

**EXTENSION DE LA METHODOLOGIE DU MITSUNOBU SUR UN SYSTEME CHIRAL RELIE A UN
HYDROXY DIENE**

par

Catherine Mercier Shanks

Rapport de stage

Été 2006

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, août 2006

APPRÉCIATION ET REMERCIEMENTS

J'ai vraiment apprécié ce stage, car il m'a permis d'apprendre énormément de choses, autant au niveau pratique que théorique. Jongler avec des connaissances nouvelles n'est pas toujours facile, mais c'est passionnant. Quatre mois, c'est vite passé quand on apprend constamment de nouvelles choses! On a à peine le temps de vraiment s'engager dans un projet que déjà c'est fini!

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé durant mon stage et qui ont su prendre le temps de répondre aux mille et une questions qui piquaient ma curiosité. Merci pour tous ces conseils et ces petits trucs qui purent m'éviter bien des tracas et qui me seront à jamais utiles! Grâce à chacun de vous, j'ai beaucoup appris! Merci particulièrement à David Gagnon, Joannie Minville et François Tremblay ainsi qu'à Claude Spino.

TABLE DES MATIÈRES

APPRECIATION ET REMERCIEMENTS	I
TABLE DES MATIÈRES	II
LISTE DES ABRÉVIATIONS	III
LISTE DES SCHÉMAS.....	IV
INTRODUCTION.....	1
RÉSULTATS ET DISCUSSION	5
1. Synthèse de l'alcool relié à un diène	5
1.1. Synthèse du dibromure	6
1.2. Synthèse des alcools propargyliques.....	6
1.3. Synthèse des alcools allyliques	7
2. La réaction de Mitsunobu sur les alcools allyliques.....	8
2.1. Les évidences de deux réarrangements sigmatropique [3,3] à la suite du Mitsunobu	8
2.2. La sérosélectivité de la réaction de Mitsunobu	9
3. Exploration d'une nouvelle séquence dans le but d'accroître les excès diastéréomériques.....	10
3.1. La réaction de Mitsunobu sur les alcools propargyliques	11
3.2. Réduction de la triple liaison des azotures propargyliques.....	12
3.2.1. <i>La réduction de Birch</i>	14
3.2.1. <i>La réduction à l'aide du diimide</i>	14
CONCLUSION GÉNÉRALE	17
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	18
Remarques générales	18
Modes opératoires.....	18
RÉFÉRENCES ET NOTES	29
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	30
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES.....	41

LISTE DES ABRÉVIATIONS

DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DMAP	N,N-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
GC	Chromatographie en phase vapeur
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
(+)-MTPA	acide (R)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluorométhyl)phenylacétique
n-BuLi	n-Butyllithium
Red-Al	Dihydrobis(2-methoxyethoxy) aluminate de sodium
RMN ^1H	Résonance magnétique nucléaire du proton
t.a.	Température ambiante
THF	Tétrahydrofurane

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1	1
Schéma 2	2
Schéma 3	2
Schéma 4	3
Shéma 5	5
Schéma 6	6
Schéma 7	7
Schéma 8	8
Schéma 9	9
Schéma 10	10
Schéma 11	10
Schéma 12	12
Schéma 13	13
Schéma 14	14
Schéma 15	14
Schéma 16	15

INTRODUCTION

La réaction de Mitsunobu est une méthode qui permet de fabriquer des liens C-N en effectuant une réaction de substitution entre un alcool et un nucléophile, dans notre cas l'acide hydrazoïque. La dernière des quatre étapes de cette réaction procède généralement par un mécanisme S_N2 ce qui amène une inversion complète de la stéréochimie du centre chiral concerné (Schéma 1). Par contre, dans le cas d'un alcool allylique, une certaine proportion de produit provenant d'un mécanisme S_N2' peut être présent, ce qui amène une régiosélectivité différente ainsi qu'une diminution possible de la stéréosélectivité étant donné la possibilité d'addition *syn* ou *anti* du nucléophile.

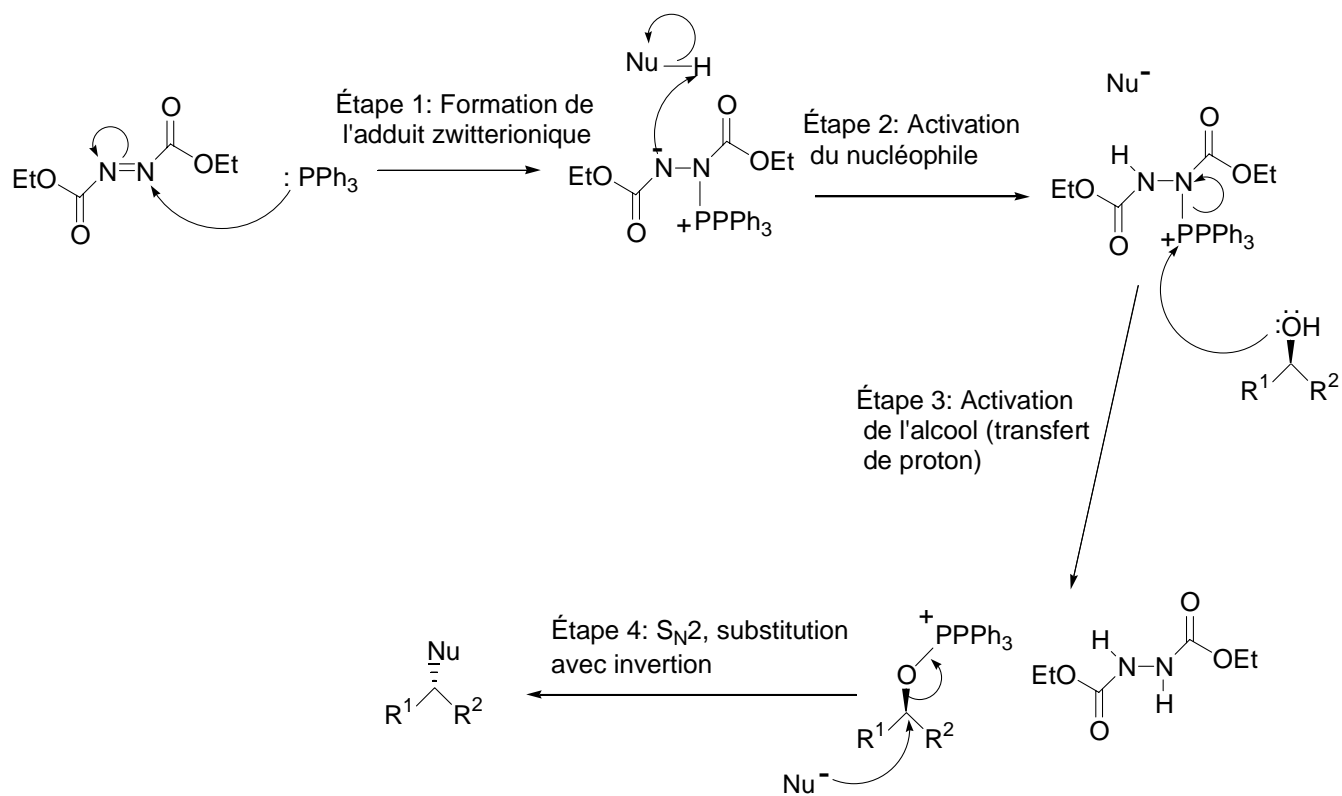
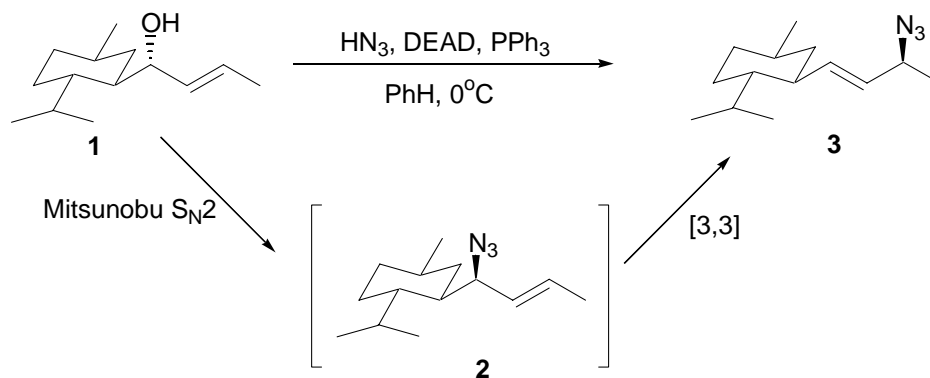
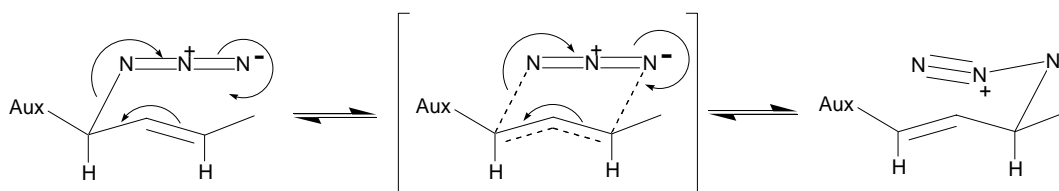


Schéma 1

Il y a quelques années, Cédricx Godbout, étudiant à la maîtrise, a observé le réarrangement sigmatropique [3,3] d'un azoture allylique généré par une réaction de Mitsunobu sur l'alcool allylique **1** alors qu'il tentait de former l'azoture avec inversion de la stéréochimie (**2**) (Schéma 2).¹ L'azoture **3** a été le seul produit obtenu, et ce avec un excès diastéréomérique de 88%.



Ce phénomène imprévu, qui fut initialement expliqué par un mécanisme S_N2' stéréosélectif, a depuis été sujet à l'étude par différents étudiants au laboratoire, mais ce n'est que récemment, grâce aux travaux de David Gagnon et de Sophie Lauzon, qu'il fut proposé qu'une bonne proportion du produit observé provenait d'un mécanisme S_N2 suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3]. Il était déjà connu de la littérature qu'un azoture allylique existe sous forme d'un mélange en équilibre de deux isomères, car ce type d'azoture a la capacité d'effectuer un réarrangement sigmatropique [3,3]. Cet équilibre est fort rapide à température ambiante et semble être insensible à la nature du solvant.² C'est d'ailleurs pourquoi les azotures allyliques sont peu utilisés en synthèse organique. Il est à noter que lors d'un réarrangement sigmatropique [3,3] la stéréochimie originale est conservée, car l'état de transition cyclique à 6 membres prend une conformation pseudo-chaise dans lequel la forte tension allylique 1,3 est minimisée (Schéma 3).



Quelques-unes des évidences qui portent à croire en la présence d'un mécanisme S_N2 suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3] sont présentées ci-dessous. Tout d'abord, le fait que l'alcool allylique **1** donne de meilleurs résultats en terme de stéréosélectivité que son diastéréoisomère sous-entant la présence, en bonne proportion, d'un mécanisme S_N2 suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3] pour obtenir l'azoture allylique **3**. Ceci s'explique par le fait que seule la stéréosélectivité d'un mécanisme S_N2 peut être influencé de façon significative par un encombrement stérique différent à

proximité des deux alcools.¹ D'autre part, il a été observé que, lorsque le groupement vinylméthyle était remplacé par des groupements plus encombrants, la stéréochimie résultant de l'inversion dû à un mécanisme S_N2 se trouvait à être en plus grande proportion et la présence de la molécule correspondant à l'azoture allylique **2** n'était pas observée. Étant donné la stéréosélectivité observée, il en a été déduit que la réaction procède majoritairement par un mécanisme S_N2 suivi d'un réarrangement sigmatropique [3,3] de l'azoture, le mécanisme S_N2' ayant été défavorisé par l'encombrement stérique du site d'attaque. La portion de produit ayant la stéréochimie inverse de celle correspondant à l'azoture allylique **3** est pour sa part due à la présence du mécanisme S_N2' . D'ailleurs lorsque le groupement utilisé était vraiment très encombrant (par exemple : le TMS), seulement la stéréochimie résultant de l'inversion dû à un mécanisme S_N2 était observée et il y avait un mélange 50 : 50 des deux régioisomères correspondant aux azotures allyliques **2** et **3**.¹ Dans ce cas extrême, la réaction a procédé uniquement par un mécanisme S_N2 et l'observation du régioisomère correspondant à l'azoture allylique **3** ne peut être expliqué que par la présence d'un réarrangement sigmatropique [3,3] de l'azoture résultant du Mitsunobu.

Suite à cette constatation, c'est-à-dire que la réaction de Mitsunobu avec l'acide hydrazoïque sur un alcool allylique donne lieu au réarrangement de l'azoture résultant, il a été envisageable de penser que, si le système chiral était relié à un diène, l'azoture généré par une réaction de Mitsunobu subirait deux réarrangements sigmatropiques [3,3], ce qui permettrait ainsi de générer un centre chiral aminé distant de quatre liens de la source chirale. (Schéma 4)

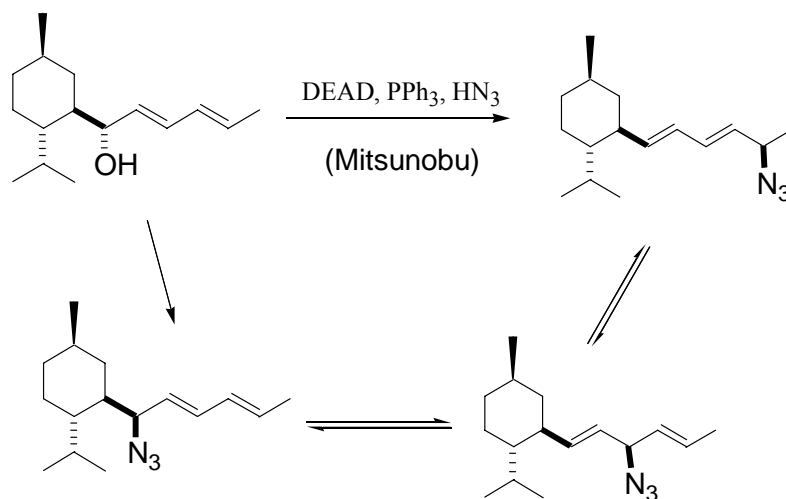


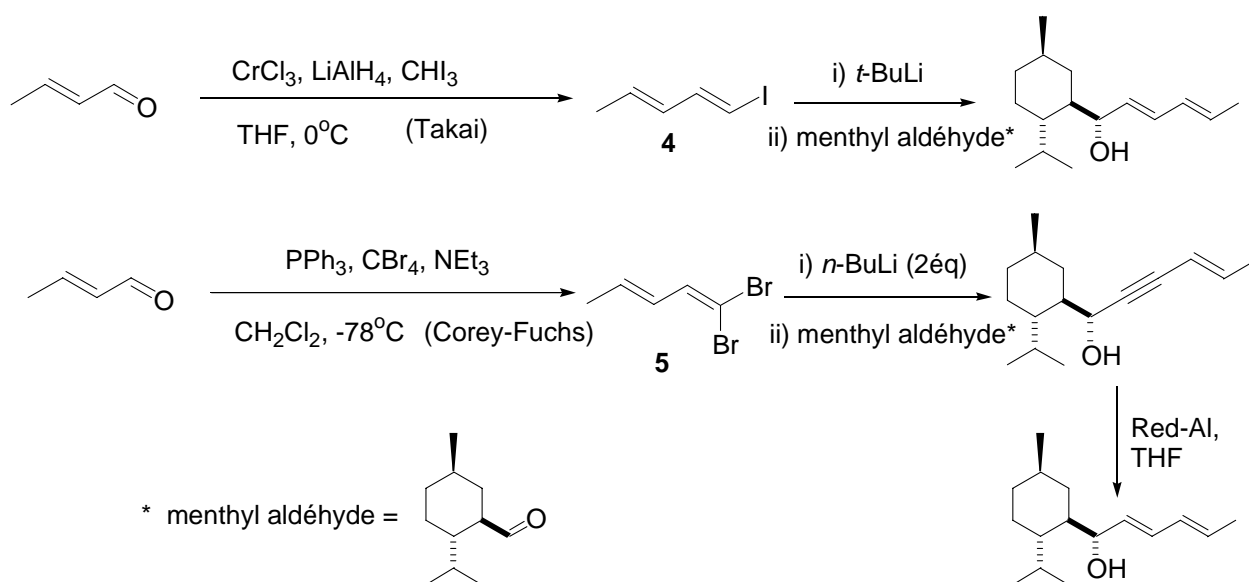
Schéma 4

Le projet qui m'a été confié consiste en la vérification de cette hypothèse. Il faudra d'abord trouver le moyen de synthétiser l'alcool qui constituera le produit de départ pour la réaction de Mitsunobu, soit l'alcool relié au système chiral ainsi qu'à un diène. Par la suite, il faudra déterminer les rendements ainsi qu'évaluer les excès diastéréomériques (en transformant les azotures en amide de Mosher). Si la stéréosélectivité ne s'avère pas très bonne, il serait justifier de tenter de l'améliorer et si elle s'avère bonne, il serait intéressant d'explorer les réactions qui pourraient être faites à partir de l'azoture résultant du réarrangement.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Synthèse de l'alcool relié à un diène

Deux méthodes pourraient être envisageables : la première passant par une réaction de Takai et la seconde utilisant une réaction de Corey-Fuchs (Schéma 5).



Shéma 5

La première des deux méthodes envisageables pour synthétiser l'alcool allylique qui servira de réactif de départ pour le Mitsunobu, soit celle passant par une réaction de Takai fut rapidement abandonnée (Schéma 5). Le fait est que l'iodure vinylique **4** n'a pas pu être isolé lors du premier essai, et ce, en raison de sa grande volatilité.

La seconde méthode envisageable pour synthétiser l'alcool allylique, soit celle utilisant une réaction de Corey-Fuchs (Schéma 5), s'est avérée davantage fructueuse que la première méthode quoiqu'elle implique une étape supplémentaire.

1.1. Synthèse du dibromure

Il fut observé que le dibromure **5** est un composé relativement instable. Une dégradation presque totale du dibromure, majoritairement en composés qui n'ont pas pu être identifiés, suite à une chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (90 : 10) a été observée. D'autres méthodes de purification ont donc dû être utilisées soit la trituration à l'hexane froid ou les extractions successives du produit dissout dans de l'acétonitrile avec plusieurs portions d'hexane, suivit d'une distillation sous vide (**5** distille vers 50 °C) pour enlever toutes traces de triphénylphosphine.

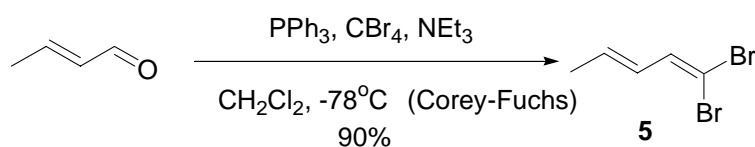


Schéma 6

1.2. Synthèse des alcools propargyliques

La formation de l'alcool propargylique **6** à partir du dibromure est un enchaînement de deux réactions dont la première ne peut pas être suivie par les méthodes d'analyse standard. En effet, la formation de l'acétylure de lithium (partie i de la réaction, schéma 7) ne peut pas être suivie car le lithien serait remplacé par un hydrogène s'il était déposé sur la silice d'une plaque de chromatographie sur couche mince. S'il s'avérait rester des traces de *n*-BuLi lorsque la partie ii de la réaction était amorcée, celui-ci pourrait s'ajouter sur la menthyle aldéhyde pour donner l'alcool aliphatique correspondant. Lorsque la réaction a été faite sur une échelle moyenne (environ 2 g du dibromure de départ), la présence de cet alcool dans la fraction regroupant certains produits beaucoup moins polaires que les alcools désirés, fraction provenant de la chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, a été déduite par analyse du spectre RMN ¹H.

Suite à la réaction, il a été difficile de séparer les deux alcools propargyliques par chromatographie éclair, et il restait constamment une fraction mixte. Si on considère cette fraction mixte ainsi que les deux fractions contenant chacun des deux diastéréoisomères de l'alcool propargylique, le rendement global de cette réaction était généralement supérieur à 50%. Il est à noter qu'il était encore plus difficile

de séparer une impureté qui était légèrement moins polaire que l'alcool propargylique **6**. Une fois, au cours des différentes reprises de l'expérience, il a été possible d'isoler cette impureté pure, sans trace du produit **6** et le RMN ^1H de cette fraction laisse croire en la présence d'un épimère du noyau menthyle. Cet épimère était probablement présent dans la menthyle aldéhyde de départ, car il est peu probable que le milieu réactionnel ait permis une épimérisation de cette partie de la molécule. Cet épimère devait être présent uniquement en très petite proportion dans la menthyl aldéhyde utilisée car sa présence n'a pas été détectée dans le spectre RMN ^1H de la menthyl aldéhyde fraîchement purifiée. Sa présence en petite proportion expliquerait pourquoi il était possible d'observer l'alcool propargylique joint à ce qui semblait être l'épimère du noyau menthyl uniquement lorsque la réaction était faite sur une assez grande échelle.

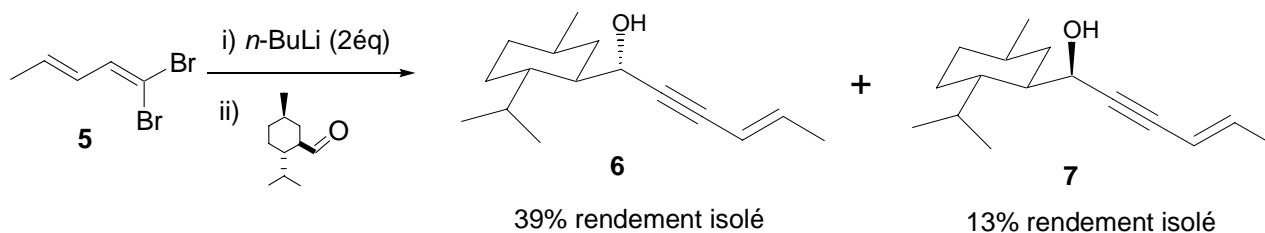


Schéma 7

Comme il était presque impossible d'arriver à séparer parfaitement les deux alcools propargyliques par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, il a fallu trouver une autre méthode afin de déterminer le ratio des deux alcools produits par cet enchaînement de réaction. L'utilisation d'un chromatographe en phase vapeur fut la méthode utilisée pour déterminer ce ratio. Le ratio déterminé par GC dans le mélange brut, soit avant la chromatographie éclair, était de 3 : 1 où l'alcool propargylique **6** se trouvait être l'alcool majoritaire.

1.3. Synthèse des alcools allyliques

La réduction de la liaison triple de l'alcool propargylique **6** donne de meilleurs rendements que celle de l'alcool propargylique **7**. La réduction de la molécule **6** était d'ailleurs beaucoup plus propre : elle a semblé, par chromatographie sur couche mince, former uniquement le produit désiré; tandis que la réduction de la molécule **7** a donné plusieurs produits tous forts semblables au produit désiré. Dans ce dernier cas, il semble y avoir eu déplacement de la fonction alcool sur d'autres carbones que celui

fonctionnalisé au départ. Ceci pourrait se produire en raison de la formation d'un carbocation suite à l'élimination de l'alcool après quoi une molécule d'eau aurait eu la possibilité de s'additionner à différents endroits sur la molécule, possiblement lors de la réaction ou encore lors du traitement aqueux acide (HCl 1N) ou de la chromatographie éclair sur colonne de gel de silice.

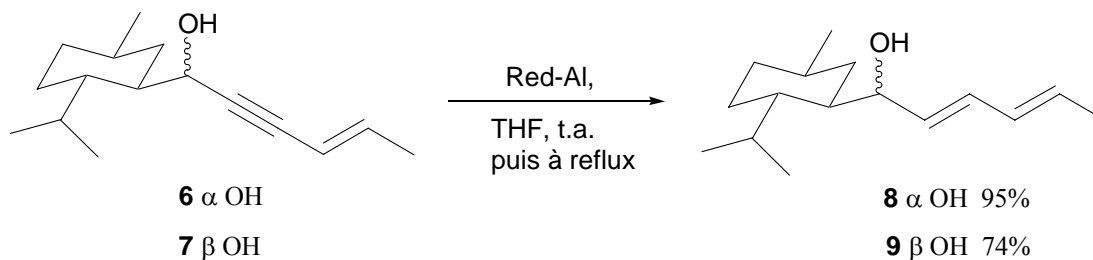


Schéma 8

2. La réaction de Mitsunobu sur les alcools allyliques

2.1. Les évidences de deux réarrangements sigmatropique [3,3] à la suite du Mitsunobu

L'analyse approfondie des spectres RMN¹H des mélanges d'azotures allyliques générés par la réaction de Mitsunobu présente trois évidences qui démontrent que le seul produit isolé de la réaction est l'azoture se trouvant en bout de chaîne. Ces évidences nous permettent donc de présumer qu'il s'est produit deux réarrangements sigmatropique [3,3] de l'azoture au niveau du diène, de manière à ce que l'azoture généré se retrouve distant de quatre liens de la source chirale. Prenons l'exemple de l'azoture allylique **10**. Tout d'abord, le signal de l'hydrogène à la base de l'azoture, signal se trouvant à 4.00 ppm, se présente sous la forme d'un quintuplet. La seule structure dans laquelle il est possible que cet hydrogène présente une telle multiplicité est la structure **10**, voyant les trois hydrogènes sur le méthyle et l'hydrogène vinylique en position α avec des constantes de couplage semblables. Dans les structures **10a** et **10b**, l'hydrogène à la base de l'azoture se serait présenté sous la forme d'un doublet de doublet. De plus, le groupement méthyle terminal (Schéma 9) possède un déplacement chimique de 1.29 ppm. Si ce groupement méthyle avait été vinylique, tel que dans les structures **10a** et **10b**, il aurait dû avoir un déplacement chimique plus élevé, soit près de 1.80 ppm tel qu'il fut observé dans les alcools propargyliques **6** et **7** ainsi que dans les alcools allyliques **8** et **9**. De surcroît, les hydrogènes vinyliques qui se trouvent près du groupement méthyle terminal dans les structures **10a** et **10b** devrait se présenter tel des doublets de quadruplet (dq, Schéma 9). Cependant, aucun doublet de quadruplets n'est observé

dans la région des hydrogènes vinyliques du spectre RMN¹H. Il n'y a dans cette région que des doublets de doublets, ce qui concorde parfaitement avec la structure **10**. Les azotures observés suite à la réaction de Mitsunobu ne peuvent donc qu'être les azotures allyliques **10** et **11**, ceux-ci n'étant pas différenciables par RMN¹H.

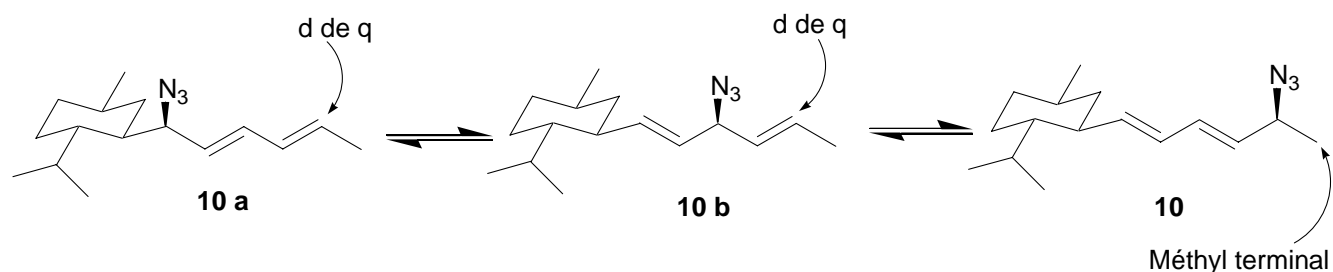


Schéma 9

2.2. La sérosélectivité de la réaction de Mitsunobu

La conversion des alcools allyliques en azotures allyliques par la réaction de Mitsunobu présente un meilleur rendement lorsque l'alcool allylique **8** est utilisé comme substrat que lorsque l'alcool allylique **9** est utilisé (Schéma 10). Les azotures allyliques générés par la réaction de Mitsunobu ne pouvaient pas être différenciés par RMN¹H pas plus que par chromatographie en phase vapeur. Pour déterminer les ratios indiqués dans le schéma 8, il a d'abord fallu réduire les azotures en amines pour ensuite les transformer en amide de Mosher (Voir « Procédure générale pour la génération d'amide de Mosher à partir des azotures » dans la Partie expérimentale). Une fois transformé en amide de Mosher, les deux diastéréoisomères étaient différenciables par RMN¹H et présentaient une bonne séparation par GC. Les ratios des azotures formés par les réactions de Mitsunobu utilisant chacun des deux alcools allyliques ont ainsi pu être déterminés en effectuant un GC sur un échantillon brut (avant la séparation par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice) des amides de Mosher provenant respectivement des mélanges d'azotures générés par ces deux réactions.

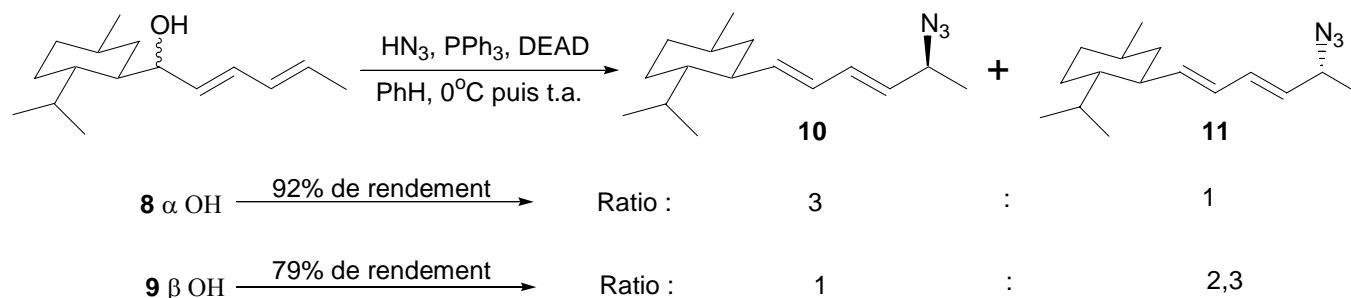


Schéma 10

Les amides de Mosher ayant été générés à partir des mélanges d'azotures provenant de chacune des réactions de Mitsunobu pouvaient d'ailleurs être séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice. Une fois séparé, l'amide de Mosher **12**, correspondant à l'azoture allylique **10**, a cristallisé de manière telle qu'il a été possible de faire une analyse cristallographique de la molécule. Cette analyse nous a permis de confirmer que la structure de l'amide de Mosher **12** était bel et bien celle présumée. (Schéma 11).

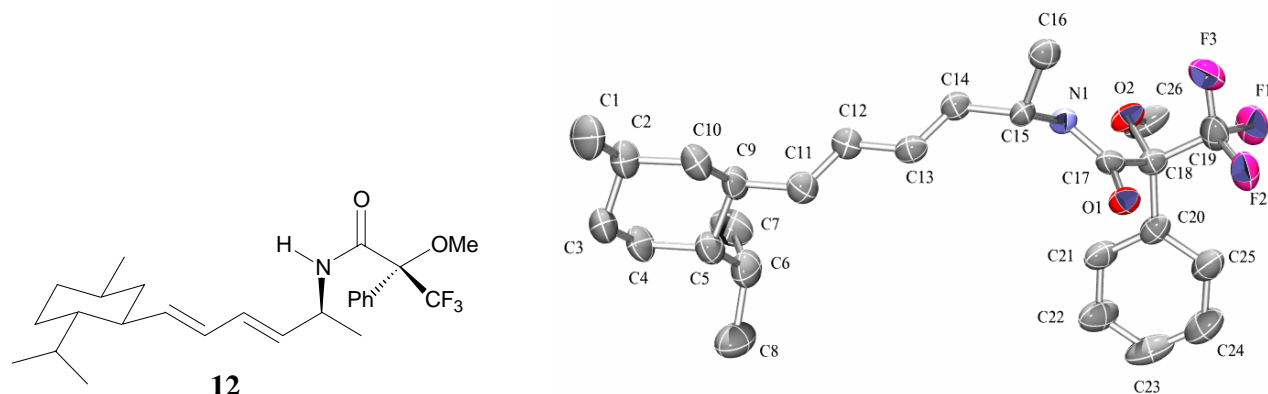


Schéma 11

3. Exploration d'une nouvelle séquence dans le but d'accroître les excès diastéréomériques

Comme la stéréosélectivité de la réaction de Mitsunobu sur les alcools allyliques n'a pas été bien bonne, nous avons pensé à une nouvelle séquence qui en bout de ligne nous permettrait aussi d'obtenir les azotures allyliques **10** et **11**. Il est connu qu'un mécanisme de type S_N2' a très peu de chance de se produire avec une triple liaison, car il en résulterait la formation d'un allène, ce qui est défavorisé. Alors si la réaction de Mitsunobu était faite sur l'alcool propargylique, uniquement le mécanisme S_N2 pourrait être présent ce qui devrait permettre d'obtenir une stéréosélectivité parfaite. De plus, il est

connu qu'un réarrangement sigmatropique [3,3] ne peut pas se produire sur une triple liaison en raison d'un état de transition cyclique à 6 membres dont la configuration serait très haute en énergie. La réaction de Mitsunobu sur les alcools propargyliques formerait donc l'azoture avec inversion de la stéréochimie du centre chiral sans toutefois déplacer celui-ci. Il faudrait par la suite, afin de déplacer le centre chiral, réduire la liaison triple en une double liaison, sans toucher à l'autre double liaison ni à l'azoture. Aussitôt la liaison triple réduite, l'azoture effectuerait deux réarrangements sigmatropiques [3,3] de façon consécutive. Quelques méthodes ont été essayées et seront discutées ci-dessous. Malheureusement, par manque de temps, cette nouvelle séquence n'a pas pu être résolue totalement, la réduction de la triple liaison, présentant un obstacle de taille, n'a pu qu'être explorée, mais je présenterai tout de même en général les résultats obtenus et discuterai des avenues qui semblent les plus prometteuses.

3.1. La réaction de Mitsunobu sur les alcools propargyliques

La réaction du Mitsunobu avec les alcools propargyliques a bel et bien fonctionné telle que nous l'avions présumé. Quoique les rendements ne soient pas extraordinaires, la propreté de la réaction fut des plus exemplaire, au sens où seulement la formation du produit désiré fut observée. Les azotures propargyliques **14** et **15** n'étaient pas différenciables par RMN ^1H dans le CDCl_3 , ni par GC avec la méthode utilisée pour les différents composés discutés dans ce rapport. Il a été possible de les différencier en prenant des RMN ^1H dans le benzène et c'est ce pourquoi les RMN ^1H de ces composés rapportés dans la « Partie expérimentale » sont ceux ayant été faits dans le benzène. Il a été observé par RMN ^1H que la stéréosélectivité de la réaction avec l'un ou l'autre des alcools propargyliques était parfaite. Du moins si on s'en tient aux limites de détection de l'appareil RMN ^1H 300 MHz utilisé, les spectres des azotures obtenus suite à chacune des deux réactions de Mitsunobu, faites respectivement avec chacun des deux alcools propargyliques, ne présentent nullement la présence d'un mélange des deux diastéréoisomères (**14** et **15**). Ceux-ci sont produits pur à partir de leur alcool correspondant.

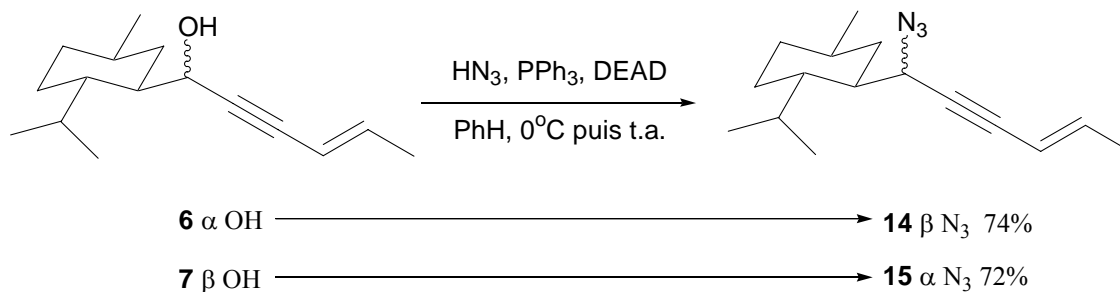


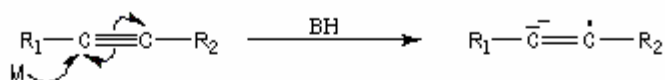
Schéma 12

3.2. Réduction de la triple liaison des azotures propargyliques

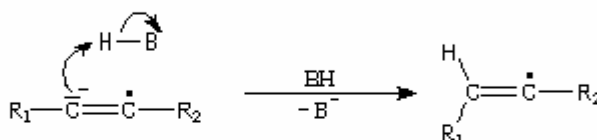
Deux méthodes différentes ont été essayées : la réduction de Birch et la réduction à l'aide du diimide. Le choix de l'utilisation de la réduction de Birch fut fait en raison de sa sélectivité pour la réduction des liaisons triples versus les liaisons doubles et parce que, dans le Larock³, il n'y avait aucun précédent de la réduction d'un azoture par cette méthode. La réduction de Birch passe par transfert d'électrons et génère une double liaison *trans* lorsqu'elle est effectuée sur un alcyne (Schéma 13). L'azoture obtenu suite au réarrangement conserverait donc sa stéréochimie étant donné que les réarrangements sigmatropiques [3,3] au-delà de liaisons *trans* ne modifie pas la stéréochimie de l'azoture.

Le mécanisme fait intervenir les étapes suivantes :

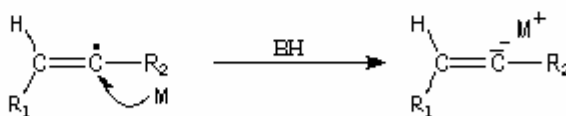
- Transfert d'un électron du métal vers le substrat pour donner un radical-anion ;



- protonation du radical-anion par le solvant ;



- transfert d'un électron du métal vers le radical alcényle et formation d'un carbanion ;



- protonation du carbanion avec formation du produit ;

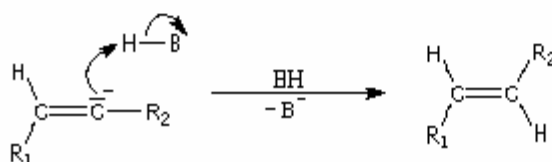


Schéma 13⁴

De son côté, le choix de la réduction à l'aide du diimide fut justifié par le fait qu'elle ne devrait pas réduire l'azoture considérant qu'il ne semble y avoir aucun précédent en terme de réduction de ce groupement par cette méthode, quoique que cette méthode ne soit pas connue pour être nécessairement sélective envers les triples liaisons. De plus, il est important de noter que la réduction à l'aide du diimide générera une liaison double *cis* et non *trans*, car les deux hydrogènes livrés par le diimide seront additionnés sur la même face de la triple liaison (addition *syn*), tout comme ils seraient additionnés sur une même face d'une liaison double (Schéma 14). Ceci aura pour effet, suite au réarrangement sigmatropique [3,3], d'inverser la chiralité du centre chiral. Le premier réarrangement passera par un état de transition cyclique à 6 membres plus énergétique si la double liaison est *cis* en

raison du passage par une conformation pseudo-chaïse dont un des substituants est pseudo-axial. Suite au réarrangement, cette double liaison deviendra *trans*.

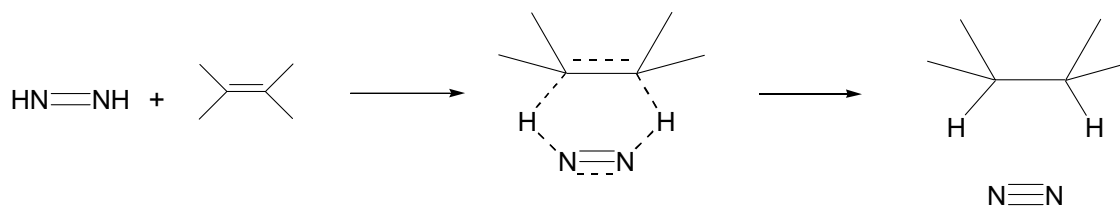
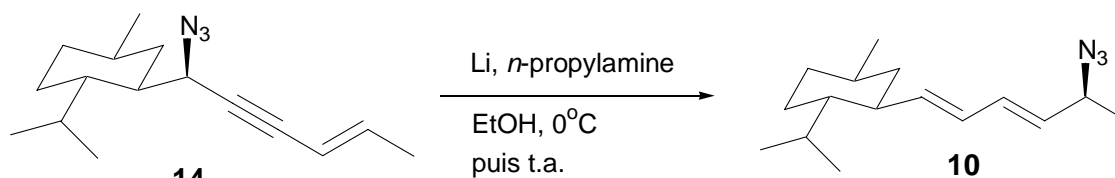


Schéma 14⁵

3.2.1. La réduction de Birch

La réduction de Birch⁶ n'a été essayée qu'une fois, mais lors du suivi de réaction par GC ainsi que dans le RMN ¹H du brut, aucune trace du produit désiré n'a été observée (Schéma 15). Il a semblé y avoir réduction à des endroits autres que désirés ainsi qu'une bonne portion de dégradation. D'autres conditions plus standard pour effectuer une réduction de Birch pourraient être essayées, par exemple dans l'ammoniac liquide avec du sodium au lieu du lithium. D'ailleurs, l'éthylamine aurait peut-être été plus appropriée que la *n*-propylamine.⁷



0%
Schéma 15

3.2.1. La réduction à l'aide du diimide

Trois façons de générer le diimide, qui par la suite servirait à la réduction de la triple liaison de l'azoture propargylique, ont été essayées (Schéma 16). La première méthode⁸ essayée n'a pas été suivie par GC. Elle a été arrêtée après 18 heures et aucune trace du produit désiré n'a été observée dans le RMN ¹H du produit brut. La deuxième⁹ et la troisième¹⁰ méthode ont été suivies par GC. Ces deux réactions sont très lentes et je ne suis pas parvenue à les amener à complétion, même par l'ajout

d'équivalents supplémentaires. Comme l'azoture propargylique de départ se dégrade assez rapidement à température ambiante, le fait que ces réactions soient longues n'a fait que nuire à la situation. Les produits de dégradation thermique formés avaient sûrement eux aussi la capacité d'être réduits à leur tour. Autrement dit, un très grand nombre de produits différents étaient formés lors de cette réaction et la plupart d'entre eux pouvaient difficilement être séparés par chromatographie éclair étant donné la similarité de leur polarité, d'autant plus que les essais ont été faits sur de petites échelles (20 ou 50 mg d'azoture propargylique). Il est à noter que la solubilité de l'azoture propargylique dans le solvant de ces deux dernières méthodes n'était pas très bonne, ce qui ne pouvait que ralentir davantage la réaction.

Lorsque la seconde méthode a été essayée à température ambiante dès le départ et avec huit équivalents d'azodicarboxylate de potassium, la réaction a semblé avancer légèrement plus vite en faveur du produit désiré, ce qui laissait un peu moins de place à la dégradation, mais la réaction ne s'est toujours pas rendue à complétion. Il est à noter que cet essai fait à température ambiante a été fait dans du 1-butanol, solvant qui permettait une meilleure dissolution de l'azoture de départ que le méthanol.

La troisième méthode a semblé plus prometteuse que la précédente, car la formation du produit désiré semblait avancer plus rapidement que la formation des autres produits. Au départ, il ne semblait pas y avoir trop de dégradation, mais comme elle fut tout de même longue (d'autant plus qu'elle n'a pas pu être menée à complétion), la dégradation thermique a tout de même fini par poser problème.

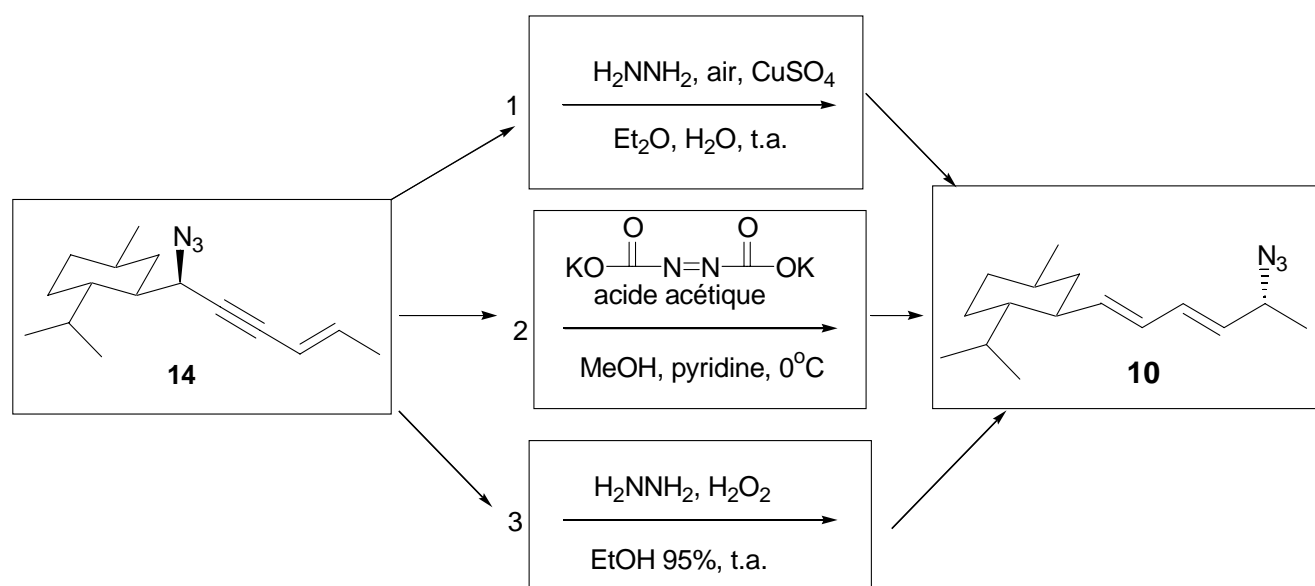


Schéma 16

En explorant davantage et en optimisant ces deux dernières méthodes, il serait fort probablement possible d'arriver à de meilleurs résultats, car la formation du produit désiré est tout de même observée, même s'il se trouve parmi une panoplie d'autres produits. Il s'agit d'arriver à trouver des conditions qui permettent une bonne dissolution de l'azote propargylique de départ, tout en permettant à la réaction d'avancer plus rapidement et qui à la fois minimisent la dégradation du substrat de départ.

CONCLUSION GÉNÉRALE

En résumé, ce projet a permis de vérifier l'hypothèse de départ qui stipulait que l'azoture généré par la réaction de Mitsunobu avec l'acide hydrazoïque sur un alcool allylique donnerait lieu à deux réarrangements sigmatropiques [3,3] consécutifs de manière à ce que l'azoture résultant se retrouve distant de quatre liens de la source chirale. La stéréosélectivité de la réaction n'étant pas très bonne (3 : 1), une nouvelle séquence fut envisagée, mais n'a pas pu être résolue totalement faute de temps. Cette nouvelle séquence a permis de confirmer que la stéréosélectivité de la réaction de Mitsunobu sur les alcools propargyliques était exemplaire. Par contre, la réduction de la triple liaison des azotures propargyliques utilisés dans cette séquence nous a donné du fil à retordre. Quelques essais ont été tentés, dont certains plus prometteurs que d'autres qu'il faudrait travailler pour arriver à des résultats plus intéressants.

Deux avenues pourraient être prises pour la suite de ce projet. Tout d'abord, tel que mentionné un peu plus tôt, il reste beaucoup à faire en ce qui concerne l'optimisation des conditions de réduction des azotures propargyliques en azotures allyliques. Il s'avérerait intéressant de trouver des conditions qui permettraient une bonne dissolution de l'azoture propargylique de départ, tout en minimisant la dégradation de celui-ci et en permettant à la réaction d'avancer plus rapidement. D'autre part, il serait pertinent de tenter d'optimiser la stéréosélectivité de la réaction de Mitsunobu sur les alcools allyliques. Ceci pourrait être effectué en essayant la réaction dans d'autres solvants qui permettraient de minimiser la proportion de produits provenant d'un mécanisme S_N2' améliorant ainsi la stéréosélectivité. Tenter d'effectuer la réaction à des températures plus basses pourrait être une autre possibilité. Des réactifs autres que l'acide hydrazoïque pourraient être utilisés afin d'introduire la fonction azoture. L'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA) pourrait être une alternative intéressante. Considérant le fait que la phosphine serait ici liée au nucléophile, il est probable que ceci aiderait à minimiser l'apport de produit provenant d'un mécanisme S_N2' .

PARTIE EXPÉRIMENTALE

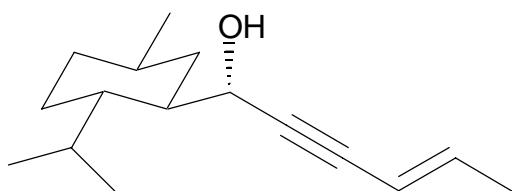
Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite, excepté pour certaines des réactions qui requièrent la présence d'eau dans le milieu. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation de manière à éliminer toute présence d'eau qui pourrait potentiellement nuire à l'avancement de certaines réactions.

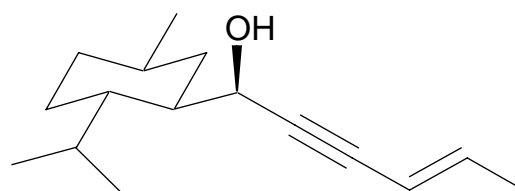
Modes opératoires

(S,E)-1-(2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)hex-4-en-2-yn-1-ol (alcool propargylique 6)

(R,E)-1-(2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-hex-4-en-2-yn-1-ol (alcool propargylique 7)



6



7

Protocole inspiré du mode opératoire du rapport de stage d'Emmanuel Colin, Été 1999, Annexe 3, p.3

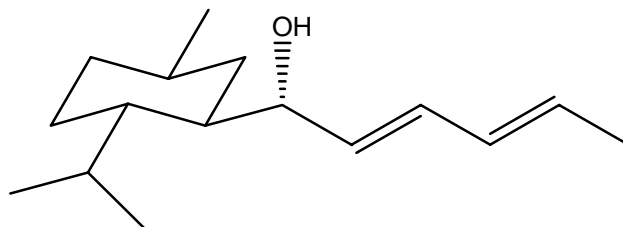
Le 1,1-dibromo-penta-1,3-diène (1,91 g, 8,36 mmol) (le protocole qui a été suivi pour synthétiser ce dibromure, connu dans la littérature, est aussi tiré de la référence noté ci-dessus) a été dissous dans 27,9 mL de THF à -78 °C et une solution de *n*-BuLi 1,80 M dans l'hexane (9,28 mL, 16,7 mmol) a été additionné goutte à goutte. L'ensemble a été agité pendant 40 min à -78 °C, puis 10 min à 0 °C et 20 min à température ambiante, pour ensuite être refroidi à nouveau à -78 °C. La menthyle aldéhyde (938 mg, 5,57 mmol) a été dissoute dans 11,6 mL de THF pour ensuite être additionnée lentement au contenu du ballon précédent. Le mélange réactionnel a été agité 1h00 à -78 °C, après quoi il a été laissé remonté à température pièce. Lorsque la réaction fut terminée, celle-ci a été bloquée par l'ajout de HCl

aqueux (1 N, environ 30 mL). La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Les deux diastéréoisomères de l'alcool propargylique ont été obtenus dans un rapport 3 pour 1 (ratio dans le brut déterminé par GC), **6** étant le produit majoritaire. 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'hexane (0:100 à 4:96). Les deux diastéréoisomères ont ainsi pu être séparés, mais il en est resté une petite fraction mixte (50,0 mg).

L'alcool propargylique **6** est une huile jaunâtre (508 mg, 39% de rendement isolé) qui cristallise en un solide jaunâtre après être resté longtemps au réfrigérateur. **P.f.** 25-27°C $[\alpha]_D^{20}$ -58,7 (c = 1,05 g / 100ml, CHCl₃) **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,16 (dq, 1H, J= 15,9 Hz; 6,6 Hz), 5,53 (dt, 1H, J= 15,9Hz ; 1,7Hz) 4,76 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,06 (quint d, 1H, J= 6,9 Hz ; 3,0Hz), 1,96 (dq, 1H, J= 12,6Hz ; 2,7Hz), 1,79 (dd, 3H, J= 6,6 Hz ; 1,7 Hz), 1,75 à 1,63 (m, 2H), 1,52 (d, 1H, J= 6,1 Hz), 1,51 à 1,35 (m, 1H), 1,30 (tt, 2H, J= 11,3 Hz, 2,9 Hz), 1,07 à 0,78 (m, 3H), 0,92 (d, 6H, J= 6,6 Hz), 0,76 (d, 3H, J= 7,1Hz) **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139,5 (d), 110,4 (d), 88,4 (s), 84,0 (s), 62,9 (d), 44,9 (d), 42,6 (d), 35,0 (t), 35,0 (t), 32,7 (d), 26,3 (d), 24,0 (t), 22,7 (q), 21,4 (q), 18,4 (q), 15,4 (q) **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3642 à 3099, 3028, 2955, 2920, 2871, 1453, 951 **SMBR** (m/z, intensité relative) 234 (MH⁺, 10), 219 (20), 191 (20), 95 (100), 83 (90). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₆O: 234,1984, trouvée: 234,1979.

L'alcool propargylique **7** est une huile jaunâtre (173 mg, 13% de rendement isolé). $[\alpha]_D^{20}$ -19,6 (c = 1,01 g / 100ml, CHCl₃) **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,15 (dq, 1H, J= 15,9 Hz; 6,9 Hz), 5,52 (dt, 1H, J= 15,9Hz ; 1,7Hz) 4,75 (t (dd superposé ?), 1H, J= 4,7 Hz), 1,95 à 1,83 (m, 2H), 1,79 (dd, 3H, J= 6,9Hz ; 1,7 Hz), 1,76 à 1,57 (m, 3H), 1,44 à 1,25 (m, 2H), 1,19 (tt, 1H, J= 11,3 Hz ; 3,0 Hz), 1,10 à 0,80 (m, 3H), 0,92 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,90 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,78 (d, 3H, J= 6,6 Hz) **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3559 à 3092, 3028, 2953, 2919, 1445, 1368, 1031, 952 **SMBR** (m/z, intensité relative) 234 (MH⁺, 5), 219 (5), 191 (10), 95 (35), 83 (100). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₆O: 234,1984, trouvée: 234,1979.

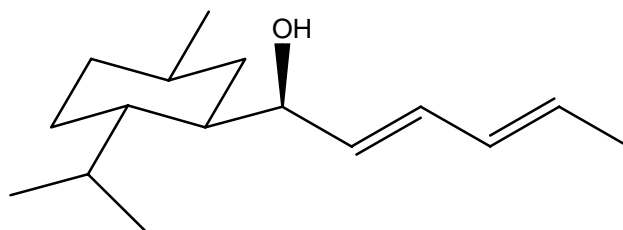
(R,2E,4E)-1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-2,4-dien-1-ol (alcool allylique 8)



Protocole inspiré du mode opératoire inscrit dans le cahier de Joannie Minville, cahier 2, page 57.

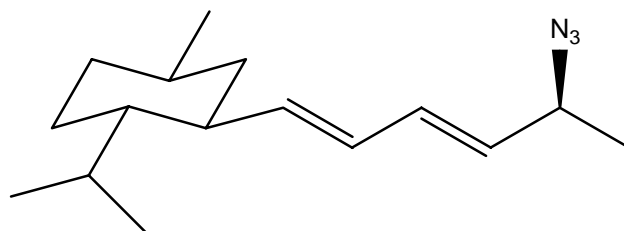
L'alcool propargylique **6** (141 mg, 0,602 mmol) a été dissout dans 3,28 mL de THF, puis une solution de Red-Al 65% poids dans le toluène (0,735 mL, 2,41 mmol) a été ajouté goutte à goutte à température ambiante. Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à reflux durant 1 h 00 min. La réaction a été arrêtée par l'ajout de HCl aqueux (1 N, environ 3 mL), puis la phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. 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'hexane (0:100 à 5:95). L'alcool allylique **8** obtenu est une huile (137 mg, 95% de rendement) qui a cristallisé en un solide blanc après avoir été conservé au réfrigérateur. **P.f.** 39-40°C $[\alpha]_D^{20}$ -18,3 (c = 1,11 g / 100ml, CHCl₃) **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,18 (ddd, 1H, J= 14,8 Hz ; 10,4 Hz ; 1,1 Hz), 6,08 (ddd, 1H, J= 14,8 Hz ; 10,4 Hz ; 1,1 Hz), 5,69 (dq, 1H, J= 14,8 Hz ; 6,9 Hz), 5,63 (dd, 1H, J= 14,8 Hz ; 5,8 Hz), 4,46 (t (dd superposé?), 1H, J= 5,2 Hz), 2,13 (quint d, 1H, J= 6,6 Hz ; 2,7 Hz), 1,80 à 1,58 (m, 3H), 1,76 (d, 3H, J= 6,9 Hz), 1,40 à 1,23 (m, 4H), 1,07 à 0,72 (m, 3H), 0,93 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,87 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,76 (d, 3H, J= 6,6 Hz) **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3701, 3087, 3019, 2956, 2917, 2871, 1455, 988 **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 236 (MH⁺, 15), 193 (5), 167 (40), 139 (45), 97 (100), 83 (90). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₆O: 236,2140, trouvée: 236,2135.

(S,2E,4E)-1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-2,4-dien-1-ol (alcool allylique 9)



Le protocole qui a été utilisé pour synthétiser l'alcool allylique **9** est le même que pour la synthèse de l'alcool allylique **8** décrite ci-dessus seulement c'est l'alcool propargylique **7** (168 mg, 0,716 mmol) qui a été dissous dans 3,90 mL de THF auquel une solution de Red-Al 65% poids dans le toluène (0,873 ml, 2,86 mmol) a été ajoutée. L'alcool allylique **9** obtenu est une huile transparente (125 mg, 74% de rendement). $[\alpha]_D^{20}$ -43,1 (c = 1,04 g / 100ml, CHCl_3) **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,18 (dd, 1H, J= 14,8 Hz ; 10,4 Hz), 6,05 (ddd, 1H, J= 14,8 Hz ; 10,4 Hz ; 1,65 Hz), 5,68 (dq, 1H, J= 14,8 Hz ; 6,6 Hz), 5,58 (dd, 1H, J= 14,8 Hz ; 6,6 Hz), 4,43 (t (dd superposé?), 1H, J= 5,5 Hz), 2,00 à 1,80 (m, 2H), 1,75 (dd, 3H, J= 6,6 Hz ; 1,1 Hz), 1,72 à 1,53 (m, 4H), 1,39 à 1,21 (m, 1H), 1,09 à 0,72 (m, 3H), 0,87 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,86 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,78 (d, 3H, J= 7,1 Hz), 0,64 (q, 1H, J= 12,1 Hz) **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3653 à 3075, 3019, 2957, 2916, 2871, 1661, 1455, 1368, 988 **SMBR** (m/z , intensité relative) 236 (MH^+ , 5), 218 (10), 97 (100), 83 (60). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 236,2140, trouvée: 236,2135.

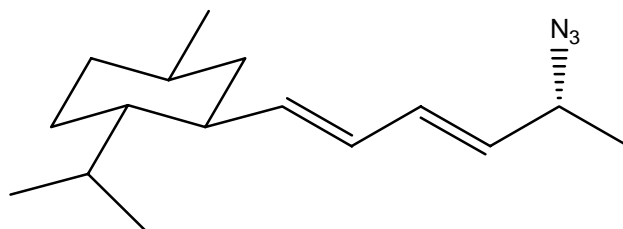
2-((S,1E,3E)-5-Azidohexa-1,3-dienyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture allylique 10)



Protocole tiré du mode opératoire inscrit dans le cahier de David Gagnon, cahier 2, page 13.

L'alcool allylique **8** (398 mg, 1,68 mmol) ainsi que la triphénylphosphine (883 mg, 3,37 mmol) ont été dissous dans 9,62 ml de benzène (de manière à avoir une concentration d'environ 0,175 M de l'alcool **8**), puis la solution est amenée à 0 °C. Le DEAD (0,528 ml, 3,37 mmol) et la solution de HN₃ 0,95 M dans le benzène (3,54 ml, 3,37 mmol) ont été ajoutés simultanément. Le mélange réactionnel a été agité pendant 10 min à 0 °C, puis il a été laissé remonter à température ambiante. Lorsque la réaction fut terminée, (généralement après le 10 min à 0 °C), le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, puis trituré à l'hexane froid, filtré sur Celite et évaporé sous vide. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'hexane. L'azoture allylique **10** a été récupéré sous forme d'une huile transparente (402 mg, 91% de rendement). $[\alpha]_D^{20}$ -78,8 (c = 1,09 g / 100ml, CHCl₃) **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,19 (dd, 1H, J= 14,7 Hz; 10,4 Hz), 5,99 (dd, 1H, J= 15,3Hz ; 10,4 Hz), 5,54 (dd, 1H, J= 14,7 Hz; 9,2 Hz), 5,50 (dd, 1H, J= 15,3 Hz, 7,4 Hz), 4,00 (quint, 1H, J= 6,9 Hz), 1,95 (qd, 1H, J= 9,2 Hz ; 3,3 Hz), 1,86 à 1,67 (m, 2H), 1,66 à 1,56 (m, 2H), 1,45 à 1,23 (m, 2H), 1,29 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 1,04 à 0,74 (m, 3H), 0,87 (d, 6H, J= 6,6 Hz), 0,71 (d, 3H, J= 6,6Hz) **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141,5 (d), 132,7 (d), 128,9 (d), 127,9 (d), 59,3 (d), 47,3 (d), 44,7 (d), 42,8 (t), 35,1 (t), 32,4 (d), 28,2 (d), 24,1 (t), 22,5 (q), 21,4 (q), 20,1 (q), 15,4 (q) **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3016, 2955, 2918, 2871, 2102, 988 **SMBR** (m/z, intensité relative) 261 (MH⁺, 1), 233 (10), 218 (20), 138 (90), 95 (100), 81 (100). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₆O: 261,2205, trouvée: 261,2210.

2-((R,1E,3E)-5-Azidohexa-1,3-dienyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane(azoture allylique 11)

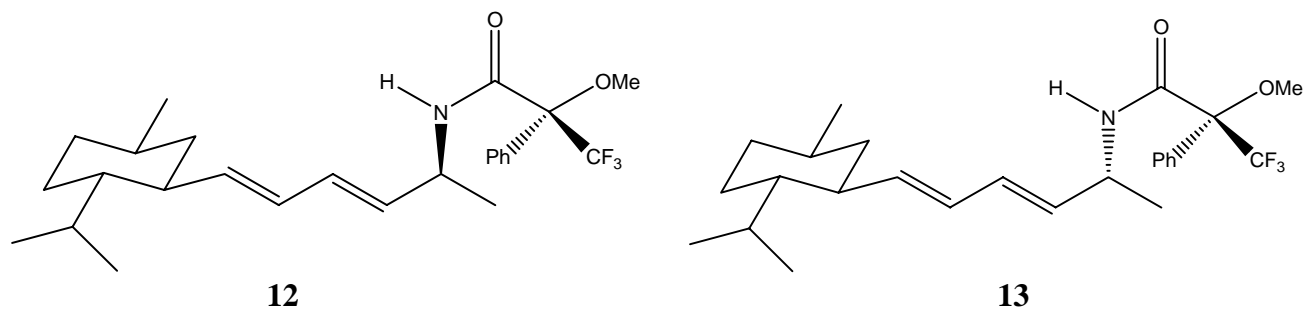


Le protocole qui a été utilisé pour synthétiser l'azoture allylique **11** est le même que pour la synthèse de l'azoture allylique **10** décrite ci-dessus seulement c'est l'alcool allylique **9** (30,0 mg, 0,127 mmol) qui a été dissous dans 0,725 mL de benzène avec 66,6 mg de triphénylphosphine, puis le DEAD (3,98 μ L, 0,254 mmol) et l'acide hydrazoïque 0,95 M dans le benzène (0,267 mL, 0,254 mmol). L'azoture allylique **11** obtenu est une huile transparente (26,1 mg, 79% de rendement*). $[\alpha]_D^{20}$ -87,1 (c = 1,08 g / 100ml, CHCl_3) **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,20 (dd, 1H, J= 15,0 Hz; 10,4 Hz), 5,99 (dd, 1H, J= 15,1Hz ; 10,4 Hz), 5,54 (dd, 1H, J= 15,0Hz; 9,3 Hz), 5,49 (dd, 1H, J= 15,1 Hz, 7,7 Hz), 4,01 (quint, 1H, J= 6,9 Hz), 2,02 à 1,88 (m, 1H), 1,85 à 1,67 (m, 2H), 1,62(d quint, 2H, J= 9,4 Hz ; 3,1Hz), 1,46 à 1,23 (m, 2H), 1,28 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 1,05 à 0,73 (m, 3H), 0,87 (d, 6H, J= 6,6 Hz), 0,71 (d, 3H, J= 6,6Hz) **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3019, 2956, 2923, 2869, 2102, 988 **SMBR** (m/z , intensité relative) 261 (MH^+ , 1), 233 (25), 218 (15), 94 (100), 81 (45). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 261,2205, trouvée: 261,2210.

* Note : Le rendement semble avoir été moins bon lorsque la réaction fut faite sur une plus grande échelle (49% de rendement lorsque la réaction a été faite sur 64,4 mg), mais il est possible que ce soit dû à une baisse de la concentration du HN_3 en solution dans le benzène.

(2R)-3,3,3-Trifluoro-N-((S,3E,5E)-6-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-3,5-dien-2-yl)-2-methoxy-2-phenylpropanamide (amide de Mosher 12)

(2R)-3,3,3-Trifluoro-N-((R,3E,5E)-6-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-3,5-dien-2-yl)-2-methoxy-2-phenylpropanamide (amide de Mosher 13)



Procédure générale pour la génération d'amide de Mosher à partir des azotures

Les azotures allyliques **10** et **11** ont en réalité été obtenus sous forme de mélange de ces deux azotures en raison d'une stéréosélectivité non exclusive de la réaction de Mitsunobu. Afin de déterminer le ratio de chacun des diastéréoisomères représentant la stéréosélectivité de la réaction de Mitsunobu, ces azotures ont été transformés en amide de Mosher selon le protocole ci-dessous.

Tout d'abord, l'azoture a dû être réduit en amine (Protocole tiré du mode opératoire du cahier de David Gagnon, cahier no.3, page 85).

La triphénylphosphine (301 mg, 1,15 mmol) a été dissoute dans le THF, puis l'azoture allylique **10** (150 mg, 0,574 mmol) fut ajouté et ensuite l'eau a été ajoutée (31,0 μ L, 1,72 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant une période d'environ 24 heures à température ambiante. Lorsque la réaction fut terminée, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, du sulfate de magnésium anhydre a été ajouté afin d'éliminer les restes d'eau, puis le tout a été trituré à l'hexane froid, filtré sur Celite puis évaporé sous pression réduite. Le produit est utilisé sous forme brute pour la formation d'amide de Mosher car l'amine semblait se dégrader si elle était purifiée par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle et de l'hexane tout deux saturés en hydroxyde d'ammonium. Pour le calcul des quantités de l'étape suivante, il fut considéré que l'amine fut générée à 100% de rendement, soit 135 mg, 0,574 mmol.

Ensuite l'amine est transformée en amide de Mosher (Protocole tiré du mode opératoire du cahier de Joannie Minville, cahier 2, page 152).

Le (+)-MTPA (202 mg, 0,861 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane (5,69 mL), puis le chlorure d'oxalyle (80,1 μ L, 0,918 mmol) a été ajouté goutte à goutte et ensuite le DMF (2,22 μ L, 0,0287 mmol) est ajouté. Le mélange a été agité pendant deux heures, puis concentré sous pression réduite. Du dichlorométhane (5,69mL) a été ajouté à nouveau, puis la triéthylamine (0,376 μ L, 2,70 mmol) et le DMAP (70,1 mg, 0,574 mmol) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Finalement, l'amine sous forme brute (si 100% de rendement suite protocole ci-dessus, 135 mg, 0,574 mmol) a été ajoutée. Le mélange a été agité à température ambiante et la réaction fut complétée en moins de 10 min. Lorsque la réaction fut terminée, du NaOH 0,5 M a été ajouté au mélange et les deux phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont ensuite été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Les deux diastéréoisomères de l'amide de Mosher ont été obtenus dans un rapport 3 pour 1 (ratio dans le brut déterminé par GC), **12** étant le produit majoritaire lorsque l'azoture allylique **10** fut utilisé au départ. 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 (0:100 à 2:98). Quatre fractions ont été obtenues : la première (41,3 mg) contenait de l'amide de Mosher **12** ainsi qu'une impureté moins polaire que celui-ci; la seconde (109 mg, 42% de rendement isolé) contenait uniquement de l'amide de Mosher **12**; la troisième (38,2 mg, 15% de rendement) contenait un mélange des amides de Mosher **12** et **13** et la dernière (28,2 mg, 11%) contenait uniquement de l'amide de Mosher **13**. Si on considère que les trois dernières fractions contiennent uniquement des amides de Mosher et que la première en contient une portion, il est donc possible de constater que le rendement global de cette réaction ainsi que de la réduction de l'azoture en amine est supérieur à 68%.

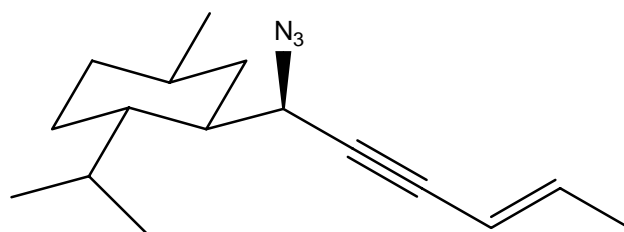
Dans le cas où la procédure décrite ci-dessus fut faite à partir de l'azoture allylique **11** (22,0 mg, 0,0842 mmol), c'est l'amide de Mosher **13** qui fut le produit majoritaire, et ce, toujours dans un rapport de 3 pour 1 déterminé par GC dans le brut. Suite à la chromatographie éclair sur colonne de gel de silice trois fractions ont été obtenues : la première (5,2 mg) contenait uniquement de l'amide de Mosher **12**; la seconde (1,5 mg) contenait un mélange des amides de Mosher **12** et **13** et la dernière (7,4 mg) contenait uniquement de l'amide de Mosher **13**, le tout pour un rendement global de 37%.

L'amide de Mosher **12** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre qui a cristallisé en un solide jaunâtre après avoir été conservé au réfrigérateur. **P.f.** 95-96°C [α]_D²⁰ -108,9 (c = 1,12 g / 100ml, CHCl₃) **RMN**

^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,58 à 7,50 (m, 2H), 7,42 à 7,37 (m, 3H), 6,67 (d, 1H, $J= 8,8$ Hz), 6,04 (ddd, 1H, $J= 15,0$ Hz ; 10,4 Hz ; 1,1 Hz), 5,94 (dd, 1H, $J= 14,6$ Hz ; 10,4 Hz), 5,47 (dd, 1H, $J= 15,0$ Hz; 5,2 Hz), 5,42 (dd, 1H, $J= 14,6$ Hz, 9,4 Hz), 4,73 à 4,60 (m, 1H), 3,43 (d, 3H, $J= 1,1$ Hz) 1,98 à 1,84 (m, 1H), 1,84 à 1,67 (m, 2H), 1,65 à 1,54 (m, 2H), 1,45 à 1,21 (m, 2H), 1,30 (d, 3H, $J= 6,6$ Hz), 1,10 à 0,76 (m, 3H), 0,86 (d, 6H, $J= 6,6$ Hz), 0,70 (d, 3H, $J= 6,6$ Hz) **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165,2 (s), 140,7 (d), 132,7 (s), 130,9 (d), 130,7 (d), 129,4(d), 128,4 (d), 128,1 (d), 127,7 (d), 125,7 (s), 121,8 (s), 54,9 (q), 47,2 (d), 46,2 (d), 44,7 (d), 42,9 (t), 35,1 (t), 32,4 (d), 28,2 (d), 24,0 (t), 22,5 (q), 21,4 (q), 20,3 (q), 15,3 (q) **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3417, 3323 (large), 2953, 2923, 2869, 2848, 1694, 1682, 1506, 1164 **SMBR** (m/z , intensité relative) 451 (MH^+ , 20), 314 (15), 189 (40), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 451,2698, trouvée: 451,2702. Il est a noté que la structure de l'amide de Mosher **12** a été confirmée par une analyse cristallographique.

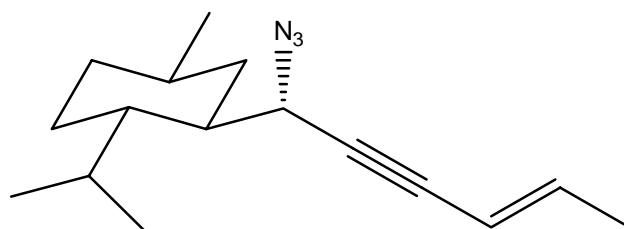
L'amide de Mosher **13** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -30,9 ($c = 0,65$ g / 100ml, CHCl_3) **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,58 à 7,48 (m, 2H), 7,46 à 7,35 (m, 3H), 6,71 (d, 1H, $J= 8,3$ Hz), 6,15 (ddd, 1H, $J= 15,2$ Hz ; 10,2 Hz ; 1,1 Hz), 5,98 (dd, 1H, $J= 15,0$ Hz ; 10,2 Hz), 5,53 (dd, 1H, $J= 15,2$ Hz; 5,5 Hz), 5,49 (dd, 1H, $J= 15,0$ Hz, 9,3 Hz), 4,66 (sextuplet, 1H, $J= 6,9$ Hz), 3,42 (s, 3H), 2,00 à 1,86 (m, 1H), 1,85 à 1,67 (m, 2H), 1,65 à 1,54 (m, 2H), 1,45 à 1,21 (m, 2H), 1,26 (d, 3H, $J= 6,9$ Hz), 1,09 à 0,75 (m, 3H), 0,86 (d, 6H, $J= 6,6$ Hz), 0,70 (d, 3H, $J= 7,1$ Hz) **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3420, 3324 (large), 2954, 2923, 2869, 2847, 1692, 1680, 1514, 1165 **SMBR** (m/z , intensité relative) 451 (MH^+ , 15), 314 (10), 189 (45), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 451,2698, trouvée: 451,2702.

2-((R,E)-1-Azidohex-4-en-2-ynyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture propargylique 14)



Le protocole qui a été utilisé pour synthétiser l'azoture propargylique **14** est le même que pour la synthèse de l'azoture allylique **10** seulement c'est l'alcool propargylique **6** (447 mg, 1,91 mmol) qui a été dissous dans 10,9 mL de benzène avec 1,00 g de triphénylphosphine, puis le DEAD (0,599 mL, 3,82 mmol) et l'acide hydrazoïque 0,72 M dans le benzène (5,30 mL, 3,82 mmol). L'azoture propargylique **14** obtenu est une huile jaune orange (368 mg, 74% de rendement). $[\alpha]_D^{20}$ -16,2 (c = 1,00 g / 100ml, CHCl₃) **RMN** ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 6,03 (dq, 1H, J= 17,1 Hz; 7,0 Hz), 5,34 (d de multiplet, 1H, J= 17,1 Hz), 4,54 à 4,47 (m, 1H), 2,06 à 1,99 (m, 1H), 1,85 à 1,70 (m, 1H), 1,60 à 1,44 (m, 2H), 1,43 à 1,26 (m, 1H), 1,29 (dd, 3H, J= 7,0 Hz ; 1,7 Hz), 1,23 à 1,06 (m, 2H), 1,05 à 0,64 (m, 3H), 0,89 à 0,83 (m, 6H), 0,59 (d, 3H, J= 6,6Hz) **RMN** ¹³C (75.5 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 140,7 (d), 109,9 (d), 87,5 (s), 80,6 (s), 55,8 (d), 44,4 (d), 43,8 (d), 35,6 (t), 34,9 (t), 32,2 (d), 26,4 (d), 23,9 (t), 22,5 (q), 21,2 (q), 18,0 (q), 15,0 (q) **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3028, 2957, 2920, 2871, 2095, 1455, 1239, 951 **SMBR** (m/z, intensité relative) 259 (MH⁺, 5), 216 (35), 97 (25), 83 (100). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₆O: 259,2048, trouvée: 259,2054.

2-((S,E)-1-Azidohex-4-en-2-ynyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture propargylique 15)



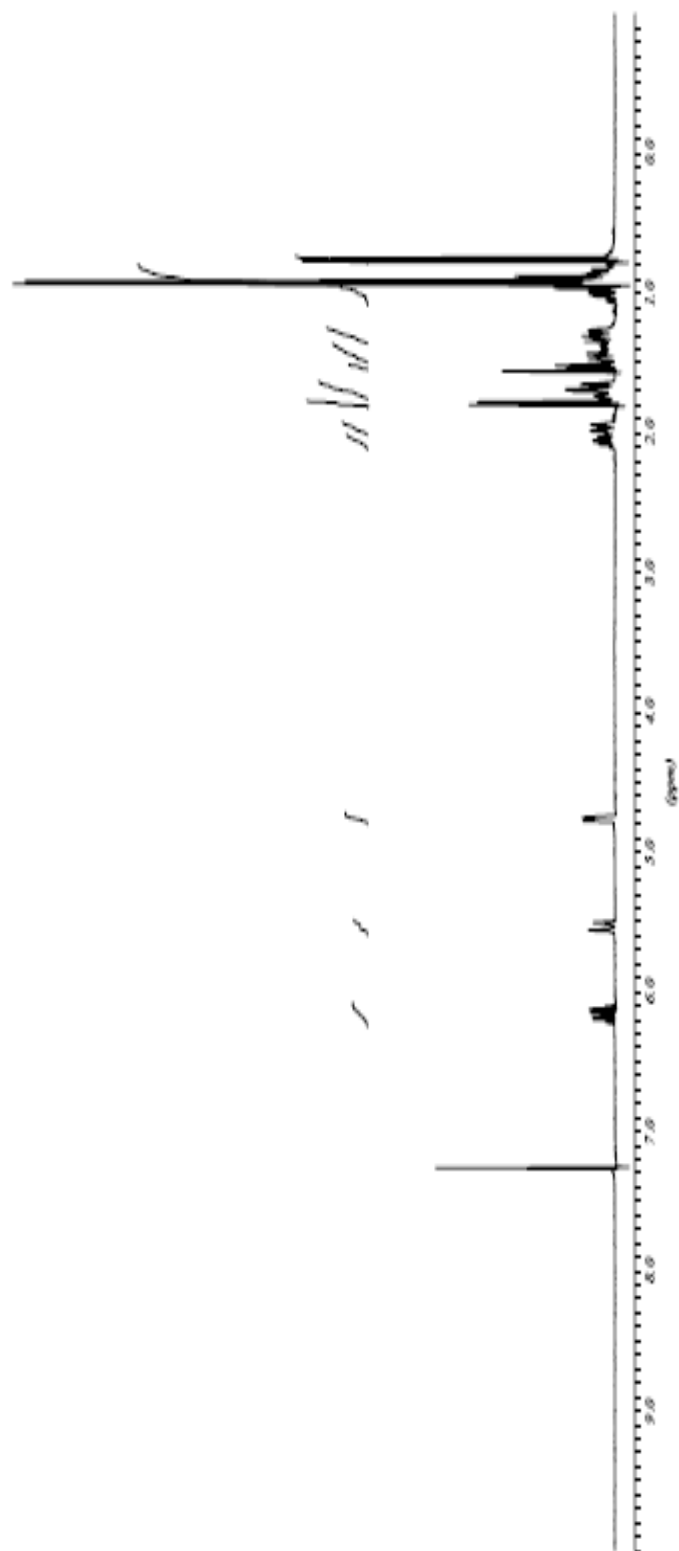
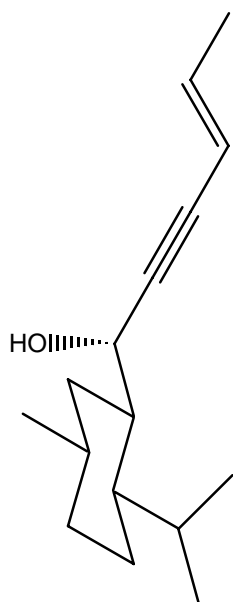
Le protocole qui a été utilisé pour synthétiser l'azoture propargylique **15** est le même que pour la synthèse de l'azoture allylique **10** seulement c'est l'alcool propargylique **7** (50,0 mg, 0,213 mmol) qui a été dissous dans 1,22 mL de benzène avec 112 mg de triphénylphosphine, puis le DEAD (66,9 μ L, 0,427 mmol) et l'acide hydrazoïque 0,72 M dans le benzène (0,593 mL, 0,427 mmol). L'azoture propargylique **15** obtenu est une huile jaune orange très épaisse (39,6 mg, 72% de rendement). $[\alpha]_D^{20}$ -75,1 ($c = 1,03$ g / 100ml, CHCl_3) **RMN** ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6,06 (dq, 1H, $J = 15,6$ Hz; 6,9 Hz), 5,39 (d de multiplet, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,50 (s, 1H), 2,26 (d de multiplet, 1H, $J = 11,8$ Hz), 1,86 à 1,70 (m, 1H), 1,60 à 1,45 (m, 2H), 1,41 à 1,23 (m, 1H), 1,31 (dd, 3H, $J = 6,9$ Hz ; 1,9 Hz), 1,22 à 0,98 (m, 2H), 0,97 à 0,66 (m, 3H), 0,88 à 0,82 (m, 6H), 0,59 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz) **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3028, 2958, 2919, 2871, 2109, 1455, 1238, 952 **SMBR** (m/z , intensité relative) 259 (MH^+ , 5), 216 (40), 95 (30), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 259,2048, trouvée: 259,2054.

RÉFÉRENCES ET NOTES

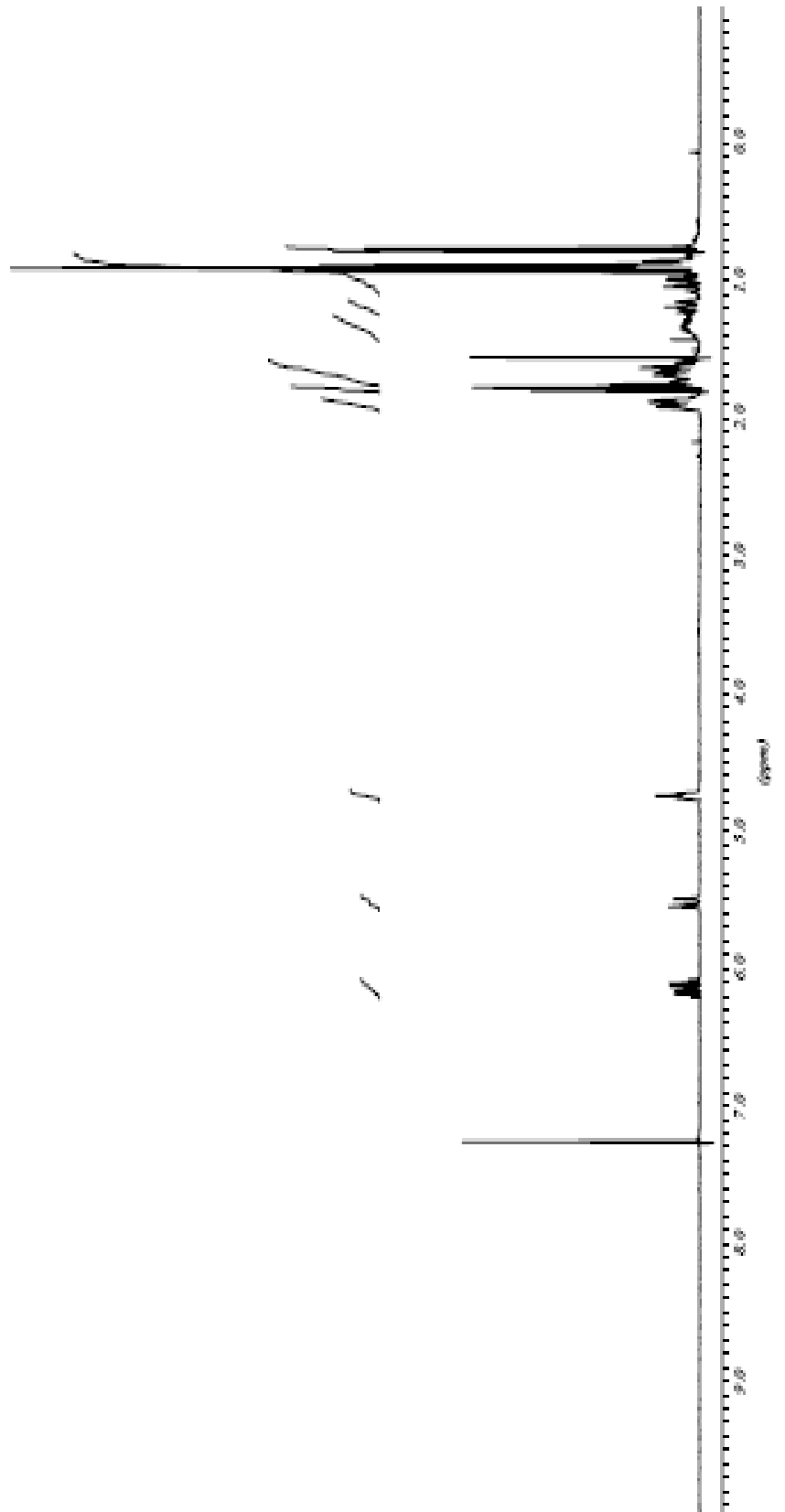
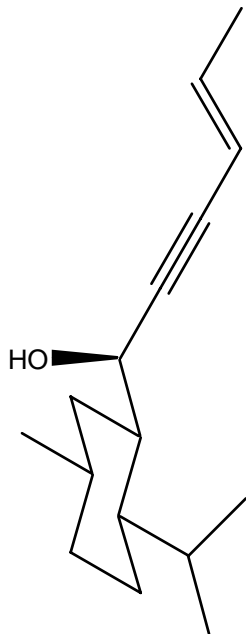
- ¹ Gagnon, D. *Rapport de passage direct de la maîtrise au doctorat sans rédaction de mémoire*, Université de Sherbrooke, 2005, 21 pages.
- ² Lauzon, S. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2006, 207 pages
- ³ Larock, *Comprehensive organic transformation*, 1989
- ⁴ G. Dupuis - Lycée Faidherbe de Lille, *Cours de chimie organique*
<http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/alcynes.htm>,
- ⁵ Carey, Sundberg, *Advanced organic chemistr, Third Edition, Part B*, 1990, p. 230
- ⁶ Protocole inspiré de : Kwart, Conley, *JOC*, Vol. 38, No. 11, 1973, p.2011
- ⁷ Kwart, Conley, *JOC*, Vol. 38, No. 11, 1973
- ⁸ Protocole inspiré de : Ohno, Okamoto, *Organic Syntheses*, Vol. 5, p.281 (1973) ; Vol. 49, p.30 (1969)
- ⁹ Protocole inspiré de : Luthy, Konstantin, Untch, *JACS*, 1978, 100, 6211
- ¹⁰ Protocole inspiré de : Paquette, Browne, Chamot, Blount, *JACS*, 1980, 102, p.643

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

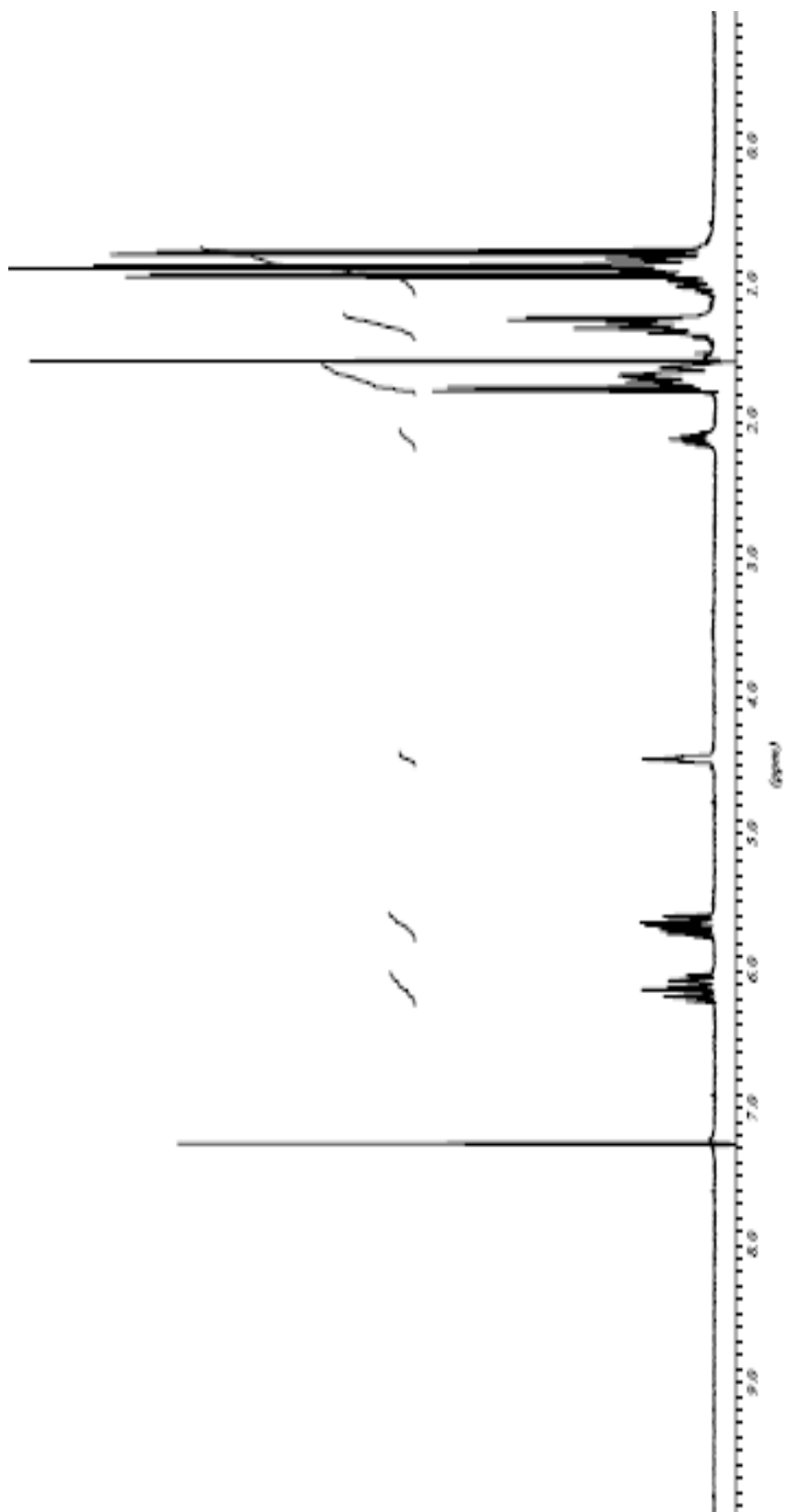
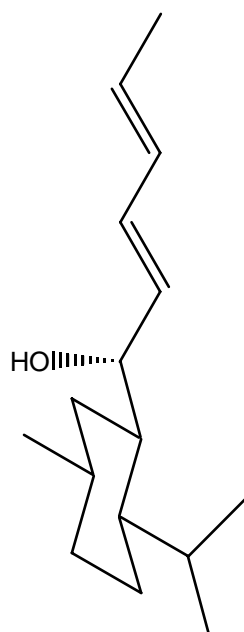
(S,E)-1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)hex-4-en-2-yn-1-ol (alcool propargylique 6)



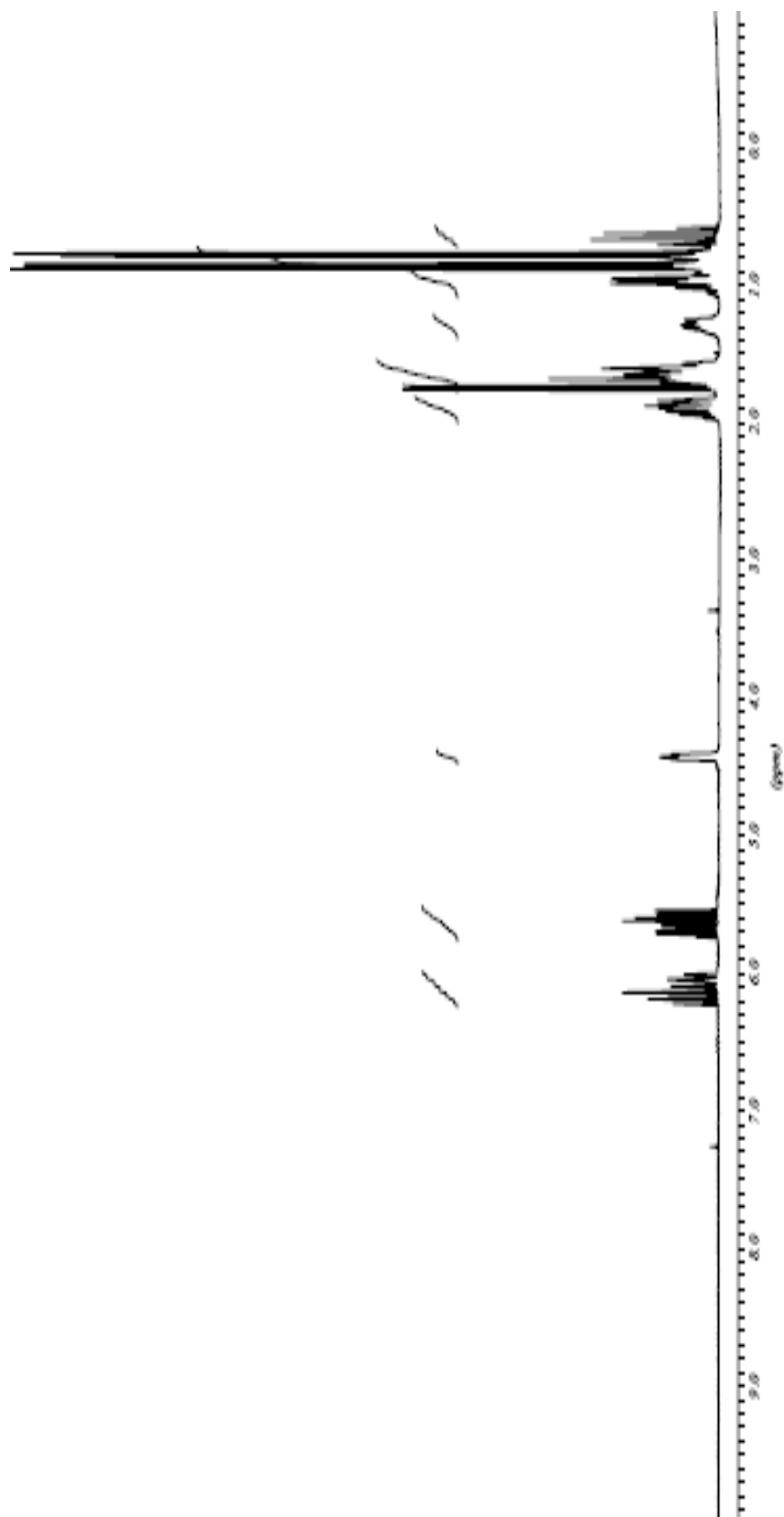
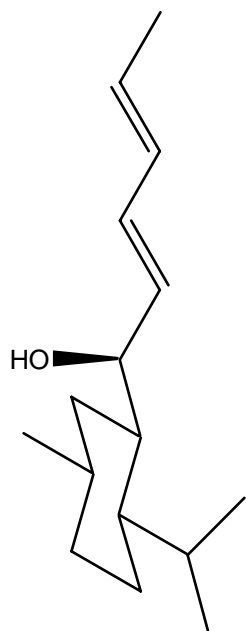
(R,E)-1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)-hex-4-en-2-yn-1-ol (alcool propargylique 7)



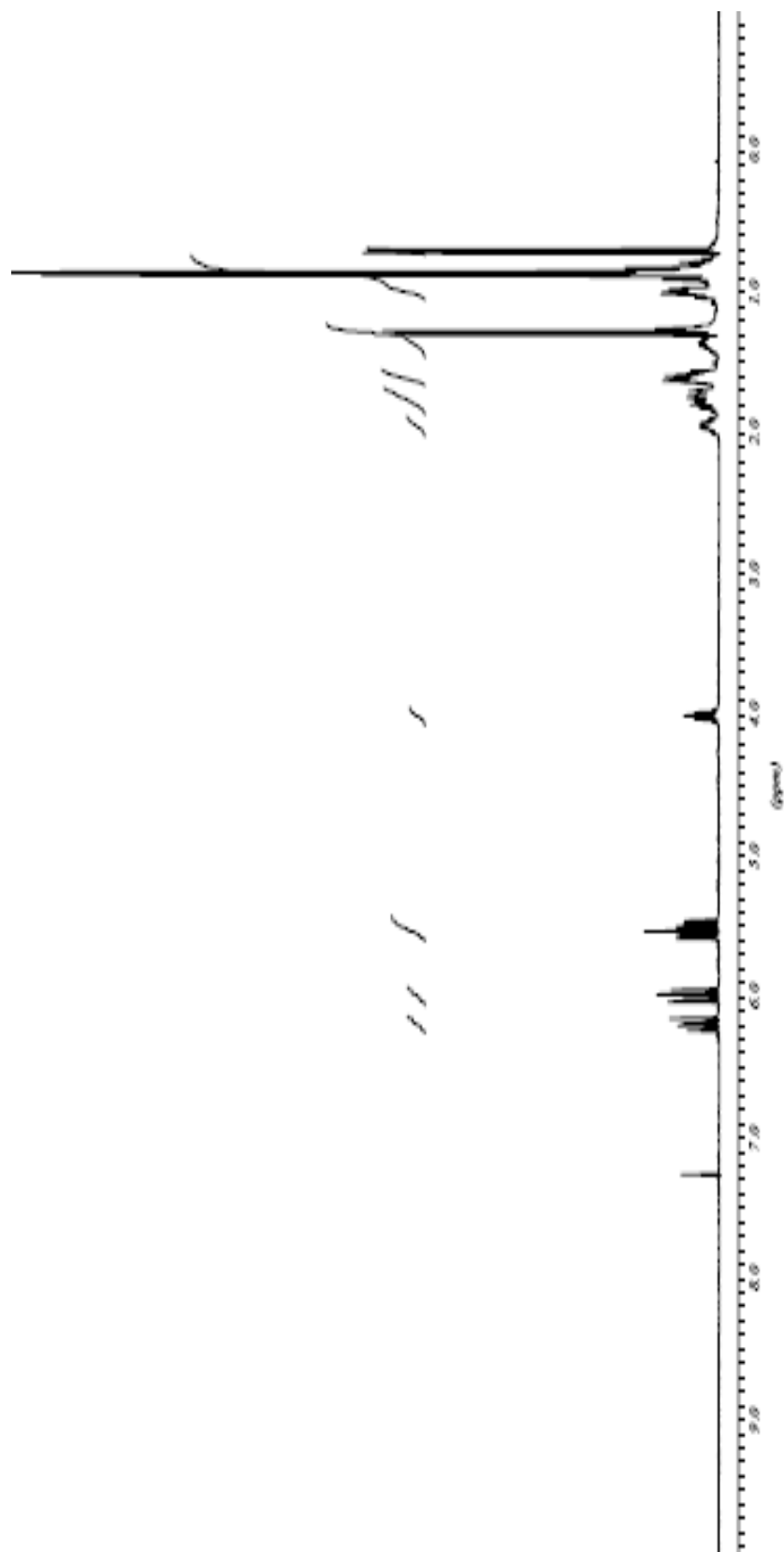
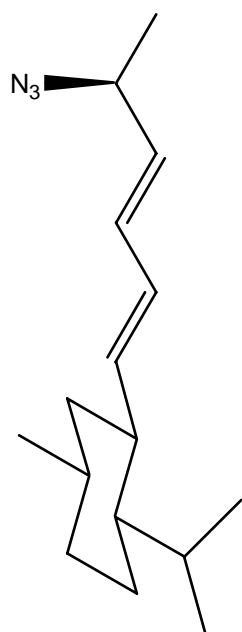
(R,2E,4E)-1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-2,4-dien-1-ol (alcool allylique 8)



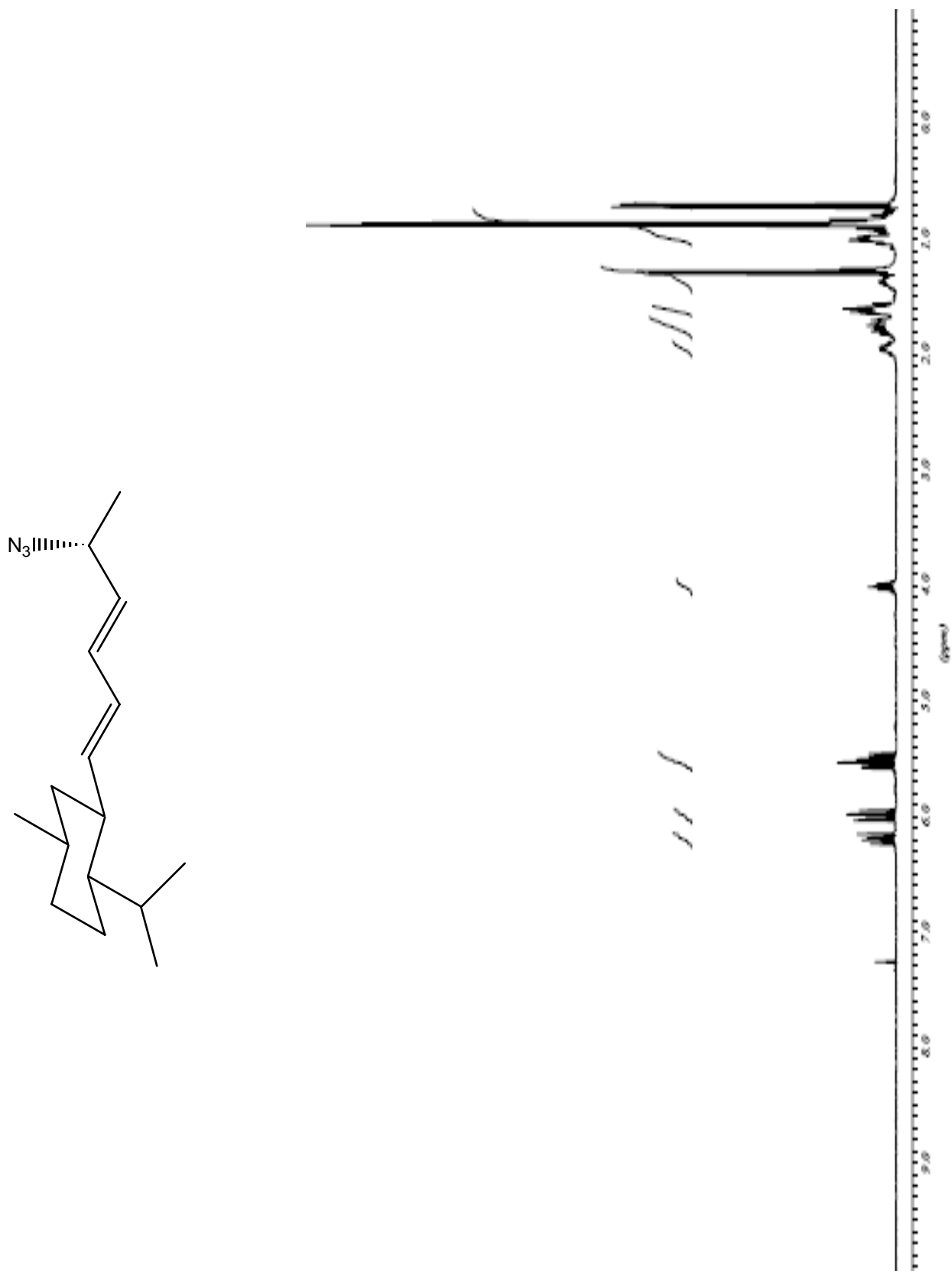
(S,2E,4E)-1-(2- Isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-2,4-dien-1-ol (alcool allylique 9)



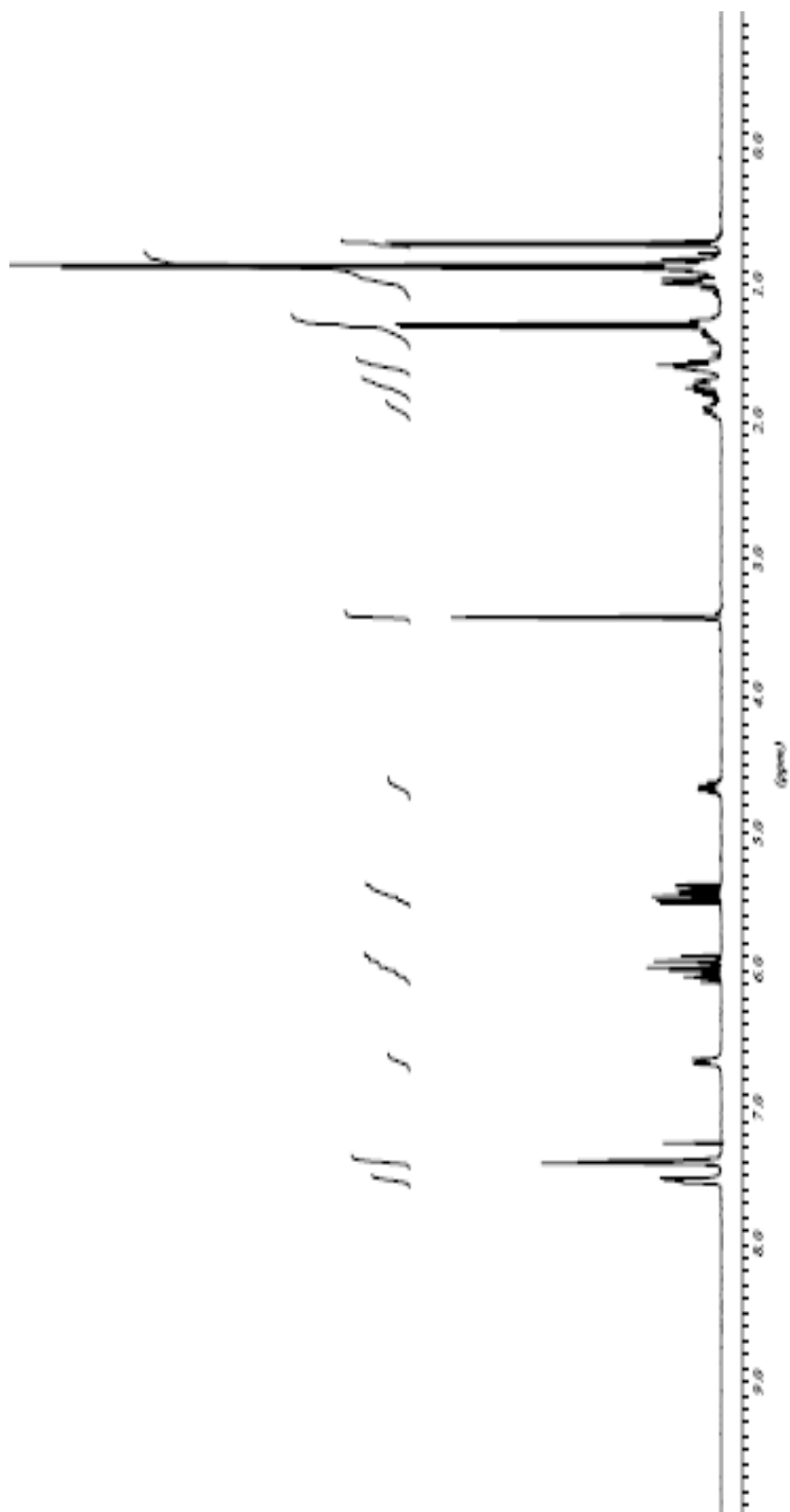
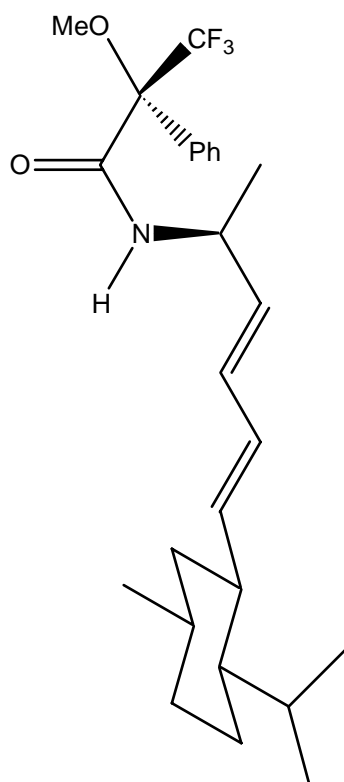
2-((S,1E,3E)-5-Azidohexa-1,3-dienyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture allylique 10)



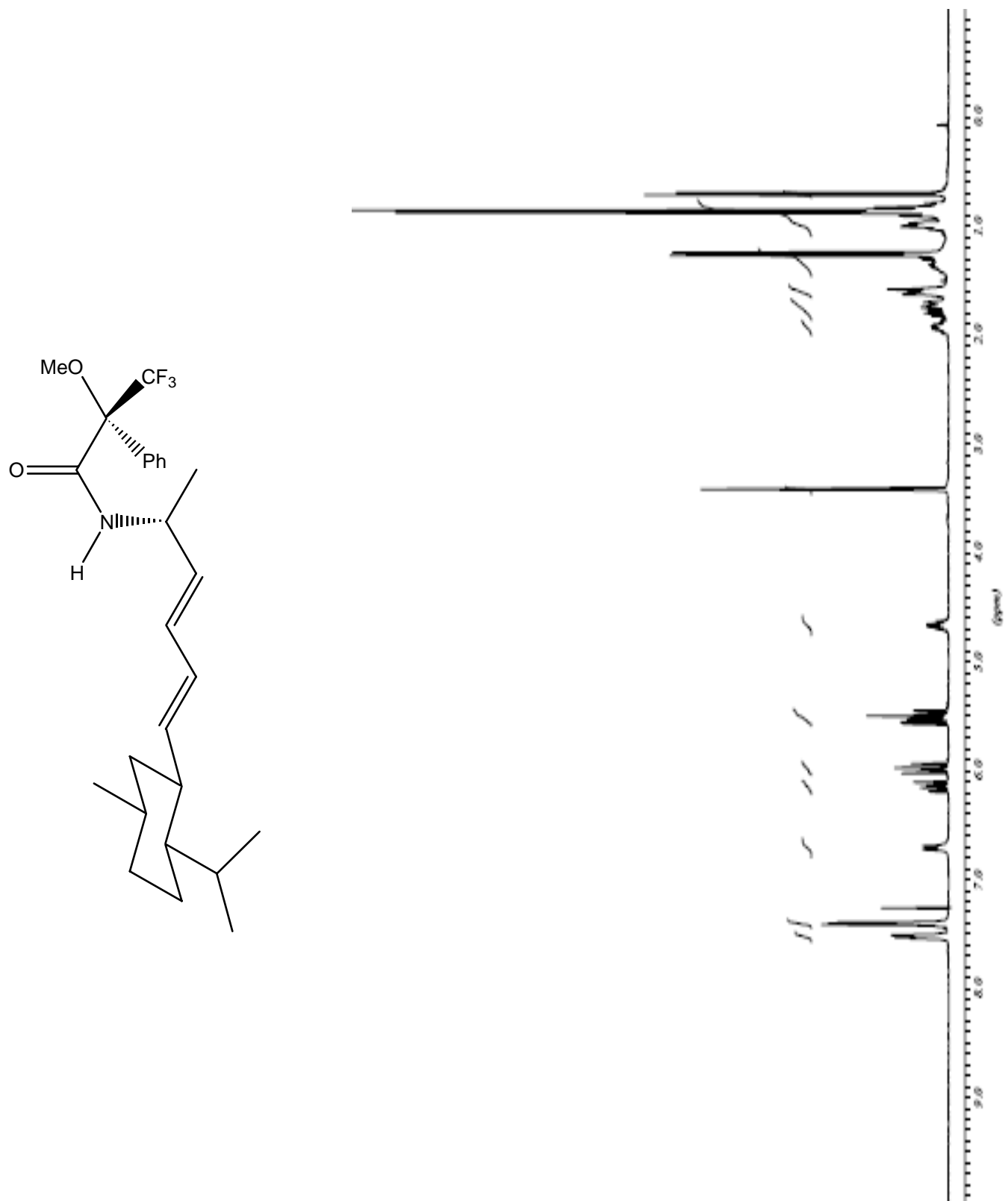
2-((R,1E,3E)-5-Azidohexa-1,3-dienyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane(azoture allylique 11)



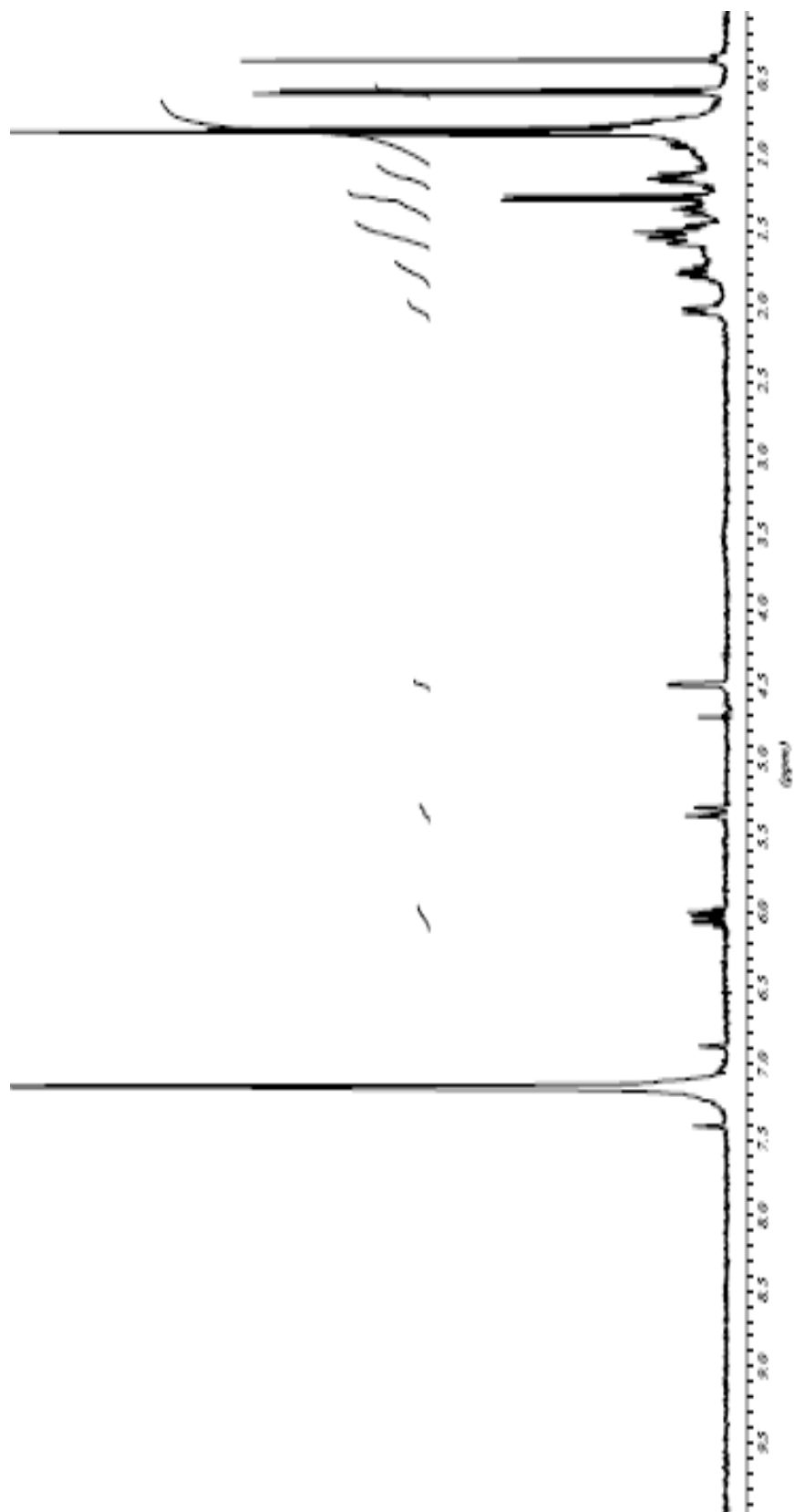
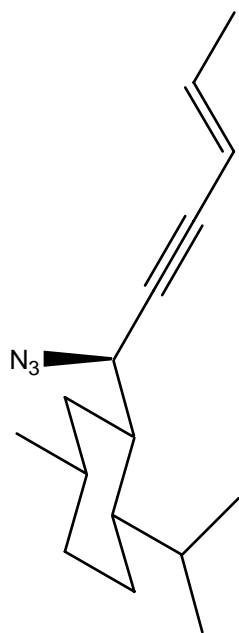
(2R)-3,3,3-Trifluoro-N-((S,3E,5E)-6-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-3,5-dien-2-yl)-2-methoxy-2-phenylpropanamide (amide de Mosher 12)



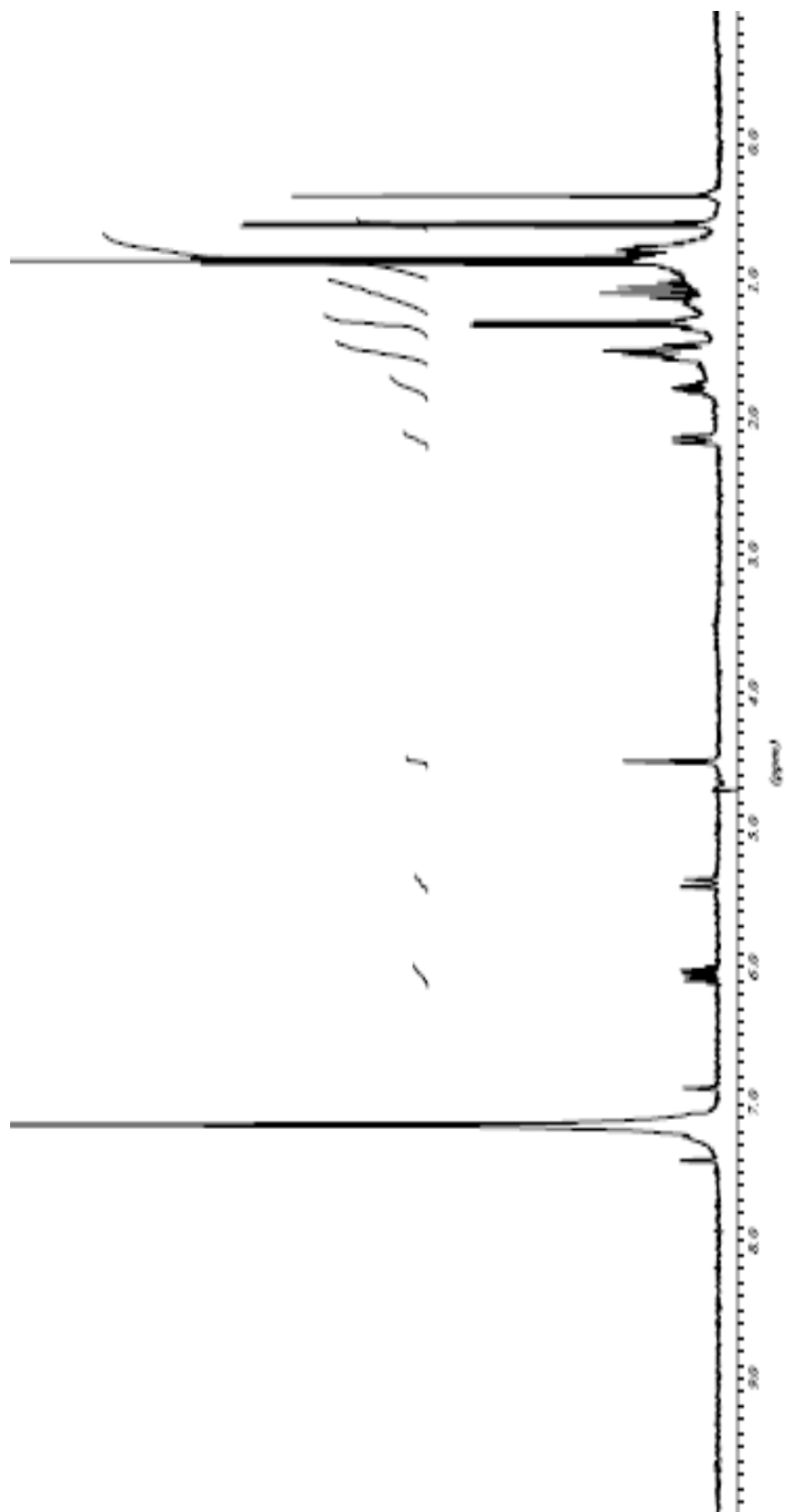
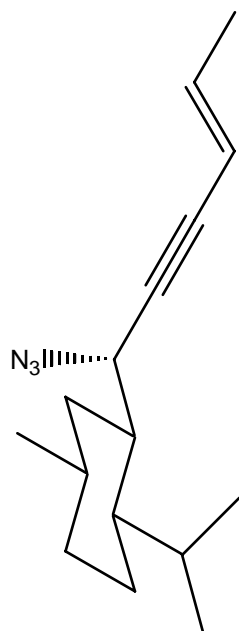
(2R)-3,3,3-Trifluoro-N-((R,3E,5E)-6-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-3,5-dien-2-yl)-2-methoxy-2-phenylpropanamide (amide de Mosher 13)



2-((R,E)-1-Azidohex-4-en-2-ynyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture propargylique 14)

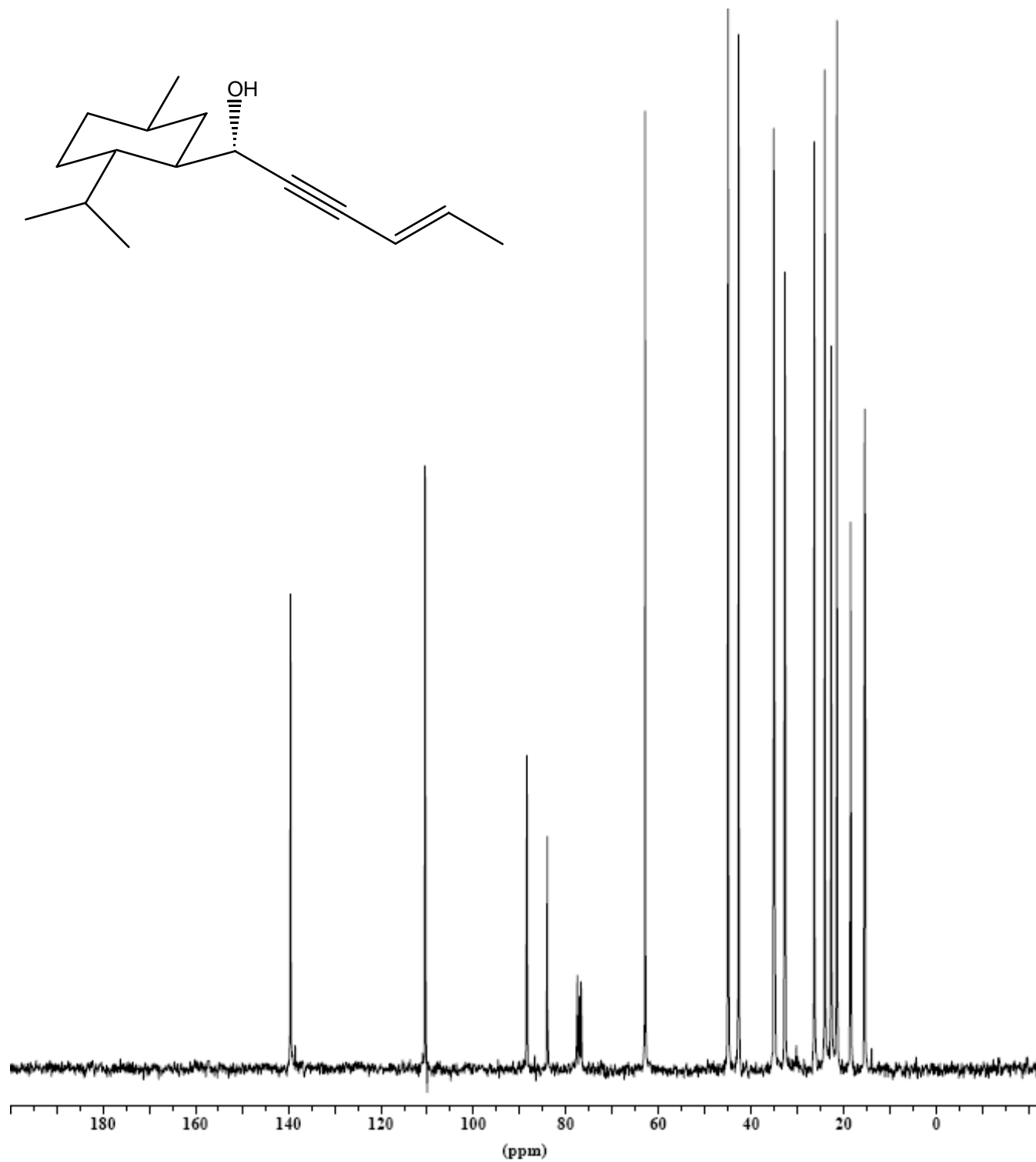
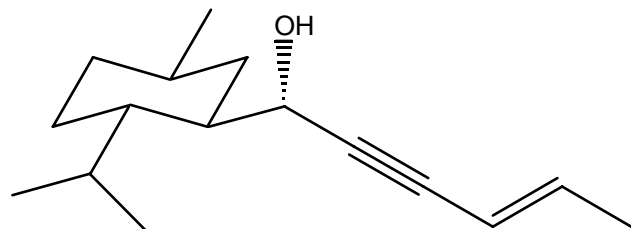


2-((S,E)-1-Azidohex-4-en-2-ynyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture propargylique 15)

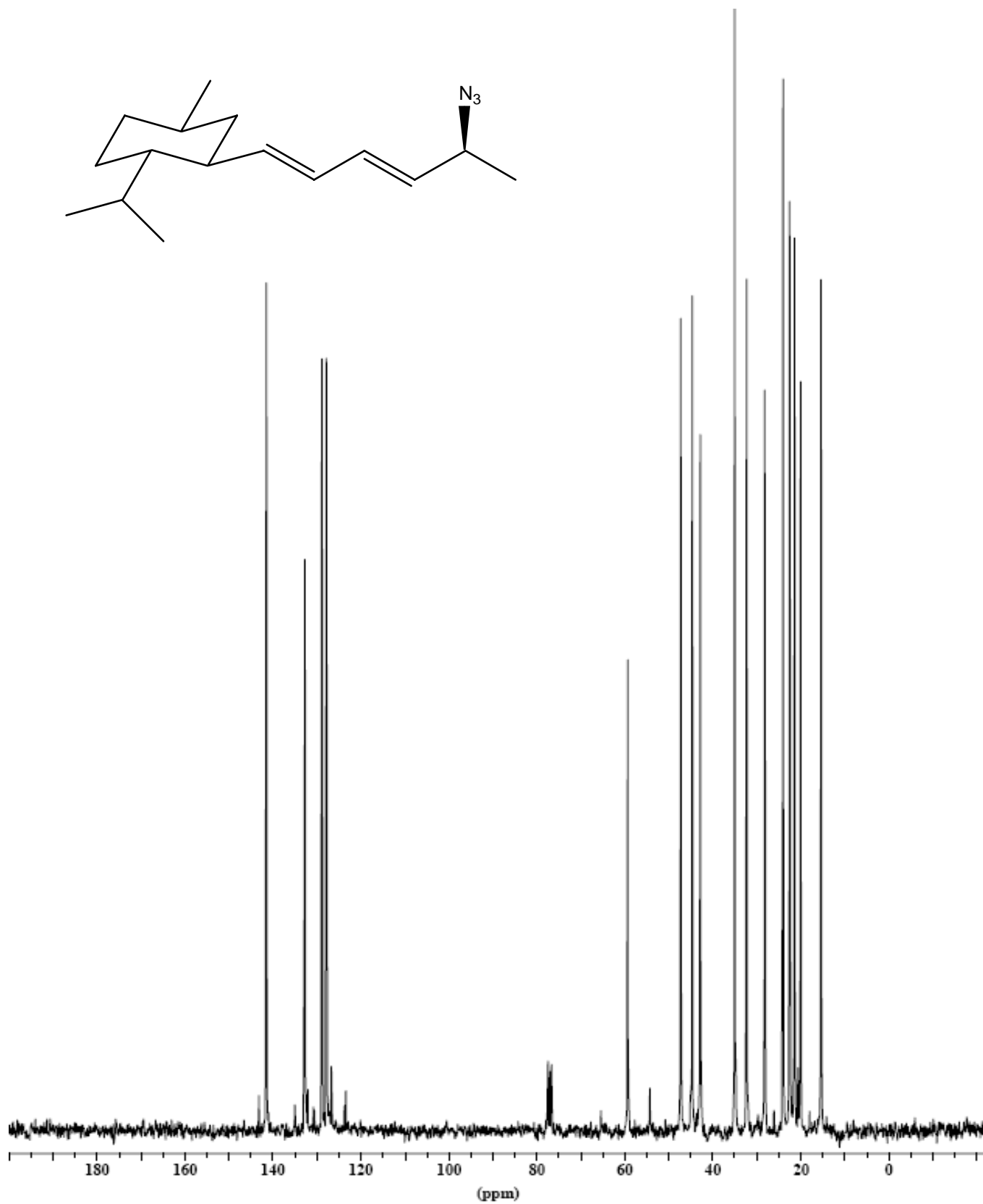
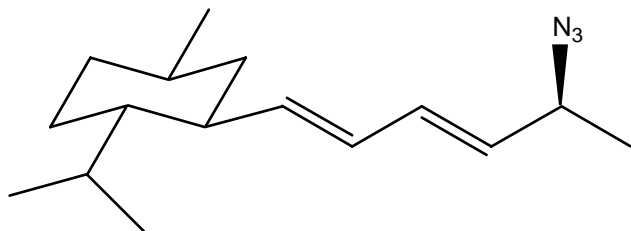


ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES

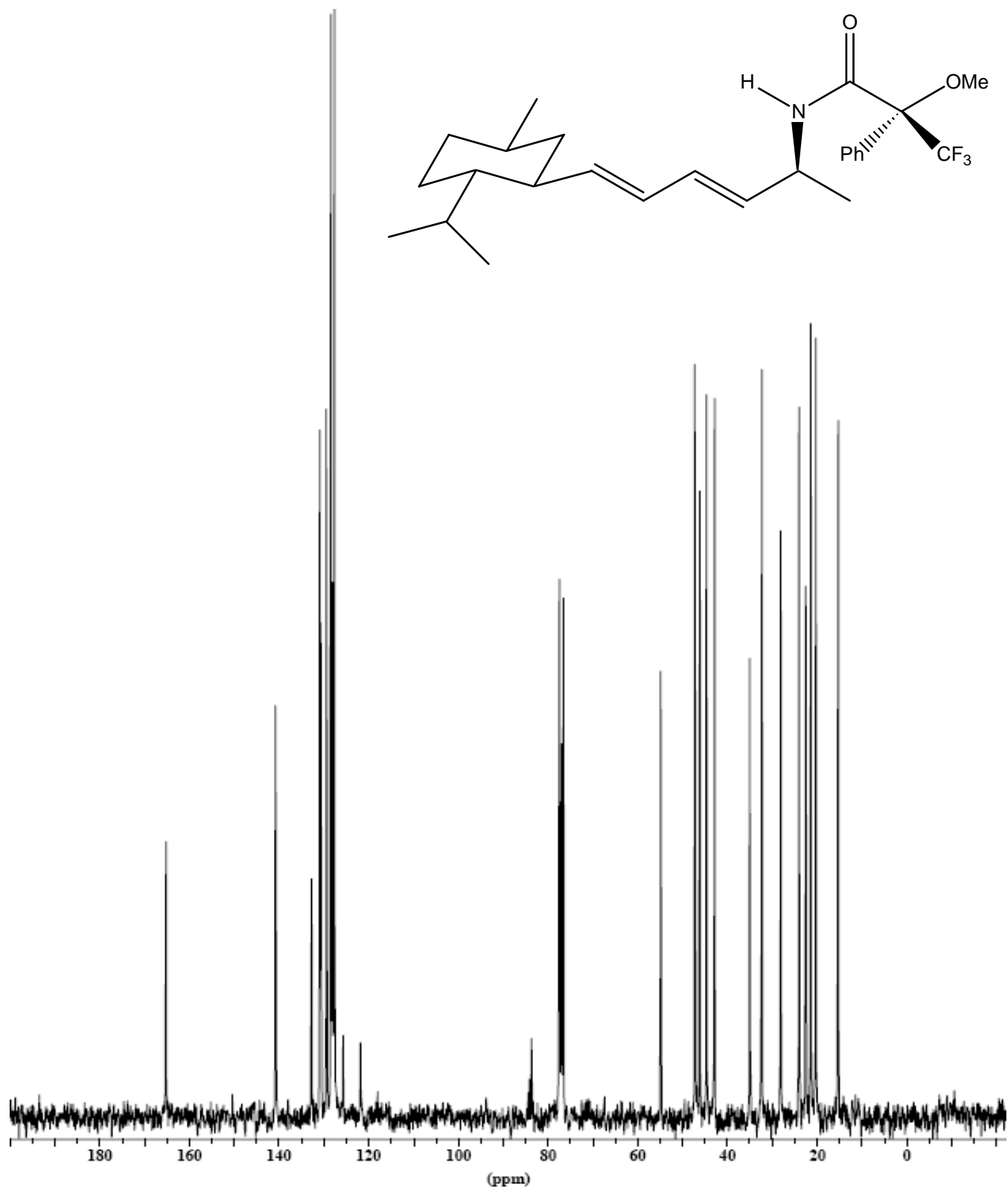
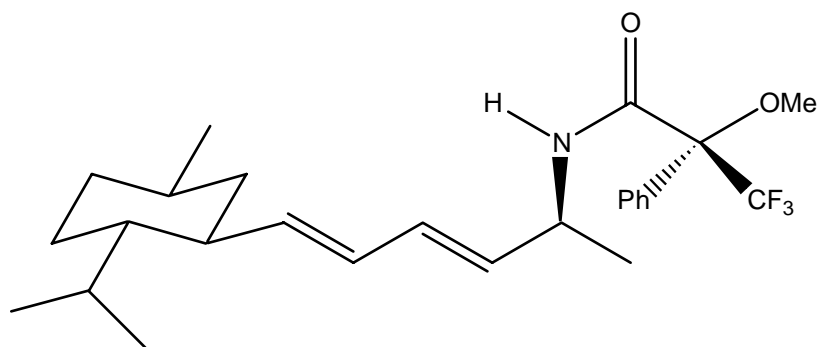
(S,E)-1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)hex-4-en-2-yn-1-ol (alcool propargylique 6)



2-((S,1E,3E)-5-Azidohexa-1,3-dienyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture allylique 10)



(2R)-3,3,3-Trifluoro-N-((S,3E,5E)-6-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)hexa-3,5-dien-2-yl)-2-methoxy-2-phenylpropanamide (amide de Mosher 12)



2-((R,E)-1-Azidohex-4-en-2-ynyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (azoture propargylique 14)

