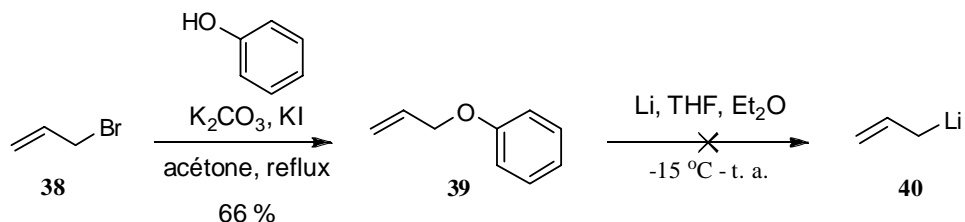


Schéma 8.

La formation de la molécule **39** a fonctionnée avec un rendement de 66%. Cependant, la formation de l'allyllithium ne s'est jamais produite à -15 °C, ni à température ambiante après 18 heures de réaction. Le titrage de la solution a bel et bien indiqué qu'il n'y avait pas de trace de la molécule **40**.⁹ Une autre alternative a donc été prise, celle d'utiliser le bromure d'allylmagnésium, commercialement disponible, que nous avons déjà en stock au laboratoire.

La réaction a été faite et le RMN ¹H du produit brut semblait donner les signaux correspondant au produit attendu. Cependant, lors de la purification par chromatographie éclair, le produit obtenu montrait deux taches par CCM. Une de celles-ci devait donc être une impureté. La réaction a été faite une autre fois sur une plus grande quantité et il s'est avéré qu'aucune de celles-ci n'étaient le produit désiré. La structure des composés obtenus est illustrée dans le schéma 9.

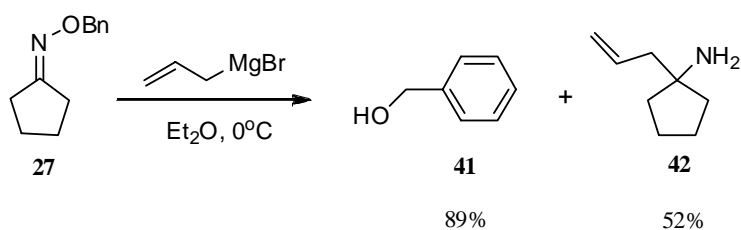


Schéma 9.

Donc, l'alcool benzylique a été obtenu avec un rendement de 89 % et ce qu'on croyait alors être l'amine **42** avait été obtenue avec un rendement de 52 %. La structure de la molécule **41** était certaine, puisque toute la caractérisation correspondait. Cependant, il restait un doute quant à la structure du composé **42**. En effet, toute la caractérisation semblait correspondre à la structure proposée excepté quelques détails sur le RMN ¹H. Il y avait la présence d'un triplet à 2.80 ppm, une valeur relativement déblindée, qui n'était pas vraiment expliquée par cette structure. De plus, l'intégration des signaux laissait également un doute. Il devait y avoir 1.5 équivalent du bromure d'allylmagnésium pour attendre la complétion de

la réaction. De toute évidence, il devait se passer autre chose après la première addition qui faisait en sorte de briser le lien faible entre l'oxygène et l'azote. Globalement, la réaction ne s'est pas déroulée comme prévu. D'autres essais ont été effectués avec des conditions différentes (Tableau 1).

Tableau 1. Essais sur petite échelle de la réaction de Grignard.

Entrée	Équivalents et temps d'addition du réactif de Grignard	Température	Rendement alcool 41	Rendement amine 42
1	1.5 / 20 min	0 °C	84%	62%
2	1.5 / 60 min	0 °C	76%	43%
3	1.1 / 15 min	-78 °C	55%	x

Les conditions de l'entrée 1 sont les mêmes que celles utilisées à l'origine. Les deux mêmes produits ont été obtenus avec des rendements de 84% et 62% pour l'alcool et l'amine. Comme le réactif de grignard semblait être plutôt réactif, dû au faible temps de réaction pour atteindre sa complétion, une addition trois fois plus lente de celui-ci a été tentée (entrée 2). Cependant, les mêmes produits ont été obtenus avec des rendements un peu plus faibles cette fois. En dernier lieu, la réaction a été tentée à -78 °C au lieu de 0 °C, encore dans le but de réduire la réactivité des réactifs. Cela a bel et bien fonctionné, puisqu'après une nuit d'agitation à -78 °C, la réaction n'était toujours pas complétée. Celle-ci a tout de même été arrêtée et 55% de l'alcool **41** a été récupéré, sans aucune présence de l'amine **42**.

Une observation globale de tous les essais effectués est que les rendements obtenus en alcool **41** sont toujours plus élevés que ceux de l'amine **42**. Également, dans tous les cas, la formation des deux espèces semble être la réaction favorisée. L'alcool **41** n'a évidemment plus aucun intérêt pour la synthèse du substrat désiré **23**, mais serait-il possible de se servir quand même de l'amine **42**? Dans cette lignée, une nouvelle stratégie a été envisagée et elle est présentée dans le schéma 10.

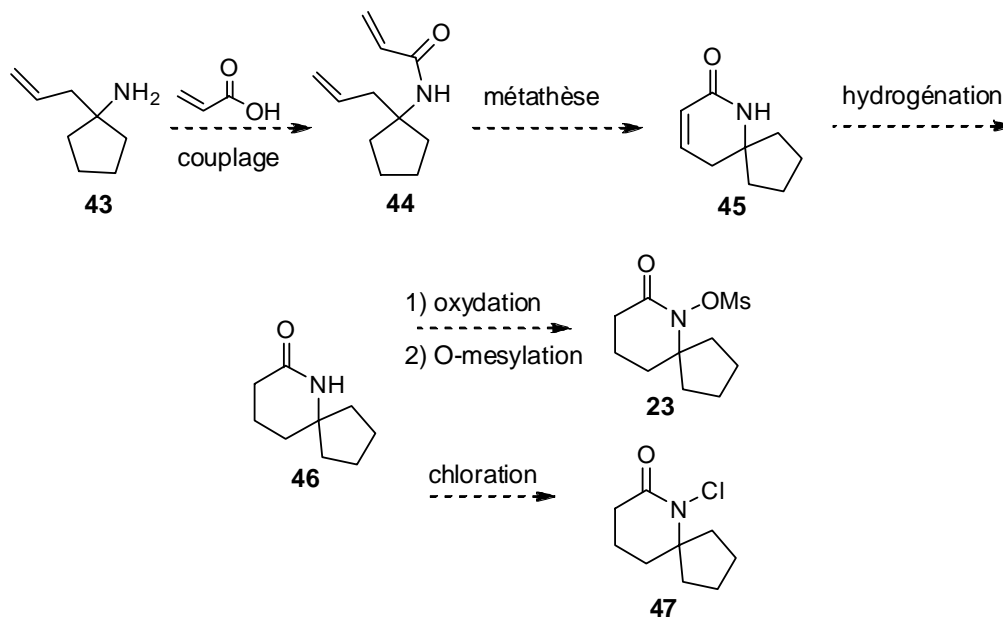


Schéma 10

La stratégie est sensiblement la même qu'à l'origine avec la séquence de réactions du couplage peptidique, de la métathèse et de l'hydrogénation pour donner la molécule **46**. À cette étape, deux options s'offrent. En premier lieu, il faudrait trouver le moyen d'oxyder la lactame à l'acide hydroxamique, suivi de la méthylation pour donner le substrat recherché. Une autre possibilité serait d'effectuer une chloration de l'amide pour donner le N-Cl lactame et ensuite tester le réarrangement. Les deux premières étapes de cette séquence sont présentées dans le schéma 11.

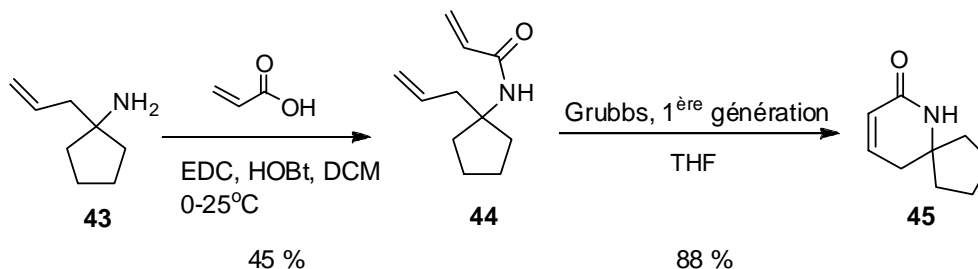


Schéma 11

L'amine **43** a donc été couplée avec l'acide acrylique en utilisant du EDC comme agent de couplage et du HOBt comme activateur pour donner l'amide **44** avec un rendement de 45%. La réaction n'a jamais atteint la compl\u00e9tion, m\u00eame apr\u00e8s une semaine \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. La caract\u00e9risation de l'amide **44** correspondait pour toutes les analyses, except\u00e9 le spectre RMN ^1H . Les signaux d\u00e9montraient bien que la r\u00e9action avait eu lieu, puisque les protons de la double liaison conjugu\u00e9e de l'amide \u00e9taient

présents. Cependant, une erreur a été commise à ce moment là et le spectre n'a pas été analysé avec plus de détails. En effet, il s'est avéré que les signaux de l'allyle intégraient deux fois plus que ceux de la double liaison de l'amide. Également, il y avait toujours la présence d'un pseudo triplet déblindé, à 3.40 ppm cette fois, qui n'était pas vraiment expliqué par la structure de **44**.

La séquence a donc été poursuivie avec la métathèse de fermeture de cycle. À ce moment là, il était clair que la structure de la molécule **45** ne correspondait pas avec la caractérisation. En effet, par RMN ^1H , les protons de la double liaison de l'amide étaient toujours présents alors que ceux de la partie allylique étaient absents et un triplet était toujours présent à 3.53 ppm. Également, le RMN ^{13}C montrait la présence de trois carbones provenant d'une double liaison $\text{C}=\text{C}$ alors qu'il n'y en a que deux sur la structure **45**. Finalement, le plus révélateur, le spectre de masse haute résolution affirmait qu'il y avait un C_3H_4 de plus sur la molécule par rapport à la masse de **45**, ce qui correspond à un allyle supplémentaire.

Or, un questionnement pouvait se faire, car la bonne masse avec été obtenue pour la molécule précédente, soit **44**. L'analyse de spectrométrie de masse a été refaite en baissant la température de la sonde et cette fois, l'allyle était bien visible. Il est possible que seul le fragment ayant perdu un allyle était visible lors de la première analyse. De plus, entre temps, l'analyse par spectroscopie de masse haute résolution a été faite sur la molécule **43** et les deux allyles y étaient également visibles.

1.1.2. Réelle structure du produit d'addition de bromure d'allylmagnésium sur l'oxime

Donc, globalement, il y aurait eu addition de deux molécules d'allyle lors de la réaction de Grignard. Il fallait maintenant se questionner quant à la réelle structure du produit formé. Après une analyse en profondeur de tous les spectres, il fallait que les deux allyles soient positionnés de façon symétrique sur la molécule. La bonne structure est rapportée dans la figure 3.

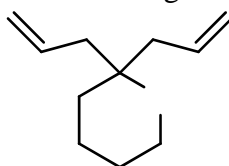


Figure 3. Réelle structure du produit de la réaction de Grignard.

Les allyles sont bien positionnés de façon symétrique, puisqu'il y a un plan de symétrie dans le plan du document. Également, le CH₂ en alpha de l'azote explique la présence du triplet assez déblindé à 2.80 ppm qui était présent dans tous les spectres RMN ¹H des produits de la séquence synthétique précédente. Le schéma 12 montre, avec les rendements corrigés, ce qui s'est réellement passé lors de cette séquence.

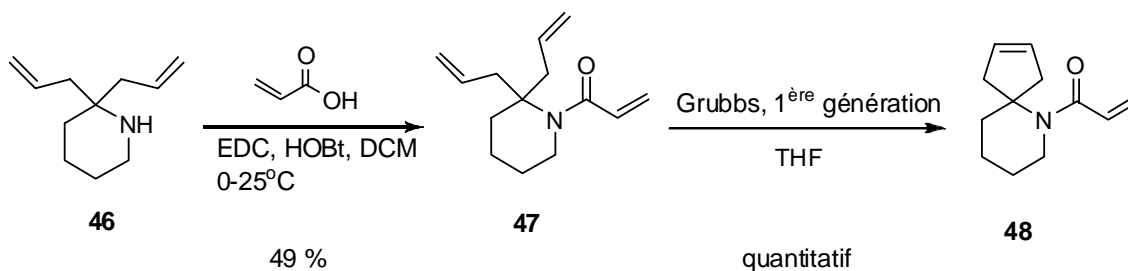


Schéma 12

Lors du couplage peptidique, l'amide **46** a évidemment couplé avec l'acide acrylique pour donner l'amide **47** avec un rendement de 49 %. Comme cité plus haut, la réaction n'était pas complète après une semaine à température ambiante. Il y a une raison pour expliquer la faible réactivité des substrats, alors que les couplages peptidiques procèdent généralement rapidement. Comme l'amine secondaire possède un centre quaternaire en alpha, elle est très encombrée, ce qui fait qu'il lui est probablement difficile d'attaquer l'acide qui sera à ce moment là estérifié par le HOBT. La molécule **47** explique bien pourquoi les protons allyliques intégraient deux fois plus que ceux de la double liaison de l'amide. Le CH₂ en alpha de l'azote est également toujours présent pour expliquer le triplet déblindé à 3.40 ppm dans le spectre RMN ¹H.

Lors de la métathèse de fermeture de cycle, ce sont assurément les deux allyles qui ont réagi ensemble. Comme le catalyseur de Grubbs de première génération réagit plus vite avec les doubles liaisons riches et que celles des allyles sont plus riches que celle de l'amide, les deux allyles ont couplé pour former le cycle à 5 membres, laissant ainsi la double liaison de l'amide intacte. Cela explique pourquoi les protons de celle-ci étaient toujours présents alors que ceux des allyles ne l'étaient plus. Également, la structure de **48** explique pourquoi il y avait trois carbones provenant de double liaison C=C sur le RMN ¹³C, les deux carbones vinyliques du cycle à cinq membres étant équivalents.

1.1.3. Mécanisme de l'addition du bromure d'allylmagnésium sur l'oxime

Maintenant que la réelle structure du produit de la réaction de Grignard a été déterminée et que tout ce que s'est produit a été expliqué, une hypothèse de mécanisme de la formation du produit a été proposée (schéma 13).

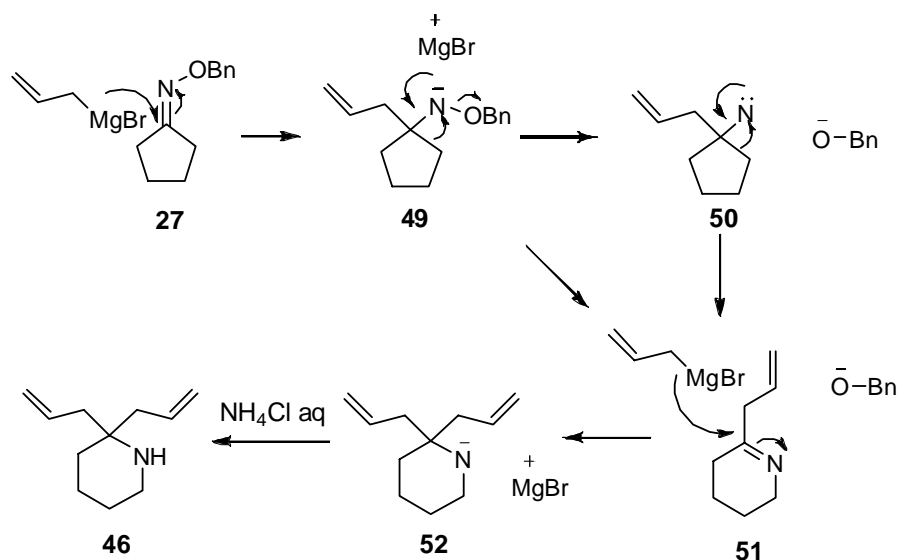


Schéma 13.

Il y aurait une première addition du bromure d'allylmagnésium sur l'oxime pour former l'intermédiaire **49**. Il y aurait alors un réarrangement soit totalement concerté pour mener à l'imine **51** soit en perdant d'abord l'ion benzoate pour former le nitrène **50** suivit du réarrangement jusqu'à **51**. Celui-ci pourrait, en fait, s'apparenter avec le réarrangement de Stieglitz, excepté qu'un nitrène est formé au lieu d'un nitrénium, ce qui donne évidemment lieu à une imine au lieu d'un iminium. Cependant, les flèches mécanistiques sont les mêmes. L'imine **51** serait ensuite attaquée par une autre molécule de bromure d'allylmagnésium pour former l'anion **52** qui se protonerait par la suite pour former le substrat **46**.

Ce mécanisme expliquerait pourquoi les rendements de l'alcool benzylique étaient toujours plus élevés que ceux de l'amine. Le nombre d'équivalent de réactif de Grignard était de 1.5, donc la première addition pour donner **49**, qui entraîne du même coup le départ de l'alcool benzylique, est probablement plus rapide que la seconde. En effet, lors de la seconde addition, il ne resterait que 0.5 équivalent du réactif pour additionner sur l'imine, ce qui donne lieu à une formation non stœchiométrique de l'amine par rapport à l'alcool. Cette hypothèse impliquerait que l'attaque sur l'oxime serait plus rapide que celle

sur l'imine. Dans les deux cas, il ne semble pas y avoir de grandes différences stériques entre les deux intermédiaires. Or, si on implique un argument électronique, on sait que les oximes sont moins électrophiles que les imines dû à une forme de résonance possible qui place une charge négative sur le carbone attaqué (figure 4). Ceci ferait en sorte de monter l'énergie de la LUMO de l'oxime et de le rendre moins susceptible au attaque nucléophile, par rapport à l'imine.

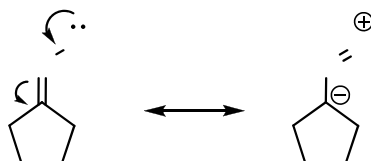


Figure 4. Formes limites de résonance sur des oximes.

La moins grande électrophilie des oximes explique également le fait qu'ils sont généralement plus stables que les imines. Or, selon cette logique, la deuxième addition du réactif sur l'imine devrait être plus rapide que la première sur l'oxime, ce qui formerait un ratio identique de l'alcool et de l'amine. Clairement, ce n'est pas ce qui se passe. La seule autre explication est que l'étape limitante de la réaction soit le réarrangement en tant que tel. Si tel est le cas, un premier équivalent du réactif de Grignard a le temps d'additionner au complet (1 équivalent) sur l'oxime avant que le réarrangement ne se produise. Évidemment, lorsque celui-ci procède pour former l'imine, il ne reste plus que 0.5 équivalent du réactif pour faire l'addition. Cette explication serait beaucoup plus en accord avec le facteur électronique entre l'oxime et l'imine, en considérant que l'effet stérique est équivalent dans les deux. À prime abord, rien n'indique vraiment que l'un est plus encombré que l'autre pour cette réaction précise avec le bromure d'allylmagnésium.

En cherchant dans la littérature, il a été trouvé que ce genre de réarrangement sur des oximes avait déjà été observé. En effet, des additions de bromure d'allylmagnésium étaient faites sur des oximes en position benzylique (Schéma 14).¹⁰



Schéma 14.

Dans ce cas, comme R₂ était toujours des chaînes alkyles ou un hydrogène, c'est le phényle qui migrait. Ceci s'explique par le fait que le phényle a une plus grande facilité à migrer. En effet, il est plus riche en électron et sa migration est également favorisée par la formation d'un ion phénonium, ce est beaucoup moins favorisé avec les alkyles et l'hydrogène.

1.1.4. Nouvelle stratégie

Maintenant que la structure du produit de la réaction de Grignard était élucidée, il fallait penser à ce qu'il fallait faire par la suite pour réussir à obtenir le substrat pour tester le réarrangement. Serait-il possible de se servir de la molécule **46** afin d'y parvenir? Le but principal du substrat visé par la synthèse était en fait d'avoir un centre quaternaire en alpha de l'azote dans un lactame N-OMs. Or, la molécule **46** possède déjà un centre quaternaire en alpha de l'azote. Il ne resterait plus qu'à trouver le moyen d'oxyder l'azote ainsi que le carbone suivant pour obtenir l'acide hydroxamique. En cherchant dans la littérature, une procédure a été trouvée pour oxyder des pipéridines directement à l'acide hydroxamique avec du DMDO (schéma 15).¹¹

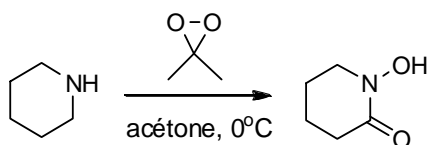


Schéma 15.

Cela valait donc le coup de tenter la réaction sur l'amine **46**. Cependant, à ce moment là, il n'en restait plus et il fallait en refaire. La prochaine séquence synthétique est présentée dans le schéma 16. Donc, cette fois, pour refaire de l'amine, le soin a été pris de mettre 2.2 équivalents du réactif de Grignard pour être bien sûr d'effectuer les deux additions. Un rendement de 70% a été obtenu. À ce moment précis du projet de trimestre, le temps manquait et au lieu de faire une métathèse suivit d'une hydrogénation de la double liaison formée, les deux doubles liaisons des allyles ont été hydrogénés immédiatement. Cela permettait de sauver une étape et par conséquent du temps. L'hydrogénation s'est faite avec du palladium sur charbon dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène pour obtenir la molécule **55** avec un rendement de 93%.

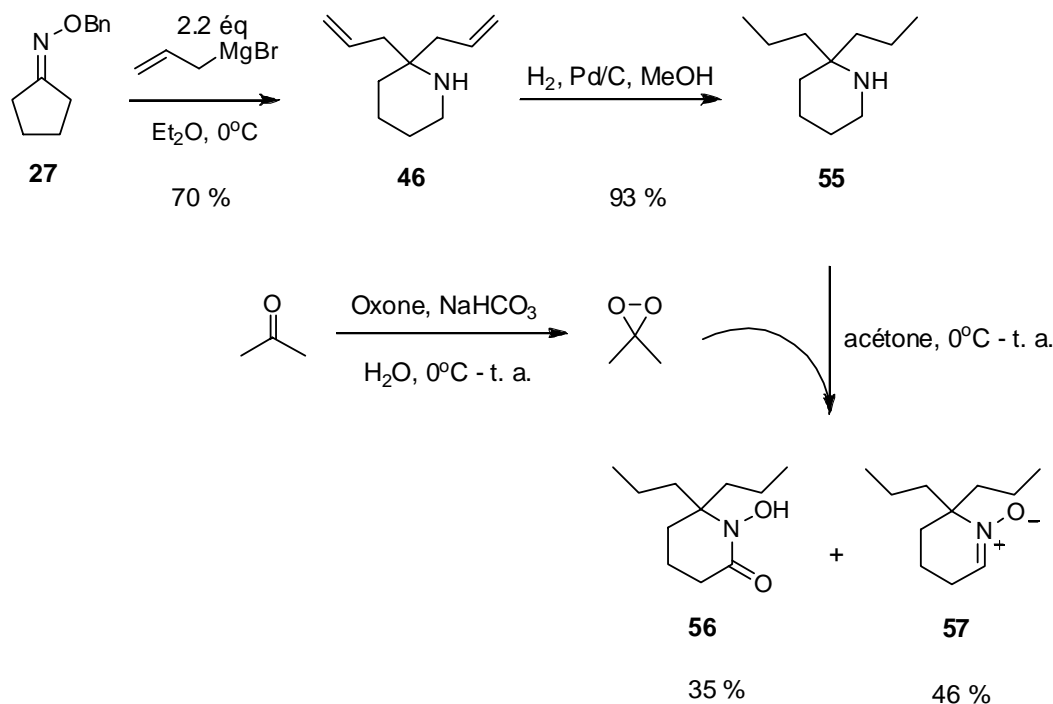


Schéma 16.

Le DMDO a dû être fabriqué à partir de l'acétone en utilisant de l'Oxone comme agent oxydant en présence de bicarbonate de sodium.¹² Le DMDO, ainsi que l'acétone, étaient ensuite distillés sous vide à température ambiante et condensés dans un bain à $-78^\circ C$. Pour vérifier que le DMDO s'était bien formé, un titrage au thioanisole a été effectué. Celui-ci se faisait oxydé au sulfoxyde. En utilisant une quantité limitante de DMDO, il était possible de comparer le ratio des intégrations des signaux des méthyles par RMN 1H et ainsi calculer la concentration en DMDO de la solution. L'oxydation de l'amine **55** s'est ensuite effectuée en ajoutant 3.2 équivalents de DMDO à une solution de l'amine dans l'acétone à $0^\circ C$. Selon la publication, la réaction devait être terminée après 30 min, ce qui n'a pas été le cas. Cependant, la présence du centre quaternaire en alpha de l'azote a certainement ralenti l'attaque de l'amine sur le DMDO, ce qui fait que le temps de réaction était plus long. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la réaction était terminée. Cependant, la réaction avait été préalablement testée sur une plus petite quantité et deux produits avaient été isolés, soit l'acide hydroxamique désiré **56** et la nitrone **57**. Selon la publication et en se référant au mécanisme de la réaction, la nitrone **57** est en fait un intermédiaire de la réaction auquel il manque une oxydation pour arriver à l'acide hydroxamique. Connaissant le R_f de la nitrone par CCM, il était possible de voir qu'il y avait toujours de cet intermédiaire dans la réaction sur plus grosse échelle. Du DMDO a alors été rajouté et la réaction a été agitée une autre nuit à température ambiante. Cependant, l'intermédiaire n'a pas semblé être oxydé de

manière significative. La réaction a tout de même été arrêtée et 35% de l'acide hydroxamique **56** désiré et 46% de la nitronne **57** ont été isolés. Il est certainement possible d'optimiser cette réaction pour avoir un meilleur rendement de l'acide hydroxamique, soit en augmentant graduellement la température ou en s'assurant que la réaction est effectuée directement après avoir fabriqué le DMDO, celui-ci ne se conservant pas très longtemps. En effet, il est possible qu'il n'y avait pas un nombre suffisant d'équivalents, puisque la réaction a été effectuée quatre jours après avoir fabriqué le DMDO.

Une quantité suffisante de l'acide hydroxamique désiré a tout de même été obtenue et la prochaine étape était sa méthylation (schéma 17).

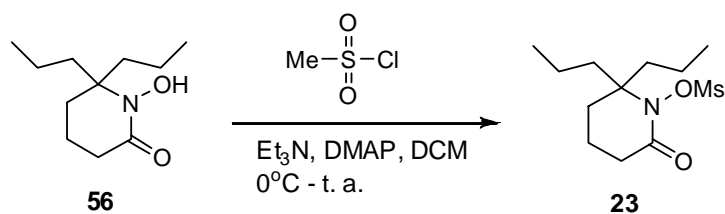


Schéma 17.

Celle-ci a été effectuée en additionnant à une solution de l'acide hydroxamique dans le DCM à 0 °C le chlorure de méthyle sulfonate, la triéthylamine et le DMAP pour ensuite agiter à température ambiante. La réaction était terminée après une heure et le produit a immédiatement été purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice. Cependant, par manque de temps, les différentes fractions n'ont pas pu être analysées avec détails pour trouver et identifier le produit.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'élaboration d'une synthèse d'un précurseur afin de tester la compétition entre différents réarrangements possibles sur des lactames N-OMs a été faite. Cinq étapes sur six ont été effectuées. La synthèse s'est avérée être très différente que ce qui avait été prévu à l'origine. Un réarrangement relativement intéressant sur des oximes a été utilisé. La transformation structurale entre l'oxime et l'amine finale est tout de même impressionnante avec une expansion de cycle et la formation d'une pipéridine avec un centre quaternaire en alpha. L'oxydation pour passer de la pipéridine à l'acide hydroxamique est également intéressante et très directe. Il serait cependant avantageux d'optimiser les conditions afin d'améliorer le rendement. Il faudra également isoler et caractériser le produit de la méthylation pour compléter la synthèse du précurseur et ensuite procéder à la réaction photochimique pour tester le réarrangement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

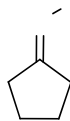
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
Acétate d'éthyle	Aucun
Hexanes	Aucun

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, à l'iode, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 , de Molybdate cérique ou de Dragendorff, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-240 mesh).

Les spectres infrarouge 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 , DEPT) 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.

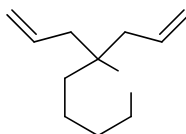
Modes opératoire

Oxime *O*-benzylcyclopentanone (27)



La cyclopentanone (5.28 mL, 59.4 mmol) a été dissoute dans l'eau (80 mL) et le méthanol (40 mL). Le $\text{H}_2\text{N-OBn}\cdot\text{HCl}$ (8.06 g, 50.5 mmol) et l'acétate de sodium (22.9 g, 279 mmol) ont été ajoutés. La réaction est portée à reflux pour 90 minutes. Le méthanol a été évaporé sous pression réduite et la solution restante a été extraite avec du DCM (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle dans l'hexane (5:95 à 10:90). Une liquide incolore (9.2 g, 96%) a été obtenu. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 2.45 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.37 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.80-1.68 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.8, 138.5, 128.3, 127.9, 127.6, 75.4, 31.0, 28.0, 25.2, 24.7. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3063-3031, 2961-2871, . **SMBR** (m/z , intensité relative) 189 (M^+ , 6), 105 (8), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1$: 189.1154, trouvée: 189.1143.]

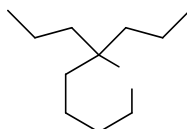
2,2-Diallylpipéridine (46)



L'oxime **27** (2.01 g, 10.6 mmol) a été dissoute dans 10 mL d'éther éthylique anhydre. Cette solution a été transférée avec une canule dans un ballon de 250 mL sec et 60 mL d'éther éthylique ont été ajoutés. La solution est portée à 0°C et la solution de bromure d'allylmagnésium 0.72 M dans l'éther éthylique (32.5 mL, 23.4 mmol) est ajoutée sur une période de 20 minutes. La réaction est agitée à 0 °C pendant 3 heures. Environ 20 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée, suivit de 100 mL d'eau. La mixture est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 75 mL), les fractions organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et ont été évaporées sous pression

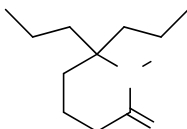
réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant d'une solution A dans du dichlorométhane (10:90 à 30:70), la solution A étant de l'hydroxyde d'ammonium concentré dans du méthanol (5:95). Une huile jaune pâle (1.17 g, 71%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.88-5.75 (m, 2H), 5.15-5.01 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.27-2.10 (m, 4H), 1.60-1.33 (m, 7H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 133.9, 117.9, 53.6, 41.0, 40.7, 34.1, 26.2, 20.1. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3311, 3073, 2929-2861. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 164 (M⁺-H, 3), 124 (100). **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₈N₁: 164.1439, trouvée: 164.1442.

2,2-Dipropylpipéridine (55)



La pipéridine **46** (158 mg, 0.95 mmol) a été dissoute dans le méthanol (15 mL) et le palladium sur charbon 5% (30 mg) a été ajouté. La solution a été dégazée sous vide puis mise sous atmosphère d'argon. Cette séquence a été refaite 2 fois. Après avoir refait le vide, le ballon de réaction a été mis sous atmosphère d'hydrogène. La réaction a été agitée à température ambiante pendant 1 heure. Le catalyseur et le charbon ont été filtrés avec de la Célite®, le filtrat a été évaporé. Un liquide incolore (149 mg, 93%) a été obtenu et a été utilisé pour la prochaine étape sans plus de purification. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.77 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 1.58-1.17 (m, 15 H), 0.90 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 53.1, 40.6, 38.8, 34.9, 26.6, 20.1, 16.1, 14.7. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3300, 2955-2869. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 168 (M⁺-H, 5), 126 (100). **SMHR** calculée pour C₁₁H₂₂N₁: 168.1752, trouvée: 168.1759.

1-hydroxy-6,6-dipropylpiperidin-2-one (56)



La solution de DMDO 0.072 M dans l'acétone (105 mL, 7.56 mmol), à 0 °C, a été ajoutée directement à la pipéridine **55** (400 mg, 2.36 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures. 50 mL de la solution de DMDO (3.6 mmol) a été ajoutée à 0 °C dû à une non complétion de la réaction.

Celle-ci a été agitée à température ambiante pendant 18 heures. Il restait encore de la nitroène 57 à laquelle il manque une oxydation pour donner l'acide hydroxamique 56, mais la réaction a tout de même été arrêtée. Le solvant a été évaporé et le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant de méthanol dans l'acétate d'éthyle (5:95 à 30:70). 165 mg (35%) de l'acide hydroxamique 56 a été obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.01 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 1.80-1.15 (m, 13H), 0.89 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 62.5, 51.6, 39.2, 31.2, 23.8, 19.2, 16.9, 15.1. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3271, 2959-2873, 1665. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 199 (M⁺, 5), 142 (88), 126 (100). **SMHR** calculée pour C₁₁H₂₁N₁O₂: 199.1572, trouvée: 199.1579.

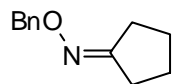
RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Drouin, A.; Lessard, J. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 4285-4288.
- ² Hoffman, Robert V.; Dumar, A.; A. Buntain, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4731-4736
- ³ Edwards, O. E.; Grue-Sorensen, G.; Blackwell, B. A. **1997**, *Can. J. Chem.*, 857
- ⁴ I. Zubkov, F.; V. Vikitina, E.; V. Kouznetsov, V.; Avellaneda Duarte, L. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5064-5074.
- ⁵ C. Nicolaou, K.; J. Mitchell, H.; Van Delft, F. L.; Rübsam, f.; M. Rodriguez, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1871-1874.
- ⁶ A. Marco, J.; Carda, M.; Murga, J.; Rodriguez, S.; Falomir, E.; Oliva, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 1679-1701.
- ⁷ L'Hermite, N.; Peyrat, J.-F.; Hildgen, P.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Synthesis* **2008**, 7, 1049-1060.
- ⁸ J. Eisch, J.; M. Jacobs, A. *J. Org. Chem.* **1963**, 2145-2146.
- ⁹ E. Love, B.; G. Jon, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755-3756
- ¹⁰ P. Mukhopadhyay, P.; Miyata, O.; Naito, T. *Synlett* **2007**, 9, 1403-1406
- ¹¹ M. Neset, S.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavica* **1993**, 47, 1141-1143
- ¹² Adam, W.; Bialas, J. ; Hadjarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377

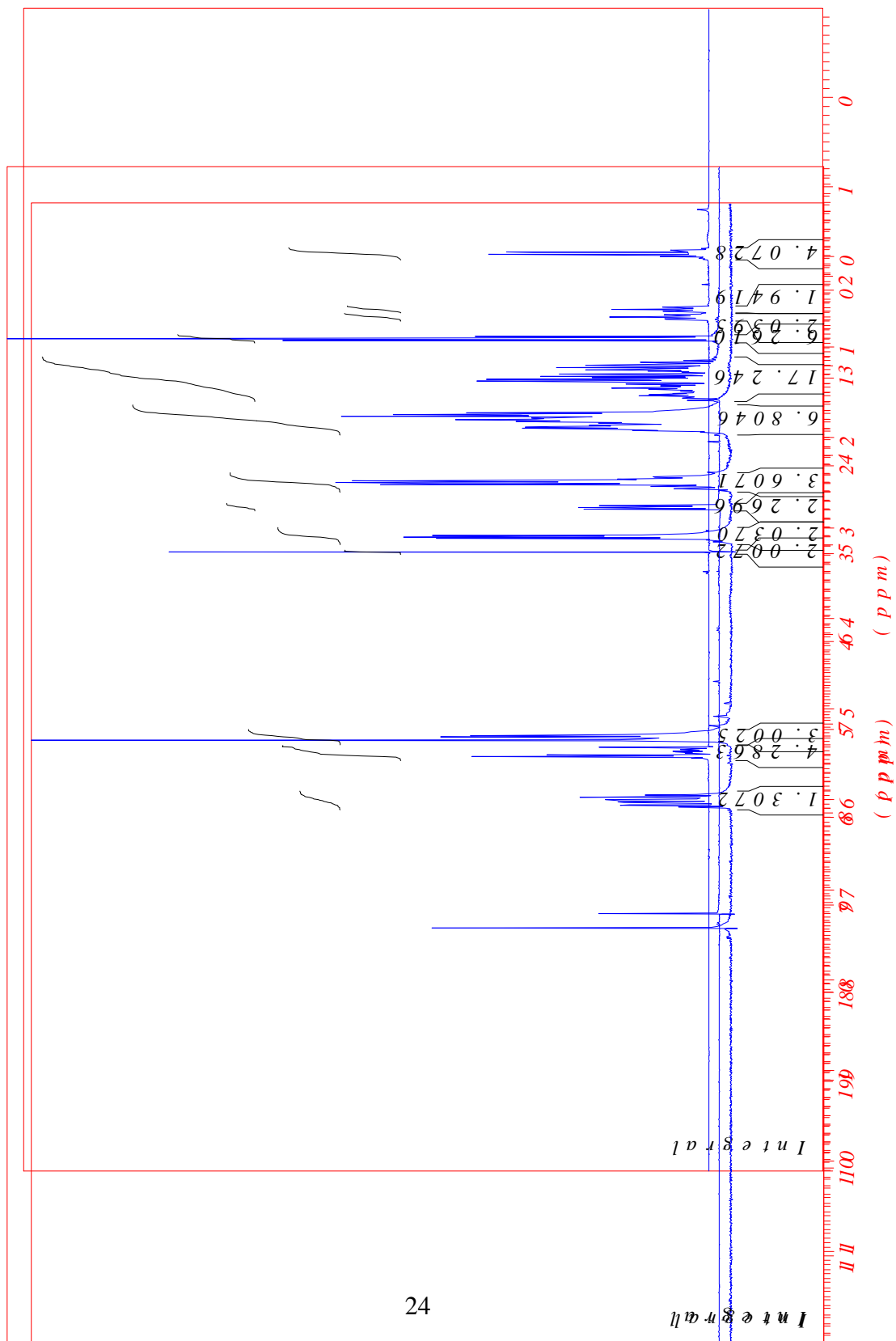
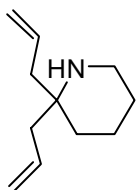
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

Oxime O-benzylcyclopentanone (27)

2,2-Dialkylpiperidine (46)



2,2-Dipropylpiperidine (55)



1-hydroxy-6,6-dipropylpiperidin-2-one (56)

