

# **Étude de la réaction de Mitsunobu sur un alcool allylique secondaire trisubstitué**

**Projet de trimestre sous la supervision du  
Pr. Claude Spino**

**par  
Stéphane Perreault  
99 803 476  
Baccalauréat en chimie**

**Le 9 décembre 2002  
Département de chimie  
Université de Sherbrooke**

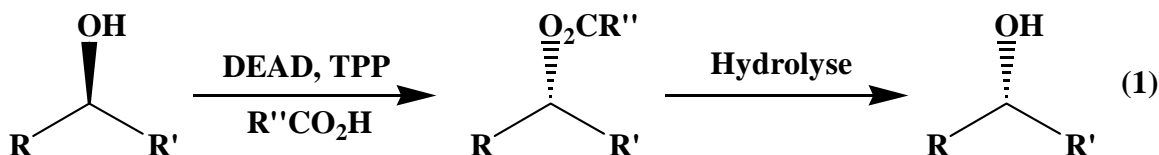
# Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	3
1.1 Généralités sur la réaction de Mitsunobu.....	3
1.2 Mécanisme accepté de la réaction de Mitsunobu.....	4
1.3 Réaction de Mitsunobu sur les alcools allyliques.....	5
1.4 Résultat inattendu (Cédricx Godbout).....	6
<b>2. DESCRIPTION DU PROJET</b> .....	7
<b>3. RÉSULTATS ET DISCUSSION</b> .....	9
3.1 Réaction de carboalumination et d'addition du vinylalane.....	9
3.2 Réaction de Mitsunobu $S_N2'$ .....	10
3.3 Réduction de l'azoture.....	15
3.5 Protection de l'amine primaire et ozonolyse.....	16
<b>4. CONCLUSION</b> .....	18
<b>5. PARTIE EXPÉRIMENTALE</b> .....	19
<b>6. RÉFÉRENCES</b> .....	25

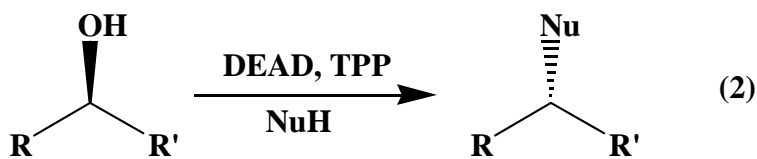
# 1. Introduction

## 1.1 Généralités sur la réaction de Mitsunobu

Parmi les méthodes disponibles pour l'inversion de la stéréochimie d'un groupement hydroxyle, la réaction de Mitsunobu utilisant la triphénylphosphine (TPP), le diéthyl azodicarboxylate (DEAD), ou le diisopropyl azodicarboxylate (DIAD), et un acide carboxylique est de loin la plus utilisée et la plus étudiée<sup>1</sup>. Le processus global de cette réaction permet d'inverser la stéréochimie d'alcools optiquement purs via une procédure d'estérification / hydrolyse illustrée à l'équation 1.



De plus, la réaction de Mitsunobu est une méthode simple et compatible avec une grande variété de groupements fonctionnels qui permet de remplacer un groupement hydroxyle par une variété de nucléophiles en utilisant le même système rédox formé par le DEAD et la TPP, et ce, encore une fois avec inversion complète de la stéréochimie.



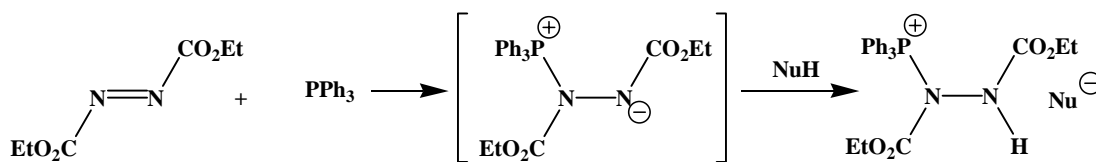
NuH = thioacides, imides, sulfonamides, phénols, thiols,  
azotures, cyanures, halogénures

Il est important de mentionner que les nucléophiles doivent être relativement acides, c'est-à-dire un pKa aqueux inférieur à 13. Cette contrainte limite grandement la formation de liens C-C. On comprend mieux l'importance de ce pKa en analysant le mécanisme de la réaction.

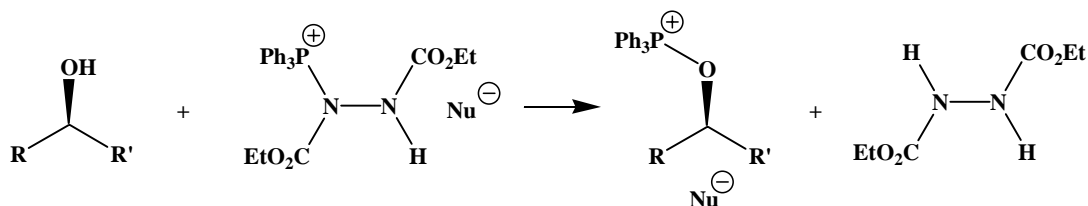
## 1.2 Mécanisme accepté

Le mécanisme en 3 étapes de la réaction de Mitsunobu<sup>1</sup> généralement accepté est illustré au schéma 1 pour un nucléophile (NuH) avec un alcool secondaire. Lors de la première étape, la TPP réagit rapidement avec le DEAD pour former un adduit P-N zwitterionique, communément appelé la « bétaine de Mitsunobu », lequel se protonne en présence de NuH pour former un sel de phosphonium. Un nucléophile ayant un pKa trop élevé (plus grand que 13) ne serait pas en mesure de protonner l'adduit et la réaction ne se complèterait tout simplement pas. Dans l'étape de l'activation de l'alcool, le groupement phosphore est transféré à l'alcool pour former un sel d'oxyphosphonium et l'hydrazine réduite. Finalement, le nucléophile déprotonné réagit avec le sel d'oxyphosphonium dans une réaction S<sub>N</sub>2 pour conduire au produit de stéréochimie inverse et l'oxyde de triphénylphosphine.

### 1. Formation d'un adduit zwitterionique



### 2. Activation de l'alcool



### 3. Réaction S<sub>N</sub>2

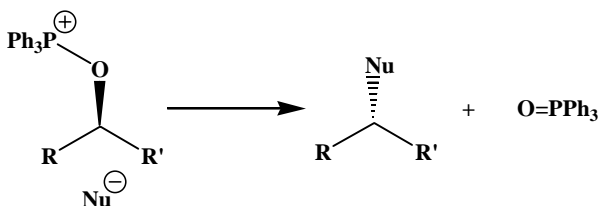
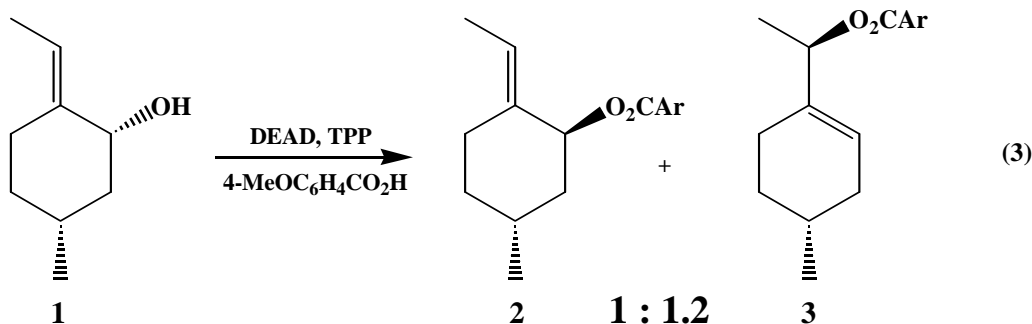


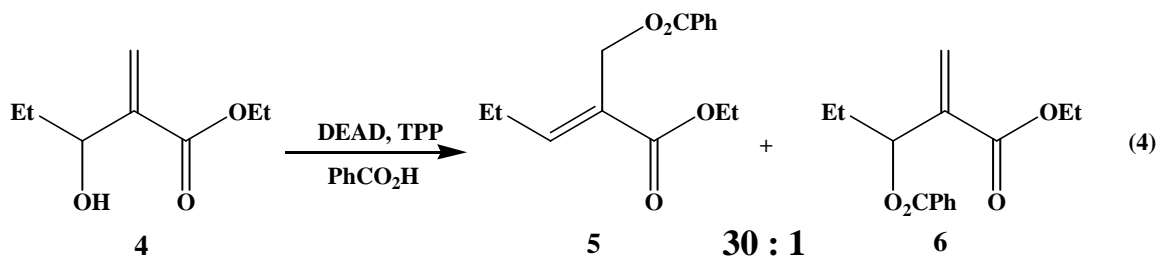
Schéma 1 : Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

### 1.3 Réaction de Mitsunobu sur les alcools allyliques

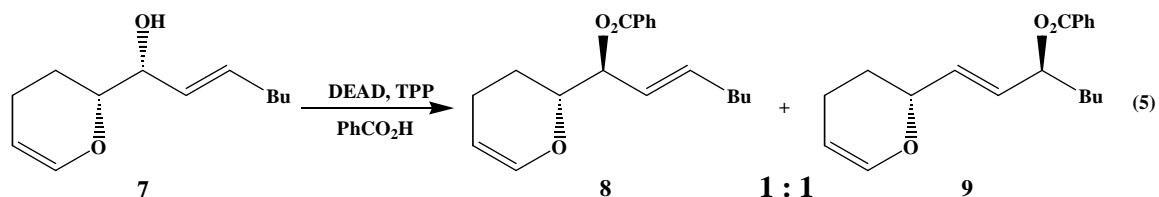
Généralement, les alcools allyliques réagissent selon un mécanisme  $S_N2$  conventionnel, mais à l'occasion le déplacement  $S_N2'$  prédomine. Les alcools allyliques avec un lien double *exo* à un cycle sont particulièrement propices à une attaque  $S_N2'$ , comme les travaux de Koreeda<sup>2</sup> le démontrent.



Avec un ester en position  $\beta^3$ , la nature accepteur Michael de l'alcool allylique conduit majoritairement à une attaque  $S_N2'$ .



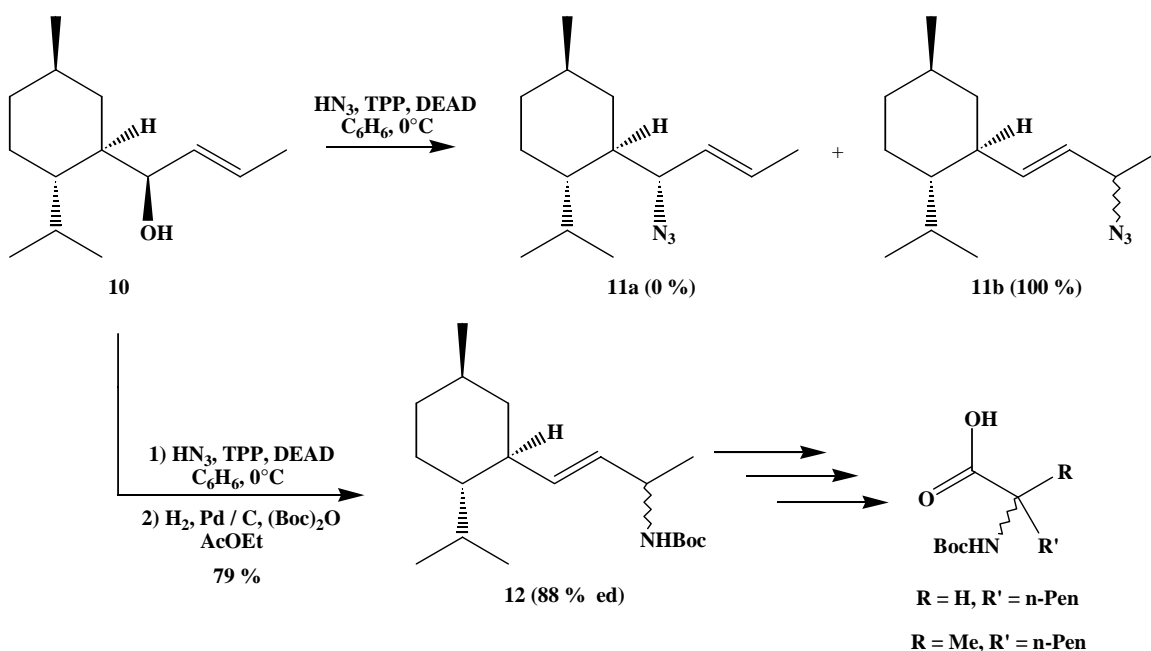
Finalement, l'encombrement stérique<sup>4</sup> peut également favoriser une attaque  $S_N2'$  comme le démontre le schéma.



Dans tous les cas présentés, l'attaque sur le système allylique est exclusivement *anti* par rapport à l'oxyphosphonium partant pour ainsi former un seul diastéréoisomère.

#### 1.4 Un résultat inattendu (Cédricx Godbout)

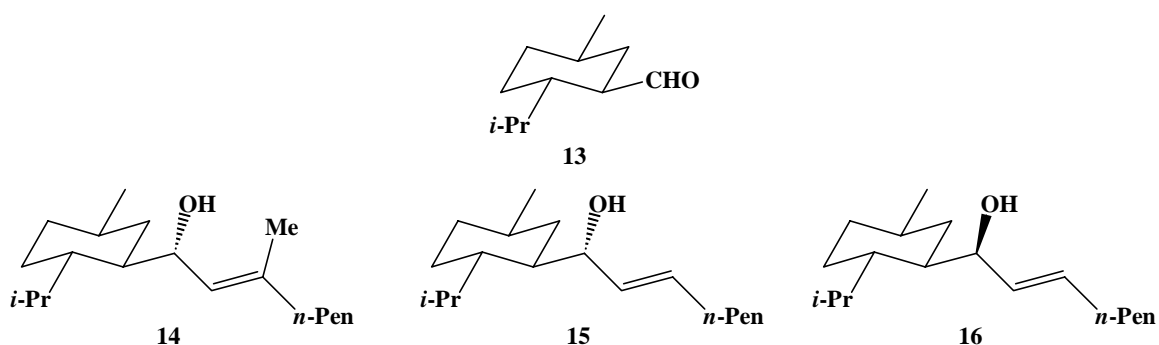
Au cours de ses études graduées, Cédricx Godbout a tenté la réaction de Mitsunobu avec l'acide hydrazoïque sur l'alcool allylique **10** dans le but de réaliser une attaque  $S_N2$  conventionnelle. À sa grande surprise, l'unique produit isolé a été le produit de la réaction  $S_N2'$  (**11b**). N'étant pas en mesure de déterminer l'excès diastéréoisomérique au stade de l'azoture, autant par les méthodes chromatographiques que spectroscopiques, il a réduit l'azoture et protégé *in situ* l'amine primaire dans les conditions de Saito<sup>5</sup>. Cette méthode pourrait s'avérer utile pour la synthèse rapide d'acides aminés  $\alpha$ -mono et  $\alpha$ -disubstitués (schéma 2).



**Schéma 2** : Produit de la réaction de Mitsunobu sur l'alcool allylique **10**

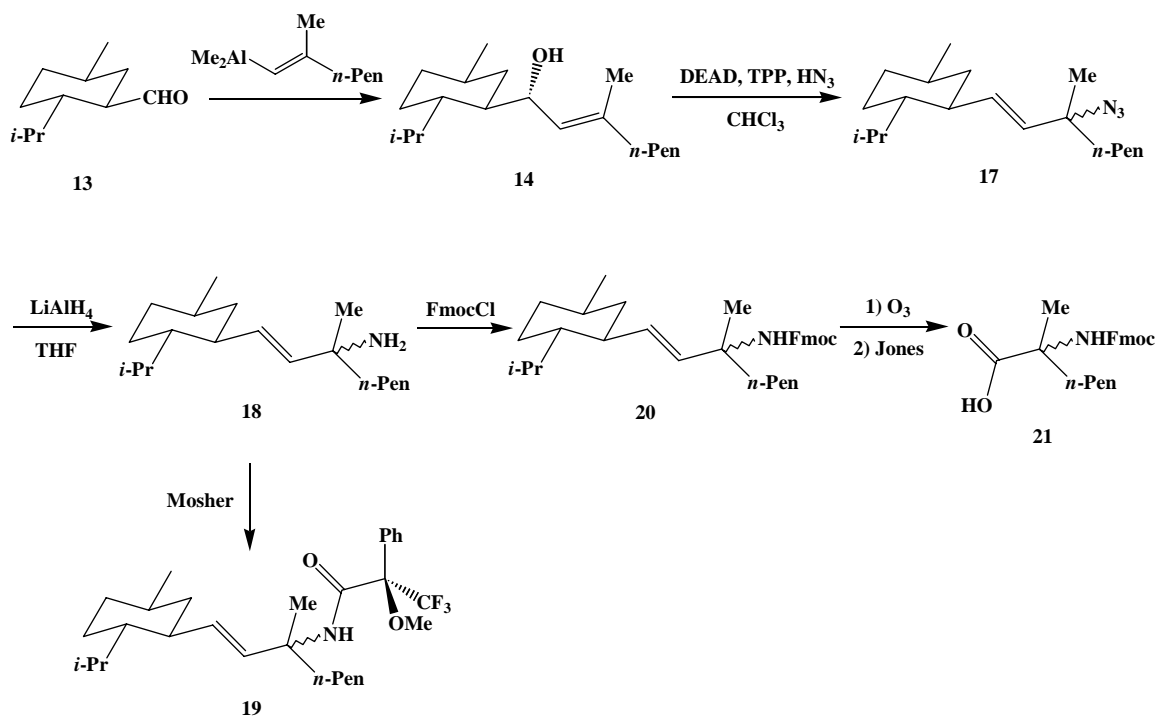
## 2. Description du projet

Étant donné la nature de ces résultats, des études plus approfondies sont nécessaires dans le but de déterminer la meilleure sélectivité pour cette réaction de Mitsunobu exclusivement  $S_N2'$ , et ce, par une étude de la température à laquelle la réaction est effectuée. Au cours de ce projet de trimestre, l'étude de la réaction de Mitsunobu s'est effectuée sur trois alcools allyliques différents, tous dérivés du menthylaldéhyde **13** (figure 1).



**Figure 1** : Alcools allyliques à l'étude

En ce qui me concerne, j'ai étudié la réaction de Mitsunobu sur l'alcool allylique **14** tout en tentant de synthétiser l'acide aminé correspondant selon le schéma 3. Les deux autres alcools allyliques ont été étudiés par Amélie Dion et François Lévesque, également lors de leur projet de trimestre.



**Schéma 3 : Synthèse de l'acide aminé 21**

### 3. Résultat et discussion

#### 3.1 Réaction de carboalumination et d'addition du vinylalane

Le groupe du Pr. Claude Spino a récemment découvert que l'addition de vinylalane à l'aldéhyde **13** se faisait avec une grande sélectivité et avec d'excellents rendements<sup>6</sup>. Le produit majoritaire de la réaction s'explique bien par la règle de Felkin-Anh (schéma 3).

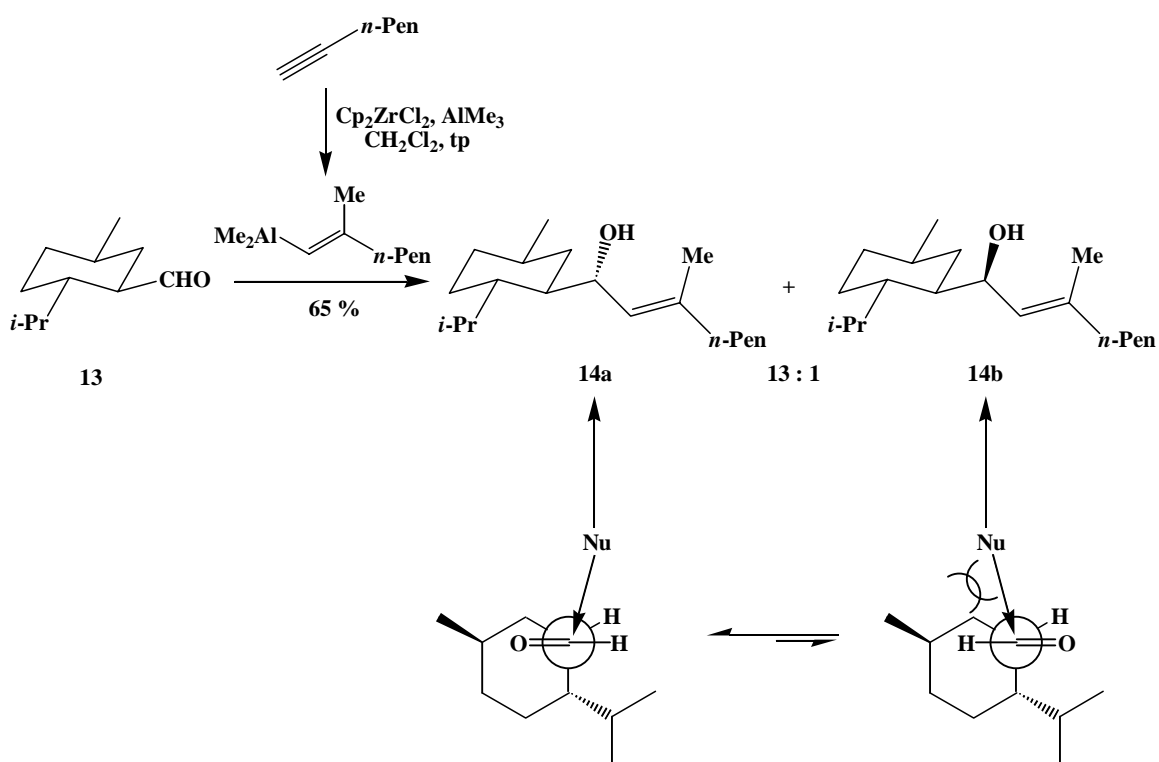
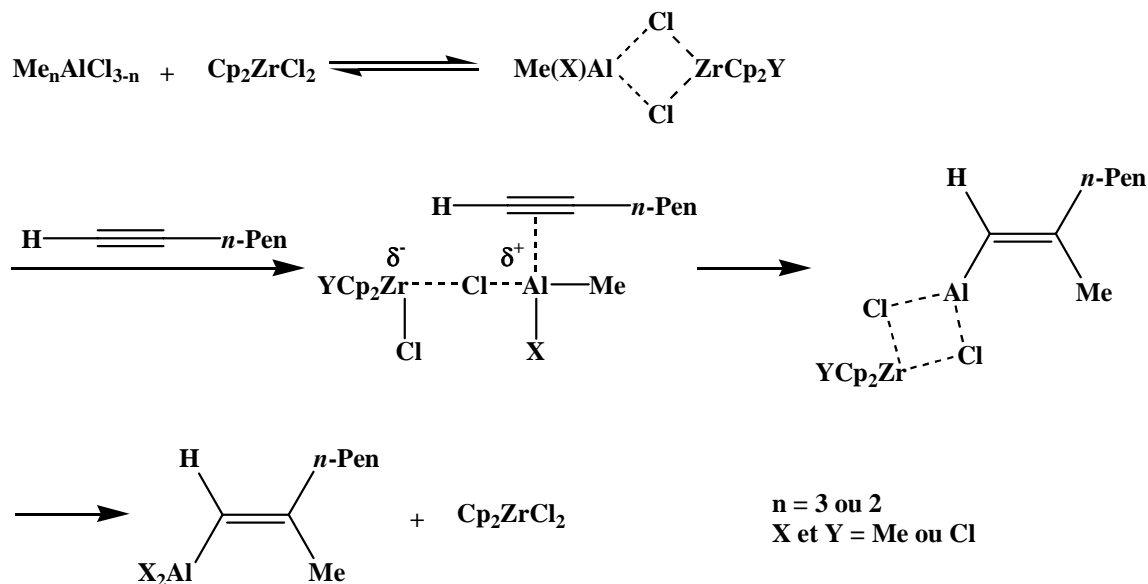


Schéma 3 : Addition du vinylalane

À titre comparatif, l'addition de vinylmagnésium ou vinylolithium di- ou trisubstitués donne, lors de l'addition de ces derniers à l'aldéhyde **13**, des mélanges d'approximativement 2 : 1 de deux alcools diastéréoisomériques (**14a** et **14b**) facilement séparables<sup>6</sup>. L'addition de l'aldéhyde **13** à un mélange réactionnel contenant l'intermédiaire de carboalumination du 1-hexyne obtenu par une réaction catalysée par un

complexe de zirconium conduit à un ratio de 13 : 1. Comme mentionné plus tôt, l'alcool majoritaire **14a** correspond à une addition Felkin-Anh.

Les carboaluminations catalysées par  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  sont spécifiques dans le cas des carbométallations avec des groupements méthyle, allyle ou benzyle. La clarification du mécanisme de la méthylalumination catalysée par le Zr demeure toujours un grand défi. Par contre, le mécanisme proposé par Negishi<sup>7</sup>, dans lequel on a une addition directe de Me-Al (schéma 4), est celui généralement accepté. Ce dernier explique l'addition *syn* de Al et Me, ainsi que la régiochimie qui place l'aluminium sur le carbone le moins encombré.

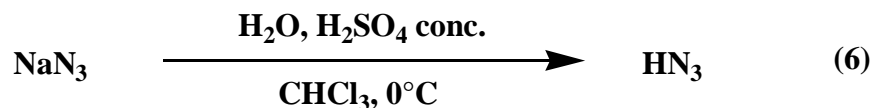


**Schéma 4** : Mécanisme de la méthylalumination

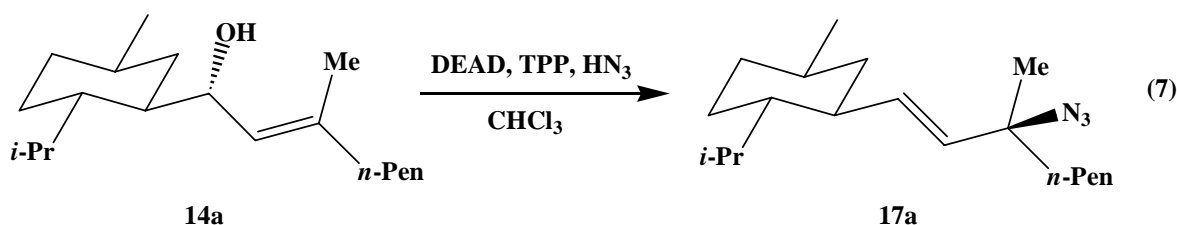
### 3.2 Réaction de Mitsunobu $\text{S}_{\text{N}}2'$

L'utilisation des azotures pour former des liens C-N par la réaction de Mitsunobu est fréquemment employée et l'acide hydrazoïque s'avère être le réactif de choix vue sa grande facilité de préparation. Étant explosif et toxique, il faut l'utiliser avec précaution et travailler sur de petites quantités. On prépare l'acide selon l'équation 6. Les autres

sources d'azoture sont un complexe de zinc/bis-pyridine [Zn(N<sub>3</sub>)• 2 pyr.] et l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA).



Afin d'avoir une plus grande plage de refroidissement, les réactions se sont effectuées dans le chloroforme, et ce, contrairement à toutes les études précédentes et celles effectuées par Amélie Dion et François Lévesque où le solvant était le benzène. Le tableau 1 présente les résultats de la réaction de Mitsunobu sur l'alcool allylique **14a** afin de vérifier si des effets de température sont en causes.



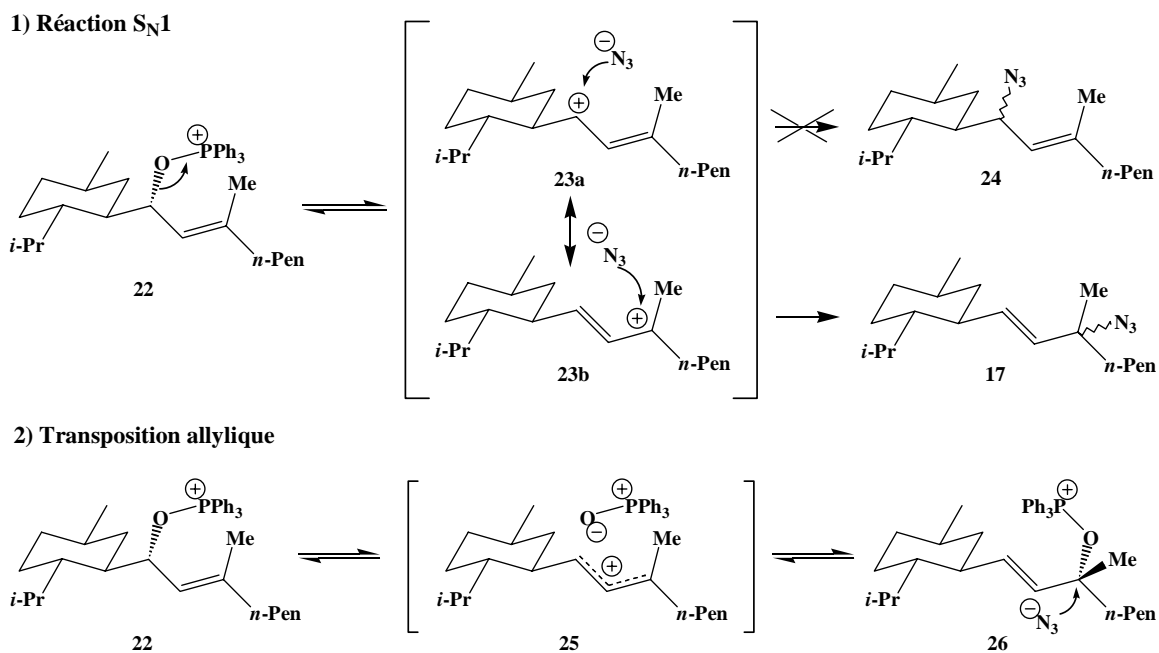
Température	Rendement	Excès diastéréoisomérique (ed)
20°C	75 %	57 %
-35°C	70 %	63 %

**Tableau 1** : Influence de la température sur la réaction de Mitsunobu

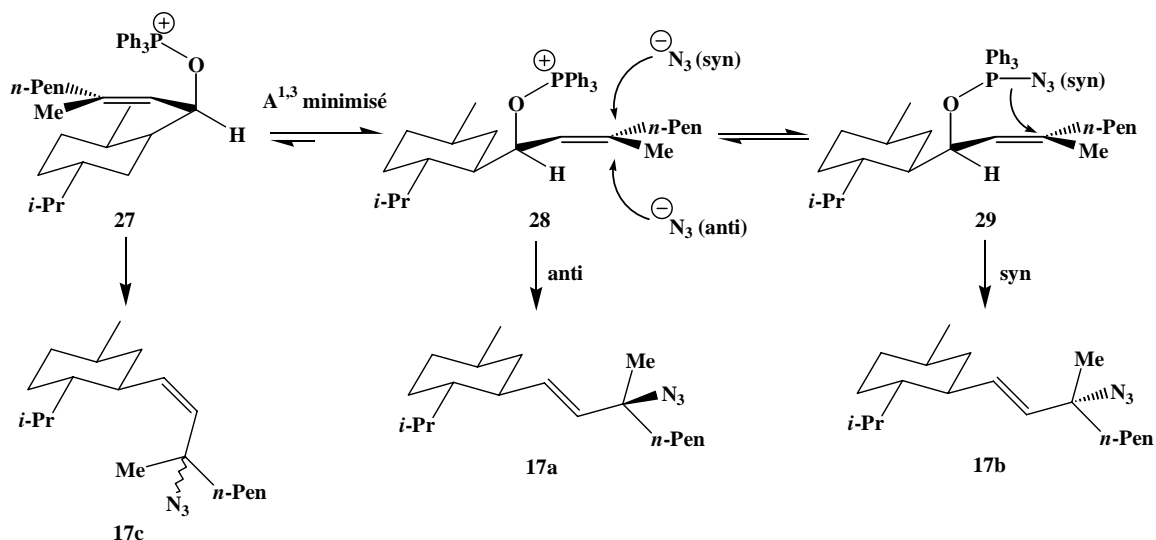
Pour tous les essais, nous avons ajouté les réactifs dans l'ordre conventionnel : l'alcool allylique **14a** et la TPP suivis de l'addition simultanée de l'acide hydrazoïque et de DEAD. Il a été impossible de mesurer les diastéréosélectivités à l'azoture par les méthodes spectroscopiques. Aucune méthode chromatographique n'a été tentée, mais des essais effectués par Cédricx Godbout sur l'azoture **11b** se sont avérés peu concluants. La diastéréosélectivité a été déterminée sur l'amide de Mosher par RMN<sup>1</sup>H. Je reviendrai sur ce sujet à la section 3.4. Il faut noter ici que la purification de l'azoture était

nécessaire, car tous les essais de réduction sur l'azoture brut ont été des échecs. Par contre, les conditions que j'ai utilisées pour le Mitsunobu ont été optimisées par Hélène DeSève et je crois qu'il y aurait moyen de réduire le nombre d'équivalent de chaque réactif de manière à réduire la quantité de produits secondaires qui pourrait interférer lors de l'étape de la réduction. Cette réduction du nombre d'équivalent de chacun des réactifs pourrait faire en sorte d'éviter la purification par chromatographie-éclair de l'azoture **17a** et ainsi poursuivre la séquence avec le brut afin d'avoir un excès diastéréoisomérique qui reflète plus la réalité.

Dans tous les cas, seul le produit d'addition  $S_N2'$  a été détecté avec une géométrie *trans* de la double liaison, ce qui s'explique par la tension allylique  $A^{1,3}$ . Nous sommes donc en présence d'une réaction de Mitsunobu très régiosélective qui produit un diastéréoisomère majoritaire que nous assumons provenir d'une inversion de configuration. Le produit minoritaire résulterait donc d'une rétention de configuration de la stéréochimie initiale. Pour expliquer cette régio et diastéréosélectivité, trois mécanismes sont proposés au schéma 5.



### 3) Attaque *syn* et *anti* concertée



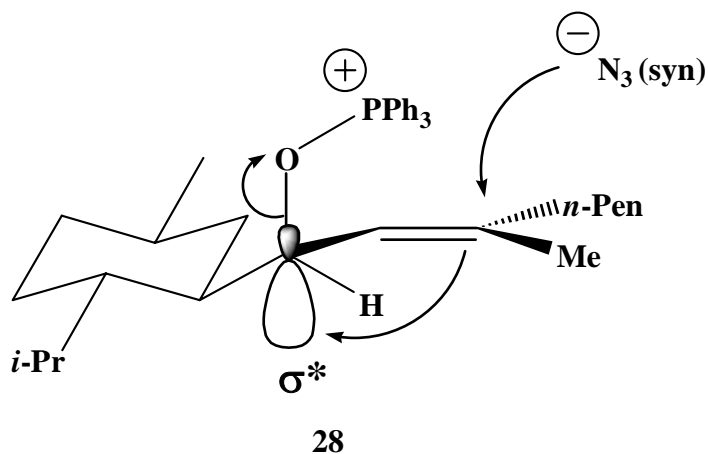
**Schéma 5** : Mécanismes possibles pour la réaction de Mitsunobu S<sub>N</sub>2'

Premièrement, on peut penser à un mécanisme S<sub>N</sub>1 pour expliquer la formation de produits diastéréoisomériques. Comme le groupement oxyphosphonium est très labile, son départ peut se faire avant l'attaque de l'ion azoture pour former deux carbocations allyliques, un secondaire (**23a**) et un tertiaire (**23b**). L'attaque de l'azoture se produirait exclusivement sur **23b**, car ce dernier forme un carbocation allylique plus stable étant donné qu'il est tertiaire et qu'il stabilise mieux une charge positive. De plus, le groupement isopropyle de l'auxiliaire chiral crée des contraintes stériques empêchant l'attaque sur le carbocation **23a**. Cependant, ce mécanisme explique mal la diastéréosélectivité observée, car un carbocation allylique tel que **23b** conduirait probablement à un mélange équivalent de deux diastéréoisomères.

En second lieu, une transposition allylique du groupement oxyphosphonium est proposée. Comme dans le mécanisme S<sub>N</sub>1, il y aurait départ du groupement labile, mais ce dernier demeurerait sous forme de paire d'ions serrés **25** pour reformer le produit transposé **26** en préservant partiellement l'intégrité stéréochimique. Ceci serait favorisé par la décompression stérique causée par le groupement isopropyle de l'auxiliaire.

L'attaque de l'ion azoture se ferait donc par une  $S_N2$  conventionnelle sur le produit transposé **26**.

Finalement, la réaction peut se dérouler selon un mécanisme concerté. L'espèce réactive serait celle qui présente un alignement parallèle des orbitales  $\pi$  de la double liaison avec la liaison  $\sigma$  du groupement partant. Deux conformations **27** et **28** sont possibles pour répondre à cette contrainte. On pourrait facilement démontrer par calcul que le conformère **28** est énergétiquement favorisé, et ce, afin de minimiser la tension allylique  $A^{1,3}$ . Nous considérons donc **28** comme seule espèce réactive. Ceci peut également s'appuyer sur le fait que seule la liaison double *trans* est obtenue comme produit de réaction. Le conformère **27** conduirait, quant à lui, à la liaison double *cis*. L'attaque de l'azoture peut alors se faire de manière antipériplanaire ou synpériplanaire sur la position oléphinique moins encombrée. Selon les résultats obtenus, l'attaque *anti* est privilégiée, mais elle compétitionnerait avec l'attaque *syn*. La seule explication que nous pouvons fournir pour appuyer l'attaque *anti* est l'encombrement stérique causé par l'oxyphosphonium. Tout argument stéréoélectronique favorise une attaque *syn*, car cette dernière conduit à une livraison des électrons  $\pi$  dans l'orbitale antiliante  $\sigma^*$  du groupement partant comme le démontre le schéma 6.



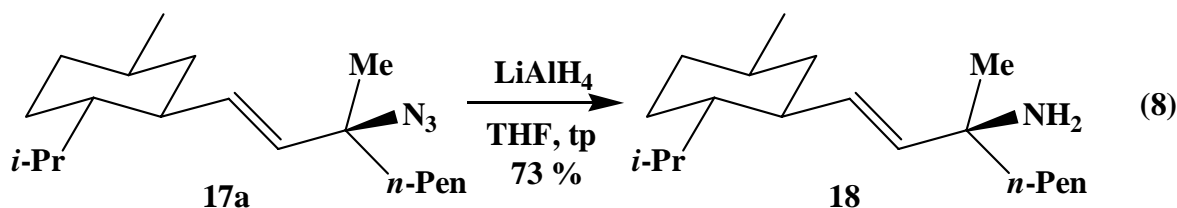
**Schéma 6** : Effet stéréoélectronique favorisant l'attaque *syn*

Par ailleurs, il est possible d'envisager une livraison intramoléculaire de l'azoture à partir d'un complexe phosphorane **29**. Cette addition se ferait obligatoirement de manière *syn* pour conduire au produit **17b**, l'alcool minoritaire.

Il est donc difficile de déterminer le chemin réactionnel exact de cette transformation chimique. Il faudrait précisément connaître l'étape déterminante du mécanisme, ainsi que la nature exacte de l'espèce réactive.

### 3.3 Réduction de l'azoture

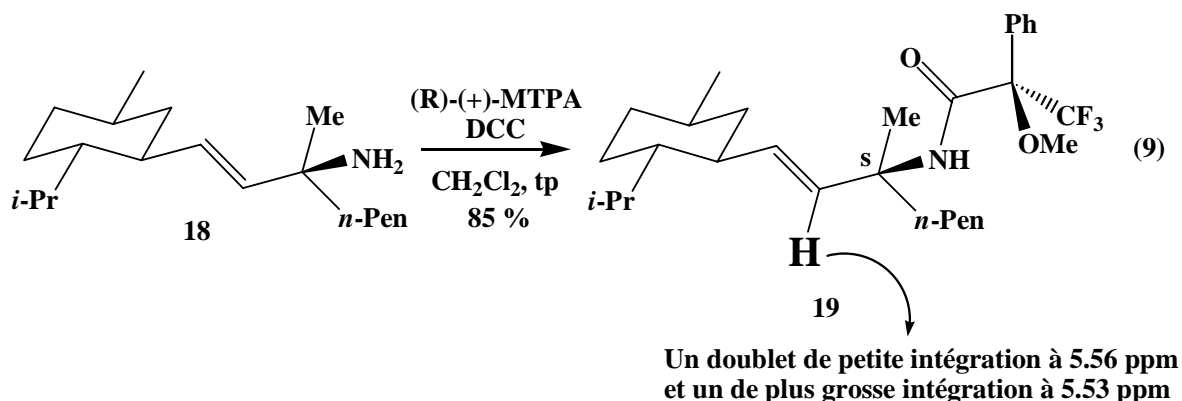
Comme mentionné précédemment, cette réaction de réduction sur l'azoture brut nous a causé quelques ennuis. Ces derniers sont probablement imputables aux excès de TPP et de DEAD utilisés lors de la réaction de Mitsunobu. Tous les essais effectués sur le brut avec  $\text{LiAlH}_4$ , et ce, de la température ambiante au THF à reflux sur 7 jours, conduisait à des réactions lentes où il nous était impossible de recueillir du produit réduit **18**. Par contre, les réductions effectuées sur l'azoture pur avec du  $\text{LiAlH}_4$  solide à température de la pièce pendant 12 heures conduisent, avec des rendements satisfaisants, à l'amine primaire **18** désirée.



### 3.4 Formation de l'amide de Mosher

La formation de l'amide de Mosher n'a causé aucun problème. C'est à ce niveau que nous avons été en mesure de déterminer l'excès diastéréoisomérique de la précédente réaction de Mitsunobu, et ce, par le spectre  $\text{RMN}^1\text{H}$ . En effet, on observe un « dédoublement » distinct du proton oléphinique en  $\alpha$  du carbone portant l'amide de

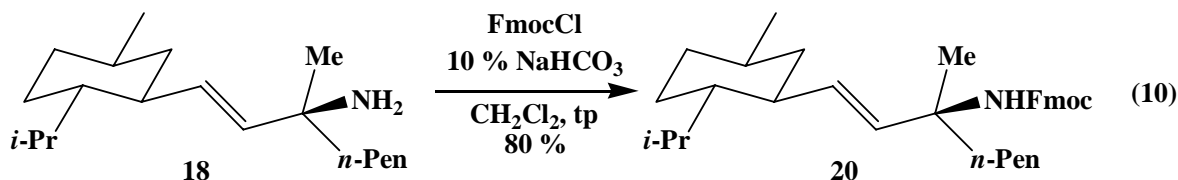
Mosher. Ceci nous permet d'établir des excès diastéréoisomériques de 57 % pour le Mitsunobu à 20°C et de 63 % pour celui à -35°C.



De plus, avec le spectre RMN<sup>19</sup>F de l'amide de Mosher, il nous a été possible d'assigner une configuration au carbone portant l'amide de Mosher, et ce, par la corrélation proposée par le modèle de Mosher<sup>8</sup>. De façon sommaire, avec (R)-(+)-MTPA, on observe un pic déblindé pour l'isomère R et un pic plus blindé pour l'isomère S. Dans notre cas, on obtient un pic minoritaire déblindé et un majoritaire blindé, ce qui nous amène à proposer que la configuration majoritaire du centre portant l'amide de Mosher soit S.

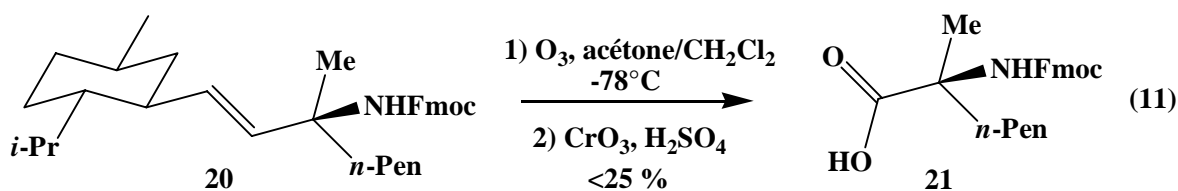
### 3.5 Protection de l'amine primaire et ozonolyse

La réaction de protection de l'amine a été répétée à quelques reprises et n'a causé aucun problème.



La réaction d'ozonolyse pour obtenir l'acide aminé **21** a été effectuée à une seule reprise. Par contre, cette dernière a été tentée sur une échelle de l'ordre du 100 mg et, par les essais antérieurs de Cédricx Godbout, il a été démontré que cette ozonolyse

fonctionne avec de meilleurs rendements lorsqu'on augmente l'échelle de la réaction. Dans la fraction contenant l'acide aminé désiré, on a remarqué également la présence d'impuretés, ce qui fait en sorte que le rendement est inférieur à 25 %. Par ailleurs, 18 % de l'aldéhyde a été isolé, ce qui nous porte à croire que la réaction d'oxydation de Jones était incomplète. De plus, l'acide carboxylique de l'auxiliaire chiral n'a pu être isolé de manière à lui attribuer un rendement.



## 4. Conclusion

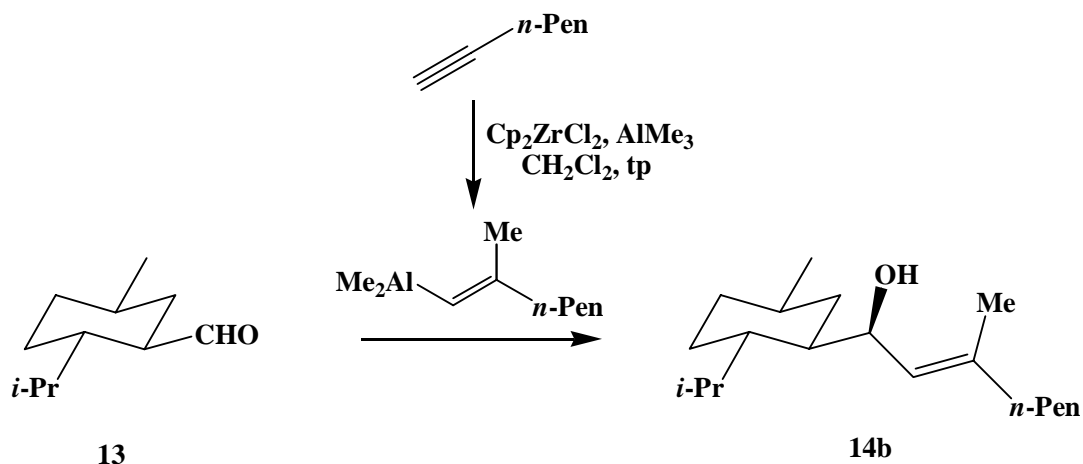
Nous avons démontré que nous sommes en présence d'une réaction de Mitsunobu très régiosélective, procédant uniquement par une attaque  $S_N2'$ , sur un alcool allylique secondaire trisubstitué qui produit un diastéréoisomère majoritaire que nous assumons provenir d'une inversion de configuration. Le produit minoritaire résulterait donc d'une rétention de configuration de la stéréochimie initiale. Par contre, on a également démontré que la diastéréosélectivité de cette réaction n'est que peu affectée par les changements de température comme le démontrent les résultats des essais effectués à 20°C (ed : 57 %) et -35°C (ed : 63 %).

De plus, si on parvient à établir une bonne procédure de séparation des deux diastéréoisomères, peu importe à quelle étape, on se retrouve avec une méthode relativement simple et courte pour la synthèse d'acides aminés chiraux  $\alpha$ -disubstitués (ou quaternaires).

En ce qui concerne les travaux futurs, il faudrait optimiser les conditions de la réaction de Mitsunobu afin d'être en mesure de pouvoir effectuer la réduction directement sur l'azoture brut sans purification. Ensuite, il faudrait être en mesure de déterminer l'excès diastéréoisomérique plus tôt, c'est-à-dire à l'azoture ou à l'amine, et ce, probablement par des méthodes chromatographiques chirales. De plus, il est nécessaire de répéter la même séquence avec l'alcool diastéréoisomérique **14b** de manière à confirmer les précédents résultats. Finalement, nous allons devoir vérifier la versatilité de cette méthode pour la synthèse de différents acides aminés chiraux  $\alpha$ -disubstitués.

## 5. Partie expérimentale

**Général.** Les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie anhydre. Tous les solvants employés ont été distillés et étaient complètement anhydres. Les chromatographies éclairées ont été faites avec du gel de silice Merck Kieselgel 60 (230-400 Mesh A.S.T.M.). Les spectres infrarouges ont été pris à partir d'un appareil Perkin Elmer 1600 Series FTIR et les spectre RMN à partir d'un appareil Variant 300 MHz.



**Synthèse de l'alcool 14 b.**  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (1.3 g, 4.45 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (40 mL) dans un ballon de 250 mL.  $\text{AlMe}_3$  (5.56 mL, 58.0 mmol) a été ajouté avec précaution (utilisation d'un « sass ») à la solution de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  à la température de la pièce. Le mélange a été agité 15 minutes et refroidi à 0°C avant l'ajout du 1-hexyne (2.92 mL, 22.3 mmol). La solution est passée de jaune pâle à jaune plus foncé. Le mélange réactionnel a été agité à la température de la pièce toute la nuit et refroidi à -30°C avant l'ajout de l'aldéhyde **13** fraîchement purifié (2.66 g, 15.8 mmol) en solution dans le THF anhydre (40 mL). La solution a été agitée à la température de la pièce pendant 3 jours. Le mélange a été refroidi à 0°C et une solution de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturée a été ajoutée lentement jusqu'à ce que l'évolution de bulles cesse. Il y a eu formation d'un précipité blanc. Toujours à 0°C, une solution de HCl 1N a été ajoutée pour complètement défaire et solubiliser le précipité blanc. Le mélange résultant a été extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau et à la saumure

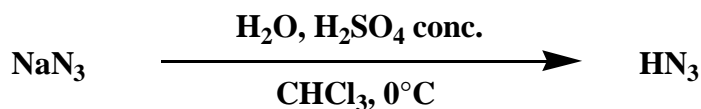
puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair (3 % acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir une fraction (une huile incolore) contenant les deux alcools diastéréoisomériques (1.68 g, 39 %) et une fraction (une huile incolore) contenant seulement l'alcool majoritaire (1.78 g, 40 %).

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 5.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.67 (1H, d, 7.7 Hz), 2.19 (1H, septd, J = 13.7 Hz et 5.0 Hz), 1.99 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.69 (3H, m), 1.63 (3H, s), 1.35 (11H, m), 0.94 (3H, d, J = 7.1 Hz), 0.88 (8H, m), 0.79 (3H, d, J = 7.1 Hz)

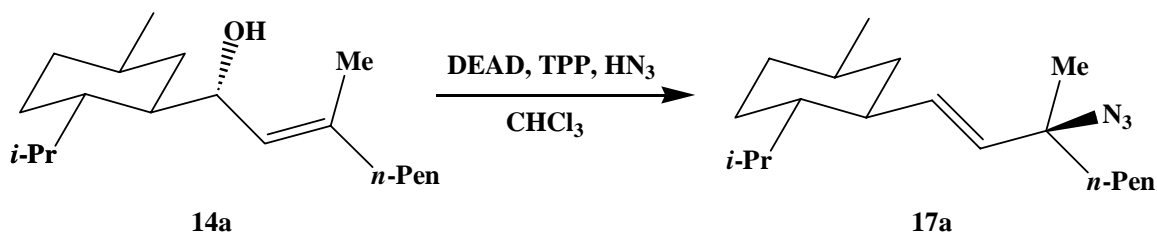
IR (pastille, ν cm<sup>-1</sup>) : 3371, 2954, 2927, 2870, 1650.

SM (m/e) : 280 (M<sup>+</sup>)

Masse exacte pour C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O théorique : 280.2766 ; expérimentale : 280.2759.



**Préparation de la solution d'acide hydrazoïque.** Dans un ballon de 50 mL, une pâte de NaN<sub>3</sub> (5.0 g, 76.9 mmol) dans 5.0 mL d'eau chaude a été formée et 20.0 mL de chloroforme a été ajouté. Le mélange a été refroidi à 0°C et 2.5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré a été ajouté lentement. Le mélange a été agité vigoureusement 15 minutes à la température de la pièce. Les deux phases ont été séparées et la phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium puis filtrée. 0.5 mL de la solution organique a été titré avec 1.2 mL de NaOH 1.032 N utilisant comme indicateur le nitrophénol. La solution de HN<sub>3</sub> dans chloroforme avait donc une concentration de 2.47 M.



**Synthèse de l'azoture 17a.** L'alcool **14a** (600 mg, 2.14 mmol) a été solubilisé dans 3.0 ml de chloroforme et ajouté dans un ballon de 25 mL contenant la TPP (2.81g, 10.71

mmol) dans 3.0 mL de chloroforme. Le mélange a été refroidi à  $-35^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un « cryocool » puis DEAD (1.35 mL, 8.57 mmol) et la solution de  $\text{HN}_3$  2.47 M (3.03 mL) ont simultanément été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à  $-35^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures. 10 mL d'hexane a été ajouté au mélange réactionnel et le tout a été filtré sur Celite en rinçant bien avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été lavé avec 25 mL d'eau puis la phase aqueuse a été réextraite 2 fois avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées à la saumure puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair (3 % acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir une huile incolore contenant les deux diastéréoisomères non différenciables par  $\text{RMN}^1\text{H}$  (455 mg, 70 %).

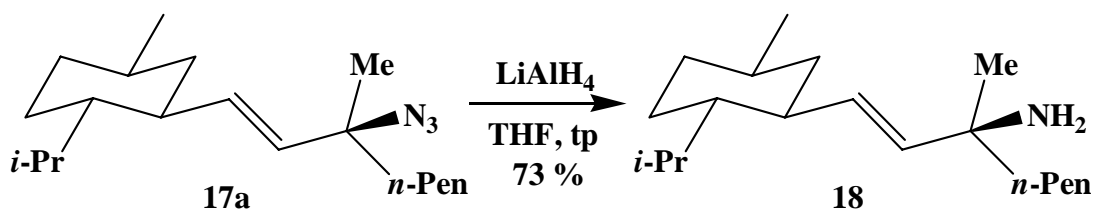
$\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.38 (2H, m), 2.10-1.20 (16H, m) 1.1-0.75 (16H, m), 0.69 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz).

$\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 136.2, 135.9, 131.1, 131.0, 64.9, 64.8, 47.0, 43.5, 43.4, 40.7, 35.1, 32.4, 32.0, 28.1, 23.8, 23.6, 22.5, 21.4, 15.1, 13.9.

IR (pastille,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3018, 2957, 2870, 2097, 1650.

SM (m/e) : 277 ( $(\text{M}-\text{N}_2)^+$ )

Masse exacte pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}$  théorique : 277.2769 ; expérimentale : 277.2765.



**Synthèse de l'amine 18.** L'azoture **17a** (100 mg, 0.327 mmol) a été solubilisé dans 2.2 mL de THF anhydre et refroidi à  $0^{\circ}\text{C}$ . Le LAH 95 % solide (52 mg, 1.308 mmol) a été ajouté à cette solution et le mélange réactionnel a été agité 15 heures à la température de la pièce. Le mélange a été refroidi à  $0^{\circ}\text{C}$  puis de l'eau a été lentement ajoutée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le mélange a été acidifié (pH 2) avec HCl 1N et filtré sur Celite. La solution a été basifiée (pH 11) avec NaOH 2N et extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées à la saumure puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées pour obtenir une huile

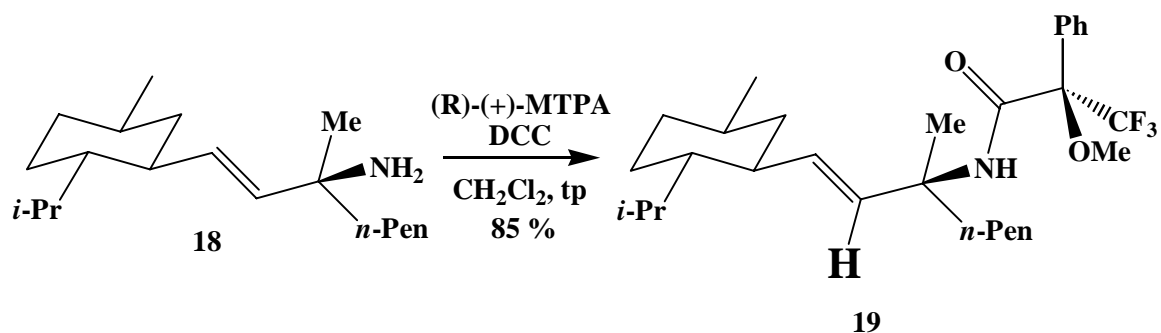
jaune pâle contenant les deux diastéréoisomères différentiables par RMN<sup>1</sup>H (67 mg, 73 %).

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : Alcool majoritaire : 5.41 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 15.6 Hz et 9.0 Hz), 2.10-1.50 (4H, m), 1.30 (13 H, m), 1.13 (3H, s), 1.00-0.75 (12H, m), 0.68 (3H, d, J = 6.59 Hz). Alcool minoritaire : 5.40 (0.23H, d, J = 15.4 Hz), 5.20 (0.23H, dd, J = 15.6 Hz et 9.0 Hz).

IR (pastille, ν cm<sup>-1</sup>) : 3390, 3017, 2954, 2926, 2869, 1632, 1566.

SM (m/e) : 264 ((M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>)

Masse exacte pour C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N théorique : 264.2691 ; expérimentale : 264.2687.



**Synthèse de l'amide de Mosher 19.** Une solution de l'amine **18** (40 mg, 0.143 mmol) dans 0.5 mL de dichlorométhane a été ajoutée à une solution contenant (R)-(+)-MTPA (63 mg, 0.269 mmol) et DCC (68 mg, 0.329 mmol) dans 0.5 mL de dichlorométhane. Le mélange a été agité à la température de la pièce pendant 15 heures. Le mélange réactionnel a été dilué avec 4.0 mL de dichlorométhane et filtré sur Celite. Le filtrat a été lavé avec 5.0 mL de NaOH 0.5N et à la saumure puis séché avec du sulfate de magnésium, filtré et concentré. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair (5 % acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir une huile jaune contenant les deux diastéréoisomères différentiables par RMN<sup>1</sup>H (60 mg, 85 %).

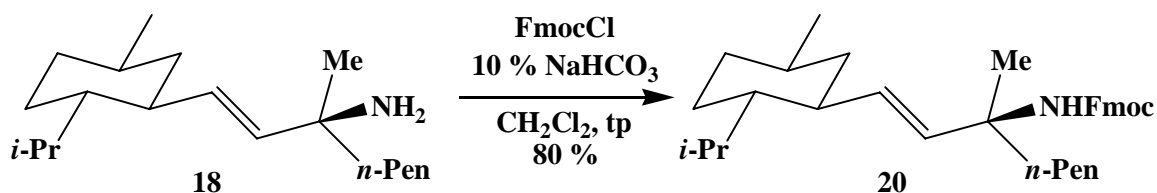
RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : Alcool majoritaire : 7.52 (2H, m), 7.39 (3H, m), 6.59 (1H, s), 5.53 (1H, d, J = 16.0 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 16.0 Hz et 9.4 Hz), 3.43 (3H, s), 1.75 (7H, m), 1.41 (3H, s), 1.25 (7H, m), 0.88 (10H, m), 0.67 (3H, d, J = 6.6 Hz). Alcool minoritaire : 5.55 (0.23H, d, J = 15.4 Hz).

RMN<sup>19</sup>F (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 7.57, 7.53.

IR (pastille,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3420, 3017, 2954, 2868, 1702, 1505.

SM (m/e) : 495 ( $\text{M}^+$ )

Masse exacte pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{NO}_2$  théorique : 495.3324 ; expérimentale : 495.3330.



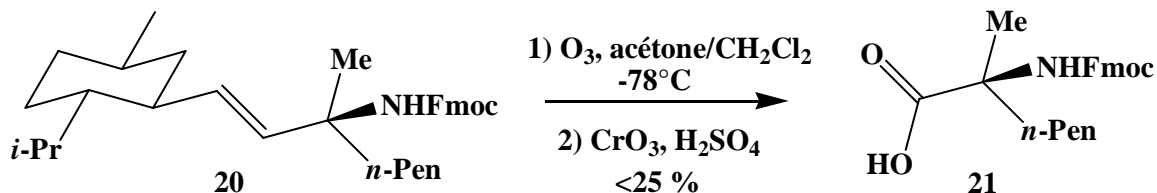
**Synthèse de l'amine protégée 20.** L'amine **18** (100 mg, 0.358 mmol) a été solubilisée dans 2.0 ml de dichlorométhane dans un ballon de 10.0 mL. 3.5 ml d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  10 % a été ajouté et le mélange a été refroidi à  $0^\circ\text{C}$ . Une solution de Fmoc-Cl dans 1.5 mL de dichlorométhane a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à la température de la pièce pendant 15 heures. Les 2 phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées à la saumure puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair (10 % à 25 % acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir une huile jaune contenant les deux diastéréoisomères non différenciables par  $\text{RMN}^1\text{H}$  (144 mg, 80 %).

$\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.76 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.35 (4H, m), 5.42 (1H, m), 5.23 (1H, m), 4.71 (1H, m), 4.34 (2H, m), 4.22 (1H, m), 1.70 (7H, m), 1.30 (8H, m), 0.85 (15H, m), 0.67 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz).

IR (pastille,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3344, 3065, 3018, 2950, 2867, 1720.

SM (m/e) : 501 ( $\text{M}^+$ )

Masse exacte pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_2$  théorique : 501.3607 ; expérimentale : 501.3610.



**Synthèse de l'acide carboxylique 21.** L'alcène **20** (144 mg, 0.287 mmol) a été dissout dans 6.0 mL de dichlorométhane et 6.0 mL d'acétone dans un ballon de 25 mL. La solution a été refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  et on a fait buller de l'ozone pendant 5 minutes jusqu'à ce que la solution devienne bleu. On a fait buller de l'azote pendant 10 minutes pour éliminer le reste de l'ozone. Quelques gouttes du réactif de Jones ont été ajoutées jusqu'à ce que la solution demeure rouge-orangée et le mélange a été agité à la température de la pièce pendant 30 minutes. De l'isopropanol a été ajouté jusqu'à ce la solution devienne verte, et ce, pour éliminer l'excès du réactif de Jones. Tous les solvants ont été évaporés. Dissoudre le résidu dans le dichlorométhane et laver avec de l'eau. La phase aqueuse a été extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées à la saumure puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair (5 % à 20 % acétate d'éthyle dans l'hexane suivi de 0 % à 10 % méthanol dans le dichlorométhane) pour fournir une huile jaune (27 mg, <25 %) contenant les deux diastéréoisomères de l'acide désiré et d'autres impuretés.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 10.2 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.35 (4H, m) et le reste est imprécis.

IR (pastille,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 3019, 2956, 2870, 2618, 1720 1508.

SM (m/e) : 382 (M<sup>+</sup>)

Masse exacte pour C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> théorique : 381.1940 ; expérimentale : 381.1944.

## 5. Références

1. Hughes, D.L., *Organic Preparations and Procedures Int.*, **1996**, 28, 127.
2. Koreeda, M. ; Visger, D.C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6603.
3. Burke, S.D. ; Pacofsky, G.J. ; Piscopio, A.D. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2228.
4. Jefford, C.W. ; Moulin, M.-C., *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 336.
5. Saito, S. ; Nakajima, H. ; Inaba, M. ; Mariwake, T. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 837.
6. Spino, C. ; Beaulieu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 11, 1930.
7. Negishi, E.-i. ; Kondakov, D.Y. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 417.
8. Mosher, H.S. ; Sullivan, G.R. ; Dale, J.A. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 12, 2143.