

**DÉVELOPPEMENT, ÉTUDE MÉCANISTIQUE ET OPTIMISATION DE LA RÉACTION DE CONTRACTION
DE CYCLE DES LACTAMES *N*-HÉTÉROSUBSTITUÉES**

par

Alexandre Drouin

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Octobre 2009

SOMMAIRE

Cette thèse présente la découverte d'une nouvelle transformation, soit la contraction de cycle de lactames *N*-hétérosubstituées, ainsi que son application sur plusieurs substrats.

Le premier chapitre présente la découverte de cette réaction lors de l'étude de la réactivité de radicaux amidyles générés à partir de l'irradiation de *N*-chlorolactames, envers des alcènes dans des réactions intramoléculaires.

Le second chapitre est une revue de la littérature à propos de tous les types de réarrangements impliquant la formation d'un nouveau lien carbone – azote.

Le troisième chapitre présente une étude permettant de connaître les possibilités et les limitations de ce réarrangement. Plusieurs substrats différents ont été synthétisés et leur réarrangement y est présenté.

Le quatrième chapitre présente les détails de l'étude mécanistique qui a permis de proposer un mécanisme pour ce réarrangement, ainsi que les expériences effectuées dans le but d'augmenter le rendement de la réaction de contraction de cycle.

Finalement le chapitre cinq présente la synthèse de dérivés *N*-méthyloxylactames ainsi que les résultats obtenus lors de leur photolyse. Ces dérivés ont permis d'obtenir des rendements en produit de contraction de cycle supérieurs à 70%, ce qui rend cette réaction utile du point de vue de la synthèse pour la préparation de composés naturels, par exemple.

REMERCIEMENTS

Les remerciements... Par où commencer! Tous les gens qui ont croisé mon chemin au cours de ces 10 années à Sherbrooke ont, à leur manière, façonné la personne que je suis devenue. Certain ont eu plus d'impact que d'autre! Bien sûr, je me dois de commencer par ceux qui ont vécu toutes ces expériences de près. Je fais référence à ma «femme» (j'aime mieux blonde, mais que voulez-vous, on est marié!) Marie-Claude. Merci de m'avoir appuyé durant toutes ces années et de m'avoir remonté le moral, lorsque j'en avais besoin. Merci d'avoir jeté un petit regard sur mes nombreux travaux et présentations (incluant cette thèse), ton aide a été vraiment appréciée. Merci d'avoir été à mes côtés tout ce temps et surtout de m'avoir donné deux superbes garçons, Zachary et Jacob. Je t'aime!

À mes deux garçons, vous êtes une source de joie et de bonheur quotidien. Lors des mauvaises journées de labo, le seul fait de penser à vous mettait de la joie dans ma journée. Continuez d'être si gentil et divertissant, je vous aime fort!

À mes parents, Ninon et Carol, merci à vous de m'avoir encouragé et soutenu toutes ces années, de m'avoir questionné sur l'avancement de mes recherches, et d'avoir été présents dans ma vie et celle de ma petite famille. Vous savez combien vous êtes importants pour moi! Un merci tout particulier à ma mère Ninon pour tout ce que tu as fait pour moi et pour la superbe relation qu'on a eu jusqu'à ce jour et qu'on aura pour le reste de notre vie! Je tiens aussi à te remercier pour avoir corrigé mes fautes de français, parfois nombreuses, dans la majorité de mes travaux d'université, dont cette thèse. Je sais que tu ne comprenais pas grand-chose, mais tu as toujours eu l'air heureux de pouvoir m'aider et pour ça je te remercie.

À mon frère Mathieu, merci d'être encore là! Tu as vécu des moments difficiles ces dernières années, mais tu es toujours là, et en plus tu as maintenant un superbe petit garçon, dont je suis le plus fier parrain! Tu es un exemple de persévérance et de courage pour moi. Continue d'être qui tu es. Même si on ne se voit pas assez souvent, mes pensées vont souvent vers toi et, désormais, ta nouvelle famille (Caroline et Nathan). Je vous aime fort!

Merci à mes amis Éric et Rémy. Nos rencontres sont beaucoup trop espacées à mon goût, mais lorsqu'elles se produisent, ce sont toujours des beaux moments. Vous m'avez permis de refaire le plein d'énergie à chaque rencontre et ça été très apprécié. En espérant qu'on pourra se voir plus souvent dans un futur proche!

À mes oncles, tantes, cousines et cousins, c'est toujours un plaisir de vous revoir. À chaque occasion, je passe de très beaux moments. Vous semblez toujours intéressés par ce que je fais en chimie, et ce,

même si j'ai beaucoup de difficulté à vous le rendre compréhensible. Merci pour votre intérêt et votre gentillesse.

Merci aussi à ma belle-famille. Mes beaux-parents, Jacques et Ghyslaine, en premier nous ont permis, à nombre reprises d'aller faire le plein d'énergie dans une superbe région (qu'on se le dise, un peu éloignée!) mais au combien ressourçante! Merci de nous avoir reçus à chaque fois à bras ouverts. Merci particulier à Jacques pour toutes ces rondes de golf et aussi d'avoir été un témoin privilégié de mon premier (et seul à ce jour) trou d'un coup! À toute la famille de Marie-Claude qui est à Baie-Comeau, à Québec (Joëlle) et celle du lac Kénogami, merci pour les beaux soupers et soirées bien arrosés... Ce sont des beaux souvenirs.

Ma vie à Sherbrooke aurait été complètement différente sans une des personnes, groupes de personnes ou choses suivante (présenté de façon aléatoire!) :

- Patrice et Stéphane pour toutes ces consommations alcoolisées prises en votre présence, toutes ces discussions chimiques ou philosophiques, tous ces repas, pour tout ce que vous êtes, merci.
- Kudsak : Que dire de plus! J'ai passé tellement de bons moments à cet endroit, il y en a même dont j'ai de la difficulté à me souvenir! Rappelons-nous seulement des terrasses des vendredis après-midi d'été où les chimistes envahissaient la place. Difficile à battre!
- Patrice, Stéphane, Amé, JP, Julie et MC pour tous ces soupers. INOUBLIABLE!
- Gus et Fred pour l'exemple, la motivation, le goût d'apprendre ainsi que le goût de la vie à 100 miles à l'heure.
- Le meeting de Gilles (Pas, Gus, Fred, Steph et Pat). Ce meeting aura vraiment contribué à mon apprentissage et à mon ouverture d'esprit (chimique bien sûr!).
- Merci aux membres du labo Lessard, qui au cours de mes 6 années d'études graduées auront contribué à rendre mon quotidien amusant. Je pense à Claude, Philippe, Simon, Cécilia, Delphine, Geneviève, Frédéric et Jonathan.
- Merci aussi aux membres du labo Spino qui ont aussi permis de rendre mon quotidien plus agréable et pimenté de petites anecdotes et calembours (Pat!). Un merci plus particulier au futurs vieux du labo Jas et Top et aux membres du team du réarrangement (Dana et Simon). Continuez votre bon travail.
- Merci aux autres étudiants gradués qui ont fait de ce département un endroit vivant durant toutes ces années, je pense entre autre à Robin, FLQ, Manu, Pat M., Cholette, Fred P., Karl, Max, Laurent, Luc, Cédricx et bien sûr, Ti-Gars.
- L'université de Sherbrooke et Merck Frosst pour le financement. Sans \$ on ne fait pas grand-chose!

En tant qu'étudiant gradué, j'ai eu le plaisir de travailler avec plusieurs étudiants du bacc (stagiaires ou projet de terme). Merci à tous pour votre travail. Ce fut plaisant de travailler avec vous.

Finalement, un travail tel que celui qui est présenté dans cette thèse ne peut se faire seul. Plusieurs personnes m'ont aidé sur le plan technique, merci à tous. Solange Thériault (sourire!), Philip Richter (informatique), Gaston Boulay (MS), Réal Dubuc (souffleur de verre), Daniel Fortin (Rayon-X), Normand Pothier (RMN).

Je tiens aussi à remercier les membres du jury pour bien avoir voulu réviser cet ouvrage, plus particulièrement André Beauchemin de l'Université d'Ottawa.

Merci à Jean-Marc pour tous ces conseils, son support, d'avoir corrigé ma thèse, ainsi que pour m'avoir appris l'écriture scientifique!

Finalement, il reste deux personnes, mais non les moindres. Les superviseurs Jean et Claude.

Jean : Ton amour des sciences, de la chimie est communicatif. Tu nous donnes envie de toujours nous dépasser d'aller voir plus loin. Tu es une source incroyable de connaissances et toutes les discussions scientifiques que nous avons eues ensemble ont été tellement enrichissantes. Merci d'être qui tu es et aussi d'avoir été compréhensif quand la santé d'un de mes proches me tenait plus loin du labo.

Claude : Ton énergie et ta créativité ont été une source d'inspiration pour moi. J'ai vraiment apprécié travailler avec un chimiste comme toi, et j'espère pouvoir le faire encore dans le futur. J'ai aussi apprécié te côtoyer à l'extérieur du monde de la chimie. Le hockey m'a permis de me rendre compte à quel point tu es un être généreux et divertissant!

Merci à vous deux pour votre soutien, sans vous, ça aurait été vraiment différent.

Encore une fois, tous ceux qui ont croisé mon chemin de près ou de loin, merci,

Veni, vidi, vici...

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIERES.....	VI
Liste des abréviations	IX
Liste des tableaux	XI
Liste des figures	XII
Liste des schémas.....	XIII
CHAPITRE 1 : LA DECOUVERTE D'UN REARRANGEMENT.....	1
1.1. Introduction.....	1
1.2. Synthèse du composé modèle	3
1.3. Génération et réactivité du radical amidyle	8
1.4. Conclusion	10
CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTERATURE; REARRANGEMENTS MENANT VERS UN NOUVEAU LIEN CARBONE – AZOTE	11
2.1 Introduction.....	11
2.2. Les intermédiaires réactifs impliquant des atomes d'azotes.....	12
2.2.1. Les nitréniums	12
2.2.1.1. Définitions et historique	12
2.2.1.2. Méthodes de formation.....	14
2.2.1.3. Exemples de réactivité.....	17
2.2.2. Les amidures.....	18
2.2.2.1. Définitions et historique	18
2.2.2.2. Méthodes de formation.....	19
2.2.2.3. Exemples de réactivité.....	21
2.2.3. Les nitrènes.....	22
2.2.3.1. Définitions et historique	22
2.2.3.2. Méthodes de formation.....	24
2.2.3.3. Exemples de réactivité.....	26
2.3. Les réarrangements	27
2.3.1. Introduction	27

2.3.2. Réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'amines	27
2.3.3. Réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'amides	38
2.3.4. Réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'autres fonctions	51
2.4. Conclusion	55
CHAPITRE 3 : LES DERIVES <i>N</i> -CHLORES	56
3.1. Introduction.....	56
3.2. Synthèse des précurseurs	56
3.2.1. 9-Azabicyclo[3.3,2]décan-10-one 29	56
3.2.2. 4-Azatricyclo[4.3.1.1 ^{3,8}]undécan-5-one 340 et 1,4,4-triméthyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-2-one 343	57
3.2.3. 3-Méthyle- δ -valérolactame 350 et 3,3-diallyle- δ -valérolactame 354	58
3.2.4. <i>cis</i> et <i>trans</i> 3,7-Diméthylcaprolactame 357 et (4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-méthyl-7-isopropylcaprolactame 360	61
3.2.5. 7-Azabicyclo[4.2.0]octan-8-one 363	61
3.3. Réarrangement des <i>N</i> -chlorolactames.....	62
3.3.1. Chlorations	62
3.3.2. Résultats des photolyses	64
3.3.3. Interprétations des résultats	68
3.4. Conclusion	70
CHAPITRE 4 : ÉTUDE MECANISTIQUE ET OPTIMISATION DU REARRANGEMENT	72
4.1. Introduction.....	72
4.2. Mécanisme radicalaire ou ionique?	72
4.2.1. Introduction	72
4.2.2. Précurseurs de radicaux.....	73
4.2.3. Précurseurs de nitrénium	80
4.3. Optimisation.....	85
4.3.1. Introduction	85
4.3.2. <i>N</i> -Halolactames	85
4.3.3. Les acides hydroxamiques.....	93
4.3.4. Les <i>N</i> -aminolactames	98
4.5. Conclusion	101
CHAPITRE 5 : LES <i>N</i> -MESYLOXYLACTAMES ET AUTRES DERIVES	102

5.1. Introduction.....	102
5.2. La synthèse des acides hydroxamiques.....	103
5.2.1. cis-1-Hydroxy-3,7-diméthylazépan-2-one (494).....	103
5.2.2. 1-Hydroxyazépan-2-one (499).....	105
5.2.3. 4,8-Diaza-8-hydroxy-4-phényl-tricyclo[5.2.2.0 ^{2,6}]undécane-3,5,9-trione (505)...	105
5.2.4. 4,8-Diaza-4- <i>n</i> -heptyle-8-hydroxy-4,8-diazatricyclo[5.2.2.0 ^{2,6}]undécane-3,5,9-trione (508)	107
5.2.5. 2-Hydroxy-4-(prop-2-ényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-one (514).....	108
5.2.6. 1-Hydroxy-4-(méthoxyméthoxy)-3,3-diméthylazocan-2-one (529).....	111
5.2.7. 3-Benzyl-1-hydroxyazocan-2-one (535).....	112
5.2.8. Autres essais de synthèse à partir de la <i>N</i> -hydroxypyridone	113
5.3. Métylations des acides hydroxamiques	116
5.4. Photolyses et interprétation des résultats	117
5.5. À la recherche d'une méthode de synthèse générale des acides hydroxamiques cycliques	121
5.6. Conclusion	126
CONCLUSION GENERALE	127
PARTIE EXPERIMENTALE	129
Remarques générales	129
Modes opératoires.....	130
REFERENCES ET NOTES	184
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS	196
ANNEXE 2 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE # 343 ...	269
ANNEXE 3 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE # <i>TRANS</i> -357.....	273
ANNEXE 4 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE # 378 ...	277
ANNEXE 5 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE # 456 ...	281
ANNEXE 6 : COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE # 493 ...	285

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2,6-DTBP	2,6-Di- <i>t</i> -butylpyridine
(Tf) ₂ O	Anhydride triflique
Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Ar	Aryle
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyle
BSA	<i>N,O</i> -Bis[triméthylsilyl]acétamide
Bn	Benzyle
BRPD	Basé sur la récupération du produit de départ
CPV	Chromatographie en phase vapeur
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	Azodicarboxylate de di- <i>iso</i> -propyle
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
Éq.	Équivalent
Et	Éthyle
HMPA	<i>N,N,N</i> -Hexaméthylphosphoramide
INDO	«Intermediate neglect of differential overlap»
IBX	Acide diiodoxybenzoïque
IR	Infra-rouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle

Ms	Méthanesulfonyle
MW	Micro-ondes
N	Normale (1 éq. / L)
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
nm	nanomètre
Pd/C	Palladium sur charbon
Ph	Phényle
PPA	Acide polyphosphorique
<i>p</i> -NBSP	Peroxyde de <i>para</i> -nitrophénylsulfonyle
Pr	Propyle
TBAOH	Hydroxyde de tetrabutylammonium
<i>p</i> -TSA	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
<i>p</i> -TSCl	Chlorure de <i>para</i> -toluène sulfonyle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
SET	Transfert électronique d'un électron
SMBR	Spectrométrie de masse basse résolution
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
TBSCl	Chlorure de <i>t</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TfOH	Acide triflique
THF	Tétrahydrofurane
TMSCl	Chlorure de tetraméthylsilyle
TMSN ₃	Azoture de triméthylsilyle

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Essais des réarrangements de Beckmann et Schmidt vers la lactame 29	7
Tableau 2. Aptitudes migratoires de groupements aryles possédant divers substituants lors du réarrangement de Stieglitz.....	30
Tableau 3. Alkylation de la δ -valérolactame.....	59
Tableau 4. Chloration des lactames.	63
Tableau 5. Photolyse des <i>N</i> -chlorolactames.....	65
Tableau 6. Photolyses des <i>N</i> -chlorolactames fonctionnalisées.	70
Tableau 7. Essais de réarrangement en conditions favorisant le bris homolytique de la liaison N-X.	74
Tableau 8. Essais de réarrangement en conditions favorisant le bris hétérolytique de la liaison azote – halogène.....	81
Tableau 9. Essais de conditions pour l’optimisation du réarrangement avec les <i>N</i> -halolactames.	86
Tableau 10. Solvants utilisés lors de la photolyse de la <i>N</i> -chlorolactame 369	90
Tableau 11. Essais de synthèse de <i>N</i> -aminolactames à l’aide des sources d’azote positif 470 et 469	99
Tableau 12. Essais de cyclisation d’un azoture sur un chlorure d’acide.....	100
Tableau 13. Conditions de réaction pour la protection de la <i>N</i> -hydroxypyridone (500).....	114
Tableau 14. Essais de Diels-Alder entre les <i>N</i> -hydroxypyridones 500 et 502 et différents diénophiles.	115
Tableau 15. Transformation des acides hydroxamiques en <i>N</i> -métyloxylactames. ^a	117
Tableau 16. Résultats des photolyses des <i>N</i> -métyloxylactames. ^a	118
Tableau 17. Photolyses de <i>N</i> -métyloxylactames fonctionnalisées. ^{a,123}	121
Tableau 18. Résultats des essais de transformation de lactames en acides hydroxamiques.	123
Tableau 19. Résultats des essais de transformations d’oximes en acides hydroxamiques.	125
Tableau 20. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Addition intramoléculaire d'un radical amidyle sur un alcène.	1
Figure 2. Configuration électronique des radicaux amidyles.	2
Figure 3. Composé modèle 3	2
Figure 4. Conformations des énolates générant les bicycles 12 et 13	4
Figure 5. Intermédiaire non-favorisé dans le réarrangement de Beckmann du squelette bicyclo[3.3.2]nonane.	6
Figure 6. 5-Cyanocyclooctène.	7
Figure 7. Cellule en quartz utilisée pour les photolyses dans le réacteur Rayonet®.	9
Figure 8. Produits attendus de cyclisation du radical amidyle dérivé de 30	9
Figure 9. Intermédiaires réactifs impliquant des atomes d'azote.	11
Figure 10. États singulet et triplet des ions nitréniums.	12
Figure 11. Représentation d'un amidure.	19
Figure 12. Diisopropylamidure de lithium.	21
Figure 13. États singulet et triplet des nitrènes.	23
Figure 14. Amines synthétisées pour l'étude des aptitudes migratoires de groupements aryles.	29
Figure 15. Lactame 29	56
Figure 16. Composés dichlorés isolés lors de la photolyse de 30	66
Figure 17. Acide hydroxamique.	93
Figure 18. États de transition <i>endo</i> et <i>exo</i> de la réaction de Diels-Alder entre le diène 502 et le diénophile 504	107
Figure 19. Structure de la cocaïne 538 et de la scopolamine 539	116
Figure 20. Source d'oxydants et d'atomes d'oxygène électrophile utilisées pour la synthèse d'acides hydroxamiques.	122
Figure 21. Lactames utilisées pour le développement d'une méthode de synthèse directe d'acides hydroxamiques.	122
Figure 22. Lactames <i>N</i> -benzylées 567 et 568	124
Figure 23. Cyclohexanone 569 et 470	124

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1	1
Schéma 2	3
Schéma 3	4
Schéma 4	5
Schéma 5	6
Schéma 6	6
Schéma 7	8
Schéma 8	8
Schéma 9	9
Schéma 10	10
Schéma 11	13
Schéma 12	13
Schéma 13	15
Schéma 14	16
Schéma 15	17
Schéma 16	18
Schéma 17	18
Schéma 18	19
Schéma 19	20
Schéma 20	20
Schéma 21	21
Schéma 22	22
Schéma 23	22
Schéma 24	23
Schéma 25	23
Schéma 26	25
Schéma 27	26
Schéma 28	26
Schéma 29	27
Schéma 30	28

Schéma 31	28
Schéma 32	29
Schéma 33	31
Schéma 34	31
Schéma 35	31
Schéma 36	32
Schéma 37	33
Schéma 38	33
Schéma 39	34
Schéma 40	35
Schéma 41	35
Schéma 42	36
Schéma 43	36
Schéma 44	37
Schéma 45	38
Schéma 46	38
Schéma 47	39
Schéma 48	40
Schéma 49	41
Schéma 50	41
Schéma 51	42
Schéma 52	42
Schéma 53	43
Schéma 54	44
Schéma 55	45
Schéma 56	45
Schéma 57	46
Schéma 58	46
Schéma 59	47
Schéma 60	47
Schéma 61	48
Schéma 62	49

Schéma 63	49
Schéma 64	50
Schéma 65	50
Schéma 66	51
Schéma 67	52
Schéma 68	52
Schéma 69	53
Schéma 70	53
Schéma 71	54
Schéma 72	54
Schéma 73	55
Schéma 74	57
Schéma 75	57
Schéma 76	60
Schéma 77	60
Schéma 78	61
Schéma 79	62
Schéma 80	67
Schéma 81	68
Schéma 82	73
Schéma 83	75
Schéma 84	76
Schéma 85	77
Schéma 86	78
Schéma 87	79
Schéma 88	80
Schéma 89	83
Schéma 90	87
Schéma 91	88
Schéma 92	92
Schéma 93	94
Schéma 94	95

Schéma 95	96
Schéma 96	97
Schéma 97	97
Schéma 98	98
Schéma 99	99
Schéma 100	100
Schéma 101	102
Schéma 102	103
Schéma 103	104
Schéma 104	105
Schéma 105	106
Schéma 106	108
Schéma 107	109
Schéma 108	110
Schéma 109	110
Schéma 110	112
Schéma 111	113
Schéma 112	115
Schéma 113	116
Schéma 114	120
Schéma 115	125

CHAPITRE 1 : LA DÉCOUVERTE D'UN RÉARRANGEMENT

1.1. Introduction

La réactivité des radicaux amidyles, le radical d'une fonction amide, est étudiée depuis plusieurs années déjà. En 1969, Danieli *et al.* ont observé, suite à la fragmentation de dérivés *N,O*-diacylhydroxylamines (**1**), la formation d'amides tels **2** (Schéma 1).¹ Bien que cette réaction n'ait aucun intérêt synthétique, l'observation de la formation d'un radical amidyle a ouvert la voie à cette chimie. Dans les années subséquentes, les radicaux amidyles ont été impliqués dans plusieurs réactions d'arrachement d'hydrogène et d'addition aux oléfines.²

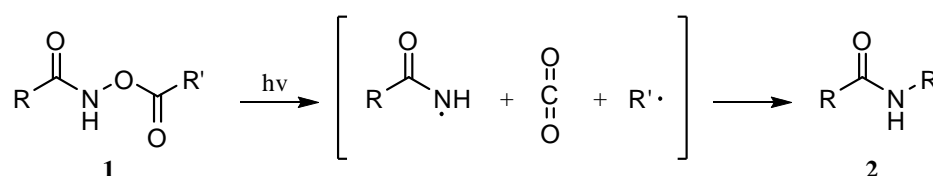


Schéma 1

Cependant, bien que leur réactivité ait été déjà très étudiée, les radicaux amidyles ne sont pas connus pour être réactifs dans leur configuration électronique fondamentale, soit la configuration Π_N .² Au départ, mon projet de recherche consistait donc en l'étude de la réactivité des radicaux amidyles envers les alcènes, lors de réactions intramoléculaires, dans leur configuration électronique fondamentale *i.e.* Π_N (Figure 1).

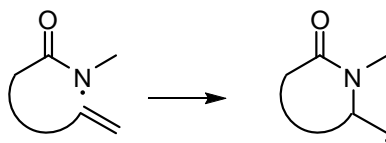


Figure 1. Addition intramoléculaire d'un radical amidyle sur un alcène.

Les radicaux amidyles peuvent adopter quatre configurations électroniques différentes (Figure 2). L'électron libre peut se retrouver dans une orbitale sp^2 ou dans l'orbitale π et, pour chacun de ces cas, il peut se trouver sur l'oxygène ou sur l'azote. On note la configuration électronique selon l'orbitale (Π ou

Σ) puis en indice, on inscrit l'atome sur lequel l'électron non apparié se trouve. Par exemple, Σ_O signifie que l'électron libre se trouve sur l'atome d'oxygène et qu'il est dans une orbitale sp^2 .

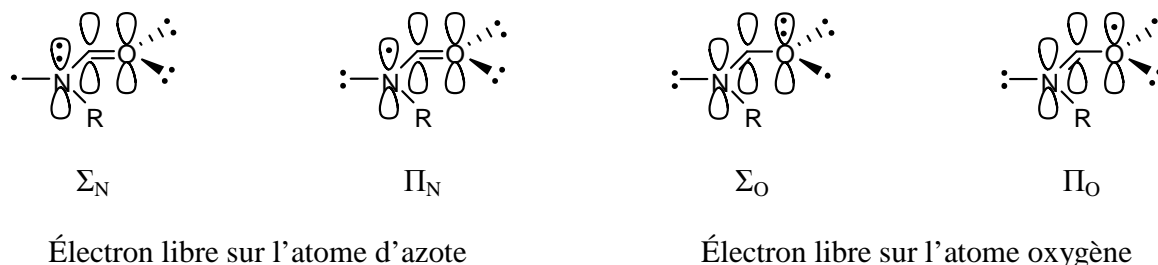


Figure 2. Configuration électronique des radicaux amidyles.

Les travaux de Danen et Gellert³ via des expériences de résonance paramagnétique électronique ainsi que ceux de Koenig via des calculs INDO suggéraient que le spin de l'électron se retrouve principalement sur l'azote.⁴ Koenig a aussi calculé que la différence en énergie entre le radical sur l'atome d'azote ou sur l'atome d'oxygène est de 10 à 20 kcal/mole. Quelques années plus tard, plusieurs études de RPE effectuées par Lessard et ses collaborateurs ont clairement démontré que l'état électronique fondamental des radicaux amidyles est Π_N .⁵ Il a aussi été démontré que les réactions de cyclisation entre un radical amidyle et un alcène s'effectuent avec de bons rendements lorsque le radical Σ_N peut être impliqué, c'est-à-dire lorsque le radical Σ_N peut se placer pour obtenir le recouvrement orbitalaire nécessaire à la réaction.⁶ Par contre, aucune cyclisation n'a été rapportée dans la littérature lorsque seulement le radical Π_N est en mesure de se placer pour effectuer la cyclisation. Il a donc été proposé d'effectuer la synthèse d'une molécule modèle **3** (Figure 3) ayant une structure rigide, qui offre la possibilité de réagir avec un alcène seulement lorsque le radical est dans son état Π_N .

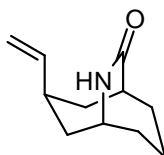


Figure 3. Composé modèle **3**.

1.2. Synthèse du composé modèle

La synthèse du composé **3** a été réalisée selon une séquence développée par Philippe Bergeron.⁷ Ce dernier a effectué la séquence réactionnelle jusqu'à l'oxime **4** (Schéma 4), mais n'a pu se rendre plus loin faute de temps. J'ai repris le tout et ce sont mes propres résultats qui sont présentés ici. La synthèse débute par une double addition d'aldol du malonate de diéthyle (**5**, Schéma 2) sur deux équivalents de formaldéhyde pour donner le diol **6**. Ce diol a par la suite été traité dans des conditions acides pour donner le mélange d'acides **7/8**. Dans cette étape, il y a eu, tout d'abord, hydrolyse des esters en acides, le tout suivi par une décarboxylation et, de façon simultanée, déplacement des hydroxyyles par des ions bromures. Pour le composé **8**, une élimination d'eau ou d'acide bromhydrique conduit à l'acide α,β insaturé. Les acides **7/8** ont été convertis en esters méthyliques correspondants **9/10** dans le méthanol. L'ester **9** a été converti en ester **10** via un traitement basique, ce qui conduit à l'élimination d'une molécule de HBr.

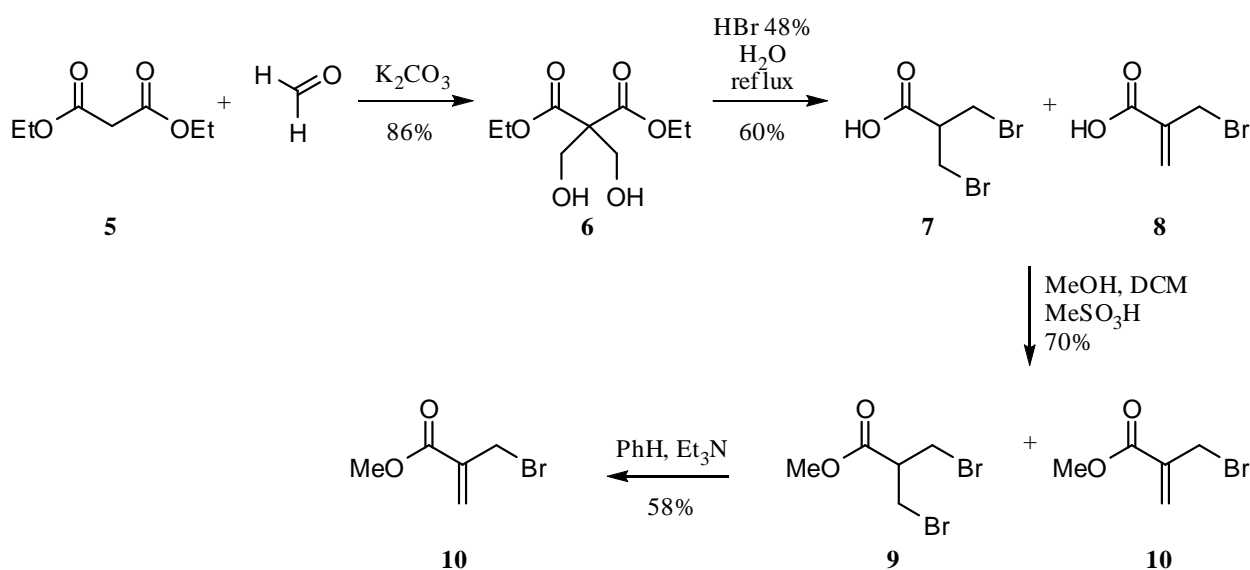


Schéma 2

La synthèse du squelette bicyclique a été réalisée via une double addition de l'énamine **11** sur l'ester **10** (Schéma 3). Un mélange de diastéréoisomères **12/13** dans un ratio de 40:1 a été isolé, le composé **12**, produit de cyclisation nommé *endo*, étant majoritaire. Cette réaction a procédé tout d'abord par une attaque de type Michaël de l'énamine **11** sur l'ester **10** ce qui a résulté en l'éjection du brome et la

régénération de l'ester α,β insaturé. L'énamine a ensuite été régénérée à l'aide de la triéthylamine, puis une nouvelle attaque de type Michaël de l'énamine a eu lieu pour former le bicyclic. Finalement, suite au parachèvement aqueux de la réaction, les cétones **12** et **13** ont été formées. La sélectivité *endo* de cette réaction est expliquée par l'étape de protonation de l'énolate généré par l'addition de l'énamine. Cette protonation étant cinétique, conduit au produit majoritaire nommé *endo*. L'explication de cette sélectivité est démontrée à l'aide des conformations possibles que peut adopter le bicyclic (Figure 4). La protonation du conformère **A** sur la face α implique que le cycle possédant l'énolate doit adopter une conformation bateau, ce qui est défavorisé. Pour ce qui est du conformère **B**, la protonation se fait donc sur l'autre face, β , ce qui permet au cycle à 6 membres possédant l'énolate d'adopter une conformation chaise. C'est donc la protonation sur la face β menant au composé *endo* qui sera favorisée. Cependant, l'isomère majoritaire **12** n'est pas celui qui est utile pour le reste de cette synthèse. Le mélange d'esters **12/13** a donc été traité dans des conditions permettant l'épimérisation du centre en α de la fonction ester. Suite à un traitement au méthanoate de sodium, le mélange initial de **12/13** 40:1 a été transformé en un mélange 1:6 favorisant maintenant le stéréoisomère désiré **13**. À ce moment les diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie éclair sur gel de silice, puis la synthèse a été poursuivie avec le diastéréoisomère possédant la bonne stéréochimie, soit **13**.

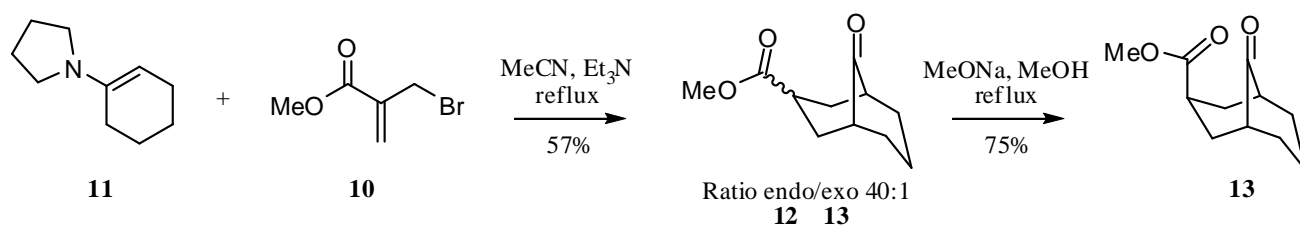


Schéma 3

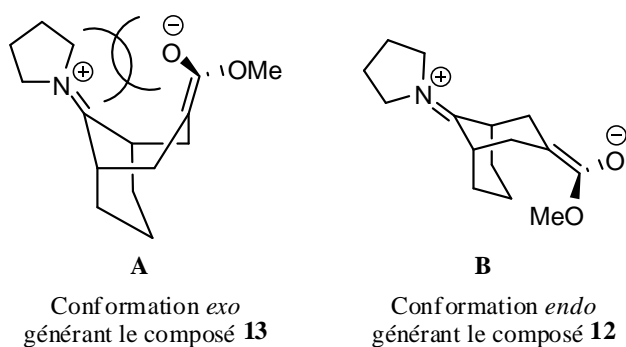


Figure 4. Conformations des énolates générant les bicyclics **12** et **13**.

La cétone du composé **13** a été protégée sous forme d'acétal à l'aide d'éthylène glycol (Schéma 4). Par la suite, l'ester **14** a été réduit à l'aide de LiAlH_4 . L'alcool **15** ainsi formé a été oxydé en aldéhyde **16** dans les conditions développées par Swern.⁸ Une oléfination de Wittig a par la suite été réalisée sur l'aldéhyde **16** pour générer l'oléfine **17**. L'acétal de **17** a été déprotégé, puis la cétone **18** a été transformée en oxime **4** via une réaction avec le chlorure d'hydroxylammonium.

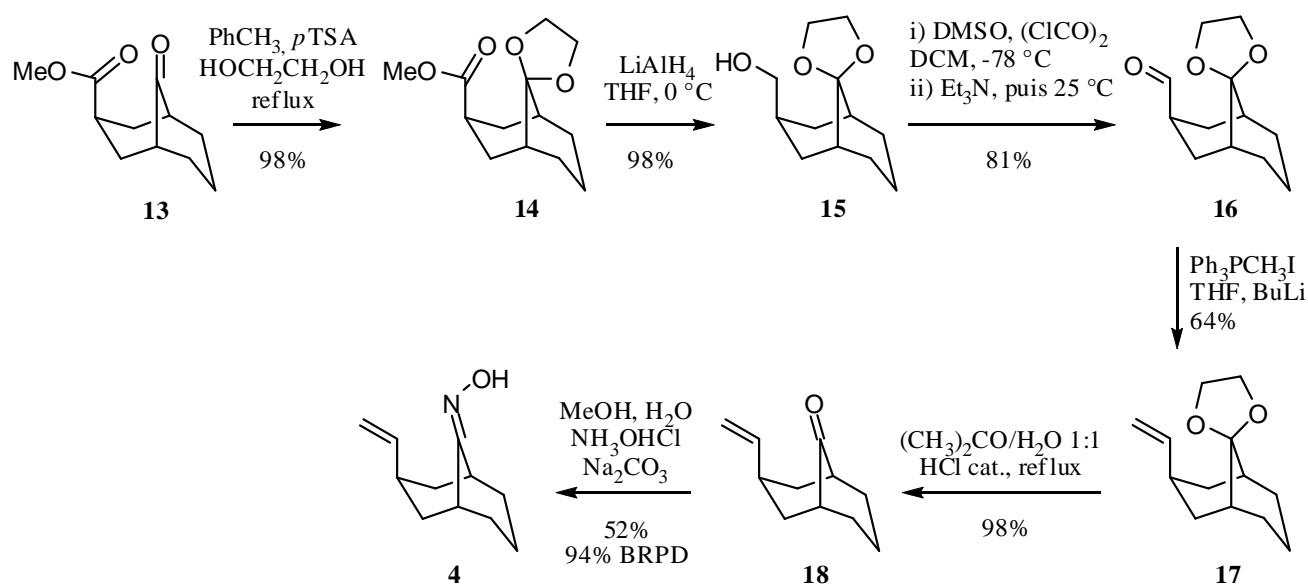


Schéma 4

Avec l'oxime **4** en main, la synthèse du composé **3** était presque complétée. Une dernière étape, pour générer la lactame via le réarrangement de Beckmann, devait être effectuée.⁹ Cette dernière étape a causé quelques problèmes. Les conditions typiques pour le réarrangement de Beckmann sont de placer l'oxime en milieu acide et de chauffer le mélange réactionnel.¹⁰ Cependant, tous les essais effectués en milieu acide, sur le composé modèle **19**, n'ont pas donné le produit désiré (Tableau 1). Quelques essais de réarrangement de Schmidt sur les cétones ont aussi été effectués sur le substrat modèle **20**, sans succès (Tableau 1, entrées 9-11).¹¹ Une hypothèse expliquant la difficulté d'effectuer le réarrangement sur ce type de squelette bicyclique peut être proposée. En examinant le mécanisme proposé pour le réarrangement de Beckmann (Schéma 5), on constate que ce dernier implique un intermédiaire cationique stabilisé par l'atome d'azote en α (intermédiaires **23** et **24**). Or, il a été postulé que cette stabilisation est impossible dans un squelette bicyclo[3.3.2]nonane, car il faudrait impliquer une liaison triple sur le pont du squelette bicyclique (Figure 5).

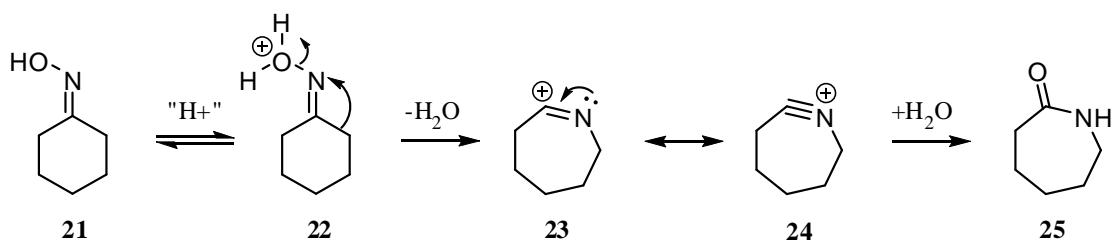


Schéma 5

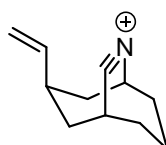


Figure 5. Intermédiaire non-favorisé dans le réarrangement de Beckmann du squelette bicyclo[3.3.2]nonane.

Pour contourner ce problème, une modification du réarrangement de Beckmann a été employée, soit effectuer le réarrangement en milieu basique. Pour ce faire, on transforme le groupement hydroxyle de l'oxime en groupement partant, puis on traite le tout en milieu aqueux basique. Dans ces conditions, le mécanisme du réarrangement est différent et n'implique pas la formation de l'intermédiaire cationique non favorisé (Schéma 6). La première étape de ce mécanisme est l'addition d'un ion hydroxyde sur l'oxime. Par la suite, la migration de l'alkyle sur l'azote est favorisée par la génération du carbonyle (**27** → **28**). Ce sont donc ces conditions de réaction qui ont été fructueuses pour la transformation de l'oxime **4** vers la lactame **3**. En effet, l'oxime a été traitée avec du chlorure de *para*-toluènesulfonyle, de l'hydroxyde de sodium dans un mélange 1:1 de dioxane et d'eau pour générer la lactame **3** (Schéma 7).

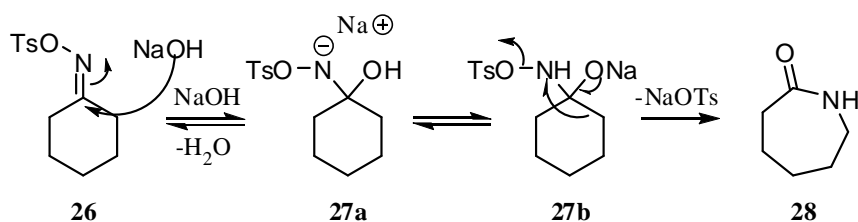
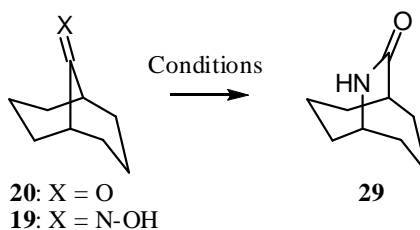


Schéma 6

Tableau 1. Essais des réarrangements de Beckmann et Schmidt vers la lactame **29**.



Entrée	Produit de départ	Conditions	Résultats
1	Oxime 19	H ₃ PO ₄ , MeOH, reflux	Cétone 20
2	Oxime 19	H ₂ SO ₄ conc., reflux	Décomposition
3	Oxime 19	H ₃ PO ₄ , reflux	Décomposition
4	Oxime 19	PPA, PhH, reflux	Cétone 20
5	Oxime 19	[RhCl(COD)] ₂ 2,5%, CF ₃ SO ₃ H, Ph ₃ P, DCE, reflux	Décomposition
6	Oxime 19	TsCl, DMAP, Pyridine, reflux	Oxime tosylé
7	Oxime 19	PCl ₅ , Et ₂ O, -5°C à TP	Lactame 29 ≈ 25%
8	Oxime 19	TsCl, NaOH, Dioxane, H ₂ O	Lactame 29 83%
9	Cétone 20	NaN ₃ , H ₂ SO ₄ , H ₂ O	Décomposition
10	Cétone 20	1) DPPA, CCl ₄ , -20°C 2) BF ₃ ·OEt ₂ 3) KOH	5-Cyanocyclooctène ^a
11	Cétone 20	H ₂ O, H ₂ SO ₄ , CHCl ₃ , NaN ₃	5-Cyanocyclooctène ^a

a) Voir Figure 6.

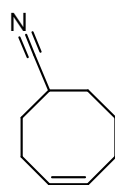


Figure 6. 5-Cyanocyclooctène.

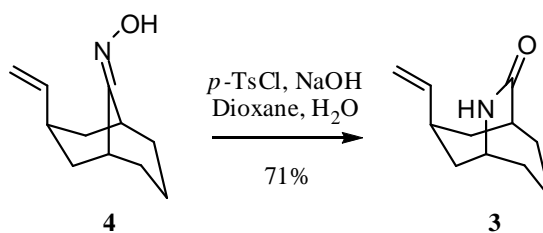


Schéma 7

1.3. Génération et réactivité du radical amidyle

Les radicaux amidyles proviennent du bris homolytique de la liaison N-X, où X est soit un halogène,^{6,12,13,14,15,16} un groupement nitroso,¹⁴ un thiophényle¹⁷ ou un ester (Schéma 8).^{18,19} Pour briser ce lien, il existe plusieurs méthodes : 1) la photolyse;^{14,15,16,17,19} 2) l'utilisation d'initiateurs de radicaux;²⁰ 3) les réactions d'oxydoréduction;^{6,13} 4) la thermolyse;²¹ et 5) l'électrolyse.²² De toutes ces méthodes, la photolyse ou l'irradiation est la plus utilisée. Sous irradiation, l'amide *N*-hétérosubstitué passe de son état fondamental à un état excité, ce qui cause le bris homolytique du lien faible N-X. Typiquement, lorsque X est un halogène, les longueurs d'onde utilisées varient entre 254 et 300 nm.^{15,16} Pour les dérivés où X est un nitroso, la longueur d'onde utilisée est de 320 nm.¹⁴

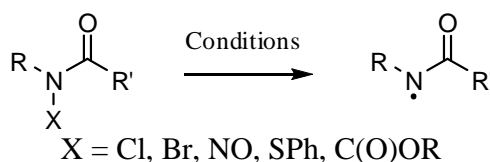


Schéma 8

La méthode choisie pour générer le radical amidyle du précurseur **3** est la photolyse du lien N-Cl. La raison étant simple, générer le lien N-Cl s'avère relativement facile, de plus, les précédents indiquent que la photolyse s'est avérée la méthode de choix dans le passé pour générer le radical.^{2,7} Pour ce faire, la lactame **3** a été placée dans un mélange de NaOCl aqueux 5% et de DCM 2 : 1. Le tout a été agité vigoureusement à l'abri de la lumière pendant 5 à 7 jours (Schéma 9). Par la suite, la *N*-chlorolactame **30** a été placée dans une cellule en quartz (Figure 7), puis irradiée dans un réacteur Rayonet® équipé de 16 lampes au mercure irradiant à 254 nm. Les produits attendus de cette réaction étaient des composés résultant de la cyclisation *5-exo-trig* ou *6-endo-trig* du radical amidyle sur l'oléfine, générant ainsi les

composés tricycliques **31** et/ou **32** (Figure 8). Cependant, aucun de ces produits n'a été observé. Un produit de contraction de cycle, le chlorure de carbamoyle **33**, et la lactame précurseur **3** ont été obtenus dans un ratio presque équimolaire (Schéma 9).

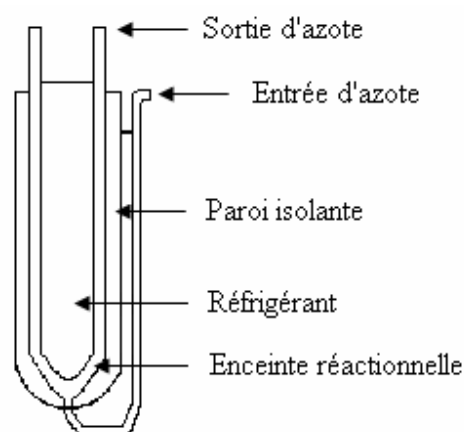


Figure 7. Cellule en quartz utilisée pour les photolyses dans le réacteur Rayonet®.

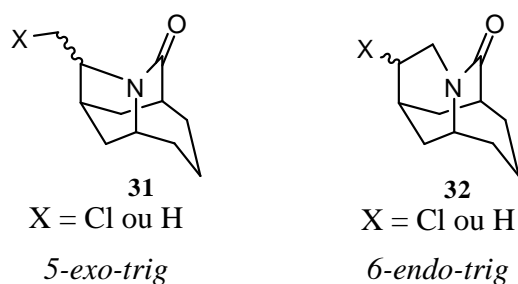


Figure 8. Produits attendus de cyclisation du radical amidyle dérivé de **30**.

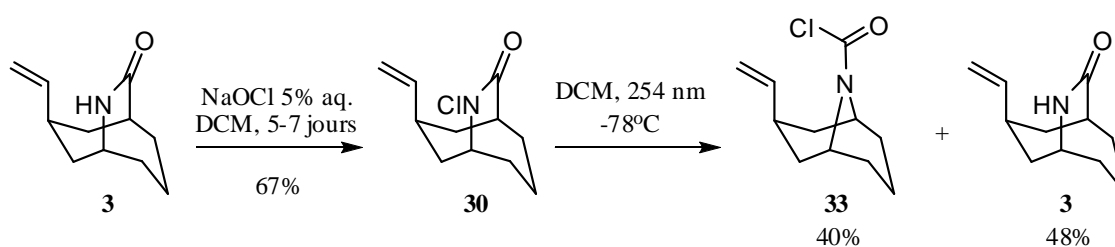


Schéma 9

Dans l'optique de confirmer la structure du chlorure de carbamoyle **33**, ce dernier a été traité avec du méthanol (Schéma 10). Le carbamate de méthyle **34** a alors été obtenu.

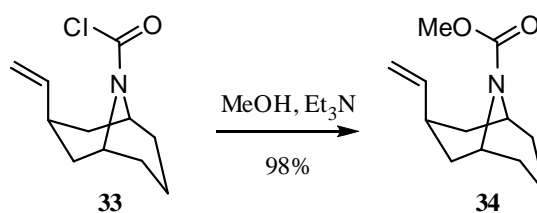


Schéma 10

1.4. Conclusion

Bien que cette expérience n'ait pas donné les composés escomptés, le résultat est tout de même des plus intéressants. En effet, ce genre de réarrangement était, à notre connaissance, inconnu jusqu'à cette date. Il s'agit en fait d'une migration 1,2 d'un alkyle sur un atome d'azote. Ce résultat fort intéressant ne permet pas de conclure quant à la réactivité des radicaux amidyles dans leur configuration électronique Π_N vis-à-vis des oléfines.²³ Par contre, ce nouveau réarrangement a un potentiel très intéressant comme outil synthétique et méritait d'être étudié de façon plus approfondie. Mon projet de recherche de doctorat venait donc de changer et il allait devenir l'étude du réarrangement de contraction de cycle des lactames *N*-hétérosubstituées.

CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE; RÉARRANGEMENTS MENANT VERS UN NOUVEAU LIEN CARBONE – AZOTE

2.1 Introduction

Les composés possédant un ou des atomes d'azote jouent un rôle prépondérant dans le monde de la biochimie, voire des sciences de la vie en général. Ils sont partie prenante des composés utilisés dans l'industrie pharmaceutique, des composés naturels tels les alcaloïdes, des ligands utilisés dans les catalyses asymétriques et, dans un sens plus large, de la vie de par leur présence dans les bases azotées de l'ADN par exemple.

À des fins industrielles et pharmaceutiques, beaucoup d'efforts ont été faits pour développer de nouvelles méthodes pour générer des liens carbone – azote. Plusieurs de ces méthodes impliquent une migration d'un carbone vers un atome d'azote. C'est ce qui sera présenté dans cette revue bibliographique.

On peut définir quatre types d'intermédiaires réactifs impliquant un atome d'azote, soient les cations, appelés nitréniums, les radicaux aminyles ou amidyles, les nitrènes, et les anions, appelés amidures (Figure 9). Nous examinerons les précédents dans les réarrangements impliquant les ions nitréniums, les amidures ainsi que les nitrènes. Pour ce qui est d'un réarrangement d'un carbone vers un azote impliquant des radicaux, aucun exemple n'est rapporté dans la littérature.

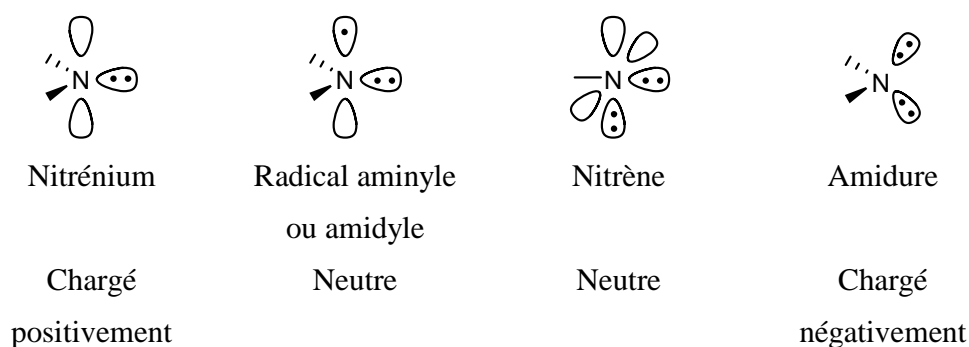


Figure 9. Intermédiaires réactifs impliquant des atomes d'azote.

2.2. Les intermédiaires réactifs impliquant des atomes d'azotes

2.2.1. Les nitreniums

2.2.1.1. Définitions et historique

Les ions nitreniums sont des composés organiques comprenant un atome d'azote qui possède une couche de valence incomplète (sextet) et qui possède une charge positive. L'atome d'azote des ions nitreniums est hybridé sp^2 . Ils peuvent exister sous deux états électroniques, l'état singulet, dans lequel les deux électrons non-liants sont appariés et se retrouvent dans l'orbitale σ non-liante, et l'état triplet, dans lequel les deux électrons non liants ont le même spin et se retrouvent dans deux orbitales non-liantes sp^2 et p. (Figure 10).

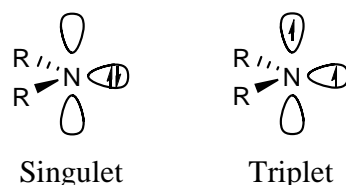


Figure 10. États singulet et triplet des ions nitreniums.

Les ions nitreniums sont similaires aux carbocations puisqu'ils possèdent tous deux une charge positive. Cependant, les ions nitreniums sont des espèces beaucoup plus électrophiles que les carbocations et leur temps de vie en solution est très court, soit de l'ordre de la picoseconde à la microseconde.²⁴

Les ions nitreniums sont connus depuis peu. Avant les années 1980, plusieurs scientifiques questionnaient leur existence en tant qu'intermédiaires de réactions.²⁵ Comme les données expérimentales étaient ambiguës, les scientifiques étaient incapables de déterminer si la formation de certains produits impliquait un mécanisme concerté ou non, donc de déterminer si un ion nitrenium était formé ou non. Cependant, même si la confirmation de l'existence des nitreniums est venue tardivement, la connaissance de leur réactivité remonte au 19^e siècle. En effet, en 1898, Bamberger a rapporté un intermédiaire réactif possédant la même structure générale qu'un ion nitrenium (Schéma 11).²⁶ Bien entendu, cet intermédiaire réactif n'a pas été considéré comme un ion nitrenium à ce moment;

cependant, on sait aujourd'hui que cet intermédiaire en était un. Cette réaction est aujourd'hui connue sous le nom du réarrangement de Bamberger.²⁷

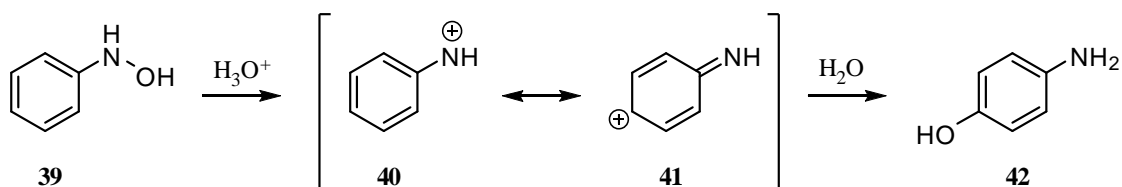


Schéma 11

Quinze ans plus tard, en 1913, Stieglitz a rapporté les premiers exemples de migrations d'aryles vers des nitréniums.²⁸ Il a en effet observé la migration de groupements aryles lors de l'hydrolyse d'hydroxylamines et de *N*-chloramines substituées (Schéma 12). La migration du groupement aryle conduit à la formation du cation iminium **45** qui, suite à une hydrolyse, conduit à la cétone **46** et à l'amine **47** correspondantes.

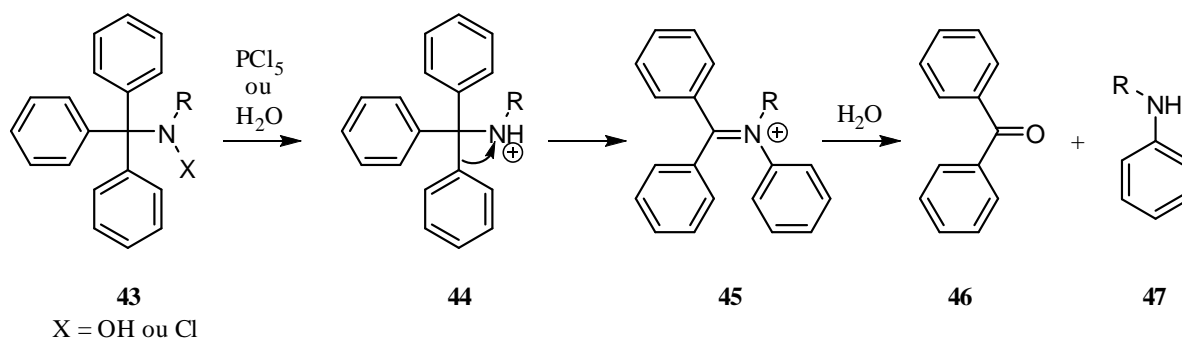


Schéma 12

Heller et ses collaborateurs ont été les premiers à présenter des évidences, prouvant de l'existence de tels intermédiaires, suite à des études cinétiques sur le réarrangement de Bamberger.²⁹ Par la suite, Gassman et ses collaborateurs ont fourni d'autres preuves de l'existence des nitréniums, eux aussi via des études cinétiques, mais cette fois sur des amines *N*-chlorées.³⁰

2.2.1.2. Méthodes de formation

De façon générale, les ions nitréniums sont formés à l'aide de l'une des trois méthodes suivantes : thermique, photochimique ou électrochimique. La méthode thermique, de loin la plus utilisée, consiste à briser une liaison azote – hétéroatome, telle qu'une liaison azote – oxygène, azote – chlore, ou azote – iode, de façon hétérolytique. Une des premières méthodes utilisées est la déhydroxylation, en milieu acide, d'hydroxylamines, substituées ou non (Schéma 13, (A)).^{29,31} Les avantages de cette méthode sont : la stabilité des hydroxylamines et leur facilité de préparation. Cependant, les conditions pour générer le nitrénium impliquent l'utilisation d'acides forts. De plus, cette méthode est connue pour fonctionner seulement avec des hydroxylamines aromatiques.

Les azotures sont aussi connus pour générer des nitréniums lorsqu'ils sont traités en milieu acide fort (Schéma 13, (B)).³² Cette méthode possède aussi l'inconvénient d'impliquer l'utilisation d'acides forts, mais en plus, les azotures doivent être manipulés avec soin puisqu'ils sont explosifs.

Les *N*-chloramines génèrent des nitréniums lorsqu'elles sont traitées avec des acides de Lewis du type AlX_3 ou AgX (Schéma 13, (C)).³³ Cette méthode est assez générale puisqu'elle fonctionne autant avec des amines aromatiques qu'aliphatiques. Cependant, la formation d'un radical aminyle via le bris homolytique d'un lien azote – chlore dans ces conditions est problématique.³⁴ Cette réaction secondaire, qui est en compétition avec la formation du nitrénium, explique pourquoi cette méthode de génération des nitréniums a été rarement utilisée au cours des deux dernières décennies.

Récemment, des exemples où des amines non-hétérosubstituées ont été transformées en nitrénium, via des traitements avec des iodes hypervalents, ont été publiés (Schéma 13, (D)).³⁵ Cette méthode est de plus en plus utilisée, surtout en synthèse de produits naturels.³⁶

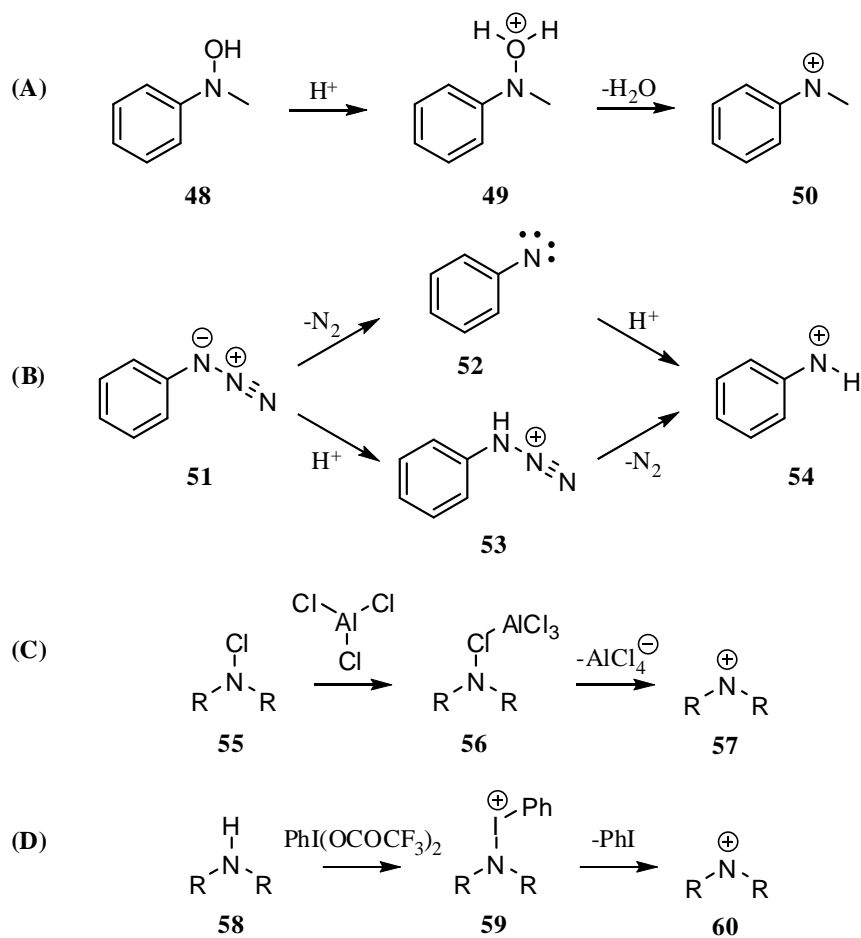


Schéma 13

Les méthodes photochimiques ont reçu beaucoup d'attention car, contrairement aux premières méthodes connues, un milieu acide fort n'est pas nécessaire. Cependant, peu d'applications en ont découlé car les substrats qui conviennent à cette méthode sont généralement confinés à un petit groupe de composés aux fonctionnalités très spécifiques. Par contre, quelques méthodes se sont avérées générales (Schéma 14). Par exemple, la photolyse d'azotures aromatiques **61** en milieu acide conduit à des nitréniums primaires **63**, via un intermédiaire nitrène **62** (Schéma 14, (A)).³⁷ L'avantage de cette méthode est que le seul produit secondaire généré est de l'azote moléculaire alors que l'inconvénient est que seulement des nitréniums aromatiques primaires sont accessibles.

Les ions *N*-aminopyridiniums **64** peuvent aussi être utilisés pour générer des nitréniums (Schéma 14, (B)).³⁸ En effet, lors de la photolyse de ce type de composés, le lien azote – azote est brisé. Il y a alors formation d'une pyridine neutre **66** et d'un nitrénium **65**. Cette méthode peut, en principe, conduire à n'importe quel nitrénium primaire ou secondaire dépendamment de la substitution sur le produit de

départ.³⁹ Cependant, le plus grand inconvénient de cette méthode est l'accessibilité aux précurseurs. Aucun précurseur n'est disponible commercialement, et la plupart d'entre eux requièrent des synthèses de plusieurs étapes avec de faibles rendements.

Une autre méthode photochimique a aussi été rapportée par Davidse et ses collaborateurs.⁴⁰ Ces derniers ont rapporté que la photolyse de *N*-chloramines (X = Cl) ou de sulfones d'hydroxylamines (X = OSO₂) peut générer des nitréniums via un bris hétérolytique du lien azote – chlore ou azote – oxygène (Schéma 14, (C)). Cependant, la photolyse de ce type de liaisons conduit aussi au radical aminyle, ce qui résulte en la formation de produits dérivés de ce radical aminyle, tel l'amine parent. Cette réaction de formation du radical est en compétition avec la formation du nitrénium, ce qui fait que cette méthode de formation des nitréniums a reçu très peu d'attention depuis sa découverte.

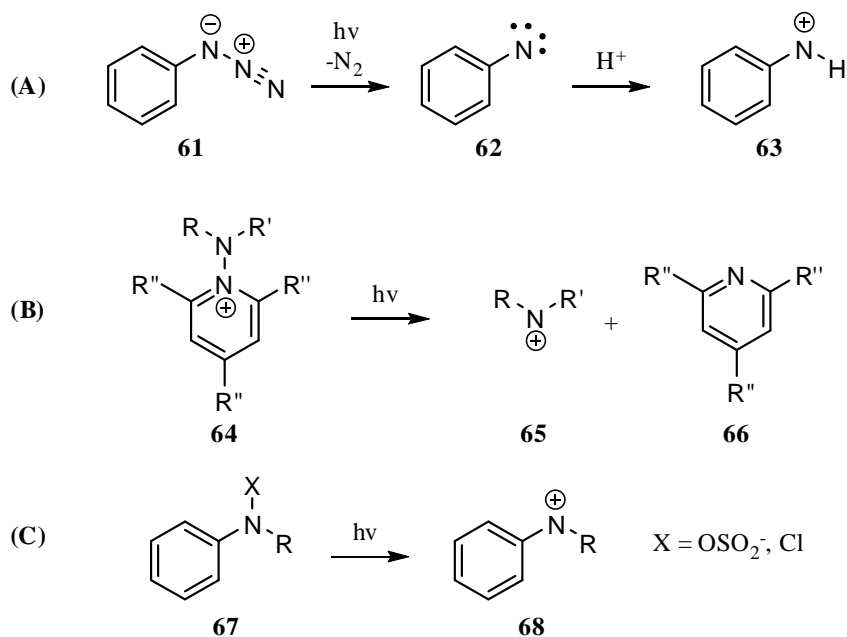


Schéma 14

Les ions nitréniums peuvent aussi être générés via l'oxydation électrochimique d'amines. Rieker et ses collaborateurs ont démontré la faisabilité de cette méthode avec des amines aromatiques (Schéma 15).⁴¹ L'inconvénient majeur de cette méthode est la réaction de polymérisation qui est en compétition avec la génération du nitrénium. En effet, il est connu que l'électrolyse des amines aromatiques telles l'aniline et ses dérivés produit des polyanilines.⁴² Cette réaction de polymérisation qui est en compétition avec la formation du nitrénium explique que cette méthode de formation des nitréniums a reçu très peu d'attention depuis sa découverte.

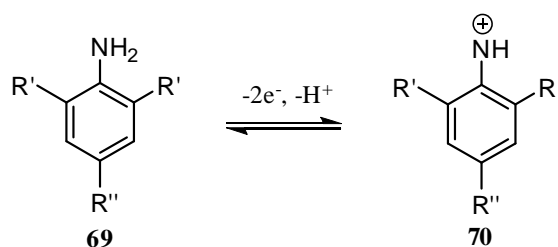


Schéma 15

2.2.1.3. Exemples de réactivité

Les nitréniums sont connus pour réagir de trois façons, soit dans des réactions avec des nucléophiles (Schéma 16), dans des réactions impliquant des hydrures (Schéma 17) et dans des réarrangements moléculaires (section 2.3). Les nucléophiles qui peuvent réagir avec les nitréniums incluent des nucléophiles de type sigma (Schéma 16, (A)),⁴³ tels des nucléophiles oxygénés ou des halogènes et des nucléophiles de type pi (Schéma 16, (B)), tels des cycles aromatiques et des alcènes.⁴⁴ Deux exemples de réaction impliquant des nucléophiles de type sigma, soit le méthanol et un chlorure (A), et un exemple avec un nucléophile de type pi, soit l'anisole (B), sont présentés. Les ions nitréniums sont aussi connus pour générer les amines correspondantes en présence d'un bon donneur d'hydrure (Schéma 17). Par exemple, le diphénylnitrénium **81** réagit avec le cycloheptatriène **82** pour générer la diphénylamine **83** et le cation cycloheptatriényle **84**.

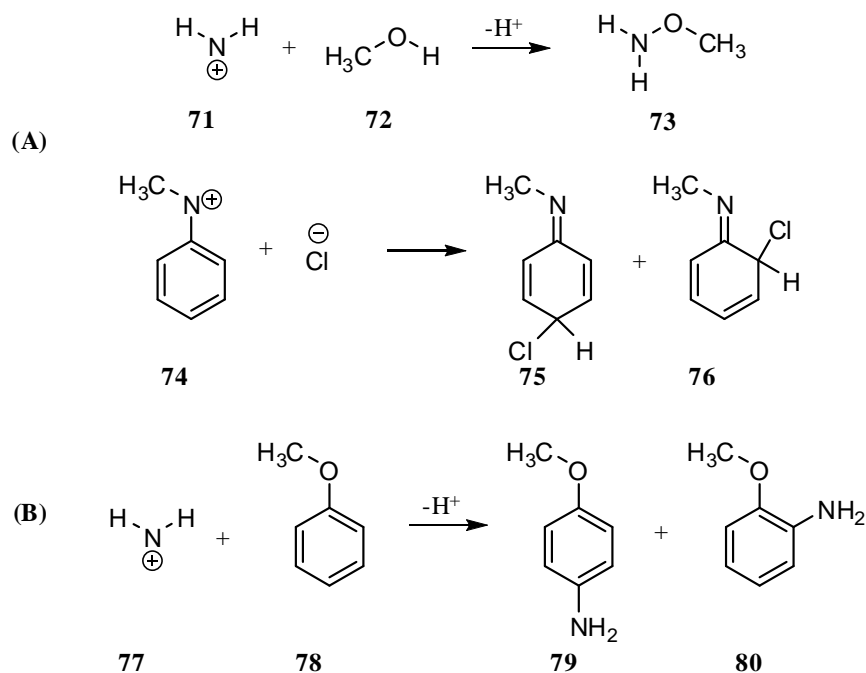


Schéma 16

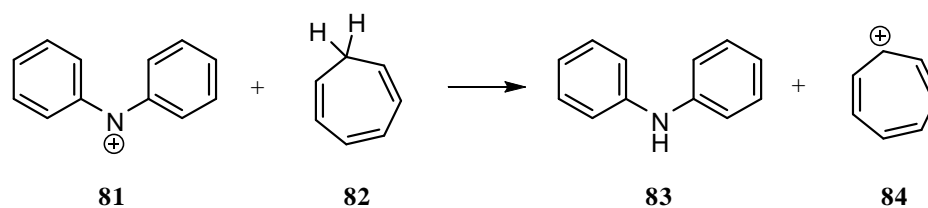


Schéma 17

2.2.2. Les amidures

2.2.2.1. Définitions et historique

Les composés possédant un atome d'azote disubstitué, deux doublets d'électrons non-liants, donc une charge négative, sont appelés amidures.⁴⁵ L'atome d'azote des amidures possède une couche de valence complète (octet) et est hybridé sp^3 (Figure 11).

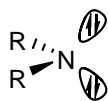


Figure 11. Représentation d'un amidure.

La première préparation d'un amidure remonte à 1811 quand Gay-Lussac et Thenard ont préparé l'amidure de sodium via la réaction entre de l'ammoniac et du sodium métallique.⁴⁶ Cependant, cet amidure n'a pas été utilisé avant 1894, lorsque Titherley l'a utilisé comme base pour déprotoner des composés faiblement acides comme les oximes et les amines.⁴⁷ C'est cependant Haller qui a vraiment développé l'utilisation des amidures comme bases fortes. Tout au long de sa carrière, ce chimiste français publiera au-delà de 60 articles concernant les amidures.⁴⁵

2.2.2.2. Méthodes de formation

De façon générale, les amidures sont générés selon l'une des trois méthodes suivantes : à l'aide d'une base forte et d'une amine ou d'un amide possédant une liaison azote – hydrogène (Schéma 18); à l'aide d'un métal et d'une amine ou d'un amide possédant une liaison azote – hydrogène (Schéma 19) et finalement par addition d'un nucléophile sur une double ou une triple liaison impliquant un ou deux atomes d'azote (Schéma 20). La déprotonation d'une amine ou d'un amide est la méthode la plus utilisée. Typiquement, des bases fortes telles *n*-BuLi ou NaH sont utilisées. Le schéma suivant nous en donne deux exemples. Dans le premier exemple, *n*-BuLi réagit avec l'hexaméthylidisilylamine **85** pour générer l'amidure de lithium **87** correspondant. Dans le deuxième exemple, NaH déprotonne l'acétamide **89** pour générer l'amidure de sodium **90** correspondant.

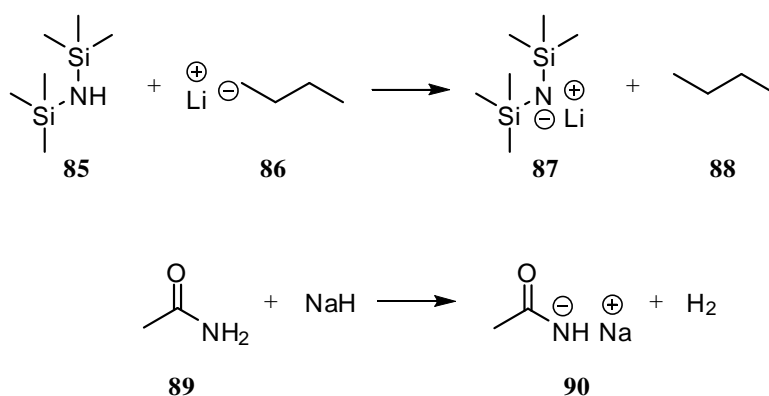


Schéma 18

La deuxième méthode, celle utilisant un métal (0), généralement un métal de la famille des alcalins, est la première méthode à avoir été utilisée pour générer des amidures.⁴⁶ Le schéma suivant nous donne le premier exemple rapporté dans la littérature de l'utilisation de cette méthode, soit celle de la transformation de l'ammoniac en amidure de sodium par l'action du sodium métallique.

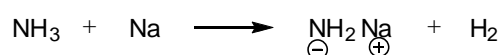


Schéma 19

La dernière façon de générer un amidure est l'addition d'un nucléophile sur une insaturation qui comporte au moins un atome d'azote. Le schéma suivant en donne deux exemples. Le premier est l'addition de la triphénylphosphine **92** sur l'azodicarboxylate d'éthyle **91**. Cette addition génère un zwitterion **93** impliquant un amidure et un phosphonium. Le deuxième exemple est l'addition de l'hydruure de lithiocalcium sur une imine **94**, ce qui génère l'amidure de lithium **95** correspondant. Cette méthode de génération des amidures est assez fréquente, mais la formation des amidures n'est pas le but recherché. Ce sont seulement des espèces transitoires dans le mécanisme réactionnel et non une fin en soit.

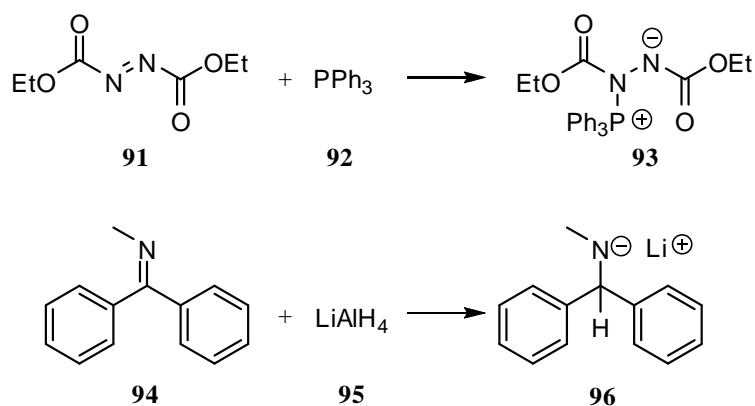


Schéma 20

2.2.2.3. Exemples de réactivité

Contrairement aux nitréniums et aux nitrènes, les amidures ont une utilité assez restreinte. En effet, la majorité des utilisations rapportées dans la littérature l'est en tant que base forte. Le diisopropylamidure de lithium (LDA) en étant l'exemple le plus cité (Figure 12).

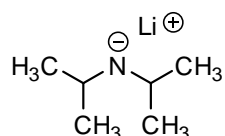


Figure 12. Diisopropylamidure de lithium.

Ces bases sont utilisées dans toutes sortes de protocoles, le schéma suivant en présente trois. Les cétones, comme la cyclohexanone **97**, lorsque traitées avec des amidures encombrés, tel LDA, génèrent les énolates correspondants (Schéma 21, (A)), alors que les alcools, comme le phénol **100**, lorsque traités avec NaNH_2 , génèrent les alcoolates de sodium correspondants (Schéma 21, (B)). Finalement, les composés dibromés vicinaux, comme le composé **103** génèrent les alcynes correspondants lorsque traités avec NaNH_2 (Schéma 21, (C)).

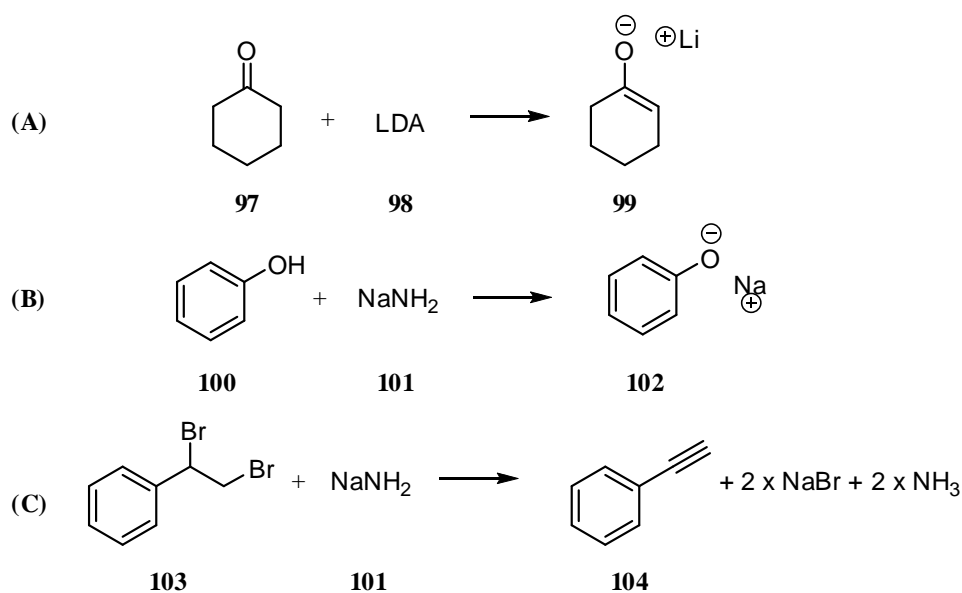


Schéma 21

Cependant, les amidures ont tout de même d'autres types de réactivité. Ils peuvent entre autres être utilisés comme nucléophiles. Le schéma suivant en donne un exemple. NaNH_2 réagit avec le *N*-méthylbenzimidazole **105** pour générer la guanidine **106** correspondante. Au cours de cette réaction, l'amidure de sodium s'additionne sur une double liaison azote – carbone (Schéma 22), puis, suite à une oxydation à l'aide d'oxygène, l'amine correspondante est formée.⁴⁸

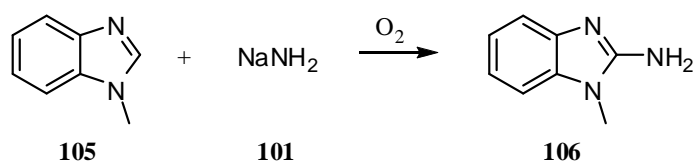


Schéma 22

Les amidures peuvent aussi être impliqués dans des réarrangements moléculaires de type sigmatropique et des migrations [1,2] vers les amidures. Ces dernières seront d'ailleurs traitées à la section 2.3. Les amidures dérivés d'*O*-allylhydroxylamines **107** sont connus pour effectuer des réarrangements sigmatropiques [2,3], ce qui génère, suite au parachèvement aqueux de la réaction, des *N*-allylhydroxylamines **108** (Schéma 23).⁴⁹

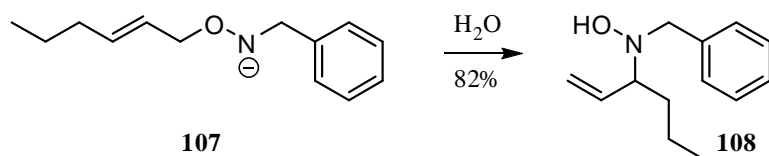


Schéma 23

2.2.3. Les nitrènes

2.2.3.1. Définitions et historique

Les composés possédant un atome d'azote monosubstitué et neutre sont appelés nitrènes.⁵⁰ Tout comme dans le cas des nitréniums, l'atome d'azote des nitrènes possède une couche de valence incomplète (sextet); cependant, l'atome d'azote des nitrènes est hybridé *sp*.⁵¹ Les nitrènes peuvent aussi exister sous deux états électroniques; l'état singulet, dans lequel les quatre électrons non-liants sont appariés, un

doublet d'électrons se trouve dans l'orbitale sp non-liante, alors que l'autre doublet se trouve dans une des deux orbitales p non-liantes et l'état triplet où l'orbitale sp non-liante est occupée par un doublet d'électrons, et où les orbitales p sont chacune occupées par un électron possédant le même spin (Figure 13).

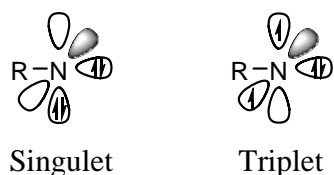


Figure 13. États singulet et triplet des nitrènes.

C'est en 1891, par Tiemann,⁵² que les nitrènes ont été proposés pour la première fois en tant qu'intermédiaires, possédant un très court temps de vie, dans le réarrangement de Lössen (Schéma 24).⁵³ Stieglitz,⁵⁴ quant à lui, a proposé un mécanisme impliquant la formation d'un nitrène pour expliquer le réarrangement de Curtius (Schéma 25),⁵⁵ alors que Curtius lui-même, a proposé la formation de nitrènes pour expliquer le mécanisme de certaines réactions intermoléculaires des azotures.⁵⁶

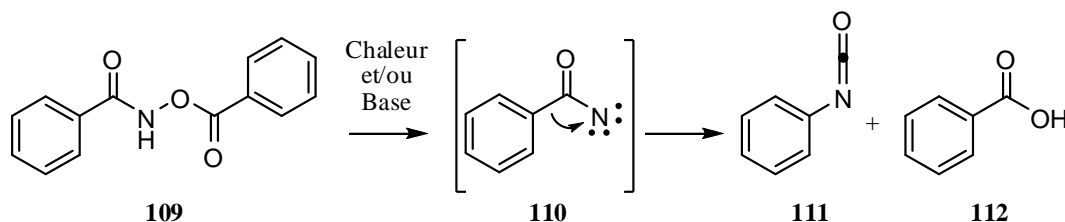


Schéma 24

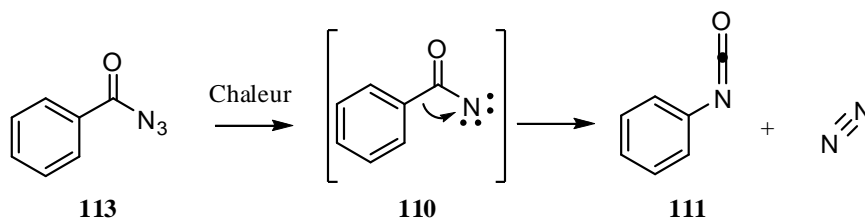


Schéma 25

2.2.3.2. Méthodes de formation

De façon générale, les nitrènes sont formés à l'aide de l'une des deux méthodes suivantes : thermique ou photochimique. Comme il a été vu à la section 2.2.1., les azotures sont connus pour générer des nitrènes. En effet, lorsque chauffés à une température supérieure à 125°C, les azotures peuvent se décomposer en nitrène **115** et en azote moléculaire (Schéma 26, (A)).⁵⁷ Cette méthode est générale pour les azotures aromatiques et aliphatiques. Par contre, comme les azotures sont connus pour être explosifs lorsqu'ils sont chauffés, cette méthode est dangereuse lorsqu'elle est réalisée à grande échelle.

Les amines aliphatiques dichlorées **116** sont connues pour générer des nitrènes **118** lorsque traitées avec une base ou chauffées (Schéma 26, (B)).⁵⁸ Cependant, les nitrènes générés de cette façon réagissent tous de façon semblable, c'est-à-dire qu'ils génèrent l'azirine **119** via une réaction intramoléculaire. Cette azirine peut conduire à plusieurs substrats différents, dépendamment du traitement qui lui est imposé.⁵⁰

Les oximes peuvent aussi produire des nitrènes. En effet, Wenkert et Barnett ont trouvé que la pyrolyse de l'oxime de l' α -phénylcyclohexanone **120** conduit à la formation du nitrène **121**, qui à son tour est transformé en azirine **122** (Schéma 26, (C)).⁵⁹ Cette méthode est assez restrictive, et encore une fois, la formation de l'azirine est la seule réaction observée. Les oximes *O*-substituées **123** peuvent aussi être transformées en nitrènes via un traitement basique (Schéma 26, (D)).⁶⁰ Ce nitrène **124** est en fait un intermédiaire proposé dans le réarrangement de Neber. Ce réarrangement est la transformation d'une oxime *O*-substituée en α -aminocétone **126** correspondante. Une fois le nitrène généré, ce dernier forme l'azirine **125** qui est piégée par une molécule d'eau. Suite à l'ouverture de l'azirine, la α -aminocétone **126** est formée.

Finalement, les *N*-haloamines **127** peuvent générer des nitrènes lorsque traitées en présence d'une base (Schéma 26, (E)).⁶¹ Les nitrènes générés à l'aide de cette méthode sont les intermédiaires proposés au cours des réarrangements de Hofmann et Stieglitz et seront discutés à la section 2.3.

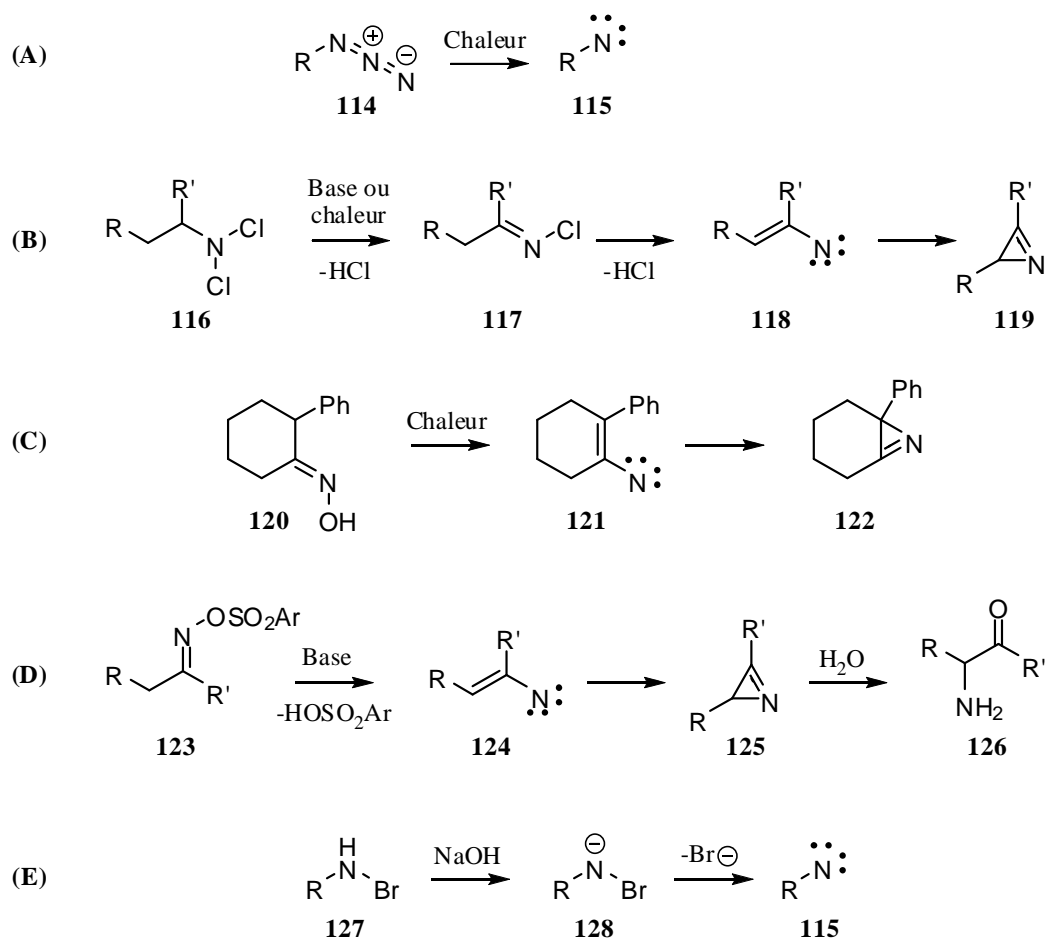


Schéma 26

La photolyse des azotures a reçu moins d'attention que la thermolyse, mais suffisamment pour démontrer que la formation des nitrènes dans ces conditions est un processus général (Schéma 27, (A)).⁶² En effet, cette méthode est efficace avec des azotures aliphatiques et aromatiques. Le problème de cette technique est la formation, à la surface du ballon réactionnel, d'une fine couche d'un polymère opaque. Donc, pour obtenir des réactions complètes, la photolyse doit être arrêtée périodiquement pour nettoyer les parois de l'enceinte réactionnelle.

Les isocyanates **131** sont aussi connus pour générer des nitrènes suite à une irradiation et une perte de monoxyde de carbone (Schéma 27, (B)).⁶³ Cependant, très peu d'attention a été portée à cette méthode, ce qui fait que le nombre d'exemples d'utilisation de cette méthode est très restreint.

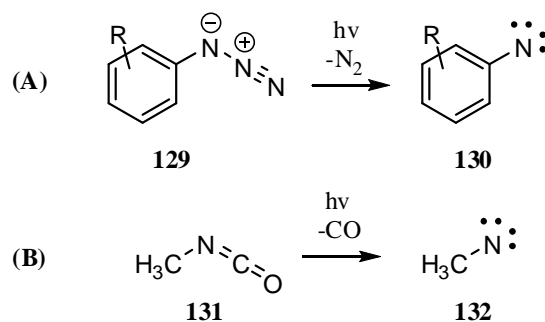


Schéma 27

2.2.3.3. Exemples de réactivité

Les nitrènes, comme leur nom l'indique, sont similaires aux carbènes par leur configuration électronique ainsi que par leur réactivité. Ils sont donc connus pour réagir de trois façons, soit dans des réactions d'insertion dans les liaisons X-H (Schéma 28), dans des réactions d'addition aux insaturations (Schéma 29) et dans des réarrangements moléculaires (section 2.3).⁵⁰ Les réactions d'insertion sont possibles avec des liaisons C-H activées et non-activées, ainsi qu'avec des liaisons N-H et O-H. Deux exemples de réaction, soit une insertion dans un lien C-H activé et une insertion dans un lien N-H, sont présentés au schéma suivant.

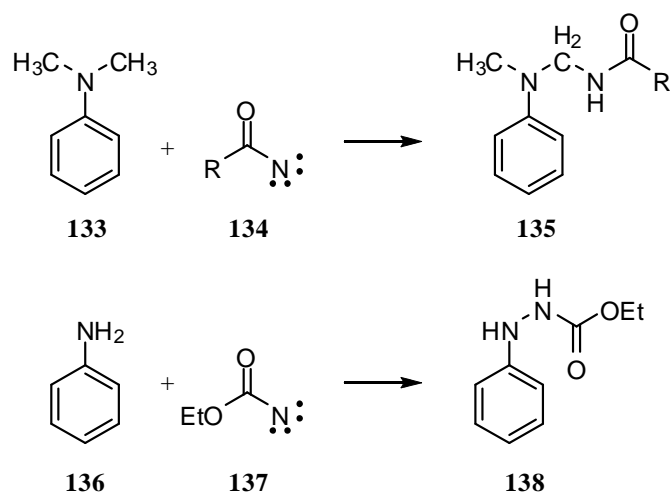


Schéma 28

Les réactions d'addition aux insaturations sont possibles avec des alcènes et des alcynes, des groupements aromatiques et hétéroaromatiques, des allènes, des nitriles, des isonitriles, des sulfoxydes

ainsi qu'avec le monoxyde de carbone. Deux exemples de réactions, addition sur un isonitrile et addition sur un groupement aromatique, sont présentés au schéma suivant.

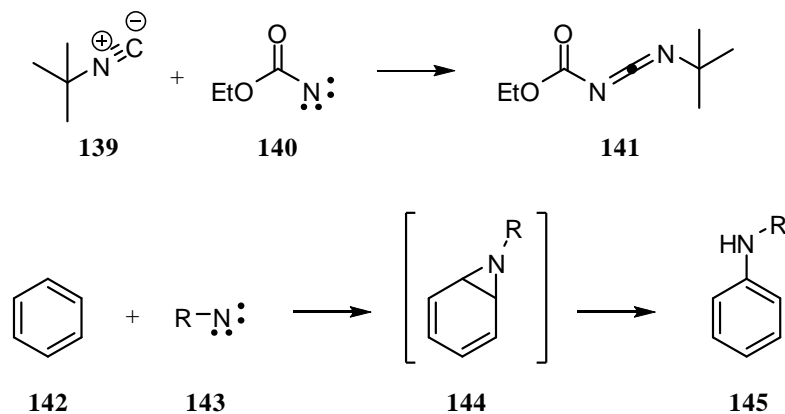


Schéma 29

2.3. Les réarrangements

2.3.1. Introduction

Il existe plusieurs types de réarrangements ou migrations vers des atomes d'azote. Certains impliquent des nitreniums, d'autres des nitrènes ou encore des amidures. Cependant, il y en a aussi plusieurs réarrangements qui ne font pas intervenir des intermédiaires nitreniums ou nitrènes bien définis. C'est pourquoi il est impossible de classer ces réarrangements selon l'intermédiaire réactif impliqué. Les réarrangements seront donc présentés selon la nature de l'atome d'azote dans le produit de départ. Dans un premier temps, les réarrangements impliquant des azotes dérivés d'amines seront présentés, puis ceux impliquant des azotes dérivés d'amide et finalement les réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'autres fonctions.

2.3.2. Réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'amines

Plusieurs exemples de migration d'un carbone (ou autre atome) vers un atome d'azote dérivé d'amine existent dans la littérature. Il existe des exemples impliquant la migration d'hydrures, d'alkyles et

d'aryles. Le premier exemple de migration d'un carbone vers un atome d'azote dérivé d'une amine a été rapporté par Stieglitz en 1913.²⁸ Il a observé la migration d'un groupement aryle vers un ion nitrénium **147** formé à partir d'une hydroxylamine **146** (Schéma 30) ou d'une *N*-chloramine. Ce réarrangement porte désormais son nom. Stieglitz a effectué plusieurs autres réactions, prouvant, entre autres, que les groupements aromatiques, migrateurs ou non, pouvaient être substitués par différents groupements tels des hétéroatomes, des alkyles ainsi que par d'autres groupements aryles.²⁸

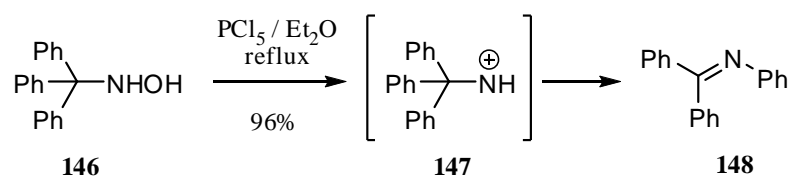


Schéma 30

Cependant, il a aussi démontré qu'il ne se produit aucun réarrangement lorsque l'on substitue l'hydrogène de l'hydroxylamine par n'importe quel autre groupement. Ce qui a amené Stieglitz à proposer que le réarrangement implique en fait un nitrène. Or, on sait aujourd'hui que l'intermédiaire impliqué dans le réarrangement de Stieglitz est en fait un nitrénium, puisqu'il existe maintenant des exemples de ce type de réarrangement impliquant des atomes d'azote ne possédant pas de liaison avec un atome d'hydrogène.⁶⁴

Stieglitz et ses collaborateurs ont aussi développé le réarrangement d'hydrazines symétriques (Schéma 31).⁶⁵ Ce réarrangement requiert des températures élevées et la présence d'acides de Lewis forts, ce qui fait que son application est restreinte. Lorsque la bis(triphénylméthyl)hydrazine de **149** est traitée avec du chlorure de zinc et chauffée à des températures supérieures à 300°C, il y a migration d'un groupement aryle pour générer l'amine **153** suite à un traitement aqueux de l'imine **150** correspondante.

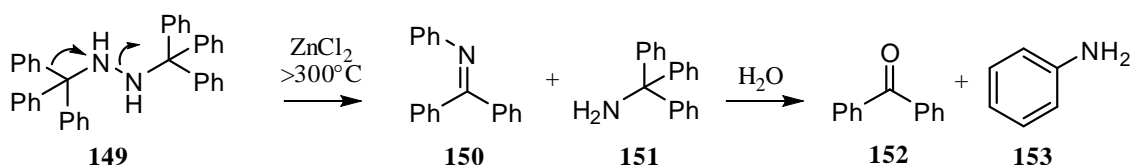


Schéma 31

Hoffman et Poelker ont, quant à eux, développé de nouvelles conditions pour le réarrangement de Stieglitz, ainsi qu'étudié les effets de substitution sur les groupements aromatiques.⁶⁶ Les nouvelles

conditions développées par ce groupe impliquent la génération d'une *p*-nitrophénylsulfonylhydroxylamine **155** *in situ* via l'oxydation d'une amine primaire **154** à l'aide du peroxyde de *p*-nitrophénylsulfonyle **156** (Schéma 32).⁶⁷ Une fois généré, l'intermédiaire **155** se réarrange pour générer l'imine **157**, selon le réarrangement de Stieglitz.

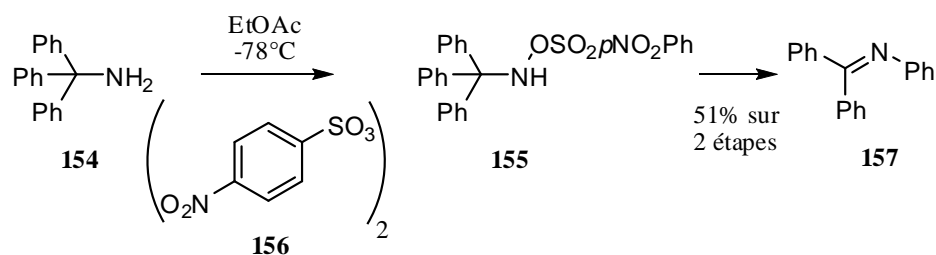


Schéma 32

Par la suite, Hoffman et ses collaborateurs ont étudié l'aptitude migratoire des groupements aromatiques substitués (Tableau 2). Pour ce faire, les amines **158** à **164** ont été synthétisées et soumises aux mêmes conditions de réarrangement que celles présentées au schéma précédent (Figure 14).

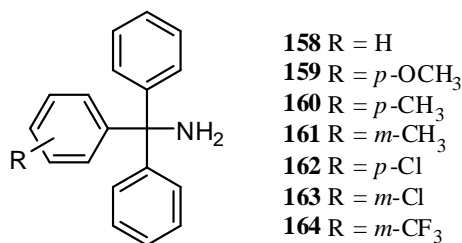
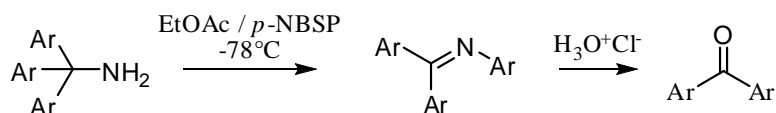


Figure 14. Amines synthétisées pour l'étude des aptitudes migratoires de groupements aryles.

Tableau 2. Aptitudes migratoires de groupements aryles possédant divers substituants lors du réarrangement de Stieglitz.



Entrée	Amine de départ	Substituant sur l'aryle	Aptitude migratoire ^a	Rendement ^b
1	158	H	1 ^c	55%
2	159	<i>p</i> -OCH ₃	22	20%
3	160	<i>p</i> -CH ₃	4.5	38%
4	161	<i>m</i> -CH ₃	1.5	39%
5	162	<i>p</i> -Cl	1.2	48%
6	163	<i>m</i> -Cl	0.47	49%
7	164	<i>m</i> -CF ₃	0.30	51%

(a) Basée sur la quantité de benzophénone obtenue suite à l'hydrolyse de l'imine : 2 fois la quantité de benzophénone (mmol) / la quantité de benzophénone substituée ($\pm 5\%$). (b) Rendement en produit isolé total de toutes les benzophénones récupérées. (c) Arbitrairement définie à 1.

L'aptitude migratoire des différents groupements aryles confirme la migration vers un centre pauvre en électrons. En effet, le groupement aryle le plus riche **159** (*p*-OCH₃, entrée 2) est celui ayant l'aptitude migratoire la plus élevée, alors que le groupement aryle le plus pauvre **164** (CF₃, entrée 7) est celui ayant l'aptitude migratoire la plus basse.

Newman et Hay ont aussi effectué des études sur les aptitudes migratoires de différents groupements aryles, mais en utilisant les conditions standards du réarrangement de Stieglitz, soit le traitement de l'hydroxylamine à l'aide de PCl₅.⁶⁸ Les résultats obtenus lors de ces études sont similaires à ceux obtenus par le groupe de Hoffman.

Sisti a rapporté en 1968 d'autres conditions pour effectuer le réarrangement de Stieglitz.⁶⁹ Ce dernier a traité des amines avec le tétraacétate de plomb pour générer les benzophénones correspondantes suite à l'hydrolyse des imines formées par migration de l'un ou l'autre des groupements aryles (Schéma 33).

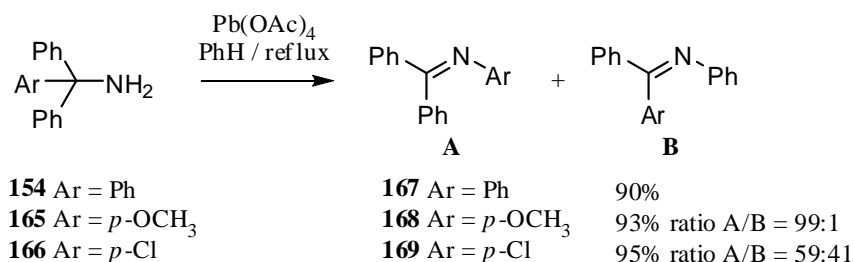


Schéma 33

Par contre, le réarrangement de Stieglitz à l'aide de tétraacétate de plomb s'effectue sans la formation d'un ion nitrenium. Sisti et Milstein ont étudié cette réaction et en sont venus à proposer un mécanisme où la migration du groupement aryle est concomitante à l'éjection du plomb (Schéma 34).⁷⁰ La première étape de ce mécanisme est la génération du lien azote – plomb. L'amine **170** s'additionne sur le plomb, ce qui génère l'intermédiaire **171** en libérant aussi une molécule d'acide acétique. Par la suite, il y a migration d'un groupement phényle vers l'atome d'azote, ce qui génère l'imine **172** ainsi que du diacétate de plomb et une autre molécule d'acide acétique.

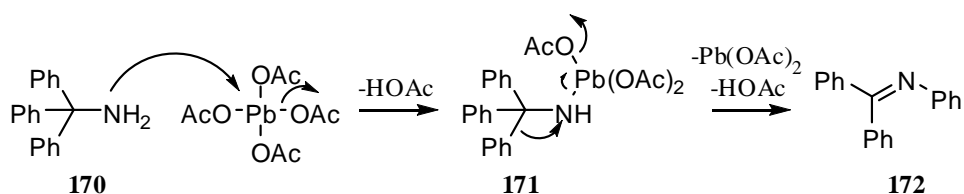


Schéma 34

Pinck et Hilbert ont rapporté des exemples de réactions d'expansion de cycle via des réarrangements de Stieglitz (Schéma 35).⁷¹ Différentes fluorénylamines ont été réarrangées en phénantridines (Schéma 35). Lorsque la *N*-chloramine **173** est traitée avec du méthanoate de sodium dans la pyridine, la phénantridine **174** est formée suite à la migration d'un groupement phényle du squelette fluorényle. La sélectivité de la migration serait expliquée par le relâchement de la tension du cycle à 5 membres.

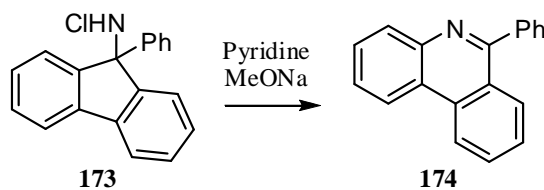


Schéma 35

En 2003, Mortier et ses collaborateurs ont rapporté d'autres exemples de migration de groupements aryles, mais différents de ceux du réarrangement de Stieglitz.⁷² Dans leur observation, la cycloaddition [3+2] entre une *C,N*-diarylnitronne **175** et le 2-morpholin-4-yl-acrylonitrile (**176**) génère l'isoxazolidine **177** qui se réarrange thermiquement en iminium **179** via une migration-[1,2] d'un groupement aryle sur l'atome d'azote de l'ion nitrénium **178** (Schéma 36). L'iminium **179** est piégé par l'addition du cyanure pour générer l'amine **180** avec un rendement de 74%. Cependant, il est rapporté dans l'article qu'un substituant électrodonneur, tel un groupement éthoxy, est nécessaire sur le groupement aryle qui migre, sinon, aucune migration n'est observée.

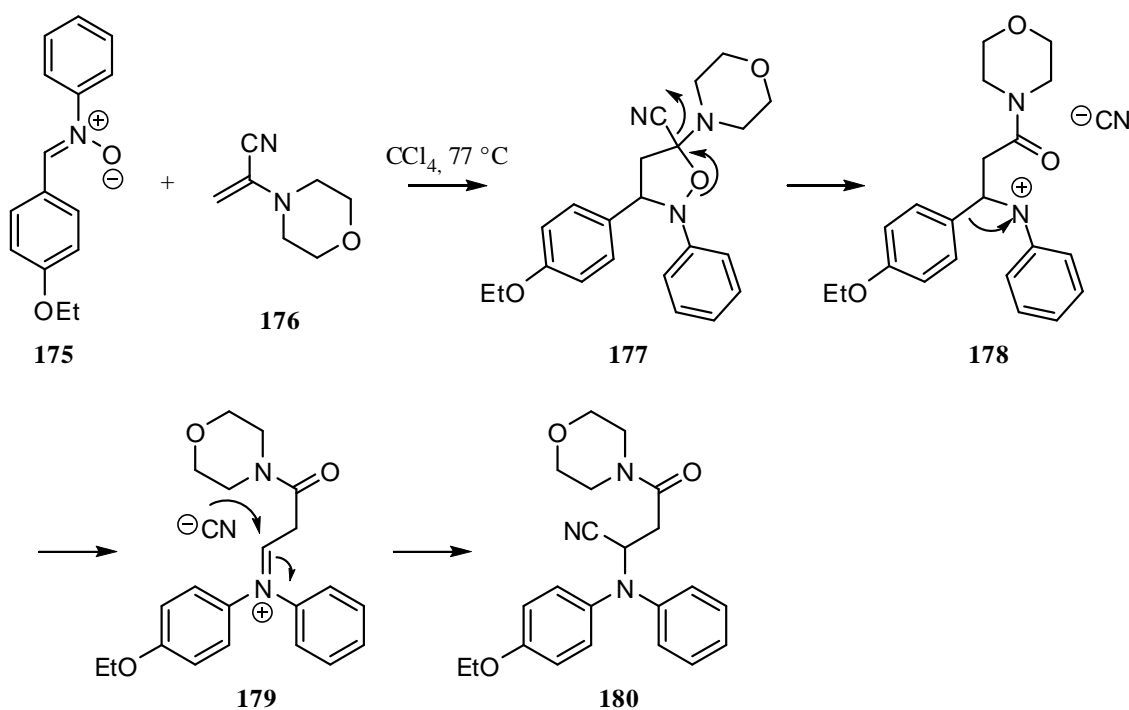
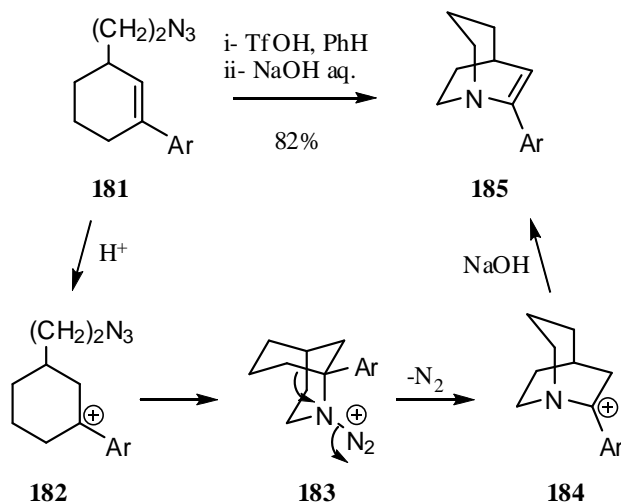


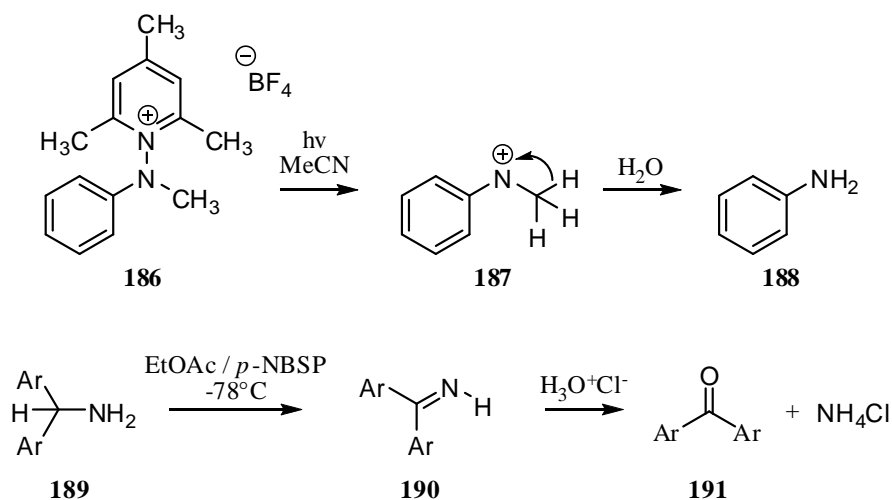
Schéma 36

En 1993, Pearson et ses collaborateurs ont rapporté que des azotures aliphatiques sont en mesure de réagir avec des carbocations, ce qui permet par la suite d'observer une migration-[1,2] d'un groupement alkyle vers un atome d'azote pauvre en électrons (Schéma 37).⁷³ La première étape de cette réaction est la génération du carbocation. Dans l'exemple présenté dans le schéma suivant, c'est la protonation de l'alcène **181** par un acide qui génère le carbocation **182**. Ce carbocation réagit par la suite avec l'azoture pour générer l'intermédiaire aminodiazonium **183**. Il y a ensuite une migration d'un groupement

aliphatique d'un atome de carbone vers l'atome d'azote, ce qui génère le carbocation **184** qui est par la suite neutralisé à l'aide d'une base pour générer l'énamine **185**.



Quelques exemples de migration d'un hydrure vers un atome d'azote ont été rapportés dans la littérature (Schéma 38).^{66,67,74} Le schéma suivant en présente deux. Dans les deux cas, la réaction de migration d'hydrure est en compétition avec une autre réaction. Dans le cas de la photolyse du composé **186**, la migration d'hydrure est en compétition avec l'addition d'un nucléophile en *para* (ou en *ortho*) du cycle aromatique, alors que dans la thermolyse du composé **189**, la réaction en compétition est la migration d'un groupement aryle.



Cependant, il peut parfois être difficile de déterminer si le mécanisme de réaction implique une migration d'hydrure (mécanisme A, Schéma 39) ou une élimination (mécanisme B, Schéma 39), puisque les deux mécanismes conduisent au même intermédiaire. Ce sont cependant Falvey et Chiapperino qui ont démontré sans équivoque que la migration d'hydrure est un chemin réactionnel possible.⁷⁴ Ces derniers ont démontré, grâce à des études mécanistiques, que la formation de l'amine n'est pas affectée par la concentration de base présente dans le milieu réactionnel, ce qui va à l'encontre du mécanisme impliquant une élimination.

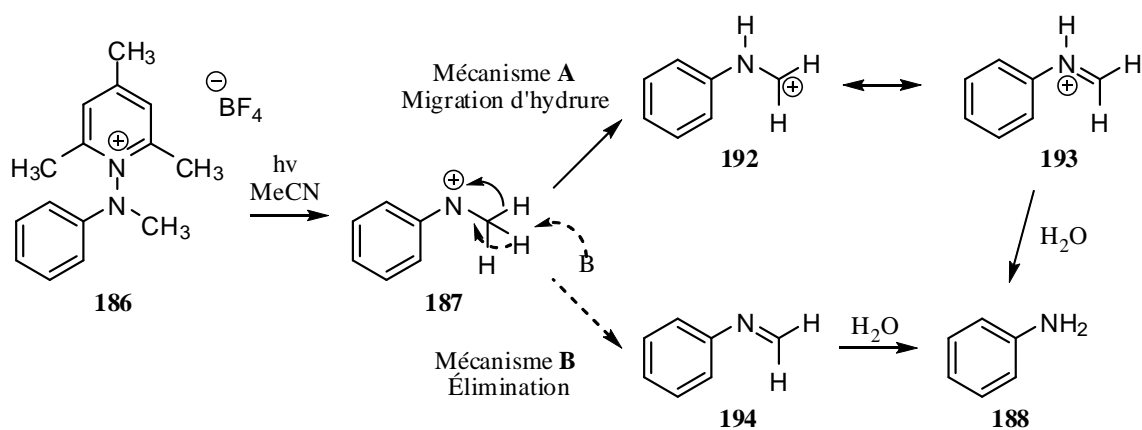


Schéma 39

Plusieurs exemples de migrations d'un alkyle vers un atome d'azote pauvre en électrons ont été rapportés dans la littérature. C'est le groupe de Gassman qui a été le premier à s'intéresser activement à ce type de migrations.^{30,64} Ce dernier a étudié la migration d'un alkyle vers un atome d'azote pauvre en électrons dans le but de prouver l'existence des nitréniums. Il a utilisé la chimie des carbocations non-classiques pour démontrer l'existence des nitréniums (Schéma 40). Lorsqu'ils ont traité la *N*-chloramine **195** avec un sel d'argent, ils ont obtenu l'hémiaminal **196** à 60%. Cette transformation s'effectue tout d'abord via la formation du nitrénium **197**, qui se transforme en cation non-classique **198**. Ce cation non-classique est par la suite piégé par une molécule de méthanol, ce qui conduit au composé **196**. La formation de l'hémiaminal **196** correspond donc à la migration [1,2] d'un groupement alkyle sur un nitrénium.

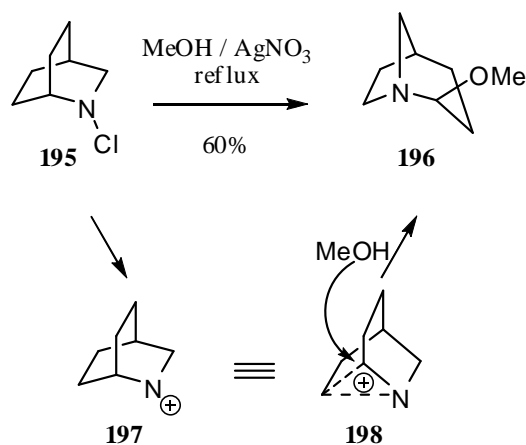


Schéma 40

Schell et Ganguly ont aussi rapporté ce genre de migration d'un alkyle.⁷⁵ Le traitement de la *N*-chlorogranatanine **199** avec du tétrafluoroborate d'argent dans le benzène conduit à la formation du cation iminium **200** qui est immédiatement réduit en présence de borohydrure de sodium, ce qui conduit à la formation de la δ -conicéine **201** avec un rendement de 92% via une migration d'alkyle (Schéma 41).

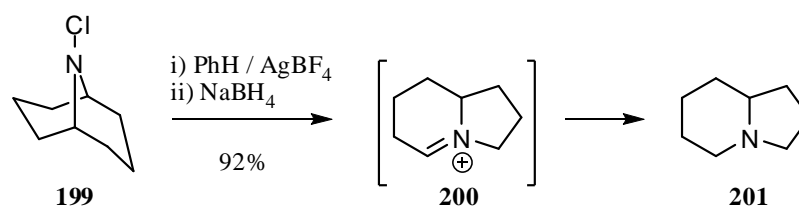


Schéma 41

Gassman et ses collaborateurs ont aussi rapporté des expansions de cycles effectuées grâce à des migrations vers des atomes d'azote pauvres en électrons.⁷⁶ Lorsque la *N*-chloramine **202** est traitée avec un sel d'argent, l'azacyclobutène **203** est généré (Schéma 42). Ce dernier est par la suite transformé en cétones **204** et **205** suite à un traitement méthanolique aqueux.

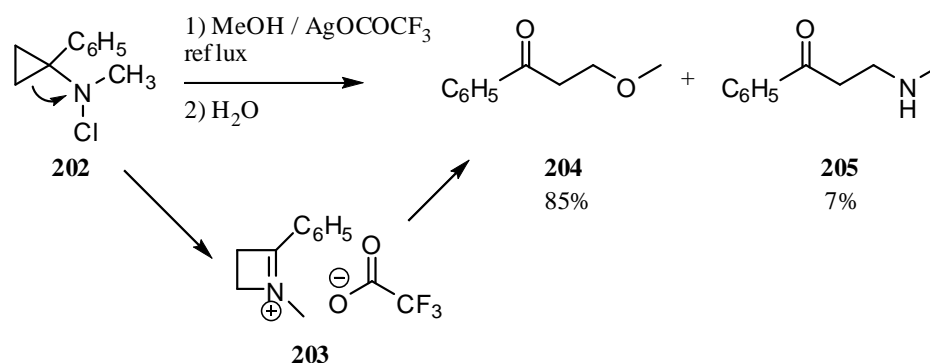


Schéma 42

Hoffman et Buntain ont aussi rapporté plusieurs exemples de réaction d'expansion de cycle impliquant des migrations-[1,2] d'alkyles vers des atomes d'azote pauvres en électrons.⁷⁷ Dans leur cas, le précurseur de nitrénium n'est pas une *N*-chloramine, mais plutôt une hydroxylamine substituée. Lorsque l'amine **206** est traitée avec *p*-NBSP, il y a formation de l'hydroxylamine substituée **207** (Schéma 43). Cette dernière se fragmente alors pour générer l'imine cyclique **208** avec un rendement de 82%.

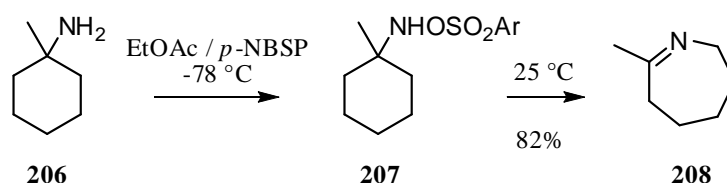


Schéma 43

Falvey et ses collaborateurs, en étudiant la réactivité de différents nucléophiles avec l'arylnitrénium **210**, ont aussi observé qu'en l'absence de nucléophile en solution, le nitrénium subissait un réarrangement pour générer l'iminium **212** (Schéma 44).⁷⁸ Dans cette réaction, l'arylnitrénium **210** est généré à l'aide de la photolyse du lien azote – oxygène de l'oximinium **209**. Une fois généré, cet arylnitrénium réagit normalement avec des nucléophiles en position *para* par rapport à l'iminium (voie A, Schéma 44) pour générer des amines aromatiques **211**. Cependant, en absence de nucléophile, un groupement méthyle en α de l'atome d'azote effectue une migration-[1,2] pour générer l'iminium **212** (voie B, Schéma 44). Cet iminium a été traité avec un réducteur, le cyanoborohydrure de sodium, pour générer l'amine **213**, ou avec de l'eau pour générer l'amine **214**.

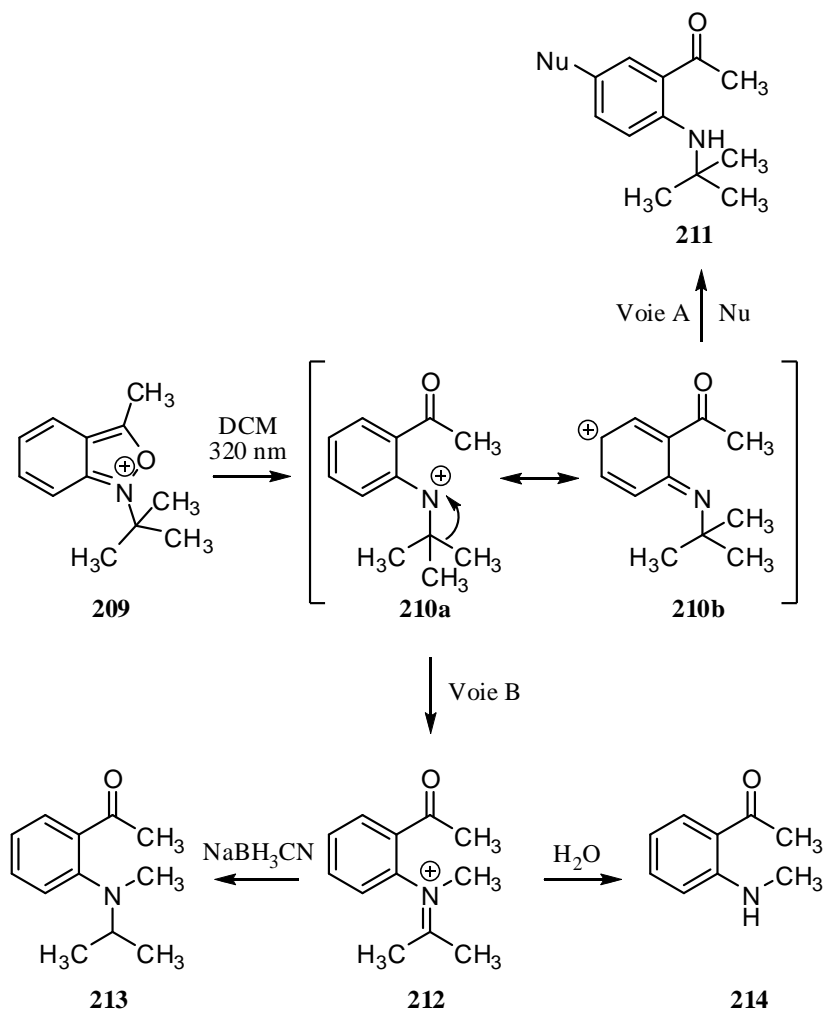


Schéma 44

Très peu de réarrangements impliquant des nitrenes dérivés d'amines sont rapportés dans la littérature.⁷⁹ Un des seuls exemples est celui découvert par Doering et Odum, soit celui du réarrangement du phénylnitrène **216**, ou de ses dérivés, en *aza*-cycloheptatétrène **217** (Schéma 45).^{79f} La réaction est très sensible au solvant, ne fonctionnant que dans la diéthylamine. La réaction débute par l'irradiation de l'azoture d'aryle **215**, ce qui génère le nitrene correspondant **216**. Par la suite, l'expansion de cycle a lieu, ce qui génère l'*aza*-cycloheptatétrène **217**. Ce dernier est piégé par une molécule de diéthylamine pour générer la molécule **218**.

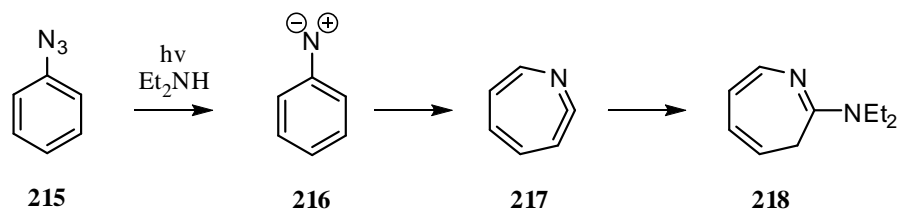


Schéma 45

En 2007, Theodorou et ses collaborateurs ont rapporté un exemple de migration d'un aryle vers un amidure (Schéma 46).⁸⁰ Lorsque la tritylamine **219** est traitée avec une base forte telle *n*-BuLi, il y a formation de l'amidure **220**. Ce dernier s'additionne sur un cycle aromatique adjacent pour générer l'intermédiaire anionique **221**. Par la suite, la formation de la liaison double carbone – azote est concomitante avec le départ d'un hydruure, ce qui génère l'imine **222** avec des rendements variant de 50 à 60%, dépendamment de la nature des groupements aromatiques. Theodorou et son groupe ont aussi effectué une étude des aptitudes migratoires de différents groupements aryles pour confirmer le mécanisme anionique. Ils ont ainsi trouvé que les groupements aryles possédant des groupements électroattracteurs ont une aptitude migratoire plus élevée que celle des groupements aryles possédant des groupements électrodonneurs. Ce qui est exactement l'opposé de ce qui a été rapporté par Hoffman et présenté précédemment (Tableau 2) pour la migration d'aryles vers des nitreniums.⁶⁶ Ce résultat est donc en accord avec leur proposition impliquant des intermédiaires anioniques.

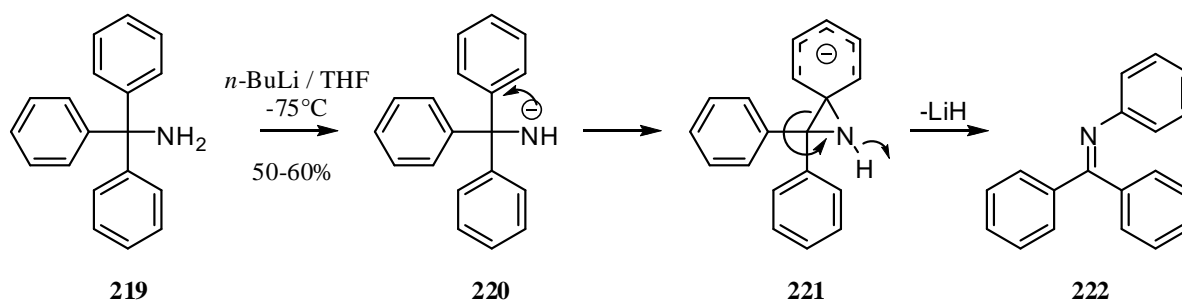


Schéma 46

2.3.3. Réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'amides

Plusieurs exemples de migration d'un carbone vers un atome d'azote dérivé d'amide existent dans la littérature. Il existe des exemples impliquant la migration d'un alkyle et d'un aryle, mais aucun impliquant la migration d'un hydruure. Le premier exemple de migration d'un carbone vers un atome

d'azote dérivé d'amide a été rapporté par Lössen en 1869.⁸¹ Il a rapporté que la pyrolyse d'un acide hydroxamique substitué par un groupement benzoyle **223** conduit à l'isocyanate correspondant **224** et l'acide benzoïque **225** (Schéma 47).⁸² Le réarrangement de Lössen en conditions thermiques exige des températures assez élevées, souvent supérieures à 300°C, ce qui peut être problématique en présence de plusieurs groupements fonctionnels. Quelques années plus tard, Lössen a développé une version ne nécessitant pas ces hautes températures.^{81c} Il a en effet découvert que l'utilisation d'une base permet d'effectuer le réarrangement vers l'isocyanate à des températures inférieures à 100°C.

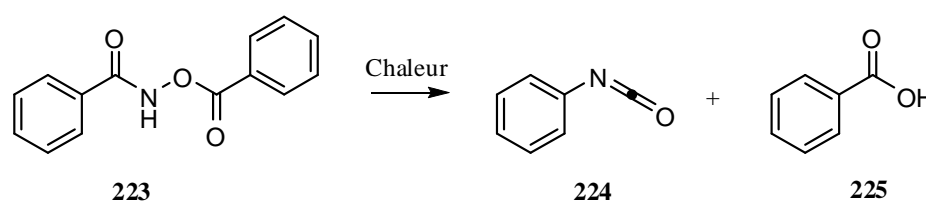
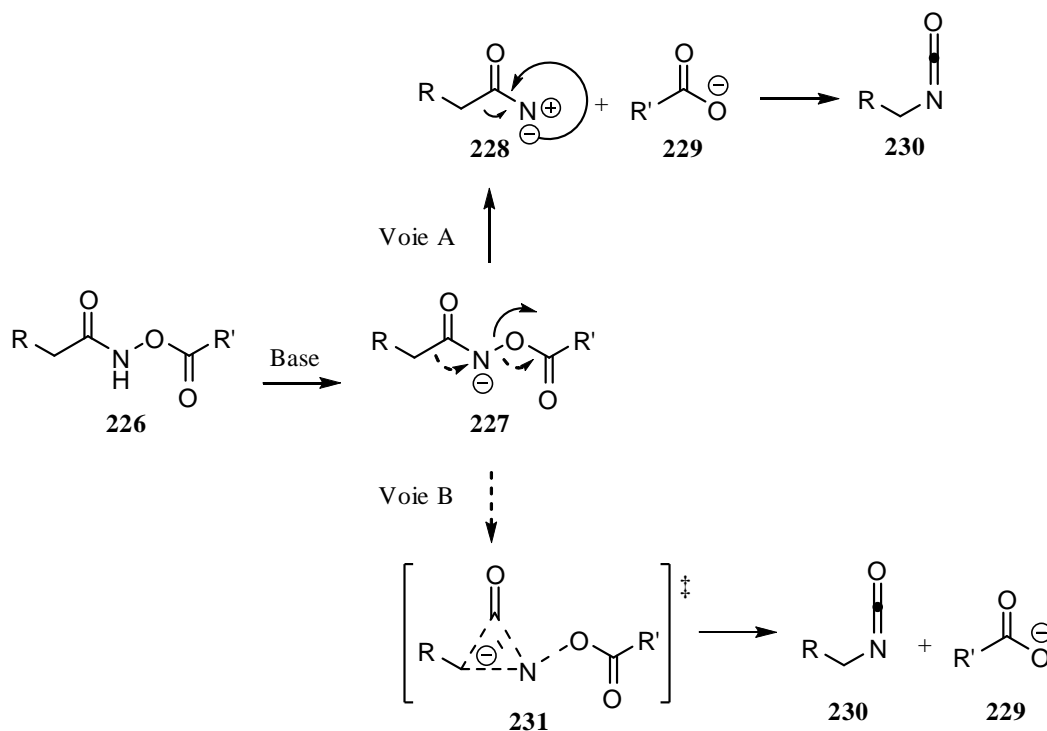


Schéma 47

Il y a généralement deux mécanismes acceptés pour ce réarrangement; un impliquant un nitrène (voie A, Schéma 48)^{82e,109b} et un impliquant un intermédiaire anionique pontant (voie B, Schéma 48).⁸³ Le mécanisme impliquant un nitrène commence par la déprotonation de l'acide hydroxamique substitué **226**, ce qui conduit à l'anion **227**. Ce dernier se fragmente pour générer le nitrène **228** et l'anion de l'acide correspondant **229**. Le nitrène se réarrange par la suite en isocyanate **230**. Le mécanisme impliquant un intermédiaire anionique pontant commence de la même façon que celui impliquant un nitrène, soit par la déprotonation de l'intermédiaire **226**. L'intermédiaire anionique **227** effectue un réarrangement concerté avec le départ de l'anion **229** vers l'isocyanate **230**, via un intermédiaire anionique pontant **231**.



Fry et Wright ont rapporté que : «toutes les expériences effectuées pour tenter de prouver que les nitrones sont impliqués dans les réarrangements de Lössen non-photochimiques ont été infructueuses. Le chemin ionique impliquant une migration du groupement R vers l'atome d'azote concomitant avec le départ de l'anion de l'acide peut donc être la meilleure représentation de ce qui est effectivement le mécanisme». ⁸⁴ À l'opposé, il a été rapporté par Smith que : «le réarrangement du groupement R concerté avec la perte de l'anion de l'acide n'a jamais été démontré de façon concluante». ^{109b} Le mécanisme du réarrangement de Lössen implique donc la migration [1,2] d'un alkyle ou d'un aryle vers un acylnitrène et/ou un amidure d'acyle.

Le réarrangement de Lössen permet la migration de groupements aryles et alkyles. Cependant, puisque le réarrangement est seulement possible avec des acides hydroxamiques primaires, donc qui possèdent une liaison azote – hydrogène, le réarrangement se fait seulement avec des substrats acycliques.

Le réarrangement de Lössen implique l'utilisation d'une base permettant la déprotonation de l'acide hydroxamique. Cependant, certains substrats ne sont pas compatibles avec l'utilisation de telles bases. Le groupe de Stafford a développé une nouvelle méthode pour contourner cette limitation. ⁸⁵ Ils ont utilisé des acides hydroxamiques protégés à l'aide du groupement BOC **232** (Schéma 49). Lorsque le groupement protecteur est retiré, l'anion de l'acide hydroxamique **233** nécessaire au réarrangement est

généralisé et le réarrangement a lieu de façon spontanée. Dans l'exemple suivant, l'isocyanate **234** ainsi généralisé est piégé avec l'alcool benzylique pour générer le carbamate **235**.

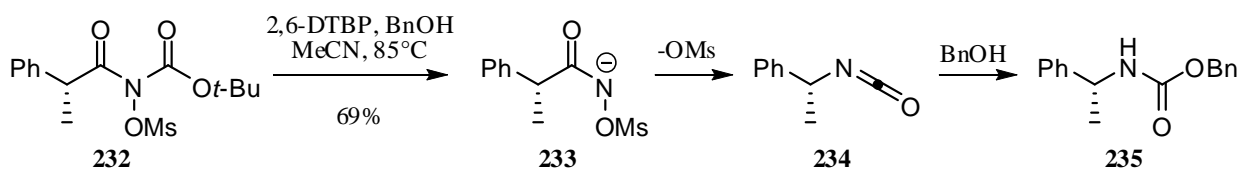


Schéma 49

Koshland et ses collaborateurs ont aussi développé de nouvelles conditions pour effectuer le réarrangement de Lössen à l'aide de carbodiimides.⁸⁶ La première étape de cette réaction est l'addition de l'oxygène de l'acide hydroxamique **236** sur le carbodiimide EDC **237** (Schéma 50). L'intermédiaire **238** ainsi formé est en équilibre avec son tautomère **239**. C'est cet intermédiaire qui se réarrange pour conduire à l'amine **240**, suite à l'hydrolyse de l'isocyanate correspondant, ainsi qu'à l'urée **241**. Cette méthodologie est intéressante puisqu'elle permet d'effectuer le réarrangement de Lössen en conditions acides, alors que toutes les autres méthodes connues impliquent des conditions basiques.

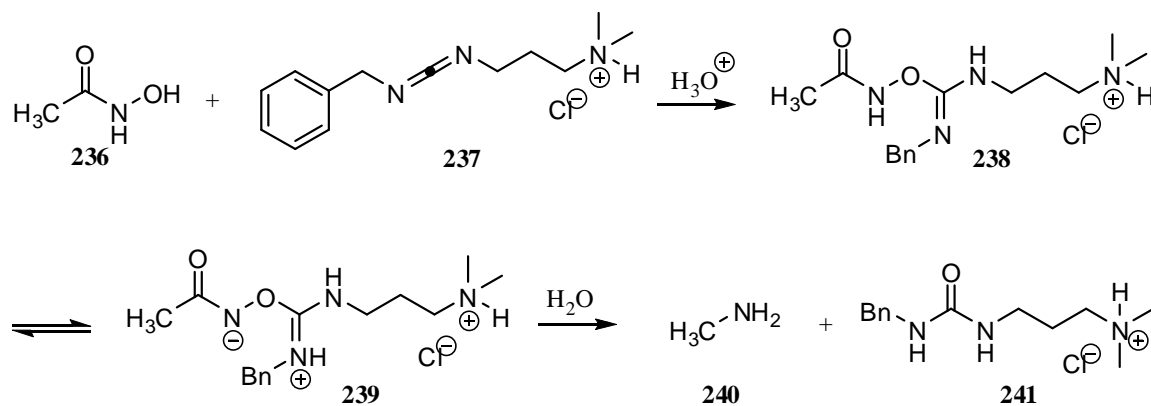


Schéma 50

Salomon et Breuer ont rapporté quelques exemples de migration d'un groupement autre qu'alkyle ou aryle à l'aide du réarrangement de Lössen.⁸⁷ Ils ont en effet rapporté la migration d'un groupement phosphonyle (Schéma 51). Il s'agit du seul exemple de migration d'un hétéroatome à l'aide du réarrangement de Lössen, et il est spontané. Le produit de départ de cette réaction est le thioformiate de diisopropylphosphonyle **242**. Ce dernier réagit avec l'hydroxylamine pour générer le phosphoramidate **243**. Le mécanisme de cette réaction implique la formation du composé **244**. Ce dernier est

immédiatement déprotoné par la pyridine pour conduire à l'anion **245**, qui se réarrange, avec perte de l'anion hydroxyle, vers le phosphoramidate **243** suite à l'hydrolyse de l'isocyanate correspondant.

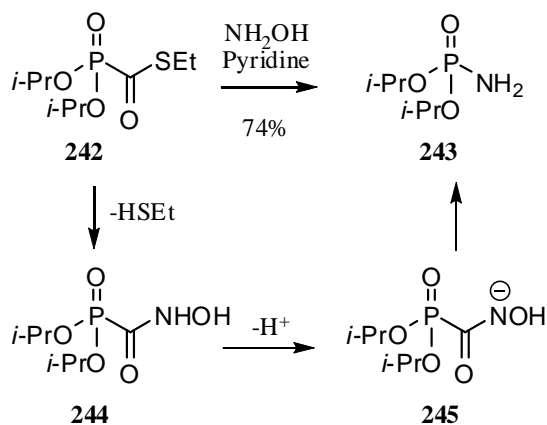


Schéma 51

Un autre réarrangement similaire, dont le mécanisme porte tout autant à discussion, est le réarrangement des *N*-haloamides primaires. Ce dernier a été découvert par Hofmann et porte maintenant son nom.⁸⁸ Hofmann a observé qu'en traitant l'acétamide **246** avec du brome et de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, il y a formation du bromoacétamide **247**. Lorsque ce bromoacétamide est chauffé, il y a formation de l'isocyanate de méthyle **248** en absence d'eau ou de la méthylamine **249** en présence d'eau (Schéma 52).⁸⁹ Le réarrangement de Hofmann permet donc la formation d'une amine primaire à partir d'un amide primaire via la perte d'un carbone, en l'occurrence, celui du carbonyle.

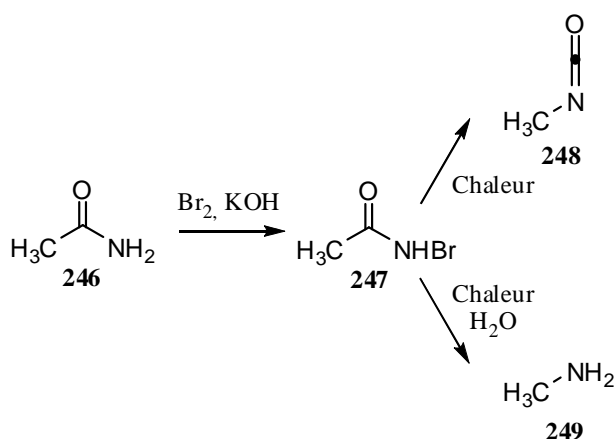


Schéma 52

Le mécanisme de cette réaction est pratiquement identique à celui du réarrangement de Lössen, à l'exception qu'on remplace l'oxygène de l'acide hydroxamique par un halogène. Il peut aussi impliquer un nitrène tel **252** (voie A, Schéma 53) ou un intermédiaire anionique pontant tel **254** (voie B, Schéma 53). Concernant le mécanisme du réarrangement de Hofmann, Boche et Lohrenz rapportent : «Même s'il semble assez clair, selon la littérature,^{109b} que ce n'est pas le nitrène formé à partir de l'élimination de NaBr qui est impliqué dans le réarrangement, les évidences ne sont pas concluantes non plus pour un réarrangement où la migration est concomitante avec le départ du groupement partant».^{82e}

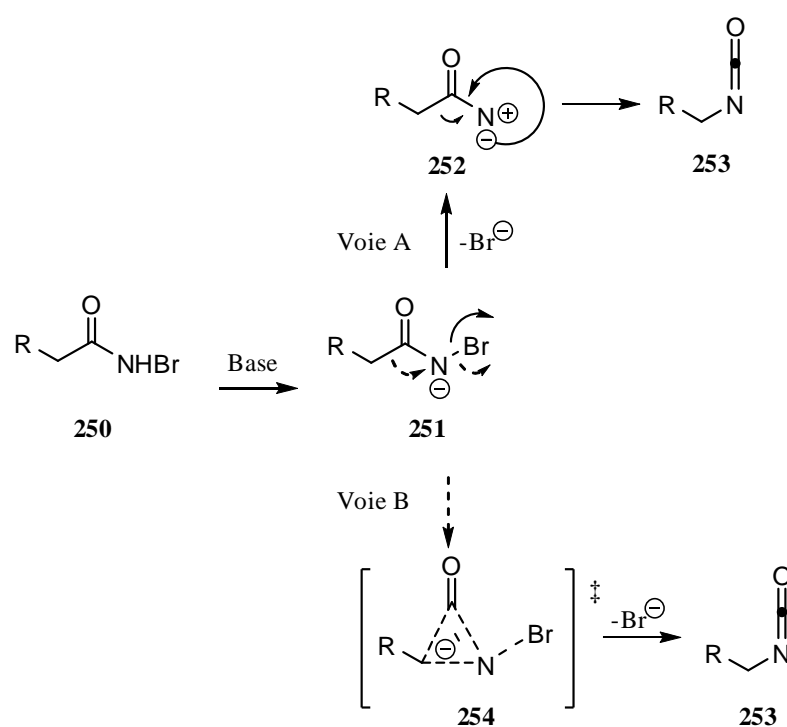


Schéma 53

Le réarrangement de Hofmann permet la migration de groupements aryles et alkyles. Cependant, puisque le réarrangement est possible seulement avec des *N*-haloamides secondaires, donc qui possèdent une liaison azote – hydrogène, le réarrangement se fait seulement avec des substrats acycliques.

Le réarrangement d'Hofmann requiert la formation de *N*-haloamides. Les méthodes de formation de ces *N*-haloamides ne sont pas toujours compatibles avec les différents groupements fonctionnels présents sur les composés organiques. Plusieurs groupes de recherche ont donc développé de nouvelles conditions de réaction pour effectuer la transformation d'un amide en amine ou en carbamate correspondant. En 1960, Baumgarten et ses collaborateurs ont rapporté que le traitement d'amides primaires avec du tétraacétate

de plomb permet d'effectuer le réarrangement de Hofmann sans la formation de *N*-haloamides.^{90,91} Ce réarrangement débute par l'addition de l'amide **255** sur le plomb, ce qui génère le composé **256** ainsi qu'une molécule d'acide acétique (Schéma 54). Par la suite, la migration-[1,2] du groupement alkyle génère l'isocyanate **257**, une molécule d'acide acétique ainsi que le diacétate de plomb. Le groupement alcool de la molécule **257** attaque sur le carbone de l'isocyanate pour générer le carbamate cyclique **258**.

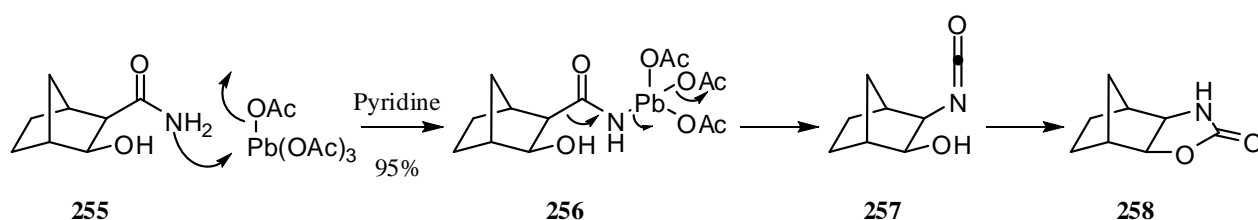


Schéma 54

En 1979, Loudon et ses collaborateurs rapportent que l'utilisation de certains composés contenant un iode hypervalent permet d'effectuer le réarrangement de Hofmann sur des amides primaires (Schéma 55).^{92,93} Ils ont en effet rapporté que le traitement d'amides primaires **259** avec le [I,I-bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène **260** permet la formation des amines correspondantes **261**, suite à l'hydrolyse de l'isocyanate, avec des rendements variant de 55 à 92%. La première étape de cette réaction est l'addition de l'amide sur l'atome d'iode hypervalent, ce qui génère le composé iodé **263** et qui libère une molécule d'acide trifluoroacétique. Cet intermédiaire se réarrange via une migration-[1,2] d'un groupement alkyle et il y a formation d'une molécule d'iodobenzène **262** et d'une molécule d'acide trifluoroacétique.⁹⁴

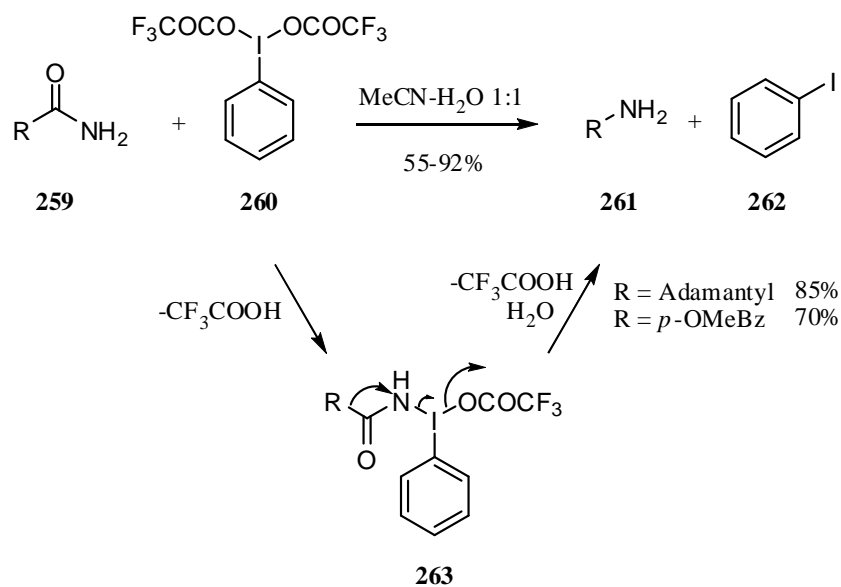


Schéma 55

Loudon et ses collaborateurs ont cependant rapporté que ces conditions ne s'appliquent pas aux amides aromatiques. Lorsque le benzamide est traité dans ces conditions, plusieurs produits sont formés, et il est impossible d'en déterminer la nature. Moriarty et ses collaborateurs ont cependant résolu ce problème. Ils ont rapporté le réarrangement de plusieurs benzamides avec des rendements variant de 61 à 84% (Schéma 56).⁹⁵ Les conditions de réaction sont légèrement différentes de celles rapportées par Loudon, et la nature de l'iode hypervalent est différente. La réaction est effectuée dans le méthanol avec du KOH et l'iode hypervalent utilisé est le [I,I-bis(acétate)iodo]benzène. Dans leurs exemples, les benzamides **264** sont substitués en α du groupement amide avec des alcools ou des amides, ce qui permet la génération de 2-benzoxazolones (X = O) ou de 2-benzimidazolones (X = NR) **266** suite au réarrangement.

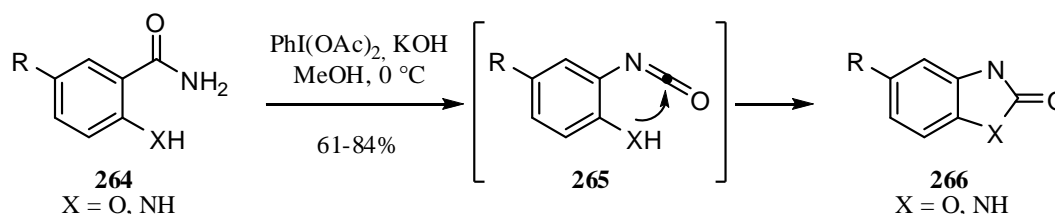


Schéma 56

Cette méthodologie a aussi été appliquée aux sulfonamides avec un certain succès. En effet, le traitement des sulfonamides **267** avec des composés possédant des iodes hypervalents **268** similaires à

ceux présentés pour le réarrangement de Hofmann sur les amides ne génère pas le composé de réarrangement, mais plutôt le composé **269** résultant de l'élimination d'une molécule de HX (Schéma 57).⁹⁶ Par contre, lorsque le même sulfonamide **267** est traité avec des composés possédant un atome de brome hypervalent, tel **270**, le produit de réarrangement **271** est formé avec des rendements variant de 52 à 82%.

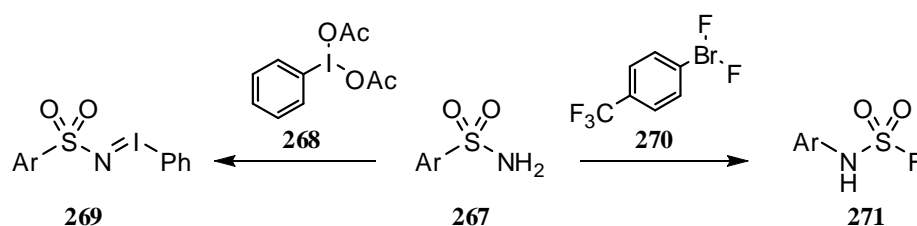


Schéma 57

Coleman et Cambell ont aussi rapporté des conditions différentes pour effectuer le réarrangement de Hofmann.⁹⁷ Ces derniers ont rapporté que le traitement du cétène **272** avec la trichloroamine génère le chloroisocyanate **275** correspondant via la formation du nitrène **274** dérivé du *N,N*-dichloramide **273** (Schéma 58). Suite à un traitement aqueux, cet isocyanate se transforme en imine **276**.

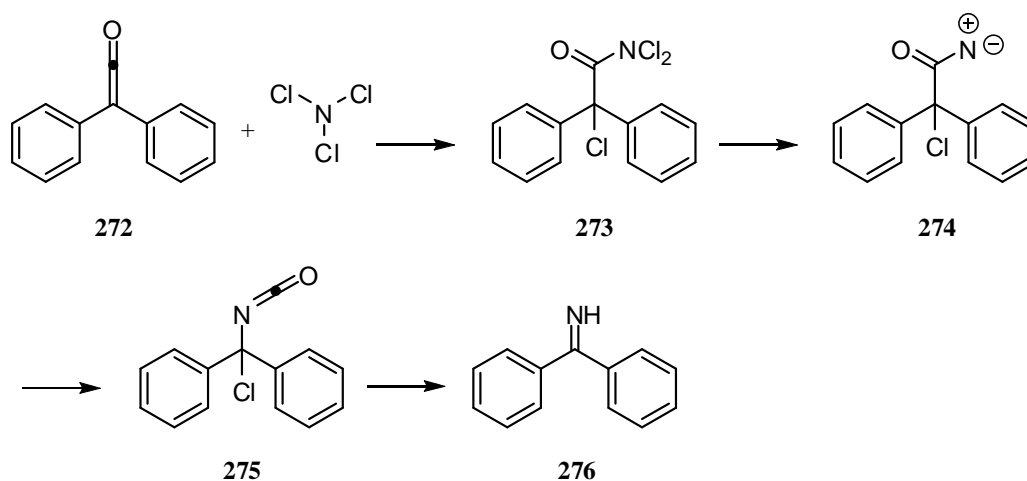


Schéma 58

Gilbert a, quant à lui, utilisé le lien rapporté par Stieglitz,⁶⁵ entre la réactivité des acides hydroxamiques et des acylhydrazines afin d'effectuer des réarrangements sur ces dernières (Schéma 59).⁹⁸ Lorsque l'acylhydrazine **277** est chauffée à 450°C, elle se fragmente et se réarrange en isocyanate **278** et en amide **279**. Cependant, les conditions nécessaires pour effectuer de tels réarrangements sont assez

extrêmes pour des composés organiques, ce qui explique le peu d'exemples de réarrangements de ce type dans la littérature.

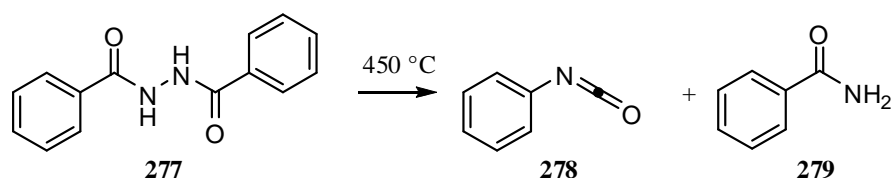


Schéma 59

Büchner et Curtius ont rapporté en 1885 une réaction permettant la transformation d'azotures d'acyles en amines primaires possédant un carbone de moins que le produit de départ.⁹⁹ Cette réaction porte d'ailleurs le nom de réarrangement de Curtius.¹⁰⁰ La réaction est en fait la décomposition thermique d'azotures d'acyles **281**, générés à partir d'un dérivé d'acide carboxylique **280** et d'un azoture, ce qui conduit à l'isocyanate correspondant **282** (Schéma 60). Ce dernier conduit à l'amine correspondante **283** lorsque traité avec de l'eau, mais peut aussi être piégé avec d'autres nucléophiles tels des amines pour conduire à des urées **284** ou encore avec des alcools pour conduire à des carbamates **285**. Le réarrangement de Curtius peut être catalysé par des acides de Brønsted ou de Lewis, ce qui a pour effet de diminuer significativement la température de décomposition des azotures d'acyles.¹⁰¹

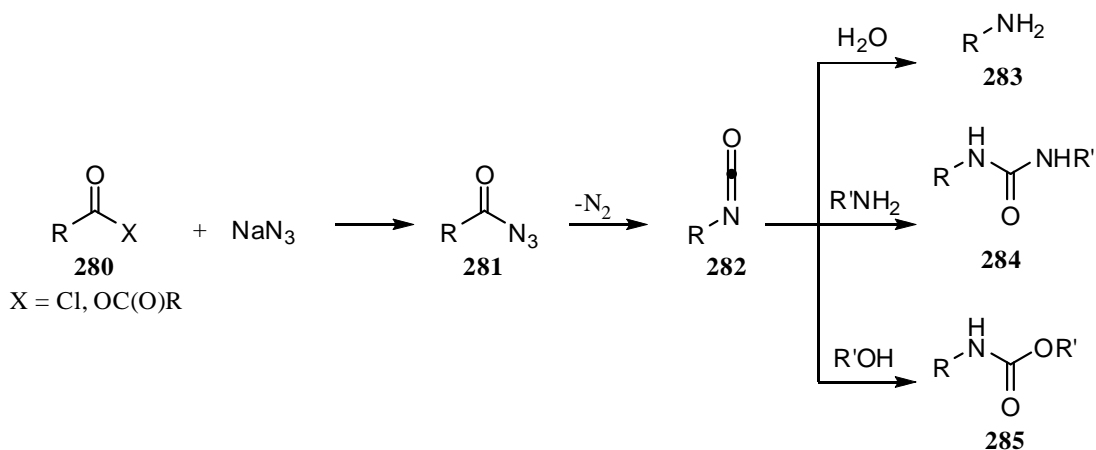


Schéma 60

Le réarrangement de Curtius peut être effectué par voie thermique, comme discuté précédemment, mais aussi par voie photochimique. Les produits de réaction sont les mêmes, mais le mécanisme diffère selon

les conditions utilisées. Dans la version thermique, la migration du groupement R se fait de façon concomitante au départ de l'azote moléculaire **287** (Schéma 61, (A)) alors que dans la version photochimique, le départ de l'azote moléculaire a lieu en premier, ce qui génère un nitrène **290** qui, par la suite, se réarrange en isocyanate **288** (Schéma 61, (B)).¹⁰²

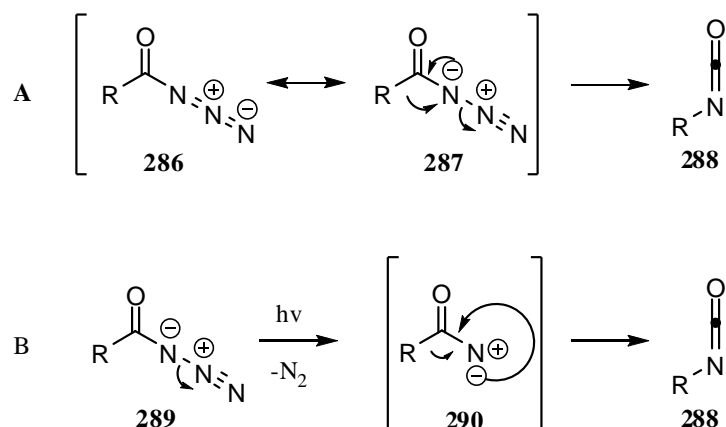


Schéma 61

Le réarrangement de Curtius permet la migration de groupements aryles et alkyles. Cependant, puisque le réarrangement est seulement possible avec des azotures d'acyle, le réarrangement se fait seulement avec des substrats acycliques.

Une variante du réarrangement de Curtius avec les phosphoramides existe et est appelé la réaction de Harger.¹⁰³ Cette dernière a été rapportée en 1971 par Harger. Ce réarrangement est effectué photochimiquement, puisque les azotures d'oxyde de phosphine sont exceptionnellement stables thermiquement.¹⁰⁴ Harger a rapporté que, bien que les nitrènes puissent être formés suite à l'irradiation des azotures d'oxyde de phosphine, ce sont les azotures d'oxyde de phosphine dans un état excité qui effectuent le réarrangement.^{103f} La première étape de cette réaction est l'irradiation de l'azoture de phosphinoyle **291** qui passe à son état excité **292** (Schéma 62). La migration du groupement alkyle ou aryle s'effectue en même temps que la perte d'une molécule d'azote moléculaire, ce qui génère, suite à l'addition d'une molécule de méthanol, le composé **293**.

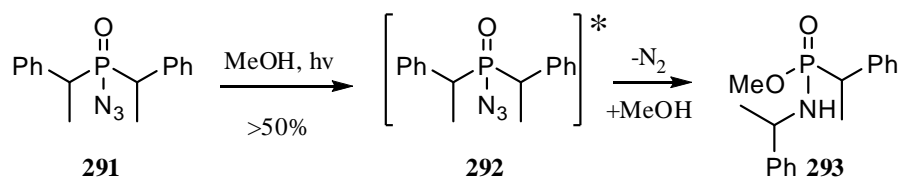


Schéma 62

En 1923, Schmidt a rapporté une réaction similaire à celle développée par Curtius, soit la formation d'amines primaires résultant de la réaction entre l'acide hydrazoïque et un acide carboxylique.^{105,106} La différence entre le réarrangement de Curtius et le réarrangement de Schmidt est que le réarrangement de Schmidt se fait sur l'acide carboxylique directement, alors que le réarrangement de Curtius implique la transformation, en deux étapes, de l'acide en azoture d'acyle. Cependant, pour pouvoir effectuer le réarrangement de Schmidt, il faut que le substrat de départ soit stable en milieu acide, ce qui n'est pas nécessaire dans le cas du réarrangement de Curtius. Les premières étapes de la réaction sont la protonation de l'acide carboxylique **294** puis l'éjection d'une molécule d'eau pour générer l'ion acylium **296** (Schéma 63). L'acide hydrazoïque réagit avec cet ion acylium pour générer l'azoture d'acyle **297** qui lui se réarrange selon le même mécanisme que celui du réarrangement de Curtius en conditions thermiques (Schéma 61, (A)).

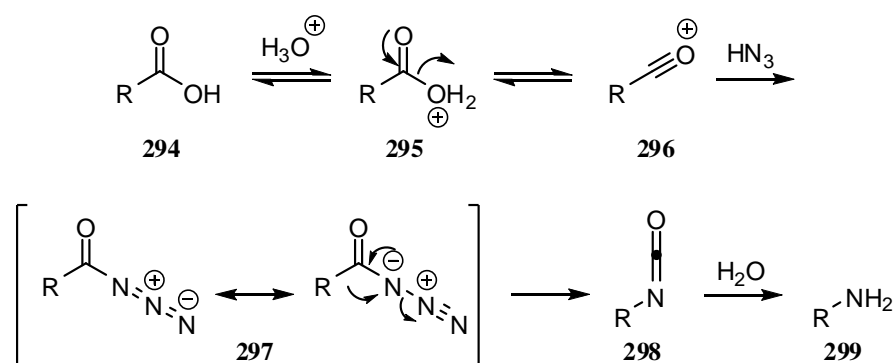


Schéma 63

Le réarrangement de Schmidt permet la migration de groupements aryles et alkyles. Cependant, puisque le réarrangement est seulement possible avec des acides carboxyliques, le réarrangement se fait seulement avec des substrats acycliques.

Les réarrangements impliquant des dérivés de lactames sont très peu nombreux dans la littérature. Les premiers exemples rapportés l'ont été par Di Maio et Tardella en 1963.¹⁰⁷ Lorsqu'ils ont traité l'acide hydroxamique cyclique **300** avec de l'acide polyphosphorique à 185°C, l'amine **303** a été formée avec

un rendement de 45% (Schéma 64). La première étape de cette réaction est la protonation de l'acide hydroxamique pour générer le cation **301**. Il y a ensuite migration-[1,2] du cyclohexyle pour générer le cation **302**, qui réagit avec une molécule d'eau pour générer l'amine **303** suite au parachèvement de la réaction.

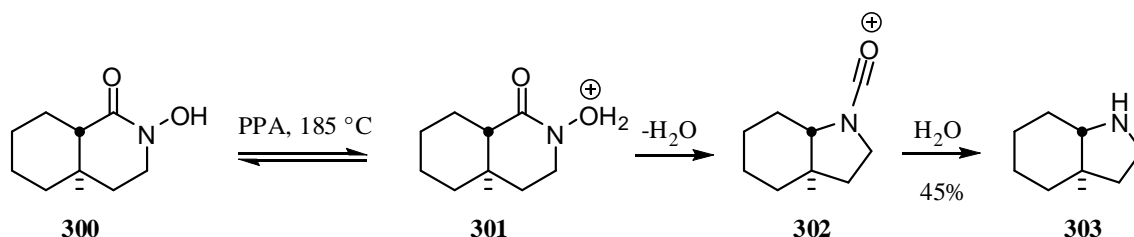


Schéma 64

Les autres réarrangements impliquant des dérivés de lactames ont été rapportés par Edwards et ses collaborateurs.¹⁰⁸ Ils ont rapporté la photolyse (Schéma 65) et la thermolyse (Schéma 66) de plusieurs acides hydroxamiques *O*-mésylés dérivés de stéroïdes. La photolyse de l'acide hydroxamique mésylé **304** dans le méthanol génère trois nouveaux produits, soit le produit de migration du carbone A **305** (38%), un autre produit de réarrangement **306** (32%) correspondant à la migration du carbone B et la lactame **307** (10%) correspondant à l'élimination d'une molécule d'acide méthanesulfonique.

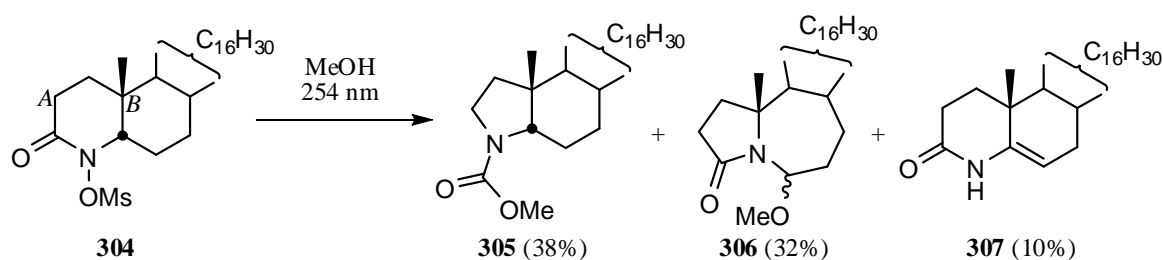


Schéma 65

La thermolyse du même acide hydroxamique **304** conduit, quant à elle, à cinq produits, soit l'énamide **308** (30%) correspondant à l'élimination d'une molécule de méthanol du composé **306**, l'énamide **307** (10%), le cétoester **309** (16%), correspondant au produit de méthanolyse de la lactame, le produit de migration du carbone A **305** (15%) et l'amide **306** (6%).

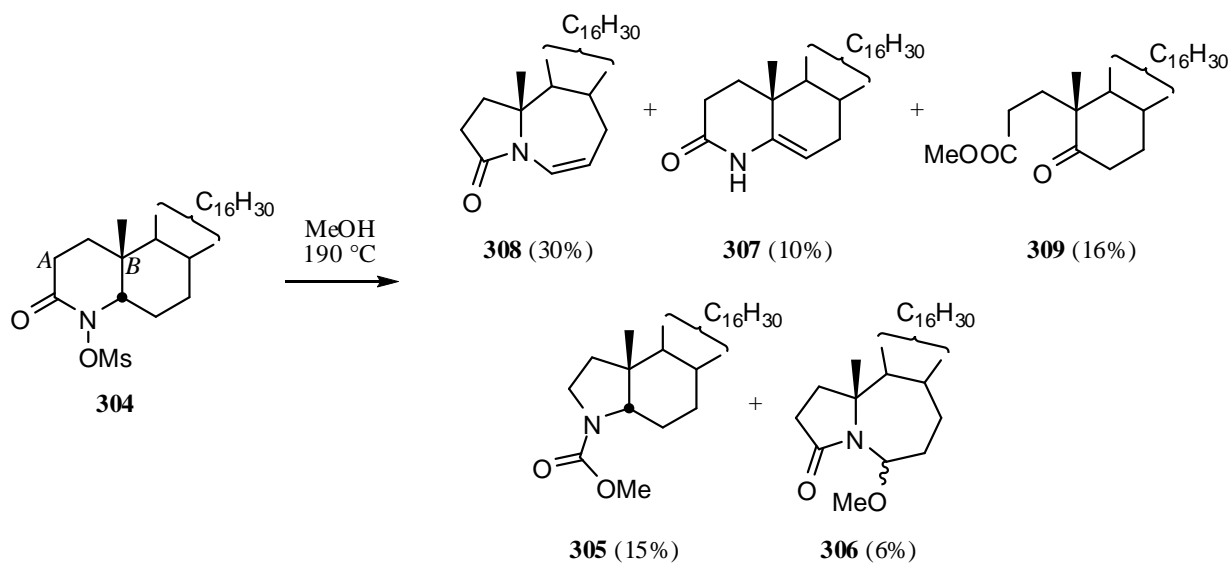


Schéma 66

2.3.4. Réarrangements impliquant des atomes d'azote dérivés d'autres fonctions

Le réarrangement de Schmidt sur les cétones est un exemple de réarrangement impliquant un dérivé d'hémiaminal (Schéma 67).¹⁰⁹ Plusieurs exemples ont été rapportés dans la littérature. Ce réarrangement transforme des cétones en amides. Le schéma suivant en donne deux exemples. Le premier est la formation de la caprolactame **312** à partir de la cyclohexanone **310**. La première étape est l'addition de l'acide hydrazoïque sur la cétone, ce qui génère l'hémiaminal d'azoture **311**. Ce dernier se réarrange en expulsant de l'azote moléculaire pour former la caprolactame **312**. Le deuxième exemple en est un d'une réaction intramoléculaire.¹¹⁰ Le mécanisme qui opère ici est le même que celui présenté pour la version intermoléculaire : l'azoture de **313** s'additionne sur la cétone, ce qui génère l'hémiaminal **314**, qui se réarrange par la suite en lactame **315**.

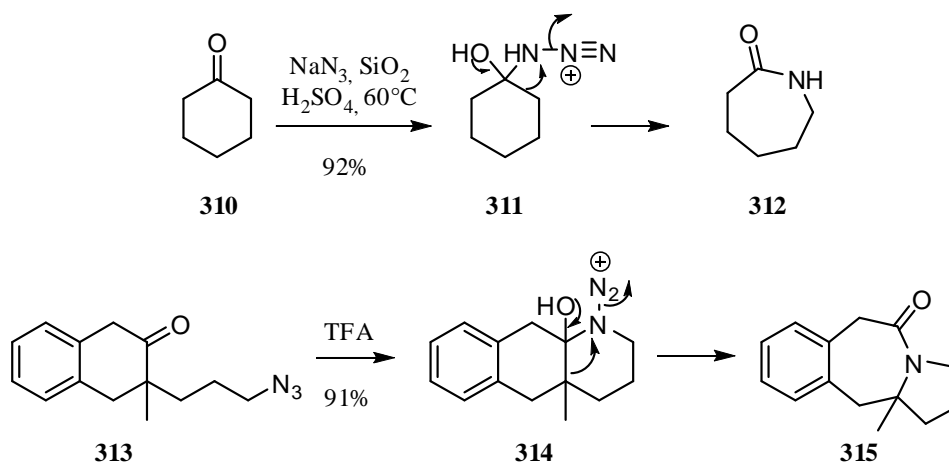


Schéma 67

Aubé et ses collaborateurs ont utilisé la réaction de Schmidt intramoléculaire pour en faire une version asymétrique.¹¹¹ Au départ, l'azoture et la cétone sont deux molécules distinctes, cependant, en liant l'azoture à un alcool aliphatique, Aubé et ses collaborateurs ont pris avantage de la chimie des acétals pour effectuer le réarrangement de Schmidt (Schéma 68). C'est ainsi que l'alcool **316** se condense sur la cétone **317** pour générer le carboxonium **318** suite au départ d'une molécule d'eau. Par la suite, l'azoture peut s'additionner, de façon intramoléculaire, sur cet intermédiaire activé. La présence de deux centres chiraux sur la chaîne de l'azoture favorise donc l'attaque sur une face plutôt que l'autre. C'est ainsi que l'hémiaminal **319** est formé. Cet intermédiaire se réarrange pour générer la lactame **320** ainsi que de l'azote moléculaire.

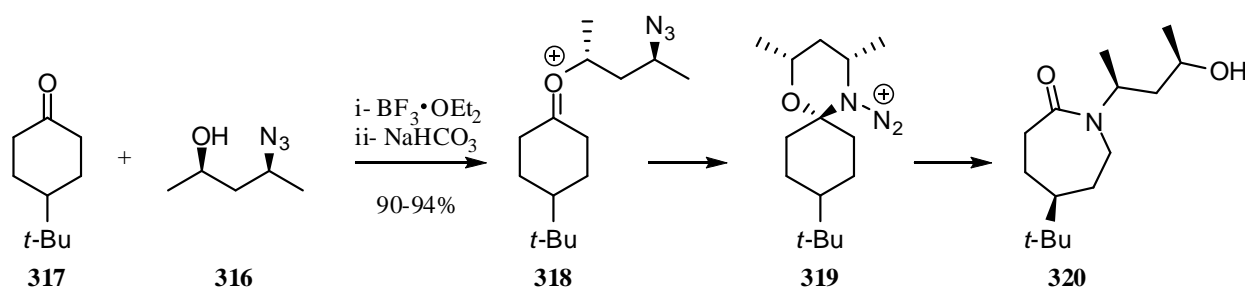


Schéma 68

Le réarrangement de Schmidt classique possède toutefois quelques inconvénients. Il requiert l'utilisation d'acides forts, ce qui n'est pas toujours compatible avec certains substrats. De plus, il implique la formation de l'acide hydrazoïque qui est connu pour être potentiellement explosif lorsque chauffé. C'est pour ces raisons que Yadav et ses collaborateurs ont développé une méthode qui contourne ces

problèmes.¹¹² Le traitement de la cétone **321** à l'aide d'azoture de triméthylsilyle et de trichlorure de fer dans le dichloroéthane à température ambiante conduit à l'amide **322**, selon un mécanisme similaire à celui de la réaction de Schmidt classique (Schéma 69).

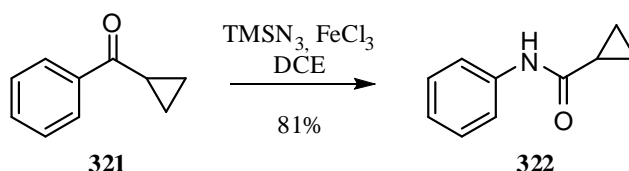


Schéma 69

Le réarrangement de Beckmann est un exemple de réarrangement impliquant un dérivé d'imine (Schéma 70).⁹ Dans cette réaction, un oxime est transformé en amide ou lactame via une migration [1,2] d'un alkyle vers un atome d'azote pauvre en électrons. Le schéma suivant donne un exemple développé par White et Choi.¹¹³ Dans cette réaction, l'oxime **323** est traitée avec du chlorure de *p*-toluènesulfonyl pour générer le composé **324**. Ce dernier se réarrange *in situ* pour former la lactame **325** en route vers la synthèse de l'(-)-ibogamine.

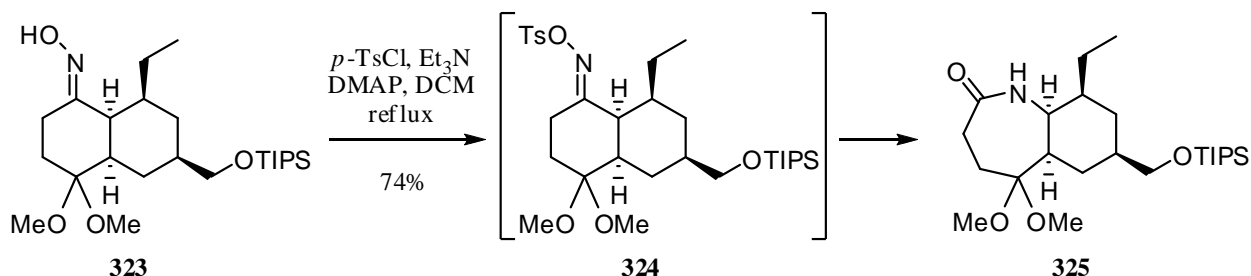
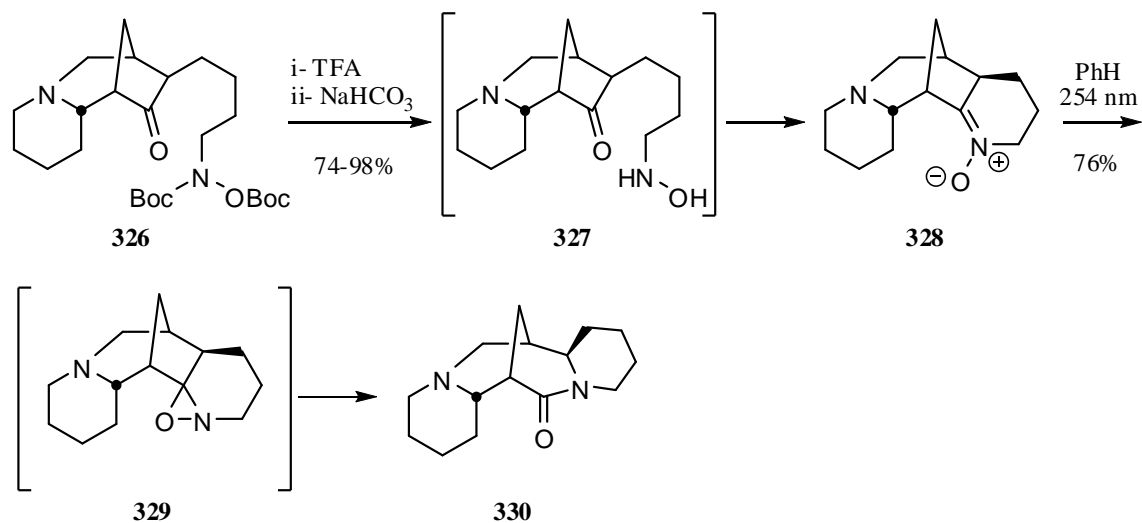
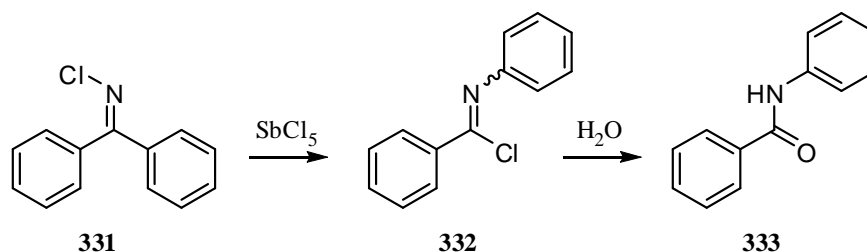


Schéma 70

Aubé et ses collaborateurs ont utilisé une version intramoléculaire de ce réarrangement, nommé photo-Beckmann, pour la synthèse de la (+)-spartéine.¹¹⁴ Leur nouvelle procédure est en fait le réarrangement photochimique d'une nitronne générée *in situ* via l'addition intramoléculaire d'une hydroxylamine (Schéma 71).¹¹⁵ Dans leur synthèse, Aubé et ses collaborateurs génèrent l'hydroxylamine **327** *in situ* à partir de l'hydroxylamine protégée **326**. L'hydroxylamine **327** réagit immédiatement avec la cétone pour former la nitronne **328**. Cette dernière est irradiée à 254 nm et se réarrange en lactame **330** via l'oxaziridine **329**.



Theilacker et Mohl ont aussi rapporté un réarrangement impliquant un dérivé d'imine semblable au réarrangement de Beckmann.¹¹⁶ Dans leur réaction, une *N*-chloroimine **331** est traitée avec du pentachlorure d'antimoine, ce qui génère la *C*-chloroimine **332** suite à la migration d'un groupement phényle (Schéma 72). Cette chloroimine est par la suite transformée en amide **333** suite à un traitement aqueux.



Le réarrangement photochimique des ions nitronates est un autre exemple de réarrangement impliquant la migration d'un groupement alkyle vers un atome d'azote. Yamada et ses collaborateurs ont utilisé cette méthode pour générer des acides hydroxamiques (Schéma 73).¹¹⁷ Ce réarrangement débute par la déprotonation du composé bicyclique nitré **334**. L'ion nitronate **335** ainsi généré, sous l'influence de l'irradiation, se transforme en ion *N*-oxyde d'oxaziridine **336**. À partir de l'intermédiaire **336**, il y a génération du carbonyle ainsi que la migration d'un alkyle vers l'atome d'azote, ce qui génère l'acide hydroxamique **337**.

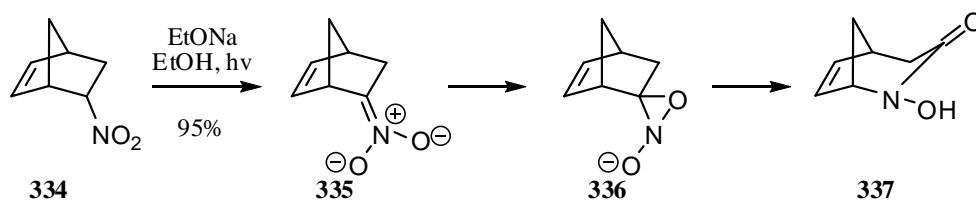


Schéma 73

2.4. Conclusion

Parmi tous les exemples présentés dans cette revue de littérature, seulement deux groupes de recherche ont rapportés des exemples semblables à celui découvert lors de l'étude de réactivité des radicaux amidyles (Chapitre 1); soit ceux rapportés par Di Maio et Tardella (Schéma 64), et ceux rapportés par Edwards et ses collaborateurs (Schéma 65 et Schéma 66). En effet, ce sont les seuls exemples de réarrangement vers des atomes d'azote impliquant des lactames. La contraction de cycle de lactames *N*-hétérosubstituées est donc une réaction possédant peu de précédents dans la littérature, ce qui rend son étude des plus intéressantes.

CHAPITRE 3 : LES DÉRIVÉS *N*-CHLORÉS

3.1. Introduction

Suite à la découverte du réarrangement sur le substrat **33**, puis à une revue de la littérature confirmant la nouveauté d'une telle transformation, une étude permettant de connaître les possibilités et les limitations de ce réarrangement a été entreprise. Différents substrats possédant chacun des particularités de structure et/ou de substitution et/ou de fonctionnalité ont été synthétisés.

3.2. Synthèse des précurseurs

3.2.1. 9-Azabicyclo[3.3,2]décan-10-one **29**

Le premier substrat synthétisé suite au résultat observé avec la lactame **33** a été le précurseur **29** (Figure 15). Ce dernier possède exactement le même squelette que le composé **33**, mais la double sans la double liaison *exo*-cyclique. Le but de cette expérience était de démontrer que la double liaison ne joue aucun rôle au cours de la réaction conduisant au produit de réarrangement observé.

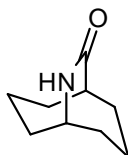


Figure 15. Lactame **29**.

La synthèse de ce précurseur a été beaucoup plus rapide que celle du composé **33**, puisqu'elle débute avec la cétone **20** qui est disponible commercialement. La séquence débute par la transformation de cette cétone en oxime **19** (Schéma 74) qui a été transformée en lactame à l'aide des conditions de réarrangement de Beckmann développées pour la synthèse du précurseur **3** (entrée 8, Tableau 1).

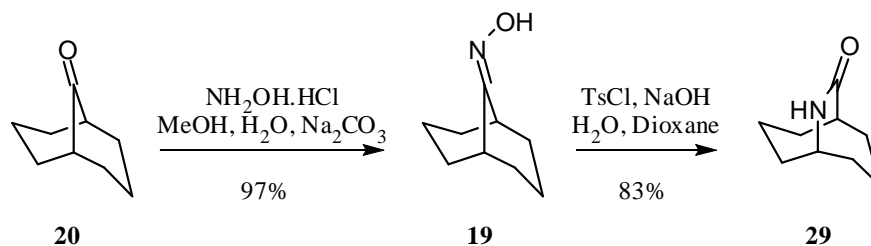


Schéma 74

3.2.2. 4-Azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécane-5-one **340** et 1,4,4-triméthyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-2-one **343**

Les substrats **340** et **343** ont été synthétisés (Schéma 75) pour étudier la réactivité de composés bi- et tricycliques très rigides. La séquence synthétique utilisée pour ces substrats est identique à celle utilisée pour la synthèse du substrat **29**. La cétone commerciale correspondante a été transformée en oxime, puis en lactame selon le même protocole que celui décrit précédemment. Le faible rendement obtenu lors de la synthèse du composé **343** peut être expliqué par le très grand encombrement stérique présent autour du carbonyle, ce qui rend la formation de l'oxime **342** problématique. La structure du composé **343** a été confirmée à l'aide de diffraction des rayons-X.

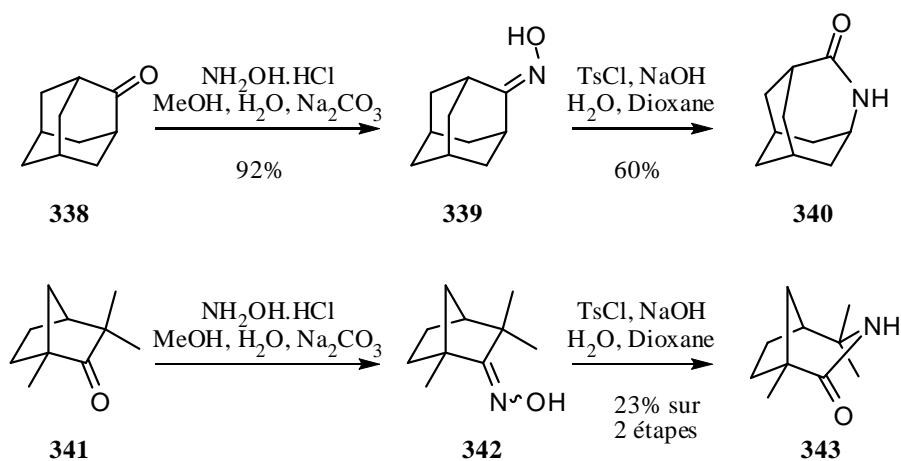
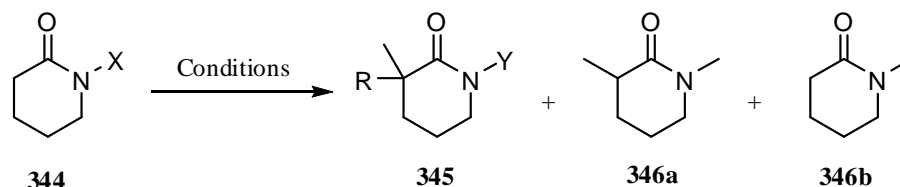


Schéma 75

3.2.3. 3-Méthyle- δ -valérolactame **350** et 3,3-diallyle- δ -valérolactame **354**

Les substrats monocycliques à 6 membres **350** (Schéma 76) et **354** (Schéma 77) ont été synthétisés pour comparer l'effet de la substitution sur la réactivité des cycles à 6 membres. Plusieurs essais d'alkylation directe ont été tentés pour effectuer la synthèse de la 3-méthylvalérolactame **344** sans succès (Tableau 3). Plusieurs bases ont été utilisées sur des lactames protégées ou non, cependant, le composé mono-méthylé n'a jamais pu être formé de façon majoritaire. Dans la majorité des cas, un mélange de plusieurs produits possédant un ou deux méthyles a été obtenu. Pour contourner ce problème, la 3-méthylvalérolactame **350** a été synthétisée selon la séquence réactionnelle développée par Attwood¹¹⁸ *et al.* et Duggan *et al.* (Schéma 76).¹¹⁹

Tableau 3. Alkylation de la δ -valérolactame.



Entrée	X	Conditions	R	Y	Résultats
1	H	i) 2 éq. <i>N</i> -BuLi, THF, -78°C ii) 1 éq. MeI, -78°C iii) NCS	H	Cl	Mélange de produits <i>mono</i> , <i>di</i> -méthylés et chlorés
2	H	i) 2 éq. <i>N</i> -BuLi, THF, -78°C ii) 1 éq. MeI, -78°C	H	H	Mélange des 4 produits 344 , 345 , 346a et 346b
3	H	i) 2 éq. <i>N</i> -BuLi, THF, -78°C ii) 2 éq. MeI, -78°C	Me	H	Mélange des 4 produits 344 , 345 , 346a et 346b
4	Bn	i) LDA, THF, -78 à 0°C ii) MeI	H	Bn	Mélange du produit 345 et du produit d'alkylation à la position benzylique (non montré)
5	BOC	i) LDA, THF, -78 à 0°C ii) MeI	H	BOC	Peu de conversion et décomposition
6	BOC	i) NaH, THF, reflux ii) MeI	H	BOC	Pas de conversion, produit de départ récupéré
7	H	i) <i>t</i> -BuLi, Et ₂ O, -78 à 0°C ii) <i>t</i> -BuLi, 0°C à temp. ambiante iii) MeI, -78°C	H	BOC	20% de conversion vers 345

L'énolate de titane du composé **347** a tout d'abord été alkylé à l'aide de l'acrylonitrile pour générer le composé **348**. Par la suite le groupement nitrile a été réduit à l'amine **349** à l'aide d'oxyde de platine et d'hydrogène gazeux. Par la suite, dans des conditions basiques, l'amine s'additionne sur le carbonyle libérant l'auxiliaire chiral et générant la lactame **350**. Puisque la stéréosélectivité n'était pas importante pour l'étude en cours, elle n'a pas été déterminé.

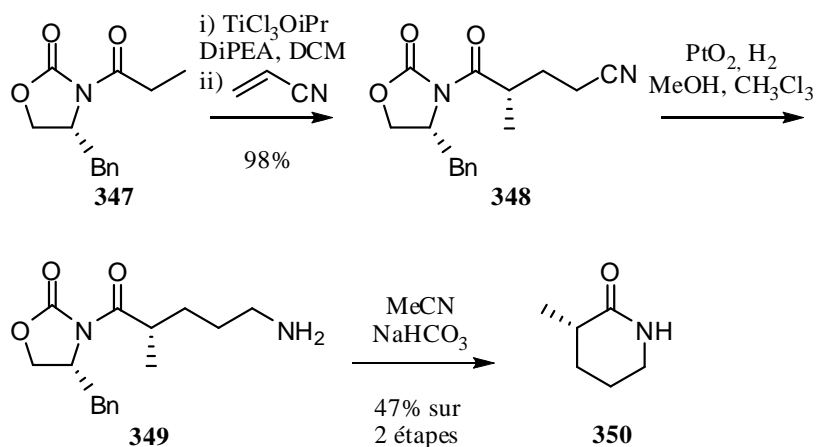


Schéma 76

La diallylvalérolactame **354** a, quant à elle, été synthétisée en une seule opération (Schéma 77) selon le protocole développé par Brimble et Trzoss.¹²⁰ La δ -valérolactame **351** a d'abord été déprotonée, afin de protéger l'amide à l'aide du groupement triméthylsilyle. Cet intermédiaire **352** a été à son tour déprotoné, puis cet énolate a été alkylé à l'aide du bromure d'allyle. Ce nouvel intermédiaire **353** a été déprotoné, puis a été alkylé une seconde fois à l'aide du bromure d'allyle. Suite au parachèvement aqueux de la réaction, la lactame **354** a été obtenue.

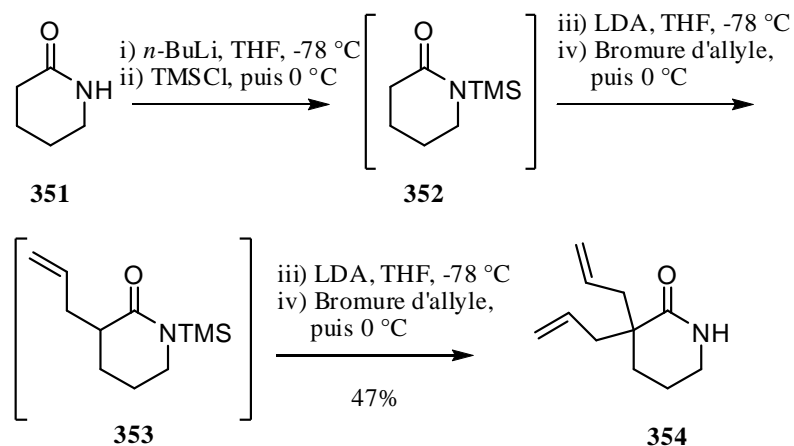


Schéma 77

3.2.4. *cis* et *trans* 3,7-Diméthylcaprolactame **357** et (4*R*,7*R*)-4-méthyl-7-isopropylcaprolactame

360

Les substrats monocycliques à 7 membres **357** et **360** ont été synthétisés pour comparer l'influence de la stéréochimie et des effets de substitution sur le réarrangement, ainsi que pour comparer la réactivité de ces substrats et des cycles à 6 membres. La synthèse des substrats *cis*-**357**, *trans*-**357** et **360** a été effectuée selon la même séquence réactionnelle (Schéma 78) que celle utilisée pour les substrats **343** et **340**. Les cétones **355** et **358** ont donc été transformées en oximes correspondantes, puis en lactames, via le réarrangement de Beckmann en milieu basique. La stéréochimie relative des composés *cis*-**357** et *trans*-**357** a été confirmée grâce à une analyse par diffraction des rayons X du composé *trans*-**357**.

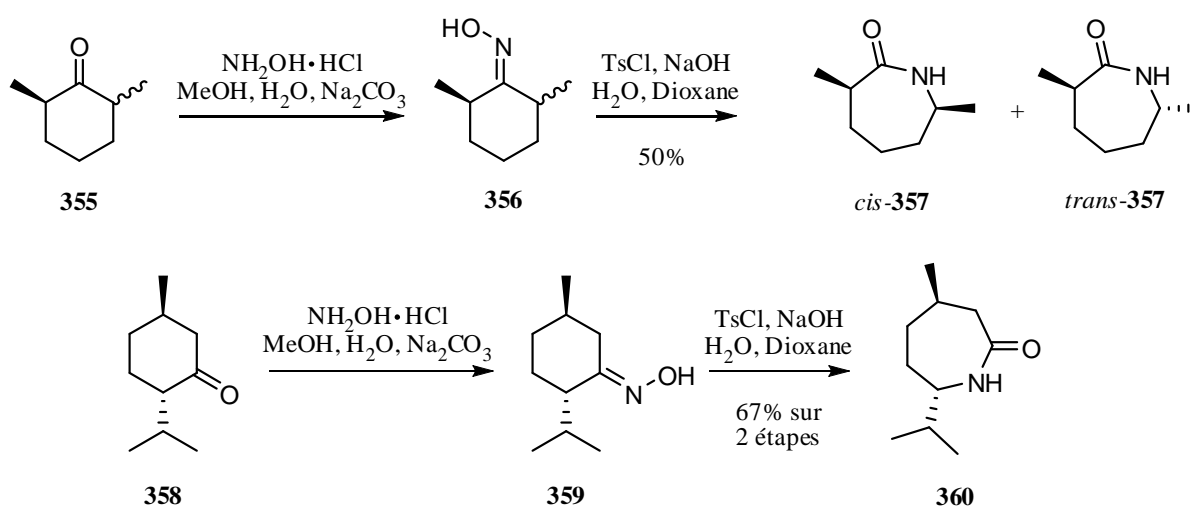


Schéma 78

3.2.5. 7-Azabicyclo[4.2.0]octan-8-one **363**

Le substrat **363** a été synthétisé pour étudier la réactivité des β -lactames. La synthèse a été réalisée via une addition 2+2 formelle entre le cyclohexène **361** et l'isocyanate de *N*-chlorosulfonyle **362** (Schéma 79).

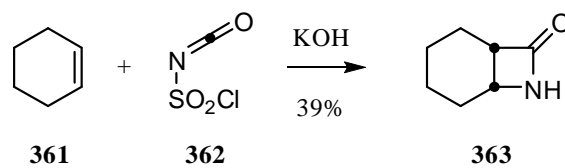


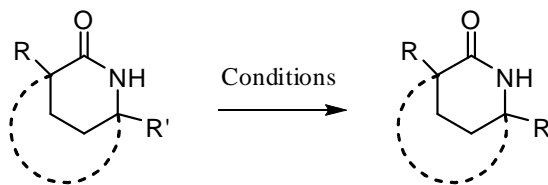
Schéma 79

3.3. Réarrangement des *N*-chlorolactames

3.3.1. Chlorations

Tous les précurseurs à étudier ont été chlorés (Tableau 4) selon une des méthodes suivantes : A) NaOCl 5% aqueux, DCM 1 :1; B) H₂O, NaHCO₃, Cl₂; et C) *t*-BuOK, NCS, THF. Il est à noter que la méthode B n'est pas compatible avec les substrats possédant des oléfines, puisque le chlore moléculaire utilisé dans ces conditions réagit avec les oléfines. Tous les précurseurs ont pu être chlorés avec des rendements variant entre 25 et 99%. La méthode de chloration B s'est avérée la plus utile et la plus fiable.

Tableau 4. Chloration des lactames.



Entrée	Lactame de départ	Méthode de chloration ^a	Produit (rdt% ^b)	Entrée	Lactame de départ	Méthode de chloration ^a	Produit (rdt% ^b)
1	 351^c	B	 365 (52%)^d	7	 <i>cis-357</i>	B	 <i>cis-371 (99%)</i>
2	 350	B	 366 (97%)	8	 <i>trans-357</i>	B	 <i>trans-371 (99%)</i>
3	 354	C	 367 (95%)	9	 360	B	 372 (99%)
4	 29	B	 368 (91%)	10	 363	B	 373 (25%)
5	 340	B	 369 (99%)	11	 3	A	 30 (52%)^e
6	 343	B	 370 (97%)				

a) Méthode A : NaOCl 5% aqueux, DCM 1:1. Méthode B : H₂O, NaHCO₃, Cl₂. Méthode C : *t*-BuOK, NCS, THF. b) Produit isolé. c) Composé disponible commercialement. d) Le composé étant volatil, une petite quantité a été perdue lors de l'évaporation. e) Résultat présenté dans le Schéma 9.

3.3.2. Résultats des photolyses

Tous les substrats ont été dissous dans le dichlorométhane, puis placés dans une cellule en quartz (Figure 7, page 9), refroidis à -78°C , puis irradiés à 254 nm dans un réacteur Rayonet® équipé de 16 lampes au mercure. Suite à l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel a été traité à l'aide d'une solution de méthanol et de triéthylamine afin d'isoler les carbamates de méthyle correspondants. Pour tous les substrats, sauf pour le substrat **373**, deux produits majoritaires ont été observés, soit le produit de réarrangement et la lactame correspondante (Tableau 5). Pour ce qui est du composé **373**, aucun produit n'a pu être identifié suite à la photolyse.

Tableau 5. Photolyse des *N*-chlorolactames.

Entrée	<i>N</i> -Chloro-lactame	Carbamate (rdt%) ^a	Lactame (rdt%) ^a	Entrée	<i>N</i> -Chloro-lactame	Carbamate (rdt%) ^a	Lactame (rdt%) ^a
1				7			
	365	374 (5%)^b	351 (95%)^b		<i>cis</i> - 371	380 (43%)	<i>cis</i> - 357 (34%)
2				8			
	366	375 (70%)^b	350 (30%)^b		<i>trans</i> - 371	381 (52%)	<i>trans</i> - 357 (33%)
3				9			
	367	376 (52%)	354 (27%)		372	382 (10%)^b	360 (90%)^b
4				10			
	368	377 (53%)	29 (28%)		373	383 (0%)	363 (0%)
5				11 ^d			
	369	378 (48%)^c	340 (32%)		30	34 (40%)	3 (32%)
6				12 ^e			
	370	379 (57%)	343 (18%)		384	385 (0%)	386 (99%)

a) Produit isolé. b) Ratio CPV. c) Structure confirmée à l'aide de diffraction des rayons X. d) Le composé réarrangé dichloré **387** (Figure 16) a été observé à 15% et la lactame dichlorée **388** (Figure 16) a été observée à 6%. e) Résultats rapportés par Benoit Daoust.²

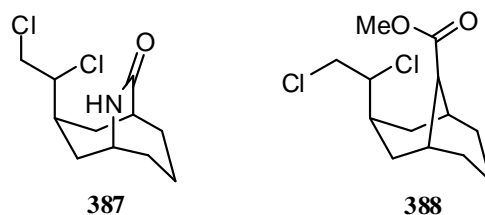
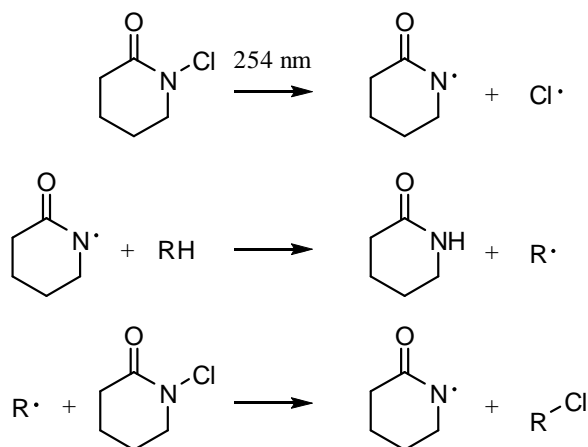


Figure 16. Composés dichlorés isolés lors de la photolyse de **30**.

Nous avons observé à plusieurs reprises que l'isolation des chlorures de carbamoyle, au lieu des carbamates de méthyle, conduit à des rendements inférieurs en produit de réarrangement. Par exemple, lors de la photolyse du composé **367** (entrée 3), le chlorure de carbamoyle a été isolé avec un rendement de 40%, soit 12 points inférieur à celui qui a été observé lorsque le mélange réactionnel brut a été traité avec du méthanol et de la triéthylamine. De même, le chlorure de carbamoyle résultant de la photolyse du composé **368** (entrée 4) a été isolé avec un rendement de 32%, soit 20 points de moins que le carbamate de méthyle **29**. L'hypothèse retenue est que les chlorures de carbamoyle sont des espèces sensibles à l'hydrolyse (extraction et/ou purification sur silice) ce qui explique ces diminutions de rendements. C'est donc pourquoi tous les mélanges réactionnels bruts ont été traités au méthanol et à la triéthylamine, de sorte que tous les produits de réarrangement présentés le sont sous la forme des carbamates de méthyle.

Le produit de réarrangement a été formé dans des rendements variant de 40 à 57%, alors que la lactame a été isolée dans des rendements variant de 18 à 61%. La formation de la lactame à partir de la *N*-chlorolactame, en conditions radicalaires, est un processus connu.² Elle est formée via des mécanismes radicalaires en chaîne de type Bloomfield¹²¹ et/ou Goldfinger (Schéma 80).¹²²

Mécanisme de type Bloomfield



Mécanisme de type Goldfinger

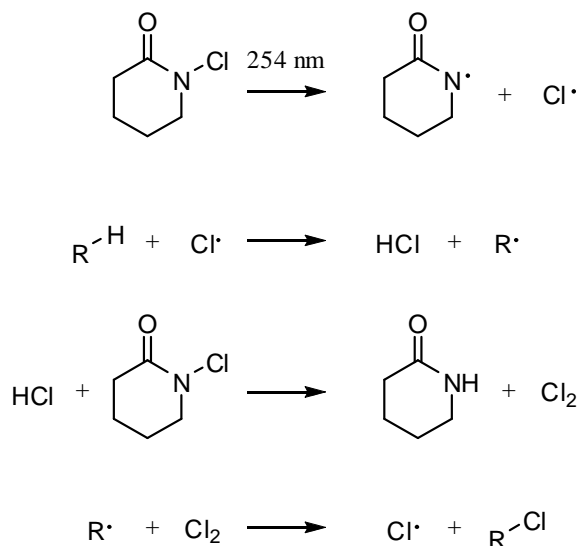


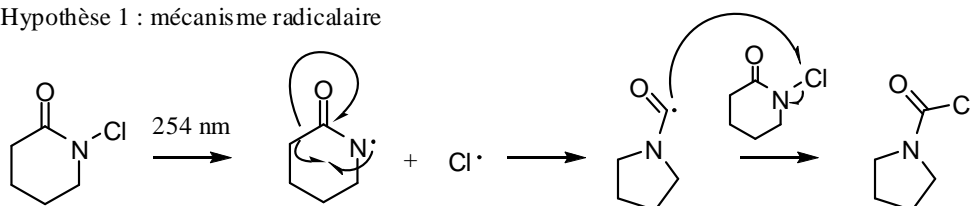
Schéma 80

Pour ce qui est du mécanisme de type Bloomfield, la première étape est le bris homolytique, causé par l'irradiation lumineuse, de la liaison entre l'azote et le chlore. Les radicaux amidyles et chlores sont ainsi générés. Le radical amidyle fait par la suite un arrachement d'atome d'hydrogène sur une molécule de solvant ou une autre molécule du substrat, ce qui génère un radical alkyle et la lactame. Le radical amidyle est par la suite régénéré via l'arrachement d'un atome de chlore de la *N*-chlorolactame de départ par le radical alkyle.

Le mécanisme de type Goldfinger débute lui aussi par le bris homolytique de la liaison entre l'atome d'azote et de chlore. Par la suite le radical chlore effectue une réaction d'arrachement d'hydrogène sur une molécule de solvant ou une autre molécule du substrat, ce qui génère de l'acide chlorhydrique et un radical alkyle. L'acide chlorhydrique réagit par la suite avec la *N*-chlorolactame de départ pour générer du chlore moléculaire et la lactame. Par la suite, le radical chlore est régénéré via la réaction entre le radical alkyle et le chlore moléculaire. En analysant ces résultats, il est possible de constater que le bilan de masse rapporté n'est jamais de 100%, en fait, il varie entre 69 et 85% (Tableau 5). Les autres produits formés sont des produits chlorés résultant des réactions d'arrachement d'hydrogène par les radicaux amidyles, chlore et alkyles (Schéma 80). Lorsque ces radicaux effectuent une réaction d'arrachement d'hydrogène sur le substrat à l'étude, il y a alors génération d'un radical alkyle du substrat qui réagira avec la *N*-chlorolactame de départ, pour ainsi générer des composés chlorés.

En ce qui a trait au mécanisme de formation des produits de réarrangement, deux hypothèses peuvent être formulées au départ (Schéma 81). La première impliquant un mécanisme en chaîne entièrement radicalaire, et la deuxième impliquant un mécanisme de réarrangement ionique, donc un bris hétérolytique de la liaison entre l'atome d'azote et de chlore. Cependant l'étude mécanistique approfondie ne sera pas abordée ici, elle le sera plutôt au chapitre 4.

Hypothèse 1 : mécanisme radicalaire



Hypothèse 2 : mécanisme ionique

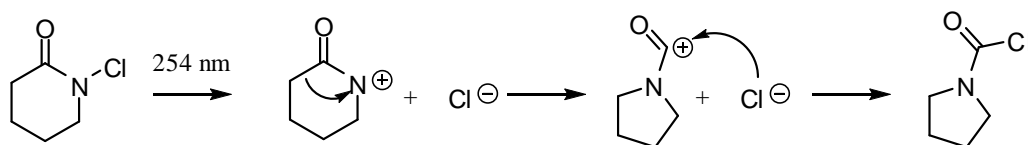


Schéma 81

3.3.3. Interprétations des résultats

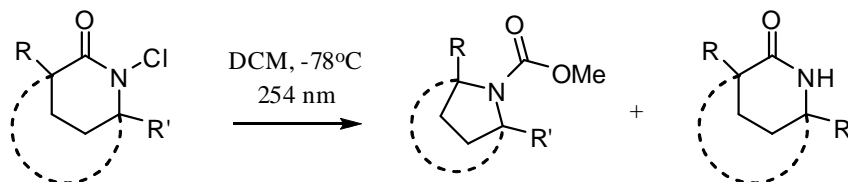
En analysant les résultats obtenus lors des photolyses des différentes *N*-chlorolactames (Tableau 5), il est possible d'en tirer quelques généralités. En effet, la réaction de contraction de cycle est possible et générale sur une grande variété de substrats. Les contractions de cycles de 7 membres vers des cycles de 6 membres sont possibles (entrées 4, 5, 7-9, 11), et les contractions de cycles de 6 membres vers des cycles de 5 membres sont aussi possibles (entrées 1-3, 6). Cependant, il ne semble pas que les réarrangements des cycles à 4 vers les cycles à 3 membres soient possibles (entrée 10), ainsi que les réarrangements des cycles à 5 membres vers ceux à 4 membres tel que l'ont démontré Daoust et Lessard (entrée 12).²

Il est aussi possible de constater un effet de substitution sur le carbone qui effectue la migration vers l'atome d'azote (entrées 1 vs 2 vs 3). Le réarrangement des cycles à 6 vers les cycles à 5 est de plus en plus efficace à mesure que la substitution augmente sur le carbone qui migre. Lorsque la migration

implique un carbone primaire (entrée 1), le produit de réarrangement est formé en petite quantité dans un ratio CPV de 5 : 95 avec la lactame de départ **351**. Lorsque la substitution augmente par l'ajout d'un groupement méthyle, ce ratio passe à 70 : 30, cette fois en faveur du produit de réarrangement (entrée 2). Finalement, lors de la migration d'un carbone tertiaire (entrée 3), le produit de réarrangement devient le produit majoritaire. Il est, cette fois-ci, isolé avec un rendement de 52%, alors que la lactame est isolée avec un rendement de 27%. Cet effet de substitution s'applique aussi au réarrangement des cycles à 7 vers les cycles à 6 membres (entrées 7 et 8 versus 9). Le réarrangement de la *N*-chlorolactame **372** (entrée 9) implique la migration d'un carbone primaire, et donne un faible ratio CPV de 10 : 90 de la pipéridine **382** et de la lactame correspondante. Cependant, la migration d'un carbone secondaire (entrées 7 et 8) s'effectue avec de meilleurs rendements. Le produit de réarrangement de la caprolactame *cis*-**371** est isolé à 43% alors que celui provenant de la caprolactame *trans*-**371** est isolé à 52%. Les deux derniers exemples démontrent aussi que l'orientation spatiale des substituants influence la migration. En effet, le composé *trans*-**371**, possédant les deux méthyles sur des faces opposées de la molécule, conduit au produit de réarrangement **381** avec un rendement de 52%. Le composé *cis*-**371** possédant la même substitution, mais où les deux méthyles se retrouvent sur la même face de la molécule conduit, quant à lui, au produit de réarrangement **380** avec un rendement de 43%, soit 9 points de moins que dans le cas de son homologue *trans*.

Les squelettes bicycliques et tricycliques se réarrangent aussi très bien. En effet, les composés bicycliques **368** (entrée 4), **370** (entrée 6) et **30** (entrée 11) ont produit, lorsqu'irradiés à 254 nm, les produits de réarrangement correspondant avec des rendements de 53, 57 et 40% respectivement. Le composé tricyclique **369** (entrée 5), quant à lui, se réarrange pour générer le carbamate avec un rendement de 48%. Pour ce qui est de la présence de groupements fonctionnels, il a été observé que les composés contenant des alcènes pouvaient se réarranger dans de bons rendements malgré la formation de chlore moléculaire pendant la réaction. Le carbamate **376** (entrée 3) a été formé avec un rendement de 52%, alors que le carbamate **34** (entrée 11) a été isolé avec un rendement de 40%. D'autres substrats possédant des fonctionnalités tels des éthers, des esters, des groupements aromatiques, des groupements silylés et des centres spiro sur le carbone qui migre ont été étudiés par ma collègue Dana Winter (Tableau 6).¹²³ Tous ces substrats génèrent le produit de réarrangement ainsi que la lactame correspondante dans des rendements semblables aux miens; le tableau suivant en donne quelques exemples.

Tableau 6. Photolyses des *N*-chlorolactames fonctionnalisés.¹²³



Entrée	Lactame de départ	Carbamate (rdt%) ^a	Lactame (rdt%) ^a	Entrée	Lactame de départ	Carbamate (rdt%) ^a	Lactame (rdt%) ^a
1				3			
	389	390 (41%)	391 (37%)		395	396 (34%)	397 (40%)
2				4			
	392	393 (45%)	394 (37%)		398	399 (31%)	400 (25%)

a) Rendements isolés.

Finalement, il semble que le réarrangement soit stéréospécifique, et qu'il s'effectue avec rétention de stéréochimie. En effet, la photolyse du composé *cis*-**371** conduit exclusivement au composé **380** possédant les deux méthyles en relation *cis*, alors que la photolyse de *trans*-**371** conduit exclusivement au composé **381** possédant les deux méthyles en relation *trans*.

3.4. Conclusion

En résumé, le réarrangement des *N*-chlorolactames vers le chlorure de carbamoyle (ou le carbamate de méthyle) semble général, bien que les rendements soient plutôt modestes (5 à 57%). Le problème le plus important est la formation en quantité non-négligeable de la lactame (18 à 61%). Cependant, plusieurs types de substrats sont tolérés, soit des squelettes mono-, bi- et tricycliques ou encore possédant des leviers synthétiques, tels des esters, des oléfines, des éthers et des cycles aromatiques. Les contractions de cycle à 7 membres vers des cycles à 6 membres, et de 6 membres vers 5 membres sont possibles, tandis que la contraction des cycles à 5 membres vers des cycles à 4 membres, ainsi que de 4 membres vers 3 membres ne sont pas possibles. Les exemples possédant des rendements intéressants (>40%)

impliquent que le carbone qui migre est secondaire ou tertiaire, sinon les rendements en produit de réarrangement sont inférieurs à 10%. Finalement, le réarrangement est stéréospécifique et la configuration du centre qui migre est conservée. Globalement, la réaction a un potentiel synthétique intéressant, cependant, pour être vraiment utile, le rendement doit être égal ou supérieur à 70%. Pour se faire, la formation de la lactame doit être éradiquée. Une étude mécanistique ainsi qu'une optimisation de la réaction ont donc été entreprises.

CHAPITRE 4 : ÉTUDE MÉCANISTIQUE ET OPTIMISATION DU RÉARRANGEMENT

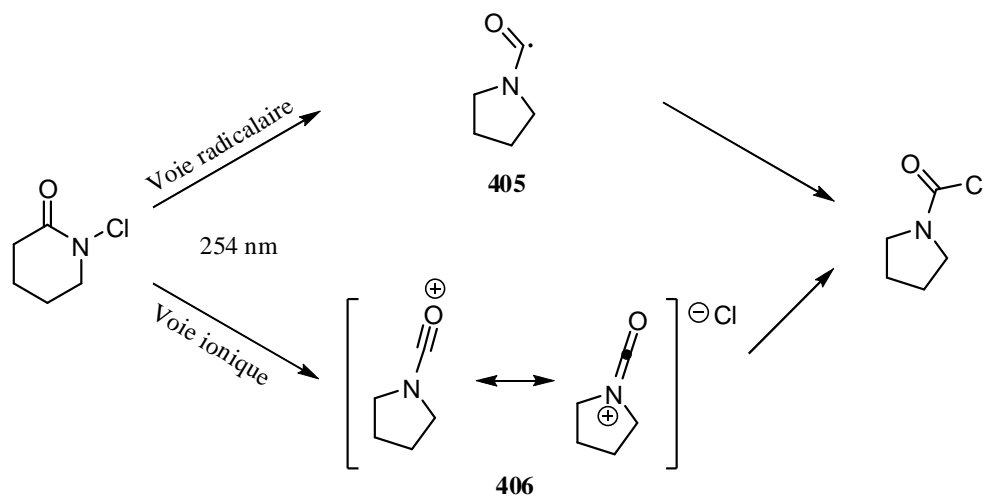
4.1. Introduction

Pour optimiser une réaction et/ou pour diminuer ou éliminer la formation d'un composé non désiré, il faut bien connaître le mécanisme réactionnel. Dans notre cas, nous avons émis deux hypothèses pour le mécanisme de réaction (Schéma 81). Le premier implique seulement des intermédiaires radicalaires, tandis que le second implique des intermédiaires ioniques. Les premières études ont été faites dans le but de déterminer quels types d'intermédiaires sont impliqués dans le mécanisme de réaction. Une fois le mécanisme connu, il nous sera possible de proposer des conditions de réaction permettant de favoriser la formation du composé de réarrangement et de diminuer la formation de la lactame lors du réarrangement.

4.2. Mécanisme radicalaire ou ionique?

4.2.1. Introduction

Dans le but de discriminer entre les intermédiaires radicalaires et ioniques, des études ont été effectuées pour favoriser la génération du radical amidyle en utilisant des conditions de réaction différentes de celles utilisées jusqu'à présent. À l'inverse, d'autres expériences ont aussi été réalisées pour favoriser la formation de l'intermédiaire de réaction acylnitrénium, en utilisant des conditions connues favorisant la formation de l'ion nitrénium. La formation d'un produit de réarrangement dans l'une ou l'autre de ces conditions nous guiderait vers une possibilité de réponse, à savoir si le réarrangement implique un intermédiaire radicalaire tel l'espèce **405** ou bien un intermédiaire cationique comme l'espèce **406** (Schéma 82).



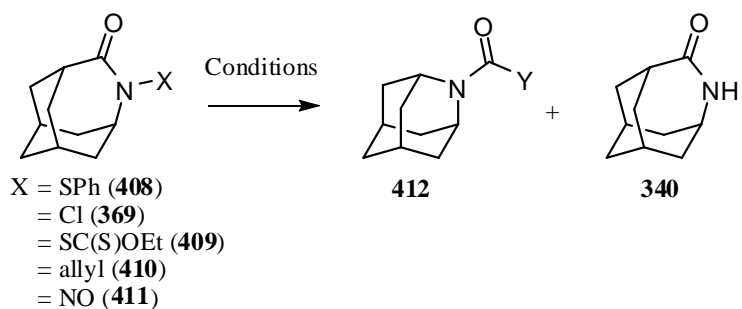
4.2.2. Précurseurs de radicaux

Plusieurs précurseurs de radicaux ont été synthétisés et traités dans des conditions connues pour générer les radicaux amidyles correspondants (Tableau 7). Le but de chacun des exemples présentés dans le tableau qui suit était d'observer le produit de réarrangement pour confirmer ou infirmer la formation d'un intermédiaire du radical carbamoyle **405** (Schéma 82) et/ou pour développer de nouvelles conditions permettant d'augmenter le rendement en produit de réarrangement. Toutes les réactions effectuées dans le cadre de cette étude l'ont été avec des lactames *N*-hétérosubstituées dérivées de la lactame **340**. En effet, cette dernière est accessible rapidement et, de plus, elle conduit au produit de réarrangement avec un bon rendement lorsque la *N*-chlorolactame correspondante est soumise à une irradiation à 254 nm (*i.e.* 48%, Tableau 5, entrée 5, page 65).

Avant de présenter les résultats, il est de mise de rappeler un peu la nature de la réactivité des radicaux amidyles. Il a été vu, au chapitre 1, que les radicaux amidyles sont connus pour s'additionner sur des alcènes dans des réactions intra et intermoléculaires et aussi pour effectuer des réactions d'arrachement d'hydrogène de façon intra et intermoléculaire. À notre connaissance, la littérature ne rapporte pas d'exemples de migration 1,2 d'alkyle dans des réactions radicalaires, migration observée dans le réarrangement faisant l'objet de cette thèse, même avec des substrats où cette migration était favorisée. Dans ces cas, le radical amidyle préfère arracher un hydrogène d'un donneur d'hydrogène ou s'additionner à un alcène si ces réactifs sont présents dans le milieu. C'est donc dire qu'il sera difficile

de conclure sans ambiguïté que le réarrangement n'implique pas d'intermédiaires radicalaires si le produit de réarrangement **412** n'est pas observé lors des différents essais en conditions radicalaires.

Tableau 7. Essais de réarrangement en conditions favorisant le bris homolytique de la liaison N-X.



Entrée	X	Conditions	Résultats ^a
1	-SPh	AIBN, Bu ₃ SnH, PhH, reflux	340 seulement
2	-Cl	(Bu ₃ Sn) ₂ , AIBN, DCM, -78°C, 350 nm	340 et dérivés de (Bu ₃ Sn) ₂
3	-Cl	Bu ₃ SnH, AIBN, DCM, -78°C, 350 nm	340 et dérivés de Bu ₃ SnH
4	-Cl	Et ₃ B, O ₂ , DCM, -78°C	340 majoritaire et décomposition
5	-SC(S)OEt	Et ₃ B, O ₂ , DCM, -78°C	340 majoritaire et décomposition
6	-CH ₂ -CH=CH ₂	(Bu ₃ Sn) ₂ , DCM, -78°C, 254 nm	Produit de départ
7	-CH ₂ -CH=CH ₂	(Bu ₃ Sn) ₂ , Et ₂ O, -78°C, 254 nm	Produit de départ
8	-NO	DCM, -78°C, 254 nm	340 seulement

a) Déterminé par RMN ¹H.

Les dérivés thiophénols d'amides sont connus pour produire les radicaux amidyles correspondants lorsque traités avec des radicaux trialkylétains.¹⁸ Lors du traitement du dérivé thiophénol **408**, le seul produit observé a été la lactame **340** (entrée 1). La formation de la lactame **340** implique la génération du radical amidyle qui arrache un hydrogène de l'hydrure de tributylétain, un excellent donneur d'hydrogène en conditions radicalaires. Cette réaction est donc plus rapide que la migration radicalaire 1,2 d'alkyle qui aurait dû conduire au produit **412** (Y = H) par réaction du radical carboxyle avec (Bu)₃SnH. Cette expérience ne nous permet donc pas de conclure hors de tout doute quant à la nature du réarrangement.

Par la suite, la photolyse de la *N*-chlorolactame **369** a été effectuée en présence de AIBN et de sources de radicaux étain. Les sources choisies étaient le dimère de tributylétain (entrée 2) et l'hydruure de tributylétain (entrée 3) tous deux en présence de AIBN. Dans les deux cas, les produits observés sont la lactame **340** ainsi que des produits dérivés de la décomposition des composés d'étain. Encore une fois, la formation de la lactame implique la génération du radical amidyle. Ce dernier génère exclusivement la lactame, via une réaction d'arrachement d'hydrogène, qui serait plus rapide que le réarrangement. Comme l'hydruure de tributylétain utilisé est un bon donneur d'atome d'hydrogène en conditions radicalaires, le résultat obtenu à l'entrée 3 est facilement explicable. Par contre, le dimère de tributylétain n'est pas un bon donneur d'atome d'hydrogène en conditions radicalaires. Ce résultat impliquerait que le radical amidyl effectuerait une réaction d'arrachement d'hydrogène, sur une molécule de solvant, qui serait plus rapide que le réarrangement.

Le triéthylborane est connu pour produire des radicaux éthyles capables d'initier des réactions radicalaires en chaîne lorsque traité avec de l'oxygène moléculaire (Schéma 83).¹²⁴ Le triéthylborane réagit avec l'oxygène pour générer le radical éthyle. Ce dernier réagit avec le précurseur de radical choisi, dans ce cas-ci le xanthate **414**, ce qui génère le radical alkyle **415**. Ce radical peut effectuer plusieurs types de réactions, comme par exemple, effectuer une réaction d'addition sur un alcène pour générer un radical alkyle de type **416** ou encore additionner sur un aldéhyde pour générer un radical alkoyle de type **417**.

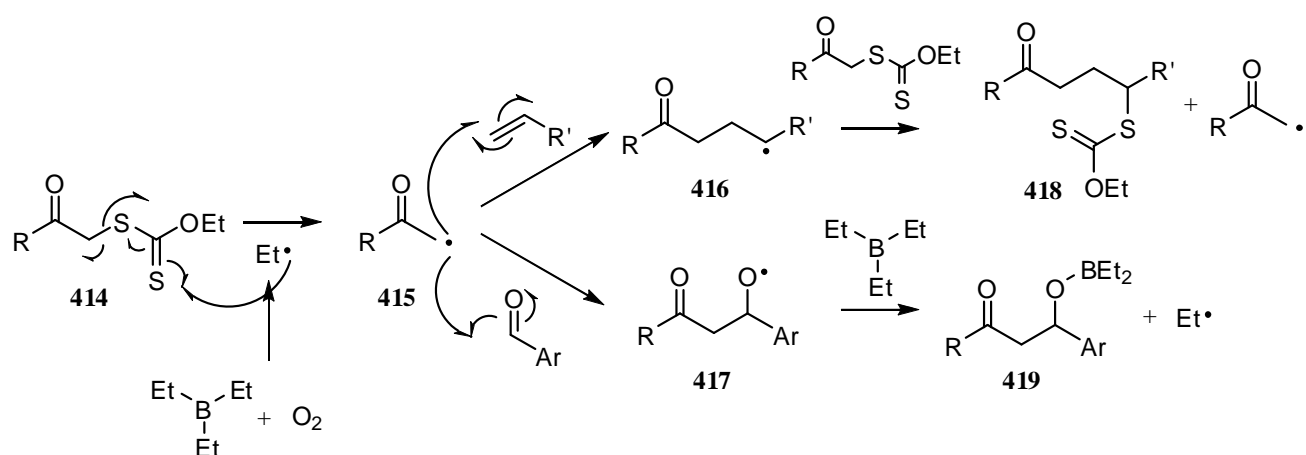


Schéma 83

En se basant sur cette réactivité, la *N*-chlorolactame **369** a été traitée avec le triéthylborane en présence d'oxygène (entrée 4). Le produit majoritaire obtenu lors de cette réaction est la lactame **340**. D'autres

produits non-identifiables ont aussi été obtenus en très petite quantité. Puisque la lactame **340** a été formée, le radical amidyle a été formé mais il a réagi plus rapidement avec un donneur d'hydrogène que dans la réaction de contraction de cycle. Dans ce cas-ci, le donneur d'hydrogène est probablement le DCM. Par contre, la réactivité du triéthylborane en tant que donneur d'hydrogène n'est pas connue. Cet exemple ne nous permet donc pas de conclure quant à la nature du mécanisme réactionnel.

Toujours en se basant sur la réactivité du triéthylborane en présence d'oxygène, le dérivé xanthate **409** (entrée 5) a été traité avec le triéthylborane en présence d'oxygène. Encore une fois, le produit majoritaire obtenu lors de cette réaction est la lactame **340** ainsi que plusieurs autres produits non-identifiables formés en petites quantités. Avec la formation de la lactame **340**, il est encore vraisemblable de postuler que le radical amidyle a bien été formé mais qu'à nouveau, la réaction d'arrachement d'hydrogène a été plus rapide que le réarrangement.

La génération de radicaux amidyles via des lactames substituées par un groupement SO₂-allyle tel **420** est un processus connu (Schéma 84).^{20a} En effet, lorsque la lactame **420** est traitée avec un initiateur radicalaire, tel le peroxyde de lauroyle, il y a génération du radical sulfonyle **421**. Ce dernier se décompose par la suite en SO₂ et en radical amidyle **422**. Dans cet exemple, le radical amidyle réagit dans une réaction intramoléculaire d'addition sur un alcène pour générer le radical alkyle **423**. Ce radical réagit avec l'agent de propagation, dans cet exemple-ci, le xanthate d'alkyle **420**, ce qui génère le composé cyclique **424** et régénère le radical amidyle **422**.

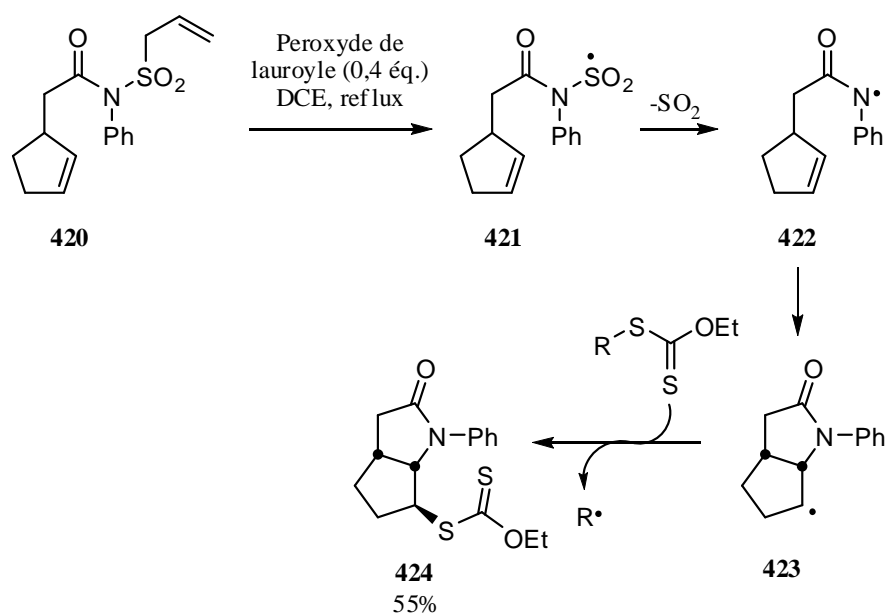


Schéma 84

Plusieurs essais ont été effectués afin de synthétiser des *N*-sulfonallyllactames, cependant tous nos efforts ont été infructueux. Néanmoins, nous avons postulé que les *N*-allyllactames pourraient présenter le même type de réactivité que celui présenté par les *N*-sulfonallyllactames. C'est-à-dire que le radical amidyle pourrait être généré suite au traitement d'une *N*-allyllactame par un initiateur radicalaire (Schéma 85). La lactame *N*-allyle **410** a donc été traitée en conditions radicalaires, à l'aide du dimère de tributylétain (entrées 6 et 7). Deux solvants ont été testés dans ces conditions, soit le dichlorométhane et l'éther diéthylique, cependant le même résultat a été obtenu dans les deux cas : aucune réaction n'a été observée. Il semble donc impossible de générer des radicaux amidyles via une addition du radical tributylétain sur les *N*-allyllactames.

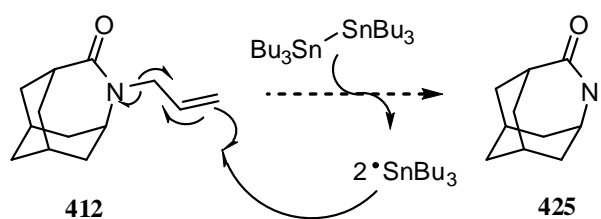


Schéma 85

Les *N*-nitrosolactames sont aussi connus pour générer les radicaux amidyles lorsqu'irradiés à 254 nm.¹⁴ Le dérivé *N*-nitroso **411** a donc été irradié à 254 nm dans le DCM (entrée 8). Le seul produit isolé suite à cette réaction est la lactame **340**. Tout comme les résultats présentés auparavant, la formation de la lactame indique que la formation du radical amidyle a eu lieu, mais que ce dernier préfère toujours arracher un hydrogène du DCM plutôt que générer le produit de réarrangement.

Ce résultat ainsi que tous les autres présentés ci-haut pointent vers un mécanisme de réarrangement non radicalaire. En effet, dans tous les exemples présentés (Tableau 7), le produit majoritaire obtenu est la lactame **340**. Dans tous ces cas l'arrachement d'hydrogène par le radical amidyle est une réaction plus rapide que le réarrangement via un intermédiaire radicalaire tel l'intermédiaire **405** (Schéma 82).

Toujours dans le but de vérifier l'hypothèse selon laquelle le réarrangement serait radicalaire, des réactions radicalaires en chaîne pouvant conduire à des produits de croisement ont été effectuées. Le but de cet expérience était de faire la photolyse de deux composés possédant des réactivités différentes lorsque soumis à une irradiation et ce, dans la même enceinte réactionnelle. L'expérience effectuée a été la photolyse de la *N*-chlorolactame **369** et de la *N*-bromolactame **426** à 300 nm dans le dichlorométhane (Schéma 86). Pour cette réaction, il a été postulé que le bris de la liaison azote – brome allait se faire beaucoup plus rapidement que le bris de la liaison azote – chlore, ce qui aurait comme effet, si le

réarrangement implique des intermédiaires radicalaires, la génération du radical carbamoyle **427** majoritairement à partir de la *N*-bromolactame **426**. Pour compléter le mécanisme radicalaire, l'intermédiaire **427** doit arracher un atome d'halogène sur un des deux produits de départ **369** ou **426**. Lessard et ses collaborateurs ont montré, par des mesures de rendements quantiques, qu'un *N*-bromoamide transfère son halogène 10 fois plus rapidement qu'un *N*-chloroamide.^{12d} Donc, si le réarrangement est de nature radicalaire et que la réaction est arrêtée après 50% de conversion, il devrait se former plus de bromure de carbamoyle **429** que de chlorure de carbamoyle **428**.

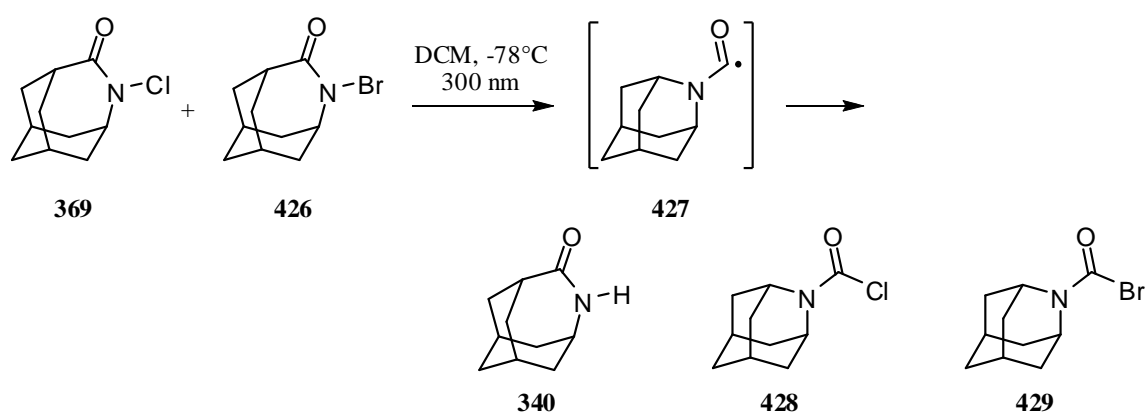


Schéma 86

La photolyse du mélange équimolaire des lactames *N*-halosubstitués **426** et **369** a été arrêtée après 5 heures d'irradiation, ce qui correspond à une conversion d'environ 50% des produits de départ. L'analyse RMN ¹H du mélange réactionnel confirme la formation de la lactame **340** et des produits de réarrangement **428** et **429** mais avec un ratio d'environ 1 : 1. La formation des deux produits de réarrangement en proportion presque équimolaire suggère que le réarrangement n'est pas de nature radicalaire. Dans une expérience de contrôle, la photolyse de la *N*-chlorolactame **369** a été effectuée dans les mêmes conditions que celles du mélange des lactames **369** et **426**. La réaction a été stoppée après 5 heures d'irradiation, ce qui correspond, encore une fois à une conversion de 50% du produit de départ. L'analyse RMN ¹H du mélange réactionnel confirme la formation de la lactame **340** avec un rendement d'environ 25% ainsi que du produit de réarrangement **428** avec un rendement d'environ 25%. Ce résultat implique donc que la *N*-chlorolactame **369** est réactive lorsqu'irradiée à 300 nm et que les produits de réarrangement obtenus lors de la photolyse du mélange proviennent de la *N*-chlorolactame **369** et de son analogue bromé **426**. Les résultats qui précèdent suggèrent très fortement qu'il ne s'agit pas d'un mécanisme radicalaire.

Puisqu'aucune expérience effectuée ne nous a permis de prouver l'implication des radicaux carbamoyles comme intermédiaires dans le réarrangement et que les expériences de croisement suggèrent plutôt que le mécanisme n'est pas radicalaire, nous doutions de leur existence. Une recherche dans la littérature sur leur existence nous a conduit aux résultats obtenus par Grainger et Innocenti.¹²⁵ Ces derniers ont généré des radicaux carbamoyles comme le radical **433** à l'aide de la photolyse de dérivés xanthates tel **432** (Schéma 87). Ces radicaux carbamoyles réagissent par la suite dans des réactions de cyclisation de type *5-exo-trig* avec des alcènes, ce qui génère des lactames de type **434**. Si le radical carbamoyle **433** réagit avec le xanthate **432**, ceci conduit à nouveau au radical **433** et au xanthate **432**. La cyclisation est donc la seule réaction qui puisse être observée.

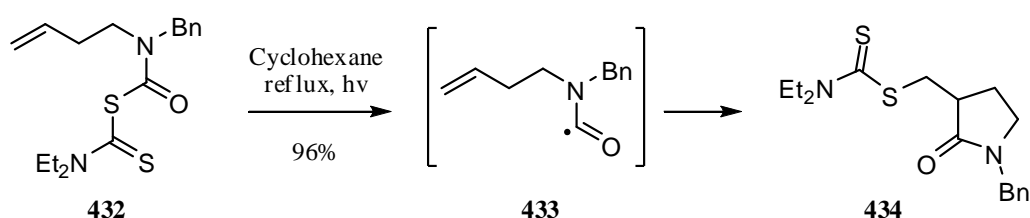


Schéma 87

Dans tous les exemples de réarrangement effectués, le substrat **367** est le seul qui possède un alcène qui permet la cyclisation *5-exo-trig* d'un radical carbamoylé. En effet, si le mécanisme du réarrangement implique des intermédiaires radicalaires, le radical **435** devrait être généré suite à l'irradiation de la *N*-chlorolactame **367** (Schéma 88). Or, en se basant sur la réactivité des radicaux carbamoyles rapportée par Grainger et Innocenti, le radical **435** devrait effectuer une cyclisation de type *5-exo-trig* avec un des alcènes pour conduire à la lactame bicyclique **436**. Cependant, aucun produit de cyclisation n'a été observé. Les deux produits de réaction observés étant la lactame **354** et le carbamate **376**.

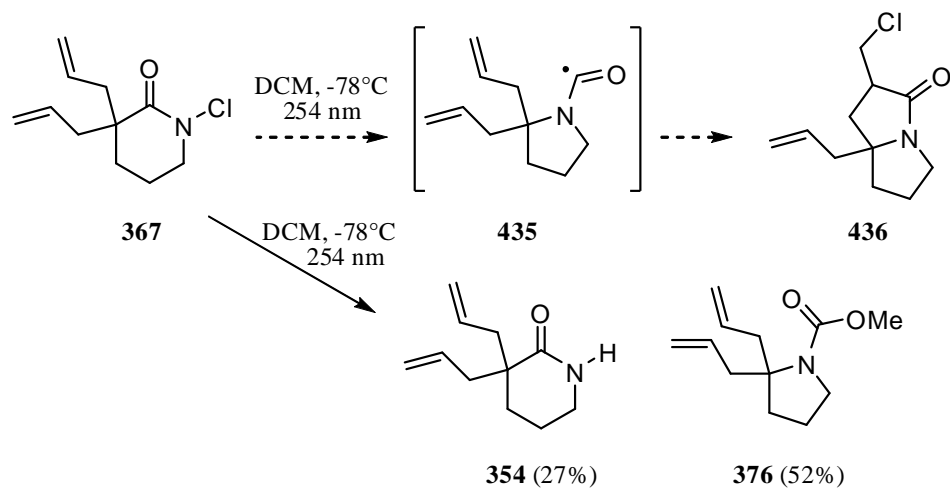


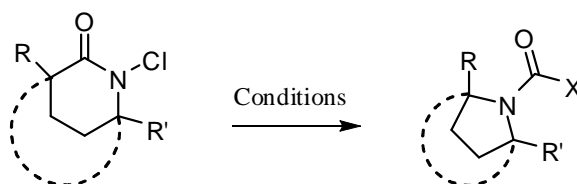
Schéma 88

Tous ces résultats nous ont mené à conclure que le réarrangement des *N*-chlorolactames n'implique pas d'intermédiaires radicalaires. Plusieurs expériences ont donc été réalisées afin de favoriser un bris hétérolytique de la liaison azote – chlore.

4.2.3. Précurseurs de nitrenium

Toutes les expériences effectuées dans le but de favoriser la formation d'un acylnitrenium ont été réalisées sur les *N*-chlorolactames **367** (entrées 1 et 2, Tableau 8) et **369** (entrées 3 à 7), sur la *N*-bromolactame **426** (entrée 8) et sur la lactame **340** (entrée 9). Les méthodes utilisées impliquent l'utilisation d'un acide de Lewis capable de complexer l'atome d'halogène et/ou de températures élevées.

Tableau 8. Essais de réarrangement en conditions favorisant le bris hétérolytique de la liaison azote – halogène.



Entrée	Produit de départ	Conditions	Résultats
1		TFA, AgBF ₄ , 25°C, 12 heures	Aucune réaction ^a
2		DCM, AgBF ₄ , reflux, 12 heures	Aucune réaction ^a
3		TFA, AgBF ₄ , reflux, 24 heures	Aucune réaction ^a
4		PhH, AlCl ₃ , 25°C, 12 heures	Lactame >98% ^b
5		200°C, 1 heure	Lactame seulement ^a
6		MeOH, 200°C, 1 heure	Lactame seulement ^a
7		PhCH ₃ , 200°C, 1 heure	Lactame seulement ^a
8		DCM, AgBF ₄ , reflux, 12 heures	Aucune réaction ^a
9		<i>t</i> -BuOH, Et ₃ N, Pb(OAc) ₄ , reflux 12 heures	Lactame seulement ^a

a) Déterminé par RMN ¹H. b) Rendement isolé.

Les deux premières expériences ont été réalisées sur la *N*-chlorolactame **367**. Cette dernière a été traitée avec l'acide de Lewis AgBF_4 (entrées 1 et 2), qui est connu pour former des liens ioniques forts avec les halogénures. Il a donc été postulé que le cation Ag^+ pourrait venir complexer l'atome de chlore et favoriser le bris de la liaison azote – chlore de façon ionique, ou à tout le moins favoriser la migration du groupement alkyle en même temps que le bris de la liaison azote – chlore. Le premier essai a été réalisé dans le TFA à température ambiante. Après 12 heures de réaction, la *N*-chlorolactame de départ a été le seul produit observé. La même expérience a aussi été réalisée dans le DCM à reflux. Encore une fois, la *N*-chlorolactame de départ a été le seul produit observé.

La *N*-chlorolactame **369** a aussi été traitée avec du AgBF_4 dans le TFA (entrée 3). Cette fois, le mélange réactionnel a été porté à reflux. Après 24 heures, la *N*-chlorolactame de départ a, encore une fois, été le seul produit obtenu. Il est possible que le AgBF_4 ne soit pas un acide de Lewis assez fort pour favoriser le bris du lien azote – chlore, et/ou que la température de réaction n'était pas assez élevée (T_{eb} TFA = 72°C).¹²⁶

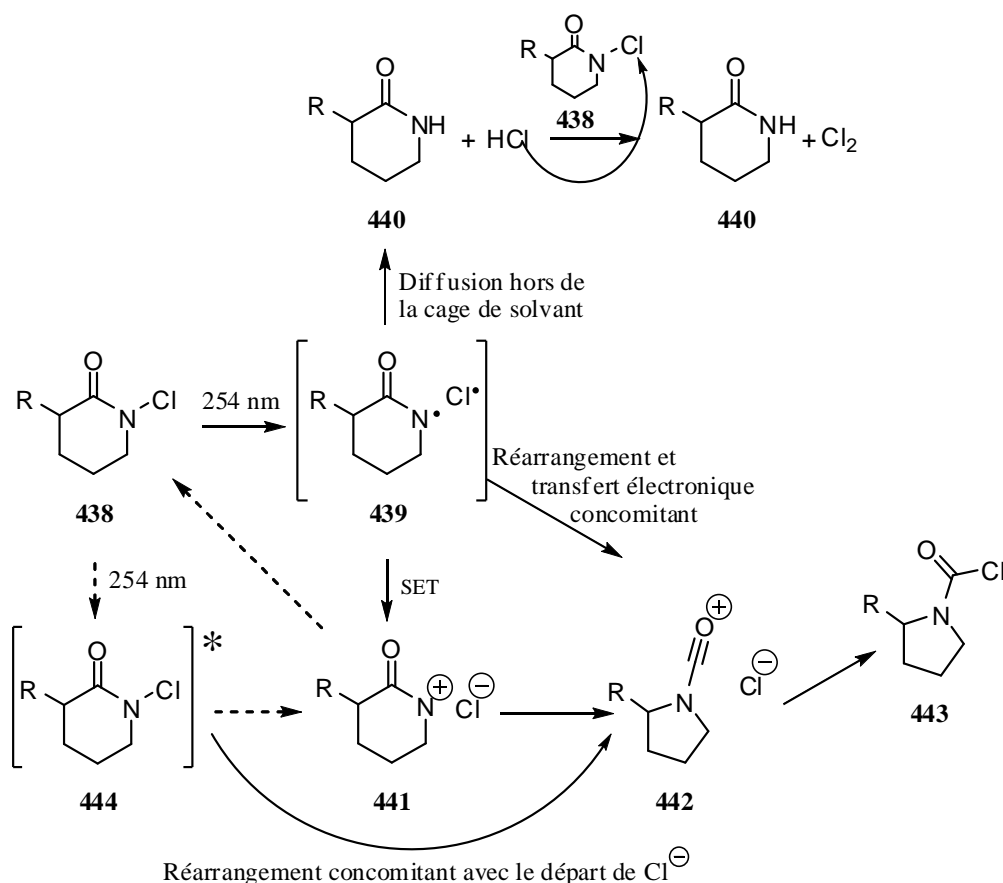
Un acide de Lewis plus fort a alors été utilisé. La *N*-chlorolactame **369** a donc été traitée avec du AlCl_3 dans le benzène à température ambiante (entrée 4). Après 12 heures de réaction, l'analyse RMN ^1H du brut n'est pas concluante. Ni le produit de réarrangement, ni l'amide parent ne sont visibles. Cependant, suite à la purification, le seul produit isolé est la lactame **340** avec un rendement de 98%. Il est possible que la lactame **340** ne soit pas produite durant la réaction, mais qu'elle se forme plutôt lors de la purification sur gel de silice, en présence de AlCl_3 .

La *N*-chlorolactame **369** a été chauffée à 200°C pendant 1 heure sans solvant (entrée 5), dans le MeOH (entrée 6) et dans le toluène (entrée 7). Dans les trois cas, aucun produit de réarrangement n'a été observé. Le seul produit identifiable lors de l'analyse RMN ^1H est la lactame **340**. Cependant, les spectres RMN ^1H indiquent la présence de plusieurs autres produits chlorés ce qui laisse croire à la formation de radicaux dans ces conditions réactionnelles.

La *N*-bromolactame **426** a aussi été traitée dans des conditions favorisant le bris hétérolytique de la liaison azote – halogène (entrée 8), soit dans les mêmes conditions que celle utilisées avec la *N*-chlorolactame **367** (entrée 2). Comme la liaison azote – brome est plus faible que la liaison azote – chlore, il était possible que le bris de la liaison azote – brome soit assez facile pour se produire dans ces conditions, même s'il ne s'était pas produit dans le cas de la liaison azote – chlore.¹²⁷ L'analyse RMN ^1H du mélange brut de cette réaction démontre la présence exclusive du produit de départ. La liaison azote – brome n'est donc pas brisée dans ces conditions.

Il est connu que le traitement d'amides primaires avec le tétraacétate de plomb conduit à l'isocyanate correspondant via une migration [1,2] d'alkyle ou d'aryle.^{90,91} La lactame **340** a donc été traitée avec le tétraacétate de plomb dans le but de générer le produit de contraction de cycle. Le RMN ¹H du mélange brut nous a permis de déterminer qu'aucune réaction n'avait eu lieu. En effet, la lactame **340** a été le seul produit observé.

Tous ces résultats, autant ceux obtenus en conditions favorisant un bris ionique qu'en conditions favorisant un bris radicalaire ainsi que les études précédentes effectuées avec des *N*-chloramides ou lactames nous ont amené à proposer les mécanismes de réaction suivants : deux mécanismes impliquant la formation d'une paire de radicaux et un troisième mécanisme impliquant directement la migration dans un état excité électronique ou vibrationnel (Schéma 89).



La première étape des deux premiers mécanismes proposés est le bris homolytique de la liaison azote – chlore par irradiation, ce qui génère les radicaux amidyle **439** et chlore dans une cage de solvant. La

séparation de ces deux radicaux par diffusion hors de la cage de solvant conduit à la formation de la lactame **440** et de l'acide chlorhydrique via une réaction d'arrachement d'hydrogène sur le solvant ou sur d'autres molécules de substrats. L'acide chlorhydrique réagit quant à lui avec la *N*-chlorolactame de départ **438** pour générer du chlore moléculaire ainsi qu'une autre molécule de lactame **440**. Cette voie ne peut être empruntée pour conduire au produit de réarrangement. Pour qu'il y ait formation du produit de contraction de cycle, il faut que les deux radicaux demeurent dans la cage de solvant assez longtemps pour permettre le transfert d'un électron (SET) du radical amidyle vers le radical chlore. Ce transfert électronique génère le chlorure d'acylnitrénium **441**. La migration [1,2] de la chaîne alkyle est donc maintenant favorisée, puisqu'elle peut se faire sur un centre pauvre en électrons, soit le nitrénium. Cette migration génère le carboxonium **442** qui, lorsque piégé par l'anion chlorure, conduit au chlorure de carbamoyle **443**. Il est cependant impossible d'écarter une recombinaison des ions acylnitrénium **441** et chlorure. Cette recombinaison conduit à la *N*-chlorolactame de départ **438**. Un deuxième mécanisme à partir de la paire de radicaux est la migration [1,2] de la chaîne alkyle s'effectuant en même temps que le transfert électronique. Cette voie conduirait directement au cation *N*-acylium **442** qui serait à son tour piégé par l'anion chlorure pour conduire au chlorure de carbamoyle **443**. Un troisième chemin réactionnel est aussi possible pour générer le produit de réarrangement. Ce mécanisme réactionnel débute aussi par l'irradiation de la *N*-chlorolactame **438**, cependant, au lieu d'observer le bris de la liaison azote – chlore, il y a formation de la *N*-chlorolactame dans un état excité **444**, soit un état excité électronique, soit un état vibrationnel hautement excité résultant d'une conversion interne (de S_1 à $S_0^{V\ddagger}$) ou d'un croisement inter système (de T_1 à $S_0^{V\ddagger}$). Cet état excité peut causer un bris hétérolytique de la liaison azote – chlore, ce qui conduit à une paire d'ions, le cation acylnitrénium **441** et l'anion chlorure, ce qui ultimement conduit à la formation du chlorure de carbamoyle **443**. L'état excité peut aussi induire la migration [1,2] de la chaîne alkyle en même temps que le bris de la liaison azote – chlore, ce qui conduit directement au cation *N*-acylium **442**, qui lui conduit au chlorure de carbamoyle **443**.¹²⁸

Il n'est pas possible, à partir de nos données, de déterminer quel chemin réactionnel intervient entre celui impliquant un bris homolytique de la liaison azote – chlore suivi d'un réarrangement concomitant à un transfert d'électron et celui impliquant un réarrangement à partir d'un état excité électronique ou vibrationnel.

En conclusion, pour améliorer le rendement en produits de réarrangement il faudrait éliminer la chaîne de réactions radicalaires non productives conduisant à la formation de la lactame. Il faudrait aussi favoriser le transfert électronique vers l'atome de chlore soit dans la paire de radicaux, soit dans les états

excités possibles. Enfin, il faudrait diminuer la vitesse de diffusion des radicaux hors de la cage de solvant si jamais le transfert électronique se fait à partir de la paire de radicaux dans la cage de solvant.

4.3. Optimisation

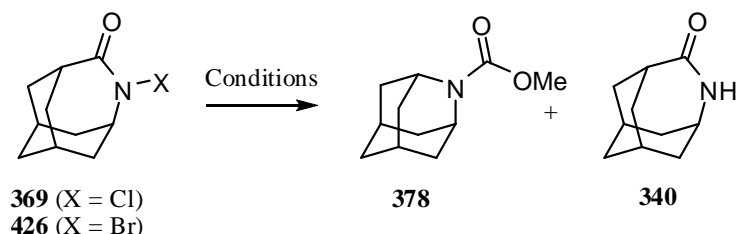
4.3.1. Introduction


Avec des propositions de mécanisme élaborées (Schéma 89) et basées sur des résultats, il est possible de faire des propositions rationnelles permettant potentiellement l'augmentation du rendement en produits de réarrangement.

4.3.2. *N*-Halolactames

Les premiers efforts ont été dirigés vers l'élimination de la chaîne de réaction radicalaire non productive conduisant à la formation de la lactame. Pour ce faire, plusieurs additifs ont été ajoutés au mélange réactionnel pour tenter de stopper la propagation de la chaîne radicalaire (Tableau 9). Ces essais étaient basés sur la supposition que le mécanisme réactionnel impliquait le bris homolytique de la liaison azote – halogène et que la diffusion des radicaux hors de la cage de solvant était en compétition avec le transfert électronique.

Tableau 9. Essais de conditions pour l'optimisation du réarrangement avec les *N*-halolactames.



Entrée	X	Conditions	Résultats
1	-Cl	1) DCM, CF ₃ COOAg, -78°C, 254 nm 2) MeOH, Et ₃ N	340 seulement ^a
2	-Cl	1) DCM, collidine, -78°C, 254 nm 2) MeOH	340 80% ^b 378 5% ^b
3	-Cl	1) DCM,  , -78°C, 254 nm 2) MeOH, Et ₃ N	340 35% ^b 378 23% ^b
4	-Br	1) DCM, -78°C, 254 nm 2) MeOH, Et ₃ N	340 31% ^b 378 43% ^b

a) Déterminé par RMN ¹H. b) Rendements isolés.

Il a été démontré que les radicaux chlore, générés suite à la photolyse de *N*-chlorolactames, peuvent conduire à la formation de la lactame correspondante selon un mécanisme de type Goldfinger (Schéma 80). C'est dans cette optique, soit celle de arrêter la propagation de cette chaîne de type Goldfinger, que la lactame *N*-chlorée a été traitée dans les conditions typiques de réarrangement, soit dans le DCM à -78°C avec irradiation à 254 nm, mais en ajoutant du trifluoroacétate d'argent (entrée 1, Tableau 9). Les ions argent sont connus pour avoir une grande affinité avec les ions halogénures, et particulièrement les ions chlorures. Il est donc proposé d'utiliser cette affinité pour intercepter l'acide chlorhydrique, formé par arrachement d'un atome d'hydrogène par l'atome de chlore, avant sa réaction avec une molécule de *N*-chlorolactame de départ, évitant ainsi la formation du chlore moléculaire, un agent de transfert, donc de propagation de chaîne, dans le mécanisme de Goldfinger (Schéma 80). Le trifluoroacétate d'argent pouvait aussi jouer un autre rôle. En effet, l'ion argent pouvait venir complexer l'atome de chlore alors que celui-ci est toujours lié à l'atome d'azote de la lactame. Cette complexation pouvait avoir comme effet de favoriser la formation du produit réarrangé au détriment de la formation de la lactame en favorisant le bris de la liaison azote – chlore. Malheureusement, toutes ces propositions ne se sont pas

traduites en résultats escomptés. En effet, lors du traitement de la *N*-chlorolactame en présence du trifluoroacétate d'argent (entrée 1), le seul produit obtenu a été la lactame **340**. Ce résultat est plutôt surprenant puisque la seule différence entre les conditions typiques et celles à l'étude est la présence du trifluoroacétate d'argent, qui n'est pas un donneur d'atome d'hydrogène. La formation de la lactame pourrait donc s'expliquer par une réduction rapide, par l'anion trifluoroacétyle, de la *N*-chlorolactame complexée par le cation argent (Schéma 90).

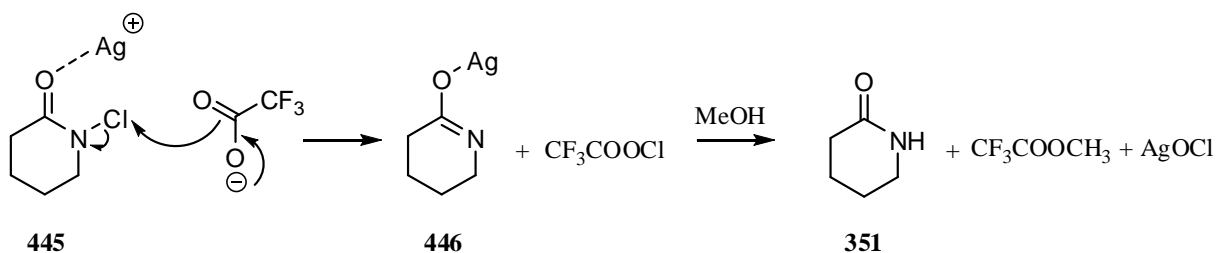


Schéma 90

Deux autres additifs ont été utilisés dans le but d'interrompre la chaîne de type Goldfinger, soit la collidine (entrée 2) et le 2-méthylloxirane (entrée 3). Dans les deux cas, les additifs ont pour but de piéger le HCl formé suite à l'arrachement d'un atome d'hydrogène par le radical chlore (mécanisme de Goldfinger; Schéma 80) pour interrompre la chaîne tel que mentionné au paragraphe précédent. La collidine, une base azotée aromatique, réagit rapidement avec l'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate correspondant.

Suite au traitement de la *N*-chlorolactame dans les conditions de réarrangement et en présence de collidine, la lactame **340** a été isolée avec un rendement de 80%, alors que le produit de réarrangement a été isolé à seulement 5%. La formation de la lactame en grande quantité peut être expliquée par le fait que les groupements méthyles de la collidine sont de bons donneurs d'atome d'hydrogène, ce qui fait que le radical amidyle et le radical chlore, une fois générés, réagissent plus rapidement dans des réactions d'arrachement d'hydrogène avec la collidine qu'avec le DCM ou que dans la réaction de réarrangement. La collidine n'est donc pas un additif permettant de diminuer la formation de la lactame ou d'augmenter la formation du produit de réarrangement.

Le 2-méthylloxirane **447** est connu pour réagir avec l'acide chlorhydrique et générer l'alcool **448** (Schéma 91). Les avantages de cet additif sur la collidine est que c'est un piège à acide chlorhydrique neutre et qu'il n'absorbe pas dans l'ultraviolet à des longueurs d'onde égales ou supérieures à 254 nm. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas probants (entrée 3). En effet, la lactame a été observée avec

sensiblement le même rendement que lorsque la *N*-chlorolactame est traitée sans 2-méthylloxirane, soit 35% avec l'oxirane et 32% sans. La différence importante provient du fait que le composé de réarrangement désiré a été formé avec un rendement 50% inférieur à celui obtenu sans le 2-méthylloxirane (23% versus 48%). Plusieurs autres produits de décomposition ont été observés. L'additif 2-méthylloxirane cause donc une diminution du rendement de la réaction de réarrangement résultant du fait que qu'il est un bon donneur d'atome d'hydrogène.

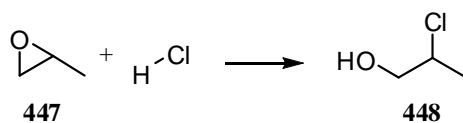


Schéma 91

L'entrée 4 (Tableau 9) rapporte les résultats de la photolyse de la *N*-bromolactame dans les mêmes conditions que celle utilisées pour la photolyse de la *N*-chlorolactame **369**. Le résultat obtenu est sensiblement le même pour ces deux *N*-halogénolactames. En effet, le produit de réarrangement a été obtenu avec un rendement de 43% lors de la photolyse de la *N*-bromolactame, alors qu'il a été obtenu avec un rendement de 48% lors de la photolyse de la *N*-chlorolactame. La lactame **340** a été obtenue avec un rendement de 31% suite à la photolyse du dérivé bromé, alors qu'elle a été isolée avec un rendement de 32% suite à la photolyse du dérivé chloré. En supposant que l'hypothèse mécanistique de compétition entre le réarrangement dans l'état excité et le bris homolytique de la liaison azote – halogène soit bonne, on aurait pu s'attendre à une diminution du rendement en produit de réarrangement et à une augmentation du rendement de la lactame puisque la liaison azote – brome est plus faible que la liaison azote – chlore, donc le bris homolytique devrait être plus rapide dans le cas des *N*-bromolactames. Cependant, ce n'est pas ce qui est observé puisque les rendements avec les deux *N*-halogénolactames sont pratiquement identiques. Selon l'autre hypothèse, s'il y a bris homolytique de la liaison azote – halogène et que la compétition est entre le réarrangement avec transfert d'électron et la diffusion des radicaux hors de la cage de solvant, la diffusion de l'atome de brome devrait être plus lente puisqu'il est plus gros et plus polarisable que l'atome de chlore. Par contre, le transfert d'électron au brome est moins favorisé parce qu'il est moins électronégatif que l'atome de chlore. Les deux effets pourraient se compenser, ce qui pourrait expliquer que les rendements soient sensiblement les mêmes. Suite à tous ces essais d'ajouts d'additifs qui n'ont pas permis d'augmenter le rendement, différents solvants de réaction ont été étudiés. En examinant le mécanisme proposé (Schéma 89), on constate qu'un bon solvant de réaction en serait un qui est un mauvais donneur d'atomes d'hydrogène, puisqu'il

ne doit pas intercepter les radicaux chlore et/ou amidyle avant le transfert électronique, et qui posséderait une bonne viscosité, pour diminuer la vitesse de diffusion des radicaux chlores et amidyles hors de la cage de solvant. Dans cette optique, plusieurs solvants répondant à un ou deux de ces critères ont été testés, ainsi que plusieurs autres solvants ne possédant aucun de ces critères dans le but de vérifier si nos hypothèses de travail sont valables (Tableau 10). Tous les tests de solvant ont été effectués avec la *N*-chlorolactame **369**. Les résultats obtenus avec le DCM (entrée 1) ont été ajoutés à titre de comparaison.

Tableau 10. Solvants utilisés lors de la photolyse de la *N*-chlorolactame **369**.

Entrée	Solvant ^a	Longueur d'onde	Température	Ratio RMN ¹ H 340/378^b	Rendement isolé
1	DCM	254 nm	-78°C	2 : 5	340 32%, 378 48%
2	Sans solvant	254 nm	Temp. ambiante	>20 : 1 ^c	340 88%
3	Cyclopentane	254 nm	-60°C	>20 : 1	---
4	CCl ₄	300 nm	-15°C	>20 : 1 ^c	---
5	MeOH	254 nm	-78°C	>20 : 1	340 92%
6	Et ₂ O	254 nm	-78°C	>20 : 1	---
7	H ₂ O	254 nm	Temp. ambiante	>20 : 1	340 81%
8	DMSO	300 nm	Temp. ambiante	7 : 1 ^c	---
9	<i>t</i> -BuOMe	254 nm	-78°C	9 : 1	---
10	EtOAc	300 nm	-78°C	2 : 1	---
11	DCE	254 nm	-15°C	4 : 3 ^c	---
12	PhH	300 nm	0°C	>20 : 1	---
13	Propanol	254 nm	-115°C	>20 : 1	---
14	Cyclohexane	254 nm	Temp. ambiante	>20 : 1	340 40%
15	<i>t</i> -BuOH	300 nm	Temp. ambiante	>20 : 1	340 94%
16	MeCN	254 nm	-40°C	1 : 1	---
17	AcOH	254 nm	Temp. ambiante	10 : 1	---
18	Dioxane	300 nm	Temp. ambiante	>20 : 1	340 94%
19	THF	254 nm	-78°C	>20 : 1	---
20	Cl ₂ C=CHCl	300 nm	-78°C	1 : 1 ^c	---
21	Pentane	Insoluble	---	---	---
22	C ₆ F ₁₄	Insoluble	---	---	---
23	HO(CH ₂) ₂ OH	Insoluble	---	---	---

a) Suite au réarrangement, trois méthodes de parachèvement des réactions ont été utilisées. Pour les entrées 1,4 et 7 : MeOH, Et₃N (X = OMe) ; pour les entrées 2,3, 5-7, 13, 15-17 et 18 : aucun traitement effectué (X = Cl) ; pour les entrées 8-11, 14, 19 et 20 : MeOH, Na₂CO₃ (X = OMe). b) Lorsque le ratio rapporté est de >20 : 1, cela signifie que le produit réarrangé n'est pas visible par RMN ¹H. c) Les RMN ¹H de ces bruts réactionnels présentaient plusieurs composés chlorés différents.

Suite à ces résultats, le premier constat est que le meilleur solvant dans tous ceux testés demeure le DCM. De plus, dans la majorité des cas, le produit de réarrangement n'est pas du tout observé (entrées 2-7, 12-15, 18 et 19). Le solvant offrant le meilleur résultat, à l'exception du DCM, est l'acétonitrile (entrée 16). Ce résultat est plutôt surprenant puisque l'acétonitrile peut être considéré comme un donneur d'hydrogène à cause de la résonance du radical résultant avec le groupement nitrile. Les mêmes arguments peuvent être utilisés pour le résultat obtenu avec l'acétate d'éthyle (entrée 10). Cependant, ces deux solvants polaires auraient pu favoriser le réarrangement puisqu'il est, selon nos hypothèses mécanistiques, supposé procéder via un état de transition polaire.

À l'inverse quelques solvants considérés comme mauvais donneurs d'hydrogène produisent exclusivement la lactame **340**. C'est le cas du benzène (entrée 12), du cyclohexane (entrée 14) et du cyclopentane (entrée 3). Ces résultats sont difficilement explicables. Si nos hypothèses mécanistiques sont valables, le solvant doit avoir une influence sur les chemins réactionnels en compétition, cependant, pour l'instant, il est difficile d'émettre une hypothèse sur cette influence.

L'expérience effectuée sans solvant (entrée 2) a été réalisée dans le but de minimiser la diffusion des radicaux et favoriser le transfert électronique entre le radical amidyle et le radical chlore. Cependant, le résultat obtenu suite à la photolyse est décevant. En effet, aucun produit de réarrangement n'a été observé par RMN ^1H . Il est possible que le radical chlore, une fois formé, est si près des autres molécules de substrat que la réaction d'arrachement d'hydrogène s'effectue plus rapidement que le transfert électronique. Une preuve qui vient appuyer cette théorie est le fait qu'une grande quantité de composés chlorés a été observée par RMN ^1H .

L'expérience effectuée dans le CCl_4 (entrée 4) a conduit à plusieurs produits chlorés différents. Le tétrachlorure de carbone possède quatre atomes de chlore qui sont potentiellement labiles en conditions radicalaires (Schéma 92). Le radical chlore, une fois générée, réagit avec le CCl_4 pour générer du chlore moléculaire et le radical chloroformyle **450**. Ce dernier peut arracher un atome de chlore de la *N*-chlorolactame de départ ou encore arracher un atome d'hydrogène d'un des substrats (produit de départ $\text{X} = \text{Cl}$, ou lactame $\text{X} = \text{H}$). L'arrachement d'hydrogène d'un des substrats conduit à la formation de produits secondaires chlorés **452**. C'est ce qui est observé par RMN ^1H . L'amide parent a été le composé majoritaire observée, ainsi que plusieurs composés chlorés; cependant aucun produit de réarrangement n'a été observé.

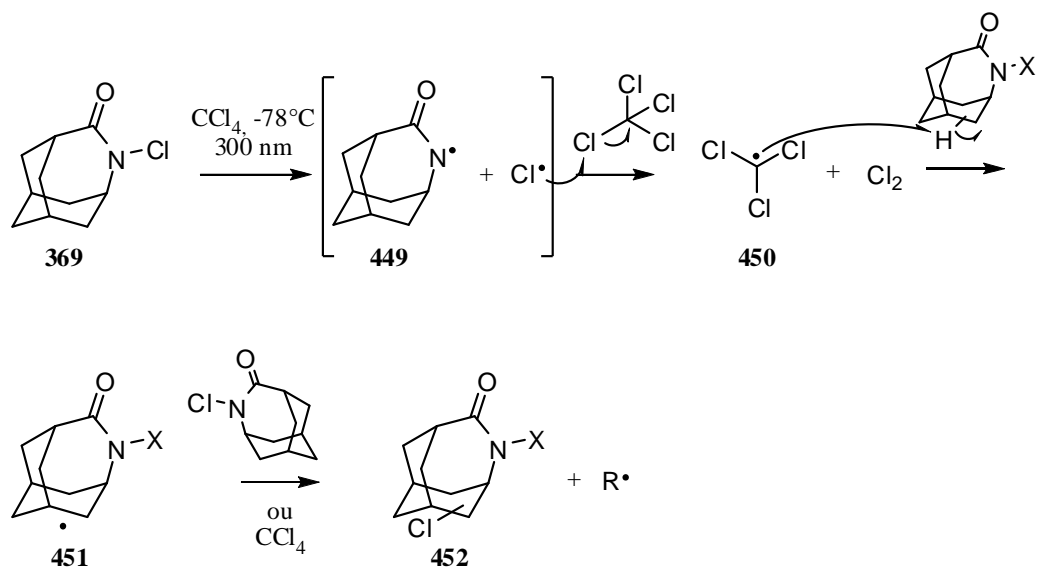


Schéma 92

Les expériences effectuées avec le méthanol (entrée 5) et le propanol (entrée 13) avaient pour but d'utiliser un solvant polaire pour favoriser l'état de transition polaire impliqué dans le réarrangement. Cependant, ces deux solvants ont conduit seulement à la lactame **340**. Si nos hypothèses mécanistiques sont correctes, la proportion du produit de réarrangement et de la lactame devrait dépendre des vitesses relatives du réarrangement et de la diffusion hors de la cage de solvant. La nature du solvant influence donc ces vitesses, cependant leurs effets sont difficiles à définir. Par contre, comme ces solvants sont d'excellents donneurs d'atome d'hydrogène, il est possible que les radicaux chlore et amidyle puissent arracher un atome d'hydrogène de ces solvants sans avoir à sortir de la cage de solvant, ce qui expliquerait le résultat observé. Toujours dans l'optique d'utiliser des solvants polaires, différents éthers ont été testés. L'éther diéthylique (entrée 6), le tétrahydrofurane (entrée 18) et le dioxane (entrée 19) ont, eux aussi, conduit uniquement à la lactame **340**. La même argumentation que celle utilisée pour les solvants méthanol et propanol peut être reprise ici. Ces solvants sont eux aussi d'excellents donneurs d'atome d'hydrogène, la réaction d'arrachement d'atome d'hydrogène peut donc avoir lieu avant la diffusion des radicaux hors de la cage de solvant.

L'eau (entrée 7) et le *t*-butanol (entrée 15) ont eux aussi été testés car ils sont polaires. Les résultats obtenus avec ces solvants sont les mêmes qu'avec les autres alcools ou éthers. Le produit de réarrangement n'est pas formé dans ces conditions.

Les solvants permettant la formation du produit de réarrangement sont le dichlorométhane (entrée 1), l'acétonitrile (entrée 16), l'acétate d'éthyle (entrée 10), le trichloroéthylène (entrée 20), le dichloroéthane

(entrée 11), le diméthylsulfoxyde (entrée 8), l'éther de *t*-butylméthyle et l'acide acétique (entrée 17). En examinant cette liste, il est relativement difficile de regrouper ces solvants sous certaines caractéristiques communes. Leur polarité est différente, elle varie de solvants peu polaires comme l'éther de *t*-butylméthyle ou le dichloroéthane vers des solvants très polaires comme le DMSO. Il y a un solvant polaire protique (AcOH), et plusieurs solvants aprotiques, polaires et non-polaires. Les groupements fonctionnels de ces solvants sont aussi très variés : ester, éther, sulfoxyde, acide carboxylique, alcène et halogénure d'alkyle. De plus, la viscosité de chacun de ces solvants varie beaucoup. Le DMSO est le solvant le plus visqueux avec un indice de viscosité de 2.47 mPa·s à 20°C, alors que l'acétonitrile est le solvant le moins visqueux avec un indice de viscosité de 0.345 mPa·s à 25°C.¹²⁹

Tous les essais de solvant ne permettent pas de déterminer quels sont les effets de solvant qui sont bénéfiques à la formation du produit de réarrangement, ni quelle direction prendre pour continuer à faire l'optimisation du réarrangement. De plus, dans tous les cas, il a été impossible d'anhiler ou même de réduire la formation de la lactame. Il semble donc clair que les *N*-chlorolactames ne sont pas les substrats idéaux pour obtenir de bons rendements de produit de réarrangement. D'autres groupements partants ont donc été proposés dans le but de remplacer le chlore.

4.3.3. Les acides hydroxamiques

Le premier groupement considéré pour remplacer le chlore a été le groupement hydroxyle. L'avantage des acides hydroxamiques (Figure 17) est le fait que leur réactivité peut être modulable. En effet, il est possible d'ajouter un groupement sur l'oxygène pour modifier sa réactivité.

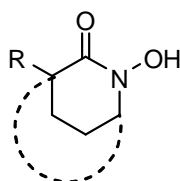


Figure 17. Acide hydroxamique.

L'inconvénient des acides hydroxamiques cycliques est que peu de méthodes sont connues pour leur synthèse. Cependant, avant de penser au développement d'une méthode générale de synthèse des acides hydroxamiques, nous devons d'abord vérifier qu'ils se réarrangent avec de bons rendements. Comme il

a été vu au chapitre 2, Edwards et ses collaborateurs ont rapporté que les acides hydroxamiques cycliques métylés peuvent conduire au produit de contraction de cycle via une migration [1,2] de la chaîne alkyle.¹⁰⁸ Cependant, les rendements rapportés par ces derniers ne sont pas plus élevés que ceux que nous avons obtenus avec les *N*-chlorolactames et en plus, plusieurs autres produits secondaires non désirés ont aussi été formés. Nous avons donc la preuve que les acides hydroxamiques substitués sont des substrats permettant le réarrangement, mais dans des rendements similaires à ce que nous avons obtenus. Nous voulons donc valider ces résultats avec des substrats autres que les stéroïdes rapportés par Edwards pour savoir s'ils se comportent de la même façon. Nos efforts se sont donc dirigés vers la synthèse de l'acide hydroxamique **455** (Schéma 93). Le choix de ce substrat est simple : a) cette lactame est facilement accessible en grande quantité; b) le rendement en produit de réarrangement lors de la photolyse de la *N*-chlorolactame correspondante est élevé; c) c'est cette lactame qui a été étudiée lors de l'étude mécanistique ainsi que durant les essais d'optimisation. La comparaison avec les résultats précédents sera facile et utile. La synthèse de l'acide hydroxamique **455** débute par la formation de l'iminoéther **453** suite à la réaction entre la lactame **340** et le sel de Meerwein (Schéma 93).¹³⁰ Par la suite, l'oxydation de l'iminoéther **453** à l'aide de *m*-CPBA devait conduire à la formation de l'oxaziridine **454** qui serait ensuite ouverte, en condition acide, ce qui aurait conduit à l'acide hydroxamique **455**. Suite à l'oxydation de l'iminoéther **453**, trois produits ont été observés, soit la lactame **340**, l'oxime **456** ainsi que l'acide hydroxamique désiré **455**.

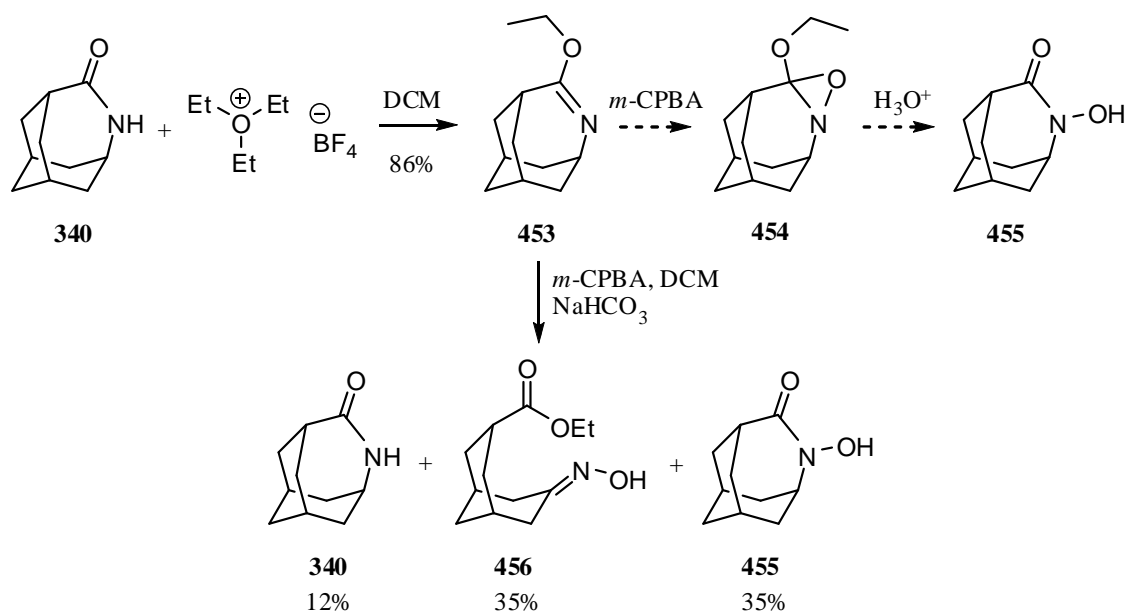


Schéma 93

Le mécanisme de formation de l'acide hydroxamique **455** et de l'oxime **456** débute par la formation de l'oxaziridine **454** suite à l'oxydation de l'iminoéther **453** (Schéma 94). Cette oxaziridine peut réagir de deux façons dans les conditions de réaction. La première (voie A) est l'ouverture de l'azirine à l'aide du groupement éthoxy, ce qui conduit à l'acide hydroxamique **455**, suite à l'hydrolyse du carboxonium **457**. L'oxaziridine **454** peut aussi être oxydée de nouveau par le *m*-CPBA (voie B). Cette deuxième oxydation conduit à l'oxyde d'azote **458**. L'ouverture de ce dernier conduit au composé **459** qui peut, par la suite, conduire au nitroso **460** suite au bris de la liaison azote – oxygène. Les nitrosos aliphatiques, tel que **460**, sont connus pour ne pas être stables.¹³¹ Ils se réarrangent en oximes lorsque c'est possible. C'est ce qui se passe ici, le nitroso **460** se réarrange et conduit à l'oxime **456**.

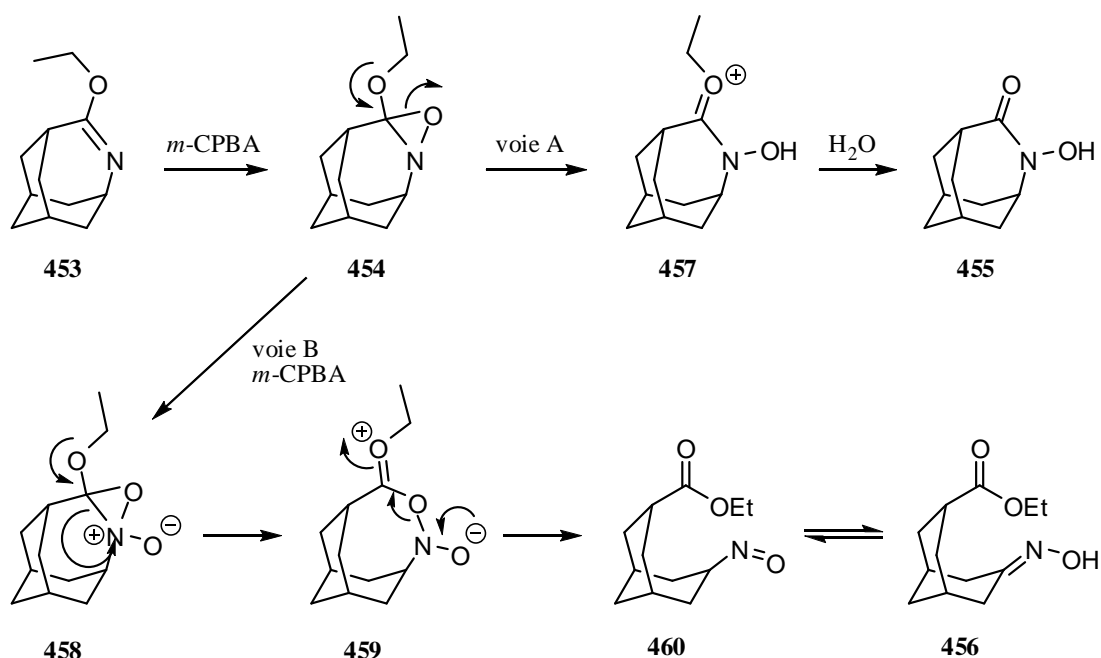


Schéma 94

L'acide hydroxamique **455** a été substitué sur l'oxygène avec plusieurs groupements fonctionnels différents. Le but de ces substitutions était de favoriser le bris hétérolytique de la liaison azote – oxygène, formant ainsi un nitrénium et un anion oxygéné, ou, comme dans le cas des dérivés *N*-halogénés, de favoriser l'état de transition polaire du réarrangement concomitant avec le bris de la liaison azote – oxygène. Les groupements fonctionnels testés sont donc tous électroattracteurs. Les groupements envisagés sont le mésyle, le tosylo, le triflyle et le trifluoroacétate. La synthèse envisagée de ces substrats est relativement simple (Schéma 95). L'acide hydroxamique **455** réagit avec le chlorure de méthanesulfonyle ce qui conduit à l'acide hydroxamique mésylé **461**. Lorsque traité avec le chlorure

de toluènesulfonyle, l'acide hydroxamique **455** conduit à l'acide hydroxamique tosylé **462**. Ces deux substrats sont stables, et il est possible de les purifier à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice. L'acide hydroxamique **455** conduit au triflate d'amide **463**, lorsque traité avec l'anhydride triflique.¹³² Cependant, ce dernier n'est pas stable, et sa purification est difficile. Finalement, il a été impossible de former le trifluoroacétate de l'acide hydroxamique **464**. En effet, la réaction entre l'anhydride trifluoroacétique et l'acide hydroxamique **455** n'a conduit à la formation d'aucun produit identifiable.

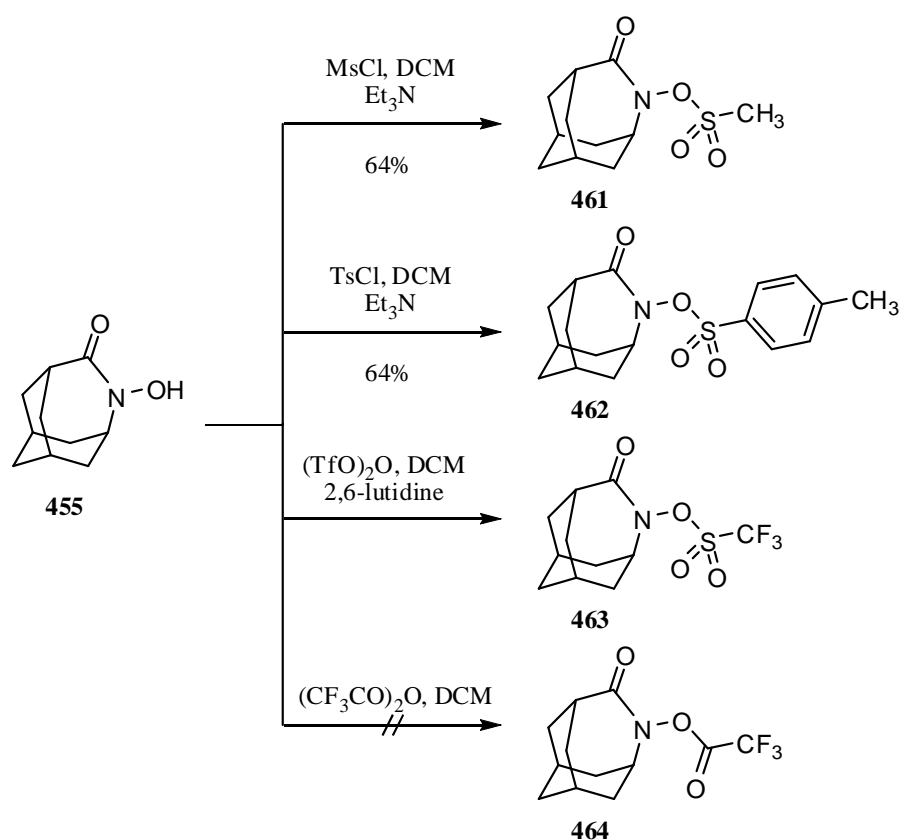


Schéma 95

Les premiers essais de réarrangement ont été effectués avec l'acide hydroxamique mésylé **461** (Schéma 96). Ce dernier a été irradié à 254 nm dans un mélange 30 : 1 de DCM et MeOH. Le premier constat observé est que le rendement de la réaction (58%) est supérieur à celui obtenu lors de la photolyse de la *N*-chlorolactame **369** (48%). Le deuxième constat observé est que la lactame **340** n'a pas été formée dans ces conditions. Une augmentation de 10 points de rendement c'est bien, mais ce n'est pas suffisant pour que la réaction soit d'une utilité synthétique. Cependant, il semble que l'utilisation d'acides

hydroxamiques mésylés tel **461** permet d'annihiler la formation de la lactame observée lors des réactions impliquant les *N*-chlorolactames. Le deuxième essai qui a été réalisé implique aussi l'irradiation à 254 nm du composé **461**, mais dans le MeOH uniquement. Le rendement obtenu s'est avéré supérieur à celui obtenu dans le mélange DCM/MeOH. Le carbamate de méthyle **378** a été obtenu avec un rendement de 70%. Encore une fois, la lactame **340** n'a pas été observée.

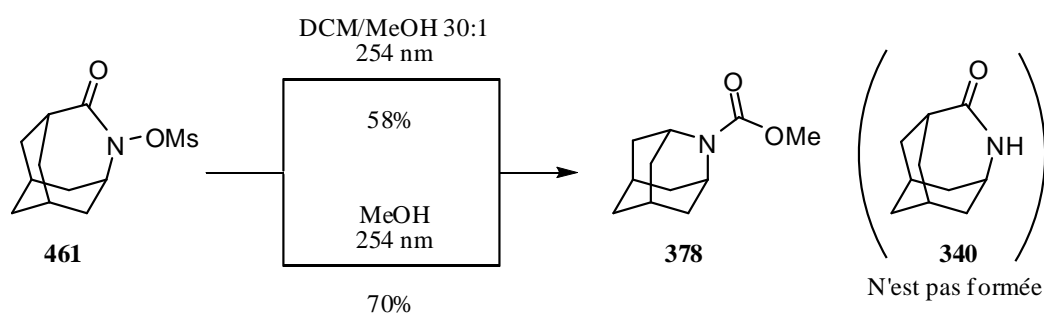


Schéma 96

Les résultats obtenus avec l'acide hydroxamique mésylé **461** sont satisfaisants, mais pourraient être améliorés. D'autres essais ont donc été réalisés avec l'acide hydroxamique tosylé **462** et le triflate d'amide **463** (Schéma 97). Dans un premier temps, l'acide hydroxamique tosylé **462** a été irradié à 254 nm, dans le MeOH. Après 3 heures, le mélange réactionnel indique qu'aucun nouveau produit n'a été formé. Le composé **462** demeure inchangé. Le dérivé tosylate **462** ne semble donc pas être un bon substrat pour effectuer le réarrangement. Le groupement toluènesulfonyl est en mesure d'absorber les radiations UV et ne semble pas transmettre son énergie pour permettre le bris de la liaison azote – oxygène. Ce groupement n'a donc pas été investigué plus longuement.

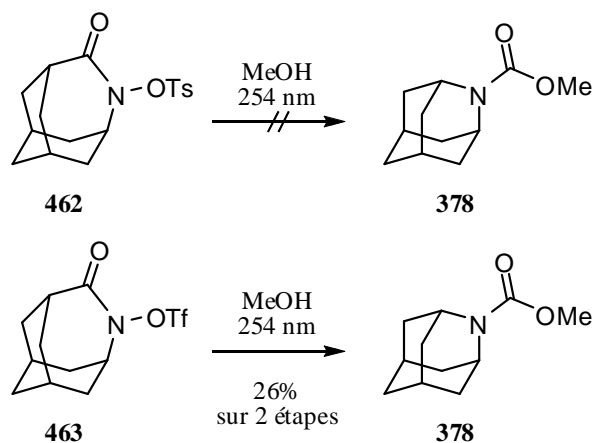


Schéma 97

En ce qui a trait au triflate d'amide **463**, le produit de réarrangement **378** est obtenu avec un rendement de 26% suite à la photolyse. Cependant, dans ce cas-ci, le rendement rapporté l'est pour deux étapes puisqu'il est impossible de purifier le composé **463**. C'est donc dire que le réarrangement est et sera toujours dépendant du rendement de la réaction de triflation ainsi que de la pureté du triflate **463**. C'est donc pourquoi ce groupement n'a pas été investigué plus longuement.

4.3.4. Les *N*-aminolactames

En parallèle avec le développement des acides hydroxamiques, quelques tentatives de synthèse de *N*-aminolactames **466** ont été effectuées (Schéma 98). Le but d'effectuer la synthèse de ces *N*-aminolactames était de les transformer en dérivé diazonium **467** (Schéma 98). Il a été postulé que ces dérivés feraient d'excellents groupements partants dans la réaction de contraction de cycle, ce qui permettrait la formation du produit de réarrangement **468** avec des rendements potentiellement supérieurs à ceux obtenus avec les *N*-chlorolactames. Les premiers essais de synthèse de ces *N*-aminolactames ont été effectués avec une lactame et une de ces deux sources d'atome d'azote électrophile: la *N*-métyloxyimine **470**¹³³ et le *O*-amino-2,4-dinitrophénol **469** (Schéma 98).¹³⁴ Les deux lactames utilisées pour ces essais sont les lactames **351** et **340** (Tableau 11).

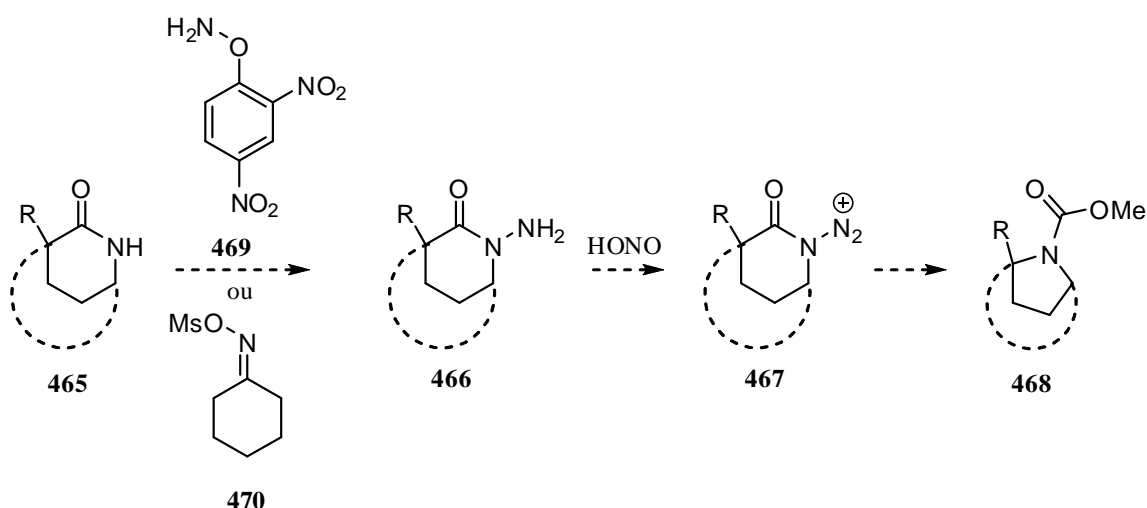
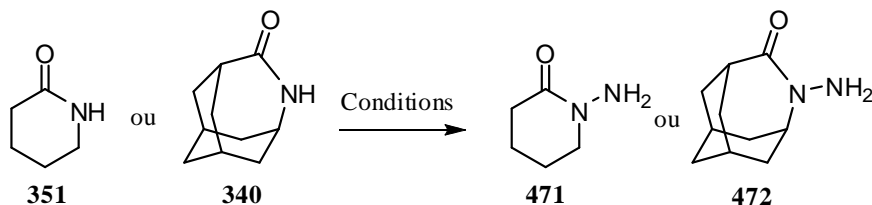


Schéma 98

Tableau 11. Essais de synthèse de N-aminolactames à l'aide des sources d'azote positif **470** et **469**.



Entrée	Produit de départ	Conditions de réaction	Résultats
1	351	470 , KH, THF, reflux	Lactame 351 récupérée
2	351	470 , LDA, THF	Lactame 351 récupérée
3	351	470 , vinyl-MgBr, THF	Lactame 351 récupérée
4	351	470 , THF, reflux	Lactame 351 récupérée
5	340	469 , <i>n</i> -BuLi, THF	Lactame 340 récupérée
6	340	469 , NaH, THF	Lactame 340 récupérée

Tous les essais effectués avec des sources d'atome d'azote électrophile n'ont pas conduit aux N-aminolactames ou aux produits de réarrangement. En fait, la lactame de départ a été récupérée dans tous les cas, alors que la source d'atome d'azote a été détruite. L'oxime **470** a, dans tous les cas (entrées 1 à 4), été transformée en ϵ -caprolactame, alors que l'aminophénol **469** a été dégradé et aucun produit de dégradation n'a pu être identifié.

L'autre méthode de synthèse envisagée implique la synthèse directe du diazonium, sans passer par la lactame. La cyclisation d'un azoture sur un acide ou un des ses dérivés permettrait donc de former directement le diazonium **474**, précurseur du produit de réarrangement **475** (Schéma 99).

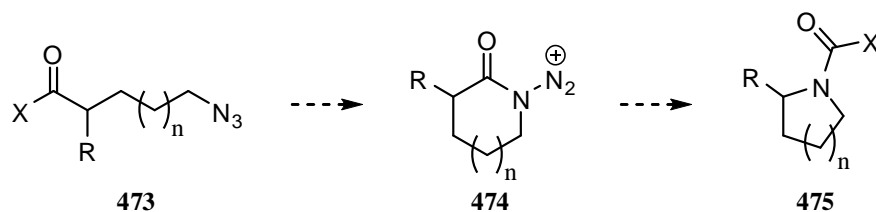


Schéma 99

La synthèse d'un tel précurseur débute par la méthylation de l'alcool **476** (Schéma 100). Ce mésylate **477** a par la suite été déplacé par l'azoture de sodium, ce qui a conduit au composé **478**. L'ester de **478** a été

saponifié, et l'acide **479** a été transformé en chlorure d'acyle **480**. Tous les essais de formation du diazonium cyclique de type **474** ont donc été effectués avec le chlorure d'acyle **480** (Tableau 12).

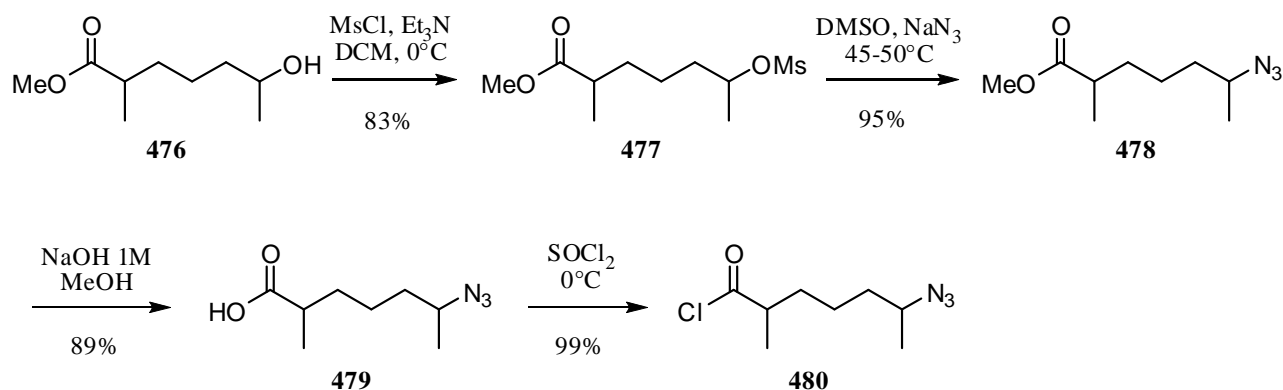


Schéma 100

Tableau 12. Essais de cyclisation d'un azoture sur un chlorure d'acide.

Entrée	Produit de départ	Conditions de réaction	Résultats
1	480	AlCl_3 , DCE, reflux	Chlorure d'acide 480 récupéré
2	480	AlCl_3 , PhCl , reflux	Acide 479 récupéré
3	480	AlCl_3 , PhNO_2 , reflux	Dégradation
4	480	AlCl_3 , PhH , 180°C	Chlorure d'acide 480 récupéré
5	480	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCE, reflux	Dégradation
6	480	Imidazole, PhCH_3 , reflux	Chlorure d'acide 480 récupéré
7	480	PhCH_3 , H_2SO_4 cat., reflux	Dégradation

Toutes les conditions de réaction testées n'ont pas conduit à la formation de l'intermédiaire diazonium de type **474** et/ou à la formation du produit de réarrangement de type **475**. Dans trois cas sur sept, le chlorure d'acyle est demeuré inchangé (entrées 1,4 et 6). Dans trois autres cas, les produits de départ se sont décomposés et aucun produit de dégradation n'a pu être identifié (entrées 3, 5 et 7). Finalement, la formation de l'acide lors de l'expérience réalisée en présence de BF_3 implique la présence d'eau dans le milieu réactionnel. En effet l'hydrolyse du chlorure d'acyle **480** conduit à l'acide **479**. Cependant, aucune de ces deux espèces n'a réagi avec l'azoture pour former l'intermédiaire diazonium.

Puisque le réarrangement de la *N*-métyloxylactame **461** a permis la formation du produit de contraction de cycle avec un rendement synthétiquement utile et que tous les essais tentés pour effectuer la synthèse de *N*-aminolactames n'ont pas porté fruit, les *N*-aminolactames ont été mises de côté, et l'étude a été poursuivie avec les *N*-métyloxylactames.

4.5. Conclusion

Bien que plusieurs conditions, solvants, températures et additifs aient été testés pour augmenter le rendement de formation des carbamates à partir des *N*-chlorolactames, aucun résultat positif n'en est ressorti. Le changement de groupement partant, du chlore au mésylate, aura cependant été bénéfique. En effet, la photolyse de l'acide hydroxamique mésylé **461** a conduit à la formation du carbamate de méthyle **378** avec un rendement de 70%, soit 22 points de pourcentage plus élevé que le rendement obtenu lors de la photolyse de la *N*-chlorolactame **369**. Une nouvelle méthodologie permettant d'obtenir des *N*-hétérocycles à partir de *N*-métyloxylactames avec de bons rendements à un niveau synthétiquement utile est donc disponible. Il faut cependant maintenant vérifier sa généralité avec d'autres substrats.

CHAPITRE 5 : LES N-MÉSYLOXYLACTAMES ET AUTRES DÉRIVÉS

5.1. Introduction

Les acides hydroxamiques cycliques n'ont pas de méthode générale de synthèse connue à partir de la lactame correspondante. Cependant, nous avons présenté au chapitre 4 de cette thèse une méthode permettant la formation de l'acide hydroxamique **455** en 2 étapes à partir de la lactame **340** (Schéma 101).

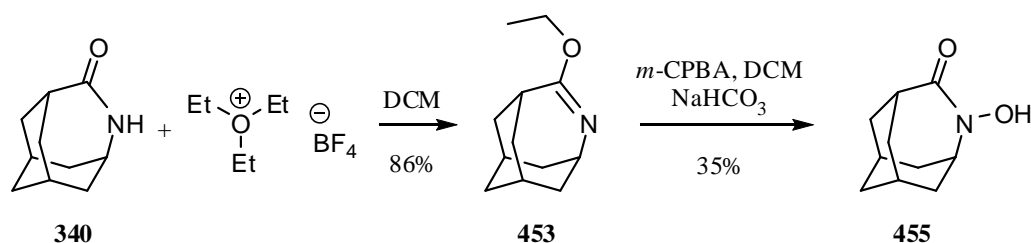


Schéma 101

Afin de vérifier si cette méthode est générale, elle a été utilisée pour effectuer la synthèse de l'acide hydroxamique **486** (Schéma 102). La lactame **360** a donc été traitée avec le sel de Meerwein ce qui a généré l'iminoéther **485**. Cet iminoéther **485** a par la suite été traité dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la synthèse de l'acide hydroxamique **455**. Cependant, dans le cas de l'iminoéther **485**, l'acide hydroxamique **486** n'a pas été formé, mais c'est plutôt le nitroso **487** qui a été isolé. Le mécanisme de formation du nitroso **487** est le même que celui présenté pour la formation du composé **460** (Schéma 94).

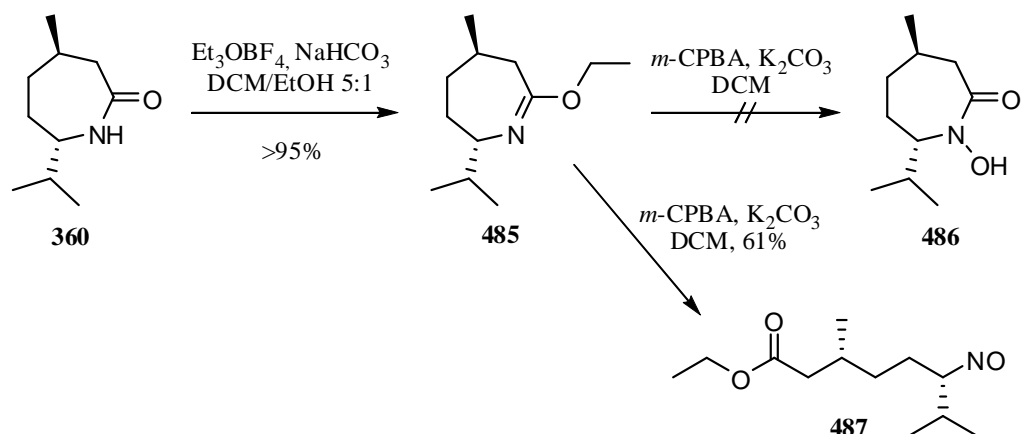


Schéma 102

Suite à une étude plus approfondie de la littérature, il semble que le chemin réactionnel le plus probable pour les iminoéthers traités avec un oxydant comme le *m*-CPBA est la formation du nitroso ou de l'oxime et non de l'acide hydroxamique correspondant.¹³⁵ Cette méthode de synthèse des acides hydroxamiques n'est donc pas générale. Une nouvelle méthode doit donc être développée. Cependant, avant de mettre beaucoup d'énergie dans cette quête, il vaut mieux confirmer que, de façon générale, les acides hydroxamiques mésylés sont de bons candidats pour la réaction de contraction de cycle.

5.2. La synthèse des acides hydroxamiques

Les premiers acides hydroxamiques synthétisés sont les acides hydroxamiques dérivés des *N*-chlorolactames déjà étudiées, de sorte que les rendements obtenus lors des réactions de photolyse des *N*-métyloxylactames puissent être directement comparés à ceux obtenus avec les *N*-chlorolactames. Le premier acide hydroxamique synthétisé est le composé **494** dérivé de la *cis*-diméthylcaprolactame (Schéma 103).

5.2.1. *cis*-1-Hydroxy-3,7-diméthylazépan-2-one (**494**)

La synthèse de l'acide hydroxamique **494** débute par l'oxydation de Baeyer-Villiger de la cyclohexanone **488** (Schéma 103).¹³⁶ La lactone **489** ainsi formée réagit avec la *O*-benzylhydroxylamine pour générer l'acide hydroxamique protégé **490**. Le groupement hydroxyle de ce dernier a été transformé en mésylate **491**, puis déplacé par l'atome d'azote de l'hydroxylamine pour conduire à la formation d'un mélange de

deux composés cycliques **492** et **493**. Suite à la séparation des deux isomères, l'isomère *cis*-**492** où les deux groupements méthyles sont *cis* a été isolé, mais l'isomère *trans*-**492** où les deux groupements méthyles sont *trans* n'a pas été formé. Au lieu, le composé **493**, possédant les deux groupements méthyles en relation *trans* et correspondant à la cyclisation par l'atome d'oxygène a été isolé. La connectivité des atomes ainsi que l'orientation spatiale de cette molécule ont d'ailleurs été confirmées par diffraction des rayons X. Le composé **492** a par la suite été déprotégé via une hydrogénolyse du groupement benzyle, ce qui a produit l'acide hydroxamique libre **494**. Pour ce qui est du composé **493**, il s'est avéré impossible de le récupérer pour former le composé *trans*-**492**. La sélectivité observée lors de la cyclisation est difficile à expliquer. Différents effets comme l'encombrement stérique et l'alignement des orbitales lors de la réaction de substitution ont une influence sur ce résultat, mais il a été impossible d'en déterminer la nature.

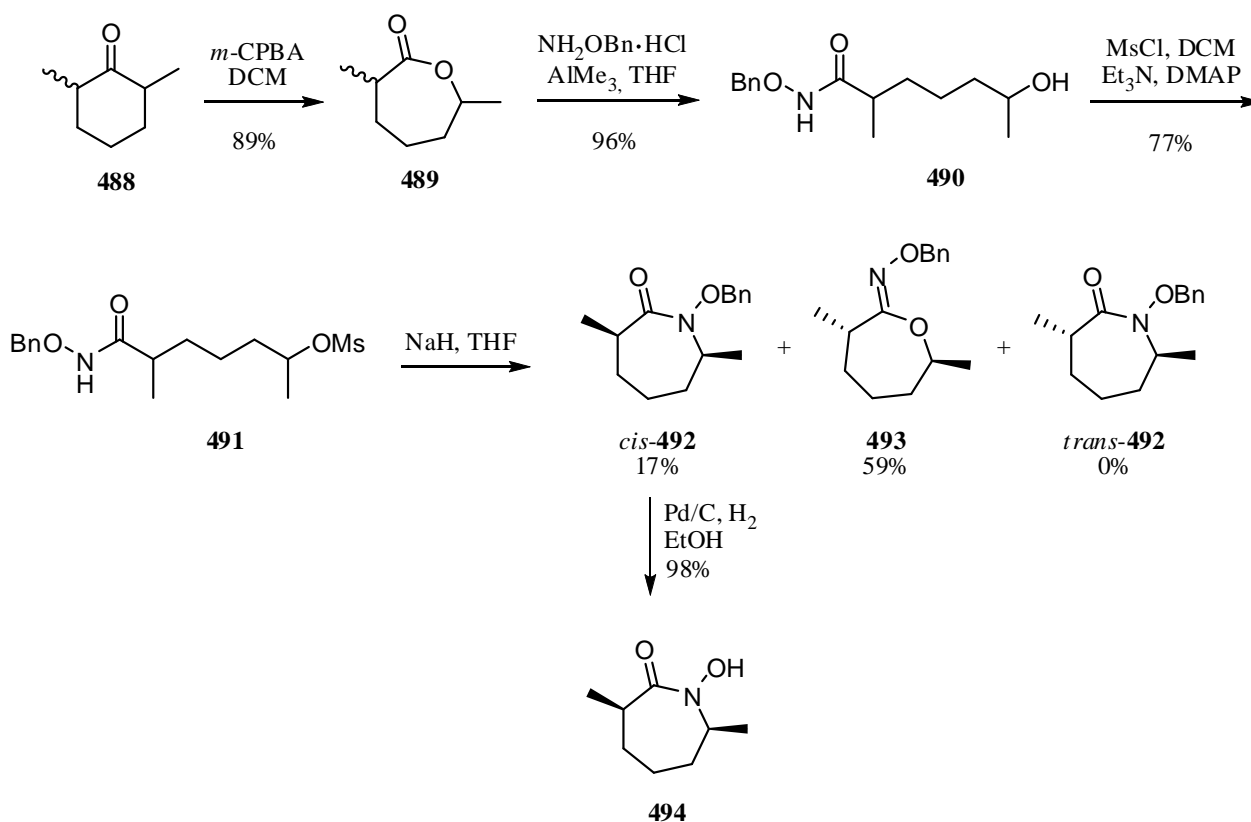


Schéma 103

5.2.2. 1-Hydroxyazépan-2-one (**499**)

L'acide hydroxamique **499** a été synthétisé dans le but de vérifier l'influence de la substitution sur le groupement qui migre. Sa synthèse est identique à celle présentée pour le composé **494**. Elle débute par l'ouverture de la lactone **495** à l'aide de la *O*-benzylhydroxylamine (Schéma 104). Le groupement alcool de l'acide hydroxamique **496** ainsi généré a été transformé en mésylate **497**. L'acide hydroxamique cyclique protégé **498** a été formé via la cyclisation de l'acide hydroxamique sur le carbone portant le mésylate. L'acide hydroxamique **499** a été obtenu suite à l'hydrogénolyse du groupement benzyle.

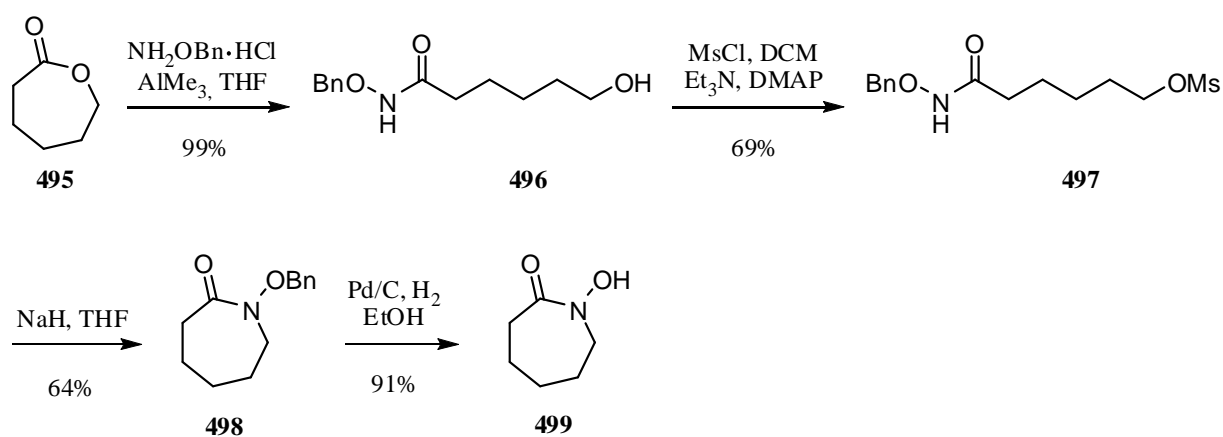


Schéma 104

5.2.3. 4,8-Diaza-8-hydroxy-4-phényl-tricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undécane-3,5,9-trione (**505**)

Le but recherché dans la synthèse de l'acide hydroxamique **505** était de vérifier si les composés possédant des squelettes azabicyclo[2.2.2]azaoctane sont de bons substrats pour la réaction de contraction de cycle. De plus, la présence du groupement fonctionnel imide allait permettre de vérifier si ce dernier est compatible avec les conditions de réaction du réarrangement. La synthèse de l'acide hydroxamique **505** débute par la protection de la *N*-hydroxypyridone **500** avec un groupement benzyle via une réaction de Mitsunobu avec l'alcool benzylique (**501**, Schéma 105). Une réaction de Diels-Alder a par la suite été effectuée entre l'hydroxypyridone protégée **502** et le *N*-phénylsuccinimide **503**. Le seul produit de cycloaddition obtenu est le produit de cyclisation *endo*. Cette sélectivité résulte des interactions orbitales secondaires favorables à l'état de transition (**504a**, Figure 18). À l'opposé, l'état de transition menant au produit de cyclisation *exo* implique des interactions orbitales secondaires

défavorables (**504b**, Figure 18). L'alcène et le groupement protecteur de l'adduit de cycloaddition **504** ont été hydrogéné et hydrogénolysé à l'aide de palladium et d'hydrogène. Malheureusement, l'acide hydroxamique **505** ainsi formé n'a pu être isolé car l'acide hydroxamique **505** forme un complexe indissociable et/ou insoluble avec le palladium. Dans l'optique de pouvoir étudier une molécule possédant le même squelette et les mêmes groupements fonctionnels, nous avons pensé à remplacer le groupement phényle par un groupement *n*-heptyle pour rendre l'acide hydroxamique plus soluble.

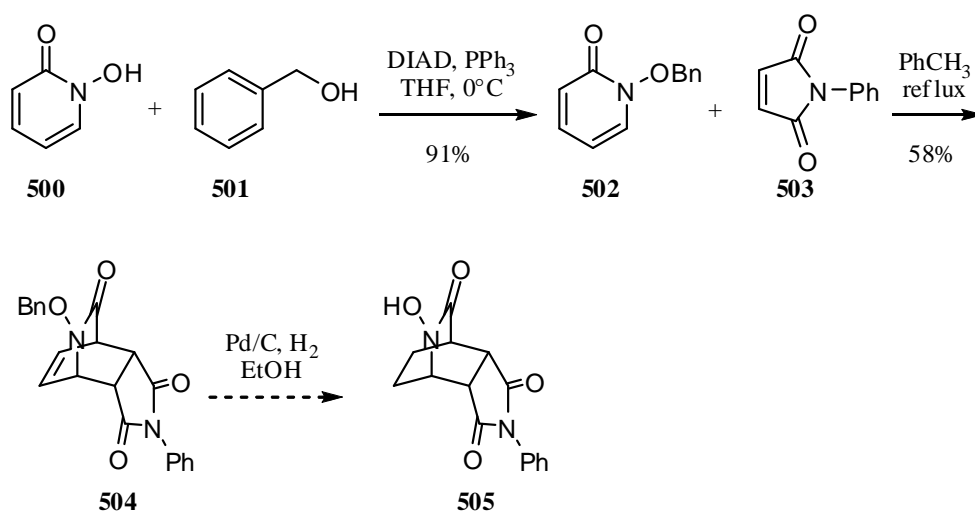
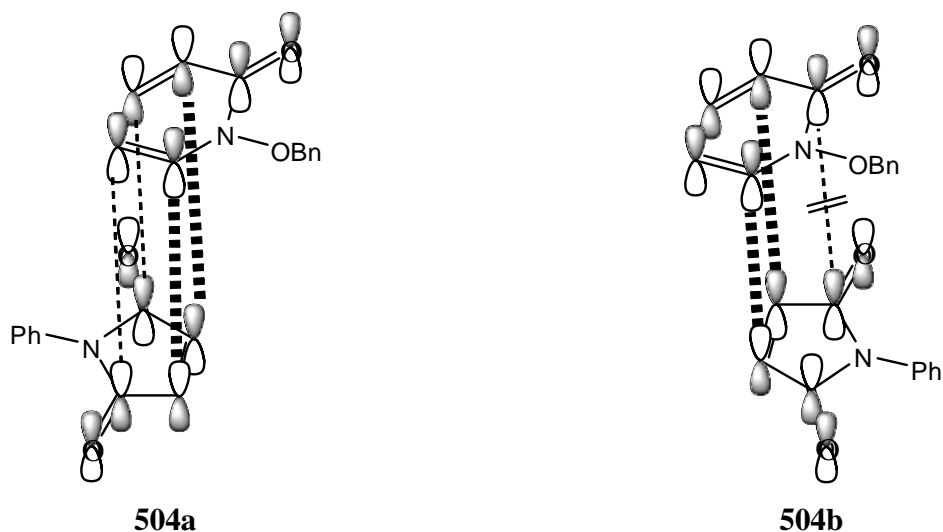


Schéma 105



État de transition menant au produit *endo*

État de transition menant au produit *exo*

- Interactions orbitales menant à la formation des liaisons lors de la cycloaddition.
- Interactions orbitales secondaires favorables.
- Interactions orbitales secondaires défavorables.

Figure 18. États de transition *endo* et *exo* de la réaction de Diels-Alder entre le diène **502** et le diénophile **504**.

5.2.4. 4,8-Diaza-4-*n*-heptyle-8-hydroxy-4,8-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undécane-3,5,9-trione (**508**)

La synthèse de l'acide hydroxamique **508** est identique à celle présentée pour l'acide hydroxamique **505** avec l'exception que le diénophile utilisé est le *N*-heptylsuccinimide **506** au lieu du *N*-phénylsuccinimide **503** (Schéma 106). Comme prévu, l'acide hydroxamique libre **508** est beaucoup plus soluble et a été obtenu avec un excellent rendement.

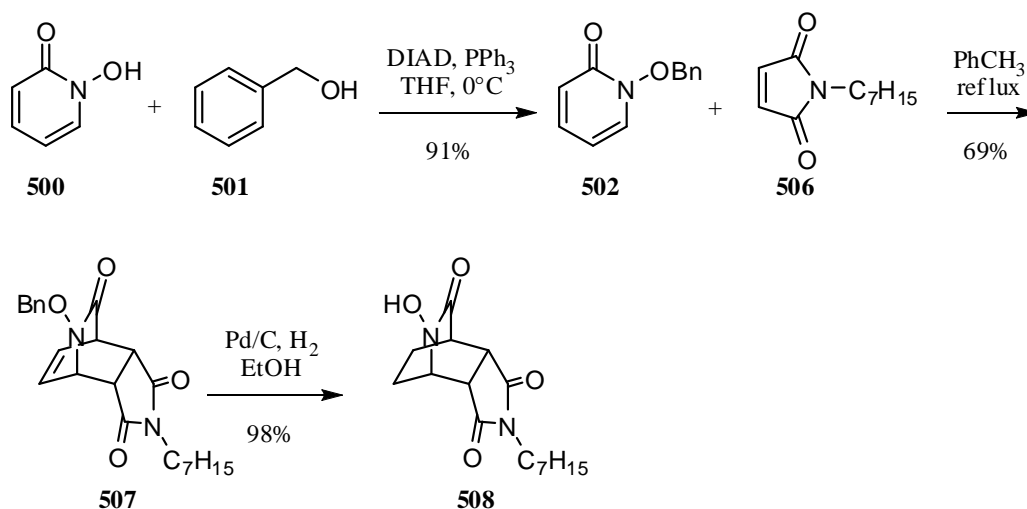


Schéma 106

5.2.5. 2-Hydroxy-4-(prop-2-ényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-one (**514**)

Le but recherché avec la synthèse de l'acide hydroxamique **514** était de vérifier si les carbones benzyliques sont de bons groupements pour effectuer la migration dans la réaction de contraction de cycle. La synthèse de l'acide hydroxamique **514** débute par l'alkylation de l'isochromanone **508** par le bromure d'allyle (Schéma 107). Le composé monoallylé **509** ainsi formé a été ouvert à l'aide de la *O*-benzylhydroxylamine. Le groupement alcool de l'acide hydroxamique **511** a été transformé en mésylate **512**. Cette réaction a produit plusieurs composés différents. Suite à la purification du mélange réactionnel, un mélange de trois produits a été obtenu pour un bilan de masse d'environ 50%. Des trois composés, le produit majoritaire est le mésylate **512**. Il a aussi été possible d'identifier l'acide hydroxamique cyclique **513** dans le mélange, mais l'autre composé a été impossible à identifier. Toutes les conditions tentées pour augmenter le rendement en composé cyclique **513** ont échoué et ont conduit à une diminution du bilan de masse. L'option retenue a donc été de traiter le mélange dans des conditions favorisant la cyclisation. Cette cyclisation a cependant été problématique. Toutes les conditions tentées, autant en milieu basique que neutre, à température ambiante ou en chauffant, n'ont pas mené au composé de cyclisation **513**. Dans la majorité des cas, aucune réaction n'a été observée ; dans les autres, la dégradation des produits de départ a été observée.

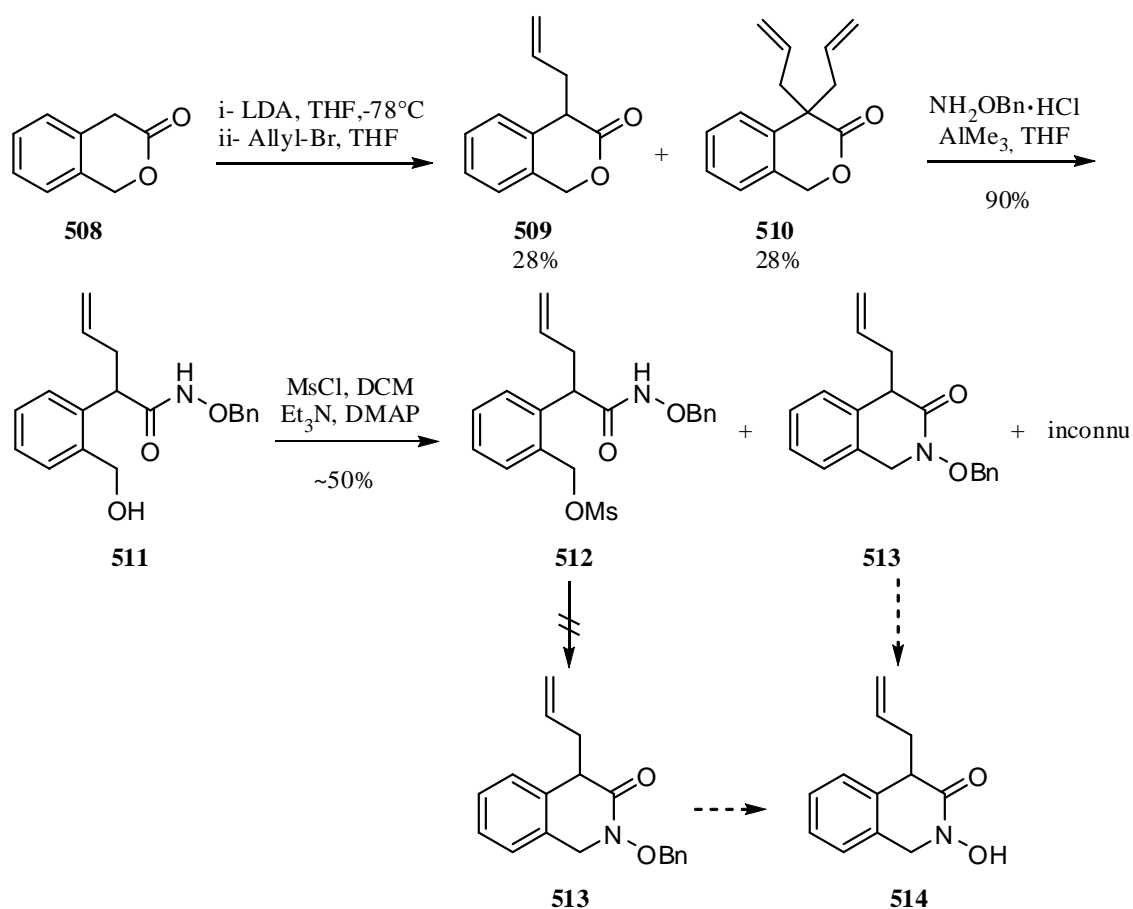


Schéma 107

Puisque cette voie de synthèse ne semblait pas productive, une autre méthode pour effectuer la cyclisation de l'atome d'azote sur la position benzylique de **511** a été étudiée, soit celle de la réaction de Mitsunobu. Le composé **511** a été traité dans les conditions de la réaction de Mitsunobu dans le but de former le composé cyclique **513** (Schéma 108). Un nouveau produit cyclique a été observé lors de cette réaction. Cependant, le composé **513** n'a pas été observé, mais plutôt le composé **515** correspondant à la cyclisation de l'oxygène du carbonyle sur la position benzylique. Ce résultat est plutôt surprenant puisqu'il est rapporté dans la littérature que les conditions de Mitsunobu utilisées pour la cyclisation d'acides hydroxamiques favorisent l'alkylation par l'atome d'azote, et non par l'atome d'oxygène.¹³⁷ Ce chemin réactionnel est un cul de sac, puisque le composé **515** ne peut être récupéré ni transformé en un composé utile pour la synthèse de **514**.

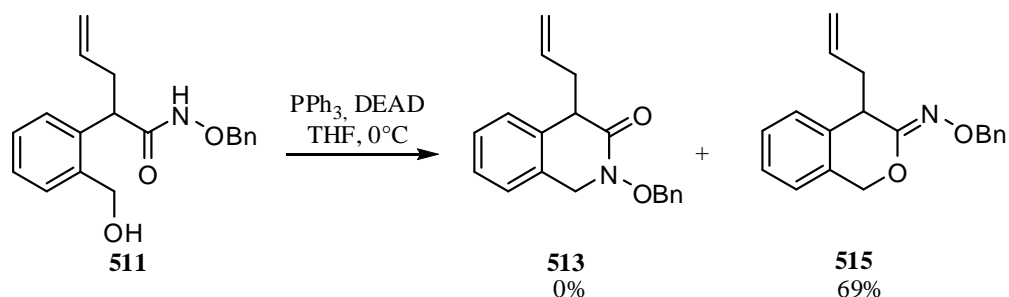


Schéma 108

Dans l'optique de ne pas perdre la grande quantité du composé **511** en notre possession, nous avons pensé d'utiliser ce composé pour effectuer la synthèse du composé **518** (Schéma 109). Pour ce faire, il suffit d'effectuer une *N*-alkylation avec une chaîne allyle, puis d'effectuer une métathèse de fermeture de cycle, ce qui devrait conduire à l'acide hydroxamique **518**. Cependant, l'alkylation de l'atome d'azote pour générer le composé **516** a été impossible. Dans les conditions basiques utilisées, aucune réaction n'a été observée, alors que dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, le seul produit observé a été, encore une fois, le composé provenant de la cyclisation par l'atome d'oxygène, soit le composé **517**. La synthèse de ce substrat a donc été abandonnée.

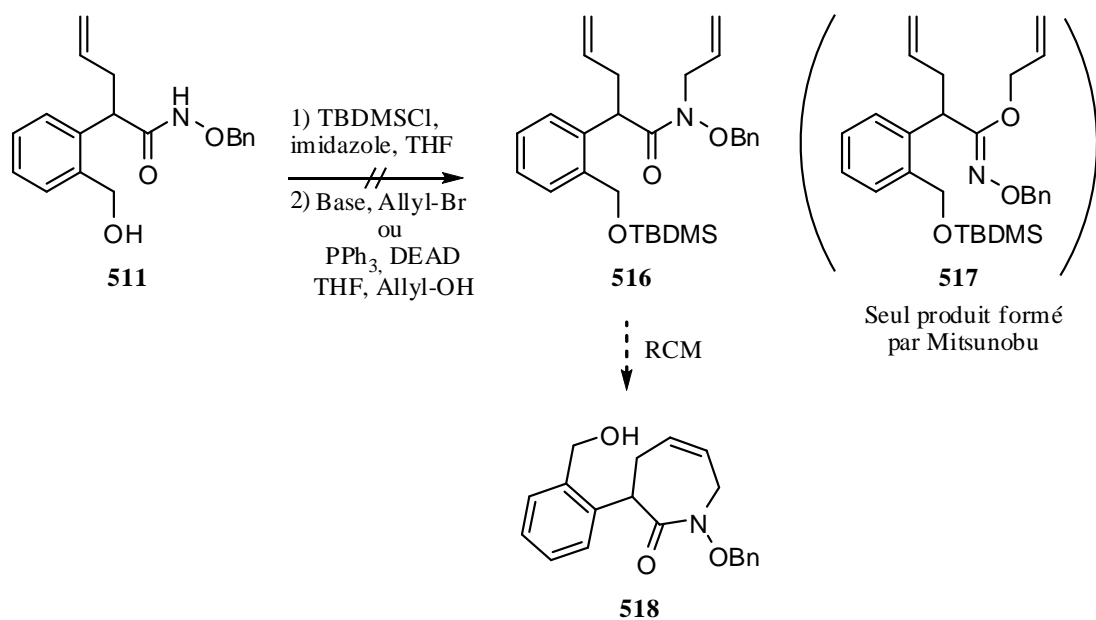


Schéma 109

5.2.6. 1-Hydroxy-4-(méthoxyméthoxy)-3,3-diméthylazocan-2-one (529)

Le but recherché dans la synthèse de l'acide hydroxamique **529** était de vérifier si les cycles à huit membres sont de bons substrats pour effectuer la réaction de contraction de cycle. La synthèse débute par une réaction d'aldol entre l'isobutyrate de méthyle **519** et l'aldéhyde **520** (Schéma 110). L'alcool **521** ainsi généré a été protégé à l'aide d'un groupement méthoxyméthyle. L'ester de **522** a, par la suite, été transformé en acide via une réaction de saponification, ce qui a généré l'acide **523**. Plusieurs essais de couplage ont été tentés entre cet acide et l'hydroxylamine **524**, dans le but de générer l'hydroxylamine **525**, sans succès. Alors, l'acide **523** a été transformé en chlorure d'acyle **526** pour faciliter le couplage. Cependant, ce chlorure d'acyle a été, encore une fois, inerte en présence de l'amine **524**. Pour contourner ce problème, le couplage entre la *O*-benzylhydroxylamine et l'acide **523** a été effectué, ce qui a généré l'hydroxylamine **527**. Cependant, l'allylation de cet intermédiaire a été impossible. Toutes les conditions basiques testées ont conduit à la récupération du produit de départ, alors que les conditions de la réaction de Mitsunobu ont, encore une fois, conduit au produit de *O*-alkylation **528**.

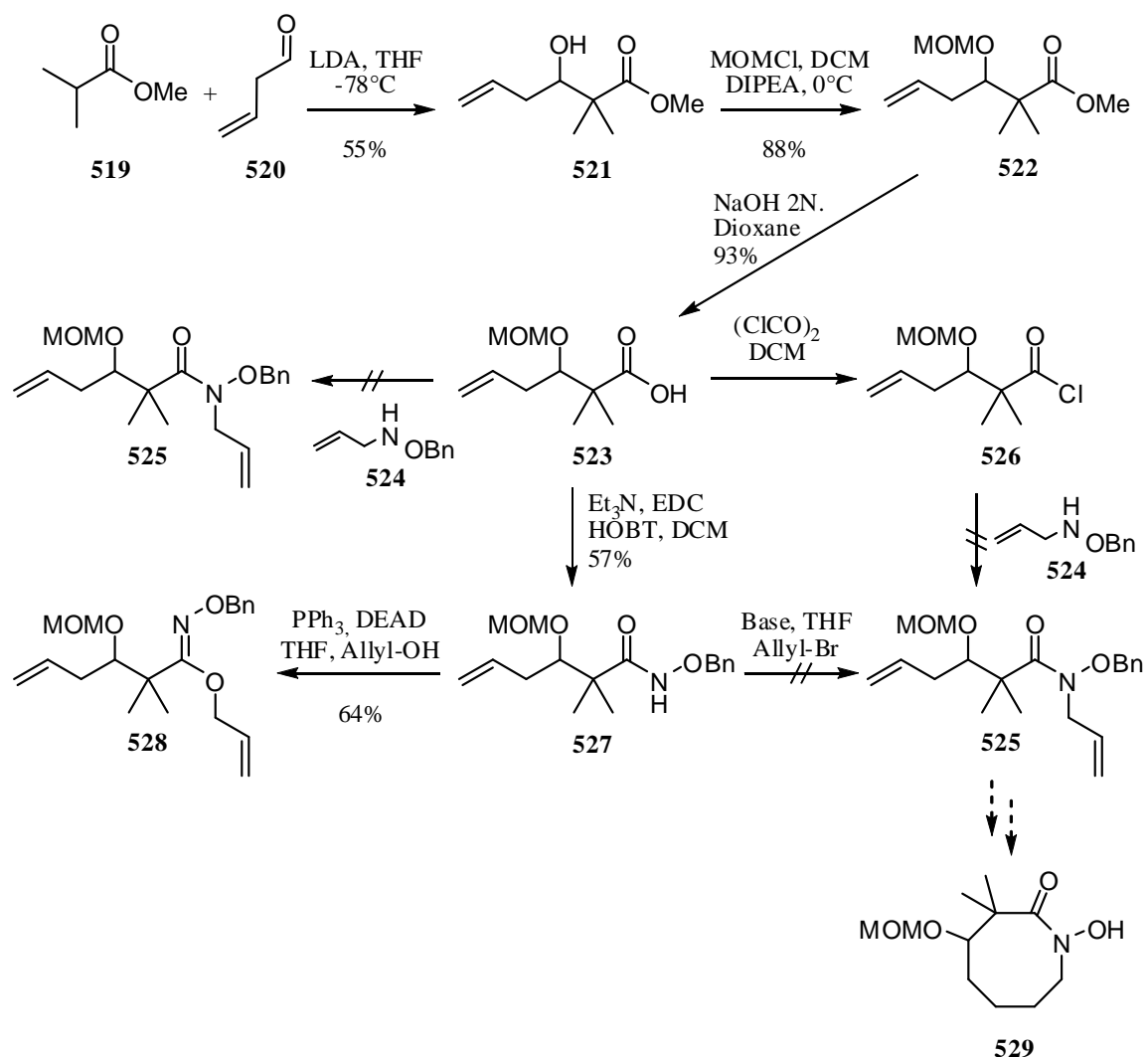


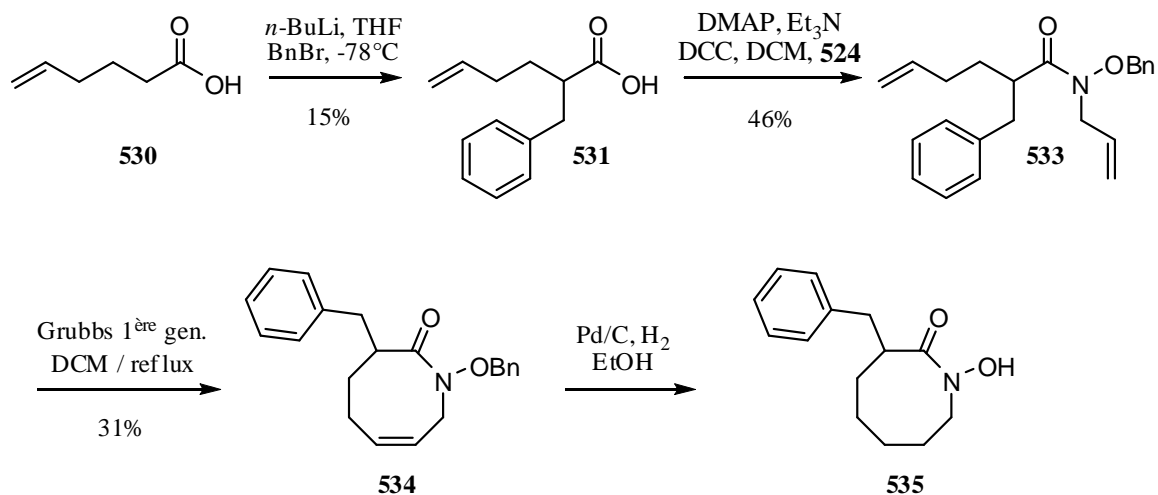
Schéma 110

Pour contourner les problèmes rencontrés dans la synthèse précédente, nous avons considéré utiliser un acide moins encombré pour permettre la réaction de couplage entre le fragment acide et l'hydroxylamine 524.

5.2.7. 3-Benzyl-1-hydroxyazocan-2-one (535)

Toujours dans l'optique d'étudier la réactivité des cycles à huit membres lors de la réaction de contraction de cycles des acides hydroxamiques, le fragment acide 531 a été synthétisé (Schéma 111). Pour ce faire, l'acide 5-hexénoïque (530) a été alkylé à l'aide du bromure de benzyle. L'acide 531 ainsi

général a été couplé, avec succès, à l'hydroxyamine **524**. L'hydroxylamine **533** a été traitée avec le catalyseur de Grubbs de première génération, ce qui a généré l'acide hydroxamique cyclique **534**. Ce dernier a été traité avec de l'hydrogène moléculaire et du palladium, ce qui a généré l'acide hydroxamique libre **535**.

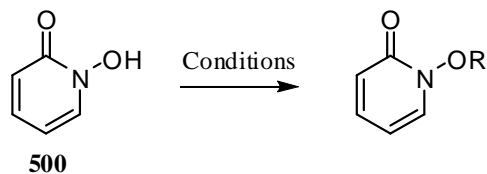


5.2.8. Autres essais de synthèse à partir de la *N*-hydroxypyridone

La *N*-hydroxypyridone (**500**) est un des seuls acides hydroxamiques cycliques commerciaux. Nous avons pensé que ce produit de départ allait permettre d'effectuer la synthèse de plusieurs autres acides hydroxamiques permettant d'étudier les possibilités et limitations de la réaction de contraction de cycle des *N*-métyloxy lactames. Le composé **500** pourrait même être le point de départ d'une synthèse d'un composé naturel. Cependant, tous ces projets se sont avérés irréalisables puisque la *N*-hydroxypyridone (**500**) est relativement inerte comme en font foi les résultats suivants.

Les premières tentatives de réaction ont été effectuées dans le but de protéger le groupement hydroxyle de l'acide hydroxamique **500** (Tableau 13). Plusieurs conditions de réaction et plusieurs groupements protecteurs ont été étudiés, par contre, le seul succès obtenu l'a été avec la réaction de Mitsunobu (entrée 6) qui a d'ailleurs été présenté aux sections 5.2.3 et 5.2.4.

Tableau 13. Conditions de réaction pour la protection de la *N*-hydroxypyridone (**500**).



Entrée	Groupements protecteurs	Conditions de réaction	Résultats
1	<i>t</i> -Bu(CH ₃) ₂ Si-	TBSCl, Pyridine	Aucune réaction ^a
2	<i>t</i> -Bu(CH ₃) ₂ Si-	TBSCl, Imidazole, DMF	Aucune réaction ^a
3	(CH ₃) ₃ Si-	TMSCl, Et ₃ N, THF	Aucune réaction ^a
4	(CH ₃) ₃ Si-	TMSCl, Et ₃ N, DMAP, THF	Aucune réaction ^a
5	Bn-	BnBr, NaH, THF	10% ^b 502
6	Bn-	DIAD, PPh ₃ , BnOH, THF	91% ^b 502
7	Ac-	DIAD, PPh ₃ , AcOH, THF	Plusieurs produits ^c

a) Seulement le produit de départ est observé par RMN ¹H. b) Rendements isolés. c) Plusieurs produits observé par RMN ¹H du mélange brut. Le produit désiré n'a pas été observé suite à la purification.

Le premier constat à la vue des résultats de protection de la *N*-hydroxypyridone (**500**), en est un d'échec : tous les essais effectués avec des groupements protecteurs silylés (entrée 1 à 4) n'ont conduit à rien. Pour chacun des cas présentés, aucune réaction n'a été observée et le produit de départ a été récupéré. Dans les conditions d'alkylation du groupement hydroxyle (entrée 5), le composé protégé a été isolé avec un rendement de 10%. Finalement, la formation de l'acétoxypyridone (entrée 7) n'a pas été couronnée de succès. En effet, plusieurs produits ont été formés suite à la réaction et aucun produit n'a pu être identifié suite à la purification.

La *N*-hydroxypyridone **500** est un acide hydroxamique, mais c'est aussi un diène. Nous avons pensé que ce diène pourrait réagir dans des réactions de Diels-Alder (Tableau 14) avec un diénophile ou dans des réactions de cycloadditions 4+3 avec un dipôle-1,3. Un adduit de cycloaddition de Diels-Alder conduirait à un squelette azabicyclo[2.2.2]heptane comme il a été démontré aux sections 5.2.3 et 5.2.4. Bien que ces deux exemples aient produit l'adduit de Diels-Alder, plusieurs autres diénophiles n'ont pas réagi avec la *N*-hydroxypyridone (**500**). Les seuls diénophiles ayant formés le produit de cycloaddition sont le succinimide (*N*-phényle ou *N*-heptyle, entrées 1, 2, 9 et 11). Tous les autres diénophiles n'ont pas conduit à la formation de nouveaux produits, ou ont mené à des produits de décomposition.

Tableau 14. Essais de Diels-Alder entre les *N*-hydroxypyridones **500** et **502** et différents diénophiles.

Entrée	Diène	Diénophile	Conditions	Résultats (% du produit de DA)
1	500	<i>N</i> -Phénylsuccinimide	PhCH ₃ , BF ₃ OEt, reflux, 24h	5% ^a
2	500	<i>N</i> - Phénylsuccinimide	EtOH, H ₂ O, MW, ^b 150°C, 20min	10% ^a
3	500	<i>N</i> - Phénylsuccinimide	EtOH, H ₂ O, MW, ^b 200°C, 20min	Décomposition
4	500	Cyclohexénone	Xylène, reflux, 24h	Aucune réaction
5	500	Anhydride maléique	Xylène, reflux, 24h	Aucune réaction
6	500	Dicarboxylate de diéthylacétylène	PhCH ₃ , reflux, 16h	Aucune réaction
7	500	Pyrrolidincyclohexène	PhCH ₃ , reflux, 16h	Aucune réaction
8	502	Anhydride maléique	PhCH ₃ , reflux, 4h	Aucune réaction
9	502	<i>N</i> - Phénylsuccinimide	PhCH ₃ , reflux, 24h	58% ^c
10	502	Dicarboxylate de diéthylacétylène	PhCH ₃ , reflux, 48h	Aucune réaction
11	502	<i>N</i> -Heptylsuccinimide	PhCH ₃ , reflux, 48h	69% ^c

a) Par analyse RMN ¹H. b) Micro-ondes 200W. c) Rendements isolés.

Finalement, une réaction entre le diène de l'hydroxypyridone **502** et un dipôle-1,3 comme **536** (Schéma 112) permettrait d'obtenir, suite à quelques transformations, incluant la réaction de contraction de cycle, le squelette des tropanes **537**, une famille d'alcaloïdes comprenant, entre autres, la cocaïne **538** et la scopolamine **539** (Figure 19).

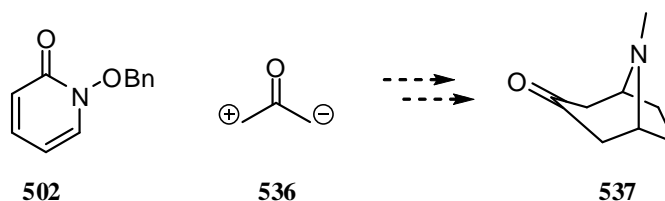


Schéma 112

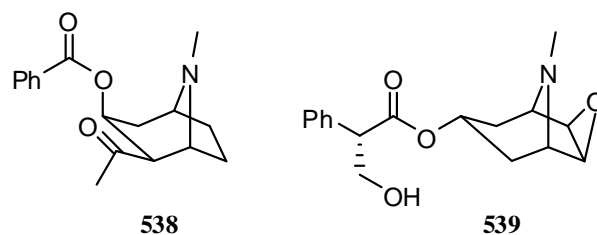


Figure 19. Structure de la cocaïne **538** et de la scopolamine **539**.

Plusieurs essais de cycloadditions 4+3 ont été effectués, avec comme précurseur de dipôle-1,3 la trichloroacétone **540**, mais sans succès (Schéma 113). Les deux méthodes les plus utilisées pour générer un dipôle-1,3 à partir de la trichloroacétone **540** sont de la traiter avec du sodium métallique dans le trifluoroéthanol ou de la triéthylamine.¹³⁸ Dans toutes les réactions effectuées, le dipôle généré à partir de la trichloroacétone **540** n'a pas réagi avec la benzyloxypyridone (**502**).

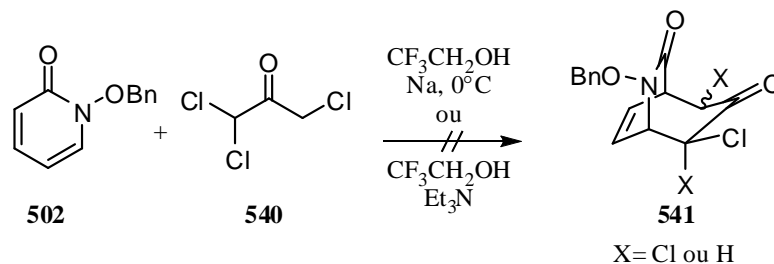
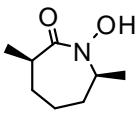
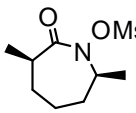
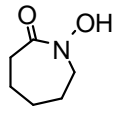
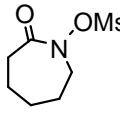
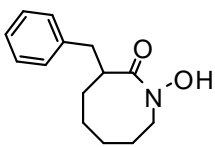
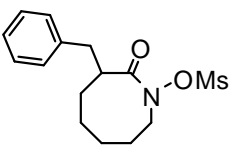
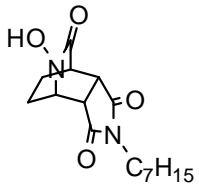
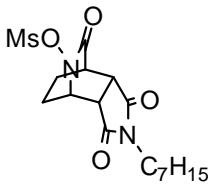


Schéma 113

5.3. Méylations des acides hydroxamiques

Les quatre acides hydroxamiques **494**, **499**, **508** et **535** ont été transformés en *N*-métyloxylactames correspondantes selon la même méthode que celle utilisée pour la synthèse de l'acide hydroxamique métylé **461** (Tableau 15). Les *N*-métyloxylactames ont été récupérées avec des rendements variant de 39 à 99%. Puisque l'acide hydroxamique **535** n'est pas soluble dans le DCM, la réaction de méylation a été effectuée dans le DMF (entrée 3). De plus, le rendement rapporté de 39% l'est pour deux étapes, soit celle de la formation de l'acide hydroxamique **535** et celle de la méylation.

Tableau 15. Transformation des acides hydroxamiques en *N*-métyloxylactames.^a

Entrée	Acide hydroxamique	<i>N</i> -Métyloxylactames	Rendements ^b
1	 494	 542	94%
2	 499	 543	82%
3	 535	 544	39% ^c
4	 508	 545	99%

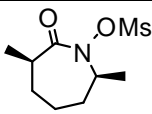
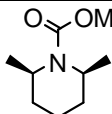
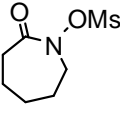
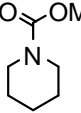
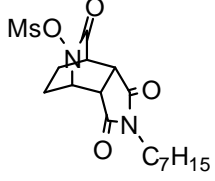
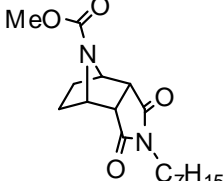
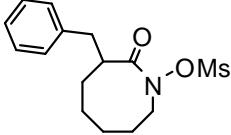
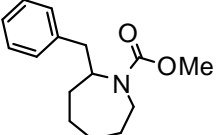
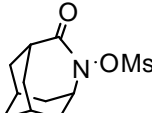
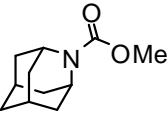
a) Toutes les réactions ont été effectuées selon le protocole suivant : MsCl, Et₃N, DCM, DMAP, 0°C. b) Rendements isolés.

c) Réaction effectuée dans le DMF; rendement rapporté pour deux étapes.

5.4. Photolyses et interprétation des résultats

Les quatre *N*-métyloxylactames **542**, **543**, **544** et **545** ont été irradiées à 254 nm, dans le méthanol à -78°C (Tableau 16). La photolyse du métylate **461** est aussi présentée dans le tableau suivant pour permettre une comparaison directe avec ces nouveaux résultats. Dans tous les cas, la lactame correspondante n'a pas été observée.

Tableau 16. Résultats des photolyses des *N*-mésoxyllactames.^a

Entrée	Mésylate	Produit de réarrangement	Rendements ^b
1	 542	 <i>cis</i> - 357	63%
2	 543	 501	37%
3	 545	 546	--- ^c
4	 544	 547	56%
5	 461	 378	70%

a) Toutes les réactions ont été effectuées selon le protocole suivant : i-MeOH, $h\nu$ 254 nm, -78°C . ii- Et_3N . b) Rendements isolés. c) Le produit de réarrangement n'a pas été isolé.

Les entrées 1 et 2 confirment le fait que les cycles à sept membres sont de bons substrats pour la réaction de réarrangement. En effet, le produit de réarrangement *cis*-**357** provenant du mésylate **542** a été obtenu avec un rendement de 63%. Pour ce qui est du produit de réarrangement **545**, obtenu à partir de **543**, il a été obtenu avec un rendement de 37%. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus lors de la photolyse de *N*-chlorolactames semblables est à l'avantage des *N*-mésoxyllactames. En effet, le composé *cis*-**357** avait été obtenu avec un rendement de 43% lors de la photolyse de la *N*-chlorolactame *cis*-**371**. Donc, l'utilisation de la *N*-mésoxyllactame **542** permet d'obtenir un rendement de 20 points

supérieur. Cette réaction permet aussi de confirmer que le réarrangement demeure stéréospécifique et que la migration du groupement alkyle se fait avec rétention de configuration. Le carbamate **501** n'a pas été synthétisé à l'aide de la *N*-chlorolactame correspondante. Cependant, il est possible de comparer le résultat obtenu lors de la photolyse de la *N*-métyloxy lactame **543** avec ceux obtenus lors de la photolyse des *N*-chlorolactames **365** et **372**. Ces trois précurseurs de réarrangement ont comme points communs un squelette monocyclique et un groupement primaire comme groupement migrateur, ce qui permet les comparaisons. La photolyse des *N*-chlorolactames **372** et **365** donne très majoritairement les lactames correspondantes : le ratio carbamate **382** / lactame était de 1 : 9 dans le premier cas (photolyse de **372**) alors que la ratio carbamate **374** / lactame était de 1 : 19 dans le deuxième cas (photolyse de **365**). C'est donc dire que l'utilisation des *N*-métyloxy lactames permet d'augmenter significativement la formation des produits de réarrangement découlant de la migration d'un groupement primaire.

La photolyse de la *N*-métyloxy lactame **545** a été effectuée à deux reprises. La première fois, l'analyse RMN ¹H semblait confirmer la présence du produit de réarrangement en petite quantité (<20%) et la formation d'un produit d'ouverture du squelette bicyclique **551** (Schéma 114). Cependant, suite à la purification, aucun produit n'a pu être isolé. La deuxième photolyse n'a pas conduit à la formation du produit de réarrangement, cependant le produit d'ouverture **551** était encore une fois visible par RMN ¹H. La purification du mélange n'a cependant pas conduit à l'isolation de ce composé qui semble instable. Il est donc possible de postuler que les squelettes azabicyclo[2.2.2]octane sont trop tendus et préfèrent ouvrir pour conduire à des intermédiaires cationiques comme **550** (Schéma 114). Cet intermédiaire peut être formé à partir de l'acylnitrénium **548** ou à partir d'un intermédiaire dans un état excité **549** où il y a bris de la liaison azote – oxygène en même temps que l'ouverture du squelette bicyclique. La formation de la double liaison et l'addition d'une molécule de méthanol sur l'isocyanate de **550** conduisent au composé **551**.

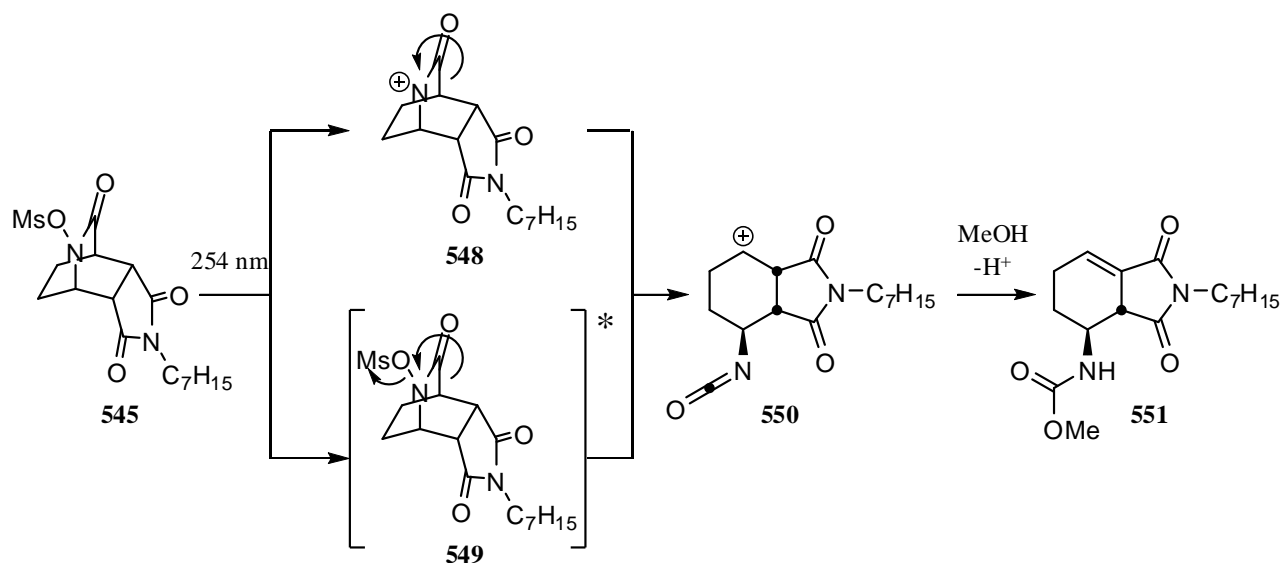
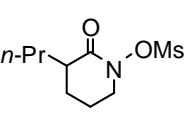
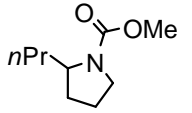
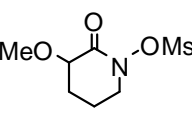
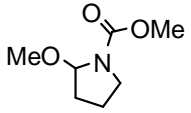
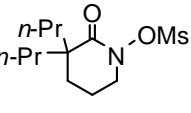
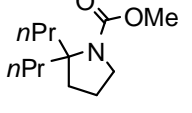
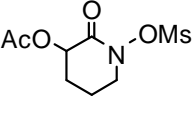
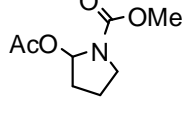


Schéma 114

Finalement, le résultat obtenu lors de la photolyse de la *N*-mésyloxylactame **544** (entrée 4) permet de confirmer que les cycles à huit membres peuvent effectuer la réaction de contraction de cycle et former des carbamates avec des rendements acceptables, soit 56% dans le cas de la formation du carbamate **547**.

D'autres substrats possédant différentes fonctionnalités ont été étudiés par ma collègue Dana Winter (Tableau 17).¹²³ Tous ces substrats génèrent le produit de réarrangement avec des rendements de 20 à 41 points de plus que ceux obtenus avec les *N*-chlorolactames correspondantes.

Tableau 17. Photolyses de *N*-métyloxy lactames fonctionnalisées.^{a,123}

Entrée	Produit de départ	Carbamate	Rdts ^b	Entrée	Produit de départ	Carbamate	Rdts ^b
1	 552	 553	77%	3	 556	 557	71% ^c
2	 554	 555	86%	4	 558	 559	65%

a) Conditions de réaction : MeOH, Et₃N. b) Rendements isolés. c) Conditions de réaction : i-DCM, 254 nm, -78°C. ii-MeOH, Et₃N.

Tous les résultats présentés permettent de confirmer que le réarrangement des *N*-métyloxy lactames est supérieur à celui des *N*-chlorolactames. Les rendements obtenus sont meilleurs et la formation de la lactame, produit secondaire non-désiré, a été annihilée. La réaction est stéréospécifique, tout comme elle l'était avec les *N*-chlorolactames. Cette méthode possède toutefois un inconvénient : elle nécessite la synthèse d'acides hydroxamiques cycliques, et ces synthèses ne sont pas triviales.¹³⁹ Le développement d'une méthode générale de synthèse de ces acides hydroxamiques cycliques serait donc souhaitable pour permettre à notre méthodologie d'atteindre son plein potentiel.

5.5. À la recherche d'une méthode de synthèse générale des acides hydroxamiques cycliques

Le but de ces travaux est de trouver une méthode permettant la transformation de lactames en acides hydroxamiques. Les lactames sont le produit de départ parfait pour faire la synthèse des acides hydroxamiques, puisqu'elles sont facilement accessibles via plusieurs méthodes de synthèse connues. La majorité des expériences effectuées ont donc le même but ; transformer une lactame en acide hydroxamique cyclique (Tableau 18). Pour transformer une lactame en acide hydroxamique cyclique, il faut utiliser un oxydant ou une source d'atomes d'oxygène électrophile (Figure 20). La figure suivante présente toutes les sources d'atomes d'oxygène, oxydant ou source d'atomes d'oxygène électrophile, utilisées pour les essais de synthèse d'acides hydroxamiques. Il y a l'oxaziridine de Davis **560**,¹⁴⁰ le

peroxyde de dibenzyle¹⁴¹ (**561**) et le *N*-benzyloxyphthalimide (**562**), qui agissent comme sources d'atome d'oxygène électrophile, ainsi que le *m*-CPBA (**563**), le peroxyde d'hydrogène (**564**) et le complexe de molybdène MoO₅·Py·HMPA (**565**) (MoOPH) qui agissent comme oxydants.¹⁴²

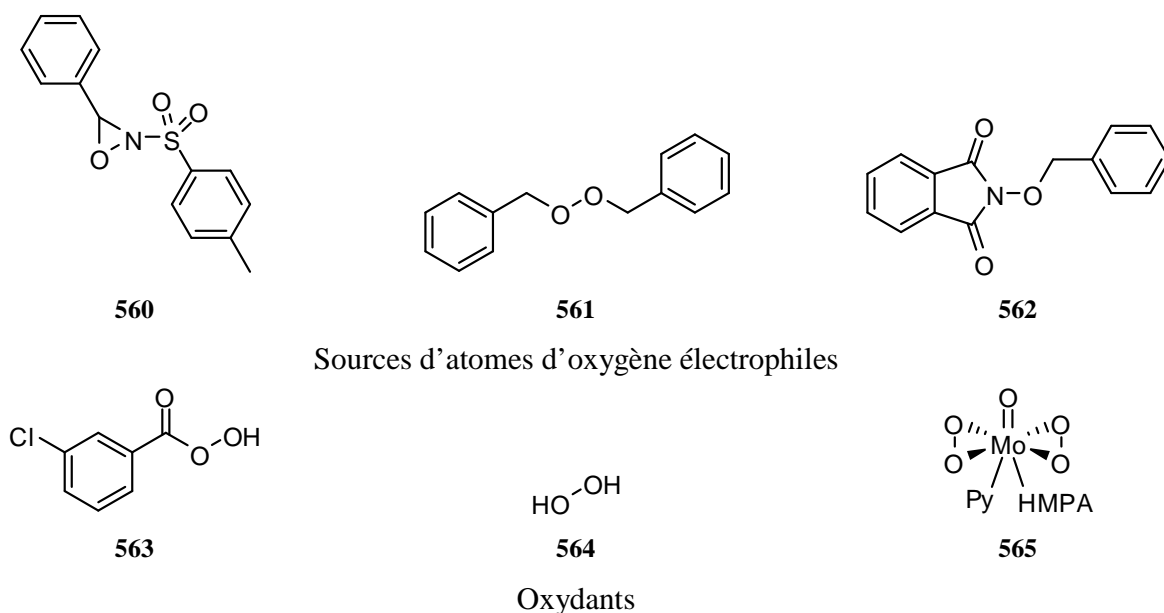


Figure 20. Source d'oxydants et d'atomes d'oxygène électrophile utilisées pour la synthèse d'acides hydroxamiques.

Les tests effectués pour la synthèse d'acides hydroxamiques à partir de lactames ont été réalisés sur trois substrats différents (Figure 21). Premièrement la lactame **351**, disponible commercialement, ne contient pas de groupement fonctionnel pouvant interférer avec la réaction d'oxydation et elle ne possède pas de groupement causant de l'encombrement stérique. La lactame **340** a été utilisée pour comparer sa réactivité avec celle de la lactame **351**. Finalement, la lactame **566** a été utilisée dans l'optique d'effectuer l'oxydation du lien azote – bore à l'aide d'un oxydant.

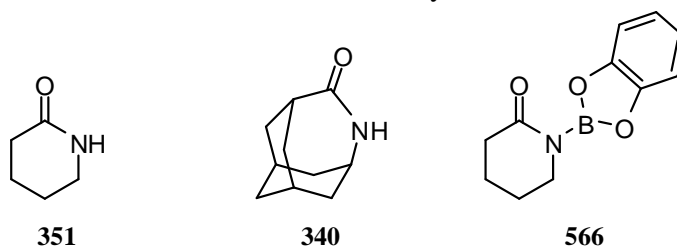


Figure 21. Lactames utilisées pour le développement d'une méthode de synthèse directe d'acides hydroxamiques.

Tableau 18. Résultats des essais de transformation de lactames en acides hydroxamiques.

Entrée	Produit de départ	Conditions de réaction	Résultats
1	351	560 , NaH, THF, 0°C	Lactame 351 récupérée
2	351	560 , <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	Lactame 351 récupérée
3	351	560 , KH, THF, reflux	Dégradation
4	351	560 , KH, THF, éther couronne 18-6	Lactame 351 récupérée
5	351	560 , K ₂ CO ₃ , DCE, reflux	Dégradation
6	351	560 , PhCH ₃ , reflux	Lactame 351 récupérée
7	351	560 , KH, DCM, reflux	Lactame 351 récupérée
8	351	560 , LDA, DCM, 0°C	Lactame 351 récupérée
9	351	561 , NaH, THF, 0°C	Formation de 567 ^a
10	351	561 , <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	Formation de 567 ^a
11	351	561 , TBAOH, THF	Formation de 567 ^a
12	351	561 , LDA, THF, -78°C	Lactame 351 récupérée
13	351	564 , TBAOH, EtOH	Aucune réaction
14	351	565 , TMSCl, <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	Lactame 351 récupérée
15	351	565 , BSA, MeCN	Lactame 351 récupérée
16	340	561 , KH, THF	Formation de 568 ^a
17	340	562 , KH, THF	Formation de 568 ^a
18	566	563 , KOH, THF	Lactame 351 récupérée
19	566	564 , KOH, THF	Lactame 351 récupérée

a) Figure 22.

En résumé, tous les essais de synthèse d'un acide hydroxamique cyclique à partir d'une lactame et d'une source d'atome d'oxygène électrophile n'ont pas conduit aux produits désirés (entrées 1 à 12, 16 et 17). Dans la majorité des cas, la lactame de départ a été récupérée. Dans la majorité des cas où le peroxyde de dibenzyle a été utilisé (entrées 9 à 12 et 16), le produit obtenu est la *N*-benzylactame **567** ou **568** correspondante (Figure 22). En ce qui à trait à l'utilisation d'oxydant (entrée 13 à 15, 18 et 19), encore une fois, les produits obtenus sont les lactames correspondantes.

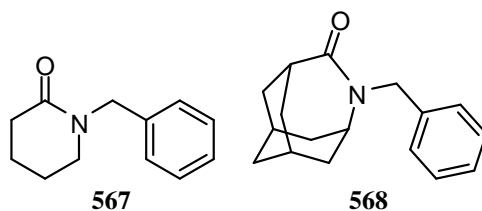


Figure 22. Lactames *N*-benzylées **567** et **568**.

Devant tous ces résultats négatifs, une autre méthode de synthèse a été tentée, mais cette fois en utilisant les oximes comme produits de départ (Tableau 19). Les prochains essais ont été réalisés sur des oximes dérivées de la cyclohexanone, soit l'oxime de la cyclohexanone **569** ainsi que l'oxime mésylée de la cyclohexanone **470** (Figure 23).

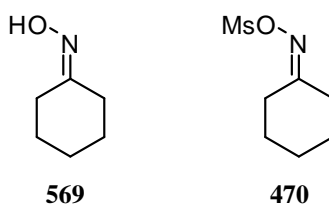


Figure 23. Cyclohexanone **569** et **470**.

Deux hypothèses expliquent ces essais. La première découle du fait que le peracide utilisé puisse s'additionner sur l'atome de carbone de l'oxime pour générer l'hémiaminal **571** (Schéma 115). À partir de cet intermédiaire, il pourrait y avoir formation de l'oxaziridine **572**. Cette dernière pourrait alors se réarranger en acide hydroxamique **574**. Le réarrangement pourrait aussi avoir lieu à partir de l'hémiaminal **571**. Le réarrangement conduit à l'imino-peracide **573**. À partir de cet intermédiaire, il pourrait y avoir un réarrangement [3,3] et, suite à une hydrolyse, formation de l'acide hydroxamique **574**. La deuxième hypothèse implique aussi l'intermédiaire **573**, cependant ce dernier est formé par l'addition du peracide sur le cation **575** formé suite au réarrangement de l'oxime **570** (Schéma 115). Encore une fois, l'intermédiaire **573** pourrait se réarranger via un réarrangement sigmatropique [3,3] et conduire à l'acide hydroxamique **574**.

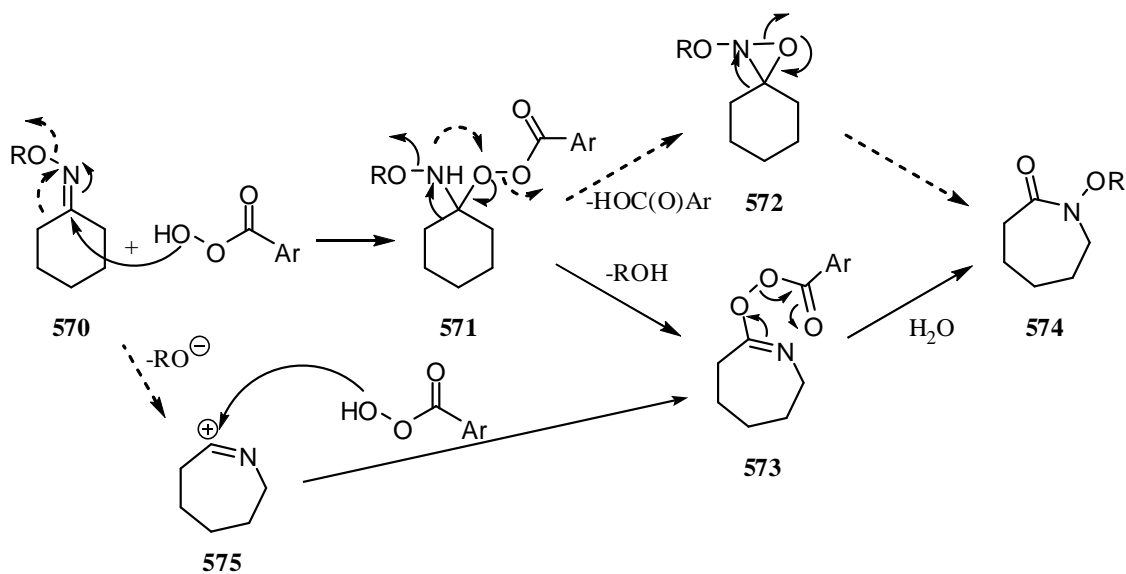


Schéma 115

Tableau 19. Résultats des essais de transformations d'oximes en acides hydroxamiques.

Entrée	Produit de départ	Conditions de réaction	Résultats ^a
1	569	<i>m</i> -CPBA, THF, H ₂ O	Cyclohexanone
2	569	<i>m</i> -CPBA, THF, H ₂ O, NaHCO ₃	Cyclohexanone
3	569	<i>m</i> -CPBA, DCM, NaHCO ₃	Récupération de 569
4	470	<i>m</i> -CPBA, THF, H ₂ O, NaHCO ₃	ε-Caprolactame

a) Analyse du brut réactionnel par RMN ¹H.

Tous les essais effectués avec les oximes n'ont pas conduit aux acides hydroxamiques désirés (Tableau 19). L'oxime **569**, lorsque traitée avec l'eau (entrées 1 et 2), a conduit à la formation de la cyclohexanone via une hydrolyse de l'oxime, alors que lorsqu'elle est traitée en absence d'eau (entrée 3), l'oxime **569** est récupérée. Finalement, l'oxime mésylée **470** est transformée en caprolactame selon le réarrangement de Beckmann.

Malheureusement, aucune méthode générale pour la formation d'acide hydroxamique cyclique n'a été développée. Cependant, d'autres voies potentielles de synthèse de ces acides hydroxamiques sont actuellement étudiées par Simon Pichette.¹⁴³

5.6. Conclusion

Les *N*-métyloxylactames sont de bons substrats pour effectuer la réaction de contraction de cycle des lactames et permettent des rendements de l'ordre de 70%. Le réarrangement est stéréospécifique, la migration se fait avec rétention de configuration. De plus, le produit majoritaire souvent formé avec les *N*-chlorolactames, soit la lactame, n'est plus formée lors de la photolyse des *N*-métyloxylactames. Encore une fois, l'effet de substitution du groupement migrateur est important. Une plus grande substitution conduit au produit de réarrangement avec de meilleurs rendements. Cependant, aucune méthode générale de synthèse des acides hydroxamiques cycliques n'a pu être développée.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Une nouvelle réaction de contraction de cycle des lactames *N*-hétérosubstituées a été présentée. Cette dernière conduit à la formation des carbamates correspondants suite à un traitement méthanolique. Les *N*-chlorolactames permettent la réaction de contraction de cycle avec des rendements variant de 5 à 10% pour les lactames où le carbone qui migre est primaire et de 40 à 57% pour les lactames où le carbone qui migre n'est pas primaire (Tableau 5). Le réarrangement des cycles à 7 et 6 membres est possible, alors qu'il n'est pas observé pour les *N*-chlorolactames à 5 et 4 membres. La réaction de contraction de cycle est stéréospécifique, la migration se faisant avec rétention de configuration du carbone qui migre. Plusieurs squelettes moléculaires ainsi que plusieurs groupements fonctionnels sont compatibles avec ces conditions de réaction (Tableau 5 et Tableau 6). En effet, les squelettes bi- et tricycliques ainsi que les esters, les éthers, les groupements aromatiques, les groupements silylés ne semblent pas affecter la réaction de contraction de cycle. Le produit secondaire majoritaire formé dans chaque cas est la lactame et ce avec des rendements variant de 18 à 95%.

Plusieurs études ont été effectuées pour comprendre le mécanisme réactionnel, ce qui a permis de formuler une proposition mécanistique (Schéma 89). À partir de cette proposition, différentes variantes dans les conditions réactionnelles ont été testées dans le but de favoriser la formation du produit de réarrangement ou afin d'éliminer la formation de la lactame. Des additifs ont été testés, différents solvants étudiés, d'autres méthodes d'initiation radicalaires tentées, le tout sans succès. Le changement de groupement sur l'atome d'azote aura cependant été bénéfique. En effet, l'utilisation des *N*-métyloxy lactames aura permis d'atteindre des rendements variant de 53 à 86% pour les lactames où le carbone qui migre n'est pas primaire (Tableau 16 et Tableau 17). Les *N*-métyloxy lactames permettent le réarrangement selon les mêmes généralités que celles des *N*-chlorolactames, c'est-à-dire que le réarrangement est stéréospécifique, que les squelettes plus complexes ainsi que plusieurs groupements fonctionnels sont compatibles avec les conditions de réaction, etc. Mais en plus, les rendements sont supérieurs à ceux obtenus avec les *N*-chlorolactames, la formation du produit secondaire, soit la lactame, a été supprimée, puis le réarrangement des lactames à 8 membres est possible.

L'inconvénient des *N*-métyloxy lactames est que leur synthèse n'est pas triviale. Plusieurs méthodes pour effectuer la synthèse d'acides hydroxamiques cycliques ont été testées, mais aucune ne s'est avérée générale ou encore efficace.

En résumé, l'utilisation des *N*-métyloxylactames en tant que précurseurs de la réaction de contraction de cycle permet d'observer le produit de réarrangement avec des rendements qui permettent d'envisager l'utilisation de cette réaction pour la synthèse totale de produits naturels.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée dans un étuve dont la température était réglée à 110°C. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 20. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Benzène	Hydrure de calcium
Dichloroéthane	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Méthanol	Hydrure de calcium
Pyridine	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydrure de calcium
Toluène	Hydrure de calcium

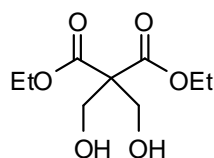
Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicycle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 , ou de molybdate cérique, ou du réactif de Dragendorff ou dans une solution de vaniline, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 μm , Silicycle).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure de potassium, 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) ou le diméthylsulfoxyde (2,49 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. Les photolyses ont été effectuées à l'aide d'un réacteur Rayonet® muni de 16 lampes UV (254, 300 ou 350 nm).

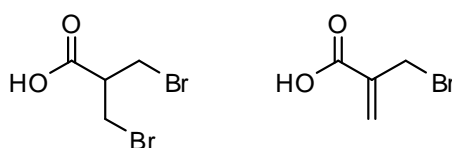
Modes opératoires

2,2-Bis-hydroxyméthylmalonate de diéthyle (6)



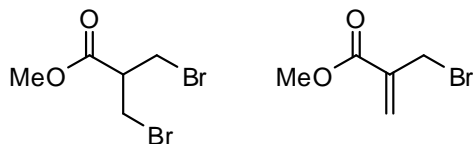
Dans un ballon de 500 mL sous agitation magnétique, le carbonate de potassium (4.05 g, 40.5 mmol) a été dissous dans une solution de 37% de formaldéhyde (28.8 g, 0.96 mol). Par la suite, le malonate de diéthyle (52.84 g, 0.33 mol) a été ajouté goutte-à-goutte pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant environ 30 minutes, puis a été dilué par 120 mL d'une solution aqueuse saturée de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. La phase aqueuse a été extraite à deux reprises avec de l'éther diéthylique (Et_2O). La phase organique a été séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre (MgSO_4), filtrée puis concentrée sous pression réduite. **6** (62.8 g, 0.28 mol, 86%) a été obtenu sous la forme d'une huile transparente.¹⁴⁴

Mélange des acides 3-bromo-2-bromométhyle propionique (7) et 2-bromométhyle acrylique (8)



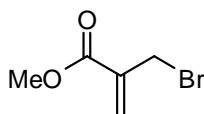
Le composé **6** (62.8 g, 0.28 mol) a été placé dans un ballon et dissous à l'aide de 500 mL de HBr 48% dans l'eau. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 8 heures, puis refroidi à température ambiante. La phase aqueuse a été extraite à l'aide d'éther diéthylique à trois reprises. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrées sous pression réduite. Le mélange de composés **7** et **8** (40.9 g, 0.16 mol, 60%) a été obtenu sous forme d'un solide brun-orange.¹⁴⁴

Mélange de 3-bromo-2-bromométhylpropionate de méthyle (9) et 2-bromométhylacrylate de méthyle (10)



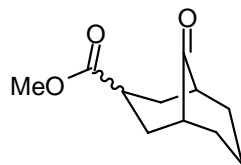
Le mélange d'acides **7** et **8** (20.5 g, 80.0 mol) a été dissous dans 10 mL de méthanol et 40 mL de dichlorométhane (DCM). Une quantité catalytique d'acide méthane sulfonique a été ajoutée et le tout a été porté à reflux pendant 48 heures. À ce moment, 50 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été extrait à deux reprises avec du DCM. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrées sous pression réduite. Le mélange d'esters **9** et **10** (16.7 g, 56.0 mmol, 70%) a été récupéré sous forme d'une huile jaunâtre.¹⁴⁴

Transformation de 3-bromo-2-bromométhylpropionate de méthyle (9) en 2-bromométhyl acrylate de méthyle (10)



Le mélange d'ester **9** et **10** (16.7 g, 56.0 mmol) a été dissout dans 50 mL de benzène anhydre, puis la triéthylamine (8.22mL, 59mmol) a été ajoutée goutte-à-goutte, pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel a par la suite été porté à reflux pendant 3 heures avant d'être refroidi à température ambiante. Le mélange hétérogène a été filtré et les sels d'amine (solide résiduel) ont été lavés à plusieurs reprises avec du benzène. Le filtrat a été séché à l'aide de sulfate de magnésium anhydre puis concentré sous pression réduite. Le composé **10** (6.95 g, 32.0 mmol, 58%) a été récupéré sous forme d'une huile jaunâtre.¹⁴⁴

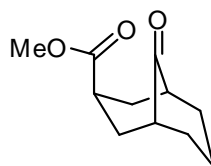
Mélange des isomères *endo* et *exo* 40:1 de 9-oxobicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate de méthyle (12/13)



Dans un ballon, le pyrrolidino-1-cyclohexène (**11**) (5.90 g, 38.0 mmol) et la triéthylamine (3.25 g, 31.6 mmol) ont été dissous dans 50 mL d'acétonitrile anhydre. Une solution de l'ester **10** (6.71 g, 30.8 mmol) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre a été ajoutée goutte-à-goutte pendant 30 minutes. Le mélange a alors été porté à reflux pendant 17 heures, avant d'être refroidi à température de la ambiante. À ce moment, 30 mL de solution aqueuse d'acide acétique 5% ont été ajoutés. Le tout a été brassé quelques instants et 30 mL d'eau de nouveau ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite à 3 reprises avec du Et₂O. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de HCl 5%, et une solution saturée de bicarbonate de sodium. Par la suite la phase organique a été séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée sous pression réduite. L'huile brune-orange a par la suite été purifiée à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle et 80% hexanes). Le mélange des composés **12** et **13** (3.81 g, 17.5 mmol, 57%) dans un ratio CPV de 40 :1 a été isolé sous la forme d'un solide huileux brun pâle.¹⁴⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.68 (3H, s), 2.60-1.45 (13H, m).

Épimérisation du mélange des 9-oxobicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylates de méthyle 12/13 et isolation de 13

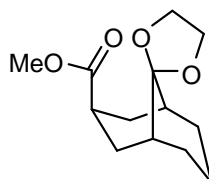


Le mélange **12/13** a été dissous dans une solution de 25% de méthanoate de sodium dans le méthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 2 jours, puis refroidi à température ambiante. Le mélange a été acidifié avec une solution aqueuse de HCl 5% jusqu'à l'obtention d'un pH de 6. La phase aqueuse a alors été extraite à trois reprises avec Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et, par la suite, concentrées sous pression réduite. Le mélange des deux esters a été obtenu dans un ratio CPV de 1:6 **12/13**. Le produit *exo* (**13**) a été isolé à l'aide d'une

chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle et 80% hexanes).¹⁴⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.68 (3H, s), 3.44 (1H, hept, *J* = 6.0 Hz), 2.61-1.45 (12H, m).

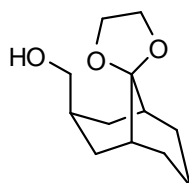
9-Oxobicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate de méthyle protégé sous forme d'acétal (**14**)



Le composé **13** (60 mg, 0.33 mmol) a été dissous dans 5 mL de toluène anhydre et placé sous agitation magnétique. Une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique a été ajoutée, ainsi que l'éthylène glycol (26 mg, 0.43 mmol). Le mélange a été porté à reflux pendant une heure avant d'être refroidi à température de la pièce. À ce moment, 10 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium ont été ajoutés. Le tout a été extrait avec du Et₂O à 3 reprises. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrées sous pression réduite. Le composé **14** (87 mg, 0.32 mmol, 98%) a été récupéré sous forme d'une huile jaunâtre.¹⁴⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.95 (4H, s), 3.06 (1H, hept, *J* = 6.0 Hz), 3.68 (3H, s), 2.20-1.42 (12H, m).

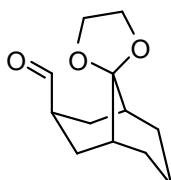
3-Hydroxyméthyle bicyclo[3.3.1]nonan-9-one protégée sous forme d'acétal (**15**)



Le composé **14** (743 mg, 2.75 mmol) a été dissous dans 2 mL de THF anhydre, puis a été ajouté à une suspension de LiAlH₄ (230 mg, 6.06 mmol) dans 8 mL de THF anhydre à 0°C. Le mélange réactionnel a par la suite été réchauffé jusqu'à température ambiante et a été agitée pendant 1 heure. À ce moment, l'excès de LiAlH₄ a été éliminé par l'ajout, goutte-à-goutte, de 10 mL d'une solution aqueuse de NaOH 5%. La phase aqueuse a par la suite été extraite avec Et₂O à trois reprises. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le composé **15** (571 mg, 2.69 mmol, 98%) a été isolé sous la forme d'un solide beige-orangé.¹⁴⁴

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.93 (4H, s), 3.38 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.25 (1H, non, $J = 6.0$ Hz), 2.10-1.40 (12H, m).

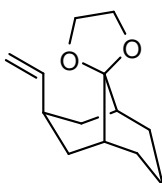
9-Oxobicyclo[3.3.1]nonane-3-carbaldéhyde protégé sous forme d'acétal (16)



Dans un ballon à -78°C , sous atmosphère d'azote, le diméthyle sulfoxyde anhydre (0.185 mL, 2.63 mmol) a été ajouté lentement à une solution de chlorure d'oxalyle (0.115 mL, 1.27 mmol) dissous dans 2.0 mL de DCM anhydre. Le mélange réactionnel a été brassé à cette température pendant quelques minutes, puis l'alcool **15** dissous dans 2.0 mL de DCM anhydre a été ajouté goutte-à-goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , la triéthylamine (0.850 mL, 6.24 mmol) a été ajoutée pendant 15 minutes, puis le mélange a été réchauffé à température ambiante et agité à cette température pendant 30 minutes. À ce moment, 10 mL d'eau ont été ajoutés au mélange réactionnel, et ce dernier a été extrait à l'aide de trois portions de 10 mL de DCM. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution de 1% de HCl dans l'eau, puis par une solution de carbonate de sodium 5%. Par la suite la phase organique a été séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 25% acétate d'éthyle et 75% hexanes). Le composé **16** (199 mg, 0.950 mmol, 81%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.¹⁴⁴

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.93 (4H, s), 2.89 (1H, dhept, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 2.15-1.51 (12H, m).

3-Vinyl-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one protégé sous forme d'acétal (17)

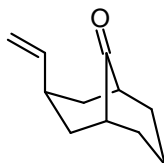


Le $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{I}$ (375 mg, 1.05 mmol) a été placé en suspension dans 6 mL de THF anhydre, puis placé sous atmosphère d'azote. Le *n*-butyllithium (2.05 M dans l'hexane, 0.560 mL, 1.15 mmol) a été ajouté

goutte-à-goutte à la suspension de départ. Le mélange réactionnel a été agité quelques minutes, puis l'aldéhyde **16** (199 mg, 0.950 mmol) dissous dans 4 mL de THF a été ajouté lentement. Le tout a été agité pendant une trentaine de minutes. À ce moment, le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le mélange résultant, a été extrait à l'aide d'eau et de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 15% acétate d'éthyle et 85% hexanes). Le composé **17** (125 mg, 0.60 mmol, 64%) a été récupéré sous la forme d'une huile transparente.¹⁴⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.56 (1H, ddd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 17.0$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.93 (4H, s), 4.92 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.72 (1H, oct, $J = 6.0$ Hz), 2.23-0.85 (12H, m).

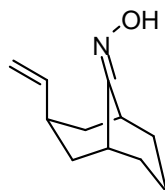
3-Vinyl-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one (**18**)



Le composé **17** (131 mg, 0.63 mmol) a été dissous dans 10 mL d'un mélange 1:1 acétone/eau, puis une quantité catalytique de HCl concentré a été ajoutée au mélange. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant une heure avant d'être refroidie à température ambiante. À ce moment, 20 mL d'eau ont été ajoutés au mélange réactionnel, puis la phase aqueuse a été extraite à deux reprises avec du AcOEt. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. Le composé **18** (101 mg, 0.61 mmol, 98%) a été récupéré sous la forme d'une huile jaune pâle.¹⁴⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.56 (1H, ddd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 17.0$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.12 (1H, oct, $J = 6.0$ Hz), 2.49-1.18 (12H, m).

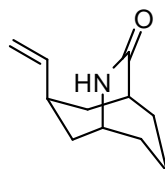
Oxime de la 3-vinyl-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one (4)



La cétone **18** (92 mg, 0.56 mmol) a été dissoute dans 1 mL de méthanol. 3 mL d'eau ont par la suite été ajoutés à cette solution. Le chlorure d'hydroxylammonium (43 mg, 0.61 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Après 4 heures, 5 mL d'eau ont été ajoutés au mélange réactionnel, et la phase aqueuse a été extraite à 3 reprises avec de AcOEt. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrées sous pression réduite. Le mélange de produits a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle et 80% hexanes). Le composé **4** (52 mg, 0.29 mmol, 52%) a été isolé sous la forme d'une huile incolore. 42 % de la cétone **18** a aussi été récupéré suite à la purification.¹⁴⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.95 (1H, s), 5.56 (1H, ddd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 17.0$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.97 (1H, oct, $J = 6.0$ Hz), 2.09-1.23 (12H, m).

exo-3-Vinyl-9-azabicyclo[3.3.2]décan-10-one (3)

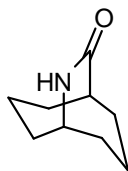


L'oxime **4** (120 mg, 0,67 mmol) a été dissoute dans 18 mL d'une solution de dioxane et d'eau 1:1. NaOH (535 mg, 13.4 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel, suivi par le chlorure de *p*-toluène sulfonyle (639 mg, 3.35 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures. À ce moment, le dioxane a été évaporé sous pression réduite, puis le mélange brut a été extrait à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle et 50% hexanes). Le composé **3** (85 mg, 0.47 mmol, 71%) a été isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.31 (1H, bs), 5.73 (1H, ddd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 17.2$ Hz), 4.98 (2H, dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 17.3$ Hz), 3.62-3.52 (1H, m), 2.95-2.89 (1H, m), 2.85-2.70 (1H, m), 2.08-1.44 (10H, m). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 179.7, 143.2, 123.0, 47.1, 42.9, 40.1, 35.0,

34.1, 27.6, 23.7, 22.5. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) : 3411, 2991, 2941, 2868, 1650. **SMBR** (m/z , intensité relative) : 179, 150, 82. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₇NO : 179.1310, trouvée : 179.1307.

9-Azabicyclo[3.3.2]décan-10-one (29)

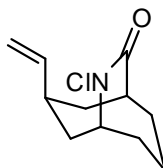


La cétone **20** (200 mg, 1.45 mmol) a été dissoute à l'aide de 10 mL d'une solution 1:1 de méthanol et d'eau. Le mélange réactionnel a alors été refroidi à 0°C, puis NH₂OH·HCl (131 mg, 1.89 mmol) a été ajouté, suivi par l'addition de 11 mL d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 5% (5.19 mmol). Après 6 heures, le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau, puis extrait à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le produit qui a été obtenu correspond à l'oxime **19**. Le produit brut (215 mg, 1.40 mmol, 97%) a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

L'oxime **19** (215 mg, 1.40 mmol) a été dissoute dans 30 mL d'une solution de dioxane et d'eau 1:1. NaOH (1.15 g, 28.7 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel, suivi par le chlorure de *p*-toluène sulfonyle (1.37 g, 7.18 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures. À ce moment, le dioxane a été évaporé sous pression réduite, puis le mélange brut a été extrait à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle et 50% hexanes). Le composé **29** (179 mg, 1.16 mmol, 83%) a été isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.06 (1H, br), 3.57-3.48 (1H, m), 2.92-2.84 (1H, m), 1.99-1.75 (6H, m), 1.68-1.49 (6H, m). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.2, 47.0, 43.7, 30.6, 25.6, 20.8. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3414, 2993, 2937, 2868, 1642. **SMBR** (m/z , intensité relative) 153, 125, 110, 96, 82, 69, 56, 43. **SMHR** calculée pour C₉H₁₅NO : 153.1154, trouvée : 153.1157.

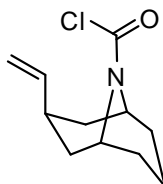
***exo*-9-Chloro-3-vinyle-9-azabicyclo[3.3.2]décan-10-one (30)**



La lactame **3** (82 mg, 0.46 mmol) a été dissoute dans 15 mL d'une solution 1:2 de DCM d'hypochlorure de sodium 4-6% dans l'eau. Le mélange réactionnel a été couvert de papier d'aluminium pour le protéger de la lumière. Le mélange réactionnel a été agité à l'abris de la lumière jusqu'à disparition complète de la lactame par CCM (7 jours). À ce moment, le mélange réactionnel a été extrait à 5 reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été filtré sur un bouchon de silice en éluant à l'aide de AcOEt. Le composé **30** (66 mg, 0.31 mmol, 67%) a été obtenu sous la forme d'une huile blanchâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.70 (1H, ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 10.3$), 4.22-4.13 (1H, m), 3.35-3.26 (1H, m), 2.87-2.70 (1H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.11-1.42 (9H, m).

Chlorure de *exo*-3-vinyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carbamoyle (33)

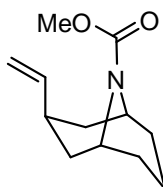


La *N*-chlorolactame **30** (50 mg, 0.23 mmol) a été dissoute à l'aide de 40 mL de DCM anhydre, puis placée dans une cellule pour photolyse en quartz (Figure 7). Le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C, puis a été irradié dans un réacteur Rayonet®, à l'aide de lampes au mercure irradiant à 254 nm. Après 5 heures de réaction, le mélange réactionnel a été réchauffé à température ambiante, puis a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle et 80% hexanes). Le chlorure de carbamoyle **33** (20 mg, 0.09 mmol, 40%) a été obtenu sous la forme d'un solide huileux jaunâtre. La lactame **29** (20 mg, 0.11 mmol, 48%) a aussi été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.57 (1H, ddd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 17.2$ Hz), 4.97 (2H, dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 17.2$ Hz), 4.56-4.49 (2H, m), 3.06-2.90 (1H, m), 2.17-1.56 (10H, m). **RMN ¹³C**

(75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.9, 113.6, 52.2, 49.7, 36.4, 35.7, 29.6, 29.0, 20.0. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2939, 1725. **SMBR** (m/z , intensité relative) 213, 178, 150.

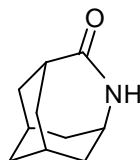
exo-3-Vinyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carbamate de méthyle (34)



Le chlorure de carbamoyle **33** (10 mg, 0,05 mmol) et la triéthylamine (8 μ L, 0,05 mmol) ont été dissous dans 3 mL de méthanol. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 heure à température ambiante. À ce moment, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, puis purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle et 80% hexanes). Le carbamate de méthyle **34** (10 mg, 0,05 mmol, 100%) a été isolé sous la forme d'une huile jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.57 (1H, ddd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 17.3$ Hz), 4.94 (2H, dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 17.3$ Hz), 4.40-4.33 (1H, brs), 4.27-4.19 (1H, brs), 3.67 (3H, s), 2.92 (1H, oct, $J = 6.7$ Hz), 2.12-1.49 (10H, m). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.9, 144.1, 112.8, 52.3, 46.5, 45.9, 36.1, 35.7, 29.3, 28.9, 20.2. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2936, 1676. **SMBR** (m/z , intensité relative) 209, 194, 166, 141, 126. **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₉NO₂ : 209.1416, trouvée : 209.1419.

4-Azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one (340)



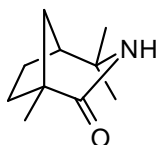
La cétone **338** (1.97 g, 13.1 mmol) a été dissoute à l'aide de 100 mL d'une solution 1:1 de méthanol et d'eau. Le mélange réactionnel a alors été refroidi à 0°C, puis NH₂OH·HCl (1.18 g, 17.0 mmol) a été ajouté, suivi par l'addition de 50 mL d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 5% (23.6 mmol). Après 12 heures, le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau, puis extrait à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le produit qui a été obtenu correspond à l'oxime **339**. Le produit brut (2.00 g, 12.2 mmol, 92%) a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

L'oxime **339** (2.00 g, 12.2 mmol) a été dissoute dans 150 mL d'une solution de dioxane et d'eau 1:1. NaOH (9.60 g, 240 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel, suivi par le chlorure de *p*-toluène

sulfonyle (11.4 g, 60.0 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures. À ce moment, le dioxane a été évaporé sous pression réduite, puis le mélange brut a été extrait à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle et 50% hexanes). Le composé **340** (1.21 g, 7.32 mmol, 60%) a été isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.17-1.69 (12H, m), 2.72-2.66 (1H, m), 3.34-3.26 (1H, m), 6.61 (1H, br).

1,4,4-Triméthyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-2-one (**343**)



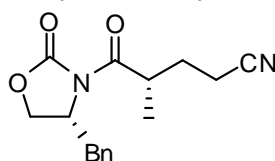
La cétone **341** (5.26 g, 34.5 mmol) a été dissoute à l'aide de 150 mL d'une solution 1:1 d'éthanol et d'eau. Le mélange réactionnel a alors été refroidi à 0°C, puis NH₂OH·HCl (3.60 g, 51.8 mmol) a été ajouté, suivi par l'addition de NaOH (4.14 g, 104 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux et agité pendant 1 semaine. À ce moment, le mélange réactionnel a été refroidi et, par la suite, dilué avec de l'eau, puis extrait à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le produit qui a été obtenu correspond à l'oxime **342**. Le produit brut (5.87 g, 35.1 mmol, 102%) a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

L'oxime **342** (5.71 g, 34.1 mmol) a été dissoute dans 200 mL d'une solution de dioxane et d'eau 1:1. NaOH (13.6 g, 341 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel, suivi par le chlorure de *p*-toluène sulfonyle (19.5 g, 100 mmol) qui a été ajouté par portion. Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures. À ce moment, le dioxane a été évaporé sous pression réduite, puis le mélange brut a été extrait à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 100% acétate d'éthyle). Le mélange d'isomères de lactame a été recristallisé dans l'hexane chaud. Le composé **343** (1.31 g, 7.83 mmol, 23%) a été isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.03 (1H, br), 2.08-1.47 (7H, m), 1.26 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.20, (3H, s). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.9, 110.1, 55.3, 44.7, 38.5, 36.9, 30.8, 27.8, 25.2,

20.0. **SMBR** (m/z , intensité relative) 167, 152, 107, 96. **SMHR** calculée pour $C_{10}H_{17}NO$: 167.1310, trouvée : 167.1314.

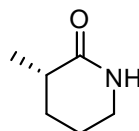
(4S)-5-((4R)-4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxalidin-3-yl)-4-méthyl-5-oxopentanenitrile (348)^{118,119}



À une solution de $TiCl_3 \cdot O\text{-}i\text{-}Pr$ (4.2 mL, 4.5 mmol) dans le DCM (20 mL) à $0^\circ C$ a été ajouté du DIPEA (0.82 mL, 4.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 10 minutes, puis l'oxazolidinone **347** (1.0 g, 4.3 mmol) a été ajoutée au mélange. Après 1 heure d'agitation à $0^\circ C$, l'acrylonitrile (0.43 mL, 6.5 mmol) a été ajouté. Après 5 heures d'agitation à $0^\circ C$, le mélange réactionnel a été dilué par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse a été extraite à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, puis séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 30% acétate d'éthyle, 70% hexanes). Le composé **348** (1.2 g, 4.2 mmol, 98%) a été isolé sous la forme d'une huile jaune.

Les analyses RMN, IR et SM concordent avec celles rapportées dans la littérature.¹¹⁸

(S)-3-Méthyl- δ -valérolactame (350)^{118,119}

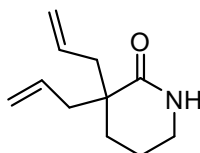


Le composé **348** (1.20 g, 4.23 mmol) a été ajouté à une suspension de PtO_2 dans le MeOH (7 mL) et le $CHCl_3$ (1 mL). Le mélange réactionnel a été placé sous une atmosphère d'hydrogène. Après 3 heures, le mélange réactionnel a été filtré sur Celite®, puis concentré sous pression réduite. Le brut correspond à l'amine **349** (1.30 g, 4.48 mmol, 106%). Le produit a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

L'amine **349** (4.23 mmol) a été dissoute dans l'acétonitrile (50 mL) puis $NaHCO_3$ (1.12 g, 13.4 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 20 heures à température ambiante. À ce moment, le mélange réactionnel a été filtré, puis concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 100% acétate d'éthyle). La lactame **350** a été récupérée sous la forme d'un solide blanc.

Les analyses RMN, IR et SM concordent avec celles rapportées dans la littérature.¹¹⁹

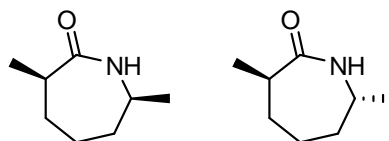
3,3-Diallyl- δ -valérolactame (**354**)¹²⁰



À une solution de la valérolactame **351** (3.00 g, 30.3 mmol) dans le THF anhydre (75 mL) à -78°C à été ajoutée, goutte-à-goutte, une solution de *n*-BuLi dans l'hexanes (26.6 mL, 1.25 M, 33.3 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à cette température, puis TMSCl (3.62 g, 33.3 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à 0°C , puis agité à cette température pendant 30 minutes. Par la suite, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C , puis transféré à l'aide d'une canule vers une solution de LDA (33.3 mmol) dans le THF (40 mL) à -78°C . Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à cette température, puis le bromure d'allyle (4.39 g, 36.3 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à 0°C , puis a été agité à cette température pendant 1 heure. À ce moment, le mélange réactionnel a été, de nouveau, refroidi à -78°C et a été transféré via une canule vers une solution de LDA (36.3 mmol) dans le THF (75 mL) à -78°C . Après agitation pendant 45 minutes à cette température, le deuxième équivalent du bromure d'allyle (5.13 g, 42.4 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Ce dernier a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 3 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel a par la suite été dilué par l'addition d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl . La phase aqueuse a été extraite à 3 reprises à l'aide de Et_2O . Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle et 50% hexanes vers 100% acétate d'éthyle). La lactame **354** (2.52 g, 14.1 mmol, 47%) a été isolée sous la forme d'une huile jaunâtre.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.86-5.72 (2H, m), 5.73 (1H, br), 5.11 (2H, s), 5.06 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.25 (2H, td, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz), 2.53 (2H, dd, $J_1 = 13.7$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 2.19 (2H, dd, $J_1 = 13.7$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz), 1.82-1.69 (4H, m). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.4 (s), 134.3 (d), 118.0 (t), 44.3 (s), 42.8 (t), 42.5 (t), 28.8 (t), 19.4 (t). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3295, 3200, 3075, 2937, 2860, 1665, 1488, 1450, 1349, 1306, 1201, 1115, 1000, 914. **SMBR** (m/z , intensité relative) (M^+ , 10), 150 (10), 138 (100), 110 (80), 95 (20), 77 (30). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$: 179.1310, trouvée : 179.1304

***cis*-3,7-Diméthyl- ϵ -caprolactame (*cis*-357) et *trans*-3,7-diméthyl- ϵ -caprolactame (*trans*-357)**

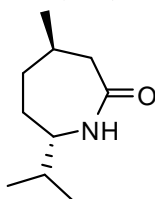


La cyclohexanone **355** (2.00 g, 15.8 mmol) a été dissoute à l'aide de 60 mL d'une solution 1:1 de méthanol et d'eau. Le mélange réactionnel a alors été refroidi à 0°C, puis NH₂OH·HCl (1.43 g, 20.6 mmol) a été ajouté, suivi par l'addition de Na₂CO₃ (3.36 g, 31.7 mmol). Après 48 heures, le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 1 semaine. À ce moment, le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à température ambiante, dilué avec de l'eau, puis extrait à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange de produit qui a été obtenu correspond au mélange des oximes **356** *cis* et *trans*. Le mélange de produit brut (2.22 g, 15.7 mmol, 98%) a été utilisé tel quel pour la prochaine étape. Le mélange d'oximes **356** (2.22 g, 15.7 mmol) a été dissous dans 50 mL d'une solution d'acétone et d'eau 1:1. NaOH (1.25 g, 31.3 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel, suivi par le chlorure de *p*-toluène sulfonyle (4.50 g, 23.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 48 heures. À ce moment, l'acétone a été évaporée sous pression réduite puis le mélange brut a été extrait à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle et 50% hexanes). Les lactames **357** *cis* et *trans* (1.11 g, 7.86 mmol, 50% sur deux étapes) ont été isolées sous forme de solides blancs : 683 mg du composé *trans*-**357** ont été isolés, alors que 427 mg du composé *cis*-**357** ont été isolés.

trans-**357** : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.49 (1H, br), 3.62-3.50 (1H, m), 2.80-2.68 (1H, m), 1.82-1.41 (6H, m), 1.24 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.7$ Hz). T_{fus} (recristallisé à l'aide d'hexanes) : 76-77°C.

cis-**357** : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.37 (1H, br), 3.59-3.46 (1H, m), 2.63-2.47 (1H, m), 1.97-1.89 (1H, m), 1.77-1.57 (3H, m), 1.51-1.23 (2H, m), 1.19 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

(4*R*, 7*S*)-7-iso-Propyl-4-méthyl- ϵ -caprolactame (360)

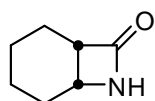


La cétone **358** (5.0 g, 32 mmol) a été dissoute à l'aide de 150 mL d'une solution 1:1 de méthanol et d'eau. Le mélange réactionnel a alors été refroidi à 0°C, puis NH₂OH·HCl (2.9 g, 42 mmol) a été ajouté, suivi par l'addition de Na₂CO₃ (7.0 g, 64 mmol). Après 12 heures, le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau, puis extrait à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le produit qui a été obtenu correspond au mélange d'oximes **359**. Le produit brut (5.0 g, 30 mmol, 92%) a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

Le mélange d'oximes **359** (5.0 g, 30 mmol) a été dissous dans 200 mL d'une solution de dioxane et d'eau 1:1. NaOH (11.8 g, 295 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel, suivi par le chlorure de *p*-toluène sulfonyle (16.9 g, 88.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 3 heures. À ce moment, le dioxane a été évaporé sous pression réduite, puis le mélange brut a été extrait à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 100% acétate d'éthyle). Le composé **360** (4.0 g, 24 mmol, 73% sur deux étapes) a été isolé sous la forme d'un solide blanc.

Les analyses RMN, IR et SM concordent avec celles rapportées dans la littérature.¹⁴⁵

7-Azabicyclo[4.2.0]octan-8-one (363)¹⁴⁶



L'isocyanate de chlorosulfonyle (2.00 mL, 22,6 mmol) **362** a été ajouté au cyclohexène **361** (2.50 mL, 24.7 mmol) à -78°C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 6 heures à 0°C, puis a été agité à température ambiante pendant 12 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été ajouté à une solution aqueuse contenant 25% de bisulfite de sodium. Le mélange brut a été traité avec une solution aqueuse de KOH 10% jusqu'à pH 10. La solution résultante a été extraite à 3 reprises à l'aide d'AcOEt. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair

sur une colonne de gel de silice (éluant : 40% acétate d'éthyle et 60% hexanes). La lactame **363** (1,19 g, 9,51 mmol, 39 %) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

Les analyses RMN, IR et SM concordent avec celles rapportées dans la littérature.¹⁴⁷

Procédure pour la chloration des lactames

Méthode A

La lactame a été dissoute dans 15 mL d'une solution 1:2 de DCM et d'hypochlorure de sodium 4-6% dans l'eau. Le mélange réactionnel a été couvert de papier d'aluminium pour le protéger de la lumière. Le mélange réactionnel a été agité jusqu'à disparition complète de la lactame par CCM (5-14 jours). À ce moment, le mélange réactionnel a été extrait à 5 reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été filtré sur un bouchon de silice en éluant à l'aide de AcOEt.

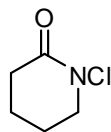
Méthode B^{12d}

À une suspension de la lactame dans l'eau (15 mL) a été ajouté le NaHCO₃ (1.5 éq.). Le mélange réactionnel a été placé sous atmosphère de Cl₂ jusqu'à disparition du produit de départ par CCM (0.5 à 5 heures). À ce moment, le mélange réactionnel a été extrait à 3 reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été filtré sur un pad de silice en éluant à l'aide de AcOEt.

Méthode C

La lactame a été dissoute dans le THF anhydre (15 mL), puis le *t*-BuOK (1.2 éq.) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 10 minutes à température ambiante, puis le NCS (1.5 éq.) a été ajouté au mélange. Le mélange réactionnel a été agité à l'abri de la lumière jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM (0.5 à 3 heures)). À ce moment, le THF a été évaporé sous pression réduite, puis le mélange brut a été dilué dans le DCM. La phase organique a été lavée à deux reprises avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis a été séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice.

N-Chloro- δ -valérolactame (365)



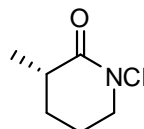
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **351** (420 mg, 4.23 mmol), NaHCO₃ (533 mg, 6.34 mmol).

Produit : Lactame **365** (289 mg, 2.16 mmol, 52%), huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.02-1.93 (2H, m), 1.91-1.82 (2H, m).

(S)-N-Chloro-3-méthyl- δ -valérolactame (366)



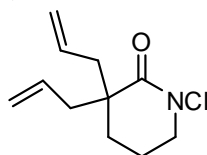
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **350** (94 mg, 0.83 mmol), NaHCO₃ (104 mg, 1.25 mmol).

Produit : Lactame **366** (120 mg, 0.81 mmol, 98%), huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.77-3.71 (2H, m), 2.62 (1H, dq, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 14.6$ Hz), 2.05-1.90 (3H, m), 1.68-1.53 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 7.1$ Hz).

N-Chloro-3,3-diallyl- δ -valérolactame (367)



Méthode de chloration **C**.

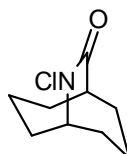
Réactifs : Lactame **354** (422 mg, 2.35 mmol), NCS (471 mg, 3.53 mmol), *t*-BuOK (343 mg, 3.06 mmol) THF (20 mL).

Produit : Lactame **367** (476 mg, 2.23 mmol, 95%), huile jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.73 (2H, ddt, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, $J_3 = 7.3$ Hz), 5.11 (2H, dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz), 5.73 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.54 (2H, dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 2.25 (2H, dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz), 2.02-1.94 (2H, m), 1.79-1.75 (2H, m). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3075, 2941, 2860, 1669, 1478, 1445, 1392, 1282, 1186, 995, 918. **SMBR** (m/z ,

intensité relative) 213⁺ ([M⁺], 13), 178 (100), 144 (63), 136 (37), 108 (40), 93 (40), 79 (68). **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₆NOCl : 213.0920, trouvée : 213.0924.

9-Chloro-9-azabicyclo[3.3.2]décan-10-one (368)



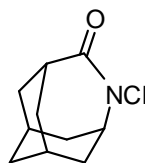
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **29** (427 mg, 2.79mmol), NaHCO₃ (375 mg, 4.20 mmol).

Produit : Lactame **368** (475 mg, 2.53 mmol, 91%), huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.15 (1H, dddd, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, *J*₃ = 3.6 Hz, *J*₄ = 3.6 Hz), 3.27 (1H, quint, *J* = 4.4 Hz), 2.13-2.02 (2H, m), 1.99-1.78 (4H, m), 1.71-1.49 (6H, m).

4-Chloro-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécane-5-one (369)



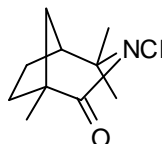
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **340** (100 mg, 0.61 mmol), NaHCO₃ (76 mg, 0.91 mmol).

Produit : Lactame **369** (119 mg, 0.60 mmol, 99%), solide huileux jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.92 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.10 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 2.09-2.04 (4H, m), 1.96-1.71 (8H, m).

3-Chloro-1,4,4-triméthyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-2-one (370)



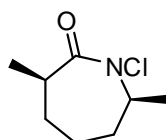
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **343** (213 mg, 1.28 mmol), NaHCO₃ (161 mg, 1.92 mmol).

Produit : Lactame **370** (251 mg, 1.24 mmol, 97%), solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.29 (1H, dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz), 2.13-2.02 (2H, m), 1.98-1.77 (3H, m), 1.61-1.50 (3H, m), 1.40 (6H, s), 1.33 (3H, s).

***N*-Chloro-*cis*-3,7-diméthyl-ε-caprolactame (*cis*-371)**



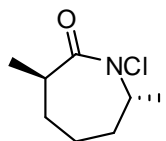
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame *cis*-357 (146 mg, 1.03 mmol), NaHCO₃ (130 mg, 1.55 mmol).

Produit : Lactame **370** (180 mg, 1.03 mmol, 99%), huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.29-4.19 (1H, m), 2.93 (1H, ddq, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz), 1.77-1.49 (5H, m), 1.48-1.34 (1H, m), 1.42 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

***N*-Chloro-*trans*-3,7-diméthyl-ε-caprolactame (*trans*-371)**



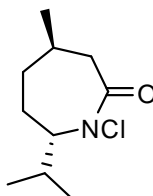
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame *trans*-357 (197 mg, 1.39 mmol), NaHCO₃ (176 mg, 2.09 mmol).

Produit : Lactame **370** (244 mg, 1.39 mmol, 99%), huile jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.04 (1H, ddq, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz), 2.59 (1H, ddq, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, $J_3 = 4.0$ Hz), 2.05-1.95 (1H, m), 1.85-1.58 (4H, m), 1.51-1.40 (1H, m), 1.43 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

(4*R*, 7*S*)-*N*-Chloro-7-*iso*-propyl-4-méthyl-ε-caprolactame (372)



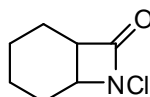
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **360** (200 mg, 1.18 mmol), NaHCO₃ (150 mg, 1.78 mmol).

Produit : Lactame **370** (240 mg, 1.17 mmol, 99%), huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.44 (1H, dt, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 2.71-2.57 (2H, m), 2.20-2.09 (1H, m), 2.00-1.80 (3H, m), 1.65-1.54 (1H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.03 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

7-Chloro-7-azabicyclo[4.2.0]octan-8-one (373)



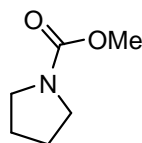
Méthode de chloration **B**.

Réactifs : Lactame **360** (296 mg, 2.37 mmol), NaHCO₃ (397 mg, 4.73 mmol).

Produit : Lactame **370** (96 mg, 0.60 mmol, 25%), solide huileux blanc.

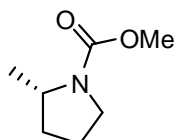
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.00 (1H, ddd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, $J_3 = 3.1$ Hz), 3.39 (1H, ddd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $J_3 = 3.8$ Hz), 2.01-1.86 (2H, m), 1.80-1.60 (3H, m), 1.58-1.45 (3H, m).

Pyrolidine carbamate de méthyle (374)



La *N*-chlorolactame **365** (287 mg, 2.15 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 10 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Par analyse RMN ¹H et CPV, il a été trouvé que le ratio entre le carbamate de méthyle **374** et la lactame **351** était de 5 : 95.

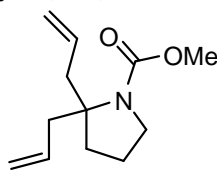
(S)-2-Méthylpyrolidine carbamate de méthyle (375)



La *N*-chlorolactame **366** (106 mg, 0.72 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange

réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 10 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Par analyse RMN ¹H et CPV, il a été trouvé que le ratio entre le carbamate de méthyle **375** et la lactame **350** était de 70 : 30.

2,2-Diallylpyrrolidine carbamate de méthyle (**376**)



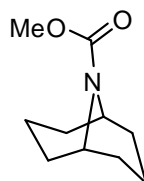
La *N*-chlorolactame **ZE** (0.196 g, 0.915 mmol) a été dissoute à l'aide de 60 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 4 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (10 mL) et Et₃N (1 mL). Après 12 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 70% pentane et 30 % éther diéthylique vers 30% pentane et 70 % éther diéthylique). Le carbamate **376** (100 mg, 0.476 mmol, 52%) a été isolé sous la forme d'une huile incolore.

Note : L'analyse ¹³C NMR démontre la présence des deux rotomères du carbamate et les pics caractéristiques sont notés par un astérisque dans la description ci-dessous.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Rotamère A: 5.76-5.61 (2H, m), 5.07 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.04 (2H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.70 (3H, s), 3.43 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.61 (2H, dd, *J*₁ = 13.8 Hz, *J*₂ = 6.6 Hz), 2.37-2.26 (2H, m), 1.92-1.81 (3H, m), 1.75-1.65 (3H, m).

Rotamère B: 5.76-5.61 (2H, m), 5.07 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.04 (2H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.63 (3H, s), 3.34 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.80 (2H, dd, *J*₁ = 13.8 Hz, *J*₂ = 6.6 Hz), 2.37-2.26 (2H, m), 1.92-1.81 (3H, m), 1.75-1.65 (3H, m). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.4 (d), 134.1 (d)*, 118.1 (t), 118.0 (t)*, 51.9 (s), 51.7 (q), 49.5 (t), 48.5 (t), 43.0 (t), 41.7 (t), 35.2 (t), 33.8 (t), 22.2 (t), 21.7 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3080, 2983, 2958, 2874, 1704, 1448, 1372, 1339, 1212, 1200, 1116, 998, 922. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 210 ([MH]⁺, 100), 168 (50). **SMHR** calculée pour C₁₂H₂₀NO₂ ([MH]⁺): 210.1494, trouvée : 210.1498.

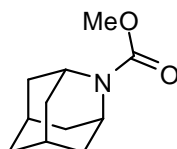
9-Azabicyclo[3.3.1]nonane carbamate de méthyle (377)



La *N*-chlorolactame **368** (475 mg, 2.53 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 8 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 40% acétate d'éthyle et 60% hexanes). Le carbamate **377** (243 mg, 1.32 mmol, 52%) a été obtenu sous la forme d'un solide huileux blanc. La lactame **29** (107 mg, 0.70 mmol, 28%) a aussi été isolée.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.31 (1H, br), 4.19 (1H, br), 3.69 (3H, s), 2.13-1.53 (12H, m). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2938, 1676. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 183, 168, 140. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₈O₂ : 183.1259, trouvée : 183.1263.

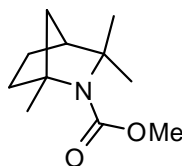
2-Azatricyclo[4.3.1.1^{3,7}]décane carbamate de méthyle (378)



La *N*-chlorolactame **369** (675 mg, 3.38 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 8 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 5% AcOEt / 95% hexanes vers 100% AcOEt). Le carbamate **378** (317 mg, 1.62 mmol, 48%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc. La lactame **340** (182 mg, 1.08 mmol, 32%) a aussi été isolée.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.32 (1H, br), 4.21 (1H, br), 3.63 (3H, s), 2.19-1.59 (12H, m). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.2, 110.0, 52.1, 47.1, 46.6, 35.6, 35.3, 26.6. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2997, 2931, 2851, 1675. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 195, 180, 152, 138. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₇NO₂ : 195.1259, trouvée : 195.1264. **T**_{fus} (recristallisé à l'aide d'hexanes): 73-74°C.

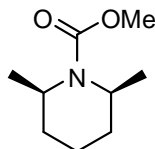
1,3,3-Triméthyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptane carbamate de méthyle (379)



La *N*-chlorolactame **370** (246 mg, 1.22 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 8 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 5% AcOEt / 95% hexanes vers 100% AcOEt). Le carbamate **379** (136 mg, 0.69 mmol, 57%) a été obtenu sous la forme d'un solide huileux blanc. La lactame **343** (36 mg, 0.22 mmol, 18%) a aussi été isolée.

RMN¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.61 (3H, s), 1.97-1.83 (2H, m), 1.78-1.22 (12H, m). **RMN**¹³**C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.1, 68.1, 63.6, 50.9, 44.4, 33.7, 26.9, 25.2, 20.4. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3008, 2976, 2931, 1677. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 197, 182, 154, 107. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₉NO₂: 197.1416, trouvée : 197.1400.

cis-2,6-Diméthylpipéridine carbamate de méthyle (380)

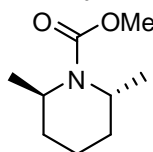


La *N*-chlorolactame *cis*-**371** (176 mg, 1.00 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 8 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 5% AcOEt / 95% hexanes vers 100% AcOEt). Le carbamate **380** (74 mg, 0.43 mmol, 43%) a été obtenu sous la forme d'une huile incolore. La lactame *cis*-**357** (54 mg, 0.38 mmol, 38%) a aussi été isolée.

RMN¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.38-4.25 (2H, m), 3.69 (3H, s), 1.83-1.37 (6H, m), 1.19 (6H, d, *J* = 7.0 Hz). **RMN**¹³**C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.3, 52.3, 45.9, 30.0, 20.8, 13.7. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹)

¹) 2996, 2948, 2868, 1673. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 171, 156, 140, 84. **SMHR** calculée pour C₉H₁₇NO₂: 171.1259, trouvée : 171.1262.

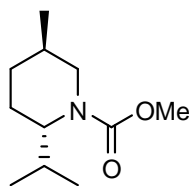
***trans*-2,6-Diméthylpipéridine carbamate de méthyle (381)**



La *N*-chlorolactame *trans*-**371** (240 mg, 1.37 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante puis a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 8 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 5% AcOEt / 95% hexanes vers 100% AcOEt). Le carbamate **381** (121 mg, 0.71 mmol, 52%) a été obtenu sous la forme d'une huile incolore. La lactame *trans*-**357** (64 mg, 0.45 mmol, 33%) a aussi été isolée.

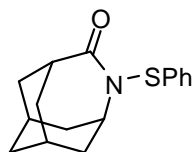
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.03-3.96 (2H, m), 3.67 (3H, s), 1.97-1.86 (2H, m), 1.76-1.49 (4H, m), 1.22 (6H, d, *J* = 6.7 Hz). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.3, 52.0, 47.1, 26.3, 20.7, 13.2. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2975, 1675. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 171, 156, 140, 102. **SMHR** calculée pour C₉H₁₇NO₂: 171.1259, trouvée : 171.1253.

(2*S*, 5*R*)-2-*iso*-Propyl-5-méthylpipéridine carbamate de méthyle (382)



La *N*-chlorolactame **370** (235 mg, 1.15 mmol) a été dissoute dans 50 mL de DCM anhydre. La solution résultante a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température pendant 8 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et dilué dans un mélange de MeOH (50 mL) et Et₃N (1 mL). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été analysé par CPV et le ratio carbamate **379** / lactame **360** observé était de 10 sur 90.

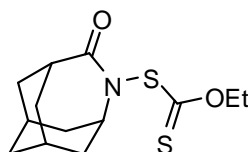
4-Phénylsulfanyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécane-5-one (408)¹⁴⁸



À une solution de la lactame **340** (300 mg, 1.81 mmol) dans le CCl₄ (10 mL) a été ajoutée Et₃N (1.26 mL, 9.05 mmol) et PhSCl (340 mg, 2.35 mmol).¹⁴⁹ Le mélange réactionnel a été chauffé à 45°C et agité à cette température pendant 12 heures. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% AcOEt / 90% hexanes). Le composé **408** (362 mg, 1.32 mmol, 73%) a été récupéré sous la forme d'un solide jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.17 (5H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 2.12-1.50 (12H, m).

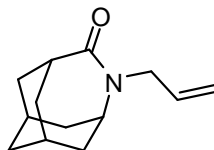
Ester 4-dithiocarbonate d'éthyle 4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécane-5-one (409)¹⁵⁰



À une solution de la lactame **340** (200 mg, 1.21 mmol) dans Et₂O (10 mL) à -78°C a été ajoutée une solution de *t*-BuLi 1.7 M dans l'hexane (0.85 mL, 1.45 mmol). Le mélange a été réchauffé jusqu'à 0°C, puis une solution du dimère de dithiocarbamate d'éthyle (586 mg, 2.42 mmol) dans Et₂O (5 mL) a été ajoutée au mélange. Après deux heures, le mélange a été dilué avec H₂O. La solution résultante a été extraite à trois reprises à l'aide de AcOEt. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 5% AcOEt / 95% hexanes). Le composé **409** (284 mg, 1.00 mmole, 82%) a été récupéré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.20-5.11 (1H, m), 4.58 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.99 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.10-1.82 (10H, m), 1.71 (2H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 7.1 Hz).

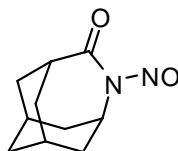
4-Allyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécan-5-one (410)¹⁵¹



À une suspension de KH (148 mg, 30% dans l'huile, 1.09 mmol) dans le THF anhydre (15 mL) a été ajoutée une solution de la lactame **340** (150 mg, 0.91 mmol) et du bromure d'allyle (132 mg, 1.09 mmol) dans le THF (5 mL). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été dilué avec une solution de HCl 2 N (20 mL). La solution résultante a été extraite à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 100% AcOEt). Le composé **410** (190 mg, 1.09 mmole, 100%) a été récupéré sous la forme d'une huile transparente.

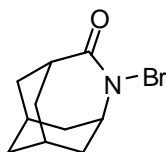
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.78 (1H, ddt, $J_1 = 16.6$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 6.3$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J_1 = 16.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 5.14 (1H, dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.38-3.30 (1H, m), 2.88 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.08-1.66 (12H, m).

4-Nitroso-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécan-5-one (411)¹⁵²



Une solution de la lactame **340** (150 mg, 0.91 mmol) dans le DCM anhydre (50 mL) a été placée sous atmosphère de NO₂ (addition lente de HNO₃ sur du cuivre). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la lactame **340** a été complètement consommée (suivi par CCM). Le mélange réactionnel a été lavé une fois avec H₂O, une fois avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée puis à nouveau avec de l'eau. Le mélange réactionnel a été séché à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis utilisé tel quel pour la réaction de photolyse.

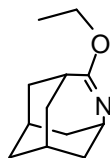
4-Bromo-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécan-5-one (426)



À une solution de la lactame **340** (150 mg, 0.91 mmol) et de NaHCO₃ (230 mg, 2.73 mmol) dans H₂O (15 mL) à 0°C a été ajoutée du brome (160 mg, 1.00 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité 30 minutes à cette température. Le mélange réactionnel a été extrait à 3 reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. La *N*-bromolactame **426** (219 mg, 0.89 mmol, 98%) a été récupéré sous la forme d'un solide brun-orangé.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.05-3.95 (1H, m), 3.20-3.11 (1H, m), 2.15-1.68 (12H, m).

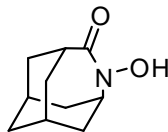
5-Éthoxy-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undéc-4-ène (453)¹⁵³



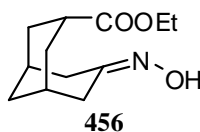
À une solution de 4-aza-tricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécan-5-one **340** (502 mg, 3.04 mmol) dans 20 mL de DCM anhydre a été ajouté, goutte-à-goutte, une solution de Et₃O⁺BF₄⁻ dans le DCM (3.32 mL, 0.924 M, 3.06 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 16h, puis une solution éthanolique saturée en NaHCO₃ (20 mL) a été ajoutée au mélange. Le mélange a été agité pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été dilué dans le DCM (25 mL) et dans l'eau (25 mL). La phase organique a été lavée à deux reprises avec de l'eau, puis séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le 5-éthoxy-4-aza-tricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undéc-4-ène **453** (542 mg, 92%) a été récupéré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.90 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.69-3.67 (1H, m), 2.54 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 2.06-2.02 (2H, m), 1.86-1.61 (10H, m), 1.21 (3H, t, *J* = 7.1 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.8 (s), 60.4 (t), 50.3 (d), 38.8 (d), 35.6 (t), 34.6 (t), 31.4 (t), 27.7 (d), 14.2 (q). **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 193 (M⁺), 178 (10), 165 (100). **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₉NO: 193.1467, trouvée: 193.1471.

4-Hydroxy-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécan-5-one (455)

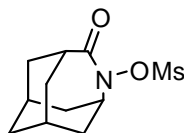


À une solution de l'iminoéther **453** (1.05 g, 5.43 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (100 mL) ont été ajoutés le K_2CO_3 (912 mg, 10.86 mmol) et le *m*-CPBA 77% (1,373 g, 5.98 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 16 heures, puis dilué à l'aide d'eau. La phase organique a été récupérée, puis lavée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase organique a été récupérée, puis séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 40% AcOEt / 60% hexanes). L'acide hydroxamique **455** (345 mg, 1.90 mmol, 35%) a été récupéré sous la forme d'un solide blanc. Un produit secondaire **456** (432 mg, 1.92 mmol, 35%) a aussi été isolé sous la forme d'un solide blanc. La structure de **456** a été confirmée par l'analyse de la diffraction des rayons X.



455 : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.07 (1H, br s), 3.86-3.78 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.01-1.57 (12H, m). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.1 (s), 55.6 (d), 38.0 (d), 34.1 (t), 33.5 (t), 30.5 (t), 26.0 (d). IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 3350-3150, 2998, 2922, 2854, 1606. SMBR (m/z , intensité relative) 181 (M^+), 136 (60), 121 (20), 93 (30), 79 (50). SMHR calculée pour $C_{10}H_{15}NO_2$: 181.1103, trouvée: 181.1106.

4-Hydroxyméthanesulfonyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undécan-5-one (461)

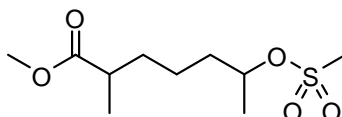


À une solution de l'acide hydroxamique **455** (150 mg, 0,827 mmol) dans le DCM anhydre (10 mL) et de la triéthylamine (230 μ L, 1,654 mmol) a été ajouté, goutte-à-goutte, le chlorure de méthanesulfonyl (104 mg, 0,910 mmol). Le tout a été agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). À ce moment, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant :

50% AcOEt / 50% hexanes). La *N*-méthyloxylactame **461** (137 mg, 0,53 mmol, 64%) a été récupérée sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.06 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 3.18 (3H, s), 2.92-2.86 (1H, m), 2.14-2.05 (4H, m), 1.98-1.85 (6H, m), 1.71 (2H, br s).

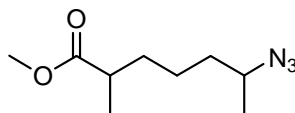
6-Méthanesulfonyloxy-2-méthylheptanoate de méthyle (**477**)



L'ester **476** (288 mg, 1.65 mmol) a été dissous dans 20 mL de DCM anhydre, puis la triéthylamine (460 μL, 3,31 mmol) a été ajoutée. Le mélange a été refroidi à 0°C, puis le chlorure de méthanesulfonyle (143 μL, 1.82 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte et le mélange réactionnel a été réchauffé à température ambiante. Le suivi de l'avancement de la réaction a été réalisé par CCM. Après deux heures à cette température, le mélange a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, puis extrait avec du DCM à deux reprises. Les phases organiques ont été combinées, puis lavées à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 40% AcOEt / 60% hexanes). L'ester **477** (345 mg, 1.37 mmol, 83%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (1H, dsex, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz), 3.53 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.32 (1H, sex, *J* = 6.5 Hz), 1.64-1.45 (3H, m), 1.36-1.21 (3H, m), 1.28 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.7, 79.7, 51.4, 39.0, 38.4, 36.3, 33.1, 22.6, 21.0, 17.0. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3019, 2945, 2873, 1726. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 253 ([MH]⁺, 5), 221 (10), 157 (80), 125 (80), 97 (100). **SMHR** calculée pour C₁₀H₂₁O₅S: 253.1110, trouvée: 253.1106.

6-Azido-2-méthylheptanoate de méthyle (**478**)¹⁵⁴

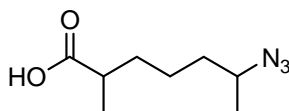


À une solution de **477** (375 mg, 1.49 mmol) dans le DMSO (5 mL) a été ajouté l'azoture de sodium (145 mg, 2,23 mmol). Cette suspension a été chauffée pendant 24 heures à 50°C, puis refroidie à température ambiante. À ce moment, 5 mL d'eau ont été ajoutés. Le mélange a alors été extrait à 3 reprises à l'aide

d'ether diéthylique. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. L'azoture **478** (282 mg, 1.41 mmol, 95%) a été récupéré pur sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.67 (3H, s), 3.46-3.38 (1H, m), 2.45 (1H, sex, *J* = 7.0 Hz), 1.71-1.59 (2H, m), 1.28-1.52 (4H, m), 1.24 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.15 (3H, d, *J* = 7.0 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.8, 57.6, 51.4, 39.2, 35.9, 33.3, 23.7, 19.3, 16.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2943, 2871, 2103, 1737. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 217 ([MNH₄]⁺, 40), 200 ([MH]⁺, 100), 172 (100), 140 (40), 84 (50). **SMHR** calculée pour C₉H₁₈N₃O₂: 200,1399, trouvée: 200,1402.

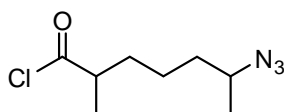
Acide 6-azido-2-méthylheptanoïque (**479**)¹⁵⁴



À l'ester **478** (261 mg, 1.31 mmol) a été ajoutée une solution aqueuse de NaOH 1.25N (1.25 mL, 1.56 mmol), puis la quantité minimale de méthanol pour rendre le mélange homogène (5.0 mL). Le tout a été agité à température ambiante jusqu'à disparition de l'ester **478** (suivi par CCM). À ce moment, le mélange a été concentré sous pression réduite pour éliminer le méthanol. La solution aqueuse résultante a été lavée à deux reprises à l'aide d'ether diéthylique, puis a été acidifiée jusqu'à pH 1 à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 5N. La phase aqueuse a été extraite à deux reprises à l'aide d'ether diéthylique. Les phases organiques ont alors été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. L'acide **479** (216 mg, 1.17 mmol, 89%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.78 (1H, br s), 3.44-3.34 (1H, m), 2.48-2.38 (1H, m), 1.65 (1H, sex, *J* = 7.0 Hz), 1.50-1.28 (5H, m), 1.21 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.15 (3H, d, *J* = 7.0 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 183.3, 57.7, 39.3, 35.9, 33.0, 23.6, 19.3, 16.7. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3400-2450, 2975, 2944, 2099, 1715. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 203 ([MNH₄]⁺, 95), 186 ([MH]⁺, 100), 158 (80), 140 (85), 112 (60). **SMHR** calculée pour C₈H₁₆N₃O₂: 186.1242, trouvée: 186.1238.

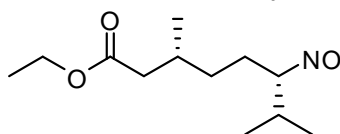
Chlorure de 6-azido-2-méthylheptanoyle (480)¹⁵⁴



L'acide **479** (210 mg, 1.13 mmol) a été placé dans un ballon, sous atmosphère d'argon, refroidi à 0°C, puis le chlorure de thionyle (0.10 mL, 1.3 mmol) a été ajouté doucement. Le mélange a alors été réchauffé jusqu'à température ambiante, puis agité pendant 16 heures avant d'être chauffé à 40°C pendant 1 heure. À ce moment, le mélange a été refroidi à température ambiante, puis l'excès de chlorure de thionyle a été évaporé sous pression réduite. Le chlorure d'acide **480** (227 mg, 1.12 mmol, 99%) a été récupéré sous la forme d'une huile légèrement jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.45 (1H, sex, *J* = 6.5 Hz), 2.87 (1H, sex, *J* = 7.0 Hz), 1.87-1.74 (1H, m), 1.62-1.33 (5H, m), 1.30 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.26 (3H, d, *J* = 6.5 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.4, 57.6, 51.3, 35.8, 32.9, 23.3, 23.2, 19.3, 16.8. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2975, 2939, 2103, 1731.

(3R, 6S)-6-iso-Propyl-3-méthyl-6-nitrosohexanoate d'éthyle (487)



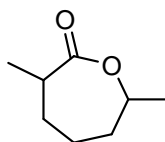
À une solution de la lactame **360** (2.06 g, 12.1 mmol) dans le DCM anhydre (122 ml) a été ajoutée une solution 3.5 M de Et₃OBF₄ dans l'éther (6.08 mL, 18.3 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pendant 2 heures, puis diluée à l'aide d'une solution de NaHCO₃ (2.00 g) dans l'éthanol (20 mL). Le mélange réactionnel a, de nouveau, été agité pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été dilué dans le DCM, puis filtré. Le mélange brut a été analysé par RMN ¹H. L'iminoéther **485** (2.30 g, 11.7 mmol) a été récupéré et utilisé tel quel pour la prochaine étape.

L'iminoéther **485** (2.30 g, 11.7 mmol) et le carbonate de potassium (1.61 g, 11.7 mmol) ont été dissout dans le DCM anhydre (50 mL). Le *m*-CPBA (2.95 g, 12.8 mmol) a été ajouté au mélange. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12 heures, puis concentré sous pression réduite. Le mélange réactionnel a, par la suite, été dilué à l'aide de DCM et d'eau. La phase aqueuse a été extraite à 3 reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, lavées à l'aide d'une solution de HCl 1N, puis à l'aide de saumure. La phase organique a été séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur

une colonne de gel de silice (éluant : 15% AcOEt / 85% hexanes). Le nitroso **487** (1.44 g, 6.28 mmol, 54% pour 2 étapes) a été isolé sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.13 (1H, ddd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz), 2.14 (1H, sex, $J = 6.9$ Hz), 2.02 (1H, dd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz), 1.97-1.79 (2H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20-1.05 (3H, m), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.90 (6H, d, $J = 6.5$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.8 (s), 72.2 (d), 60.1 (t), 41.2 (t), 30.2 (d), 30.2 (d), 25.7 (t), 19.8 (q), 19.7 (q), 18.1 (q), 14.2 (q). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3020, 2936, 1724, 1519, 1217.

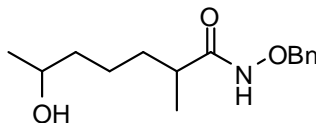
3,7-Diméthyl-oxépan-2-one (**489**)



À une solution du mélange d'isomères de la 2,6-diméthylcyclohexanone **488** (1.00 g, 7.92 mmol) dans le DCM anhydre a été ajoutée le *m*-CPBA (77% max, 1.78 g, 7.92 mmol). Le mélange réactionnel a été agité jusqu'à disparition complète de la cétone par CCM. À ce moment, le mélange a été filtré et le filtrat a été lavé à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH 2N et finalement de saumure. La phase organique a été séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 35% AcOEt / 65% hexanes). Le mélange d'isomères de la lactone **489** (765 mg, 5.39 mmol, 68%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.45 (1H, dt, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz), 2.66 (1H, dtd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz), 1.86-1.73 (2H, m), 1.68-1.38 (4H, m), 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.11 (3H, d, $J = 6.6$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.7, 75.7, 37.7, 35.7, 31.8, 27.8, 22.5, 18.4. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2982, 2937, 1720. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 142 (M⁺), 98 (70), 83 (20), 69 (75), 56 (100). **SMHR** calculée pour C₈H₁₄O₂: 142.0994, trouvée: 142.0999.

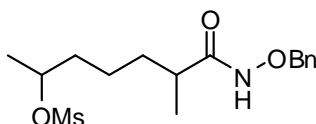
Amide *N*-benzyloxy-6-hydroxy-2-méthyl-heptanoïque (**490**)



À une suspension de $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ (1.50 g, 9,40 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) à 0°C a été ajoutée une solution de AlMe_3 (0.90 mL, 9,40 mmol) dans le toluène (15 mL). Le mélange a été agité à 0°C pendant 30 minutes, puis pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être refroidi à -15°C . À ce moment, une solution de 3,7-diméthyl-oxépan-2-one **489** (0.445 g, 3.13 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) a été ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a été réchauffé à 0°C et agité pendant 90 minutes. Une solution aqueuse de HCl 0.5 M (20 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel, puis ce dernier a été extrait à l'aide d'acétate d'éthyle à deux reprises. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 80% AcOEt / 20% hexanes). L'acide hydroxamique **490** (0.796 g, 3.00 mmol, 96%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.94 (1H, s), 9.88 (1H, s), 7.38-7.23 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.70-3.60 (1H, m), 2.95 (1H, br s), 2.13-2.03 (1H, m), 1.58-1.50 (1H, m), 1.38-1.14 (5H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.4 (s), 135.4 (s), 129.2 (d), 128.4 (d), 77.9 (t), 67.5 (d), 38.7 (t), 37.7 (d), 33.6 (t), 23.4 (t), 23.2 (q), 17.8 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3403, 3001, 2969, 2935, 2873, 1688. **SMBR** (m/z , intensité relative) 265 (M^+), 250 (12), 233 (35), 179 (60) 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 265.1678, trouvée: 265.1682.

Amide *N*-benzyloxy-6-méthanesulfonyloxy-2-méthyl-heptanoïque (**491**)

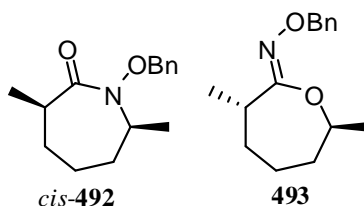


L'alcool **490** (3,15 g, 11,87 mmol) a été dissous dans le DCM anhydre (120 mL), puis Et_3N (1,820 mL, 13,06 mmol) et DMAP (0,435 g, 3,56 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été refroidi à 0°C . À ce moment, le chlorure de méthanesulfonyle (1,018 mL, 13,06 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a alors été réchauffé à température ambiante, puis agité pendant 24 heures sous atmosphère inerte. À ce moment, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide de DCM et d'une solution aqueuse de HCl 0.5 N. La phase aqueuse a été extraite à deux reprises à l'aide de DCM,

puis les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : AcOEt). Le mésylate **491** (2,53 g, 7,37 mmol, 62%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.29 (1H, br s), 7.37-7.28 (5H, m), 4.84 (2H, s), 4.69 (1H, sex, *J* = 6.2 Hz), 2.91 (3H, s), (2.90 (3H, s, diastéréoisomère), 2.11-2.02 (1H, m), 1.61-1.50 (3H, m), 1.31 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.35-1.23 (3H, m), 1.04 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.0 (s), 135.3 (s), 129.1 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 80.0 (d), 78.0 (t), 38.5 (q), 37.5 (d), 36.2 (t), 33.2 (t), 22.5 (t), 20.9 (q), 17.8 (q). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3401, 3370-3100, 3338, 3233, 2985, 2940, 2873, 1688, 1351. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 344 ([MH]⁺), 248 (80), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₆NO₅S: 344.1532, trouvée: 344.1529.

cis-*N*-Benzyloxy-3,7-diméthylcaprolactame (*cis*-**492**) et *O*-Benzyloxime *trans*-3,7-diméthyloxépan-2-one (**493**)



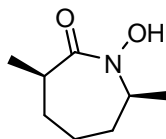
L'acide hydroxamique **491** (3,14 g, 9,13 mmol) a été dissous dans le DMF (125 mL), puis le mélange réactionnel a été refroidi à 0°C. À ce moment, le NaH a été ajouté (0,385 g, 10,0 mmol), puis le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité sous atmosphère d'argon jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Après 20 heures, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'eau (125 mL) et d'éther diéthylique (50 mL). La phase aqueuse a été extraite à 4 reprises à l'aide d'éther diéthylique. Les phases organiques ont été combinées, puis lavées à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 25% AcOEt / 75% hexanes). L'acide hydroxamique *cis*-**492** (383 mg, 1,55 mmol, 17%) a été récupéré sous la forme d'un liquide incolore. L'oximinoéther **493** a aussi été récupéré sous la forme d'une huile incolore. (1,33 g, 5,39 mmol, 59%).

cis-**492** : **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50-7.45 (2H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 5.12 et 4.78 (2H, AB quartets, *J* = 9.2 Hz), 4.12-4.02 (1H, m), 2.72-2.61 (1H, m), 1.83-1.76 (1H, m), 1.69-1.42 (5H, m),

1.39 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.7$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.1, 135.5, 129.5, 128.5, 128.4, 78.3, 56.8, 37.4, 33.8, 31.8, 28.0, 18.8, 17.9. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2999, 2935, 1662. **SMBR** (m/z , intensité relative) 247 (M^+), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 247.1572, trouvée: 247.1567.

493 : **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39-7.22 (5H, m), 5.00 (2H, s), 4.51 (1H, dquin, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz), 2.92-2.81 (1H, m), 1.88-1.51 (6H, m), 1.37 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 7.5$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.9 (s), 138.6 (s), 128.1 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 76.3 (d), 75.3 (t), 37.0 (t), 35.7 (d), 31.9 (t), 22.8 (q), 22.2 (t), 17.0 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2987, 2935, 1623. **SMBR** (m/z , intensité relative) 247 (M^+), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 247.1572, trouvée: 247.1574.

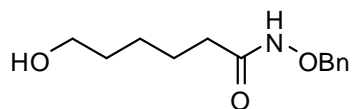
***N-cis*-Hydroxy-3,7-diméthylcaprolactame (494)**



L'acide hydroxamique protégé *cis*-**492** (425 mg, 1,72 mmol) a été ajouté à une suspension de Pd/C 10% (45 mg) dans l'éthanol (50 mL) contenant 2 gouttes de HClO_4 . À ce moment, le mélange réactionnel a été placé sous atmosphère d'hydrogène. Le suivi de l'évolution de la réaction a été effectué par CCM. Après 1h30 le mélange réactionnel a été filtré sur Celite® puis le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% AcOEt / 50% hexanes). L'acide hydroxamique **494** (265 mg, 1,69 mmol, 98%) a été récupéré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.29 (1H, br s), 4.08-4.00 (1H, m), 2.71-2.60 (1H, m), 1.88-1.81 (1H, m), 1.67-1.52 (4H, m), 1.43-1.30 (1H, m), 1.41 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.8, 55.7, 36.0, 32.6, 31.6, 27.8, 18.3, 17.4. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3350-3100, 3005, 2986, 2935, 2857, 1623. **SMBR** (m/z , intensité relative) 157 (M^+), 112 (75), 84 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 157.1103, trouvée: 157.1107. **T**_{fus} 52–53 °C.

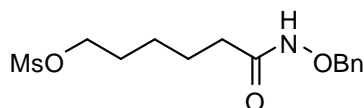
Amide *N*-benzyloxy-6-hydroxy-hexanoïque (496)



À une suspension de $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ (3.08 g, 19.3 mmol) dans le THF anhydre (25 mL) à 0°C a été ajoutée une solution de AlMe_3 (1.85 mL, 19.3 mmol) dans le toluène (15 mL). Le mélange a été agité à 0°C pendant 30 minutes, puis pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être refroidi à -15°C . À ce moment, une solution de caprolactone **495** (1.00 g, 8.76 mmol) dans le THF anhydre (15 mL) a été ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a été réchauffé à 0°C et agité pendant 90 minutes. Une solution aqueuse de HCl 0.5 M (30 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel, puis ce dernier a été extrait à l'aide d'acétate d'éthyle à deux reprises. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 80% AcOEt / 20% hexanes). L'acide hydroxamique **496** (2.06 g, 8.69 mmol, 99%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.78 (1H, br s), 7.36 (5H, s), 4.88 (2H, s), 3.57 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.11 (1H, br s), 2.03 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.62 (2H, quint, $J = 7.8$ Hz), 1.52 (2H, quint, $J = 6.5$ Hz), 1.38-1.24 (2H, m). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.0 (s), 135.4 (s), 129.2 (d), 128.7 (d), 128.5 (d), 78.0 (t), 62.3 (t), 33.0 (t), 32.0 (t), 25.1 (t), 24.9 (t). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3401, 3235, 3007, 2939, 2867, 1679. **SMBR** (m/z , intensité relative) 238 ($[\text{MH}]^+$), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 238.1443, trouvée: 238.1436.

Amide *N*-benzyloxy-6-mésyloxy-hexanoïque (497)

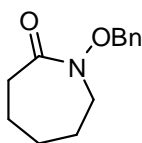


L'acide hydroxamique **496** (2.06 g, 8.69 mmol), la triéthylamine (1.453 mL, 10.42 mmol) et DMAP (0.318 g, 2.61 mmol) ont été dissout dans le DCM anhydre (50 mL), puis le mélange réactionnel a été refroidi à 0°C . À ce moment, le chlorure de méthanesulfonyle (0.742 mL, 9.55 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange a été agité à température ambiante jusqu'à complétion de la réaction. Après 4 heures, le produit de départ a été complètement consommé. À ce moment, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse 1N de HCl , et extrait à deux reprises à l'aide de DCM. Le mélange

brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% AcOEt / 50% hexanes). Le mésylate **497** (1.89 g, 5.99 mmol, 69%) a été récupéré sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 (5H, s), 4.92-4.80 (2H, m), 4.22 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.00 (3H, s), 2.05 (1H, br s), 1.80-1.61 (6H, m), 1.35-1.48 (2H, m). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3397, 3354, 3234, 3031, 3008, 2946, 2869, 1683.

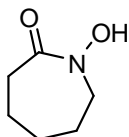
***N*-Benzyloxy-ε-caprolactame (498)**



L'acide hydroxamique **497** (1,52 g, 5,04 mmol) a été dissous dans le THF (125 mL), puis le mélange réactionnel a été refroidi à 0°C. À ce moment, le NaH a été ajouté (0,242 g, 6,05 mmol, 60% dispersion dans l'huile). Le mélange réactionnel a par la suite été réchauffé jusqu'à température ambiante. Le suivi de l'évolution de la réaction a été effectué par CCM. Après trois jours, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'eau et de DCM. Les phases ont été séparées, puis la phase aqueuse a été extraite à deux reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 40% AcOEt / 60% hexanes). L'acide hydroxamique **498** (0,710 g, 3,24 mmol, 64%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.32 (5H, m), 4.95 (2H, s), 3.53-3.49 (2H, m), 2.45 (2H, dd, *J*₁ = 6.5, *J*₂ = 4.1 Hz), 1.71-1.60 (4H, m), 1.51-1.43 (2H, m). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.6 (s), 135.7 (s), 129.7 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 76.4 (t), 53.6 (t), 36.4 (t), 29.6 (t), 27.1 (t), 23.0 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2998, 2938, 2859, 1661. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 219 (M⁺), 114 (5), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₁₃H₁₇NO₂: 219.1259, trouvée: 219.1262.

***N*-Hydroxy-ε-caprolactame (499)**

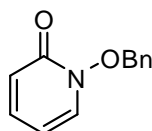


L'acide hydroxamique protégé **498** (440 mg, 2.01 mmol) a été ajouté à une suspension de Pd/C 10% (45 mg) dans l'éthanol (15 mL) contenant 1 goutte de HClO₄. À ce moment, le mélange réactionnel a été

placé sous atmosphère d'hydrogène. Le suivi de l'évolution de la réaction a été effectué par CCM. Après 16 heures le produit de départ a été complètement consommé. Le mélange réactionnel a été filtré sur Celite®, puis le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 65% AcOEt / 35% hexanes). L'acide hydroxamique **499** (237 mg, 1.83 mmol, 91%) a été isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.78-3.72 (2H, m), 2.57-2.50 (2H, m), 1.77-1.63 (6H, m). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3 (s), 52.6 (t), 34.6 (t), 29.5 (t), 26.4 (t), 22.7 (t). **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 129 (M⁺), 84 (100). **SMHR** calculée pour C₆H₁₁NO₂: 129.0790, trouvée: 129.0797.

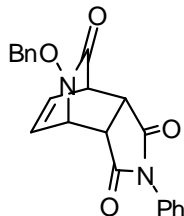
***N*-Benzyloxyridone (**502**)¹⁵⁵**



La *N*-hydroxypyridone **500** (660 mg, 5.94 mmol), l'alcool benzylique **501** (0.62 mL, 5.94 mmol) et la triphénylphosphine (1.71 g, 6.53 mmol) ont été dissous dans le THF (30 mL) et le mélange réactionnel a été refroidi à 0°C. À ce moment, DIAD (1.50 mL, 7.13 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le mélange a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 24 heures. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 85% PhCH₃ / 15% CH₃COCH₃). L'acide hydroxamique **502** (1.09 g, 5.42 mmol, 91%) a été récupéré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.33 (5H, m), 7.27 (1H, ddd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, *J*₃ = 2.1 Hz), 7.10 (1H, dd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz), 6.70 (1H, dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz), 5.92 (1H, ddd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, *J*₃ = 1.6 Hz), 5.29 (2H, s). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.9, 138.7, 136.7, 133.6, 130.0, 129.3, 128.7, 128.3, 122.6, 104.5, 78.3. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2998, 1662, 1587. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 202 ([MH]⁺), 96, (85). **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₁NO₂: 201.0790, trouvée: 201.0793.

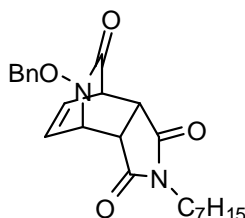
8-Benzyloxy-4-phényl-4,8-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undéc-10-ène-3,5,9-trione (504)



L'acide hydroxamique **502** (284 mg, 1.41 mmol) a été dissous dans le toluène (15 mL), puis le *N*-phénylmaléimide **503** (1.22 g, 7.06 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 24 heures. À ce moment, le mélange a été refroidi et concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 80% PhCH₃ / 20% CH₃COCH₃). Le composé **501** (291 mg, 0.818 mmol, 58%) a été récupéré sous la forme d'un solide huileux légèrement jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49-7.32 (10H, m), 6.39 (1H, dt, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz), 6.33 (1H, dt, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz), 5.01 et 4.94 (2H, AB quartets, *J* = 11.1 Hz), 4.53-4.48 (1H, m), 4.03-3.98 (1H, m) 3.43-3.34 (2H, m).

8-Benzyloxy-4-*n*-heptyle-4,8-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undéc-10-ène-3,5,9-trione (507)

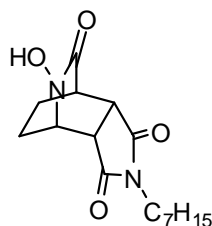


À une solution de l'hydroxypyridone **502** (957 mg, 476 mmol) dans le toluène (10 mL) a été ajouté le maléimide **506** (5.11 g, 26.2 mmol). Le mélange a été porté à reflux pendant 48 heures. À ce moment, le mélange a été refroidi et concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% AcOEt / 80% hexanes vers 40% AcOEt / 60% hexanes). Le composé **507** (1.31 g, 3.30 mmol, 69%) a été récupéré sous la forme d'une huile jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (5H, s), 6.28-6.15 (2H, m), 4.97 et 4.91 (2H, AB quartets, *J* = 11.1 Hz), 4.41 (1H, ddd, *J*₁ = 5.5 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, *J*₃ = 1.9 Hz), 3.90 (1H, ddd, *J*₁ = 5.3 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 2.5 Hz), 3.32 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.23-3.15 (2H, m), 1.39 (2H, quint, *J* = 7.1 Hz), 1.28-1.10 (8H, m), 0.86 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.9, 174.4, 169.5, 135.0, 131.4,

130.4, 129.8, 129.2, 128.6, 78.2, 58.7, 45.9, 45.7, 40.6, 39.0, 31.5, 28.6, 27.4, 26.6, 22.4, 14.0. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2932, 2861, 1719, 1355. **SMBR** (m/z , intensité relative) 397 (M⁺), 290 (20), 247 (30), 91 (100), 78 (80). **SMHR** calculée pour C₂₃H₂₈N₂O₄: 396.2049, trouvée: 396.2036.

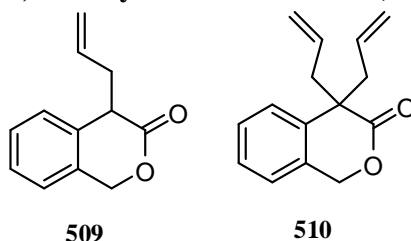
8-Hydroxy-4-*n*-heptyle-4,8-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undécane-3,5,9-trione (508)



Une solution du composé **507** (507 mg, 1.28 mmol) et de palladium 10% sur charbon (50 mg) dans l'éthanol (15 mL) a été placée sous atmosphère d'hydrogène gazeux. Après 1 heure, le mélange a été filtré à l'aide de Celite®, puis concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : AcOEt). L'acide hydroxamique **508** (386 mg, 1.25 mmol, 98%) a été récupéré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.39 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 3.51 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.20-3.12 (2H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.80-1.49 (8H, m), 1.32-1.20 (5H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.0, 175.1, 170.2, 58.8, 45.8, 42.6, 40.1, 39.2, 31.6, 28.7, 26.8, 22.8, 22.5, 19.5, 14.0. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3435-2560, 2930, 2859, 1708, 1690, 1677. **SMBR** (m/z , intensité relative) 308 (M⁺), 291 (100), 113 (65). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₄N₂O₄:308.1736, trouvée: 308.1744.

2-Allyl-*iso*-chromanone (509) et 2,2-Diallyl-*iso*-chromanone (510)



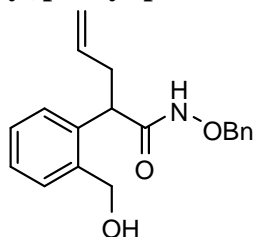
À une solution de l'*iso*-chromanone **508** (1.00 g, 6.75 mmol) dans le THF (50 mL) à -78 °C a été ajoutée une solution de LDA fraîchement préparée (14.67 mL, 6.75 mmol) dans le THF. Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité à cette température pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel a été refroidi à -78 °C, puis le bromure d'allyle (0.58 mL, 6.75 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a, par la suite, été réchauffé jusqu'à 0°C. Après 3 heures, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1N. Le mélange réactionnel a été extrait à

trois reprises à l'aide de AcOEt. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% AcOEt / 90% hexanes). Le composé mono-alkylé **509** (352 mg, 1.87 mmol, 28%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore. Le composé di-alkylé **510** (433 mg, 1.90 mmol, 28%) a aussi été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

509: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28-7.18 (4H, m), 5.86 (1H, ddt, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz), 5.26 et 5.40 (2H, AB quartets, $J = 14.1$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.68 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.81 (1H, quint, $J = 6.8$ Hz), 2.68 (1H, quint, $J = 6.8$ Hz). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.3 (s), 134.2 (d), 133.9 (s), 131.4 (s), 128.6 (d), 127.3 (d), 126.6 (d), 124.7 (d), 118.1 (t), 69.5 (t), 45.3 (d), 34.1 (t). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3078, 3035, 2996, 2946, 2839, 1743, 1017. SMBR (m/z , intensité relative) 188 (M^+), 143 (40), 129 (50), 119 (70), 91 (100). SMHR calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 188.0837, trouvée: 188.0841.

510 : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39-7.23 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.49 (2H, ddt, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz), 5.37 (2H, s), 5.05 (2H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.00 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.90 (2H, dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz), 2.61 (2H, dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.3 (s), 134.7 (s), 132.5 (d), 130.6 (s), 128.2 (d), 126.9 (d), 126.4 (d), 123.9 (d), 119.4 (t), 69.3 (t), 50.2 (d), 43.2 (t). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3082, 3039, 2983, 2939, 2921, 2892, 2842, 1725. SMBR (m/z , intensité relative) 228 (M^+), 187 (25), 143 (80), 128 (100), 115 (60). SMHR calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228.1150, trouvée: 228.1147.

Amide *N*-benzyloxy-2-[2-(hydroxyméthyl)phényl]pent-4-ène (**511**)

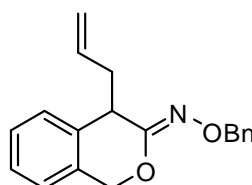


À une suspension de $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ (578 mg, 3.62 mmol) dans le THF (10 mL) à 0°C a été ajoutée une solution de AlMe_3 (0.35 mL, 3.62 mmol) dans le toluène (5 mL). Le mélange a été agité à 0°C pendant 30 minutes, puis pendant 20 minutes à température ambiante avant d'être refroidi à -15°C . À ce moment, une solution de la lactone **509** (310 mg, 1.65 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) a été ajoutée

goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a été réchauffé à 0°C et agité pendant 90 minutes. Une solution aqueuse de HCl 0.5 M (15 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel, puis ce dernier a été extrait à l'aide d'acétate d'éthyle à deux reprises. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 15% AcOEt / 85% hexanes). L'acide hydroxamique **511** (464 mg, 1.49 mmol, 90%) a été récupéré sous forme d'une gomme incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.14 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.31 (1H, dt, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz), 7.26-7.14 (6H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.64 (1H, ddt, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, *J*₃ = 7.3 Hz), 5.06 (1H, dd, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 1.1 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.40 et 4.73 (2H, AB quartets, *J* = 11.8 Hz), 4.66 (2H, s), 3.90 (1H, br s), 3.80 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.88 (1H, quint, *J* = 7.3 Hz), 2.54 (1H, quint, *J* = 7.3 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.0 (s), 138.9 (s), 137.6 (s), 135.3 (d), 130.1 (d), 129.3 (d), 129.0 (d), 128.4 (d), 127.5 (d), 127.2 (d), 117.0 (t), 77.5 (t), 64.1 (t), 43.6 (d), 36.0 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3640, 3142-3568, 3078, 2996, 2946, 2835, 1691, 1015. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 311 (M⁺), 293 (2), 279 (5), 203 (20), 188 (30), 143 (100), 128 (80), 119 (60), 91 (90). **SMHR** calculée pour C₁₉H₂₁NO₃: 311.1521, trouvée: 311.1516.

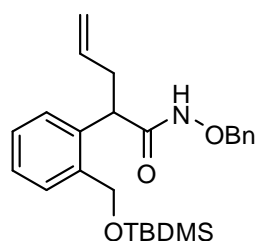
***N*-Benzyloxy-4-(prop-2-én-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-3-imine (515)**



À une solution de l'acide hydroxamique **511** (341 mg, 1.10 mmol) et de PPh₃ (287 mg, 1.10 mmol) dans le THF (4 mL) à 0°C a été ajouté DEAD 40% dans le toluène (477 mg, 1.10 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante. Après 2 heures de réaction, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (5 mL). Le mélange réactionnel a été extrait à trois reprises à l'aide de AcOEt. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% AcOEt / 90% hexanes). L'oximinoéther **515** (220 mg, 0.76 mmol, 69%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.12 (9H, m), 5.75 (1H, ddt, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 7.1$ Hz), 5.34 et 5.18 (2H, AB quartets, $J = 13.9$ Hz), 5.05-4.96 (2H, m), 5.04 (2H, s), 3.63 (1H, t, 7.1 Hz), 2.60 (1H, quint, $J = 7.1$ Hz), 2.45 (1H, quint, $J = 7.1$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.1, 138.0, 134.6, 132.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.1, 124.9, 117.8, 76.1, 68.9, 41.3, 37.4. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3082, 2989, 2935, 2878, 1643, 1069. **SMBR** (m/z , intensité relative) 293 (M⁺, 5), 202 (10), 172 (15), 144 (15), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₁₉H₁₉NO₂: 293.1416, trouvée: 293.1421.

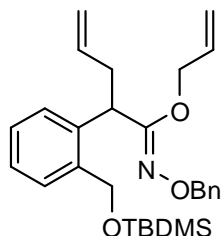
Amide *N*-benzyloxy-2-[2-(*t*-butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]pent-4-ène (516a)



À une solution de l'acide hydroxamique **511** (48 mg, 0.15 mmol) et d'imidazole (12 mg, 0.17 mmol) dans le DMF anhydre (4 mL) a été ajouté *t*-BuMe₂SiCl (26 mg, 0.17 mmol). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été dilué avec une solution saturée de NH₄Cl (10 mL). La solution résultante a été extraite à 3 reprises à l'aide de Et₂O. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% AcOEt / 80% hexanes). Le composé **516a** (35 mg, 0.09 mmol, 55%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.13 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.29-7.18 (6H, m), 7.06 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.68 (1H, ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz), 5.06 (1H, dd, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.86 et 4.44 (2H, AB quartet, $J = 11.4$ Hz), 4.73 et 4.68 (2H, AB quartet, $J = 11.0$ Hz), 3.76 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.95 (1H, quint, $J = 7.6$ Hz), 2.56 (1H, quint, $J = 7.6$ Hz), 0.88 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.00 (3H, s).

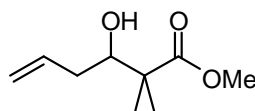
***N*-Benxyloxy-2-[2-(*t*-butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]pent-4-ènecarboximide de prop-2-èn-1-yle (517)**



À une solution de l'acide hydroxamique **511** (638 mg, 2.08 mmol), du 2-propènel (0.16 mL, 2.28 mmol) et de la triphénylphosphine (599 mg, 2.28 mmol) dans le THF (25 mL) à 0°C a été ajouté DEAD 40% dans le toluène (994 mg, 2.28 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante. Après 42 heures de réaction, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (20 mL). Le mélange réactionnel a été extrait à trois reprises à l'aide de AcOEt. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% AcOEt / 90% hexanes). L'oximinoéther **517** (277 mg, 0.79 mmol, 38%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.19 (9H, m), 5.78-5.58 (2H, m), 5.14-4.91 (6H, m), 4.83 et 4.77 (2H, AB quartets, *J* = 13.1 Hz), 4.50 (2H, dd, *J*₁ = 5.6 Hz, *J*₂ = 2.2 Hz), 3.78 (1H, dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 6.5 Hz), 2.73 (1H, quint, *J* = 7.4 Hz), 2.38 (1H, quint, *J* = 7.4 Hz), 0.94 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.06 (3H, s). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 137.9, 136.6, 134.0, 128.2, 127.7, 117.4, 116.2, 97.8, 82.5, 76.1, 73.3, 55.9, 44.9, 36.6, 22.9, 19.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3082, 2987, 2943, 1726, 1627. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 348 ([MH]⁺, 100), 316 (20), 263 (15), 91 (30).

3-Hydroxy-2,2-diméthylhex-5-énoate de méthyle (521)

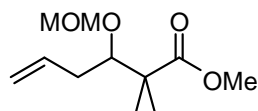


À une solution de l'isobutyrate de méthyle **519** (0.57 mL, 5.00 mmol) dans le THF (30 mL) à -78°C a été ajoutée une solution fraîchement préparée de LDA (11.96 mL, 5.50 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité à cette température pendant 30 minutes. À ce

moment, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C , puis une solution de l'aldéhyde **520** (420 mg, 6.0 mmol) dans le benzène a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité à cette température pendant 3 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (20 mL). Le mélange réactionnel a été extrait à trois reprises à l'aide de AcOEt. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% AcOEt / 90% hexanes). L'ester **521** (474 mg, 2.75 mmol, 55%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.82 (1H, ddt, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 2.5$), 3.64 (3H, s), 2.54 (1H, br s), 2.23-2.16 (1H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 1.14 (3H, s), 1.14 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.8 (s), 135.6 (d), 117.4 (t), 75.5 (d), 51.8 (q), 46.9 (s), 36.5 (t), 21.7 (q), 20.4 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3640, 2989, 2950, 2946, 2839, 1725. **SMBR** (m/z , intensité relative) 154 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 141 (5), 131 (70), 102 (100), 87 (50). **SMHR** calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: 154.0994, trouvée: 154.0999.

3-(Méthoxyméthoxy) -2,2-diméthylhex-5-énoate de méthyle (**522**)

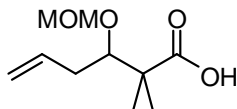


À une solution de l'alcool **521** (887 mg, 5.15 mmol) et de DIPEA (1.17 mL, 6.70 mmol) dans le DCM anhydre (10 mL) à 0°C a été ajouté MOMCl (0.94 mL, 12.4 mmol). Après 24 heures, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 15% AcOEt / 85% hexanes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.84 (1H, ddt, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 7.0$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.65 et 4.60 (2H, AB quartets, $J = 6.8$ Hz) 3.83 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.34 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.24 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.21 (3H, s), 1.13 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.0 (s), 135.7 (d), 116.7 (t), 97.6 (t), 82.8 (d), 56.0 (q), 51.7 (q), 47.4 (s), 36.4 (t), 21.4 (q), 20.6 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3079, 3037, 2988, 2950, 2846, 2827, 1725. **SMBR**

(*m/z*, intensité relative) 234 ([MNH_4]⁺, 20), 217 ([MH]⁺, 20), 185 (100), 130 (50), 83 (65). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 217.1440, trouvée: 217.1443.

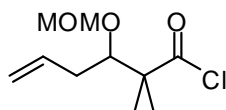
Acide 3-(méthoxyméthoxy) -2,2-diméthylhex-5-énoïque (523)



L'ester **522** (860 mg, 3.98 mmol) a été dissous dans le dioxane (5 mL) et une solution aqueuse de NaOH 2 N (50 mL). Le mélange réactionnel a été agité vigoureusement pendant 12 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, puis dilué dans le DCM. La phase organique a été diluée à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (pH = 1). La phase aqueuse a été extraite à trois reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. L'acide **523** (744 mg, 3.68 mmol, 93%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.87 (ddt, 1H, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 7.1$ Hz), 5.11 (dd, 1H, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz), 5.04 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 4.70 et 4.65 (AB quartets, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.82 (dd, 1H, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz), 3.36 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 182.9 (s), 135.6 (d), 116.8 (t), 97.4 (t), 82.5 (d), 55.8 (q), 47.4 (s), 36.2 (t), 21.0 (q), 20.7 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3460-2390, 3089, 2987, 2944, 2910, 2828, 2639, 2561, 1709. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 220 ([MNH_4]⁺, 40), 203 ([MH]⁺, 10), 188 (60), 171 (80), 153 (100), 125 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 203.1283, trouvée: 203.1287.

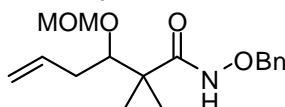
Chlorure de 3-(méthoxyméthoxy) -2,2-diméthylhex-5-énoyle (526)



À une solution de l'acide **523** (90 mg, 0.45 mmol) et de Et_3N (0.12 mL, 0.89 mmol) dans le DCM anhydre (3 mL) à 0°C a été ajouté le chlorure d'oxalyle (0.05 mL, 0.51 mmol). Le mélange a été agité pendant 1 heure à cette température, puis pendant 3 heures à température ambiante. À ce moment, le

mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le chlorure d'acide **526** n'a pas été purifié et a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

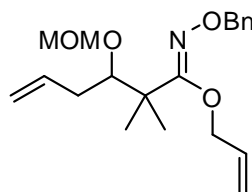
***N*-Benzyloxy-3-(méthoxyméthoxy)-2,2-diméthylhex-5-énamide (527)**



À une solution de l'acide **523** (740 mg, 3.66 mmol), de $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ (876 mg, 5.49 mmol), de Et_3N (2.06 mL, 14.6 mmol) et de HOBt (148 mg, 1.10 mmol) dans le DCM anhydre (40 mL) à 0°C a été ajouté EDC (772 mg, 4.02 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 40 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (25 mL), et extrait à deux reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 30% AcOEt / 70% hexanes). L'acide hydroxamique **527** (640 mg, 2.08 mmol, 57%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.01 (1H, s), 7.45-7.32 (5H, m), 5.78 (1H, ddt, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.92 (2H, s), 4.63 et 4.54 (2H, AB quartets, $J = 6.8$ Hz), 3.45 (1H, dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz), 3.29 (3H, s), 2.41-2.32 (1H, m), 2.20-2.09 (1H, m), 1.19 (3H, s), 1.16 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.9 (s), 135.6 (s), 135.1 (d), 129.1 (d), 128.5 (d), 117.3 (t), 97.4 (t), 83.6 (d), 77.8 (t), 56.3 (q), 46.3 (s), 36.2 (t), 25.0 (q), 22.1 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3347, 2996, 2927, 2857, 1677. **SMBR** (m/z , intensité relative) 308 ($[\text{MH}]^+$, 100), 276 (95), 91 (25). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 308.1862, trouvée: 308.1869.

***N*-Benzyloxy-3-(méthoxyméthoxy)-2,2-diméthylhex-5-ènecarboximide de prop-2-én-1-yle (528)**

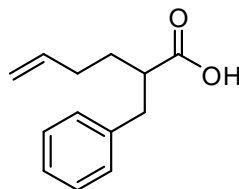


À une solution de l'acide hydroxamique **527** (130 mg, 0.423 mmol), de PPh_3 (111 mg, 0.423 mmol) et du 2-propénol (0.03 mL, 0.423 mmol) dans le THF à 0°C a été ajoutée une solution de DEAD 40% dans le PhCH_3 (169 mg, 0.423 mmol). Le mélange a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 12 heures. À ce moment, le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le mélange

brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% AcOEt / 80% hexanes). L'oximinoéther **528** (94 mg, 0.27 mmol, 64%) a été récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.27 (5H, m), 5.98-5.77 (2H, m), 5.26 (1H, dd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.80-4.68 (2H, m), 4.60 (2H, s), 3.69 (1H, dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz), 3.34 (3H, s), 2.31-2.19 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.06 (3H, s). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 137.9, 136.6, 134.0, 128.2, 127.7, 117.4, 116.2, 97.8, 82.5, 76.1, 73.3, 55.9, 44.9, 36.6, 22.9, 19.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3082, 2987, 2943, 1726, 1627. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 348 ([MH]⁺, 100), 316 (20), 263 (15), 91 (30).

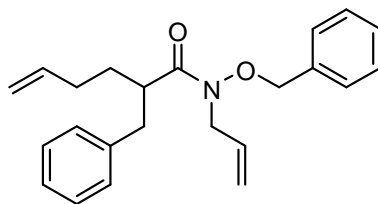
Acide 2-Benzyl-5-hexénoïque (**531**)



À une solution d'acide 5-hexénoïque **530** (1.59 g, 13.9 mmol) dans le THF (50 mL) à -78°C a été ajouté, goutte-à-goutte, une solution de *n*-BuLi dans l'hexanes (11.7 mL, 29.3 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 10 minutes à -78°C, puis a été réchauffé jusqu'à température ambiante. Après 30 minutes d'agitation à cette température, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C, puis le bromure de benzyle (1.82 mL, 15.3 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante, puis agité pendant 4 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aqueuse de HCl 2 N (40 mL), puis a été extrait à 3 reprises avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% AcOEt / 90% hexanes). L'acide **531** (435 mg, 2.13 mmol, 15%) a été obtenu sous la forme d'une huile incolore. Le produit de départ qui n'a pas réagi a aussi été récupéré 1.29 g, 11.3 mmol, 81%).

Toutes les analyses RMN, IR et SM sont conformes à celles rapportées dans la littérature.¹⁵⁶

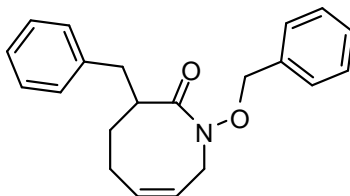
***N*-Allyl-*N*-benzyloxy-2-benzyl-5-hexanamide (533)¹⁵⁷**



À une solution de l'acide hexénoïque **531** (324 mg, 1.59 mmol), de l'amine **524** (518 mg, 3.17 mmol), DMAP (58 mg, 0.48 mmol) et de Et₃N (0.44 mL, 3.17 mmol) dans le DCM anhydre (40 mL) à température ambiante a été ajoutée le DCC (655 mg, 3.17 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures, puis dilué à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH 2 N (30 mL). La phase aqueuse a été extraite à deux reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 35% AcOEt / 65% hexanes). Le mélange de produits récupéré a été purifié de nouveau à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 5% acétone / 95% hexanes). L'acide hydroxamique **533** (256 mg, 0.73 mmol, 46%) a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec 5% d'amine de départ.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.14 (10H, m), 5.80-5.68 (2H, m), 5.21-5.13 (2H, m), 4.98 (1H, dd, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz), 4.92 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.33-4.20 (2H, m), 4.07 (1H, dd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz), 3.25-3.12 (1H, m), 2.98 (1H, dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz), 2.67 (1H, dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz), 2.14-1.92 (1H, m), 1.89-1.39 (2H, m), 1.37-1.20 (1H, m). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3089, 2999, 2935, 2856, 1640. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 349 (M⁺, 1), 332 (5), 285 (10), 277 (35), 117 (45), 91 (100). **SMHR** calculée pour C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120, trouvée : 350.2113.

3-Benzyl-1-benzyloxy-2,4,5,8-tétrahydro-1*H*-azocine-2-one (534)

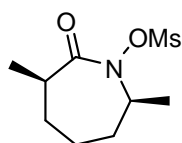


L'acide hydroxamique **533** (220 mg, 0.630 mmol) et le catalyseur de Grubbs de première génération (52 mg, 0.063 mmol) ont été dissous dans le DCM anhydre (50 mL), puis le mélange réactionnel a été porté à reflux jusqu'à complétion. Après 12 heures de réaction, 20 mg du catalyseur de ruthénium (0.024 mmol) ont été ajoutés pour amener la réaction à complétion. Le mélange a été agité pendant 4 heures de plus. À ce moment, le mélange a été refroidi et concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été

purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 15% AcOEt / 85% hexanes). L'acide hydroxamique **534** (62 mg, 0.193 mmol, 31%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.16 (10H, m), 5.81-5.73 (1H, m), 5.60 (1H, dt, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz), 4.82 et 4.75 (2H, AB quartets, $J = 10.9$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 2.86-2.76 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz), 2.42-2.29 (1H, m), 2.15-2.04 (1H, m), 1.82-1.56 (2H, m). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 174.8 (s), 140.1 (s), 135.7 (s), 131.1 (d), 129.6 (d), 129.2 (d), 128.3 (d), 127.8 (d), 126.2 (d), 76.4 (t), 51.4 (t), 45.1 (d), 38.5 (t), 32.3 (t), 24.7 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) : 3071, 3003, 2942, 2856, 1665. **SMBR** (m/z , intensité relative) 321 (M⁺, 10), 304 (20), 146 (40), 117 (45), 91 (100), 84 (70). **SMHR** calculée pour C₂₁H₂₃NO₂: 321.1729, trouvée : 321.1725.

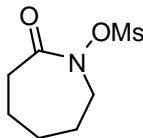
***N*-Mésoxy -*cis*-3,7-diméthylcaprolactame (542)**



L'acide hydroxamique **W** (210 mg, 1.34 mmol) a été dissous dans une solution de DCM anhydre (50 mL) contenant du DMAP (49 mg, 0.40 mmol) et du Et₃N (0.207 mL, 1.47 mmol) à 0°C. À ce moment, le chlorure de méthane sulfonyle (0.115 mL, 1.47 mmol) a été ajouté. Le suivi de l'évolution de la réaction a été effectué par CCM. Après 2 heures le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aqueuse de HCl 1 N (30 mL), puis extrait à 2 reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (éluant : 20% AcOEt / 80% hexanes). L'acide hydroxamique mésylé **542** (296 mg, 1.26 mmol, 94%) est récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.21 (1H, quint, $J = 6,9$ Hz), 3.36 (3H, s), 2.80-2.69 (1H, m), 1.85-1.59 (5H, m), 1.52-1.43 (1H, m), 1.43 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.6$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.0 (s), 58.5 (d), 39.6 (q), 37.5 (d), 33.0 (t), 31.7 (t), 27.4 (t), 19.5 (q), 17.8 (q). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3034, 2985, 2936, 2859, 1698, 1373, 1178. **SMBR** (m/z , intensité relative) 235 (M⁺), 156 (100), 128 (70), 112 (60). **SMHR** calculée pour C₉H₁₇NO₄S: 235.0878, trouvée: 235.0884.

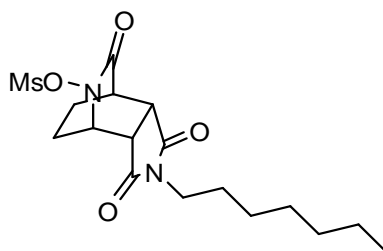
***N*-Méthyloxy- ϵ -caprolactame (543)**



L'acide hydroxamique **499** (231 mg, 1.79 mmol) a été dissous dans une solution de DCM anhydre (25 mL) contenant du DMAP (66 mg, 0,54 mmol) et du Et₃N (0.27 mL, 1,97 mmol) à 0°C. À ce moment, le chlorure de méthane sulfonyle (0.15 mL, 1,97 mmol) a été ajouté. Le suivi de l'évolution de la réaction a été effectué par CCM. Après 3 heures à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une filtration sur un bouchon de gel de silice (éluant : 75% AcOEt / 25% hexanes). L'acide hydroxamique métylé **543** (304 mg, 1,47 mmol, 82%) a été récupéré sous la forme d'un solide jaunâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.94-3.89 (2H, m), 3.20 (3H, s), 2.57-2.51 (2H, m), 1.88-1.72 (6H, m). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.0 (s), 55.7 (t), 38.0 (q), 35.7 (t), 29.1 (t), 26.3 (t), 23.0 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3203, 2942, 2863, 1727, 1183. **SMBR** (m/z , intensité relative) 207 (M⁺), 128 (50), 84 (100). **SMHR** calculée pour C₇H₁₃NO₄S: 207.0565, trouvée: 207.0570.

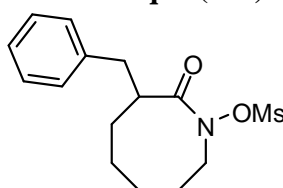
8-Méthyloxy-4-*n*-heptyl-4,8-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undécane-3,5,9-trione (545)



À une solution de **508** (94 mg, 0.31 mmol), de Et₃N (0.05 mL, 0.37 mmol) et de DMAP (11.2 mg, 0.09 mmol) dans le DCM anhydre (10 mL) à 0°C a été ajouté le MsCl (0.03 mL, 0.37 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 4 heures. À ce moment, le mélange réactionnel a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 0.5 N (5 mL), puis extrait à deux reprises à l'aide de DCM. Les phases organiques ont été combinées, séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% AcOEt / 50% hexanes). La *N*-méthyloxylactame **545** (117 mg, 0.30 mmol, 99%) a été récupérée sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.55-4.49 (1H, m), 3.60 (1H, ddd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.30-3.23 (1H, m), 3.26 (3H, s), 2.23-2.10 (1H, m), 1.96-1.52 (6H, m), 1.35-1.20 (8H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.5$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.2, 174.3, 172.2, 60.7, 44.5, 41.6, 40.8, 39.4, 37.7, 31.6, 28.7, 27.5, 26.8, 22.5, 22.0, 19.1, 14.0. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3043, 2931, 2860, 1725, 1373. **SMBR** (m/z , intensité relative) 386 (M⁺), 307 (100), 249 (20), 138 (20), 96 (20), 80 (80). **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₆N₂O₆S: 386.1511, trouvée: 386.1505.

Ester 3-benzyl-2-oxo-azocan-1-yl méthanesulfonique (**544**)



Une solution de l'acide hydroxamique protégé **534** (60 mg, 0.19 mmol) et de Pd/C 10% (10 mg) dans l'éthanol a été placée sous atmosphère d'hydrogène. Après 2 heures, le mélange réactionnel a été filtré à l'aide de Celite®, puis concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 50% AcOEt / 50% hexanes). Cependant, à cause de problème de solubilité, l'acide hydroxamique **535** n'a pas été isolé. La réaction suivante a donc été réalisée avec le mélange brut.

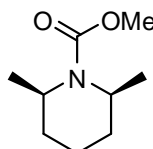
À une solution de l'acide hydroxamique brut **535** (40 mg, 0.17 mmol), de Et₃N (35 mg, 0.34 mmol) et de DMAP (20 mg, 0.17 mmol) dans le DMF (3 mL) a été ajouté MsCl (39 mg, 0.34 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 heures, puis a été dilué à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (5 mL). La phase aqueuse a été extraite à trois reprises à l'aide d'éther diéthylique. Les phases organiques combinées ont été séchées à l'aide de sulfate de magnésium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 35% AcOEt / 65% hexanes). L'acide hydroxamique mésylé **545** (21 mg, 0.07 mmol, 39% sur deux étapes) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.12 (5H, m), 4.14 (1H, ddd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 13.0$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz), 3.85 (1H, ddd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, $J_3 = 2.0$ Hz), 3.09-2.89 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.16 (1H, tq, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz), 1.97-1.58 (4H, m), 1.54-1.14 (3H, m). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3071, 3021, 2974, 2935, 2888, 1693. **SMBR** (m/z , intensité relative) 329 ([MNH₄]⁺, 75), 312 ([MH]⁺, 15), 218 (100). **SMHR** calculée pour C₁₅H₂₂NO₄S: 312.1269, trouvée : 312.1273.

Procédure générale pour la photolyse des N-mésyloxylactames

Une solution de *N*-mésyloxylactame dans le MeOH (50 mL) a été placée dans une cellule photochimique en quartz, puis refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel a été irradié à 254 nm à cette température jusqu'à disparition complète du produit de départ. À ce moment, le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante et 5 équivalents de Et₃N ont été ajoutés. Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le mélange brut a été purifié à l'aide d'une chromatographie éclair sur une colonne de gel de silice (éluant : 20% AcOEt / 80% hexanes).

***cis*-2,6-Diméthylpipéridine carbamate de méthyle (380)**

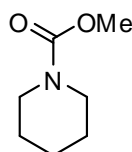


Réactif : *N*-mésyloxylactame **494** (219 mg, 0,931 mmol).

Produit : Pipéridine **380** (100 mg, 0,584 mmol, 63 %) récupérée sous la forme d'une huile incolore.

Les analyses RMN, IR et SM de ce composé ont déjà été rapportés (p.152).

Pipéridine carbamate de méthyle (501)

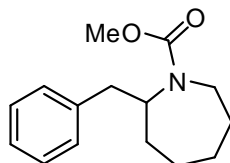


Réactif : *N*-mésyloxylactame **499** (226 mg, 1.09 mmol)

Produit : Pipéridine **501** (57 mg, 0.40 mmol, 37%) récupérée sous la forme d'une huile incolore.

Toutes les analyses RMN, IR et SM sont conformes à celles rapportées dans la littérature.¹⁵⁸

2-Benzyl-azepane-1-carboxylic acid methyl ester (547)



Réactif : *N*-mésyloxylactame **535** (18 mg, 0.06 mmol).

Produit : Carbamate **547** (8 mg, 0.03 mmol, 56%) récupéré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Rotamère A : 7.29-7.10 (5H, m), 4.30-4.17 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.66 (1H, br d, *J* = 12.9 Hz), 2.87 (1H, dd, *J*₁ = 12.9 Hz, *J*₂ = 4.7 Hz), 2.78-2.57 (2H, m), 1.97-1.56 (4H,

m), 1.50-1.10 (4H, m). Rotamère B : 7.29-7.10 (5H, m), 4.10 (1H, hex, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (1H, br d, $J = 14.1$ Hz), 3.52 (3H, s), 2.78-2.57 (3H, m), 1.97-1.56 (4H, m), 1.50-1.10 (4H, m). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Rotamères notés *) 157.0, 138.8, 129.4, 129.3*, 128.2, 126.1, 57.5, 57.3*, 52.4, 52.2*, 42.0, 41.5, 41.0, 33.6, 32.7, 29.7, 29.6*, 28.9, 25.1. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3067, 3022, 2976, 2897, 1671. **SMBR** (m/z , intensité relative) 248 ($[\text{MH}]^+$, 1), 216 (40), 157 (80), 102 (80), 86 (80), 84 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 247.1572, trouvée : 247.1577.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Danieli, B.; Manitto, P.; Russo, G. *Chem & Industry*, **1969**, 329.
- ² Daoust, B. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997, 229 pages, ainsi que les références qui y sont citées.
- ³ Danen, W. C.; Gellert, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6853.
- ⁴ Koenig, T.; Hoobler, J. A.; Klopfenstein, C. E.; Hedden, G.; Sunderman, F.; Russel, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4573.
- ⁵ (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*, 624. (c) Sutcliffe, R.; Ingold, K. U.; Lessard, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7685.
- ⁶ Lessard, J.; Côté, R.; Mackiewicz, P.; Furtoss, R.; Waegell, B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3750.
- ⁷ Bergeron, P. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2002, 117 pages.
- ⁸ Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480.
- ⁹ (a) Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1886**, *19*, 988-993. (b) Donaruma, L. G.; Heldt, W. *Z. Org. React.*, **1960**, *11*, 1-156. (c) Beckwith, A. L. *Chem. Amides*; Zabicky, Ed.; Wiley, New York, 1970, 73-185. (d) Conley, R. T.; Ghosh, S. *Mechanisms of Molecular Migrations*, **1971**, *4*, 197-308. (e) Tatsumi, T. *Beckmann rearrangement*; Sheldon, R. A.; Bekkum, H., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, New York, 2001, 185-308.
- ¹⁰ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, Burlington, San Diego, London, 2005, 50-51, ainsi que les références qui y sont citées.
- ¹¹ Schmidt, P. A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 436-441.
- ¹² (a) Touchard, D.; Lessard, J. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 4425. (b) Touchard, D.; Lessard, J. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 3827. (c) Mondon, M.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 2590. (d) Lessard, J.; Mondon, M.; Touchard, D. *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 431-450. (e) Lessard, J.; Couture, Y.; Mondon, M.; Touchard, D. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 105. (f) Tuillan, J.; Couture, Y.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 2194. (g) Caron, G.; Lessard, J. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8093.
- ¹³ (a) Lessard, J.; Paton, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 4883. (b) Driguez, H.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 720. (c) Driguez, H.; Vermes, J.-P.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 119. (d) Driguez, H.; Paton, J. M.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 700.
- ¹⁴ Mackiewicz, P. *Thèse de doctorat*, Université d'Aix-Marseille, 1977.

-
- ¹⁵ Mackiewicz, P.; Furtoss, R.; Waegell, B.; Côté, R.; Lessard, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3746.
- ¹⁶ Daoust, B.; Lessard, J. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3495.
- ¹⁷ Esker, J. L.; Newcomb, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6877.
- ¹⁸ (a) Callier-Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8791. (b) Boivin, J.; Callier-Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6517.
- ¹⁹ (a) Esker, J. L.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2779. (b) Esker, J. L.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4933.
- ²⁰ (a) Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **2004**, 1848-1849. (b) Boivin, J.; Callier-Dublancheta, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6517-6528. (c) Callier, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6109-6112. (d) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2707-2709.
- ²¹ *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*; Glover, S.; Rappoport, Z., Ed.; Liebman, J. F., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, 2009, 1079 pages. (b) Michon, J.; Jeunet, A.; Pelloux, N.; Defrancq, E.; L'homme, M.-F.; L'homme, J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6143-6145.
- ²² Mackiewicz, P.; Furtoss, R. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 3241-3260.
- ²³ Cette étude a été poursuivie par d'autres étudiants : (a) Bertrand-Laperle, M. *Rapport de projet de terme*, 2004, Université de Sherbrooke. (b) Fauvel, J. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, en rédaction.
- ²⁴ Liard, A.; Nguyen, T.-H.; Djelloul Smir, A. I.; Vaultier, M.; Derdour, A.; Mortier, J. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 1000-1007.
- ²⁵ Ching-An Kung, A. *Thèse de doctorat*, 2005, University of Maryland, 341 pages.
- ²⁶ Bamberger, E.; Lagutt, J. *Chem. Ber.*, **1898**, *31*, 1500-1508.
- ²⁷ (a) Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Selected Molecular Rearrangements*; Van Nostrand Reinhold Company: London, England, 1973. (b) Smith, P. A. S. In *Molecular Rearrangements*; de Mayo, P., Ed.; Interscience Publishers: New York, 1963; Vol. 1, pp 457-592. (c) Porter, C. W. *Molecular Rearrangements*; The Chemical Catalog Company: New York, 1928.
- ²⁸ (a) Stieglitz, J.; Leech, P. N. *Chem. Ber.*, **1913**, *46*, 2147-2151. (b) Stieglitz, J.; Leech, P. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1914**, *36*, 272-301. (c) *ibid.*, **1916**, *38*, 2046-2069.
- ²⁹ Heller, H. E.; Hughes, E. D.; Ingold, K. U. *Nature*, **1951**, *168*, 909.

-
- ³⁰ (a) Gassmann, P. G.; Cryberg, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2047. (b) Gassmann, P. G.; Cryberg, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5176.
- ³¹ (a) Potts, K. T.; Kutz, A. A.; Nachrod, F. C. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2171. (b) Takeuchi, H.; Taniguchi, T.; Ueda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2000**, 2451. (c) Fishbein, J. C.; McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2824. (d) Hoffman, R. V.; Kumar, A.; Buntain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4731. (e) Novak, M.; VandeWater, A. J.; Brown, A. J.; Sanzebacher, S. A.; Hunt, L. A.; Kolb, B. A.; Brooks, M. E. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6023. (f) Scribner, J. D. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 7383. (g) Bosold, F.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 63.
- ³² (a) Takeuchi, H.; Adachi, T.; Nishiguchi, H.; Itou, K.; Koyama, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 867. (b) Takeuchi, H.; Takano, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1986**, 611.
- ³³ (a) Takeuchi, H.; Maeda, M.; Mitani, M.; Koyama, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 57. (b) Gassman, P. G.; Campbell, G. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1970**, 427. (c) Gassman, P. G.; Hartman, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 449.
- ³⁴ Schell, F. M.; Ganguly, R. N. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4069.
- ³⁵ (a) Wardrop, D. J.; Basak, A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1053. (b) Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2353. (c) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Chem. Lett.*, **1990**, 581. (d) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 1354.
- ³⁶ Falvey, D. E. in *Reactive Intermediates Chemistry*; Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones, M. Jr., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2004, page 614.
- ³⁷ (a) McClelland, R. A.; Davidse, P. A.; Hadzialic, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4173. (b) McClelland, R. A.; Kahley, M. J.; Davidse, P. A.; Hadzialic, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4794.
- ³⁸ (a) Abramovitch, R. A.; Evertz, K.; Huttner, G.; Gibson, H. H.; Weems, H. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 325. (b) Takeuchi, H.; Koyama, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2277. (c) Abramovitch, R. A.; Beckert, J. M.; Pennington, W. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1991**, 847. (d) Abramovitch, R. A.; Shi, Q. *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1463. (e) Takeuchi, H.; Hayakawa, S.; Murai, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 1525. (f) Moran, R. J.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8965. (g) Bogdal, D., *Heterocycles*, **2000**, *53*, 2679.
- ³⁹ Falvey, D. E. in *Reactive Intermediates Chemistry*; Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones, M. Jr., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2004, page 617.

-
- ⁴⁰ Davidse, P. A.; Kahley, M. J.; McClelland, R. A.; Novak, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4513.
- ⁴¹ (a) Rieker, A.; Spieser, B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *35*, 5013. (b) Rieker, A.; Spieser, B. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4664. (c) Spieser, B.; Rieker, A.; Pons, S. *J. Electroanal. Chem.*, **1983**, *159*, 63. (d) Spieser, B.; Rieker, A.; Pons, S. *J. Electroanal. Chem.*, **1983**, *147*, 205.
- ⁴² (a) Genies, E. M.; Lapowski, M. *J. Electroanal. Chem.*, **1987**, *236*, 189. (b) Holze, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 899. (c) Chinn, D.; Dubow, J.; Liess, M.; Josowicz, M.; Janata. *J. Chem. Mater.*, **1995**, *7*, 1504.
- ⁴³ (a) Srivastava, S.; Kercher, M.; Falvey, D. E. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5853. (b) Novak, M.; Pelecanou, M.; Roy, A. K.; Andronico, A. F.; Plourde, F.; Olefirowicz, T. M.; Curtin, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5623. (c) Novak, M.; Kahley, M. J.; Eiger, E.; Helmick, J. S.; Peters, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9453. (d) Novak, M.; Kahley, M. J.; Lin, J.; Kennedy, S. A.; Swanegan, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11626. (e) Srivastava, S.; Ruane, P. H.; Toscano, J. P.; Sullivan, M. B.; Cramer, C. J.; Chiapperino, D.; Reed, E. C.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8271. (f) Novak, M.; Toth, K.; Rajagopal, S.; Brooks, M.; Hott, L. L.; Moslener, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7972.
- ⁴⁴ (a) McIlroy, S.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11329. (b) Takeuchi, H.; Hayakawa, S.; Murai, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1287. (c) Takeuchi, H.; Hayakawa, S.; Tanahashi, T.; Kobayashi, A.; Adachi, T.; Higuchi, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 847. (d) Takeuchi, H.; Higuchi, D.; Adachi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 1525. (e) Srivastava, S.; Kercher, M.; Falvey, D. E. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5853. (f) Takeuchi, H.; Taniguchi, T.; Ueda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1984**, 298. (g) Takeuchi, H.; Katano, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 57.
- ⁴⁵ Haller, A. *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1904**, *138*, 1139-1142.
- ⁴⁶ Gay-Lussac, L. J.; Thenard L. J. *Recherches physico-chimiques*; Deterville, Paris, I, 1811, pp 354-356.
- ⁴⁷ Titherley, A. W. *J. Chem. Soc.*, **1894**, *65*, 504-522.
- ⁴⁸ Medvedeva, M. M.; Doron'kin, V. N.; Pozharskii, A. F.; Novikov, V. N. *Khimiya Geterotsiklieskikh Soedinenii*, **1977**, *8*, 1120-1125.
- ⁴⁹ Ishikawa, T.; Kawakami, M.; Fukui, M.; Yamashita, A.; Urano, J.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7734-7735.
- ⁵⁰ Lwowski, W., Ed.; *Nitrenes*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1970, 457 pages.

-
- ⁵¹ Platz, M. S. *Reactive Intermediate Chemistry*; Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones, M. Jr., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2004, 1072 pages.
- ⁵² Tiemann, F. *Ber.*, **1891**, 24, 4162.
- ⁵³ (a) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, 150, 313-325. (b) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1872**, 175, 271. (c) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1872**, 161, 347-362. (d) Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem.*, **1974**, 86, 419-428.
- ⁵⁴ Stieglitz, J. *Amer. Chem. J.*, **1896**, 18, 751.
- ⁵⁵ (a) Buchner, E.; Curtius, T. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 2731-2377. (b) Curtius, T. *Ber.* **1890**, 23, 3023-3041. (c) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.*, **1894**, 50, 275. (d) Curtius, T. *Chem. Ztg.*, **1912**, 35, 249. (e) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.*, **1930**, 125, 303-424. (f) Smith, P. A. S. *Org. React.*, **1946**, 337-349.
- ⁵⁶ Curtius, T.; Schmidt, F. *Ber.*, **1922**, 55, 1571.
- ⁵⁷ (a) Ramsperger, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 2134. (b) Rice, F. O.; Grelecki, C. J. *J. Phys. Chem.*, **1957**, 61, 830. (c) Pritzkow, W.; Timm, D. *J. Prakt. Chem.*, **1966**, 32, 178.
- ⁵⁸ (a) Baumgarten, H. E.; Bower, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4561. (b) Baumgarten, H. E.; Dirks, J. E.; Petersen, J. M.; Wolf, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4422. (c) Alt, G. H.; Knowles, W. S. *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 2047. (d) Vosburgh, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 2081. (e) Morgan, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 2095.
- ⁵⁹ Wenkert, E.; Barnett, B. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4671.
- ⁶⁰ (a) Neber, P. W.; Friedolsheim, A. *Ann.*, **1926**, 449, 109. (b) Neber, P. W.; Burgard, A. *Ann.*, **1932**, 493, 281. (c) O'Brien, C. *Chem. Rev.*, **1964**, 64, 81.
- ⁶¹ Stieglitz, J.; Vosburgh, I. *Chem. Ber.*, **1913**, 36, 2151. (b) Morgan, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 2095.
- ⁶² (a) Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 2438. (b) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 1. (c) Miligan, D. W. *J. Chem. Phys.*, **1961**, 35, 1491.
- ⁶³ (a) Boyer, J. H.; Krueger, W. E.; Mikol, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5504. (b) Meek, J. S.; Fowler, J. S. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3418. (c) Bamford, D. A.; Bamford, C. H. *J. Chem. Soc.*, **1941**, 30. (d) Swenton, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2855.
- ⁶⁴ Gassman, P. G. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, 3, 26-33.
- ⁶⁵ (a) Stieglitz, J.; Senior, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 2727. (b) Stieglitz, J.; Brown, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1922**, 44, 1270.

-
- ⁶⁶ (a) Hoffman, R. V.; Cadena, R.; Poelker, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 203. (b) Hoffman, R. V.; Poelker, D. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2364-2369.
- ⁶⁷ (a) Hoffman, R. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6702. (b) Hoffman, R. V.; Cadena, R. *ibid.*, **1977**, *99*, 8826.
- ⁶⁸ Newman, M. S.; Hay, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2322-2324.
- ⁶⁹ Sisti, A. J. *Chem. Commun.*, **1968**, 1272.
- ⁷⁰ Sisti, A. J.; Milstein, S. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3932-3936.
- ⁷¹ Pinck, L. A.; Hilbert, G. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 8.
- ⁷² Liard, A.; Nguyen, T.-H.; Djelloul Smir, A. I.; Vaultier, M.; Derdour, A.; Mortier, J. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 1000-1007.
- ⁷³ Pearson, W. H.; Walavalkar, R.; Schkeryantz, J. M.; Fang, W.-K.; Blickensdorf, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10183-10194.
- ⁷⁴ Chiapperino, D.; Falvey, D. E. *J. Phys. Org. Chem.*, **1997**, *10*, 917-924.
- ⁷⁵ Schell, F. M.; Ganguly, R. N. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4069-4070.
- ⁷⁶ Gassman, P. G.; Carrasquillo, A. *Chem. Commun.*, **1969**, 495.
- ⁷⁷ Hoffman, R. V.; Buntain, G. A. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3316-3321.
- ⁷⁸ Anderson, G. B.; Yang, L. L.-N.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7254-7262.
- ⁷⁹ (a) Bucher, G.; Korth, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 212-215. (b) Gristan, N. P.; Yuzawa, T.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5059-5060. (c) Schuster, G. B.; Platz, M. S. *Adv. Photochem.*, **1992**, *17*, 69, ainsi que les références qui y sont citées. (d) Platz, M. S. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 487. (e) Schrock, A. K.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5228. (f) Doering, W.; Odum, R. A. *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 81. (g) DeGraff, B. A.; Gillespie, D. W.; Sundberg, R.-J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7491.
- ⁸⁰ Theodorou, V.; Skobridis, K.; Karkatsoulis, A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4284.
- ⁸¹ (a) Lössen, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *150*, 313-325. (b) Lössen, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1872**, *175*, 271. (c) Lössen, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1872**, *161*, 347-362.
- ⁸² Pour des revues de littérature sur le réarrangement de Lössen, voir (a) Yale, H. L. *Chem. Rev.*, **1943**, *33*, 209-256. (b) Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem.*, **1974**, *86*, 419-428. (c) Lipczynska-Kochany, E. *Pr. Nauk.-Politech. Warsz., Chem.*, **1988**, *46*, 3-98. (d) Romine, J. L. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, *28*, 249-288. (e) Boche, G.; Lohrenz, J. C. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 697-756.

-
- ⁸³ (a) Linke, S. ; Tisue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6308-6310. (b) Adams, G. W.; Bowie, J. H.; Hayes, R. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 689-693.
- ⁸⁴ Fry, A.; Wright, J. C. *Chem. Eng. News*, **1968**, *46*, 28.
- ⁸⁵ (a) Jeffrey A. Stafford, J. A.; Gonzales, S. S.; Barrett, D. G.; Suh, E. M.; Feldman P. L. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 10040-10044. (b) Stafford, J. A.; Brackeen, M. F.; Karanewsky, D. S.; Valvano, N. L. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7873.
- ⁸⁶ Hoare, D. G.; Olson, A.; Koshland, D. E. Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1638-1643.
- ⁸⁷ Salomon, C. J.; Breuer, E. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3858-3861.
- ⁸⁸ (a) Hofmann A. W. *Ber.*, **1881**, *14*, 2725-2736. (b) *idem*, **1882**, *15*, 407-416. (c) *idem*, **1882**, *15*, 762-775. (d) *idem*, **1884**, *17*, 1406-1412. (e) *idem*, **1885**, *18*, 2734-2741.
- ⁸⁹ Pour des revues de littérature sur le réarrangement de Hofmann, voir (a) Kovacic, P.; Lowery, M. K.; Field, K. W. *Chem. Rev.*, **1970**, *70*, 639-665. (b) Grillot, G. F. *Mechanisms of Molecular Migrations*, **1971**, *3*, 237-270. (c) Jew. S. S.; Park, H. G.; Park, M. S.; Cho, Y. S. *Ind. Chem. Library*, **1991**, *3*, 147-153.
- ⁹⁰ (a) Baumgarten, H. E.; Creger, P. L.; Zey, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3977. Baumgarten, H. E.; Staklis, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1141.
- ⁹¹ Pour d'autres exemples de ce type de réarrangement, voir (a) Acott, B.; Beckwith, A. L. J.; Hassanali, A.; Redmond, J. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4039. (b) Acott, B.; Beckwith, A. L. J.; Haasonali, A. *Aust. J. Chem.*, **1968**, *21*, 185-197. (c) Simmons, S. S. Jr. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 414-416.
- ⁹² (a) Radhakrishna, A. S.; Parham, M. E.; Riggs, R. M.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1746-1747. (b) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4272-4276.
- ⁹³ Pour des revues de littérature sur la réactivité des composés possédant des iodes hypervalents, voir (a) Varvoglis, A. *Chem. Soc. Rev.*, **1981**, *10*, 377-407. (b) Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5231-5233. (c) Koser, G. F.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4324-4326. (d) Moriarty, R. M.; Gupta, S. C.; Hu, H.; Berenschot, D. R.; White, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 686-688. (e) Hummfray, A. A.; Imberger, H. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 382-387. (f) Waki, M.; Kitajima, Y.; Izumiya, N. *Synthesis*, **1981**, 266-268. (g) Soby, L. M.; Johnson, P. *Anal. Biochem.*, **1981**, *113*, 149-153. (h) Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *J.*

-
- Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 135-137. (i) Moriarty, R. M.; Hou, K.-C. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 691-694. (j) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2523-2584.
- ⁹⁴ Pour d'autres exemples de ce type de réarrangement, voir (a) Zhang, L.-H.; Kauffman, G. S.; Pesti, J. A.; Yin, J. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6918. (b) Zhang, L.-H.; Chung, J. C.; Costello, T. D.; Valvis, I.; Ma, P.; Kauffman, S.; Ward, R. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2466. (c) Erdelmeier, I.; Tailhan-Lomont, C.; Yadan, J.-C. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8152.
- ⁹⁵ Prakash, O.; Batra, H.; Kaur, H.; Sharma, P. K.; Sharma, V.; Singh, S. P.; Moriarty, R. M. *Synthesis*, **2001**, 541.
- ⁹⁶ Ochiai, M.; Okada, T.; Tada, N.; Yoshimura, A.; Miyamoto, K.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8392-8393.
- ⁹⁷ Coleman, G. H.; Cambel, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, 50, 2754.
- ⁹⁸ Gilbert, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49, 286-292.
- ⁹⁹ (a) Buchner, E.; Curtius, T. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 2371-2377. (b) Curtius, T. *Ber.*, **1890**, 23, 3023-3041. (c) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.*, **1894**, 50, 275. (d) Curtius, T. *Chem. Ztg.*, **1912**, 35, 249. (e) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.*, **1930**, 125, 303-424.
- ¹⁰⁰ Pour des revues de littérature sur le réarrangement de Curtius, voir (a) Smith, P. A. S. *Org. React.*, **1946**, 337-349. (b) Saunders, J. H.; Slocombe, R. J. *Chem. Rev.*, **1948**, 43, 203-218. (c) Majoral, J. P.; Bertrand, G.; Ocando-Mavarez, E.; Baceiredo, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1986**, 95, 945-957.
- ¹⁰¹ (a) Yukawa, Y.; Tsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2007-2012. (b) Fahr, E.; Newmann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1965**, 77, 591.
- ¹⁰² (a) Newman, M. S.; Gildenhorn, H. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 317-319. (b) Linke, S.; Tisue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6308-6310. (c) L'abbe, G. *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 345-363. (d) Benecke, H. P.; Wikel, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 289-292. (e) Batori, S.; Messmer, A.; Timpe, H. J. *Hererocycles*, **1991**, 32, 649-654.
- ¹⁰³ (a) Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 442. (b) Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 2604. (c) Harger, M. J. P.; Stephen, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 736. (d) Harger, M. J. P.; Westlake, S. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1511. (e) Harger, M. J. P.; Westlake, S. *Ibid.*, **1982**, 38, 3073. (f) Harger, M. J. P.; Westlake, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2351.
- ¹⁰⁴ Baldwin, R. A.; Washburn, R. M. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 3860.

-
- ¹⁰⁵ (a) Schmidt, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1923**, *36*, 511. (b) Schmidt, K. F. *Ber.*, **1924**, *57B*, 704-706.
- ¹⁰⁶ (a) Wolff, H. *Org. React.* (N. Y.), **1946**, *3*, 307-336. (b) Koldobskii, G. I.; Ostrosvskii, V. A.; Gidasov, B. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, *47*, 1084-1094. (c) Krow, G. R. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1283-1307. (d) Pearson, W. H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1489-1496.
- ¹⁰⁷ Di Maio, G.; Tardella, P. A. *Proc. Chem. Soc.*, **1963**, 224.
- ¹⁰⁸ Edwards, O. E.; Grue-Sørensen, G.; Blackwell, B. A. *Can. J. Chem.*, **1997**, *75*, 857-872.
- ¹⁰⁹ (a) Wolff, H. *Org. React.* (N. Y.), **1946**, *3*, 307-336. (b) Smith, P. A. S. In *Molecular Rearrangements*; de Mayo, P., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1963, Vol. 1, 457-591. (c) Uyeo, S. *Pure Appl. Chem.*, **1963**, *7*, 269-283. (d) Abramovich, R. A.; Kyba, E. P. In *The Chemistry of the Azido Group*; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: London, **1971**, 221-329. (e) Banthorpe, D. V. In *The Chemistry of the Azido Group*; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: London, **1971**, 397-440. (f) Kyba, E. P. In *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*; Scriven, E. F. V., Ed.; Academic: Orlando, **1984**, 2-34.
- ¹¹⁰ Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8965-8966.
- ¹¹¹ (a) Gracias, V.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8047-8048. (b) Gracias, V.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 10-11.
- ¹¹² Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Subba Reddy, U. V.; Praneeth, K. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4742-4745.
- ¹¹³ White, J. D.; Choi, Y. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2373-2376.
- ¹¹⁴ Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aubé, J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2577-2579.
- ¹¹⁵ (a) Suginome, H.; Furukawa, K.; Orito, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 917-921. (b) Suginome, H.; Furukawa, K.; Orito, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1004-1005. (c) Suginome, H.; Kaji, M.; Yamada, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 321-326. (d) Suginome, H. *Kagaku No Ryoiki*, **1976**, *30*, 578-591.
- ¹¹⁶ Theilacker, W.; Mohl, H. *Ann.*, **1949**, *99*, 563.
- ¹¹⁷ Yamada, K.; Tanaka, S.; Naruchi, K.; Yamamoto, M. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5283-5289.
- ¹¹⁸ Attwood, M.; Conway, E. A.; Dunsdon, R. M.; Greening, J. R. Handa, B. K.; Jones, P. S.; Jordan, S. C.; Keech, E.; Wilson, F. X. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 429-432.

-
- ¹¹⁹ Duggan, M. E.; Naylor-Olsen, A. M.; Perkins, J. J.; Anderson, P. S.; Chang, C. T.-C.; Cook, J. J.; Gould, R. J.; Ihle, N. C.; Hartman, G. D.; Lynch, J. J.; Lynch, R. J.; Manno, P. D.; Schaffer, L. W.; Smith, R. L. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3332-3341.
- ¹²⁰ Brimble, M. A.; Trzoss, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5613-5622.
- ¹²¹ Bloomfield, G. F. *J. Chem. Soc.* **1944**, 114.
- ¹²² (a) Adam, J.; Gosselain, P. A.; Goldfinger, P. *Nature* (London), **1953**, *171*, 704-705. (b) Adam, J.; Gosselain, P. A.; Goldfinger, P. *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1956**, *65*, 523.
- ¹²³ Winter, D. K. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, à être publié.
- ¹²⁴ Boivin, J.; Nguyen, V. T. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2007**, *3*:47. Ainsi que les références qui y sont citées.
- ¹²⁵ Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3445-3448.
- ¹²⁶ Taylor, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2950-2953.
- ¹²⁷ Darwent, B. deB. *Bond Dissociation Energies in Simple Molecule*; United States Department of Commerce; Stans, M. H. Secrétaire; National Bureau of Standards; Branscomb, L. M. Directeur; 1970, 52 pages.
- ¹²⁸ Platz et ses collaborateurs ont proposé un mécanisme similaire, soit la migration [1,2] et le bris de la liaison du groupement partant en même temps à partir d'un état excité, lors de l'irradiation de l'azoture de benzoyle. Kubicki, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Lun, H. L.; Peng, H.-L.; Vyas, S.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4212-4213.
- ¹²⁹ (a) Haidekker, M. A.; Brady, T. P.; Lichlyten, D.; Theodorakis, E. A. *Bioorg. Chem.*, **2005**, *33*, 415-425. (b) Wikipédia.
- ¹³⁰ (a) Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E. *J. Prakt. Chem.*, **1937**, *147*, 257. (b) Meerwein, H.; Bettenberg, E.; Gold, H.; Pfeil, E.; Willtang, G. *J. Prakt. Chem.*, **1940**, *154*, 83.
- ¹³¹ Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*; Intersciences Publ.: New York, États-Unis, 1969, 771 pages.
- ¹³² Hoffman, R. V.; Nayyar, N. K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3530-3539.
- ¹³³ Erdik, E. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*; Rapoport, Z. Ed., Liebman, J. F., Ed.; Wiley-Intersciences : : New York, États-Unis, 2009, pp 303-342.
- ¹³⁴ (a) Legault, C.; Charette, A. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7119-7122. (b) Shen, Y.; Friestad, G. K. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6236-6239.

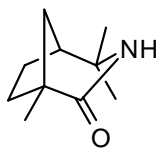
-
- ¹³⁵ (a) Clark, M. A.; Wang, Q.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 347-349. (b) Clark, M. A.; Schoenfeld, R. C.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10425-10426. (c) Kobayakawa, M.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2353-2356. (d) Clinet, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5901-5904.
- ¹³⁶ (a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1899**, *32*, 3625-3633. (b) Krow, G. R. *Org. React.*, **1993**, *43*, 251-798.
- ¹³⁷ (a) Takahashi, H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Miyama, N.; Nishiyama, K.; Sawada, D.; Ikegami, S. *Chem. A Euro. J.*, **2006**, *12*, 5868-5877. (b) Langlois, N.; Calvez, O. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8285-8288, (c) Takahashi, H.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2995-3000. (d) Panday, S. K.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8205-8208.
- ¹³⁸ (a) Tchabanenko, K.; Simpkins, N. S.; Male, L. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4747-4750. (b) Foehlich, B.; Franz, T.; Kreiselmeir, G. *Euro. J. Org. Chem.*, **2005**, *21*, 4687-4698. (c) Grainger, R.; Owoare, R. B.; Tisseli, P.; Steed, J. W. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7899-7902. (d) Foehlich, B.; Radl, A.; Schwetzler-Raschke, R.; Henkel, S. *Euro. J. Org. Chem.*, **2001**, *22*, 4357-4365. (e) Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5590-5591. (f) Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3243-3246. (g) Schwenter, M-E.; Vogel, P. *Chem. A Euro. J.*, **2002**, *6*, 4091-4103, (h) Wright, D. L.; Whitehead, C. R.; Sessions, E. H.; Ghiviriga, I.; Frey, D. A. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1535-1538. (i) Foehlich, B.; Krimmer, D.; Gehrlach, E.; Kaeshammer, D. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 1585-1594.
- ¹³⁹ Une méthode de synthèse d'acides hydroxamiques cycliques à partir d'amines secondaires cycliques a été développée : (a) Neset, S. M.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 1141-1143. (b) Barbaty, S.; Clément, J.-L.; Frejaville, C.; Bouteiller, J.-C.; Tordo, P.; Michel, J.-C.; Yadan, J.-C. *Synthesis*, **1999**, *12*, 2036-2040.
- ¹⁴⁰ (a) Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5703. (b) Davis, F. A.; Billmers, J. M.; Gosciniak, D. J.; Towson, J. C. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4240-4245. (c) Davis, F. A.; Lal, S. G.; Durst, H. D. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5004. (d) Evans, D. A.; Morrissay, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4346-4348.
- ¹⁴¹ Konga, K. G.; Paul, T.; Lin S.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7518-7522.
- ¹⁴² (a) Vedejs, E.; Larsen, S. *Org. Synth.*, **1986**, *64*, 127. (b) Daniewski, A. R.; Wojciechowska, W. *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 535-536.

-
- ¹⁴³ Pichette, S. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, à être publié.
- ¹⁴⁴ La procédure et la caractérisation complète de ce produit a été rapporté dans le mémoire de maîtrise de Philippe Bergeron.⁷
- ¹⁴⁵ Komatsu, N.; Simizu, S.; Sugita, T. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 277–279.
- ¹⁴⁶ Pihlaja, K.; Pirjo, V.; Bernath, G.; Gondos, G.; Gera, C. *Org. Mass. Spectro.*, **1986**, *21*, 55-57.
- ¹⁴⁷ Vina, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; Quezada, E.; Valencia, L. *Synthesis*, **2004**, *15*, 2517-2522.
- ¹⁴⁸ Esker, J.-L.; Newcomb, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6877-6880.
- ¹⁴⁹ Still, I. W. J.; Kutney, G. W.; McLean, D. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 560-561.
- ¹⁵⁰ Gagosz, F.; Mourtrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2707-2709.
- ¹⁵¹ Bergmeier, S. C.; Fundy, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 3135-3138.
- ¹⁵² Kochhar, K. S.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3322.
- ¹⁵³ Yamamoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4186-4194.
- ¹⁵⁴ Khouki, N.; Vaultier, M. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1811-1822.
- ¹⁵⁵ Grochowski, E.; Boleslawska, T. *Polish J. Chem.*, **1981**, *55*, 615-621.
- ¹⁵⁶ Mamane, V.; Garcia, A. B.; Umarye, J. D.; Lessmann, T.; Sommer, S.; Waldmann, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5754-5767.
- ¹⁵⁷ Evans, D. A.; Polnieszek, R. P.; DeVries, K. M. ; Guinn, D. E. ; Marthe, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7613.
- ¹⁵⁸ Imada, Y.; Mitsue, Y.; Ike, K.; Washizuka, K.-I.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1996**, *69*, 2079-2090.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

ANNEXE 2 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ # 343

1,4,4-Triméthyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one (343)



The crystal was grown by recrystallisation in boiling hexanes. One single crystal was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using $\omega/2$ theta scans at 293(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. Two standard reflections were measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model. The absolute structure⁽⁵⁾ was determined with the anomalous dispersion effects, Twin and the Freidels equivalents merged. The final BASF value was 0.18.

(1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(5) Flack H D (1983), *Acta Cryst.* A39, 876-881.

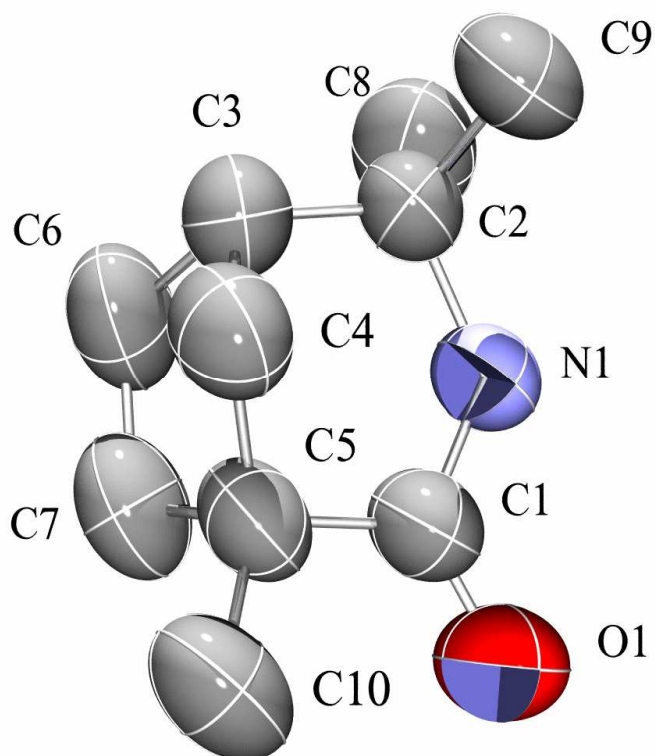


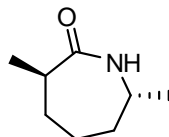
Table 1. Crystal data and structure refinement for ad2047.

Identification code	ad2047	
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₇ N O	
Formula weight	167.25	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 8.433(2) Å	α = 90°.
	b = 9.698(5) Å	β = 90°.
	c = 11.882(6) Å	γ = 90°.
Volume	971.7(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.143 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.571 mm ⁻¹	
F(000)	368	
Crystal size	0.6 x 0.5 x 0.5 mm ³	
Theta range for data collection	5.89 to 70.07°.	

Index ranges	-10<=h<=10, -11<=k<=0, 0<=l<=14
Reflections collected	1939
Independent reflections	1082 [R(int) = 0.0336]
Completeness to theta = 70.07°	98.9 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.7797 and 0.6775
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1082 / 1 / 118
Goodness-of-fit on F ²	1.017
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0494, wR2 = 0.1426
R indices (all data)	R1 = 0.0591, wR2 = 0.1554
Absolute structure parameter	0(10)
Extinction coefficient	0.034(5)
Largest diff. peak and hole	0.138 and -0.126 e.Å ⁻³

ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ # *trans*-357

***trans*-3,7-diméthyl- ϵ -caprolactame (*trans*-357)**



The crystal was grown by recrystallisation in boiling hexanes. One single crystal was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans at 191(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. Two standard reflections were measured every 100 reflections, 5.9% intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position, except for H1A and H2A that were found by Fourier differences. They were refined isotropically using a riding model.

(1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

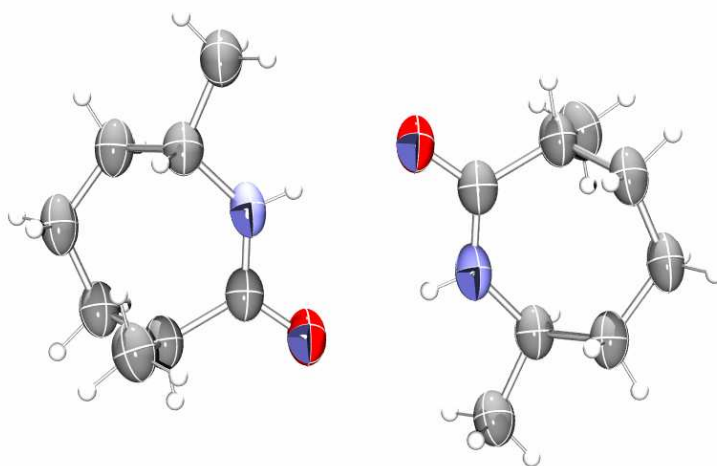


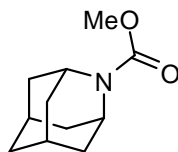
Table 1. Crystal data and structure refinement for ad2055.

Identification code	ad2055	
Empirical formula	C ₈ H ₁₅ N O	
Formula weight	141.21	
Temperature	191(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	p21/c	
Unit cell dimensions	a = 11.270(4) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 9.666(6) Å	$\beta = 106.96(3)^\circ$.
	c = 15.380(7) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1602.7(13) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.170 Mg/m ³	

Absorption coefficient	0.602 mm ⁻¹
F(000)	624
Crystal size	0.4 x 0.3 x 0.3 mm ³
Theta range for data collection	4.10 to 70.37°.
Index ranges	-13<=h<=13, 0<=k<=11, 0<=l<=18
Reflections collected	2787
Independent reflections	2787 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 70.37°	91.2 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.8548 and 0.2755
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2787 / 0 / 194
Goodness-of-fit on F ²	0.953
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0865, wR2 = 0.2354
R indices (all data)	R1 = 0.1226, wR2 = 0.2674
Extinction coefficient	0.0019(10)
Largest diff. peak and hole	0.355 and -0.271 e.Å ⁻³

ANNEXE 4 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ # 378

2-Aza-tricyclo[4.3.1.1^{3,7}]décane carbamate de méthyle (378)



The crystal was grown by slow evaporation of a methanol solution at room temperature. One single crystal was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans at 198(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. Two standard reflections were measured every 100 reflections, no significant intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

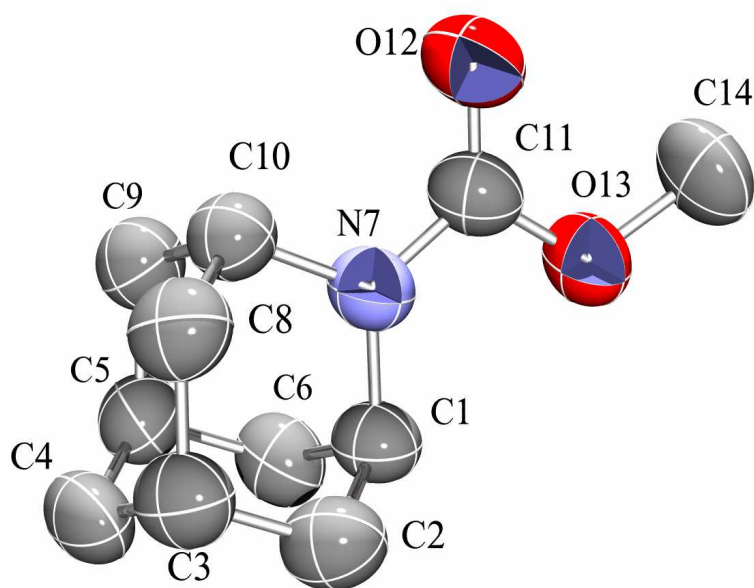


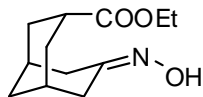
Table 1. Crystal data and structure refinement for 1hd10919.

Identification code	1hd10919	
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₇ N O ₂	
Formula weight	195.26	
Temperature	198(2) K	
Wavelength	1.54175 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 7.861(3) Å	α = 90°.
	b = 12.540(8) Å	β = 91.28(4)°.
	c = 10.156(6) Å	γ = 90°.
Volume	1000.9(9) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.296 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.712 mm ⁻¹	
F(000)	424	
Crystal size	0.3 x 0.2 x 0.1 mm ³	
Theta range for data collection	5.60 to 55.00°.	

Index ranges	-8<=h<=8, 0<=k<=13, 0<=l<=10
Reflections collected	1150
Independent reflections	1150 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 55.00°	91.3 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.9928 and 0.9421
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1150 / 0 / 129
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0840, wR2 = 0.2191
R indices (all data)	R1 = 0.0937, wR2 = 0.2340
Extinction coefficient	0.049(9)
Largest diff. peak and hole	0.269 and -0.272 e.Å ⁻³

ANNEXE 5 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ # 456

Ester 7-hydroxyiminobicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate d'éthyle (456)



The crystals were grown by slow evaporation of a CH_2Cl_2 :hexane solution at room temperature. One single crystal of $0.30 \times 0.30 \times 0.30 \text{ mm}^3$ was mounted using a glass fiber on the goniometer at 293(2) K. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. Data were reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs, solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model. Disorder was found on the ester pendant group, only one occupational site is shown for clarity.

(1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

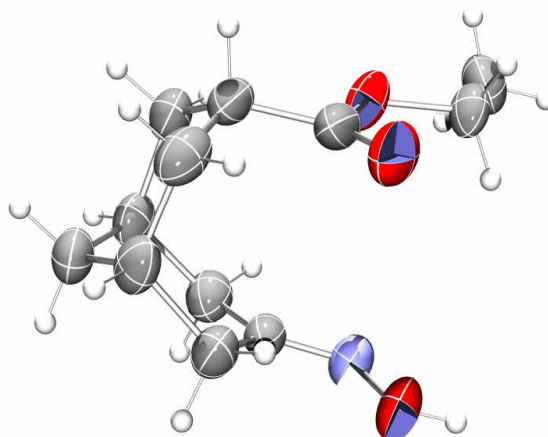


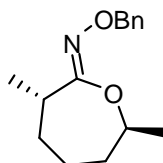
Table 1. Crystal data and structure refinement for ad4168.

Identification code	ad4168	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₈ N O ₃	
Formula weight	224.27	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2/c	
Unit cell dimensions	a = 8.448(2) Å	α = 90°.
	b = 6.589(2) Å	β = 97.34(2)°.
	c = 20.951(6) Å	γ = 90°.
Volume	1156.8(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.288 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.092 mm ⁻¹	
F(000)	484	
Crystal size	0.3 x 0.3 x 0.3 mm ³	
Theta range for data collection	2.43 to 25.55°.	

Index ranges	-10<=h<=10, 0<=k<=7, 0<=l<=25
Reflections collected	2104
Independent reflections	2104 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 25.50°	97.9 %
Absorption correction	Psi-scan
Max. and min. transmission	0.9982 and 0.9106
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2104 / 3 / 176
Goodness-of-fit on F ²	0.887
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0544, wR2 = 0.1131
R indices (all data)	R1 = 0.1507, wR2 = 0.1373
Extinction coefficient	0.008(2)
Largest diff. peak and hole	0.305 and -0.152 e.Å ⁻³

ANNEXE 6 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ # 493

O-Benzoyloxime *trans*-3,7-diméthylxépan-2-one (493)



The crystals were grown by slow evaporation of a *tert*-butyl-methyl-ether solution at room temperature. One single crystal of 0.10 X 0.15 X 0.40 mm³ was mounted using a glass fiber at 198(2) K on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

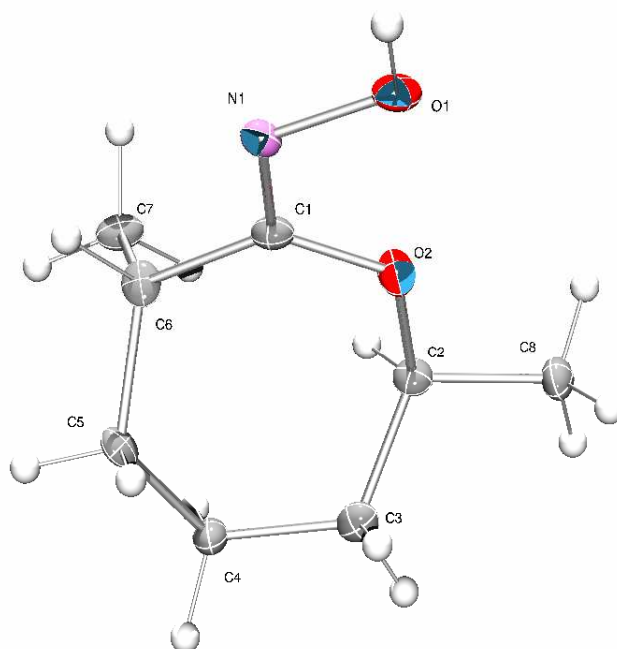


Table 1. Crystal data and structure refinement for ad5153trans.

Identification code	ad5153trans	
Empirical formula	C ₈ H ₁₅ N O ₂	
Formula weight	157.21	
Temperature	198(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 6.920(2) Å	α = 90°.
	b = 10.052(4) Å	β = 100.84(3)°.
	c = 12.522(5) Å	γ = 90°.
Volume	855.5(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.221 Mg/m ³	

Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	344
Crystal size	0.40 x 0.15 x 0.10 mm ³
Theta range for data collection	2.62 to 25.54°.
Index ranges	-8<=h<=8, 0<=k<=12, 0<=l<=15
Reflections collected	1543
Independent reflections	1543 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 25.50°	96.4 %
Absorption correction	Psi-Scan
Max. and min. transmission	0.9914 and 0.9661
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1543 / 0 / 100
Goodness-of-fit on F ²	0.825
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0744, wR2 = 0.0774
R indices (all data)	R1 = 0.2902, wR2 = 0.1060
Largest diff. peak and hole	0.288 and -0.329 e.Å ⁻³