

**DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE  
POUR L'ADDITION CATALYTIQUE D'ALCOOLS SUR DES ISOCYANATES**

par

**Marc-André Joly**

Rapport de projet de trimestre  
remis au Pr. Claude Spino

FACULTE DES SCIENCES  
UNIVERSITE DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, décembre 2004

## **REMERCIEMENTS**

J'aimerais remercier tout d'abord le Pr. Claude Spino pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet au sein de son équipe. Je désire aussi remercier tout particulièrement Cédrickx Godbout et Luc Boisvert pour leur conseils et leur aide au niveau du projet.

Merci à mes collègues de laboratoire (Amélie, Christine, David, Francis, Kristina, Pascal, Patrice, Sophie et Stéphane) pour leur esprit d'équipe et leur disponibilité.

Enfin, je souhaite remercier M. Gaston Boulay pour les analyses de masse et M. Normand Pothier pour le RMN.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE .....	I
POUR L'ADDITION CATALYTIQUE D'ALCOOLS SUR DES ISOCYANATES .....	I
REMERCIEMENTS .....	I
TABLE DES MATIERES .....	II
LISTE DES TABLEAUX.....	III
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	IV
INTRODUCTION.....	1
I.1 Isocyanates et carbamates .....	1
I.2 L'addition d'alcools sur des isocyanates.....	2
I.3 Problématique et objectifs .....	3
RESULTATS ET DISCUSSION.....	5
II.1. Détermination des conditions de réactions optimales.....	5
II.2. Discussion mécanistique .....	7
II.3. Test de la généralité de la méthode.....	11
CONCLUSION ET TRAVAUX FUTURS .....	12
PARTIE EXPERIMENTALE.....	13
Remarques générales .....	13
Modes opératoires.....	14
REFERENCES .....	19
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS.....	20

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Exploration des différents catalyseurs. Travaux de Mélissa Arbour .....	4
<b>Tableau 2</b> : Formation de l'isocyanate servant à l'optimisation des conditions d'additions d'alcools	5
<b>Tableau 3</b> : Détermination de la quantité de $Ti(Oi-Pr)_4$ et comparaison avec d'autres catalyseurs .....	6
<b>Tableau 4</b> : Minimisation de la formation du produit secondaire. ....	7
<b>Tableau 5</b> : Détermination des conditions optimales.....	10
<b>Tableau 6</b> : Résultats pour les additions d'alcools sur les isocyanates <b>23,20</b> et <b>33</b> .....	11
<b>Tableau 7</b> : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.....	13

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**Bn** : benzyle

**Cat.** : catalytique

**DMF** : diméthylformamide

**DPPA** : azoture de diphenylphosphoryle

**Et** : éthyle

**Fmoc** : fluorène

**GC** : chromatographie gazeuse

**h.** : heure

**HPLC** : chromatographie liquide à haute performance

***i*-Pr** : *i*-propyle

**Me** : méthyle

**Min.** : minute

***n*-Bu** : *n*-butyle

***néo*-Pent** : *néo*-pentyle

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**t.a.** : température ambiante

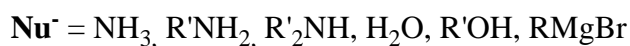
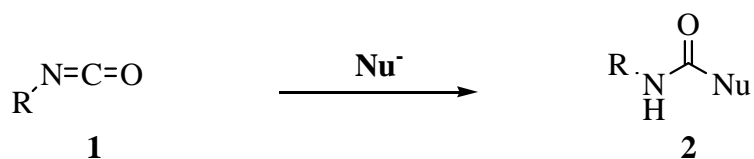
***t*-Bu** : *t*-butyle

**THF** : tétrahydrofurane

## INTRODUCTION

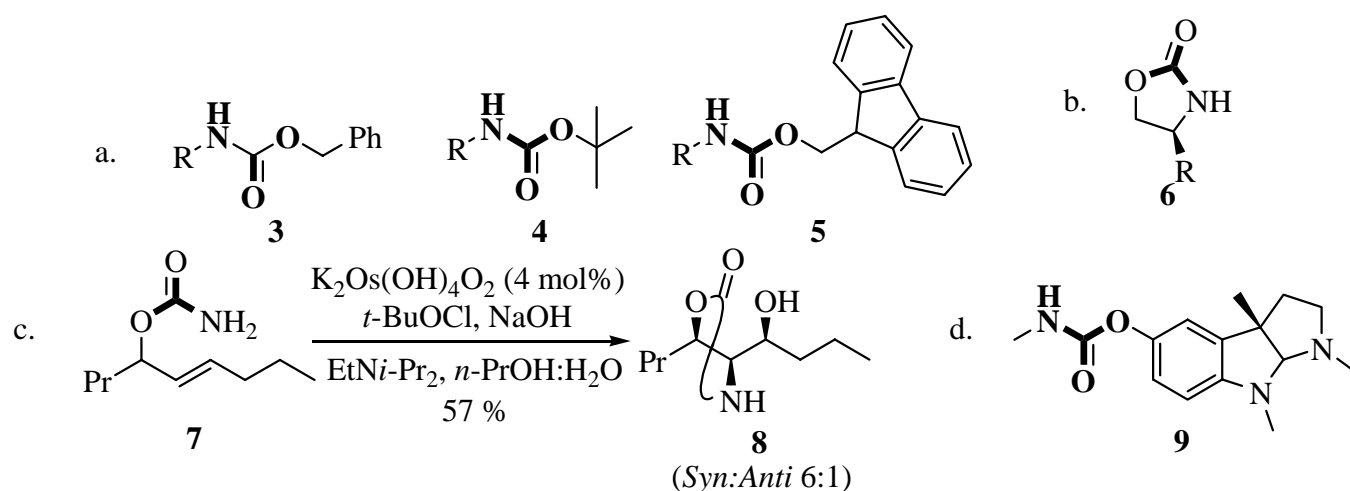
### I.1 Isocyanates et carbamates

Les additions nucléophiles sur des isocyanates mènent à une multitude d'espèces azotées dépendamment du nucléophile impliqué (schéma 1).



**Schéma 1** Additions de nucléophiles sur des isocyanates

L'addition d'alcools permet la formation de carbamates, espèces très souvent utilisées en synthèse organique. Quoique utilisés en grande majorité en tant que groupements protecteurs, on les retrouve fréquemment dans la littérature sous la forme d'auxiliaires chiraux, d'intermédiaires de réaction, et même dans certains produits naturels tel que la (-)-physostigmine (**9**), un alcaloïde inhibiteur de l'enzyme acétylcholinestérase (schéma 2)<sup>1</sup>.



**Schéma 2** Utilité des carbamates en synthèse organique. (a) Groupes protecteurs :Cbz (**3**), BOC (**4**) et Fmoc (**5**), (b) Auxiliaire chiral d'Evans (**6**), (c) intermédiaire de réaction (**8**), (d) (-)-physostigmine (**7**)

## I.2 L'addition d'alcools sur des isocyanates

L'addition d'alcools, bien que facile dans certains cas, devient ardue lorsque l'isocyanate ou l'alcool impliqué est stériquement encombré<sup>2</sup>. Les conditions de réaction alors nécessaires peuvent être incompatibles avec certains groupements fonctionnels ou l'isocyanate lui-même, ces derniers étant généralement instables et faciles à polymériser. Typiquement, ces conditions consistent à chauffer sur une longue période de temps l'isocyanate en solution dans l'alcool (schéma 3)<sup>3</sup>.

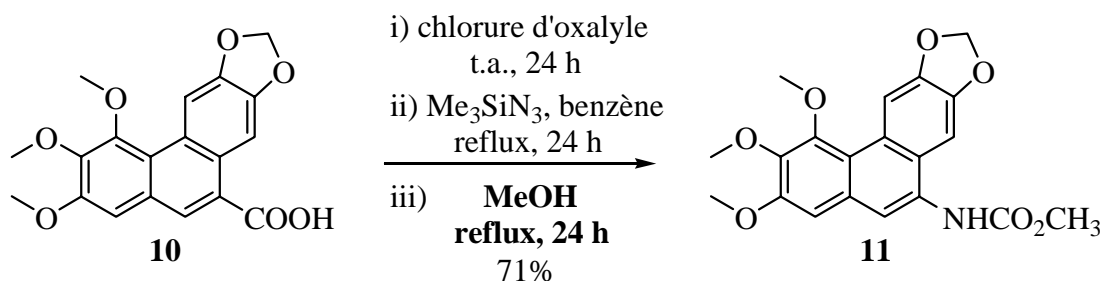


Schéma 3 Conditions typiques d'addition d'alcool sur un isocyanate

Plusieurs systèmes catalytiques ont été développés, certains utilisant des conditions basiques<sup>4</sup> et d'autres des conditions acides<sup>5</sup> (schéma 4). Dans la plupart des cas, la réaction sans catalyse peut être très longue ou ne pas s'effectuer du tout. Toutefois, la variété des groupements fonctionnels tolérés est encore limitée.

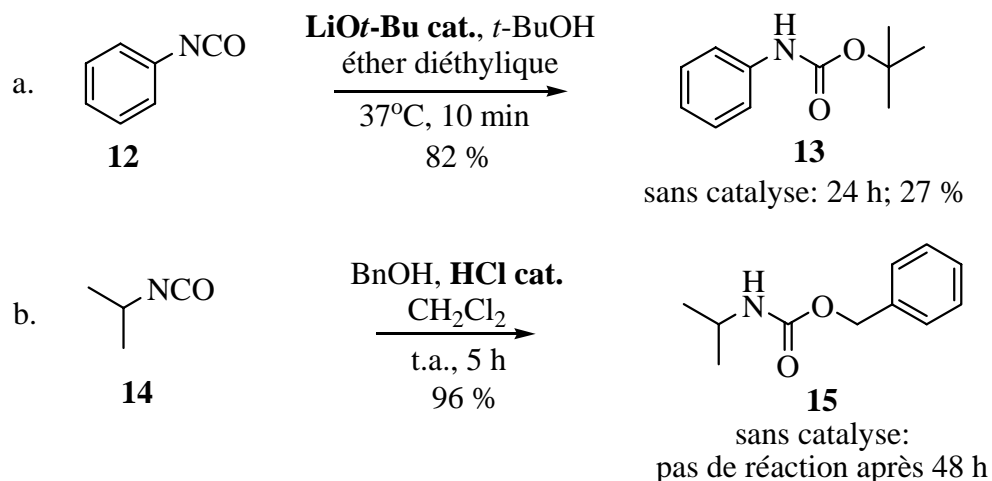
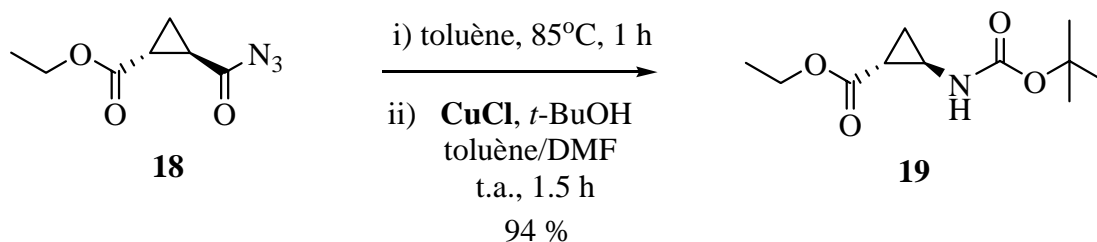


Schéma 4 Catalyses (a) basique et (b) acide

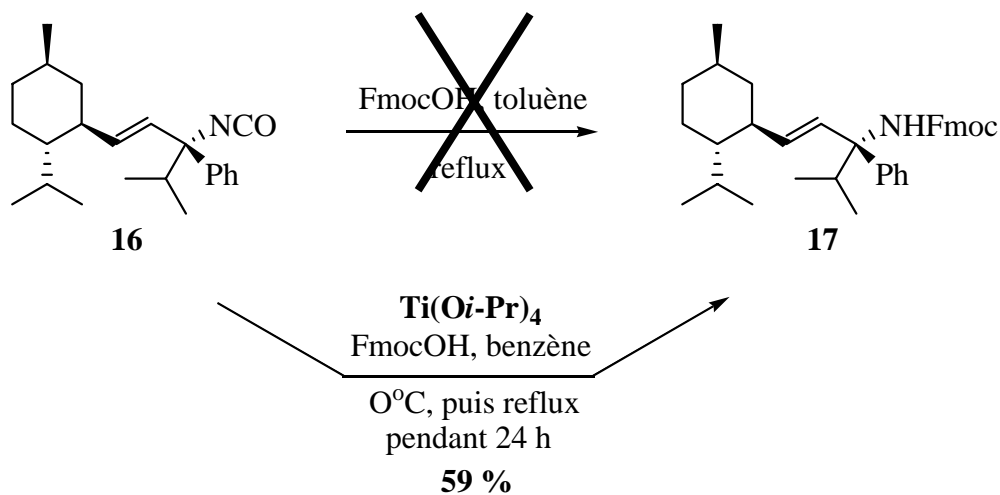
### I.3 Problématique et objectifs

La catalyse métallique, quoique peu générale, a été prouvée efficace dans certains systèmes au cours des dernières années (schéma 5)<sup>6</sup>.



**Schéma 5** Exemple de catalyse métallique

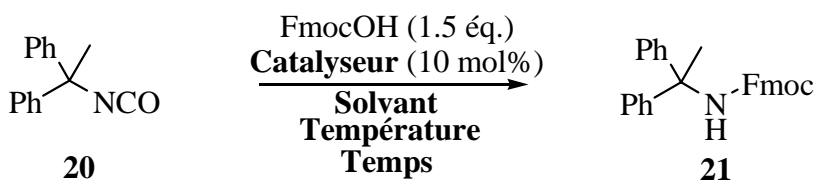
Lors de travaux réalisés par Cédricx Godbout dans le laboratoire du Pr. Claude Spino, l'addition d'alcool sur un isocyanate tertiaire s'est avérée impossible en utilisant les conditions habituelles<sup>7</sup>. Plusieurs métaux ont donc été testés tels que CuCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O et ClTi(O*i*-Pr)<sub>3</sub>, nul ne s'est démarqué<sup>8,9,10</sup>. L'utilisation du tétraisopropoxyde de titane Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> dans le benzène à reflux a toutefois été couronnée de succès et le carbamate correspondant a été obtenu dans un rendement isolé de 59% (schéma 6). Ses travaux ont été repris par Mélissa Arbour lors de son stage d'été 2004 et d'autres



**Schéma 6** Voie alternative pour la formation de **17**

métaux et conditions ont été testés sur l'isocyanate **20** et FmocOH<sup>11</sup>. Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> dans le toluène à température ambiante s'est avéré être le meilleur système catalytique avec 100% de conversion (tableau 1). Toutefois, le carbamate **21b** provenant de l'attaque de l'isopropanol représente toujours de 20 à 50% de l'isocyanate consommé.

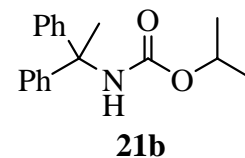
**Tableau 1** : Exploration des différents catalyseurs. Travaux de Mélissa Arbour



Essai	Catalyseur	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)*
1	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	toluène	110	6	96
2	ZnCl <sub>2</sub>	toluène	110	7	18
3	CaCl <sub>2</sub>	toluène	110	6	49
4	HCl	toluène	110	3	98
5	CuCl	toluène	110	8	94
6	<b>Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub></b>	<b>toluène</b>	<b>23</b>	<b>1.5</b>	<b>100**</b>
7	Ti(Oi-Pr) <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	23	2
8	Ti(Oi-Pr) <sub>4</sub>	DMF	23	23	14
9	Ti(Oi-Pr) <sub>4</sub>	THF	23	23	39**

\* déterminée par HPLC

\*\* 20 à 50 % provenant de l'attaque du ligand Oi-Pr (**21b**)



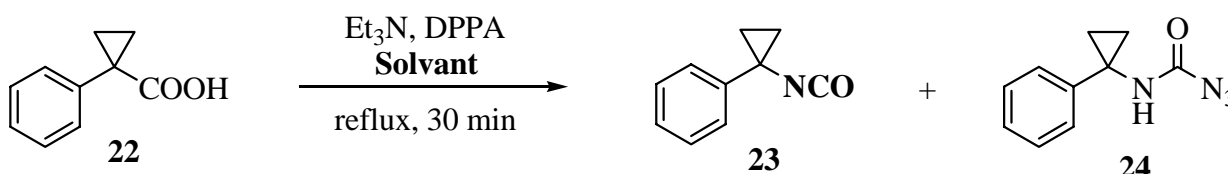
L'objectif premier du projet de terme a donc été l'optimisation de l'addition d'alcools sur des isocyanates en variant les conditions de réactions (quantité de catalyseur, quantité d'alcool, solvant, température) et en minimisant la formation du produit secondaire. La généralité de la méthode a aussi été testée en variant l'isocyanate et l'alcool utilisés. Les progrès et résultats seront discutés dans le présent rapport suivis d'une partie expérimentale détaillée.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

### II.1. Détermination des conditions de réactions optimales

Afin d'obtenir les conditions les plus générales possibles, l'optimisation a été effectuée sur l'isocyanate tertiaire **23**. Le réarrangement de Curtius de l'acide **22** correspondant en présence de triéthylamine et de DPPA a permis d'obtenir l'isocyanate **23**. Compte tenu de sa grande volatilité et de son instabilité sur silice, il a été débarrassé du toluène à l'aide d'un Küglerohr et conservé sous forme brute dans le benzène à  $-4^{\circ}\text{C}$  sous atmosphère inerte pour éviter la polymérisation qui survient rapidement à température ambiante. Le réarrangement a aussi été testé dans le benzène afin de faciliter la récupération du produit final, mais 7% de l'azoture d'acyle **24** provenant de l'attaque de l'azoture sur l'isocyanate **23** a été obtenu (tableau 2).

**Tableau 2** : Formation de l'isocyanate servant à l'optimisation des conditions d'additions d'alcools

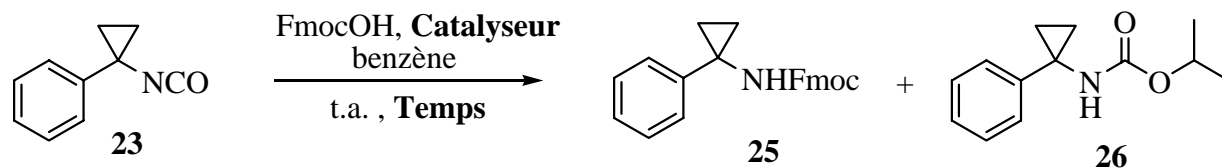


Essai	Solvant	Conversion (%)	Ratios <b>23</b> : <b>24</b>		
<b>1</b>	toluène	100	1.0	:	0.0
<b>2</b>	benzène	100	12.9	:	1.0

L'optimisation a donc débuté par la variation de la quantité de catalyseur, afin d'obtenir un compromis entre la vitesse d'addition d'alcool et la quantité de produit secondaire obtenu. Les tests ont été effectués sur l'isocyanate **23** en présence de FmocOH (tableau 3). Les données indiquent clairement une augmentation de la vitesse de la réaction mais aussi de la quantité de **26** formé avec une augmentation de la quantité de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ . Toutefois, comme 10 mol% de catalyseur n'a donné que 5% de produit secondaire **26** (tel que déterminé par RMN  $^1\text{H}$ ) après 30 min et que la réaction était plus rapide qu'avec 5 mol% de catalyseur, ces conditions ont été choisies pour effectuer la comparaison

avec d'autres catalyseurs. On observe l'avantage du  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  sur la vitesse de réaction par rapport au catalyseur qui occupe le deuxième rang, soit HCl avec seulement 46% de conversion après 40 min.

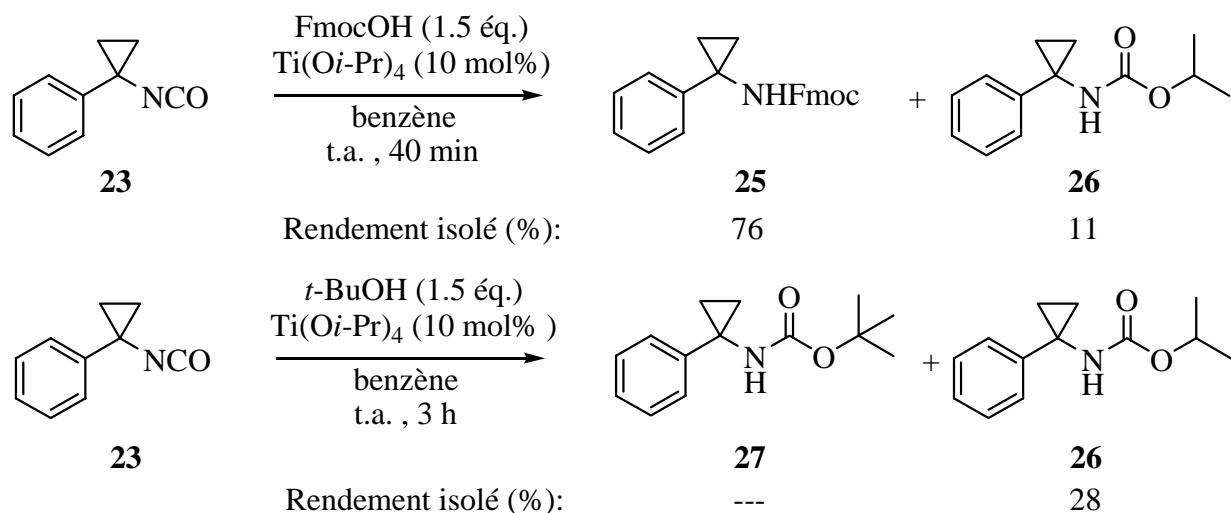
**Tableau 3** : Détermination de la quantité de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  et comparaison avec d'autres catalyseurs



Essai	Catalyseur (mol%)	Temps (min)	Conversion (%)*	Ratio* 25 : 26
1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1)	30	43	>100 : 1.0
2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (5)	30	77	62.9 : 1.0
3	<b><math>\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4</math> (10)</b>	<b>30</b>	<b>95</b>	<b>18.6 : 1.0</b>
4	HCl (10)	40	46	---
5	CuCl (10)	40	7	---
6	---	40	5	---

\* déterminée par RMN  $^1\text{H}$

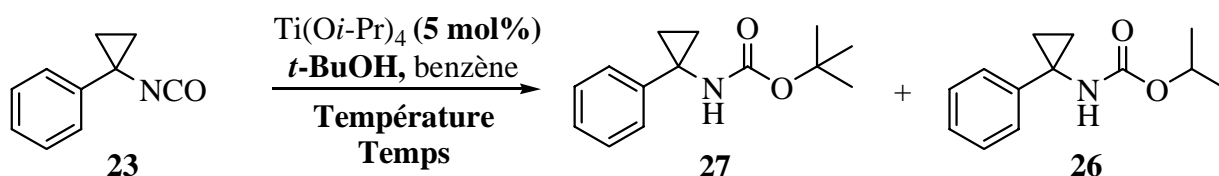
La réaction a été refaite dans les mêmes conditions avec deux alcools différents, soient FmocOH et *t*-BuOH. Cependant, seulement 76% du carbamate désiré a été obtenu dans le cas de FmocOH et seulement des traces dans le cas du *t*-BuOH, au profit du produit secondaire qui a été isolé à 11% et 28 % respectivement (schéma 7).



**Sch\u00e9ma 7** R\u00e9action de **23** avec FmocOH et *t*-BuOH

La quantité de catalyseur a donc été ramenée à 5 mol% et la température à été diminuée à 0°C, et seulement 3% de produit secondaire **26** est formé après 1.5 h (tableau 4). De plus, une augmentation de la quantité d'alcool favorise grandement la formation du produit désiré et un ratio d'environ 7 : 1 en faveur du carbamate **27** a été obtenu après 29 h de réaction en utilisant un mélange *t*-BuOH/benzène 3 : 1 comme solvant, c'est-à-dire 40 équivalents de *t*-BuOH.

**Tableau 4** : Minimisation de la formation du produit secondaire

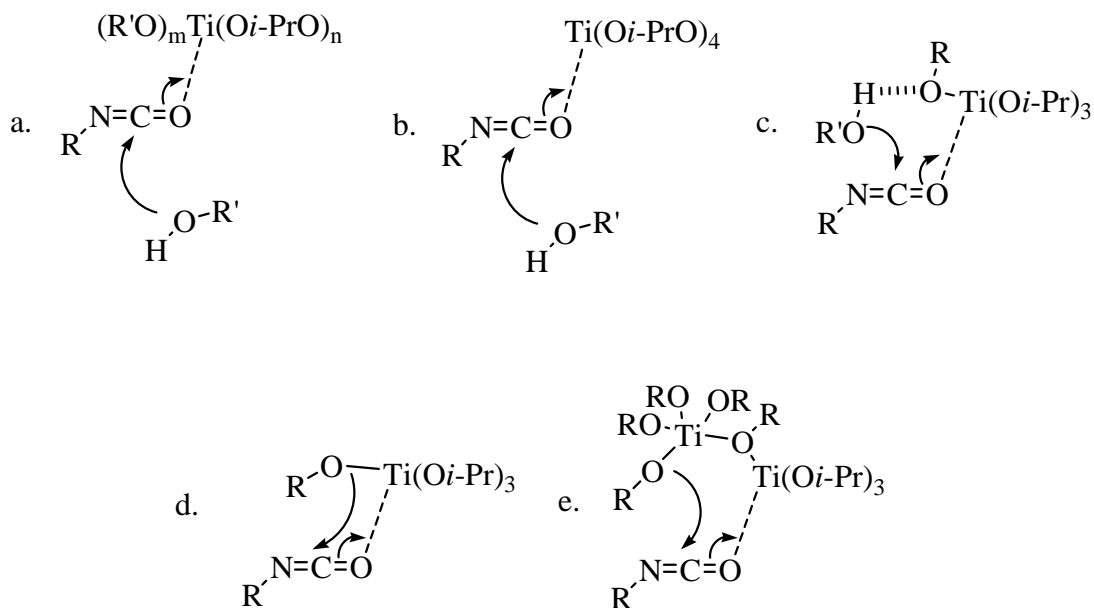


Essai	<i>t</i> -BuOH (éq.)	Température (°C)	Temps (h)	Ratio* 23 : 25 : 26
<b>1</b>	1.5	0	1.5	32.2 : 0.0 : 1.0
<b>2</b>	10	23	24	1.0 : 2.5 : 2.3
<b>3</b>	40	23	29	1.0 : 14.3 : 2.4

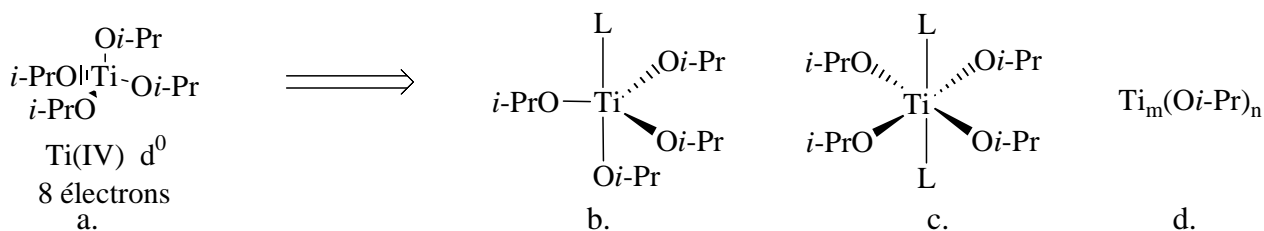
\* déterminé par GC

## II.2. Discussion mécanistique

Plusieurs mécanismes sont possibles pour cette addition catalysée par le Ti(IV) (schéma 8). Comme les complexes de Ti(IV) n'ont que 8 électrons, ils peuvent accepter plusieurs autres ligands et former des structures bipyramide trigonale ou octaédrique (schéma 9)<sup>12</sup>. Ils ont aussi tendance à oligomériser en solution. Ils peuvent donc être sous forme monomérique, dimérique ou oligomérique, tout dépendamment du solvant et des ligands. De plus, les échanges de groupements alcoxydes sont rapides, même à 0°C. Ceci rend l'exploration du mécanisme plutôt complexe. Deux types généraux de mécanismes peuvent ainsi être suggérés : mécanisme intermoléculaire et intramoléculaire.

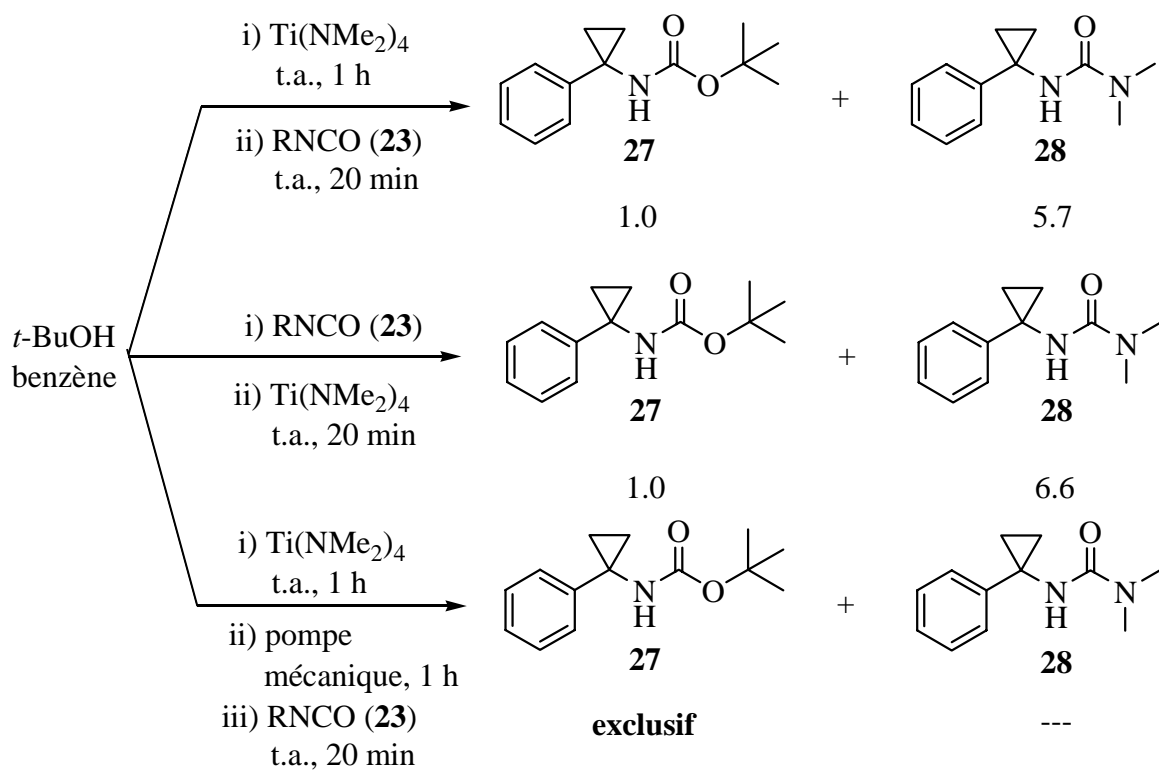


**Schéma 8** Différents mécanismes possibles. (a) (b) Intermoléculaire, (c) intermoléculaire avec pont H, (d) intramoléculaire - cycle à 4 membres, (e) intramoléculaire – cycle à 6 membres



**Schéma 9** Structures possibles des complexes de TI (IV) en solution. (a) Tétraèdre, (b) bipyramide trigonale, (c) octaèdre, (d) oligomères

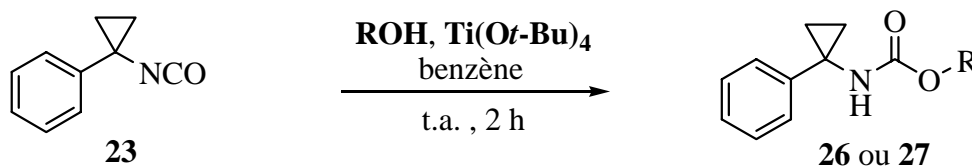
Afin de déterminer si la compétition au niveau de l'échange des ligands a un impact sur le cours de la réaction, deux expériences ont été effectuées en parallèle avec  $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$  comme catalyseur pour favoriser la substitution par l'alcool (lien Ti-O plus fort que Ti-N). Dans l'une, le catalyseur et l'alcool réagissent d'abord et l'isocyanate est ensuite ajouté, alors que dans l'autre, le catalyseur est ajouté en dernier. Les ratios démontrent bien qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux expériences (schéma 10). Comme la diméthylamine est un gaz à température ambiante, une troisième expérience où le mélange  $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4 - t\text{-BuOH}$  est mis sous pression réduite avant d'ajouter l'isocyanate a été effectuée de manière à débarrasser



**Schéma 10** Étude de l'ordre d'addition des réactifs

le milieu du nucléophile  $\text{HNMe}_2$  en compétition. Le catalyseur alors formé est le  $\text{Ti}(t\text{-BuO})_4$  et le carbamate désiré est obtenu exclusivement. En utilisant  $\text{Ti}(t\text{-BuO})_4$  avec  $i$ -PrOH, seul le carbamate isopropylique a été obtenu et aucune trace du produit secondaire provenant de l'addition du ligand  $t$ -BuOH n'a été observée (tableau 5). En optimisant les conditions avec  $t$ -BuOH, on observe qu'il est nuisible d'avoir un large excès d'alcool et qu'une trop grande quantité de catalyseur favorise la formation d'impuretés détectables par GC.

**Tableau 5** : Détermination des conditions optimales



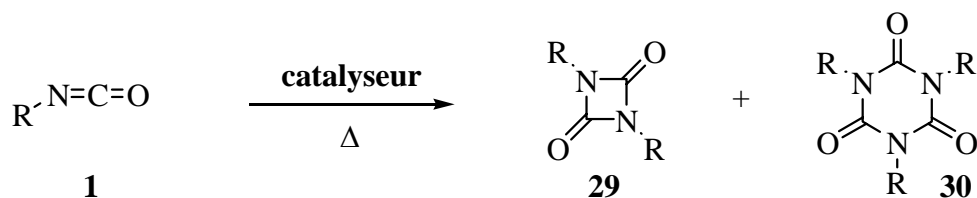
Essai	Ti(O <i>t</i> -Bu) <sub>4</sub> (mol%)	ROH (éq.)	Ratio* 23 : 26 ou 27
<b>1**</b>	10	<i>i</i> -PrOH (1.5)	1.0 : 17.8
<b>2</b>	10	<i>t</i> -BuOH (40)	1.0 : 1.3
<b>3</b>	10	<i>t</i> -BuOH (1.5)	1.0 : 2.3
<b>4***</b>	20	<i>t</i> -BuOH (1.5)	1.0 : 3.5

\* déterminé par GC

\*\* aucune trace du produit d'addition provenant de *t*-BuOH

\*\*\* impuretés plus importantes par GC

Comme certains métaux de transition tels l'étain, le zinc, le cuivre et le nickel peuvent catalyser la formation de dimères **29** et de trimères **30** à partir d'isocyanates (schéma 11), l'isocyanate **23** étudié a été mis en contact avec du Ti(O*t*-Bu)<sub>4</sub> pendant une semaine à température ambiante sans la présence d'alcool<sup>13</sup>. Seul l'amine correspondante a été obtenue et aucune trace par GCMS de dimère ou de trimère n'a été observée.



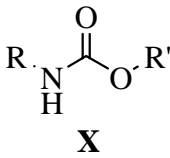
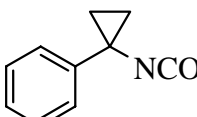
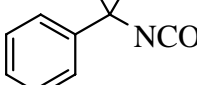
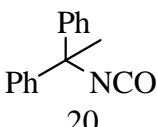
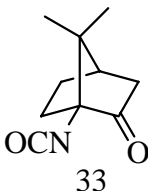
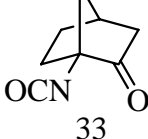
**Schéma 11** Oligomérisation catalysée par certains métaux de transition

**Catalyseur** : complexe de Sn, Zn, Cu ou Ni

### II.3. Test de la généralité de la méthode

Ayant déterminé quelles étaient les conditions optimales, les isocyanates tertiaires **20** et **33** ont été synthétisés à partir des acides **31** et **32** correspondants en utilisant le réarrangement de Curtius dans des rendement respectifs de 86% et 87%. Plusieurs alcools ont été testés (tableau 6) et une diminution du rendement est observée avec une augmentation de l'encombrement, probablement causée par un temps de réaction plus long propice à la formation de produits secondaires (polymérisation, hydrolyse, etc.). Dans le cas de l'isocyanate **33** seules les conversions après 24 h ont été tabulées, l'isolation des produits n'ayant pas encore été effectuée. Aucune réaction n'est observée avec le *t*-BuOH, même à 70°C.

**Tableau 6** : Résultats pour les additions d'alcools sur les isocyanates **23,20** et **33**

	<b>RNCO</b>	<b>R'OH (1.5 éq.)</b> <b>Ti(O<i>t</i>-Bu)<sub>4</sub> (10 mol%)</b> benzène, t.a.	<b>Temps</b>			
	<b>1</b>					<b>X</b>
<b>Essai</b>	<b>RNCO</b>	<b>R'OH</b>	<b>Temps</b>	<b>Conversion (%)</b>	<b>Rendement (%)</b>	<b>X</b>
1		FmocOH	40 min	---	81*	<b>25</b>
2		<i>i</i> -PrOH	2 h	---	64*	<b>26</b>
3	23	<i>t</i> -BuOH	>24 h	---	60*	<b>27</b>
4		FmocOH	1 h	---	92	<b>34</b>
5	20	<i>i</i> -PrOH	24 h	---	79	<b>35</b>
6		<i>néo</i> -PentOH	24 h	93	---	<b>36</b>
7		<i>i</i> -PrOH	24 h	88	---	<b>37</b>
8	33	<i>t</i> -BuOH	24 h (70°C)	---	---	<b>38</b>

\* Rendement 2 étapes à partir de l'acide

## CONCLUSION ET TRAVAUX FUTURS

Une méthodologie a été développée pour l'addition rapide et efficace d'alcools sur des isocyanates encombrés et/ou instables. De plus, la formation problématique du carbamate secondaire a été éliminée efficacement en utilisant un ligand plus encombré. Ainsi, plusieurs carbamates ont été synthétisés avec succès en utilisant cette nouvelle méthode. L'addition d'alcools sera donc testée sur plusieurs autres isocyanates afin de démontrer davantage la généralité de la méthode.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez Aldrich et ont été utilisés sans purification. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau 7 suivant.

**Tableau 7** : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétate d'éthyle	Aucun
Benzène	Sodium
Hexanes	Aucun
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydruure de calcium
Toluène	Sodium

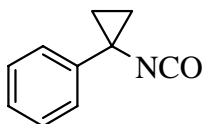
Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm) 60 F-250 (Merck). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution d'acide phosphomolybdique ou dans une solution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

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  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 ratios ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse (HP 5890 serie II).

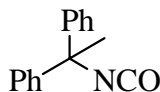
## Modes opératoires

### (1-Isocyanatocyclopropyl)benzène (23)



L'acide **22** (1.02 g, 6.31 mmol) a été dissous dans 30 mL de toluène à température ambiante et la *N,N,N*-triéthylamine (1.04 mL, 7.26 mmol) à été ajoutée. L'azoture de diphénylphosphoryle (1.41 mL, 6.56 mmol) a ensuite été additionné sur une période de 2 min. Le mélange réactionnel a été porté à reflux et agité 45 min. Le mélange a été ensuite versé dans 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec 50 mL d'éther diéthylique. Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite à l'aide d'un Küglerohr. Le produit brut, une huile transparente, a été dissous dans 15.0 mL de benzène (0.421 M) et conservé dans le congélateur. **Caractérisation** : Kaiser C.; *J. Med. Pharm.* **1962**, 5, 1243-65 (à vérifier, publication commandée)

### (1-Phényl-1-isocyanatoéthyl)benzène (20)

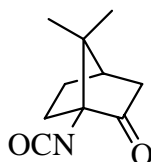


L'acide **31** (489 mg, 2.30 mmol) a été dissous dans 15 mL de toluène à température ambiante et la *N,N,N*-triéthylamine (0.369 mL, 2.65 mmol) à été ajoutée. L'azoture de diphénylphosphoryle (0.521 mL, 2.42 mmol) a ensuite été additionné sur une période de 2 min. Le mélange réactionnel a été porté à reflux et agité 45 min. Le mélange a été ensuite versé dans 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec 25 mL d'éther diéthylique. Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec

un mélange d'éther éthylique et de pentane (2.5:97.5). Une huile incolore (423 mg, 86%) à été obtenue. Le produit purifié a été dissous dans 4.50 mL de benzène (0.444 M) et conservé dans le congélateur.

**Caractérisation** : Arbour M.; *Rapport de stage*, Université de Sherbrooke, **2004**, 16 pages

### 1-Isocyanato-7,7-diméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one (33)



L'acide **32** (199 mg, 1.09 mmol) a été dissous dans 7 mL de toluène à température ambiante et la *N,N,N*-triéthylamine (0.175 mL, 1.26 mmol) à été ajoutée. L'azoture de diphenylphosphoryle (0.248 mL, 1.15 mmol) a ensuite été additionné sur une période de 2 min. Le mélange réactionnel a été porté à reflux et agité 30 min. Le mélange a été ensuite versé dans 30 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec 20 mL d'éther diéthylique. Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95). Un solide blanc (170 mg, 87%) à été obtenu. Le produit purifié a été dissous dans 2.00 mL de benzène (0.470 M) et conservé dans le congélateur.

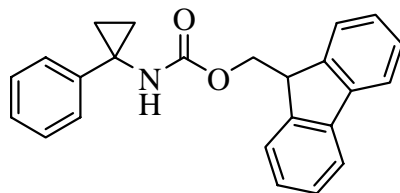
### Tétrakis(*t*-butoxyde) de titane

Le tétrakis(diméthylamidure) de titane (0.500 mL, 2.11 mmol) a été dissous dans 0.300 mL de benzène à température ambiante. Le *t*-butanol (1.00 mL, 10.5 mmol) a ensuite été additionné sur une période de 5 min. Le mélange réactionnel a été agité 1 h à température ambiante, puis 1 h sous pression réduite. Un liquide incolore à été obtenu. Le produit brut a été conservé au congélateur sous atmosphère d'argon.

## Procédure générale pour la formation des carbamates

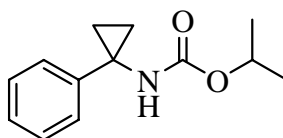
À la solution d'isocyanate (0.422 mmol) dans le benzène a été ajouté l'alcool (0.633 mmol) à température ambiante. Le milieu réactionnel a ensuite été diluée avec un même volume de benzène (1 mL), puis le tétrakis(*t*-butanoxyde) de titane (17  $\mu$ L, 0.044 mmol) été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité jusqu'à complétion par chromatographie gazeuse. Le mélange a été ensuite versé dans une d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (10 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite.

### Ester 9*H*-fluorèn-9-ylméthylique de l'acide (1-phénylcyclopropyl)carbamique (25)



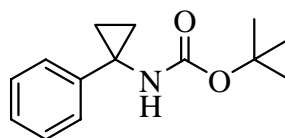
Préparé selon le protocole général pour la formation des carbamates. Temps de réaction : 20 min. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de toluène (5 :95 à 20 :80). Un solide blanc (81%) à été obtenu. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79-6.99 (m, 13H), 5.44-5.25 (m, 1H), 4.47 (d, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 4.23-4.13 (m, 1H), 1.56-1.06 (m, 4H). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 3314, 1699, 1519. **SMBR** ( $m/z$ , (intensité relative)) 355 ( $M^+ + 1$ , 5), 178 (100), 123 (50). **SMHR** calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N: 355.1572, trouvée: 355.1564.

### Ester *i*-propylique de l'acide (1-phénylcyclopropyl)carbamique (26)



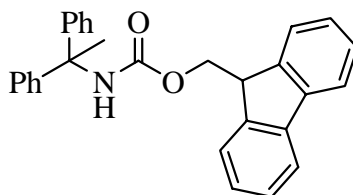
Préparé selon le protocole général pour la formation des carbamates. Temps de réaction : 2 h. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Un solide blanc (64%) à été obtenu. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.16 (m, 5H), 5.39-5.18 (m, 1H), 4.91 (sept, 1H, *J* = 6.0 Hz), 1.28-1.21 (m, 10H). **IR** (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 3319, 2979, 1701. **SMBR** (*m/z*, (intensité relative)) 219 (M<sup>+</sup> + 1, 9), 178 (100), 179 (M<sup>+</sup> - Fmoc, 64). **SMHR** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N: 219.1259, trouvée: 219.1255.

### Ester *t*-butylique de l'acide (1-phénylcyclopropyl)carbamique (27)



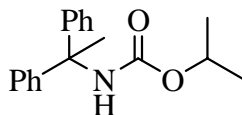
Préparé selon le protocole général pour la formation des carbamates. Temps de réaction : >24 h. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Un solide blanc (60%) à été obtenu. **Caractérisation** : Woodroffe C. C.; Zhong B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2000**, 5, 55-60

### Ester 9*H*-fluorèn-9-ylméthylique de l'acide (1,1-diphényléthyl)carbamique (34)



Préparé selon le protocole général pour la formation des carbamates. Temps de réaction : 1 h. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de toluène (5 :95 à 20 :80). Un solide blanc (92%) à été obtenu. **Caractérisation** : Arbour M.; *Rapport de stage*, Université de Sherbrooke, **2004**, 16 pages

**Ester *i*-propylique de l'acide (1,1-diphényléthyl)carbamique (35)**

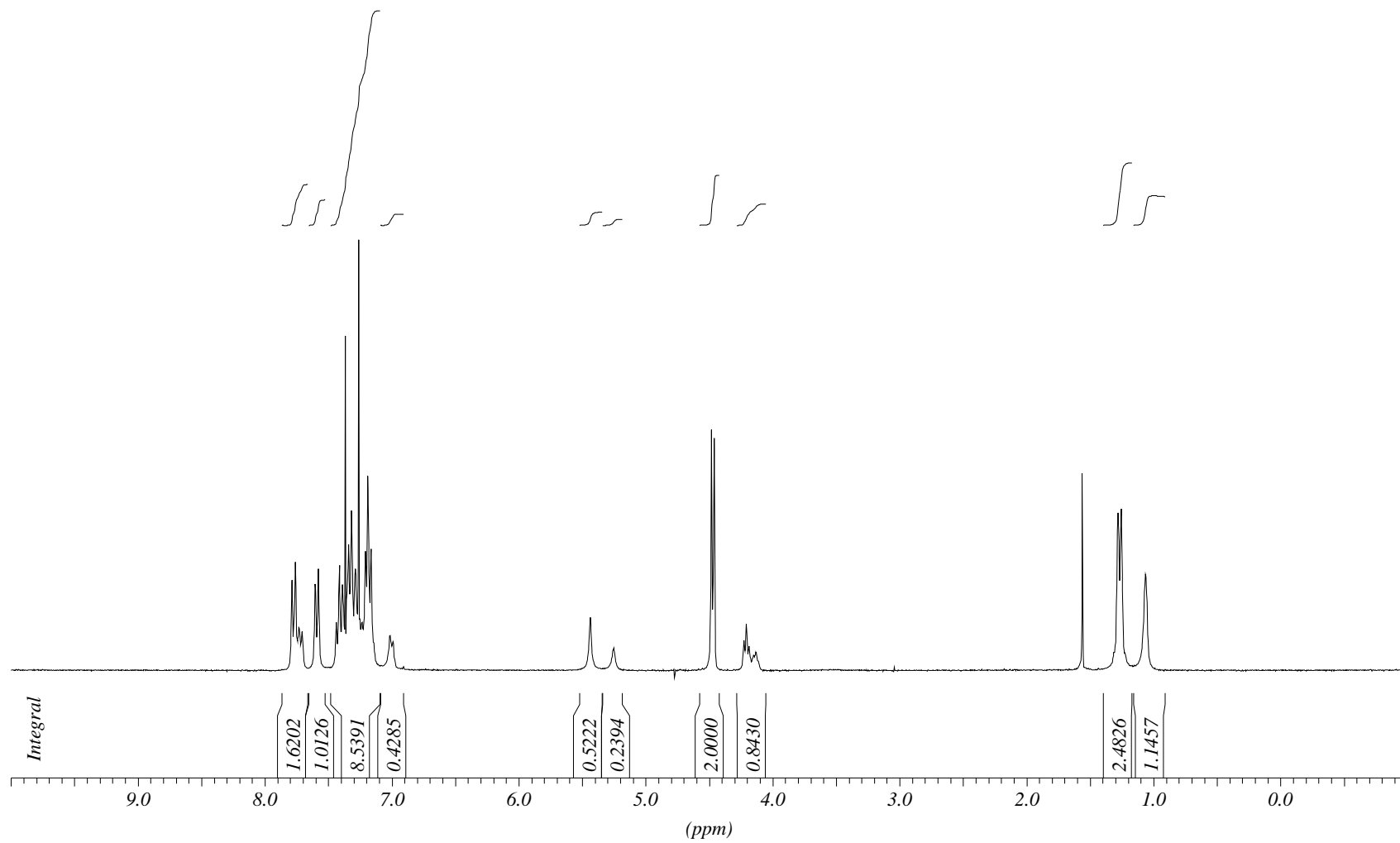
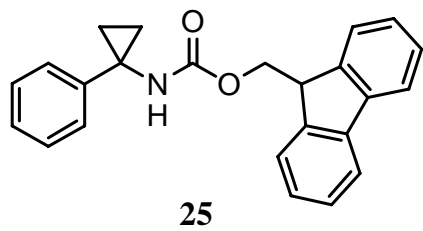


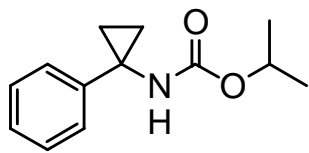
Préparé selon le protocole général pour la formation des carbamates. Temps de réaction : 24 h. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Une huile incolore (79%) à été obtenue. **Caractérisation** : Arbour M.; *Rapport de stage*, Université de Sherbrooke, **2004**, 16 pages

## RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> Donohoe T. J.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 2583-85
- <sup>2</sup> March, J.; *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure 4<sup>th</sup> Edition.* **1992**, John Wiley & Sons, New-York
- <sup>3</sup> Krow G.; *Synth. Comm.* **1976**, 4, 261-67
- <sup>4</sup> Bailey W. J.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2690-92
- <sup>5</sup> Vaultier M.; *Synthesis*, **1991**, 787-88
- <sup>6</sup> Miller J. A.; Hennessy E. J.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7884-86
- <sup>7</sup> Godbout, C.; *Cahier de laboratoire 5*, Université de Sherbrooke **2004**
- <sup>8</sup> Duggan M. E.; Imagire J. S.; *Synthesis* **1989**, 131-32
- <sup>9</sup> Malanga C.; Urso A.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8859-60
- <sup>10</sup> Oberth A. E.; Bruenner R. S.; *I&EC Fundamentals* **1969**, 8, 383-88
- <sup>11</sup> Arbour M.; Rapport de stage **2004**, 16 pages
- <sup>12</sup> Walsh P. J.; *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 739-49
- <sup>13</sup> Duong H. A.; Louie J.; *Organic Letters* **2004** (publication prochaine)

## **ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS**





26

