

**Hydrolyse d' $\alpha$ -aminoesters et de 1-amino diesters phosphoniques  
par intramolécularité temporaire organocatalysée**

**&**

**Synthèse de pyrazolones et de triazolium-olates  
par isomérisation d'azomethine imines  $N,N'$ -cycliques**

Philippe Lemire

Thèse soumise dans le cadre des exigences du programme de  
Maîtrise en chimie

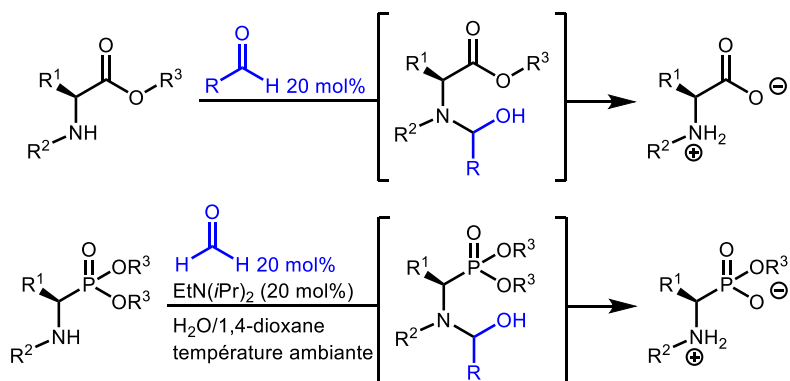
Département de chimie et sciences biomoléculaires  
Faculté des sciences  
Université d'Ottawa

© Philippe Lemire, Ottawa, Canada, 2018

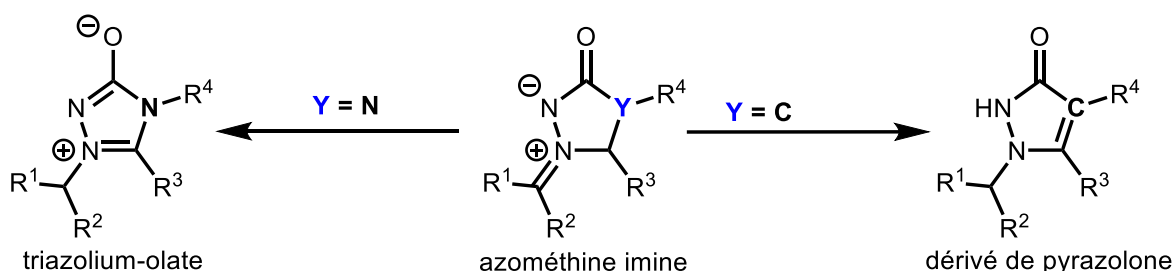
*« Perfection and power are overrated.  
I think you were very wise to choose happiness and love. »*

- Uncle Iroh

L'organocatalyse permet l'activation de réactions chimiques diverses et représente une méthode complémentaire à la catalyse métallique ou à la catalyse par les enzymes. Cette stratégie peut être moins toxique et relativement plus accessible, en plus d'être fréquemment économique et écologique. En induisant une intramolécularité temporaire, il est possible de surmonter les pénalités entropiques inhérentes aux réactions intermoléculaires. Les travaux effectués par le groupe de recherche du Pr. Beauchemin ont jusqu'à date permis d'actualiser et d'améliorer des réactions d'hydroamination, d'hydratation d'α-amino nitriles et d'hydrolyse d'amides organophosphoniques grâce à l'organocatalyse aux aldéhydes simples. Dans cette optique, cette thèse étudie l'application de cette méthodologie dans des réactions d'hydrolyse. Dans un premier temps, les paramètres réactionnels favorisant l'hydrolyse d'α-amino esters furent investigués. Les problèmes de labilité de divers substrats en milieu aqueux furent abordés, de même que les difficultés à effectuer un « turnover » catalytique efficace. Dans un deuxième temps, la mono-hydrolyse de 1-amino diester phosphonique fut étudiée. Les esters d'acide 1-amino phosphoniques suscitent un intérêt en raison de leurs bioactivités diverses, notamment comme analogues d'acides aminés capables d'interactions biologiques avantageuses. Il fut possible d'optimiser plusieurs conditions réactionnelles, de même que d'étendre la portée de cette méthode à la synthèse de dérivés portant des groupements alkyles.



Sur un autre ordre d'idées, les hétérocycles azotés font preuve de bioactivités importantes et variées. Conséquemment, leur emploi dans les domaines pharmaceutique et agrochimique est incontournable. Les cycles de type pyrazolone sont particulièrement présents dans des composés pharmaceutiques et dans des insecticides et des herbicides, tandis que les triazolium-olates présentent des activités biologiques intéressantes. Il devient ainsi essentiel de développer des voies polyvalentes, efficaces, peu dispendieuses et plus vertes pour leur synthèse. Des travaux antérieurs du groupe Beauchemin ont élaboré la génération *in situ* d'isocyanates et d'isothiocyanates *N*-substitués, des intermédiaires rares dans la littérature. Ils furent utilisés dans des réactions de cycloaddition avec des alcènes et des imines, pour former des azométhine imines. La deuxième partie de cette thèse s'intéresse à la dérivation de ces azométhine imines en dérivés de pyrazolone et en triazolium-olates grâce à une réaction d'isomérisation. Cette approche permet une déconnexion novatrice pour synthétiser directement des hétérocycles riches en azote complexes. L'optimisation de cette réaction fut mise au point et sa portée fut étudiée. Cette méthode s'avère peu dispendieuse, n'emploie aucun catalyseur métallique, ne requière pas de préfonctionnalisation et ne génère pas de sous-produits. Finalement, l'application de cette isomérisation à la résolution cinétique des azométhines imines fut tentée.



## REMERCIEMENTS

---

Ces deux dernières années ont été houleuses et ce à de nombreux niveaux. Si j'ai pu surmonter toutes ces épreuves, c'est grâce aux personnes merveilleuses qui font partie de ma vie. J'aimerais tout d'abord remercier mes parents Éric Lemire et Nathalie Léger, qui ont non seulement pris soin de moi quand ma santé me laissait tomber, mais qui ont aussi fait preuve d'ouverture dans les grands changements que j'ai apporté dans ma vie. Ma sœur, Élisane Lemire, pour son soutien, que ce soit en me réconfortant ou en me brassant un peu; tu es un vrai pilier dans ma vie. Je tiens à remercier mon amie Chloé Manseau-Lafond pour son écoute infaillible et pour être présente pour moi, de même que mon amie Marie Séguin avec qui j'ai pu partager toutes les « péripéties » que la vie avait à m'offrir. Je tiens aussi à remercier mon ami Todd Mahler pour cette nouvelle amitié et pour m'avoir aidé à sortir de ma coquille. Finalement, je remercie Pamela Isley pour avoir su me remonter le moral jour après jour.

Sur un autre ordre d'idée, je souhaite remercier le professeur André Beauchemin pour son infaillible enthousiasme pour la chimie, ainsi que pour avoir fait preuve de compréhension quand ma santé m'a tenu loin du laboratoire. J'aimerais également remercier toutes les personnes du groupe de recherche avec qui j'ai pu continuer de m'améliorer en tant que chercheur et comme chimiste. Un merci particulier à Binjie Li avec qui j'ai travaillé sur le projet d'hydrolyse des  $\alpha$ -aminophosphodiesteres, ainsi qu'à Claudia El Nacheff pour être si sympathique et chaleureuse jour après jour. Je souhaite également remercier la professeure Alison Flynn pour avoir cultivé mon intérêt pour l'enseignement de la chimie.

Finalement, je tiens à remercier l'Université d'Ottawa et le FQRNT pour le soutien financier dont j'ai pu profiter au cours des deux dernières années.

<b>Résumé</b>	<b>iii</b>
<b>Remerciements</b>	<b>v</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>viii</b>
<b>Liste des schémas</b>	<b>viii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>x</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>xii</b>
<b>Chapitre 1 : Introduction - hydrolyses</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Objectifs</b>	<b>1</b>
<b>1.2 L'excellence des enzymes</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Agrafes</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Organocatalyse</b>	<b>6</b>
<b>1.4.1 Organocatalyse pour l'activation du réactif</b>	<b>7</b>
<b>1.4.2 Agrafes organocatalytiques</b>	<b>10</b>
<b>1.4.3 Formation d'hémiaminals et d'hémiacétales</b>	<b>12</b>
<b>1.4.4 Hydrolyse d'<math>\alpha</math>-amino esters</b>	<b>16</b>
1.4.4.1 Méthodes d'hydrolyses communes	17
<b>Chapitre 2 : Résultats et discussion - hydrolyses</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Hydrolyse d'<math>\alpha</math>-amino esters</b>	<b>19</b>
<b>2.1.1 Étude préliminaire</b>	<b>19</b>
<b>2.1.2 Optimisation des conditions réactionnelles</b>	<b>20</b>
<b>2.1.3 Exploration de conditions permettant une meilleure                 régénération du catalyseur</b>	<b>26</b>
<b>2.2 Introduction aux esters phosphoniques</b>	<b>33</b>
<b>2.3 Hydrolyse des 1-amino diesters phosphoniques</b>	<b>36</b>
<b>2.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles</b>	<b>37</b>
<b>2.3.2 Étude de la portée réactionnelle</b>	<b>44</b>

<b>Chapitre 3 : Introduction - isomérisation</b>	<b>50</b>
<b>3.1 Objectifs</b>	<b>50</b>
<b>3.2 Hétérocycles azotés</b>	<b>50</b>
<b>3.2.1 Pyrazolones et dérivés</b>	<b>51</b>
<b>3.2.2 Triazoliums</b>	<b>56</b>
<b>3.3 Isomérisation</b>	<b>58</b>
<b>3.4 Chimie des iso(thio)cyanates <i>N</i>-substitués bloqués</b>	<b>61</b>
<b>3.5 Synthèse d'azométhine imines</b>	<b>64</b>
<b>3.5.1 Aminocarbonylation d'alcènes</b>	<b>66</b>
<b>3.5.2 Aminocarbonylation d'éthers d'alcènes et dérivation en pyrazolones</b>	<b>67</b>
<b>3.5.3 Aminocarbonylation d'imines</b>	<b>69</b>
<b>3.5.4 Aminothiocabonylations</b>	<b>70</b>
<b>Chapitre 4 : Résultats et discussion - isomérisation</b>	<b>73</b>
<b>4.1 Études préliminaires</b>	<b>73</b>
<b>4.2 Optimisation des conditions réactionnelles</b>	<b>77</b>
<b>4.3 Étude de la portée synthétique</b>	<b>83</b>
<b>4.4 Résolution cinétique d'azométhine imines par isomérisation énantiosélective</b>	<b>87</b>
<b>4.4.1 Introduction sur la résolution cinétique des azométhine imines</b>	<b>87</b>
<b>4.4.2 Résultats et discussion pour la résolution cinétique des azométhine imines</b>	<b>88</b>
<b>PARTIE 5 : Conclusions et travaux futurs</b>	<b>97</b>
<b>5.1 Conclusions</b>	<b>97</b>
<b>5.2 Apports originaux à la recherche</b>	<b>98</b>
<b>PARTIE 6 : Supporting information</b>	<b>99</b>
<b>6.1 Methods</b>	<b>99</b>
<b>6.2 Experimental section for chapter 2</b>	<b>100</b>
<b>6.3 Experimental section for chapter 4</b>	<b>118</b>
<b>6.4 Spectra</b>	<b>138</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.01.</b> Réaction intermoléculaire catalysée par une enzyme	2
<b>Figure 2.01.</b> Esters d'acides phosphoniques	33
<b>Figure 2.02.</b> Exemples d'applications des esters d'acides phosphoniques	34
<b>Figure 2.03.</b> Analogues phosphorés des acides aminés	34
<b>Figure 3.01A.</b> Tautomères du pyrazolone	51
<b>Figure 3.01B.</b> Nomenclature de dérivés du pyrazolone	51
<b>Figure 3.02.</b> Exemples de composés pharmaceutiques, agrochimiques et de teintures avec un cycle de type pyrazolone	52
<b>Figure 3.03.</b> Triazoliums et Triazolium-olates	56
<b>Figure 3.04.</b> Iso(thio)cyanates <i>N</i> -substitués	62
<b>Figure 3.05.</b> Exemples de composés d'intérêt présentant les motifs N-N-CO et N-N-CS	62
<b>Figure 3.06.</b> Différentes classes d'azométhine imines	65
<b>Figure 4.01.</b> Substrat modèle pour l'isomérisation	76
<b>Figure 4.02.</b> Similarités des réactifs	77

## LISTE DES SCHÉMAS

<b>Schéma 1.01.</b> Installation d'une agrafe moléculaire permettant une intramolécularité	3
<b>Schéma 1.02.</b> Premier exemple de l'emploi d'une agrafe imitant l'action des enzymes	4
<b>Schéma 1.03A.</b> Métathèse facilitée grâce à une agrafe	5
<b>Schéma 1.03B.</b> Cycloaddition de Diels-Alder facilitée grâce à une agrafe	5
<b>Schéma 1.04.</b> Premier exemple d'organocatalyse	6
<b>Schéma 1.05A.</b> Cycloaddition Diels-Alder asymétrique par organocatalyse	7
<b>Schéma 1.05B.</b> Activation de l'électrophile par organocatalyse asymétrique	7
<b>Schéma 1.06.</b> Racémisation d'un acide aminé catalysé grâce à un aldéhyde	8
<b>Schéma 1.07.</b> Alkylation asymétrique activée par un aldéhyde	9
<b>Schéma 1.08A.</b> Hydrolyse de Jencks et Gilchrist	10
<b>Schéma 1.08B.</b> Hydrolyse améliorée par Beauchemin	10
<b>Schéma 1.09.</b> Hydroamination catalysée par intramolécularité temporaire	11
<b>Schéma 1.10.</b> Généralisation de l'emploi d'aldéhydes permettant une intramolécularité temporaire	12
<b>Schéma 1.11.</b> Premier exemple d'intramolécularité temporaire permise par le bicarbonate ou le CO <sub>2</sub>	13
<b>Schéma 1.12.</b> Voie synthétique acceptée pour la formation des acides aminés	14
<b>Schéma 1.13A.</b> Réaction d'hydratation initiale de Commeyras, Pascal et Taillades	15
<b>Schéma 1.13B.</b> Réaction d'hydratation optimisée par Beauchemin et al.	15
<b>Schéma 1.14.</b> Hydrolyse d'un $\alpha$ -amino amide grâce au formaldéhyde	15
<b>Schéma 1.15.</b> Hydrolyse d'un $\alpha$ -amino ester par le dioxyde de carbone aqueux	16
<b>Schéma 1.16.</b> Hydrolyse d'un $\alpha$ -amino ester par un aldéhyde aromatique	17

<b>Schéma 2.01.</b> Mécanisme envisagé pour l'hydrolyse par intramolécularité temporaire grâce à un aldéhyde	<b>19</b>
<b>Schéma 2.02.</b> Problème lié à l'utilisation d'un ester de <i>p</i> -nitrophényle	<b>20</b>
<b>Schéma 2.03.</b> Problèmes potentiels empêchant le « turnover » catalytique	<b>27</b>
<b>Schéma 2.04.</b> Emploi d'une amine secondaire pour aider le « turnover » catalytique	<b>29</b>
<b>Schéma 2.05.</b> Emploi infructueux d'un ester de proline dans l'eau sans base	<b>29</b>
<b>Schéma 2.06.</b> Approches pour la synthèse d'amino monoester phosphonique	<b>35</b>
<b>Schéma 2.07.</b> Synthèse de monoesters phosphoniques par mono-estérification	<b>36</b>
<b>Schéma 2.08.</b> Mécanisme envisagé pour l'hydrolyse par intramolécularité temporaire grâce à un aldéhyde	<b>37</b>
<b>Schéma 2.09.</b> Préparation de 1-amino diesters phosphoniques	<b>45</b>
<b>Schéma 2.10.</b> Transestérification d'un 1-amino diester phosphonique	<b>48</b>
<b>Schéma 3.01A.</b> Synthèse de pyrazolones à partir d'hydrazine et d'un $\beta$ -cétoester	<b>53</b>
<b>Schéma 3.01B.</b> Substrats alternatifs pour la réaction avec une hydrazine	<b>53</b>
<b>Schéma 3.02.</b> Carbonylation et cyclisation par catalyse au Pd(0)	<b>54</b>
<b>Schéma 3.03A.</b> Emploi d'hydrazine et d'aldéhydes aromatiques	<b>54</b>
<b>Schéma 3.03B.</b> Emploi d'hydrazine préfonctionnalisée pour la formation de pyrazolones tétrasubstituées	<b>54</b>
<b>Schéma 3.04.</b> Cyclisation d'hydrazones par irradiation en présence d'oxyde d'aluminium	<b>55</b>
<b>Schéma 3.05.</b> Cyclisation entre un alcène ou un aryle et un amino-isocyanate	<b>55</b>
<b>Schéma 3.06.</b> Voie synthétique pour l'obtention de 1,2,3-triazolium-5-olates	<b>57</b>
<b>Schéma 3.07.</b> Synthèse de 1,2,4-triazolium-5-olates	<b>58</b>
<b>Schéma 3.08.</b> Exemples d'isomérisations catalysées par des enzymes	<b>59</b>
<b>Schéma 3.09.</b> Exemples d'isomérisations neutres en rédox par des catalyseurs métalliques	<b>59</b>
<b>Schéma 3.10.</b> Exemples d'isomérisations permettant l'aromatisation d'un hétérocycle	<b>60</b>
<b>Schéma 3.11.</b> Isomérisations développées par Seidel et al.	<b>61</b>
<b>Schéma 3.12.</b> Addition nucléophile sur un isocyanate	<b>61</b>
<b>Schéma 3.13.</b> Génération <i>in situ</i> d'imino-iso(thio)cyanates par chauffage ou par catalyse	<b>63</b>
<b>Schéma 3.14.</b> Dérivation d'hydrazones et de semicarbazones	<b>64</b>
<b>Schéma 3.15.</b> Réactions possibles à partir d'azométhine imines	<b>65</b>
<b>Schéma 3.16.</b> Synthèse d'azométhine imines en deux étapes	<b>66</b>
<b>Schéma 3.17.</b> Réaction de cycloaddition entre un alcène et un imino-isocyanate généré <i>in situ</i>	<b>67</b>
<b>Schéma 3.18.</b> Ouverture de l'azométhine imine <i>N,N'</i> -cyclique par réduction	<b>67</b>
<b>Schéma 3.19.</b> Aminocarbonylation d'éthers d'alcènes aidée par catalyse basique	<b>68</b>
<b>Schéma 3.20.</b> Synthèse « one-pot » de dérivés de pyrazolones à partir d'azométhine imines	<b>69</b>
<b>Schéma 3.21.</b> Réaction de cycloaddition entre une imine et un imino-isocyanate généré <i>in situ</i>	<b>69</b>
<b>Schéma 3.22.</b> Dérivation des azométhine imines produites par l'aminocarbonylation d'imines	<b>70</b>

<b>Schéma 3.23.</b> Réaction de cycloaddition entre un alcène et un imino- isothiocyanate généré <i>in situ</i>	<b>71</b>
<b>Schéma 3.24.</b> Réaction de cycloaddition entre une imine et un imino- isothiocyanate généré <i>in situ</i>	<b>71</b>
<b>Schéma 3.25.</b> Réaction de cycloaddition entre une imine et un imino- isothiocyanate généré <i>in situ</i>	<b>71</b>
<b>Schéma 4.01.</b> Aromatisation des azométhine imines fait à partir d'un imino- isocyanate	<b>73</b>
<b>Schéma 4.02.</b> Mécanisme proposé pour l'isomérisation	<b>80</b>
<b>Schéma 4.03.</b> Réactions one-pot pour la synthèse du dérivé de pyrazolone	<b>82</b>
<b>Schéma 4.04.</b> Résolution cinétique par réduction asymétrique	<b>88</b>
<b>Schéma 4.05.</b> Résolution cinétique par réduction asymétrique	<b>88</b>
<b>Schéma 4.06.</b> Résolution cinétique par isomérisation stéréosélective	<b>89</b>
<b>Schéma 4.07.</b> Obtention de différents énantiomères avec le D-prolinol et le L- prolinol	<b>95</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 2.01.</b> Première étude des conditions réactionnelles	<b>21</b>
<b>Tableau 2.02.</b> Optimisation de la concentration pour réduire la réaction de fond	<b>23</b>
<b>Tableau 2.03.</b> Optimisation du système de solvants	<b>24</b>
<b>Tableau 2.04.</b> Optimisation de la quantité de base pour réduire la réaction de fond	<b>25</b>
<b>Tableau 2.05.</b> Contrôle du pH du milieu réactionnel pour diminuer la réaction de fond	<b>26</b>
<b>Tableau 2.06.</b> Scan de différents aldéhydes et cétones comme catalyseur potentiel	<b>28</b>
<b>Tableau 2.07.</b> Contrôle du pH du milieu réactionnel avec une amine secondaire	<b>30</b>
<b>Tableau 2.08.</b> Contrôle du pH du milieu réactionnel, en présence d'une base organique	<b>32</b>
<b>Tableau 2.09.</b> Étude de l'effet de la concentration du substrat	<b>38</b>
<b>Tableau 2.10.</b> Étude préliminaire de l'hydrolyse d'un dérivé alkyle	<b>40</b>
<b>Tableau 2.11.</b> Optimisation du mélange de solvants	<b>41</b>
<b>Tableau 2.12.</b> Étude de la quantité de base organique	<b>42</b>
<b>Tableau 2.13.</b> 1-Amino diesters phosphoniques n'ayant pas pu être obtenus	<b>46</b>
<b>Tableau 2.14.</b> Étude de la portée pour des substrats portant un groupement alkyle	<b>47</b>
<b>Tableau 4.01.</b> Étude préliminaire de l'isomérisation d'azométhine imines produit par l'aminocarbonylation d'imines	<b>74</b>
<b>Tableau 4.02.</b> Étude préliminaire de l'isomérisation d'azométhine imines produites par aminocarbonylation d'alcènes	<b>75</b>
<b>Tableau 4.03.</b> Étude préliminaire de l'isomérisation d'une azométhine imine pure	<b>76</b>
<b>Tableau 4.04.</b> Nature du réactif pour l'isomérisation d'une azométhine imine	<b>78</b>
<b>Tableau 4.05.</b> Optimisation des conditions d'isomérisation d'une azométhine imine	<b>79</b>

<b>Tableau 4.06.</b> Optimisation des conditions d'isomérisation d'une azométhine imine	<b>81</b>
<b>Tableau 4.07.</b> Étude de la portée de la réaction d'isomérisation d'azométhine imines	<b>84</b>
<b>Tableau 4.08.</b> Limitations de la portée de la réaction d'isomérisation	<b>86</b>
<b>Tableau 4.09.</b> Scan d'amines chirales pour l'isomérisation d'une azométhine imine	<b>90</b>
<b>Tableau 4.10.</b> Étude des liaisons hydrogène dans la résolution cinétique d'azométhine imines	<b>91</b>
<b>Tableau 4.11.</b> Optimisation du solvant pour la résolution cinétique d'azométhine imines	<b>92</b>
<b>Tableau 4.12.</b> Analyse de la stéréosélectivité pour les conditions développées	<b>94</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

)))	Ultrason
$\Delta$	Chauffage
$\mu\text{m}$	micromètres ( $10^{-6}$ mètres)
$\mu\text{w}$	Chauffage au micro-onde
$^{\circ}\text{C}$	Degré Celsius
% (v/v)	Fraction volumique
$\text{\AA}$	Angstrom ( $10^{-10}$ mètres)
$\delta$	Déplacement chimique en ppm
Ac	Acétyle
Bn	Benzyle
br	Large
Bu	Butyle
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
$\text{CDCl}_3$	Chloroforme deutéré
$\text{CD}_3\text{OD}$	Méthanol deutéré
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène
DCM	Dichlorométhane
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
$\text{DMSO-}d_6$	Diméthylsulfoxyde deutéré
DNBA	Acide dinitrobenzoïque
$\text{D}_2\text{O}$	Oxyde de deutérium
$\text{E}^+$	Électrophile
EI	Impact électronique
équiv.	Équivalent
Et	Éthyle
$\text{Et}_3\text{N}$	Triéthylamine
EtOAc	Acétate d'éthyle
ESI	« Electrospray Ionisation »
g	Gramme
GP	Groupement partant
h	Heure
HOMO	« Highest Occupied Molecular Orbital »
HRMS	« High Resolution Mass Spectrometry »
Hz	Hertz
<i>i</i>	Iso
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
LRMS	« Low Resolution Mass Spectrometry »

LUMO	« Lower Unoccupied Molecular Orbital »
M	Concentration molaire; Molécule
m	Multiplet
Me	Méthyl
MeCN	Acétonitrile
MeOD- <i>d</i> 4	Méthanol deutéré
MeOH	Méthanol
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol%	Pourcentage molaire
MHz	Mégahertz
nm	nanomètres ( $10^{-9}$ mètres)
Nuc	Nucléophile
OMe	Méthoxyle
Ph	Phényle
PhCF <sub>3</sub>	Trifluorotoluène
PMB	4-méthoxybenzyle
PNP	4-nitrophényle
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
q	Quadruplet
R	Groupement substituant constitué principalement de carbone
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
rt	Température ambiante
s	Singulet
t	Triplet
Temp	Température
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Thin layer chromatography
TMS	Triméthylsilyle
UV	Ultraviolet
X	Hétéroatome

### 1.1 Objectifs

Ce premier projet a pour objectif de poursuivre l'exploration du potentiel organocatalytique des aldéhydes simples jusqu'alors faite par le groupe Beauchemin. Ayant démontré qu'ils peuvent former des hémiaminaux avec des groupements amine, la transformation de certains groupements fonctionnels proches peut alors être facilitée par une intramolécularité temporaire. Il sera ainsi question de démontrer l'application de cette réactivité dans l'hydrolyse d'esters, notamment d'esters d'acides aminés. Le développement d'une telle réaction permettrait d'élargir les connaissances sur l'organocatalyse aux aldéhydes simples, en plus de proposer une réaction d'hydrolyse alternative douce, efficace, abordable et ne faisant pas intervenir de catalyseur métallique.

### 1.2 L'excellence des enzymes

Les réactions chimiques intermoléculaires doivent surmonter la pénalité thermodynamique qui leur est inhérente. En effet, rassembler et assembler des molécules contrevient au principe d'entropie, celui-ci favorisant le désordre moléculaire.

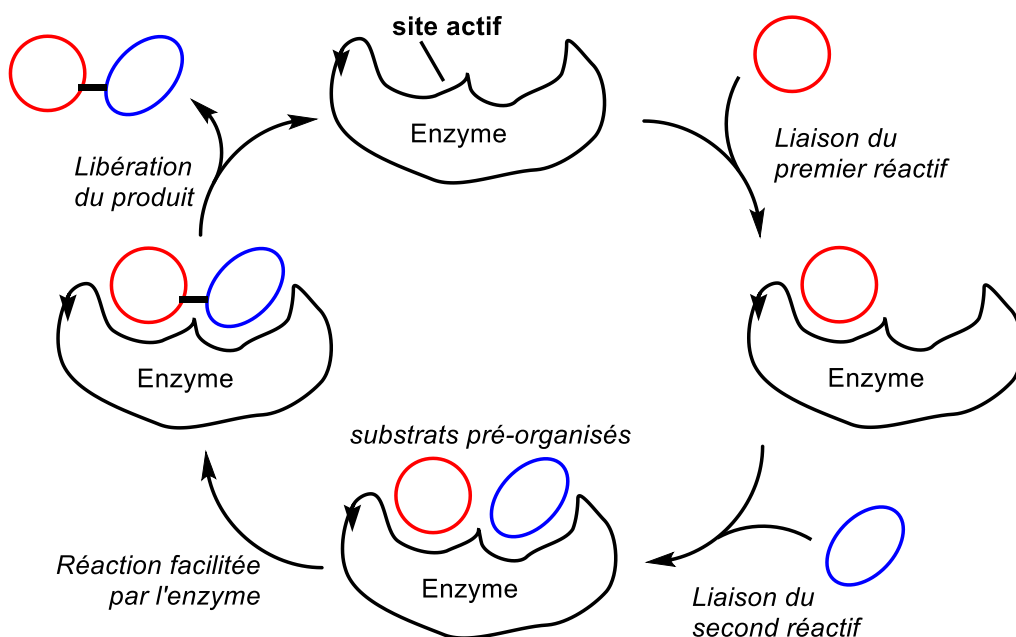
Les enzymes, des protéines ou des acides nucléiques particuliers, agissent comme catalyseurs biologiques capable de rendre viable les différents processus biologiques. En effet, ces biomolécules sont capables d'accélérer une incroyable gamme de réactions biochimiques à des vitesses jusqu'à  $10^{17}$  fois supérieures et ce dans des conditions douces!<sup>1</sup> Afin de parvenir à une telle activité, les enzymes peuvent éviter la pénalité entropique des réactions

---

<sup>1</sup> Radzicka, A.; Wolfenden, R. *Science*, **1995**, 267, 90.

intermoléculaires qu'elles accélèrent, en pré-assemblant les substrats dans leurs sites actifs. Le site actif est une section de l'enzyme comportant des groupements chimiques ayant une forte affinité pour le substrat grâce à des interactions non-covalentes, telles que des liaisons hydrogène ou des interactions électrostatiques ou de van der Waals.<sup>2</sup> Grâce au site actif, les réactifs sont pré-organisés : les groupements de chaque réactif devant interagir sont placés l'un contre l'autre, diminuant l'entropie d'activation (figure 1.01). Les enzymes peuvent également réduire l'énergie d'activation en altérant le mécanisme réactionnel et en stabilisant un état de transition, de plus faible énergie que l'état de transition de la réaction non-catalysée.<sup>3</sup>

**Figure 1.01.** Réaction intermoléculaire catalysée par une enzyme



La capacité des enzymes à accélérer aussi efficacement une vaste gamme de réactions intermoléculaires dans des conditions aussi douces de température, de pression, de

<sup>2</sup> Atkins, Peter; De Paula, Julio Chimie physique 4<sup>e</sup> édition De Boeck Supérieur s.a., 2013, Bruxelles, « Catalyse 23.2 Enzymes » p.878.

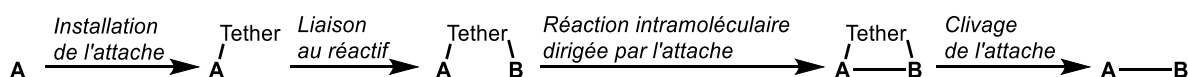
<sup>3</sup> Mathews, Christopher K.; Van Holde, K. E.; Appling, Dean R.; Anthony-Cahill, Spencer J. Biochemistry 4<sup>th</sup> Edition, Pearson, Canada, "Chapter 11 Enzymes: Biological Catalysts.

concentration et de pH inspirent les chimistes depuis des décennies à développer de nouvelles approches réactionnelles.

### 1.3 Agrafes

En liant les réactifs dans son site actif, les enzymes provoquent temporairement une intramolécularité. Avec ce type d'intramolécularité, à température pièce à une concentration de 1M, il est généralement consenti que la vitesse peut être accélérée par une magnitude de  $10^4$ - $10^8$ .<sup>4</sup> Avec cette caractéristique des enzymes à l'esprit, l'emploi d'agrafes fut mis au point. En effet, un groupement peut être lié de façon covalente au substrat. Il peut subséquemment se lier à un autre réactif et alors servir de « tether », dirigeant ce réactif à un site spécifique du substrat de façon intramoléculaire. L'agrafe peut ensuite être clivée ou transformée (schéma 1.01).

**Schéma 1.01.** Installation d'une agrafe moléculaire permettant une intramolécularité

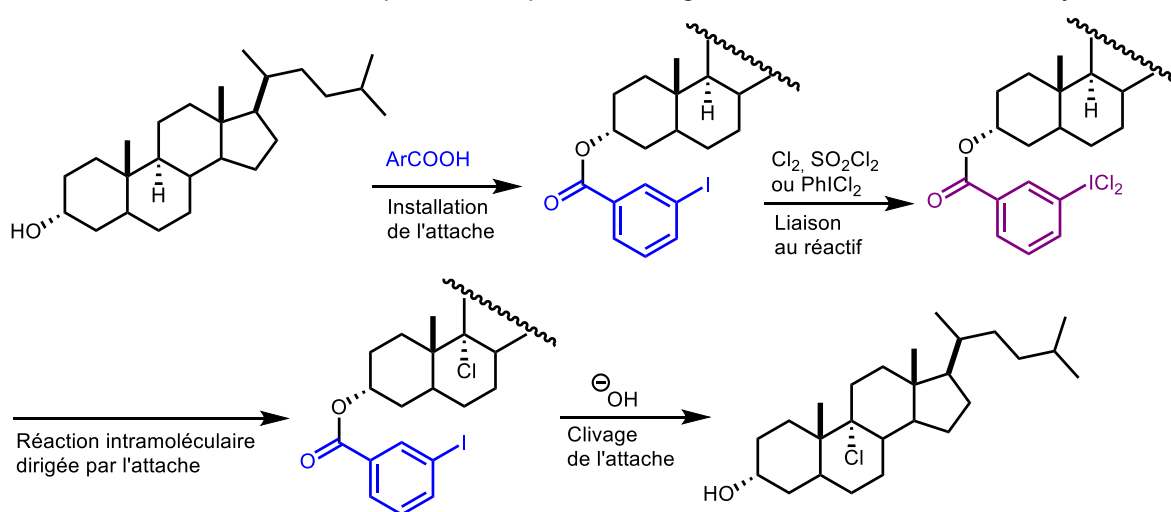


L'un des premiers exemples de cette stratégie dans la littérature fut l'emploi d'une agrafe par Breslow pour effectuer une chloration radicalaire au cours d'une synthèse totale (schéma 1.02).<sup>5</sup> L'emploi du cycle aromatique substitué en *méta* permet la régiosélectivité voulue. En utilisant des agrafes ayant d'autres longueurs ou angles, il fut également possible de provoquer la réaction à d'autres positions.

<sup>4</sup> (a) Tan, K. L. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 877-886 (b) Jencks, W. P. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1975**, *43*, 219.

<sup>5</sup> (a) Breslow, R.; Corcoran, R. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6791-6792 (b) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170-177 c) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146-153.

**Schéma 1.02.** Premier exemple de l'emploi d'une agrafe imitant l'action des enzymes



Au fil des années, cette stratégie fut développée pour optimiser un éventail de classes de réactions. Les atomes de silicium sont communément employés pour servir d'agrafe entre les réactifs, pouvant assez facilement être installée, puis clivée. Par exemple, certaines métathèses ont pu être facilitées par l'emploi de silice comme agrafe permettant de placer les alcènes l'un face à l'autre, pour provoquer une « *ring closing metathesis* » (schéma 1.03A).<sup>6</sup> La silice s'est également avérée utile comme agrafe dans de nombreuses réactions employant des catalyseurs métalliques, telles que le couplage au palladium, ou la carbocyclisation catalysée par divers métaux.<sup>7</sup> Autrement, le bore, le phosphore, certains diols, le soufre ou des segments carbonylés ont fait leurs preuves comme agrafes dans diverses réactions.<sup>8</sup> De plus, cette stratégie peut être employée dans des réactions ne faisant pas intervenir des catalyseurs métalliques. Des cycloadditions, notamment des réactions de Diels-Alder, peuvent être facilitées par ce genre d'intramolécularité temporaire, orientant le diène et le diénophile (schéma 1.03B).<sup>9</sup> Un dernier

<sup>6</sup> Čusak, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5800-5824.

<sup>7</sup> Bracegirdle, S.; Anderson, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4114-4129.

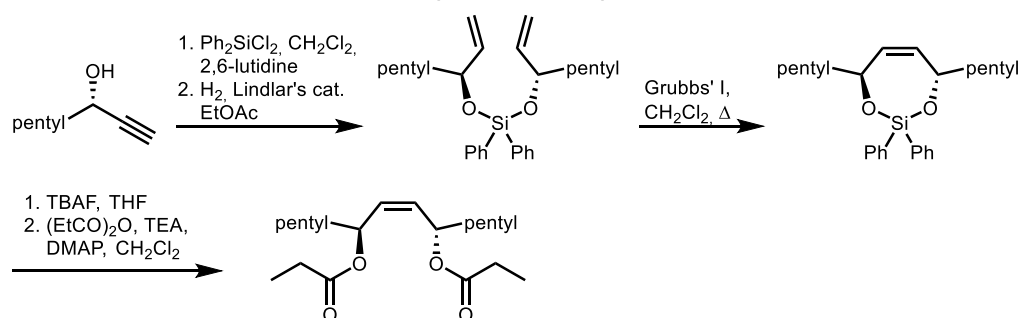
<sup>8</sup> Gauthier, Jr., D. R.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2289-2338.

<sup>9</sup> (a) Sieburth, S. M.; Fensterbank, L. *J. Org. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5279 (b) Fensterbank, L.; Malacria, M.; Sieburth, S. McN. *Synthesis*, **1997**, 813-854.

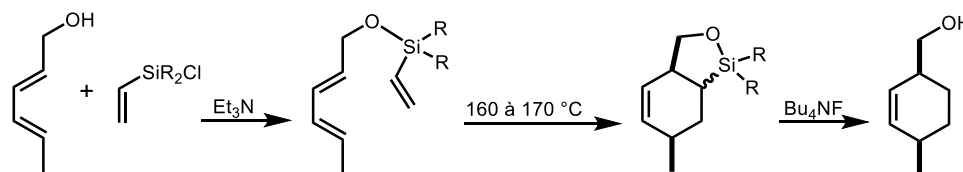
exemple est l'emploi d'une agrafe dans des réactions de glycosylation. L'assemblage de polysaccharides de façon hautement stéréosélective peut être exécuté efficacement par les enzymes.

Cependant, en laboratoire l'assemblage demeure difficile à produire et demande des procédures élaborées de protection, de fonctionnalisation et de manipulation de groupements partant, ainsi que de purifications. L'application de l'intramoléculairité temporaire grâce à une agrafe s'est montrée appropriée afin de diriger la glycosylation de façon hautement stéréosélective.<sup>10</sup> Cette stratégie s'est donc prouvée polyvalente et efficace, en plus d'octroyer un contrôle régiosélectif et stéréosélectif. Celle-ci comporte cependant certains problèmes inhérents. En effet, l'intramoléculairité temporaire n'est obtenue qu'en ajoutant plusieurs étapes (pré-fonctionnalisation et clivage). Ceci devient très problématique en synthèse totale ou le compte des étapes doit être minimal, afin de simplifier le processus et maximiser le rendement global.

**Schéma 1.03A.** Métathèse facilitée grâce à une agrafe



**Schéma 1.03B.** Cycloaddition de Diels-Alder facilitée grâce à une agrafe



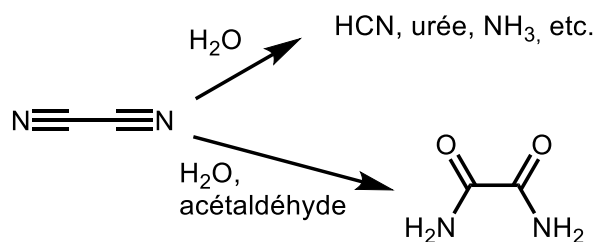
<sup>10</sup> Jia, X. G.; Demchenko, A. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2028-2048.

## 1.4 Organocatalyse

L'organocatalyse est défini comme l'emploi de molécules à base de carbone capable de faciliter diverses réactions de façon catalytique. Souvent, pour y parvenir, ces espèces se lieront temporairement au réactif de façon covalente. Le premier exemple d'organocatalyse fut reporté en 1860 par Liebig qui décrit l'hydratation de cyanogène en milieu aqueux uniquement possible en présence d'acétaldéhyde (schéma 1.04).<sup>11</sup> Cependant, l'organocatalyse comme domaine d'étude

ne commença à prendre vraiment forme qu'à la fin des années 1990. Des molécules organiques étaient bien évidemment employées auparavant pour permettre

**Schéma 1.04.** Premier exemple d'organocatalyse



certaines réactions. Cependant, entre 1998 et 2008, le terme « organocatalyse » apparut dans au moins 1 500 publications décrivant plus de 130 types de réactions. Un tel progrès est remarquable, surtout étant donné que cette littérature était presque inexistante quelques années plus tôt.<sup>12</sup> L'engouement pour l'organocatalyse peut s'expliquer par les avantages que celle-ci a sur les méthodes alternatives (la catalyse métallique ou la catalyse enzymatique). En effet, les molécules organiques simples pouvant servir de catalyseurs ne sont pas aussi couramment dégradés en présence d'air ou d'humidité que les catalyseurs métalliques et sont souvent moins dispendieuses, moins toxiques et/ou plus accessibles.

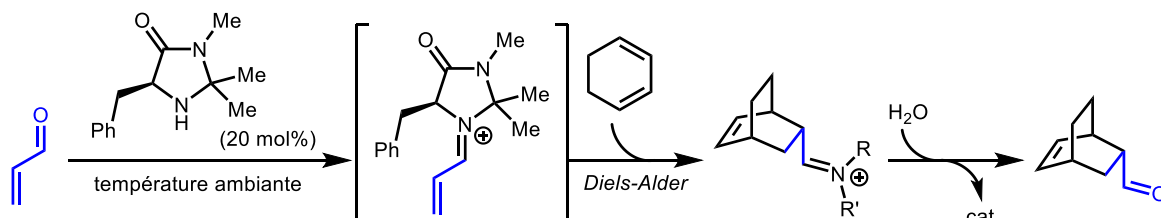
<sup>11</sup> (a) von Liebig, J. *Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246 (b) Li, B.; El-Nachef, C.; Beauchemin, A. M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13192-13204.

<sup>12</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308.

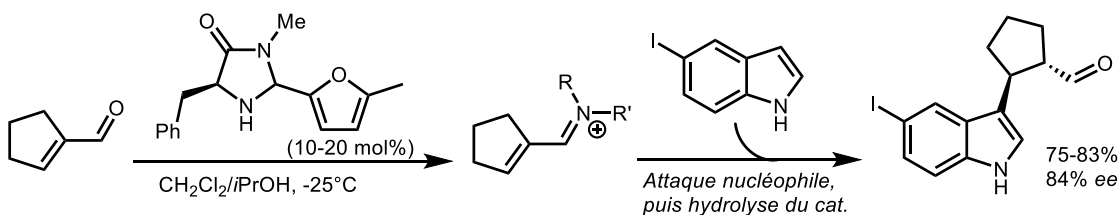
### 1.4.1 Organocatalyse pour l'activation du réactif

Les organocatalyseurs servent souvent à l'activation des réactifs. Ce principe est typiquement employé pour l'activation de plusieurs transformations de composés portant un aldéhyde grâce à une amine. Par exemple, une amine secondaire chirale peut être employée pour activer un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé. En condensant ces derniers pour former un iminium chiral, le substrat voit sa LUMO abaissée et peut ainsi être un meilleur diénoophile dans une cycloaddition Diels-Alder par exemple (schéma 1.05A).<sup>13</sup> Cette condensation peut aussi servir à rendre le substrat plus électrophile, facilitant l'attaque d'un nucléophile électroniquement désactivé. Cette stratégie fut utilisée dans la synthèse d'un inhibiteur de la récupération de sérotonine (schéma 1.05B).<sup>14</sup> L'activité catalytique de l'amine est assurée par l'hydrolyse *in situ* de l'iminium instable, libérant l'organocatalyseur et assurant le « turnover » catalytique.<sup>12</sup>

**Schéma 1.05A.** Cycloaddition Diels-Alder asymétrique par organocatalyse



**Schéma 1.05B.** Activation de l'électrophile par organocatalyse asymétrique

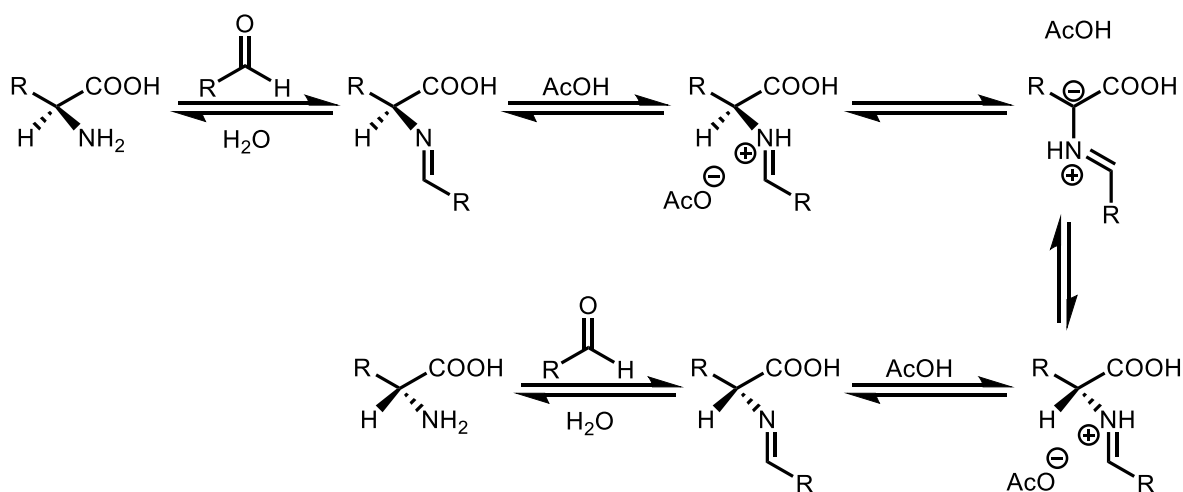


<sup>13</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

<sup>14</sup> King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437-3440.

Il est à noter qu'inversement, les aldéhydes se sont prouvés utiles comme organocatalyseurs pour transformer des acides aminés. En effet, ceux-ci peuvent se condenser sur le groupement amine. L'imine formée peut, en présence d'un acide faible, être protonée, ce qui induit une plus grande acidité du proton  $\alpha$ . La base conjuguée est alors suffisante pour venir l'arracher, provoquant une racémisation du carbone  $\alpha$  (schéma 1.06).<sup>15</sup>

**Schéma 1.06.** Racémisation d'un acide aminé catalysé grâce à un aldéhyde

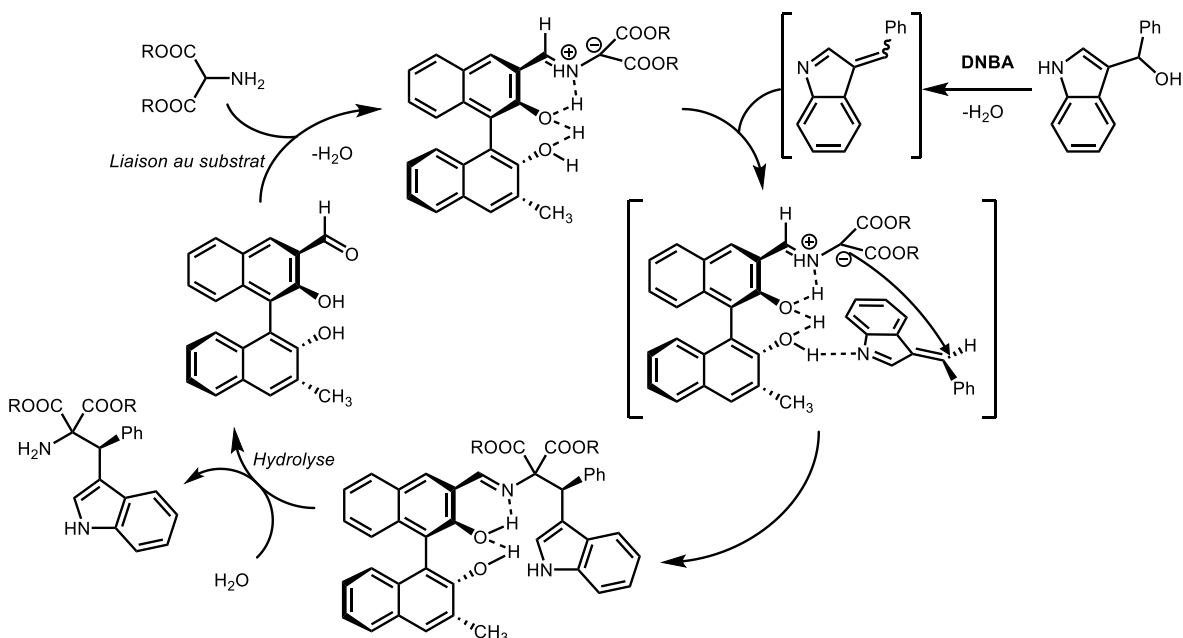


Similairement, l'activation d'un  $\alpha$ -amino diester grâce à un aldéhyde chiral a pu permettre son alkylation asymétrique. En plus d'augmenter l'acidité du proton  $\alpha$ , les groupements fonctionnels de l'aldéhyde servent à induire la stéréosélectivité de la réaction (schéma 1.07).<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Yamada, S.; Hongo, C.; Yoshioka, R.; Chibata, I. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 843-846.

<sup>16</sup> (a) Xu, B.; Zhang, Y.-Z.; Wu, Z.-J.; Luo, C.-Q.; Zhang, L.-X.; Peng, Y.-G.; Guo, Q.-X. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1988-1991 (b) Gong, L.-Z. *Sci. China Chem.* **2018**, *61*, 1-2 (c) Wen, W.; Chen, L.; Luo, M.-J.; Zhang, Y.; Chen, Y.-C.; Ouyang, Q.; Guo, Q.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9774-9780.

Schéma 1.07. Alkylation asymétrique activée par un aldéhyde chiral

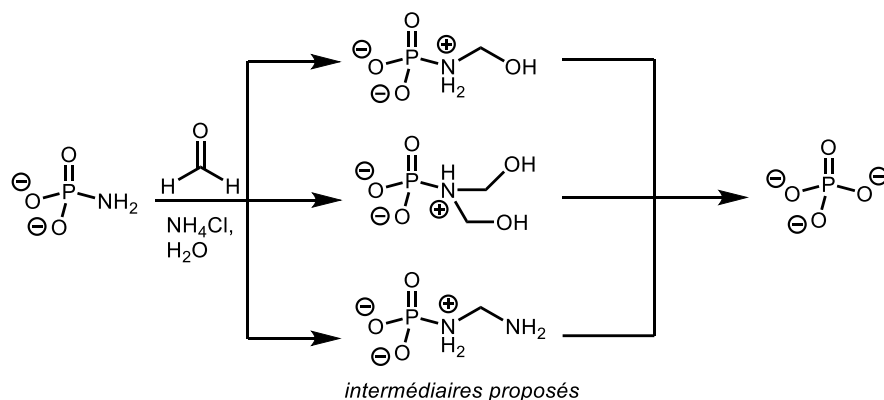


D'autre part, le groupe du Pr. Beauchemin a récemment révisité l'hydrolyse du motif P(O)-N, grâce à l'activation de l'azote par un aldéhyde. Une telle réactivité avait été innovée par Jencks et Gilchrist, un demi-siècle plus tôt, mais se limitait à l'hydrolyse de phosphoramidate comme seul substrat (schéma 1.08A).<sup>17</sup> La preuve de l'activation électrophile organocatalytique fut néanmoins faite. Les progrès récents ont permis de tirer avantage de cette réactivité pour permettre l'hydrolyse d'amides organophosphoniques. L'hydrolyse en conditions douces mise au point permet une meilleure tolérance de groupements fonctionnels que l'usage d'acides forts, de bases fortes, de réactifs métalliques ou de fluorure couramment présenté dans la littérature. De plus, cette méthode est sélective au lien P(O)-N, permettant cette hydrolyse tout en laissant les liens P(O)-O intacts (schéma 1.08B).<sup>18</sup>

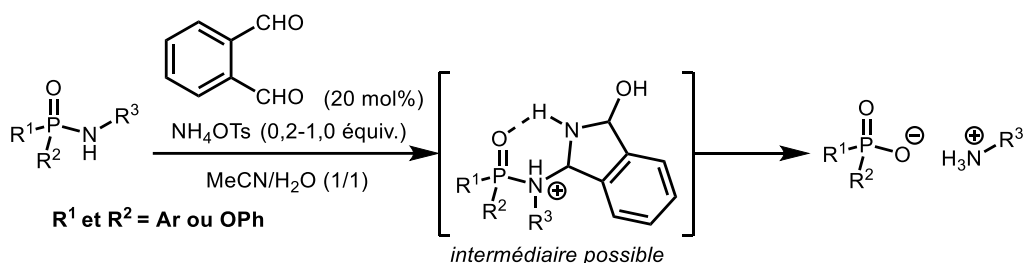
<sup>17</sup> Jencks, W. P.; Gilchrist, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1410.

<sup>18</sup> Li, B.; Simard, R. D.; Beauchemin, A. M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8667-8670.

**Schéma 1.08A.** Hydrolyse de Jencks et Gilchrist



**Schéma 1.08B.** Hydrolyse améliorée par Beauchemin



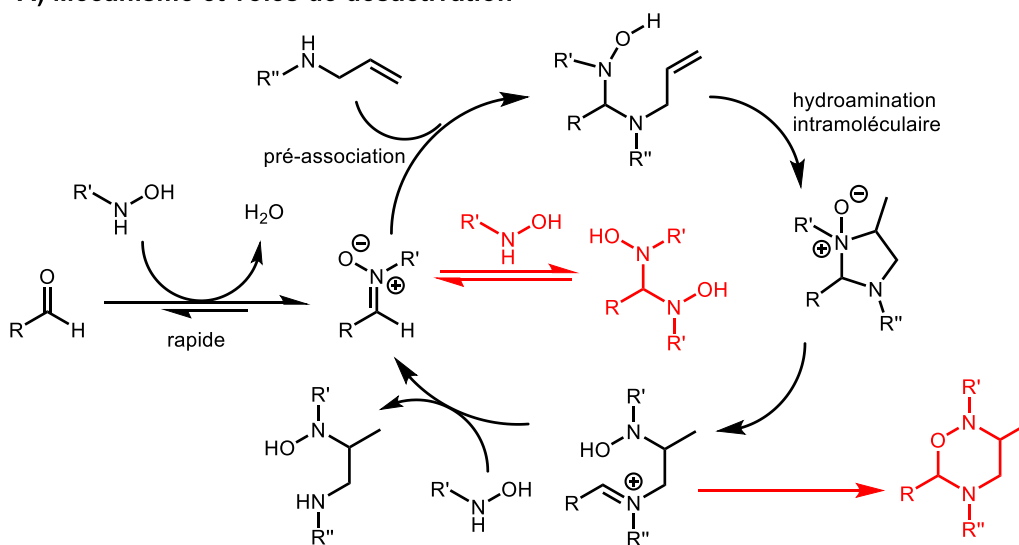
### 1.4.2 Agrafes organocatalytiques

La stratégie d'agrafe inspirée du pré-assemblage des substrats, dont sont capables les enzymes, nécessite problématiquement l'ajout de plusieurs étapes, tel qu'expliqué plus tôt. Toutefois, le potentiel de cette stratégie exécutée à l'aide d'un catalyseur organique comme « tether » fut récemment soulevé. En effet, le développement de catalyseurs capable *in situ* de relier les réactifs et d'occasionner une intramolécularité temporaire, puis de se dissocier du produit, offre tous les avantages de la stratégie des agrafes, sans nécessiter plusieurs étapes distinctes et sans impliquer des quantités stœchiométriques du « tethers » et de sous-produits. Toutefois, le mode d'action de la plupart des catalyseurs organiques est l'activation d'un ou plusieurs substrats; la catalyse d'une réaction seulement grâce à la pré-organisation des réactifs par l'organocatalyseur est très peu présente dans la littérature. La plupart des publications faisant état de ce genre de catalyse ne permettent souvent que des transformations simples et non

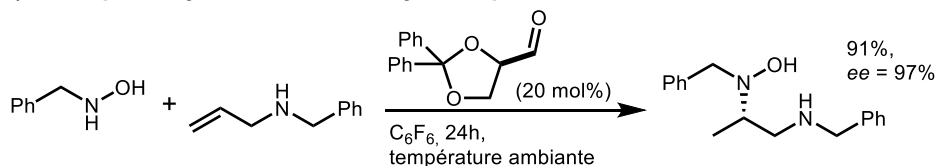
stéréosélectives.<sup>19</sup> Le groupe du Pr. Beauchemin a développé l'un des premiers exemples de réaction complexe faisant appel à un organocatalyseur agissant seulement comme agrafe temporaire et capable d'asymétriser le substrat. En effet, la réaction d'hydroamination d'une amine allylique par l'hydroxylamine fut rendue possible grâce à l'ajout d'aldéhydes simples.<sup>19</sup> Le mécanisme étudié révèle l'importance du catalyseur et les voies par lesquelles son action est inhibée (schéma 1.09A).<sup>20</sup> De plus, tel que mentionné, l'emploi d'aldéhydes chiraux fut investigué et permit le transfert efficace d'information stérique, rendant l'hydroamination énantiosélective (schéma 1.09B).<sup>21</sup>

**Schéma 1.09. Hydroamination catalysée par intramolécularité temporaire**

**A) Mécanisme et voies de désactivation**



**B) Exemple d'hydroamination asymétrique**



<sup>19</sup> MacDonald, M. J.; Schipper, D. J.; Ng, P. J.; Moran, J. Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20100-20103.

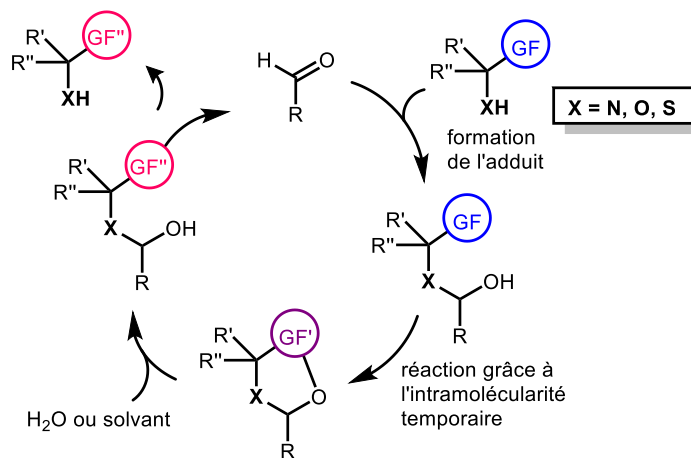
<sup>20</sup> Guimond, N.; MacDonald, M. J.; Lemieux, V.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16571-16577.

<sup>21</sup> MacDonald, M. J.; Hesp, C. R.; Schipper, D. J.; Pesant, M.; Beauchemin, A. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2597-2601.

### 1.4.3 Formation d'hémiaminals et d'hémiacétals

En plus d'être capable d'activer certains substrats ou de servir d'agrafe pour relier les réactifs, les aldéhydes, de même que les cétones, possèdent une caractéristique les rendant attractifs en organocatalyse. Effectivement, ces carbonyles peuvent subir une attaque nucléophile par un groupement amine, thiol ou alcool pour former un hémiaminal, un hémithioacétal ou un hémiacétal respectivement.<sup>22</sup> La formation de l'adduit peut permettre une intramolécularité temporaire. En effet, lorsque l'aldéhyde s'agrafe au substrat, l'oxygène du carbonyle peut se retrouver tout près d'un groupement fonctionnel du substrat. Tel que discuté plus tôt, l'intramolécularité réduit la pénalité entropique, comparativement aux réactions strictement intermoléculaires, ce qui peut améliorer grandement la réactivité. Cette particularité fut principalement exploitée dans des réactions d'hydratation, d'hydrolyse ou de solvolyses; l'intermédiaire formé par la réaction intramoléculaire peut réagir avec le solvant, menant ultimement à la régénération de l'organocatalyseur (schéma 1.10).<sup>11b</sup> Des aldéhydes déstabilisés, tels que le formaldéhyde connu pour s'hydrater ou se polymériser, forment plus efficacement l'adduit, permettant leur usage de façon catalytique.<sup>20</sup> Il faut aussi spécifier que les amines et les thiols, comme nucléophiles, permettent une bien meilleure activité catalytique que les alcools.

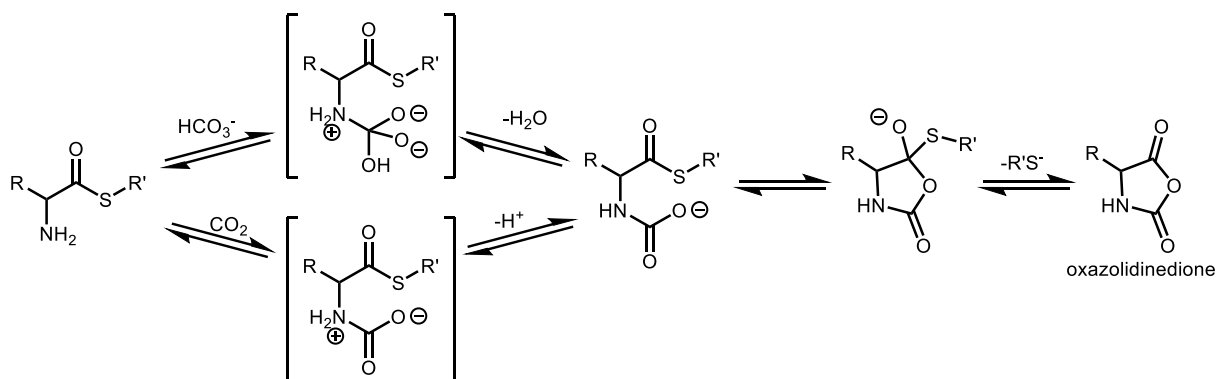
**Schéma 1.10.** Généralisation de l'emploi d'aldéhydes permettant une intramolécularité temporaire



<sup>22</sup> (a) Jencks, W. P. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1964**, 2, 63 (b) Le Henaff, P. C. R. *Seances Acad. Sci. C.* **1966**, 262, 1667.

Cette réactivité fut tout d'abord reporté par Wieland en 1955, qui décrit une intramolécularité temporaire lorsqu'un  $\alpha$ -amino thioester format un adduit avec le bicarbonate ou le dioxyde de carbone en solution.<sup>23</sup> Wieland et al. reportèrent la formation d'un intermédiaire oxazolidinedione lorsque le thiolate correspondant est expulsé; l'intermédiaire put subséquemment subir une attaque nucléophile (schéma 1.11).

**Schéma 1.11.** Premier exemple d'intramolécularité temporaire permise par le bicarbonate ou le CO<sub>2</sub>



Une telle réactivité a suscité l'intérêt de la communauté scientifique en raison de son implication dans l'étude de l'origine de la vie sur Terre. La chimie prébiotique est un champ d'étude se penchant sur la formation des molécules qui ont permis l'émergence de la vie sur notre planète.

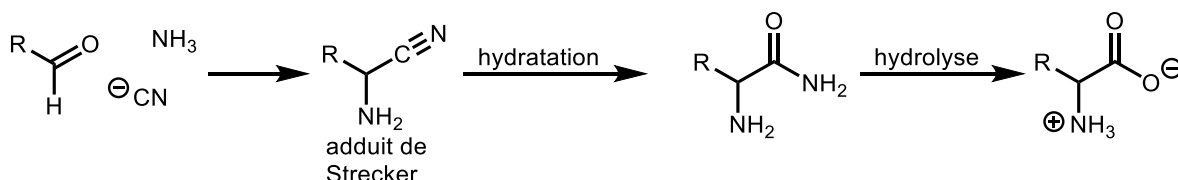
Il est généralement accepté que les acides aminés proviennent de l'hydratation, puis de l'hydrolyse des adduits de Strecker (schéma 1.12). Les systèmes biologiques peuvent, grâce aux enzymes, permettre ces transformations efficacement et stéréosélectivement, en conditions douces.<sup>24</sup> En comparaison, industriellement, l'hydratation sélective d' $\alpha$ -amino

<sup>23</sup> Wieland, V. T.; Lambert, R.; Lang, H. U.; Schramm, M. v. G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 597, 181-195.

<sup>24</sup> (a) Miller, S. L. *Science* **1953**, 117, 528 (b) Ruiz- Mirazo, K.; Briones, C.; de la Escosura, A. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 285.

nitriles est faite en présence d'acide fort et doit être chauffée pendant parfois quelques jours.<sup>25</sup> Conséquemment, l'un des mandats de la chimie prébiotique est d'élucider comment ces réactions exigeantes furent possible sans l'aide des enzymes.

**Schéma 1.12.** Voie synthétique acceptée pour la formation des acides aminés



En 1977, Commeyras, Pascal et Taillades ont étudié l'hydratation des  $\alpha$ -amino nitriles, grâce à un processus autocatalytique.<sup>26</sup> En effet, le substrat est formé et peut se décomposer en ammoniac, en cyanure d'hydrogène et en l'aldéhyde correspondant. Il fut postulé que ce dernier produit de décomposition est capable de catalyser l'hydratation du substrat. Ce concept fut démontré par l'hydratation en milieu aqueux de l'alanine et de la 2-méthylalanine en présence de quantités d'ordre stœchiométrique d'acétone et d'hydroxyde de sodium (schéma 1.13A). La poursuite de cette recherche a révélé que la présence d'un intermédiaire alcoolate, allouant une intramolécularité, permet une réaction jusqu'à  $10^5$  fois plus rapide que l'action de l'hydroxyde seul.<sup>27</sup> Le groupe du Pr. Beauchemin a récemment repris l'étude de cette réaction (schéma 1.13B). Une analyse en profondeur de la nature du catalyseur carbonyle a révélé que seuls les carbohydrates simples sont efficaces et largement applicables. Cette découverte accomode les postulats voulant que ces composés aient permis la formation d'acides aminés, des molécules telles que le formaldéhyde et le glycolaldéhyde faisant partie de

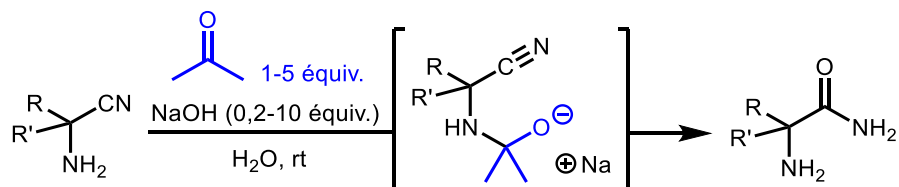
<sup>25</sup> Chitale, S.; Derasp, J. S.; Hussain, B.; Tanveer, K.; Beauchemin, A. M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13147-13150.

<sup>26</sup> Pascal, R.; Taillades, J.; Commeyras, A. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2275-2281.

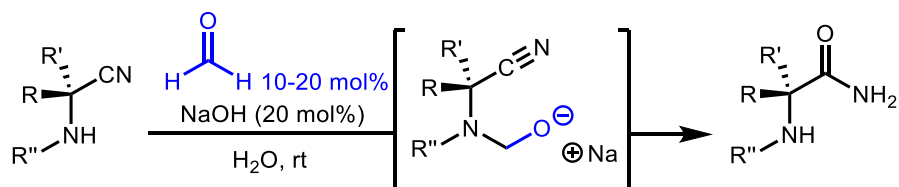
<sup>27</sup> Pascal, R.; Taillades, J.; Commeyras, A. *Tetrahedron* **1979**, 36, 2999-3008.

l'environnement prébiotique. L'optimisation récente de cette réaction a également permis de mettre au point l'emploi catalytique d'aldéhyde et d'hydroxyde de sodium, contrairement aux quantités stœchiométriques utilisées auparavant. Ces conditions ont de plus permis la conservation de l'information stéréochimique du substrat.<sup>25</sup>

**Schéma 1.13A.** Réaction d'hydratation initiale de Commeyras, Pascal et Taillades

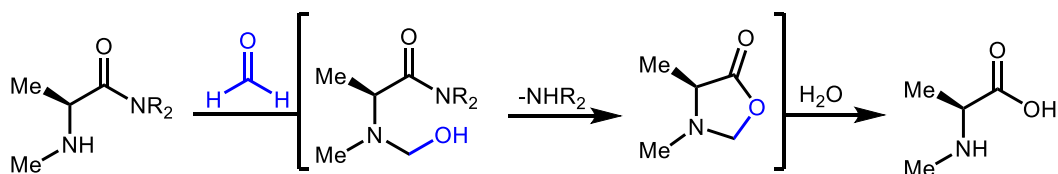


**Schéma 1.13B.** Réaction d'hydratation optimisée par Beauchemin et al.



En 1987, Commeyras, Lasperas, Pascal et Taillades ont appliqué la catalyse aux aldéhydes, qui alloue une intramolécularité temporaire, à l'hydrolyse des  $\alpha$ -amino amides. Cette hydrolyse, importante en chimie prébiotique, a aussi pu être facilitée en présence de formaldéhyde. Ce dernier permet d'expulser le groupement amine en passant par un intermédiaire oxazolidinone qui est ensuite hydrolysé (schéma 1.14).<sup>28</sup>

**Schéma 1.14.** Hydrolyse d'un  $\alpha$ -amino amide grâce au formaldéhyde

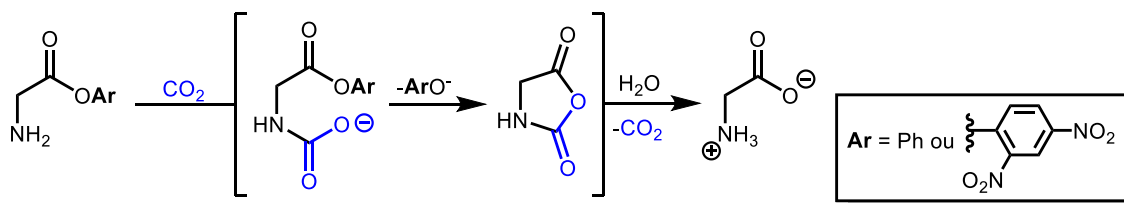


<sup>28</sup> Pascal, R.; Lasperas, M.; Taillades, J.; Commeyras, A. *New. J. Chem.* **1987**, *11*, 235.

#### 1.4.4 Hydrolyse d' $\alpha$ -amino esters

Tel qu'énoncé plus tôt, le premier exemple d'intramolécularité temporaire permise par un carbonyle fut reporté par Wieland, en 1955. Il étudia l'action du bicarbonate sur des  $\alpha$ -amino thioesters.<sup>23</sup> Peu de temps après, il poursuivit cette étude en l'appliquant à l'hydrolyse d'esters de glycine. Le dioxyde de carbone en solution aqueuse interagit avec le groupement amine pour former l'acide carbamique correspondant. L'attaque intramoléculaire de l'oxygène sur le groupement ester permit de libérer le groupe partant en formant un intermédiaire oxazolidinedione. Celui-ci est subséquemment hydrolysé. Cependant, cette méthode se limita à l'hydrolyse de groupements aromatiques, soit de bons groupements partant (schéma 1.15).<sup>29</sup>

**Schéma 1.15.** Hydrolyse d'un  $\alpha$ -amino ester par le dioxyde de carbone aqueux



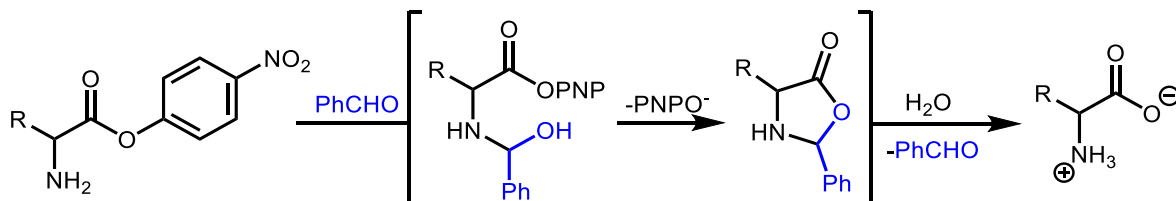
Quelques années plus tard, une réactivité analogue fut développée par Capon. L'emploi de benzaldéhyde, similairement au dioxyde de carbone, permit l'activation intramoléculaire pour l'hydrolyse d'un ester de leucine, en passant par un intermédiaire oxazolidinone (schéma 1.16).<sup>30</sup> Par la suite, Hay et Main ont étudié l'hydrolyse d'esters de leucine, de glycine et de  $\beta$ -phénylalanine grâce à différents aldéhydes aromatiques. Ils ont démontré que la décomposition de l'adduit après l'hydrolyse est l'étape limitant la vitesse de réaction et que les aldéhydes aromatiques comportant des groupements électroattracteurs sont plus efficaces

<sup>29</sup> Wieland, V. T.; Jaenicke, F. *Liebigs Ann.* **1956**, 599, 125-130.

<sup>30</sup> Capon, B.; Capon, R. *Chem. Comm.* **1965**, 564, 502-503.

que ceux ayant des groupements électrodonneurs.<sup>31</sup> Toutefois, ces deux études furent limitées à l'hydrolyse d'un ester de *p*-nitrophényle, qui est un substrat très activé; l'anion « *p*-nitrophénolate » étant très stabilisé électroniquement, il demeure relativement facile à cliver.

**Schéma 1.16.** Hydrolyse d'un  $\alpha$ -amino ester par un aldéhyde aromatique



#### 1.4.4.1 Méthodes d'hydrolyse communes

L'hydrolyse d' $\alpha$ -amino ester est une réaction pertinente en synthèse. En effet, les acides aminés naturels représentent des réactifs de départ pratique étant donné leur chiralité inhérente et leur accessibilité. Leurs dérivés sont pertinents comme composés bioactifs ou dans l'étude de processus biologiques.<sup>32</sup> Au courant de ces synthèses, le groupement acide carboxylique est fréquemment protégé par estérification. Cependant, l'utilisation d'acides forts ou de bases fortes est la méthode courante pour l'hydrolyse des esters d'acides aminés.<sup>33</sup> Ces conditions agressives peuvent poser problème, puisque d'autres groupements fonctionnels sur la molécule peuvent mal les tolérer. L'emploi d'un catalyseur au cuivre et de micelles est un exemple de méthode alternative pour l'hydrolyse,<sup>34</sup> mais les problèmes de toxicité, reliés aux

<sup>31</sup> Hay, R. W.; Main, L. *Aus. J. Chem.* **1968**, *21*, 155-169.

<sup>32</sup> (a) Guillena, G.; Ramón, D. J. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2006**, *17*, 1465-1492 (b) Viso, A.; de la Pradilla, R. F.; Garcia, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167-3196.

<sup>33</sup> Pour des exemples d'hydrolyse agressive en synthèse, voir (a) Ezquerra, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6554-6565 (b) Caplan, J. F.; Zheng, R.; Blanchard, J. S.; Veredas, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3857-3860 (c) Morishita, Y.; Kaino, T.; Okamoto, R.; Izumi, M.; Kajihara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6565-6568.

<sup>34</sup> Cleij, M. C.; Scrimin, P.; Tecilla, P.; Tonellato, U. *Langmuir*, **1996**, *12*, 2956-2960.

traces de métaux dans les composés bioactifs, rendent l'usage de catalyseurs métalliques peu attrayant.

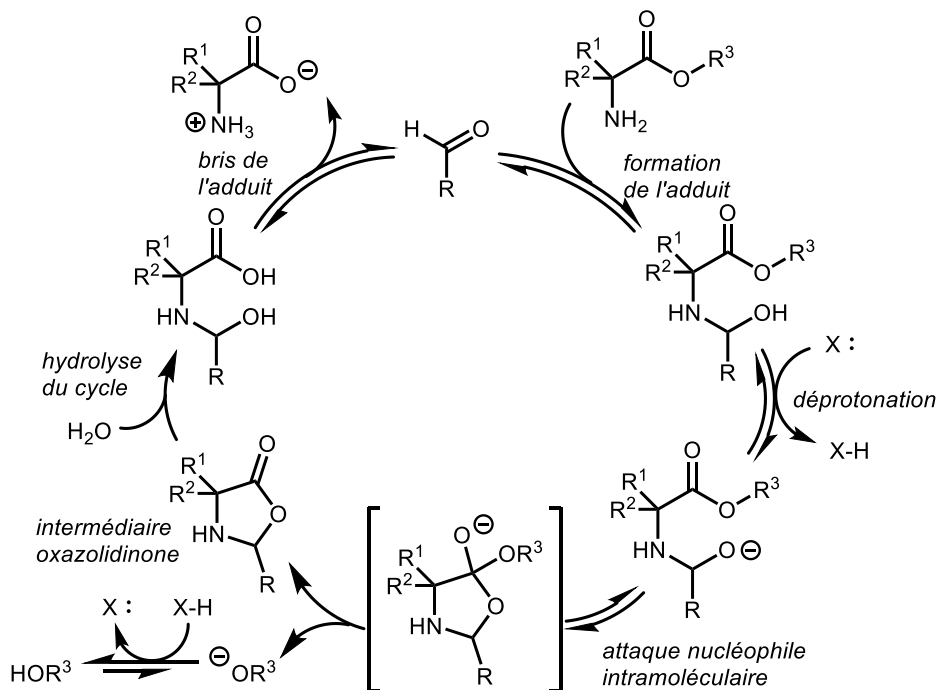
Étant donné l'expertise développée par le groupe Beauchemin avec l'organocatalyse aux aldéhydes, le présent projet propose de revisiter la réaction d'hydrolyse d'esters. La poursuite de l'étude de l'activité et du potentiel organocatalytique d'aldéhydes simples permettra d'élargir les connaissances dans ce domaine. De plus, le développement d'une telle réaction offrira une méthode synthétique alternative douce, à l'emploi courant d'acides forts ou de bases fortes incompatible avec de nombreux groupements fonctionnels.

## 2.1 Hydrolyse d' $\alpha$ -amino esters

### 2.1.1 Étude préliminaire

Dès le début de ce projet, un mécanisme d'hydrolyse a pu être envisagé (schéma 2.01). Cela fut possible en s'appuyant sur la littérature et grâce aux connaissances acquises par le groupe du Pr. Beauchemin sur l'organocatalyse aux aldéhydes simples formant des hémiaminals.

**Schéma 2.01.** Mécanisme envisagé pour l'hydrolyse par intramolécularité temporaire grâce à un aldéhyde

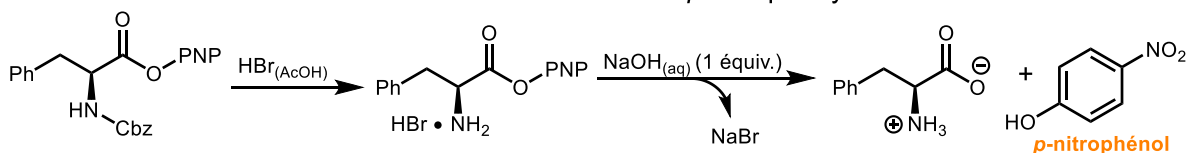


En se basant sur ce mécanisme potentiel, certains paramètres réactionnels sont d'emblée apparu comme des points d'intérêt. Un aldéhyde capable de se condenser facilement sur l'amine pour former l'adduit doit être identifié. L'aldéhyde doit aussi produire un adduit facilement hydrolysable, afin d'assurer le « turnover » catalytique. L'emploi d'une base pourrait permettre d'activer l'adduit en formant l'alcoolate. Celui-ci est beaucoup plus prompt

à attaquer le groupement ester. Également, les  $\alpha$ -amino esters étant disponibles sous forme de sel d'hydrochlorure, une base est également nécessaire pour neutraliser le sel afin que l'amine puisse former l'adduit. D'autre part, l'ester devra porter un groupement « OR<sup>3</sup> » hydrolysable. Ce dernier critère semble avoir été limitant dans les hydrolyses présentées dans la littérature. Le présent projet vise donc d'optimiser les conditions réactionnelles avec un substrat commode, puis d'étendre cette méthode à d'autres esters. Il fallut ainsi, dans un premier temps, identifier un substrat adéquat pour étudier les paramètres réactionnels de l'hydrolyse d' $\alpha$ -amino esters. En s'appuyant sur les travaux de Capon<sup>30</sup> et de Hay et Main,<sup>31</sup> le phénylalanine *p*-nitrophényle ester apparut comme un bon candidat pour démarrer cette étude.

Malheureusement, cet ester s'est, dès le départ, montré trop instable. Lors de sa préparation à partir du *N*-Cbz L-phénylalanine *p*-nitrophényle ester, la déprotection de l'amine produit le sel de HBr. Cependant, la neutralisation du sel en milieu aqueux a tout de suite mené à l'apparition d'une coloration jaune en solution, caractéristique de la présence de *p*-nitrophénol (schéma 2.02). Il est donc raisonnable d'émettre l'hypothèse que cet ester peut facilement subir une saponification lorsqu'une base est introduite en milieu aqueux.

**Schéma 2.02.** Problème lié à l'utilisation d'un ester de *p*-nitrophényle

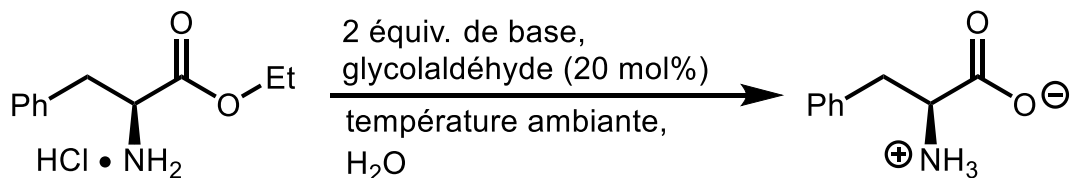


### 2.1.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Il fallut donc se tourner vers des esters plus stables. Le L-phénylalanine éthyle ester se présenta comme un candidat acceptable. En effet, un ester d'alkyle est bien plus stable qu'un ester d'aromatique; l'alcoolate correspondant étant moins stable, il est plus difficile à expulser. De

plus, cet ester d'éthyle est accessible commercialement sous forme de sel d'hydrochlorure. Il fut conséquemment utilisé pour tester, dans un premier temps, la base employée (tableau 2.01). Le glycolaldéhyde fut choisi comme catalyseur, puisqu'il avait permis une catalyse efficace lors de l'hydratation d'amino nitriles.<sup>25</sup> Au cours des tous premiers essais, le bicarbonate fut employé comme base pour neutraliser le sel d'hydrochlorure. Cependant, son usage fut vite écarté étant donné que la présence de dioxyde de carbone en solution, inhérente au bicarbonate aqueux, pouvait interférer avec l'activité catalytique de l'aldéhyde (voir section 1.4.4).

**Tableau 2.01.** Première étude des conditions réactionnelles <sup>a</sup>

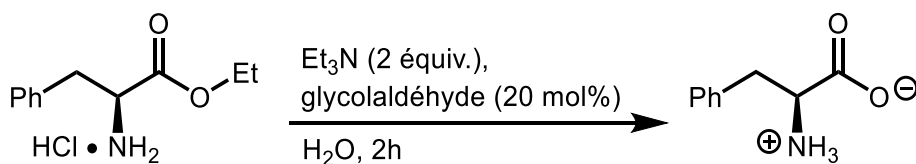


Entrée	Conc. de l'ester (M)	Temps	Base (pK <sub>a</sub> )	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
				catalysé	non-catalysé
2.01a	0,10	2h	EtNH <sub>2</sub> (10,70)	43	25
2.01b	0,10	2h	Et <sub>2</sub> NH (10,98)	60	45
2.01c	0,10	2h	Et <sub>3</sub> N (10,78)	73-89	39
2.01d	0,10	2h	N-Me-morpholine (7,38)	8	8
2.01e	0,10	30min	DBU (12)	82	65
2.01f	0,50	2h	DABCO (8,82)	15	11
2.01g	0,50	2h	DBU (12)	98	60

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le substrat est dissout dans l'eau, puis 2 équivalents de base sont ajoutés. La solution est agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne.

Il fut remarqué assez tôt que la réactivité de fond pour l'hydrolyse de l'ester était problématique. En effet, en l'absence de catalyseur, il fut possible d'observer jusqu'à 65% (entrée 2.01e) de formation de L-phénylalanine par RMN-<sup>1</sup>H. La triéthylamine a permis le meilleur écart de rendements entre la réaction catalysée et le blanc (entrée 2.01c),

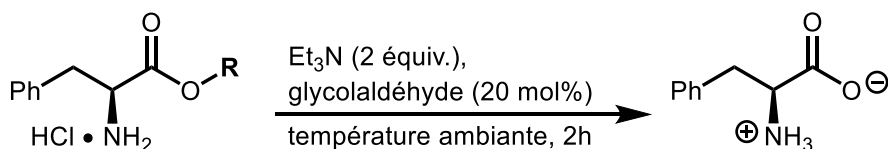
comparativement aux amines primaire et secondaire (entrées 2.01a et 2.01b). L'emploi d'une base plus forte, telle que le DBU, semble avoir grandement augmentée la réaction de fond (entrées 2.01e et 2.01g), tandis qu'une base plus faible tel que le DABCO ou la *N*-méthyle morpholine n'ont pas permis d'obtenir des rendements significatifs (entrées 2.01d et 2.01f). L'ester s'hydrolysant autant dans le milieu aqueux rend l'étude de l'activité catalytique difficile. En effet, les subtilités réactionnelles causées par la réaction catalysée peuvent facilement être masquées par ce « background » trop élevé. Pour y remédier, il apparut inutile de changer le substrat étudié; un ester d'alkyle étant déjà utilisé, ceux-ci sont plus robustes et devraient donc présenter une réactivité de fond moins importante. Alternativement, la recherche de meilleures conditions réactionnelles fut entamée. La concentration fut d'abord étudiée pour réduire la réaction de fond tout en permettant la réaction catalysée (tableau 2.02). En échantillonnant diverses concentrations, il fut remarqué que des mélanges plus concentrés (entrées 2.02c-d) permettaient de réduire la réaction de fond. Toutefois, le sel d'amine, une fois neutralisé, était mal solubilisé résultant en une émulsion. Afin d'éliminer l'émulsion, un chauffage fut essayé (entrée 2.02e). Cependant, il ne permit pas la dissolution complète et résultat à des rendements très similaires. Ce manque d'homogénéité fut jugé incompatible avec l'étude de la catalyse aux aldéhydes. Une concentration réduite au moins à 0,10M fut nécessaire pour mieux dissoudre le substrat. En diluant trop le mélange (entrée 2.02a), la réaction catalysée se distingua moins bien de la réaction de fond.

**Tableau 2.02.** Optimisation de la concentration pour réduire la réaction de fond <sup>a</sup>

Entrée	Conc. de l'ester (M)	Temps	Température	Quantité de Et <sub>3</sub> N	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
					catalysé	non-catalysé
2.02a	0,03	2h	ambiante	2,0 équiv.	67	46
2.02b	0,05	2h	ambiante	2,0 équiv.	87	30
2.01c	0,10	2h	ambiante	2,0 équiv.	73-89	39
2.02c	0,25	2h	ambiante	2,0 équiv.	64	23
2.02d	0,50	2h	ambiante	2,0 équiv.	50	14
2.02e	0,50	2h	50°C	2,0 équiv.	52	13

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le substrat est dissout dans l'eau, puis la triéthylamine est ajoutée. La solution est agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne.

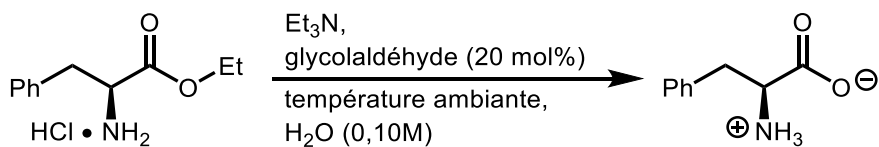
Étant donné la solubilité capricieuse du L-phénylalanine éthyle ester, l'emploi d'un système de solvants fut investigué. Un mélange de solvants comportant un solvant organique permettrait de mieux solubiliser le substrat, ce qui devrait être bénéfique pour la réaction. D'autre part, en envisageant la portée potentielle de cette réaction d'hydrolyse, il fallut envisager que des substrats moins polaires auraient encore plus de difficultés à être dissouts dans l'eau. De ce fait, le L-phénylalanine benzyl ester, comportant un groupement ester plus lipophile, fut aussi employé pour tester divers mélanges de solvants (tableau 2.03).

**Tableau 2.03.** Optimisation du système de solvants <sup>a</sup>

Entrée	R	Concentration de l'ester (M)	Système de solvants	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
				catalysé	non-catalysé
2.02d <sup>b</sup>	<b>Et</b>	0,50	H <sub>2</sub> O	50	14
2.03a	<b>Et</b>	0,50	H <sub>2</sub> O/MeOH (1/1)	16	3
2.03b	<b>Et</b>	0,50	H <sub>2</sub> O/MeCN (1/1)	14	3
2.03c	<b>Et</b>	0,50	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> -PrOH (1/1)	10	3
2.03d <sup>b</sup>	<b>Bn</b>	0,10	H <sub>2</sub> O	21	6
2.03e	<b>Bn</b>	0,10	H <sub>2</sub> O/1,4-dioxane (1/1)	13	-
2.03f	<b>Bn</b>	0,10	H <sub>2</sub> O/THF (1/4)	0	0

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le substrat est dissout dans le système de solvants, puis la triéthylamine (2 équiv.) est ajoutée. La solution est agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne. <sup>b</sup> Le mélange réactionnel était hétérogène.

Après avoir testé divers mélanges de solvants, il apparut qu'aucun n'optimisa la réaction d'hydrolyse comme espéré. En effet, malgré la dissolution plus homogène du substrat, les rendements en présence de solvants organiques ont tous été inférieurs aux réactions faites simplement dans l'eau. De ce fait, il fut plutôt décidé de se pencher sur l'impact de la quantité de base sur la réaction d'hydrolyse (tableau 2.04). En testant l'impact du nombre d'équivalent de base ajouté au mélange réactionnel, il fut remarqué que l'usage de plusieurs équivalents de base (entrée 2.04c) accrut grandement la réaction de fond. En opposition à cela, l'ajout d'un seul équivalent de base pour neutraliser le sel (entrée 2.04b) ou l'emploi de l'amine libre sans base (entrée 2.04a) produisirent des rendements bien moins élevés. Il fut ainsi possible de mettre la réaction de fond en relation avec le pH; en présence de plus de base, le pH plus élevé augmente le « background ».

**Tableau 2.04.** Optimisation de la quantité de base pour réduire la réaction de fond <sup>a</sup>

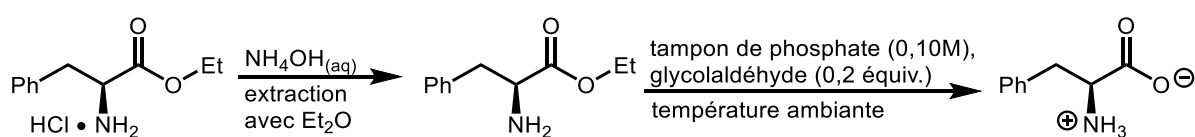
Entrée	Conc. de l'ester (M)	Temps	Température	Quantité de Et <sub>3</sub> N	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
					catalysé	non-catalysé
2.04a <sup>b</sup>	0,10	19h	Ambiante	-	24	32
2.04b	0,10	2h	Ambiante	1,0 équiv.	12	4
2.01c	0,10	2h	Ambiante	2,0 équiv.	73-89	39
2.04c	0,10	2h	Ambiante	5,0 équiv.	-	100

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le substrat est dissout dans l'eau, puis la triéthylamine est ajoutée. La solution est agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne. <sup>b</sup> L'amine libre fut employé dans la réaction d'hydrolyse plutôt que son sel de HCl. Le sel d'amino ester fut neutralisé avec du NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub>, puis l'amine libre fut extraite à l'aide d'éther éthylique.

En cherchant à mieux contrôler le pH, le sel d' $\alpha$ -amino ester fut neutralisé et l'amine libre fut utilisée à la place. Une solution aqueuse tampon à base de phosphate à un pH de 10 fut aussi utilisée, afin de mieux contrôler le milieu au fil de la réaction. Le pH initial du mélange réactionnel fut analysé au pH-mètre (tableau 2.05). En essayant d'employer le sel d'amine directement dans la solution tampon, celui-ci perturbait trop le pH initial du tampon de phosphate. En employant un tampon de phosphate et l'amine libre plutôt que le sel, il fut possible de mieux contrôler le pH du milieu réactionnel. À première vue, ces paramètres semblèrent prometteur, étant donné qu'en 2h, un rendement de 35% fut obtenu et la réaction de fond est maintenue à seulement 5% (entrée 2.05a). Le temps de réaction fut donc allongé, afin d'obtenir des rendements plus élevés. Il fut alors possible de remarquer une augmentation significative du rendement de la réaction de fond. La réaction catalysée ne semble toutefois pas poursuivre cette tendance (entrées 2.05b-c). En effet, il semble que le catalyseur permette une hydrolyse beaucoup plus efficace au début de la réaction, expliquant le rendement

significativement plus élevé pour la réaction catalysée après 2h. Ensuite, le rendement pour la réaction catalysée semble augmenter au même rythme que la réaction de fond; en prolongeant le temps de réaction, l'écart reste plutôt constant entre les rendements, soit environ 25%. Ainsi, avec un temps de réaction plus long, la réaction de fond est celle qui permettrait de poursuivre l'hydrolyse l'ester et pas la réaction catalysée.

**Tableau 2.05.** Contrôle du pH du milieu réactionnel pour diminuer la réaction de fond <sup>a</sup>



Entrée	Temps	pH initial	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
			catalysé	non-catalysé
2.04a <sup>b</sup>	19h	-	24	32
2.05a	2h	9,7	35	5
2.05b	5h30min	9,7	49	21
2.05c	16h	9,7	62	42

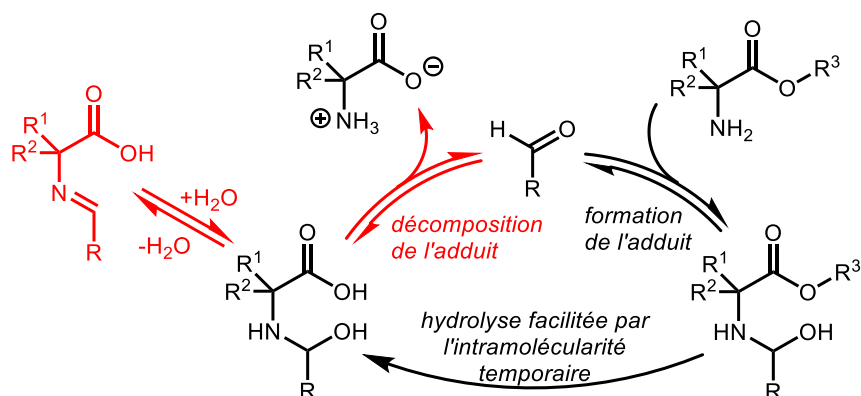
<sup>a</sup> Les entrées furent faites en neutralisant 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le sel est neutralisé à l'aide de  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$ , puis l'amine libre est extraite à l'aide de  $\text{Et}_2\text{O}$ . L'amine libre est dissoute dans une solution tampon de phosphate à 0,1M ajustée à un pH de 10 (0,10M). La solution est agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne. <sup>b</sup> La réaction est faite dans l'eau.

### 2.1.3 Exploration de conditions permettant une meilleure régénération du catalyseur

En regard de ces données, la capacité du glycolaldéhyde a effectué un « turnover » fut remise en question. Une mauvaise régénération du catalyseur (schéma 2.03) expliquerait que l'hydrolyse ne soit accélérée qu'au tout début grâce l'intramolécularité temporaire. Sans décomposition de l'adduit, le glycolaldéhyde est piégé et ne pourrait plus continuer son action catalytique. De ce fait, l'hydrolyse serait ensuite poursuivie au même rythme que la réaction de fond. Cette explication serait appuyée par les précédents dans la littérature. En effet, tel

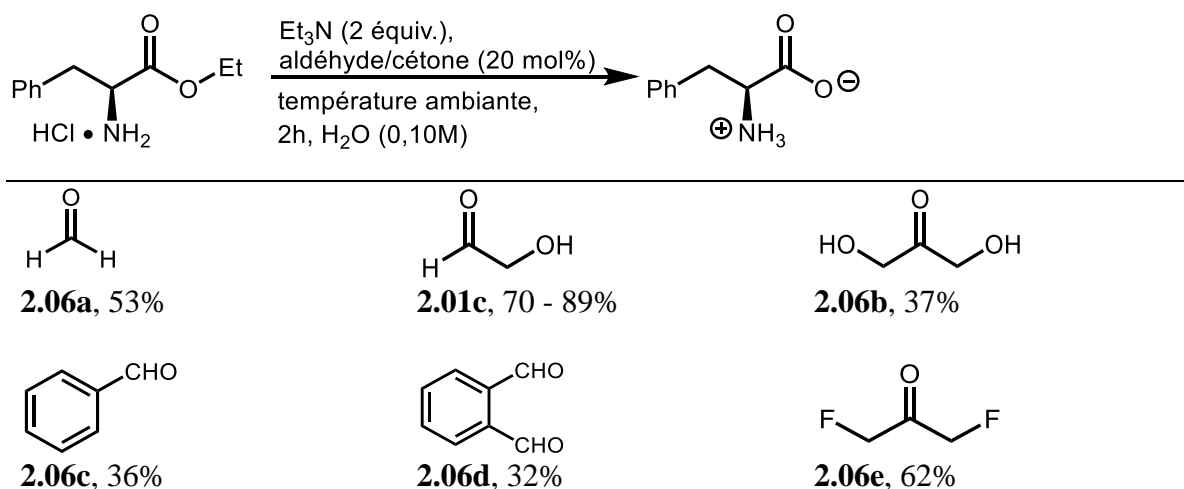
qu'annoncé plus tôt, Hay et Main ont reporté que la décomposition de l'adduit était l'étape limitante dans le mécanisme d'hydrolyse par des aldéhydes aromatiques.<sup>31</sup>

**Schéma 2.03.** Problèmes potentiels empêchant le "turnover" catalytique



En cherchant à remédier à ce potentiel problème de « turnover » catalytique, quelques aldéhydes furent parallèlement testés. Cependant, aucun ne permit l'obtention d'un rendement plus élevé que celui produit avec le glycolaldéhyde (tableau 2.06). Cela résulte probablement d'une mauvaise formation de l'adduit ou d'une mauvaise décomposition de celui-ci, tel que démontré dans le schéma ci-dessus (schéma 2.03). Ces problèmes dans le cycle catalytique causeraient ainsi une réduction de l'efficacité du catalyseur. La difluoroacétone et le formaldéhyde (entrée 2.06e et 2.06a) sont les seuls autres catalyseurs qui ont permis une hydrolyse se distinguant de la réaction non-catalysée. Cela est possiblement dû au fait que ce sont des carbonyles très déstabilisés. En effet, il fut généralement remarqué par le groupe du Pr. Beauchemin que les aldéhydes déstabilisés sont plus prompts à former l'adduit et présentent conséquemment une meilleure activité catalytique.

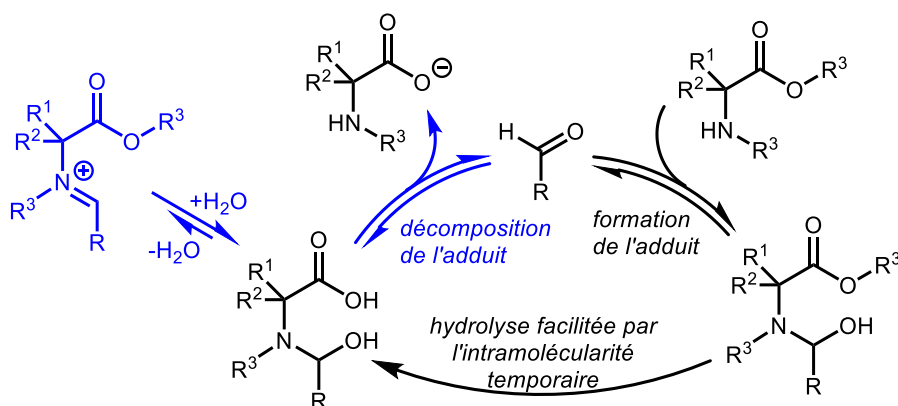
**Tableau 2.06.** Scan de différents aldéhydes et cétones comme catalyseur potentiel <sup>a</sup>



<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le substrat est dissout dans l'eau, puis la triéthylamine (2 équiv.) est ajoutée. La solution est agitée, puis le catalyseur (0,2 équiv.) est ajouté. La solution est agitée à température pièce pour 2h. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne.

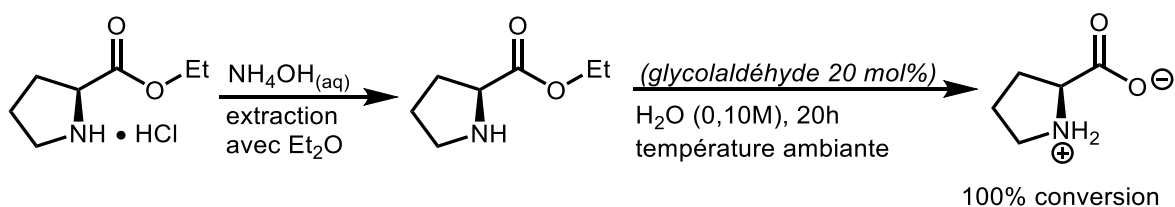
Le changement de catalyseur ne permettant pas d'augmenter le rendement, il fallut réfléchir à d'autres pistes de solution pour régler le problème de « turnover » catalytique. Sachant que la décomposition de l'adduit est probablement l'étape problématique, il fut question de forcer cette décomposition, tout en inhibant la formation d'une imine, piégeant le catalyseur (schéma 2.03). L'emploi d'une amine secondaire fut alors envisagé. Celle-ci formerait un iminium, plutôt qu'une imine, et serait donc beaucoup moins stable. Cela réduirait l'importance de cette voie réactionnelle favorisant la régénération du catalyseur (schéma 2.04).

**Schéma 2.04.** Emploi d'une amine secondaire pour aider le "turnover" catalytique



La première tentative exploitant cette nouvelle stratégie fut conduite en employant la L-proline éthyle ester. Cependant, ce substrat se montra étonnement réactif et s'hydrolysa entièrement dans l'eau, sans l'ajout de base ni de catalyseur (schéma 2.05). En comparaison, la L-phénylalanine éthyle ester ne montrait qu'une conversion d'environ 30% dans les mêmes conditions (entrée 2.04a). Cette plus grande réactivité provient peut-être de la conformation particulière du dérivé de la proline, l'amine faisant partie du cycle.

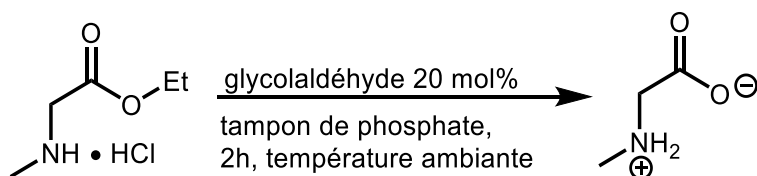
**Schéma 2.05.** Emploi infructueux d'un ester de proline dans l'eau, sans base



Une deuxième tentative fut faite en employant un ester de la sarcosine. Celui-ci étant commercialement disponible et la conformation de son groupement amine n'étant pas restreinte, il apparut comme un bon candidat pour cette étude. La sarcosine éthyle ester fut étudiée dans la solution tampon de phosphate, de telles conditions ayant précédemment permis de remarquer le problème de « turnover » catalytique (tableau 2.05). La dépendance de la réaction de fond au pH de la solution et la perturbation du pH du tampon par l'ajout direct du

sel d'amine ont précédemment été mis en lumière. Conséquemment, le pH des différentes réactions fut analysé au pH-mètre et ajusté à l'aide de NaOH<sub>(aq)</sub> et de HCl<sub>(aq)</sub>. Cela permit de voir la dépendance du rendement de l'hydrolyse à différents pH, tout en pouvant simplement employer le sel d'amine directement (tableau 2.07).

**Tableau 2.07.** Contrôle du pH du milieu réactionnel avec une amine secondaire <sup>a</sup>



Entrée	Concentration de l'ester (M)	pH initial ajusté	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
			catalysé	non-catalysé
2.07a	0,10	8,0	31	24
2.07b	0,10	8,5	43	26
2.07c	0,10	9,0	63	29
2.07d	0,10	9,5	69	42
2.07 <sup>e</sup>	0,10	10,0	89	44
2.07f	0,02	9,0	-	41
2.07g	0,05	9,0	-	41
2.07h	0,20	9,0	-	34

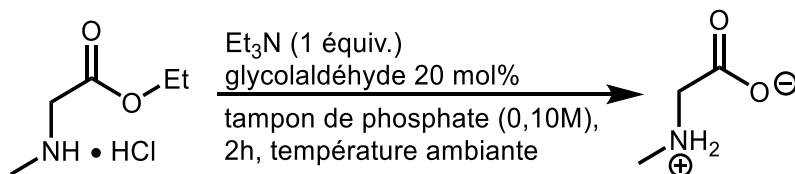
<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le sel est dissout dans une solution tampon de phosphate à 0,1M préparée à un pH de 10. Le pH initial de la solution est ajusté à la valeur désirée à l'aide de NaOH<sub>(aq)</sub> (0,1M) et de HCl<sub>(aq)</sub> (0,1M). La solution est agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce pour 2h. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne

Malgré les efforts déployés, aucune des entrées ne permit d'identifier un ensemble de conditions réduisant appréciablement la réaction de fond. Globalement, un pH plus neutre produit des rendements plus faibles, tandis qu'un pH élevé augmente autant la réaction de fond que celle catalysée. En effet, au pH plus bas (entrée 2.07a), le rendement de la réaction de fond s'élève déjà à 24%. Il apparut inutile d'abaisser davantage le pH, pour réduire la réaction de fond, étant donné que la réaction catalysée n'avait qu'un rendement de 31% à ce pH. À un pH

plus basique (entrée 2.07e), il fut possible d'augmenter le rendement de la réaction catalysée à 89%. Cependant, à ce pH plus élevé, le rendement de la réaction de fond est également augmenté, l'ester s'hydrolysant à 44% en étant simplement dans la solution tampon. Néanmoins, l'écart entre ces rendements dépassant 20%, soit la quantité de catalyseur dans le milieu, il est possible d'envisager que le catalyseur avait une régénération viable dans ces conditions. À un pH de 9,0, les rendements semblèrent suffisamment distincts pour faire varier la concentration de l'ester en solution. Le but fut de vérifier si le rendement de la réaction de fond pouvait être diminué, tout en conservant un rendement appréciable pour la réaction catalysée. Cependant, en testant simplement la réaction non-catalysée, il fut possible de remarquer que la dilution du substrat (entrées 2.07f-g), de même qu'une concentration plus importante (entrée 2.07h), augmentèrent la réaction de fond.

En dernier recours, la réactivité fut vérifiée en présence d'une base organique (tableau 2.08). Puisque le pH était ajusté manuellement, l'objectif principal était de vérifier si la présence de triéthylamine pourrait favoriser les transferts de protons dans la réaction catalysée (schéma 2.01). Malheureusement, les résultats obtenus s'apparentèrent beaucoup à ceux reportés sans base organique (tableau 2.07). À pH presque neutre (entrée 2.08a), le rendement est bas et la réaction catalysée ne se distingue pas de la réaction de fond. De ce fait, il est possible de conclure qu'un pH plus basique (entrées 2.08c-d) est nécessaire pour que la catalyse puisse au moins s'effectuer.

**Tableau 2.08.** Contrôle du pH du milieu réactionnel, en présence d'une base organique <sup>a</sup>



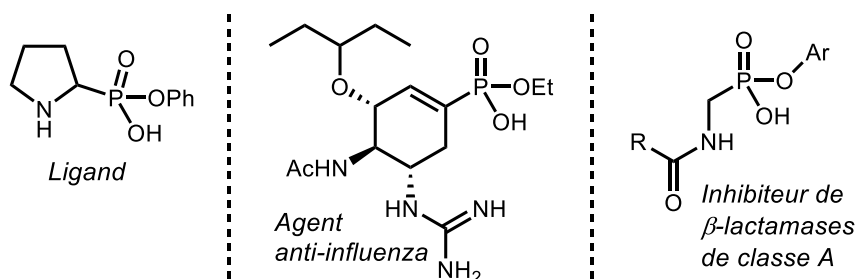
Entrée	Concentration de l'ester (M)	pH initial ajusté	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
			catalysé	non-catalysé
2.08a	0,10	7,5	19	18
2.08b	0,10	8,0	29	22
2.08c	0,10	8,5	38	27
2.08d	0,10	9,0	58	34
2.08 <sup>e</sup>	0,10	9,4	76	30

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,50 mmol du sel d' $\alpha$ -amino ester. Le sel est dissout dans une solution tampon de phosphate à 0,1M préparée à un pH de 10, puis la triéthylamine (1 équiv.) est ajoutée. Le pH initial de la solution est ajusté à la valeur désirée à l'aide de NaOH<sub>(aq)</sub> (0,1M) et de HCl<sub>(aq)</sub> (0,1M). La solution est bien agitée, puis 0,1 équiv. de dimère du glycolaldéhyde est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce pour 2h. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le diméthyle sulfone comme étalon interne

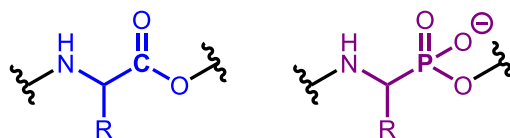
En résumé, les expériences faites au cours du projet d'hydrolyse d' $\alpha$ -amino esters ont démontré que la présence d'un aldéhyde ou d'une cétone peut permettre une hydrolyse plus efficace du substrat. Cela est sans doute rendu possible grâce à la formation d'un adduit permettant une intramolécularité temporaire pour expulser l'alcoolate de l'ester. En effet, au fil des expériences, il fut possible de constater que les rendements pour la réaction catalysée sont généralement plus élevés. Cependant, certains problèmes rencontrés nous ont empêchés de faire de cette réactivité un outil synthétique intéressant pour l'hydrolyse de ces substrats. En effet, la labilité des  $\alpha$ -amino esters a rendu la réaction de fond trop importante. Cette hydrolyse de fond a éclipsé la réaction d'hydrolyse catalysée à plusieurs reprises. D'autre part, des difficultés furent rencontrées avec la régénération *in situ* du catalyseur, empêchant un « turnover » catalytique. L'emploi d'une amine secondaire semble avoir aidé à surmonter ce problème, mais les conditions qui furent nécessaires pour y arriver augmentèrent la réaction



**Figure 2.02.** Exemples d'applications des esters d'acide phosphoniques



Les amino esters phosphoniques forment une sous-catégorie particulièrement intéressante des esters d'acides phosphoniques. En effet, ceux-ci sont reconnus pour être des analogues des acides aminés (figure 2.03), parfois retrouvés naturellement. L'étude de ces composés est grandement motivée par



leurs interactions biochimiques notamment avec les sites actifs de diverses protéines. Leur incorporation dans des chaînes d'acides aminés permet également de synthétiser des analogues de peptides.<sup>39</sup> Ces polypeptides artificiels comportent des activités biologiques d'intérêt, tel qu'une activité antibactérienne<sup>40</sup> ou l'inhibition d'enzymes. Cette dernière activité est souvent observée avec des protéases.<sup>41</sup> L'analogue phosphoré d'un substrat peptidique comporte une structure très similaire à celui-ci. De ce fait, il est bien adapté pour interagir sélectivement au site actif et inhiber fortement l'action de l'enzyme : le fragment amino phosphonique peut imiter l'état de transition tétraédrique par lequel passe le lien peptidique lors de l'hydrolyse.<sup>42</sup>

<sup>39</sup> Yamauchi, K.; Ohtsuki, S.; Kinoshita, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1158-1163.

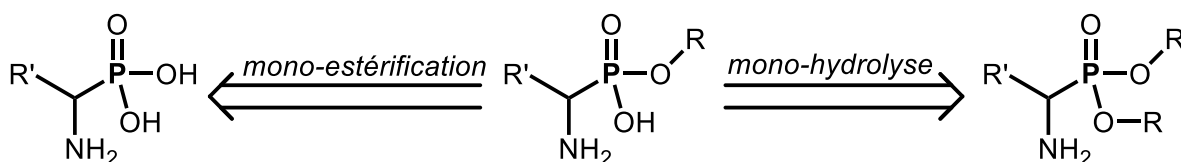
<sup>40</sup> (a) Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose P. S. *Nature* **1978**, *272*, 56-58 (b) Dulaney, E. L. *J. Antibiotics* **1970**, *23*, 567.

<sup>41</sup> (a) Jacobsen, N. E.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654 (b) Sieńczyk, M.; Oleksyszyn, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2886-2890 (c) Jackson, D. S.; Fraser, S. A.; Ni, L.-M.; Kam, C.-M.; Winkler, U.; Johnson, D. A.; Froelich, C. J.; Hudig, D.; Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2289-2301.

<sup>42</sup> Grembacka, J.; Mucha, A.; Cierpicki, T.; Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2641-2655.

En synthèse, il est fréquemment nécessaire de protéger l'acide  $\alpha$ -amino phosphonique sous forme d'amino diester phosphonique, afin d'effectuer des transformations sur sa chaîne latérale. Un survol de la littérature suggère que le clivage subséquent de l'ester par hydrolyse requiert des conditions agressives (un acide fort ou une base forte,<sup>43</sup> chauffage important). Cette méthode s'avère toutefois incompatible avec de nombreux groupements chimiques pouvant être présents ailleurs sur la molécule.<sup>44</sup> Plusieurs auteurs se sont conséquemment penchés sur le développement de réactions plus douces pour l'obtention d'amino mono-ester phosphonique. Deux approches existent pour aborder cette tâche, soit la mono-hydrolyse du diester et la mono-estérification de l'acide phosphonique (schéma 2.06).

**Schéma 2.06.** Approches pour la synthèse d'amino monoester phosphonique



La mono-estérification fut, par exemple, développée par Galéotti et al. qui utilisèrent le 3-bromopyruvate propyle ester ou le TPyCIU comme activateur pour l'estérification de l'acide phosphonique dans l'alcool (schéma 2.07A).<sup>45</sup> Autrement, Crenshaw proposa la mono-estérification en présence d'acide arsonique comme catalyseur (schéma 2.07B). Alternativement, Holý développa le mono-clivage des diesters en employant de l'azoture de lithium comme nucléophile, plus efficace que l'iodure (schéma 2.07C).<sup>44</sup> L'emploi de la catalyse métallique est aussi possible pour la mono-hydrolyse. L'emploi d'ions de lanthane a

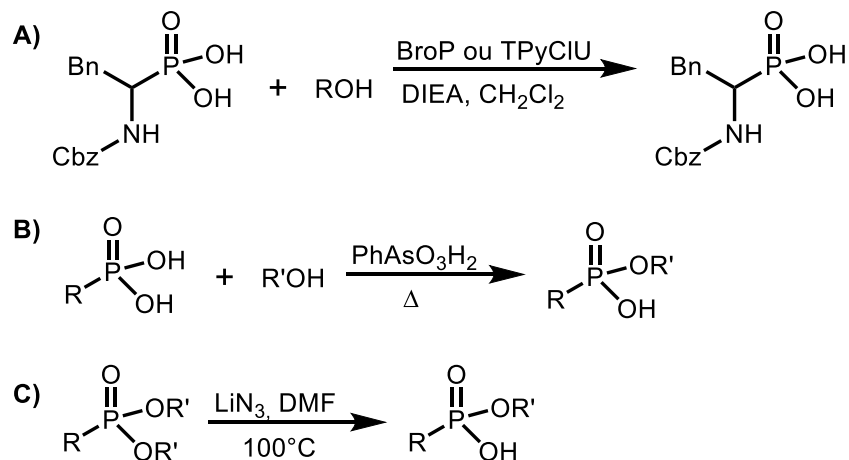
<sup>43</sup> (a) Hanson, J. E.; Kaplan, A. P.; Bartlett, P. A. *Biochemistry* **1989**, *28*, 6294-6305 (b) Bartlett, P. A.; Hanson, J. E.; Giannousis, P. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6268-6274 (c) Inami, K.; Teshima, T.; Miyashita, H.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 942-949.

<sup>44</sup> Holý, A. *Synthesis* **1998**, 381-385.

<sup>45</sup> Galéotti, N.; Coste, J.; Bedos, P.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3997-3998.

permis une attaque nucléophile intramoléculaire, par un hydroxyde coordonné, sur un substrat activé par un acide de Lewis. Cette méthode est cependant limitée par l'emploi de groupement permettant la coordination appropriée des cations métalliques.<sup>46</sup>

**Schéma 2.07.** Synthèse de monoesters phosphoniques par mono-estérification



Il demeure qu'il existe un besoin pour une méthode permettant facilement, efficacement et écologiquement la formation d' amino monoester phosphonique. Les méthodes jusqu'alors développées employant souvent des catalyseurs métalliques ou des agents dispendieux ou instables.

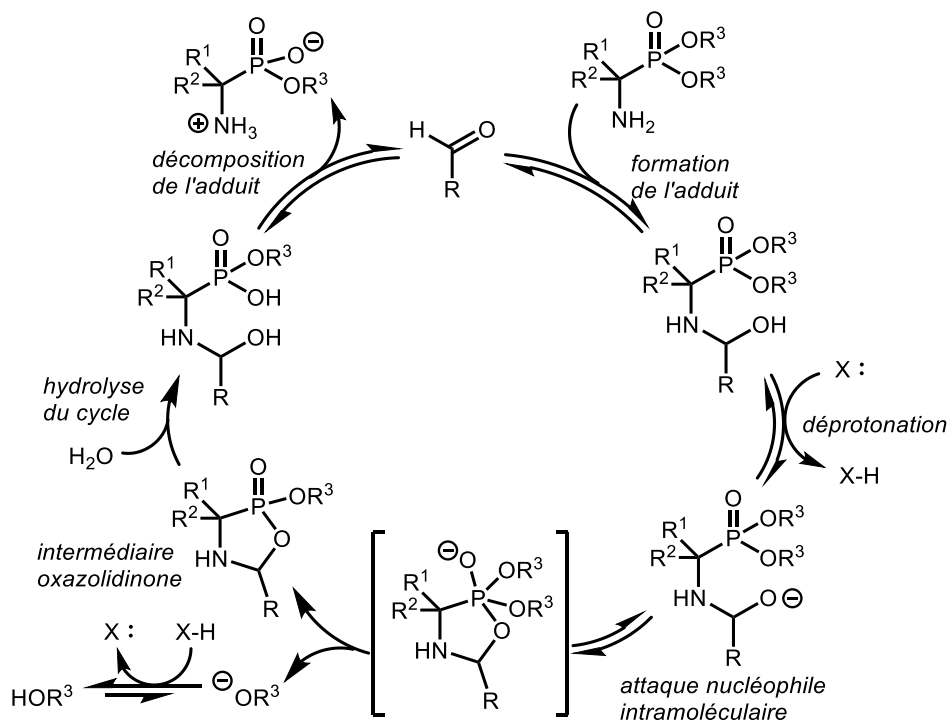
### 2.3 Hydrolyse des 1-amino diesters phosphoniques

Le projet sur l'hydrolyse des amino diesters phosphoniques fut fait en collaboration avec Binjie Li, un autre membre du groupe du Pr. Beauchemin. Les résultats pertinents produits par ma collègue seront reportés, mais seuls les résultats que j'aie obtenus seront analysés dans cette thèse. Tel qu'énoncé plus tôt, les 1-amino diesters phosphoniques sont des composés analogues aux  $\alpha$ -amino esters. De ce fait et en s'appuyant encore une fois sur les précédents

<sup>46</sup> Tsubouchi, A.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7399-7411.

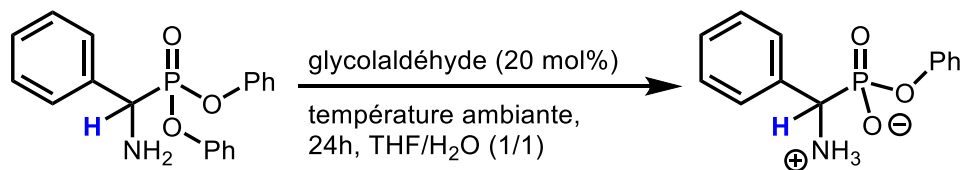
de l'intramolécularité temporaire permise par les aldéhydes dans la littérature, un mécanisme catalytique analogue à celui pour les  $\alpha$ -amino esters put être proposé (schéma 2.08).

**Schéma 2.08.** Mécanisme envisagé pour l'hydrolyse par intramolécularité temporaire grâce à un aldéhyde



### 2.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles

La preuve du potentiel de l'application de la catalyse aux aldéhydes aux 1-amino diesters phosphoniques fut faite par Binjie Li. Celle-ci fut faite avec le diphenyle ester de l'acide *P*-(1-amino-1-phénylméthyl)-phosphonique, hydrolysé grâce au glycolaldéhyde, sans chauffage, dans un mélange d'eau et de THF. Conséquemment, l'optimisation des conditions réactionnelles put être entamée d'emblée. Il fut, dans un premier temps, question de vérifier quelle concentration du réactif permettait un rendement plus élevé.

**Tableau 2.09.** Étude de l'effet de la concentration du substrat <sup>a</sup>

Entrée	Concentration du substrat (M)	Ratio <sup>b</sup>		Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
		réactif	produit	catalysé	non-catalysé
2.09a	0,05	43	57	54	-
2.09b	0,07	37	63	68	20
2.09c	0,10	36	64	62	-
2.09d	0,14	36	64	48	-
2.09e	0,20	38	62	71	22
2.09f	0,50	47	53	51	-
2.09g	1,00	52	48	44	-

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,10 mmol de 1-amino diester phosphonique. Le substrat est dissout dans le mélange de solvants THF/H<sub>2</sub>O (1/1), puis le glycolaldéhyde (20 mol%) est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce pour 24h. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. <sup>b</sup> Le ratio fut déterminé en comparant l'intégration des signaux RMN-<sup>1</sup>H distinctifs du proton  $\alpha$  pour le réactif et le produit, pour la réaction catalysée.

Globalement, la variation de la concentration du substrat en solution ne semble pas avoir un effet drastique sur le rendement. Les valeurs obtenues pour des concentrations de 0,05 M à 1,00M sont restées entre 44% et 71%. L'analyse de ces rendements par RMN-<sup>1</sup>H s'est cependant révélée un peu plus difficile. En effet, l'interférence de certains signaux entre eux pouvait fausser légèrement les valeurs d'intégration. Afin d'assurer une meilleure précision, le ratio entre les signaux distinctifs du proton  $\alpha$  fut aussi considéré. Le ratio fut pris en considération étant donné que les spectres RMN-<sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P ne semblaient pas montrer la présence de sous-produits. Le rendement calculé grâce à l'étalon interne est très similaire au ratio. L'exception serait pour la concentration de 0,20 M (entrée 2.09e) qui montre une différence de 10%. Autrement, la perte de rendement observée avec des concentrations plus élevées (entrées 2.09f-g) peut s'expliquer par la mauvaise dissolution du substrat. En effet, à

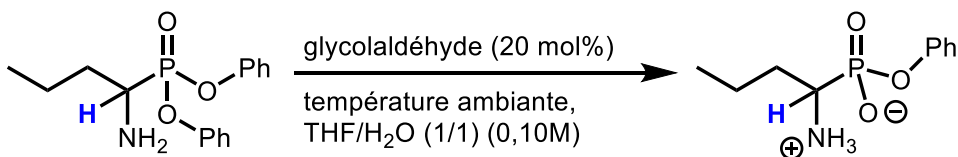
ces concentrations, le mélange réactionnel resta hétérogène. Une concentration trop faible (entrée 2.09a) semble aussi avoir réduit le rendement. Cela pourrait être rationalisé par une cinétique plus lente entre le substrat et le catalyseur lorsque ceux-ci sont trop dilués. Les réactions de fond pour des concentrations de 0,07 M (entrée 2.09b) ou de 0,20M (entrée 2.09e) sont restées très similaires, autour de 20%. Il fut donc décidé qu'une concentration de 0,10 M est optimale, puisqu'elle permet l'obtention d'un bon rendement, tout en permettant une bonne dissolution.

Parallèlement, il fut question de faire la preuve que cette réactivité était possible avec des dérivés d'alkyle. Pour ce faire, grâce à la méthode développée par Rostamizadeh et al., le diphenyle ester de l'acide *P*-(1-aminobutyl)-phosphonique fut préparé.<sup>47</sup> Celui-ci fut testé dans les conditions jusqu'alors optimisées, afin de vérifier l'applicabilité de l'hydrolyse par la catalyse aux aldéhydes à cette classe de 1-amino diesters phosphoniques (tableau 2.10). Les essais préliminaires avec un substrat portant un groupement alkyle ont révélé que celui-ci était plus réactif que le substrat modèle qui portait un groupement phényle. En effet, il fut possible d'observer par RMN-<sup>1</sup>H une disparition complète du substrat en moins de 7 heures (entrée 2.10b). Comparativement, en 24h, le substrat modèle ne s'était hydrolysé qu'à environ 62% (entrée 2.09c). Cette réactivité accrue pourrait être expliquée par le caractère électrodonneur du groupement alkyle, comparativement au phényle qui est plutôt électroattracteur. En fournissant de la densité électronique, le groupement propyle pourrait déstabiliser le substrat.

---

<sup>47</sup> Rostamizadeh, M.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Habibi-khorassani, S. M.; Keishams, L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2011**, *186*, 334-337.

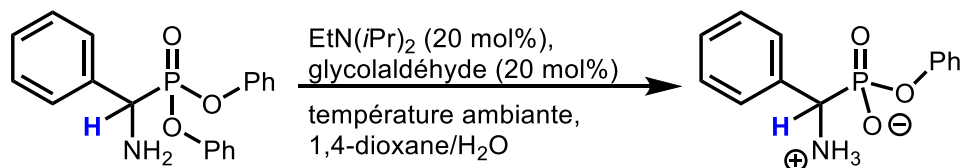
**Tableau 2.10.** Étude préliminaire de l'hydrolyse d'un dérivé alkyle <sup>a</sup>



Entrée	Temps	Ratio <sup>b</sup>		Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
		Réactif	produit	catalysé	non-catalysé
2.10a	2h	46	54	51	8
2.10b	6,5h	0	100	73	13
2.10c	17h	0	100	93	28
2.10d	24h	0	100	84	35

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,10 mmol de 1-amino diester phosphonique. Le substrat est dissout dans le mélange de solvants THF/H<sub>2</sub>O (1/1), puis le glycolaldéhyde (20 mol%) est ajouté lorsque la réaction est catalysée. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. <sup>b</sup> Le ratio fut déterminé en comparant l'intégration des signaux distinctifs du proton  $\alpha$  pour le réactif et le produit, pour la réaction catalysée.

Entre-temps, l'optimisation des conditions réactionnelles poursuivie par Binjie Li révéla que l'emploi de 1,4-dioxane, à la place du THF, de même que l'ajout d'une quantité catalytique de base organique favorisent l'hydrolyse catalysée à l'aide d'un aldéhyde. En testant diverses bases, il fut déterminé que la diisopropyléthylamine permettait l'obtention de meilleurs rendements. Avec ces nouveaux paramètres en main, les proportions du mélange de solvant furent testées. La concentration du substrat dans ce nouveau système de solvants fut également ré-investiguée (tableau 2.11).

**Tableau 2.11.** Optimisation du mélange de solvants <sup>a</sup>

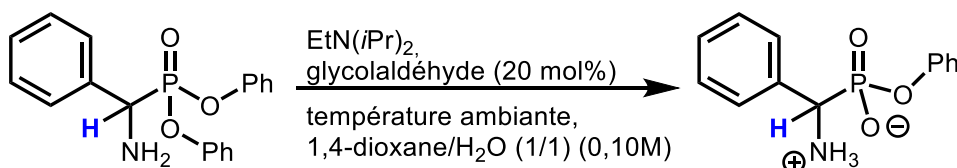
Entrée	Concentration du substrat (M)	Ratio (dioxane/H <sub>2</sub> O)	temps	Ratio <sup>b</sup>		Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)
				réactif	produit	
2.11a	0,10	1/1	30min	54	46	24
2.11b	0,10	1/1	5h	13	87	79
2.11c	0,10	1/1	24h	5	95	71
2.11d	0,10	2/1	24h	8	92	81
2.11e	0,10	3/1	24h	9	91	79
2.11f	0,10	4/1	24h	13	87	72
2.11g	0,05	1/1	5h	18	82	59
2.11h	0,07	1/1	5h	19	81	63
2.11i	0,13	1/1	5h	9	91	78
2.11j	0,20	1/1	5h	9	91	69
2.11k	0,50	1/1	5h	20	80	55

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,10 mmol de 1-amino diester phosphonique. Le substrat est dissout dans le mélange de solvants 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O et la diisopropyléthylamine (20 mol%) est ajoutée. La solution est agitée, puis le glycolaldéhyde (20 mol%) est ajouté. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. <sup>b</sup> Le ratio fut déterminé en comparant l'intégration des signaux distinctifs du proton  $\alpha$  pour le réactif et le produit, pour la réaction catalysée.

L'augmentation de la proportion de 1,4-dioxane dans le mélange réactionnel (entrées 2.11c-f) révéla que celle-ci avait peu d'effet sur le rendement. En effet, des rendements très similaires furent observés. L'étude de cette réaction fut donc poursuivie avec un mélange moitié-moitié. La variation de la concentration montra des caractéristiques similaires à celles précédemment observées (tableau 2.09) : une dilution plus importante des réactifs (entrées 2.11g-h) réduit un peu le rendement et une concentration trop élevée (2.11k) affecte aussi le rendement à la baisse. Ces données confirmèrent que la concentration optimisée est de 0,10M, même dans ce nouveau mélange de solvants.

En terminant l'optimisation des conditions réactionnelles, un intérêt fut porté à la quantité de base dans le milieu réactionnel. En effet, l'impact d'une quantité plus importante de base en solution fut brièvement vérifié (tableau 2.12).

**Tableau 2.12.** Étude de la quantité de base organique <sup>a</sup>



Entrée	Quantité de EtN( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub>	temps	Ratio <sup>b</sup>		Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)	
			réactif	produit	Catalysé	non-catalysé
2.12a	0,2 équiv.	15min	58	42	33	-
2.12b	0,2 équiv.	30min	52	48	49	-
2.12c	0,2 équiv.	1h	34	66	52	-
2.12d	0,2 équiv.	2h	20	80	67	-
2.12e	0,2 équiv.	5h	9	91	78	-
2.12f	1,0 équiv.	15min	13	87	80	16
2.12g	1,0 équiv.	30min	traces	100	76	12

<sup>a</sup> Les entrées furent faites sur une échelle de 0,10 mmol de 1-amino diester phosphonique. Le substrat est dissout dans le mélange de solvants 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O et la diisopropyléthylamine (20 mol%) est ajoutée. La solution est agitée, puis le glycolaldéhyde (20 mol%) est ajouté. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. <sup>b</sup> Le ratio fut déterminé en comparant l'intégration des signaux distinctifs du proton α pour le réactif et le produit, pour la réaction catalysée.

En augmentant la quantité de base organique dans le milieu, il fut remarqué que la vitesse de réaction fut grandement augmentée. En effet, une conversion presque complète fut observée après seulement 30min (entrée 2.12g). Comparativement, il fallut 5 heures pour arriver à un résultat semblable lorsque la base est utilisée de façon catalytique (entrée 2.12e). Malgré l'ajout de base, augmentant le pH, la réaction de fond demeure assez discrète (entrées 2.12f-g). L'accélération de la réaction catalysée peut ainsi être mise en lien avec la présence accrue de base, plutôt qu'à une augmentation de l'hydrolyse de fond. Pour que la réaction catalysée se produise, il est important que le groupement amine soit libre, i.e. qu'il ne soit pas protoné.

Cependant, l'hydrolyse génère l'acide phosphonique qui est une source de proton, étant plus stable sous forme de base conjuguée. Au fil de la réaction, il devrait donc y avoir de plus en plus de protons générés en solution. Ceux-ci pourraient inhiber la formation de l'adduit, en occupant le doublet du groupement amine. Toutefois, la diisopropylamine est plus basique que l'amine du réactif. Ainsi, avec un équivalent complet de cette base, celle-ci peut probablement neutraliser les protons en solution, ce qui aide à laisser le groupement amine du substrat disponible pour former l'adduit. Cette hypothèse expliquerait l'accélération de l'hydrolyse observée lorsqu'il y a plus de diisopropyléthylamine. Malgré tout, la réaction d'hydrolyse peut bien fonctionner avec une quantité catalytique de base. L'emploi d'une quantité stœchiométrique de base organique pourrait néanmoins être une option pour aider l'hydrolyse d'un substrat moins réactif.

Sommairement, avec l'étude des conditions réactionnelles de l'hydrolyse des 1-amino diesters phosphoniques, il fut possible de distinguer ce type de substrat et les  $\alpha$ -amino esters précédemment étudiés. En effet, contrairement aux dérivés d'acides aminés, les substrats phosphorés ne sont pas aussi facilement hydrolysés en présence d'eau. En effet, la réaction de fond, soit celle non-catalysée, est toujours restée assez basse et ce malgré des temps réactions longs et la présence d'une base organique. De plus, en présence de l'organocatalyseur, un prolongement du temps de réaction permit d'augmenter le rendement et de se distinguer de plus en plus de la réaction de fond. Cette information suggère donc que le « turnover » catalytique est exécuté tel que désiré. En effet, l'hydrolyse fut complète pour le substrat en présence de glycolaldéhyde, contre un rendement de 12% (entrée 2.12g) ou de 13% (entrée 2.10b) pour la réaction de fond. Les problèmes rencontrés lors du projet d'hydrolyse d' $\alpha$ -amino esters ne sont donc pas présent dans le projet d'hydrolyse des 1-amino diesters

phosphoniques. Cela pourrait s'expliquer par la nature de ce nouveau substrat. En effet, l'encombrement stérique apporté par les groupements phénolates sur l'acide phosphonique pourrait expliquer la meilleure décomposition de l'adduit, de même que la moins bonne hydrolyse intermoléculaire, soit non-catalysée. Finalement, un balayage de divers catalyseurs carbonylés par Binjie Li révéla que le formaldéhyde a une activité catalytique plus importante, meilleure encore que celle du glycolaldéhyde. Cela peut sans doute s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un aldéhyde déstabilisé, formant facilement l'adduit, tel que reporté dans les autres projets du groupe.<sup>20</sup>

### 2.3.2 Étude de la portée réactionnelle

Ayant mis au point les conditions optimales pour l'hydrolyse catalysée par intramolécularité temporaire, il fut question de déterminer la portée de cette réaction. Les substrats portant des groupements alkyles furent testés, tandis que les substrats ayant des groupements aromatiques furent étudiés par Binjie Li. Dès le début de cette étude, un obstacle majeur fut rencontré. En effet, la synthèse de substrats variés s'avéra très ardue. La préparation de ces molécules est en somme possible par la réaction entre une imine et un phosphite.<sup>48</sup> Cependant, en effectuant une recherche dans la littérature, il fut vite constaté qu'il n'y a pas une procédure universelle et efficace pour la synthèse des 1-amino diesters phosphoniques. Plusieurs auteurs ont développé des variantes et des technologies en cherchant à surmonter les difficultés liées à la formation de ces molécules. L'usage d'acide acétique glacial comme solvant, développé par Rostamizadeh et al. (schéma 2.09),<sup>47</sup> fut employé, mais l'usage de liquide ionique<sup>49</sup> est un exemple d'alternative. De nombreux exemples de catalyseurs sont également proposés dans

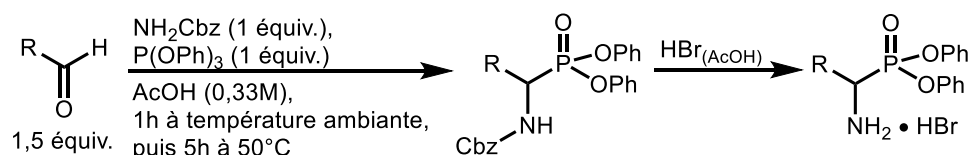
---

<sup>48</sup> Gancarz, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10627-10632.

<sup>49</sup> Hajinasiri, R.; Hossaini, Z.; Rostami-Charati, F. *Heteroat. Chem.* **2011**, *22*, 625-629.

la littérature (disulfonimide,<sup>50</sup> MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>51</sup> NaHSO<sub>4</sub>•SiO<sub>2</sub><sup>52</sup> micelles aqueuses de dodécylsulfate de magnésium<sup>53</sup>) ou de même que des voies alternatives, telles que passer par l'ester de silyle de l'acide phosphoreux.<sup>54</sup> Cependant, très peu d'entre-elles proposent la synthèse d'1-amino diesters phosphoniques portant un groupement alkyle et les exemples de tels composés sont limités à des groupements très simples.

**Schéma 2.09.** Préparation de 1-amino diesters phosphoniques



En tentant de synthétiser des exemples de substrats (tableau 2.13), le premier obstacle rencontré fut l'accessibilité à certains aldéhydes. En effet, certains des aldéhydes préparés étaient trop volatiles ou instables pour être purifiés (2.13a-c). Le second obstacle rencontré fut la réaction entre l'imine généré *in situ* et le triphényle phosphite. Il fut fréquemment impossible d'obtenir l'intermédiaire (entrées 2.13d-f). Ce problème fut également rencontré en voulant former des 1-amino diesters phosphoniques ayant une amine secondaire, directement à partir de l'imine et de triphényle phosphite (entrées 2.13g-i). Le troisième obstacle fut la déprotection du groupement carboxybenzyle. En effet, l'emploi d'acide hydrobromique à 33% dans l'acide acétique glacial s'est avéré incompatible avec plusieurs groupements chimiques, notamment les alcènes (entrée 2.13j). La présence d'un hétéroatome dans la chaîne d'alkyle a aussi mené à la décomposition du substrat (entrée 2.13k). En

<sup>50</sup> Guin, J.; Wang, Q.; van Gemmeren, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1-5.

<sup>51</sup> de Noronha, R. G.; Romão, C. C.; Fernandes, A. C. *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 337-340.

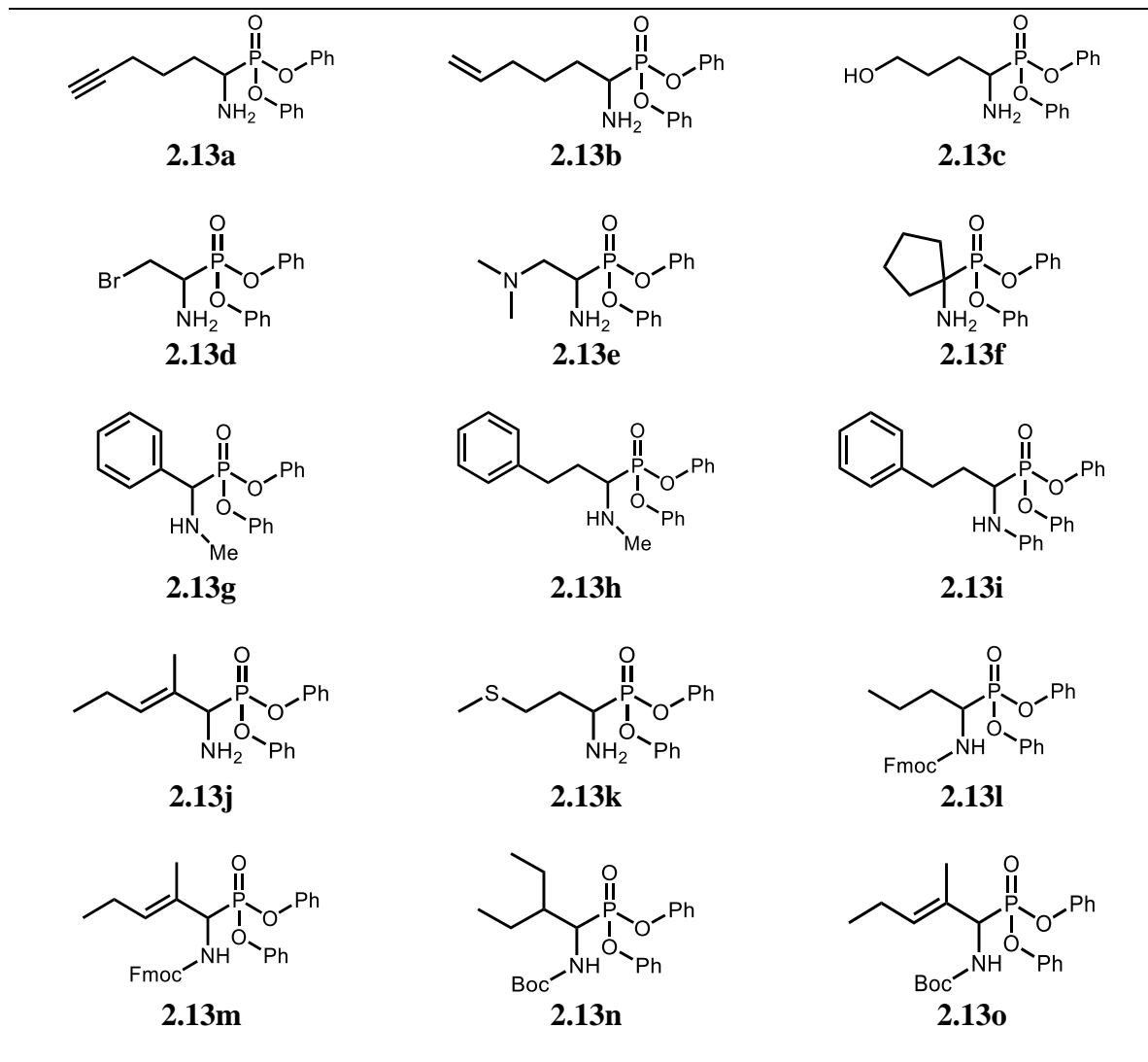
<sup>52</sup> Maghsoodlou, M. T.; Heydari, R.; Habibi-Khorassani, S. M.; Hazeri, N.; Sajadikhah, S. S.; Rostamizadeh, M.; Lashkari, M. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 136-143.

<sup>53</sup> Ando, K.; Egami, T. *Heteroat. Chem.* **2011**, *22*, 358-362.

<sup>54</sup> Afarinkia, K.; Rees, C. W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175-7196.

cherchant à remédier à ce problème, l'emploi de différents groupements protecteurs fut essayé. Cela aurait permis d'utiliser des réactions plus douces pour la déprotection, mais l'intermédiaire n'a pas pu être obtenu avec ceux-ci (entrées 2.13l-o).

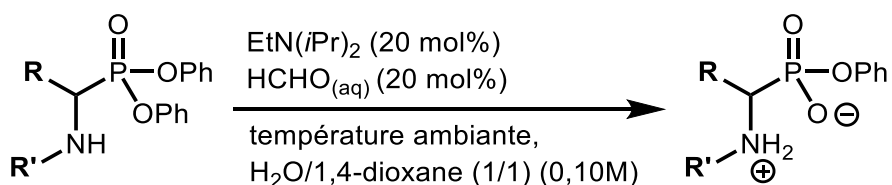
**Tableau 2.13.** 1-Amino diesters phosphoniques n'ayant pas pu être obtenus



Les difficultés rencontrées avec la synthèse des substrats ont entravé l'étude de la portée de la réaction d'hydrolyse catalysée par des aldéhydes. Il est particulièrement dommage de pas avoir pu obtenir le dérivé du cyclopentanone (entrée 2.13f); celui-ci aurait été très intéressant

pour étudier l'effet qu'un arrangement spatial rigide des groupements amine et diesters d'acide phosphonique aurait sur l'intramolécularité temporaire. Malgré tous ces obstacles, il fut possible de synthétiser un petit éventail de substrats portant des groupements alkyles. Ceux-ci furent testés dans les conditions optimisées (tableau 2.14).

**Tableau 2.14.** Étude de la portée pour des substrats portant un groupement alkyle <sup>a</sup>



Entrée	Réactif	temps	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)		Rendement purifié (%)
			catalysé	non-catalysé	
2.14a	<b>R</b> = propyle, <b>R'</b> = H	15min	100	25	69
2.14b	<b>R</b> = 3-pentyle, <b>R'</b> = H	1h	81	33	74
2.14c	<b>R</b> = cyclohexyle, <b>R'</b> = H	1h	100	18	74
2.14d	<b>R</b> = propyle, <b>R'</b> = Cbz	24h	0	0	-

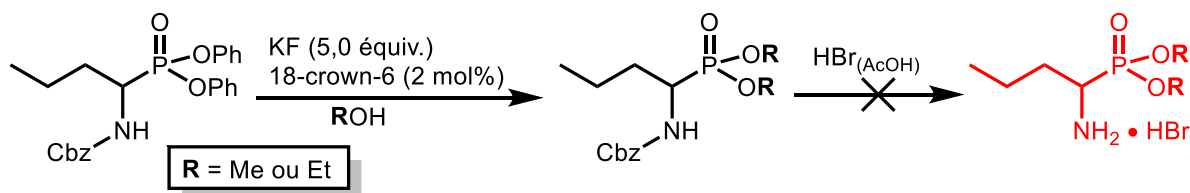
<sup>a</sup>Les entrées furent faites sur une échelle de 0,10 mmol de 1-amino diester phosphonique. Le substrat est dissout dans le mélange de solvants 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O (1/1) (0,10M) et la diisopropyléthylamine (20 mol%) est ajoutée. La solution est agitée, puis le formaldéhyde aqueux (20 mol%) est ajouté. La solution est agitée à température pièce. Les rendements RMN-<sup>1</sup>H furent déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

En testant trois différents groupements alkyles (entrées 2.14a-c), il fut possible de constater que ces substrats étaient très réactifs. En effet, une conversion complète ou presque fut observée et ce en très peu de temps. La réactivité est conservée même lorsqu'un groupement plus encombrant (entrées 2.14b-c) est présent. Cependant, il fut impossible d'hydrolyser le substrat quand l'amine était encore protégée par un groupement carboxybenzyle (2.14d). Cela pourrait s'expliquer par la délocalisation par résonance des électrons libres de l'azote dans le carbonyle du groupement carbamate. En étendant sa densité électronique, il deviendrait impossible d'effectuer l'attaque nucléophile sur l'organocatalyseur pour former l'adduit; c'est

pourquoi l'hydrolyse catalysée n'a pas pu être observée. Il demeure intéressant de mentionner qu'il n'y avait pas d'hydrolyse par la réaction de fond non plus. En effet, le substrat pouvait être récupéré quantitativement même après avoir été 24h en solution. Cela indique à quel point ce substrat était moins labile que les autres, peut-être en raison de l'encombrement stérique ajouté par le groupement « Cbz ».

En regard de ces résultats prometteurs, il fut question de savoir si l'hydrolyse de moins bons groupes partant pouvait aussi être faite. Le phénolate expulsé jusqu'à présent demeure un groupement stabilisé par résonance. La préparation d'esters d'alkyle, plus robustes, fut entreprise. Cependant, le problème de la déprotection au  $\text{HBr}_{(\text{AcOH})}$  empêcha d'obtenir les substrats visés. En effet, il fut possible d'effectuer une transestérification quantitative sur le 1-amino diester phosphonique protégé tel que reporté dans la littérature,<sup>55</sup> mais la déprotection semble avoir dégradé l'intermédiaire (schéma 2.10).

**Schéma 2.10.** Transestérification d'un 1-amino diester phosphonique



En poursuivant cette étude, il serait peut-être possible d'inverser l'ordre des réactions, i. e. d'effectuer la transestérification après la déprotection, afin d'étudier l'hydrolyse d'esters plus robustes.

<sup>55</sup> (a) Szewczyk, J. *Synth. Commun.* **1982**, 82, 409-412 (b) Grembecka, J.; Mucha, A.; Cierpicki, T.; Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2641-2655.

En résumé, les travaux effectués sur l'hydrolyse de substrats phosphorés ont démontré la faisabilité de l'organocatalyse par intramolécularité temporaire. Cette réaction fut plus compatible avec cette classe de substrats qu'avec les  $\alpha$ -amino esters. L'optimisation des conditions réactionnelles a pu maximiser l'efficacité de cette méthode. L'emploi de quantités catalytique et stœchiométrique de diisopropylamine comme base furent comparés; une quantité stœchiométrique permit une hydrolyse catalysée bien plus rapide. En testant l'hydrolyse d'un substrat portant un groupement alkyle, il fut remarqué qu'il était bien plus réactif que ceux portant des groupements aromatiques. Cependant, des problèmes reliés à la synthèse de ce type de substrat restreignirent l'étude de la portée de la réaction d'hydrolyse développée. Le petit éventail de composés obtenus permit tout de même de confirmer que les substrats portant un groupement alkyle sont facilement hydrolysés en présence de formaldéhyde. L'étude de la portée permit aussi de relever que la présence d'un groupement protecteur sur l'amine, la désactivant électroniquement, empêche l'hydrolyse.

### 3.1 Objectifs

En regard de leurs importantes applications comme composés bioactifs, de nouvelles voies pour la synthèse d'hétérocycles complexes peuvent avoir un impact significatif. Le second projet a pour objectif de mettre à jour le potentiel d'une réaction d'isomérisation pour former des dérivés de pyrazolone et des triazolium-olates. Ceux-ci seront obtenus à partir d'azométhine imines formées par aminocarbonylation avec des alcènes et avec des imines respectivement. Cette méthode alternative et plus douce pour la formation de cycles aromatiques riches en azote serait efficace, plus simple, peu dispendieuse, plus écologique et n'emploierait aucun catalyseur métallique. Cette recherche s'appuie sur les travaux antérieurs du groupe de recherche du Pr. Beauchemin. La formation des azométhine imines par cycloaddition d'imino-isocyanates avec des alcènes<sup>56</sup> et des imines<sup>57</sup> y fut développée. La dérivation de ces composés fut aussi étudiée, pour former notamment des pyrazolones.<sup>58</sup>

### 3.2 Hétérocycles azotés

Les composés bioactifs comportant des atomes d'azote sont prédominants, représentant par exemple plus de 90% des molécules de moins de 550g/mol dans le domaine pharmaceutique. De plus, 98% des hétérocycles synthétisés par cette industrie sont composés d'au moins un atome d'azote.<sup>59</sup> De tels cycles sont retrouvés dans des médicaments dont l'usage est

---

<sup>56</sup> Clavette, C.; Gan, W.; Bongers, A.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16111–16114.

<sup>57</sup> Bongers, A.; Ranasinghe, I.; Lemire, P.; Perozzo, A.; Vincent-Rocan, J.-F.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3778–3781.

<sup>58</sup> Lavergne, K.; Bongers, A.; Betit, L.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3612–3615.

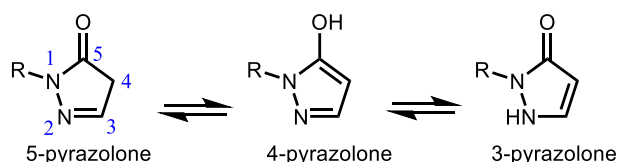
<sup>59</sup> Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347.

aujourd'hui devenu essentiel, tels les antibiotiques (pénicillines et acide clavulanique, lincosamides, sulfonamides, carbapénèmes, etc.).<sup>60</sup> Le développement de nouvelles réactions peu dispendieuses pour former des liens carbone-azote et de nouvelles approches efficaces pour la synthèse d'hétérocycles azotés apparaît ainsi comme primordial.

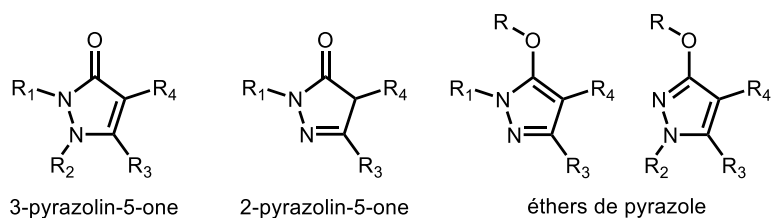
### 3.2.1 Pyrazolones et dérivés

Les pyrazolones sont une classe d'hétérocycles azotés aromatiques présentant trois tautomères (figure 3.01A). Les dérivés de pyrazolone ont des groupements à d'autres positions, pouvant « verrouiller » l'hétérocycle sous une forme particulière (figure 3.01B). Cependant, la terminologie « pyrazolone » est couramment employée pour désigner ses dérivés qui comportent le motif caractéristique de l'un de ces tautomères.

**Figure 3.01A.** Tautomères du pyrazolone



**Figure 3.01B.** Nomenclature de dérivés du pyrazolone

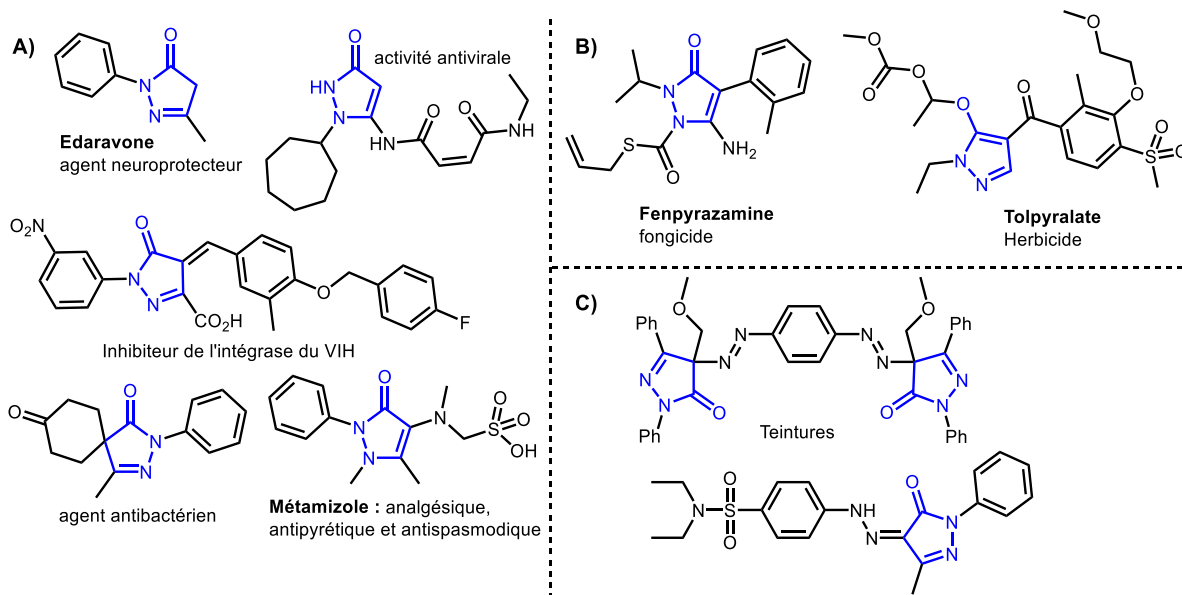


Les hétérocycles de type pyrazolone sont reconnus pour leur vaste éventail d'activités biologique et pharmaceutique : antipyrétique, antibactérienne, antifongique, analgésique, uricosurique, antiarthritique, antiinflammatoire, antioxydante, antituberculeuse, antitumorale,

<sup>60</sup> Coates, A. R. M.; Halls, G.; Hu, Y. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *163*, 184–194.

et antivirale entre-autres (figure 3.02A).<sup>61</sup> Ce sont également des composés employés dans l'industrie agrochimique, ayant des propriétés fongicide et herbicide (figure 3.02B),<sup>62</sup> de même que comme teinture dans l'industrie du textile (figure 3.02C).<sup>63</sup> Les 1-acyl-pyrazolones suscitent également un intérêt comme ligands.<sup>64</sup>

**Figure 3.02.** Exemples de composés pharmaceutiques, argochimiques et de teintures avec un cycle de pyrazolone



Étant donné leurs vastes applications, il existe un grand intérêt pour la formation des pyrazolones. L'approche la plus couramment utilisée est la condensation d'hydrate d'hydrazine, parfois monosubstituée, sur la cétone d'une  $\beta$ -cétostère pour former l'hydrazone, suivi par une cyclisation sur l'ester. Celle-ci nécessite souvent un chauffage rigoureux et

<sup>61</sup> (a) Al-Mutairi, A. A.; El-Baih, F. E. M.; Al-Hazimi, H. M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2010**, *14*, 287-299 (b) Costa, D.; Costa, D.; Marques, A. P.; Reis, R. L.; Lima, J. L.F.C.; Fernandes, E. *Free Radical Biol. Med.* **2006**, *40*, 632-640 (c) Sujatha K.; Shanthi, G.; Selvam, N. P.; Manoharan, S.; Perumal, P. T.; Rajendran, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4501-4503 (d) Becker, D.; Kaczarska, Z.; Arkona, C.; Schulz, R.; Tauber, C.; Wolber, G.; Hilgenfeld, R.; Coll, M.; Rademann, J. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12761 (e) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890-12907.

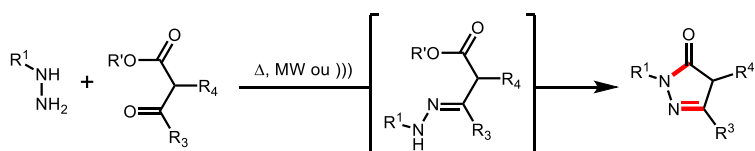
<sup>62</sup> Jeanmart, S.; Edmunds, A. J. F.; Lamberth, C.; Pouliot, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 317-341.

<sup>63</sup> Metwally, M.A.; Khalifa, M.E.; Amer, F.A. *Dyes Pigment.* **2008**, *76*, 379-385.

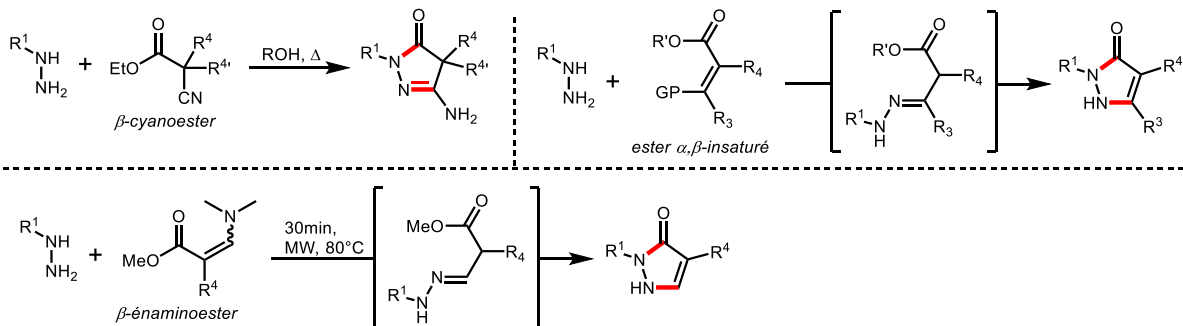
<sup>64</sup> Marchetti, F.; Pettinari, C.; Pettinari, R. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2909-2945.

l'emploi d'un acide fort ou d'une base forte comme catalyseur (schéma 3.01A).<sup>65</sup> Une hydrazine di-substituée peut aussi être utilisée, mais les groupements étant identiques, la portée de cette réaction est limitée. L'hydrazone peut aussi être directement employé pour la cyclisation.<sup>66</sup> Alternativement, une déconnexion analogue peut être employée avec un  $\beta$ -cyanoester,<sup>65</sup> un  $\beta$ -énaminoester<sup>67</sup> ou un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé<sup>65</sup> dans des réactions avec des hydrazines (schéma 3.01B).

**Schéma 3.01A.** Synthèse de pyrazolones à partir d'hydrazine et d'un  $\beta$ -cétoester



**Schéma 3.01B.** Substrats alternatifs pour la réaction avec une hydrazine



D'autres approches furent également développées pour la formation de pyrazolones. La carbonylation et cyclisation catalysée au palladium propose une déconnexion unique, mais sa portée n'est pas démontrée, car la formation d'un seul produit a été reportée (schéma 3.02).<sup>68</sup>

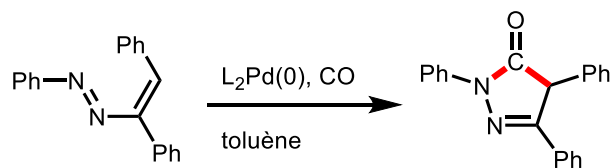
<sup>65</sup> Varvounis, G. « Chapter 2 Pyrazol-3-ones. Part IV: Synthesis and Applications » dans *Advances in Heterocyclic Chemistry, Volume 98*, Ioannina, Elsevier Inc., 2009, 143-224.

<sup>66</sup> Witte-Abel, H.; Drost, C.; Klingebiel, U.; Noltemeyer, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *580*, 341.

<sup>67</sup> Meddad, M. *Synthesis* **2001**, 581.

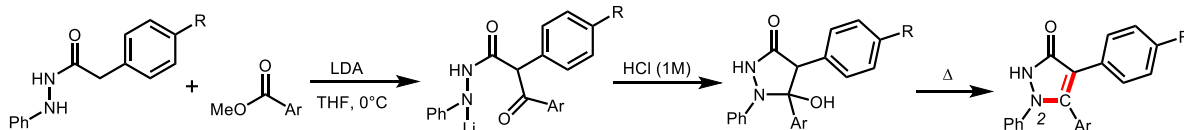
<sup>68</sup> Boeckmen, R. K.; Reed, J. E.; Ge, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3651.

### Schéma 3.02. Carbonylation et cyclisation par catalyse au Pd(0)

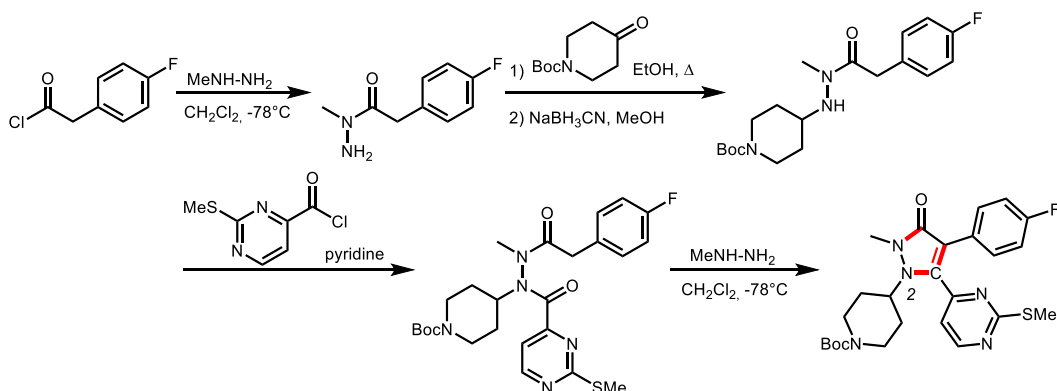


L'emploi d'hydrazides permet d'autre part de nouvelles déconnexions dans la synthèse des pyrazolones. Avec des aldéhydes aromatiques, ils donnent accès à des produits comportant un groupement sur N<sup>2</sup> (schéma 3.03A).<sup>69</sup> L'hydrazide, formée à partir d'un chlorure d'acyle et d'hydrazine, peut être fonctionnalisée, puis réagir avec un autre chlorure d'acyle pour former l'hétérocycle substitué à toutes les positions. Cette approche requiert cependant plusieurs étapes (schéma 3.03B).<sup>70</sup>

### Schéma 3.03A. Emploi d'hydrazide et d'esters aromatiques



### Schéma 3.03B. Emploi d'hydrazide préfonctionnée pour la formation de pyrazolones tétrasubstituées

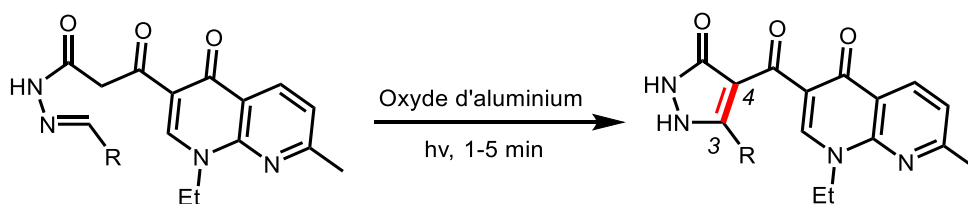


<sup>69</sup> Downs, J. R.; Pastine, S. J.; Townsend, J. D.; Greer, H. A.; Kelly, W.; Schady, D. A.; McConaughy, T. L.; Metz, C. R.; Beam, C. F.; Almquist, C. D.; Pennington, W. T.; Walsch, R. D. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 695.

<sup>70</sup> Brugel, T. A.; Hudlicky, T.; Clark, M. P.; Golebiowski, A.; Sabat, M.; Endoma, M. A. A.; Bui, V.; Adams, D. Lauffersweiler, M. J.; Maier, J. A. Booklanda, R. G.; De, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3195.

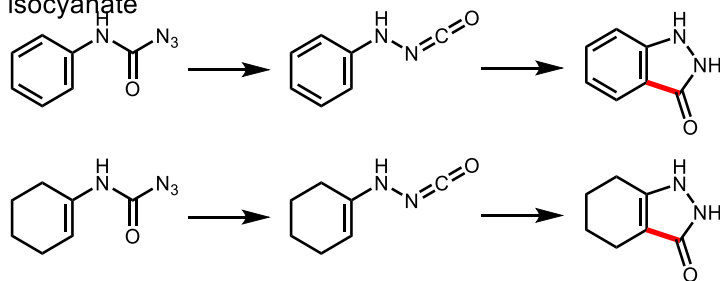
L'irradiation de certaines hydrazones préfonctionnalisées en présence d'oxyde d'aluminium acide permet une cyclisation rapide en formant le lien C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup> (schéma 3.04).<sup>71</sup>

**Schéma 3.04.** Cyclisation d'hydrazones par irradiation en présence d'oxyde d'aluminium



Finalement, il y a presque un demi-siècle, le cycle de type pyrazolone a pu être obtenu par cyclisation intramoléculaire d'un lien  $\pi$  riche en électrons avec un amino-isocyanate généré par réarrangement de Curtius à partir de l'azoture de carbamoyle (schéma 3.05).<sup>72</sup>

**Schéma 3.05.** Cyclisation entre un alcène ou un aryle et un amino-isocyanate



En étudiant la littérature, il est en somme possible d'observer des lacunes dans la synthèse des pyrazolones. En effet, l'emploi d'hydrazines avec des  $\beta$ -cétoesters ou des substrats analogues fut largement développé. Cependant, cette approche est limitée au point de vue rétrosynthétique. De l'autre côté, les déconnexions alternatives, telles que l'emploi d'hydrazones ou d'une catalyse au palladium, ont une mauvaise portée synthétique. Il existe donc encore un besoin pour le développement de voies de synthèse alternatives permettant

<sup>71</sup> Kidwai, M.; Sharma, R.; Misra, P. *Indian J. Chem. Sect. B* **2002**, 41, 427.

<sup>72</sup> Chupp, J. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 557.

l'obtention de pyrazolones complexes et diversifiées sans passer par la dérivation laborieuse des pyrazolones plus simples.

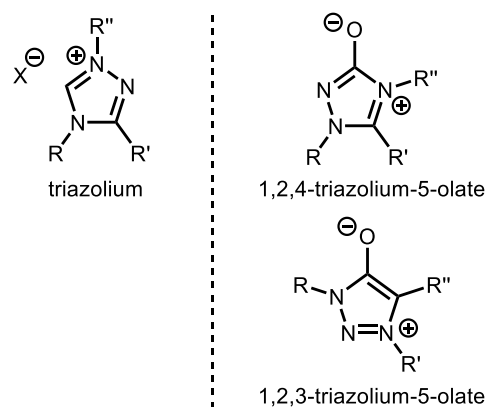
### 3.2.2 Triazoliums

Les triazoliums sont une classe d'hétérocycles riches en azote se distinguant par leur caractère aromatique, de même que leur charge positive délocalisée (figure 3.03). Ces composés sont employés comme catalyseurs<sup>73</sup> ou pour leur bioactivité, comme insecticides par exemple.<sup>74</sup>

Les triazolium-olates forment une sous-classe mésoionique des triazoliums. En effet, il y a sur ces hétérocycles un oxygène chargé négativement

balançant la charge globale de la molécule (figure 3.03).<sup>75</sup> Les hétérocycles mésoioniques dérivés de triazoles sont reconnus pour présenter une bioactivité diversifiée (antitumorale, antimicrobienne, antipyrétique, etc.).<sup>76</sup> Plus spécifiquement, les triazolium-olates se sont

**Figure 3.03.** Triazoliums et Triazolium-olates



montrés prometteurs comme immunosuppresseurs. Il existe ainsi un intérêt pour le développement de voie synthétique donnant accès à ces composés. La synthèse de 1,2,3-triazolium-5-olates est notamment possible à partir d'une β-cétoamide. En traitant cette dernière avec de l'azoture de tosyle, l'intermédiaire formé se cyclise pour former le triazole

<sup>73</sup> (a) Bode, J. W.; Sohn, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798-13799 (b) Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492-3494.

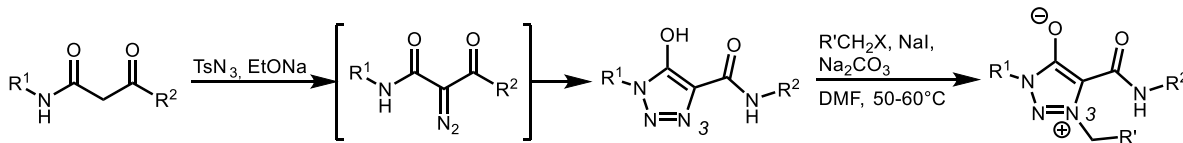
<sup>74</sup> Bélai, I.; Fekete, G. *Pest Manag. Sci.* **2003**, *59*, 401-409.

<sup>75</sup> (a) Potts, K. T.; Armbruster, R.; Houghton E.; Kane, J. *Org. Mass Spectrom.* **1973**, *7*, 203-216 (b) Ramsden, C. A.; Oziminski, W. P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6846-6851 (c) Nein, Y. I.; Morzherin, Y. Y. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 1111-1116.

<sup>76</sup> (a) Nein, Yu. I.; Savel'eva, E. A.; Rozin, Y. A.; Bakulev, V. A.; Morzherin, Y. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 412-413 (b) Nein, Y. I.; Polyakova, A. Y.; Marzherin, Y. Y.; Savel'eva, E. A.; Rozin, Y. A.; Bakulev, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 879-883.

correspondant. L'alkylation à la position N<sup>3</sup> permet de générer l'espèce mésoionique (schéma 3.06).<sup>77</sup>

**Schéma 3.06.** Voie synthétique pour l'obtention de 1,2,3-triazolium-5-olates



D'autre part, il existe quelques méthodes pour la synthèse des 1,2,4-triazolium-5-olates. La formation de l'hétérocycle a d'abord pu être faite grâce à l'emploi de phosgène avec un réactif linéaire riche en azote (schéma 3.07A).<sup>78</sup> L'utilisation d'azoture de sodium sur un dérivé de la pyridine a aussi permis la formation d'un triazolium-olate (schéma 3.07B).<sup>79</sup> Autrement, ce produit a pu être obtenu grâce à une isomérisation provoquée par de l'éthanolate (schéma 3.07C).<sup>80</sup> Une autre méthode propose la réaction d'un nitrile avec le phosgène, puis une hydrazine (schéma 3.07D).<sup>81</sup> Sommairement, les synthèses retrouvées dans la littérature requièrent l'utilisation de réactifs indésirables, tels que le phosgène. De plus, la portée de ces procédures semblent limitée, n'étant pas appliquées à la préparation de produits variés. D'autres méthodes plus modernes existent pour la préparation de sels de 1,2,4-triazoliums comportant un carbonyle, mais ces hétérocycles, même s'ils sont très similaires ne sont pas aromatiques et mésoioniques.<sup>82</sup> Il demeure ainsi, dans la littérature, une place pour le

<sup>77</sup> (a) Nein, Y. I.; Glukhavera, T. V.; Sadvoskova, K. A.; Morzherin, Y. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 716-720 (b) Nein, Yu. I.; Morzherin, Y. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1021-1026 (c) Nein, Y. I.; Polyakova, A. Y.; Marzherin, Y. Y.; Savel'eva, E. A.; Rozin, Y. A.; Bakulev, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 879-883 (d) Savel'eva, E. A.; Rozin, Y. A.; Kodess, M. I.; Meervelt, L. V.; Dehaen, W.; Morzherin, Y. Y.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5367-5372.

<sup>78</sup> Potts, K. T.; Roy, S. K.; Jones, D. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1965**, *32*, 2245-2252.

<sup>79</sup> Palazzo, G. Biaocchi, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1966**, *96*, 1020.

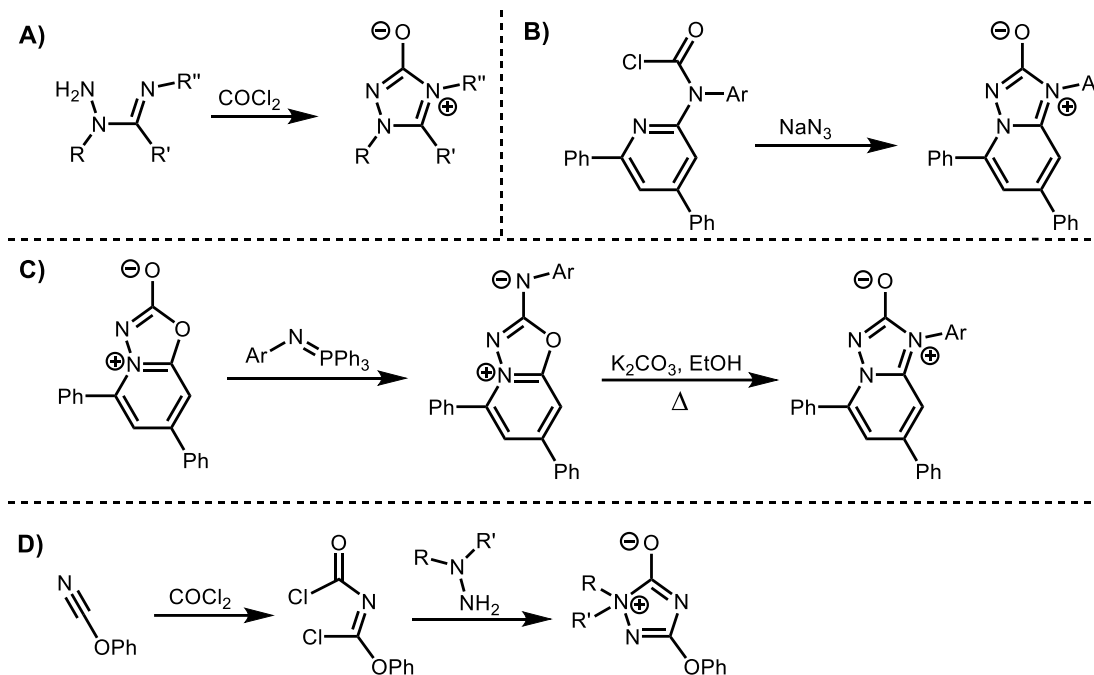
<sup>80</sup> Molina, P.; Alajarin, M.; Arques, A.; Benzal, R.; Hernandez, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, *1*, 1891-1897.

<sup>81</sup> Potts, K. T.; Kuehnling, W. R.; Murphy, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2404-2407.

<sup>82</sup> (a) Kroemer, R. T.; Gstach, H.; Liedl, K. R.; Rode, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6277-6283 (b) Wang, Q.; Mohr, S.; Jochims, J. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 947-953 (c) Gstach, H.; Seil, P. *Synthesis* **1990**, 1048-1053.

développement d'une procédure efficace, sécuritaire et flexible, pour être capable de produire des 1,2,4-triazolium-5-olates variés.

**Schéma 3.07.** Synthèse de 1,2,4-triazolium-5-olates



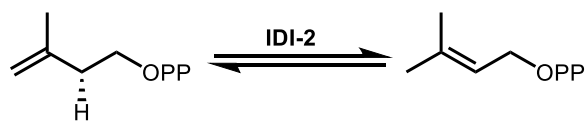
### 3.3 Isomérisation

Au sens large, l'isomérisation est définie comme le processus par lequel un composé passe d'un isomère à un autre. Ces différentes formes, comportant tous la même formule moléculaire, peuvent varier par leurs groupements chimiques ou la position de ceux-ci (isomères de constitution) ou l'emplacement relatif des atomes dans l'espace (stéréoisomères).<sup>83</sup> De telles réactions sont couramment employées par des enzymes, afin d'effectuer des transformations sur un substrat (schéma 3.08).<sup>84</sup>

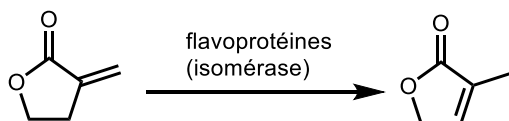
<sup>83</sup> Clayden, Jonathan; Greeves, Nick; Warren, Stuart *Organic Chemistry* 2<sup>nd</sup> Edition Oxford University Press, 2012, New-York, 1234 pages.

<sup>84</sup> (a) Thibodeaux, C. J.; Chang, W.-c.; Liu, H.-w. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 132, 9994-9996 (b) Durchschein, K. Wallner, S.; Macheroux, P.; Zangger, K.; Fabian, W. M. F.; Faber, K. *ChemBioChem* **2012**, 13, 2346-2351.

**Schéma 3.08.** Exemples d'isomérisations catalysées par des enzymes

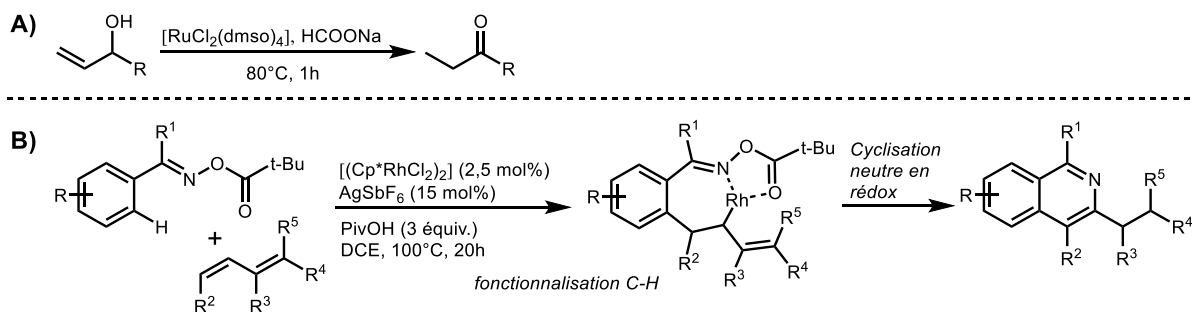


**IDI-2** = isopentenyl diphosphate : dimethylallyl diphosphate isomérase de type II



L'isomérisation « redox-neutral » se définit quant à elle comme une réaction d'isomérisation par laquelle un groupe sur la molécule est oxydé, tandis qu'un autre est réduit; la même formule brute est conservée et le degré d'oxydation global de la molécule demeure le même. Ce type de transformation peut être exécuté en employant des catalyseurs métalliques. Un catalyseur de ruthénium a permis l'isomérisation neutre en rédox de l'alcool allylique en cétone (schéma 3.09A).<sup>85</sup> D'autre part, cette stratégie a pu être exploitée pour effectuer des transformations plus complexes. En effet, l'assemblage d'isoquinolines par Zhao et al. fut catalysé par le rhodium. Suite à une fonctionnalisation C-H, l'hétérocycle est fermé et aromatisé grâce à une isomérisation neutre en rédox du substrat (schéma 3.09B).<sup>86</sup>

**Schéma 3.09.** Exemples d'isomérisations neutres en rédox par des catalyseurs métalliques

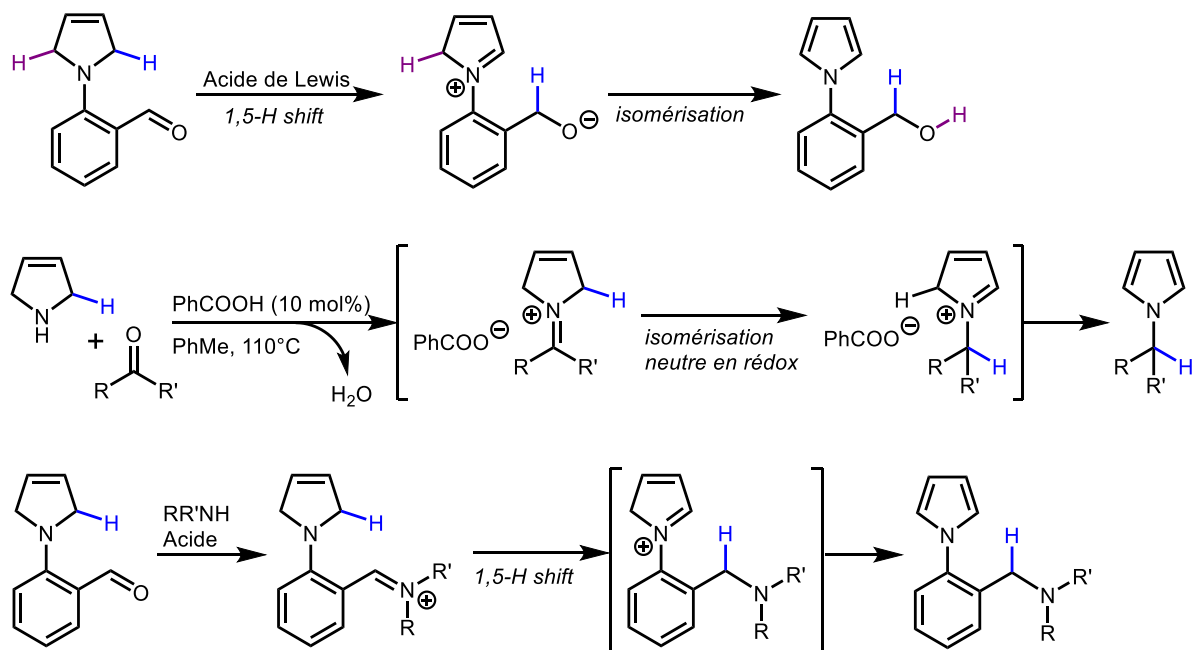


<sup>85</sup> Udvardy, A.; Bényei, A. C.; Kathó, Á. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 717, 116-122.

<sup>86</sup> Zhao, D.; Lied, F.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2869-2873.

De plus, Jiang et al. ont développé l'aromatization de 3-pyrrolines en pyrroles grâce à un 1,5-*shift* d'un hydrure. Ce réarrangement est rendu possible en formant un iminium ou en activant un groupement aldéhyde judicieusement positionné grâce à un acide de Lewis (schéma 3.10).<sup>87</sup>

**Schéma 3.10.** Exemples d'isomérisations permettant l'aromatization d'un hétérocycle



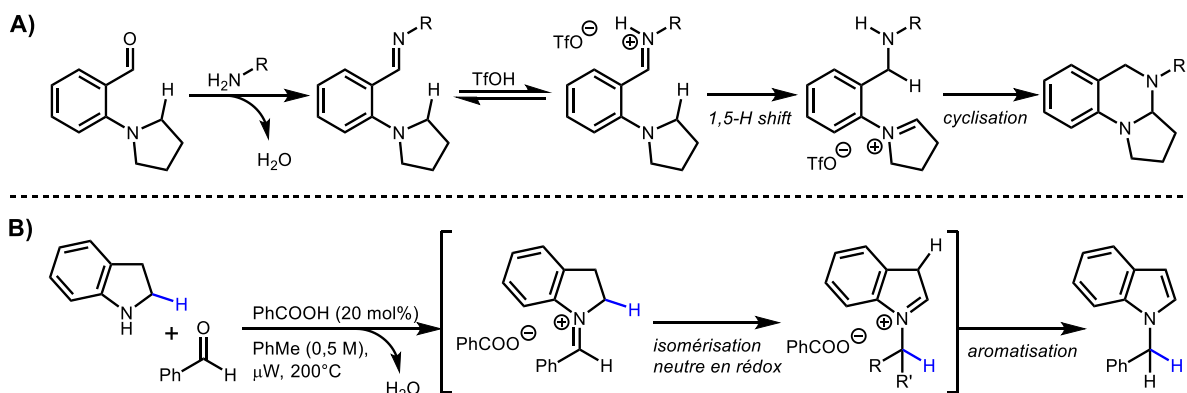
Dans cet ordre d'idée, Seidel et al. ont développé la formation d'un hétérocycle riche en azote grâce à une cyclisation neutre en rédox. Une telle isomérisation est rendue possible par la génération *in situ* d'une imine : celle-ci est protonée en présence d'acide et l'iminium provoque le 1,5-*shift* d'hydrure (schéma 3.11A).<sup>88</sup> Par la suite, le groupe de Seidel a développé l'aromatization d'indolines en indoles par l'isomérisation d'un iminium généré *in situ* (schéma 3.11B).<sup>89</sup>

<sup>87</sup> Jiang, C.-H.; Lei, X.; Zhen, L.; Du, H.-J.; Wen, X.; Xu, Q.-L.; Sun, H. *Belistein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2892-2896.

<sup>88</sup> Zhang, C.; Murarka, S.; Seidel, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 419-422.

<sup>89</sup> Deb, I.; Das, D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 812-815.

**Schéma 3.11.** Isomérisations développées par Seidel et al.

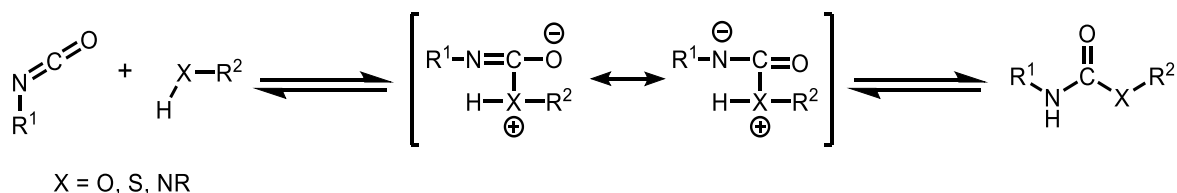


En somme, l'isomérisation neutre en rédox se présente comme une stratégie prometteuse pour l'assemblage d'hétérocycles azotés, de même que leur aromatisation.

### 3.4 Chimie des iso(thio)cyanates *N*-substitués bloqués

Les iso(thio)cyanates sont des réactifs hautement conjugués. La présence de deux hétéroatomes électroattracteurs de part et d'autre du carbone, de même que la délocalisation des électrons par résonance, font de ce carbone un site très électrophile, réagissant efficacement avec divers nucléophiles (schéma 3.12).<sup>90</sup> Il n'est donc pas étonnant que les isocyanates soient largement employés en synthèse organique ou dans la synthèse de polymères, entre autres, générant d'importants revenus annuels dans l'industrie chimique.<sup>91</sup>

**Schéma 3.12.** Addition nucléophile sur un isocyanate

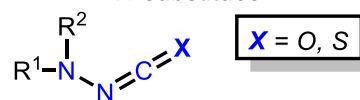


<sup>90</sup> Delebecq, E.; Pascault, J.-P.; Boutevin, B.; Ganachaud, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 80-118.

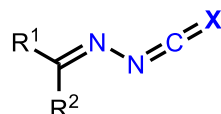
<sup>91</sup> Vincent-Rocan, J.-F.; Beauchemin, A. M. *Synthesis* **2016**, *48*, 3625-3645.

Les isocyanates *N*-substitués, tels les amino-isocyanates et les imino-isocyanates (figure 3.04), n'ont quant à eux reçu que très peu d'attention depuis leur découverte en 1903. Jusqu'à tout récemment, environ une soixantaine de publications seulement se penchaient sur ces espèces,<sup>92</sup> bien qu'elles représentent une voie potentielle pour l'incorporation du motif **N-N-CO** (figure 3.05) fréquemment retrouvé dans des composés bioactifs. Similairement, les isothiocyanates sont couramment employés comme réactifs en synthèse organique, mais les isothiocyanates *N*-substitués sont sous-représentés dans la littérature, bien qu'ils puissent potentiellement permettre l'incorporation du motif **N-N-CS** (figure 3.05).

**Figure 3.04.** Iso(thio)cyanates *N*-substitués

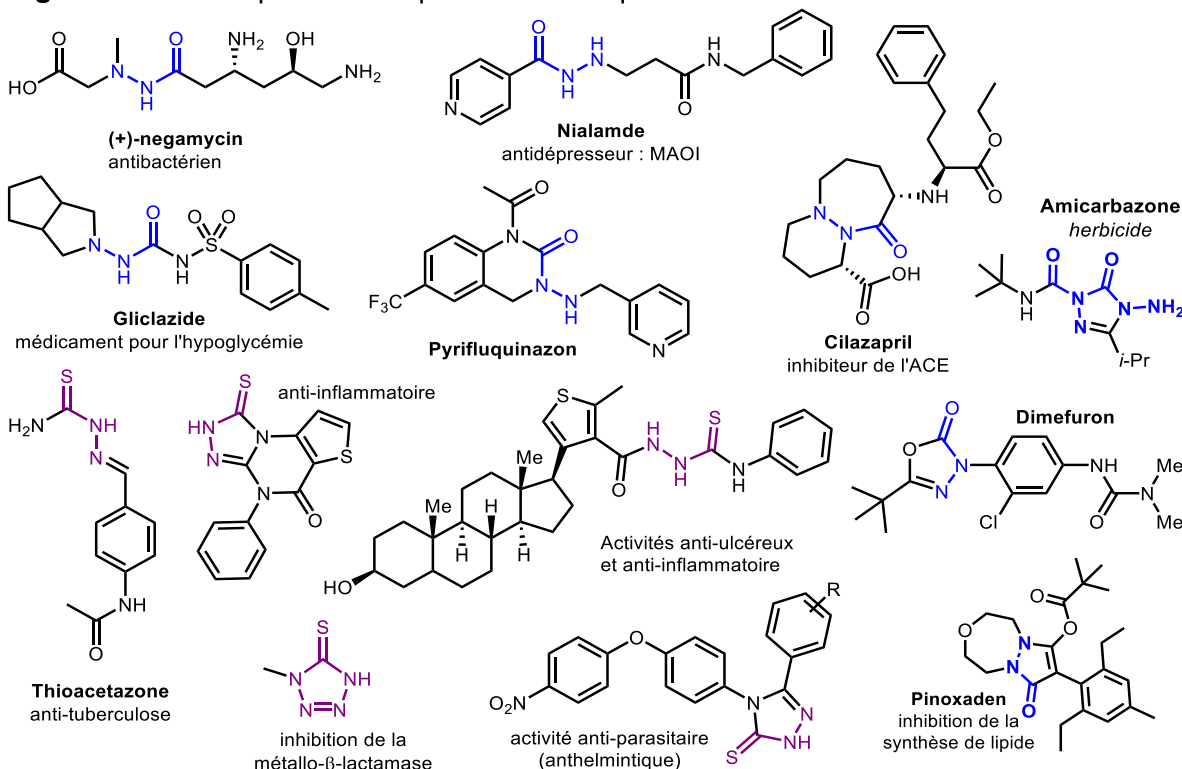


amino-iso(thio)cyanate



imino-iso(thio)cyanate

**Figure 3.05.** Exemples de composés d'intérêt présentant les motifs **N-N-CO** et **N-N-CS**

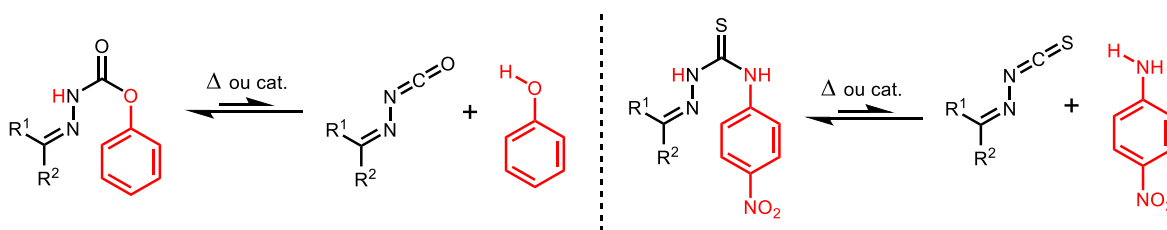


<sup>92</sup> Vincent-Rocan, J.-F.; Ivanovich, R. A.; Clavette, C.; Leckett, K.; Bejjani, J.; Beauchemin, A. M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 315-328.

Cette rareté peut se justifier par la nature amphotérique des iso(thio)cyanates *N*-substitués. En effet, la présence de l'azote nucléophile supplémentaire fournit un autre atome pour réagir avec le carbone électrophile pour former des dimères et des trimères inertes. Cette sous-réaction entraîne alors un gaspillage du réactif et rend la formation du produit désiré difficile. De plus, les iso(thio)cyanates présentent une toxicité non-négligeable.<sup>92</sup>

Au cours des dernières années, le groupe de recherche du Pr. Beauchemin s'est penché sur l'étude d'iso(thio)cyanates *N*-substitués bloqués. En installant un nucléophile sur l'iso(thio)cyanate, celui-ci est alors « masqué », donc protégé. Cela réduit grandement sa toxicité et sa réactivité, permettant d'éviter la dimérisation. Si le nucléophile choisi est aussi un bon groupe partant, tels certains alcools, thiols ou amines, l'iso(thio)cyanate peut être « débloqué » *in situ* par chauffage ou par catalyse, basique par exemple (schéma 3.13).<sup>93</sup> Cette approche permet ainsi de générer l'espèce réactive graduellement dans le milieu réactionnel, allouant un meilleur contrôle sur la réactivité et sur la formation de sous-produits.<sup>94</sup> Ce contrôle ouvre ainsi la porte à l'emploi d'iso(thio)cyanates pour incorporer les motifs N-N-CO et N-N-CS.

**Schéma 3.13.** Génération *in situ* d'imino-iso(thio)cyanates par chauffage ou par catalyse

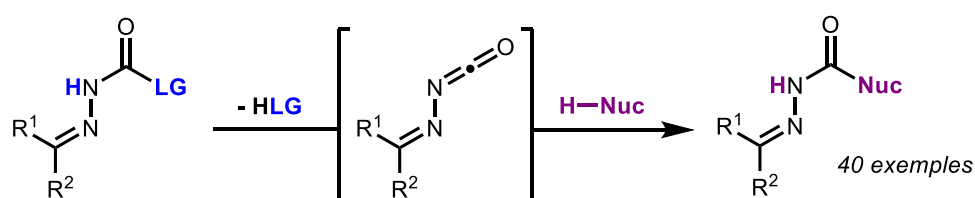


<sup>93</sup> (a) Clavette, C.; Gan, W.; Bongers, A.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16111-16114 (b) Vincent-Rocan, J.-F.; Clavette, C.; Leckett, K.; Beauchemin, A. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3886-3890.

<sup>94</sup> Clavette, C.; Vincent-Rocan, J.-F.; Beauchemin, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12705-12708.

L'activité électrophile des imino-isocyanates fut d'abord étudiée par le groupe de recherche du Pr. Beauchemin, afin de produire des dérivés d'hydrazones et de semicarbazones grâce à une attaque nucléophile (schéma 3.14).<sup>95</sup>

**Schéma 3.14.** Dérivation d'hydrazones et de semicarbazones



Cette réactivité fut par la suite étendue à la synthèse d'azadipeptides en utilisant des amino-isocyanates.<sup>94</sup> Plusieurs autres réactions exploitant le potentiel des iso(thio)cyanates *N*-substitués ont depuis été développées. Celles-ci comprennent des réactions en cascade permettant, entre autres, l'hydroamination d'alcènes et la synthèse d'hydantoïnes *N*-substituées, d'acyl pyrazoles et de dérivés 6-azauraciles.<sup>92</sup>

### 3.5 Synthèse d'azométhine imines

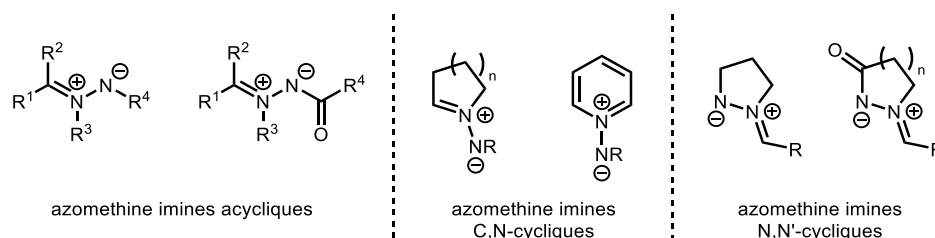
Le groupe de recherche du Pr. Beauchemin a parallèlement étudié le potentiel des imino-iso(thio)cyanates dans des réactions de cycloadditions. Cette réaction visant principalement l'aminocarbonylation d'alcènes permet la formation d'azométhine imines *N,N'*-cycliques.<sup>93a</sup>

Les azométhine imines forment une classe de molécules mésoioniques, présentant un motif  $C=N^+-N^-$ . L'appellation particulière d'une azométhine imine dépendra de l'emplacement du dipôle dans la molécule (figure 3.06).<sup>96</sup>

<sup>95</sup> Garland, K.; Wei, G.; Depatie-Sicard, C.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4074-4077.

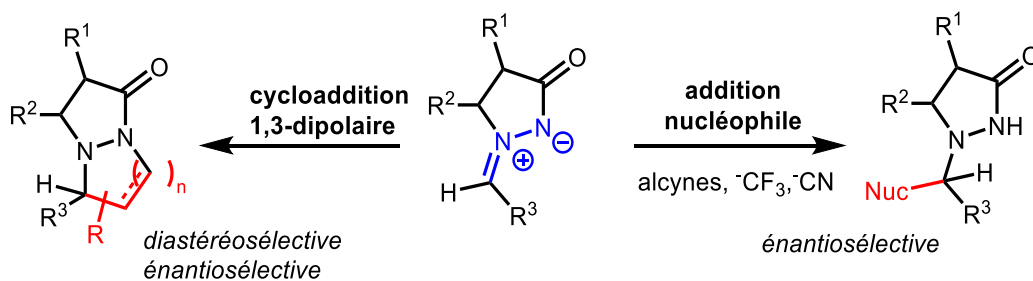
<sup>96</sup> (a) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596 (b) Chen, W.; Yuan, X.-H.; Lui, R.; Du, W.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 1818-1822.

**Figure 3.06.** Différentes classes d'azométhine imines



Leur dipôle en fait des espèces réactives. Conséquemment, ces molécules ont attiré l'attention au cours de la dernière décennie dans le domaine de la catalyse asymétrique.<sup>97</sup> Celles-ci sont aussi des substrats utiles dans des réactions de cycloaddition, grâce à leur caractère 1,3-dipolaire, ou comme électrophile pour la formation de pyrazolidinones (schéma 3.15), Elles ont de plus été utilisées comme groupement directeur ou comme catalyseur.<sup>98</sup>

**Schéma 3.15.** Réactions possibles à partir d'azométhine imines



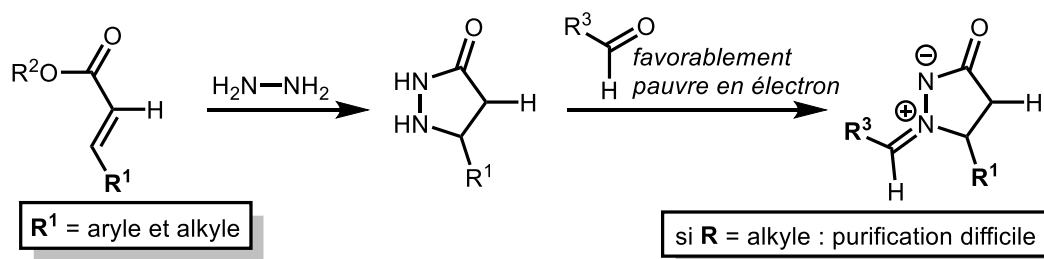
Étant donné leur instabilité, ces dipôles sont souvent générés *in situ*, mais il demeure possible de les stabiliser suffisamment pour les isoler, notamment en présence d'un carbonyle adjacent à la charge négative. Leur usage propose une voie intéressante pour la production d'hétérocycles complexes présentant le motif C-N-N-CO fréquemment rencontré parmi les composés bioactifs. Toutefois la gamme d'azométhine imines présentée dans la littérature est surtout limitée à des composés simples et achiraux. L'emploi d'un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé et

<sup>97</sup> Bongers, A.; Moon, P. J.; Beauchemin A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15516-15519.

<sup>98</sup> (a) Tšupova, S.; Mäeorg, U. *Heterocycles* **2014**, *88*, 129 (b) Qiu, G.; Kuang, Y.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3483-3504.

d'hydrazine, pour produire un pyrazolidinone sur lequel est condensé un aldéhyde fut développé. Par contre, la portée de cette réaction est très limitée, autant par les contraintes liées au choix des réactifs, que par des problèmes de purification et l'absence de stéréosélectivité (schéma 3.16).<sup>98b, 99</sup> Il existait ainsi un intérêt pour le développement de nouvelles méthodes, efficaces et économiques, pour synthétiser des azométhine imines plus complexes et pouvant être utilisées comme substrats chiraux.

**Schéma 3.16.** Synthèse d'azométhine imines en deux étapes



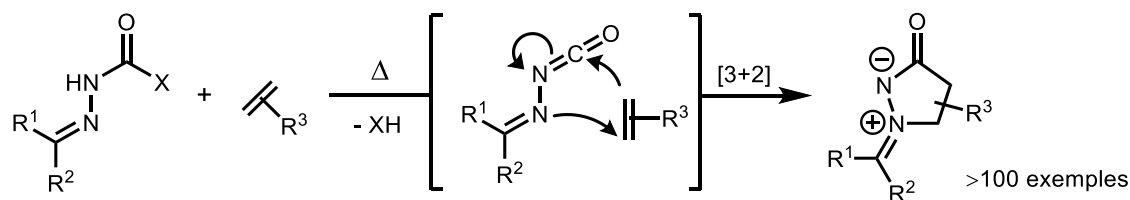
### 3.5.1 Aminocarbonylation d'alcènes

En explorant le potentiel réactif des isocyanates *N*-substitués, le groupe de recherche du Pr. Beauchemin a développé une réaction de cycloaddition [3+2] avec une imino-isocyanate généré à partir de l'hydrazone correspondante. Celle-ci permet l'aminocarbonylation d'alcènes, formant des azométhine imines *N,N*-cycliques (schéma 3.17). L'emploi de groupements **R** encombrants sur l'hydrazone aide à l'obtention de rendements plus élevés et à éviter les sous-réactions. Une attention particulière aussi fut accordée à l'emploi d'hydrazones dérivées d'aldéhydes et de cétones asymétriques, pour l'élucidation de la stéréosélectivité inhérente à ces réactions.<sup>100</sup>

<sup>99</sup> Revue sur les azométhine imines : Shantl, J.G. *Sci. Synth.* **2004**, 27, 731.

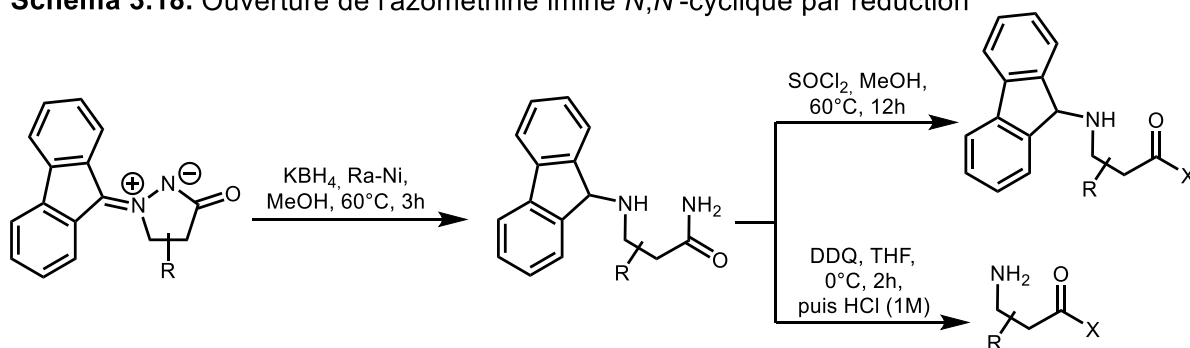
<sup>100</sup> Gan, W.; Moon, P. J.; Clavette, C.; Das Neves, N.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Beauchemin, A. M.; *Org. Lett.* **2013**, 15, 1890-1893.

**Schéma 3.17.** Réaction de cycloaddition entre un alcène et un imino-isocyanate généré *in situ*



La réduction subséquente du lien azote-azote des azométhine imines permet de synthétiser des β-aminocarbonyles et ce sans l'intervention d'un catalyseur métallique (schéma 3.18).

**Schéma 3.18.** Ouverture de l'azométhine imine *N,N'*-cyclique par réduction

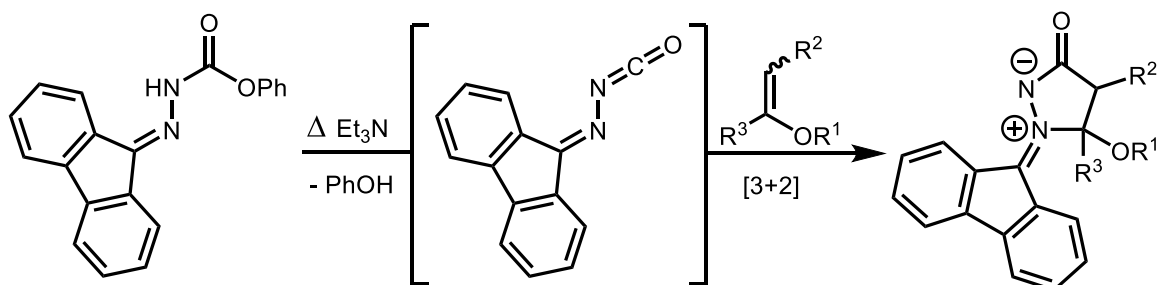


### 3.5.2 Aminocarbonylation d'éthers d'alcènes et dérivation en pyrazolones

L'étude de cette réaction de cycloaddition a suggéré que la HOMO de l'alcène interagit avec la LUMO de l'imino-isocyanate. Cela est appuyé par le fait que l'emploi d'alcènes plus riches en densité électronique, tels les éthers d'alcènes ou les ferrocènes vinyliques, fonctionnait mieux dans cette réaction. L'alcène possédant une plus haute densité électronique est alors plus accessible énergétiquement pour la LUMO, permettant un meilleur recouvrement orbitalaire. Pour cette raison, l'aminocarbonylation d'éthers d'alcènes fut explorée plus en détails. Cependant, les éthers vinyliques, étant plus réactifs, ont tendance à se décomposer aux températures élevées employées pour générer l'imino-isocyanate ou à réagir dans une seconde cycloaddition avec les azométhine imines. Étant donné ces problèmes, la catalyse basique pour

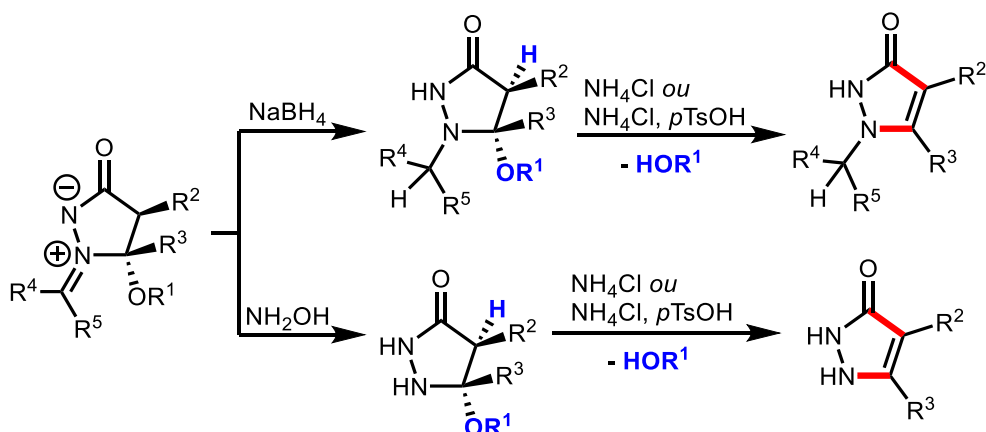
la génération de l'imino-isocyanate fut mise au point pour générer l'intermédiaire à des températures plus basses (schéma 3.19).<sup>37</sup>

**Schéma 3.19.** Aminocarbonylation d'éthers d'alcènes aidée par catalyse basique



L'azométhine imine obtenue peut ensuite être convertie en pyrazolidinone, par réduction ou en employant de l'hydroxylamine. La pyrazolidinone peut alors être aromatisée, grâce à l'élimination du groupement « OR », pour former le dérivé de pyrazolone correspondant (schéma 3.20). Cette approche pour la synthèse des dérivés de pyrazolones développée par le groupe du Pr. Beauchemin offrit une toute nouvelle déconnexion pour la synthèse de ces hétérocycles! Tel qu'énoncé plus tôt, les dérivés de pyrazolone sont d'une grande importance pour leur bioactivité.<sup>58</sup> L'aminocarbonylation d'éther vinylique offre ainsi une nouvelle voie pour l'assemblage rapide de dérivés complexes, sans passer par les déconnexions déjà explorées. Un seul inconvénient inhérent à cette approche est le besoin de synthétiser certains éthers vinyliques plus complexes pour les employer dans la cycloaddition. En effet, ceux-ci ne sont pas toujours aussi accessibles que les alcènes précédemment étudiés par le groupe du Pr. Beauchemin.

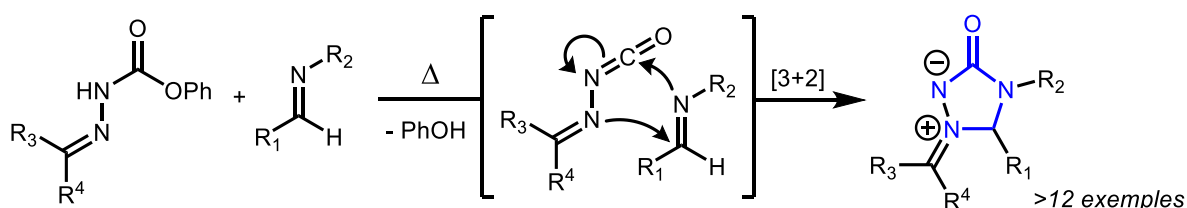
**Schéma 3.20.** Synthèse "one-pot" de dérivés de pyrazolones à partir d'azométhine imines



### 3.5.3 Aminocarbonylation d'imines

Sachant que l'emploi d'un lien double riche en électrons favorise les cycloadditions, le groupe de recherche s'est penché sur l'aminocarbonylation d'un lien double carbone-azote; les imines comportent une densité électronique plus importante, avec le doublet libre de l'azote. En s'appuyant sur les travaux de cycloaddition antérieurs, un nouveau type d'azométhine imine *N,N'*-cyclique fut produit (schéma 3.21).<sup>57</sup>

**Schéma 3.21.** Réaction de cycloaddition entre une imine et un imino-isocyanate généré *in situ*

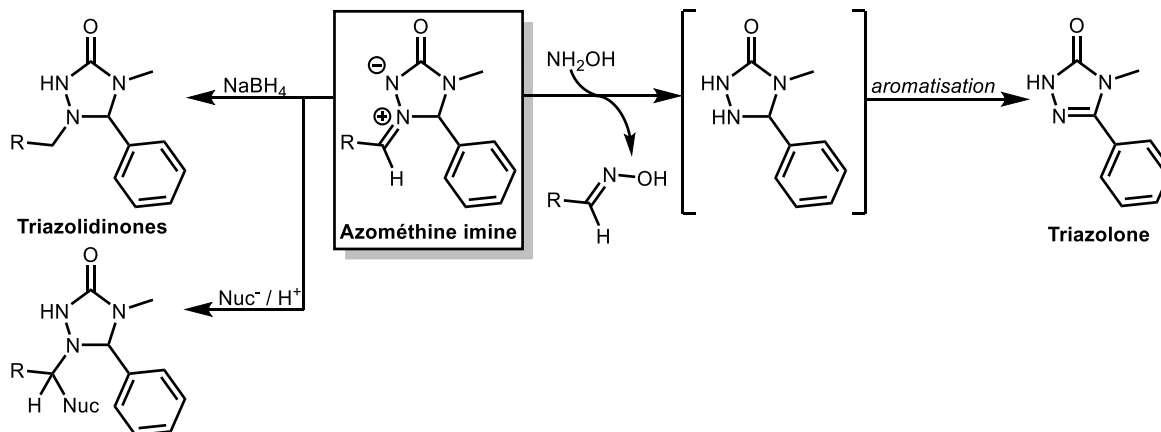


L'aminocarbonylation d'imines permet la formation du motif **N-C-N-CO-N** et un tel assemblage de ce motif ne semble pas avoir de précédent notable dans la littérature.

Par la suite, les azométhine imines produits furent dérivés en divers hétérocycles riches en azote. En employant un réducteur ou un nucléophile, des triazolidinones furent obtenus (schéma 3.22). En employant de l'hydroxylamine directement dans le mélange réactionnel de

la cycloaddition, l'oxydation de l'azométhine imine permet l'aromatisation pour obtenir le triazolone correspondant (schéma 3.22). Ce type d'hétérocycles riches en azote est retrouvé parmi les composés bioactifs et suscite donc un grand intérêt.

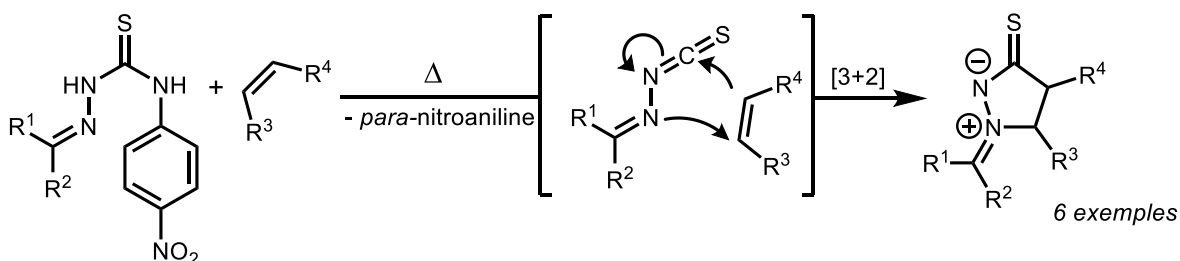
**Schéma 3.22.** Dérivation des azométhine imines produites par l'aminocarbonylation d'imines



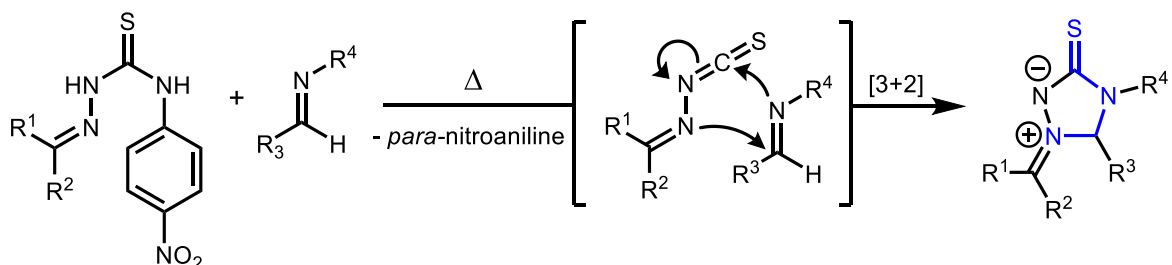
### 3.5.4 Aminothiocabonylations

Finalement, le groupe de recherche du Pr. Beauchemin a employé des imino-isothiocyanates de façon analogue avec des alcènes et des imines dans des réactions d'aminothiocabonylation. La cycloaddition avec un alcène s'est avérée plus ardue que la réaction équivalente avec une imino-isocyanate. En effet, l'imino-isothiocyanate semble moins réactif, ne formant le produit de cycloaddition qu'avec des alcènes très tendus, tels que des dérivés du norbornène (schéma 3.23). La cycloaddition avec des imines présente quant à elle une meilleure réactivité, étant plus permissive pour la formation d'azométhine imines plus variés (schéma 3.24).<sup>57</sup>

**Schéma 3.23.** Réaction de cycloaddition entre un alcène et un imino-isothiocyanate généré *in situ*

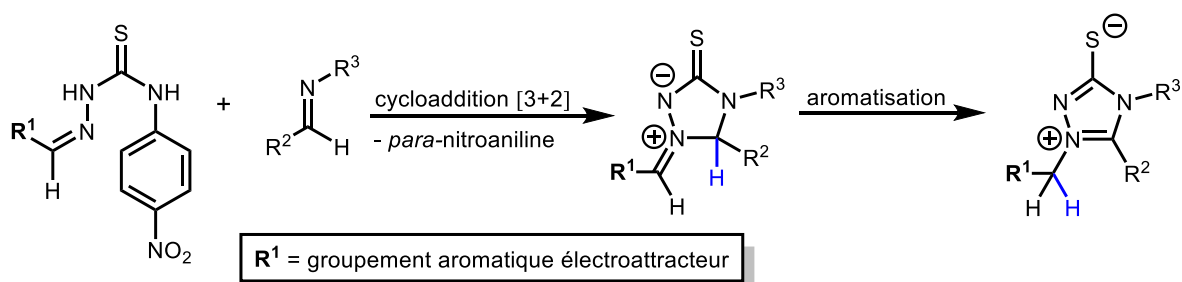


**Schéma 3.24.** Réaction de cycloaddition entre une imine et un imino-isothiocyanate généré *in situ*



Lors de l'étude de cette dernière réaction, il fut remarqué qu'il pouvait y avoir isomérisation de l'azométhine imine au courant de la purification par colonne chromatographique. En effet, l'azométhine imine pouvait être observée par spectroscopie RMN dans le mélange réactionnel, mais après purification seul le triazolium-thiolate correspondant fut obtenu (schéma 3.25).

**Schéma 3.25.** Réaction de cycloaddition entre une imine et un imino-isothiocyanate généré *in situ*



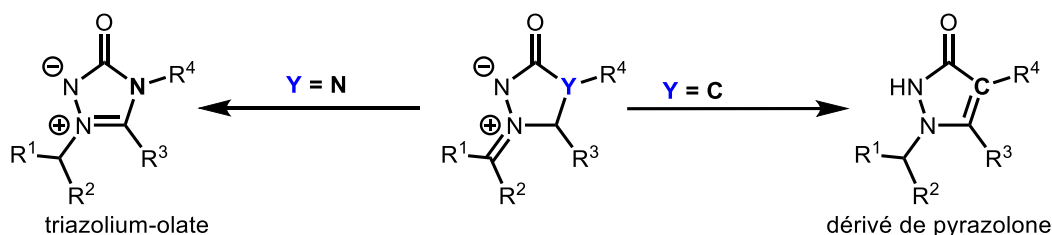
Cette réactivité inattendue fut observée lorsque la molécule portait un groupement **R<sup>1</sup>** très électroattracteur (*p*-trifluorométhylphényle ou pyridine). Une faible quantité de triéthylamine (0,1% V/V) était ajoutée à l'éluant pour neutraliser l'acidité du gel de silice et ainsi prévenir la dégradation des azométhine imines. L'hypothèse émise fut qu'étant donné l'acidité du

proton dans le cycle accrue par un groupement électroattracteur, la présence de cette base pourrait provoquer l'isomérisation. Ce transfert de proton serait motivé par l'aromatization de l'hétérocycle, le stabilisant.

## 4.1 Études préliminaires

La formation d'un hétérocycle aromatique observée lors de l'aminothiocarboxylation d'imines n'était pas particulièrement bien comprise. D'autre part, cette réactivité inattendue présente une opportunité intéressante pour la dérivation des azométhine imines *N,N*-cycliques. C'est pourquoi nous avons pris un intérêt particulier à élucider cette réaction. L'application de celle-ci aux autres produits de cycloaddition, notamment ceux synthétisés à partir de l'imino-isocyanate bloqué, permettrait l'accès à d'intéressants hétérocycles aromatiques riches en azote (schéma 4.01).

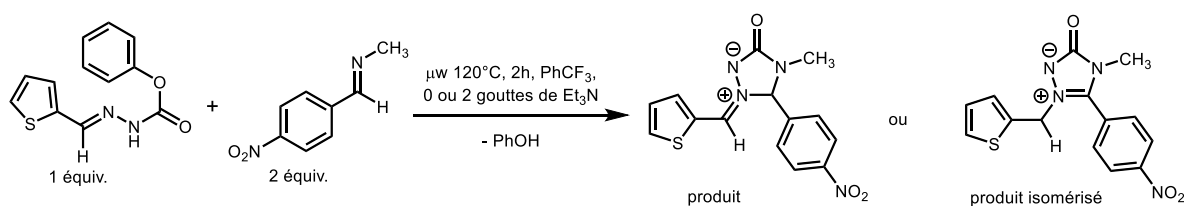
**Schéma 4.01.** Aromatisation des azométhine imines fait à partir d'un imino-isocyanate



Ce projet possède un intérêt particulier pour la synthèse de dérivés de pyrazolone, étant donné leur présence parmi les composés bioactifs. Ce projet permettrait de proposer une nouvelle voie ayant une déconnexion peu commune pour la synthèse de ces hétérocycles. L'avantage de cette voie sur la synthèse de dérivés de pyrazolones développée précédemment par le groupe du Pr. Beauchemin (voir section 3.5.2) est que cette isomérisation peut potentiellement être catalysée et ne génère pas de sous-produits. De plus, les alcènes utilisés dans la cycloaddition sont bien moins fragiles et ne requiert pas d'être préparés, contrairement aux éthers d'alcènes précédemment employés.

Évidemment, la première étape fut de confirmer l'hypothèse de départ, soit que la présence d'une base organique provoque l'isomérisation. Pour ce faire, une azométhine imine synthétisée à partir d'un imino-isothiocyanate et d'une imine, portant un groupement fortement électroattracteur, fut choisie. Celle-ci, analogue aux azométhine imines soufrées s'étant isomérisées, avait précédemment pu être obtenue dans les conditions normales de cycloaddition, sans que l'isomérisation ne soit observée.<sup>57</sup> Il fut ainsi question de synthétiser ce produit avec et sans base dans le mélange réactionnel, afin de voir s'il y avait formation du triazolium-olate correspondant (tableau 4.01).

**Tableau 4.01.** Étude préliminaire de l'isomérisation d'azométhine imines produit par l'aminocarbonylation d'imines <sup>a</sup>



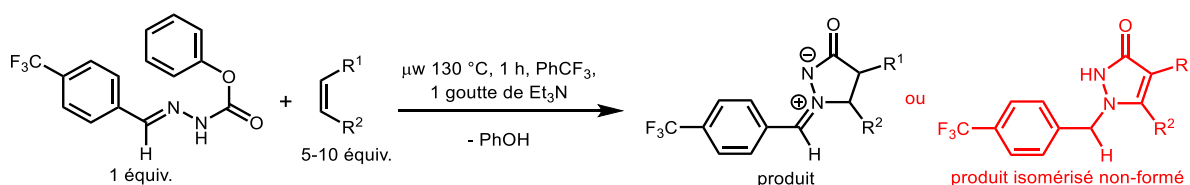
Entrée	Quantité de Et <sub>3</sub> N	Rendement RMN- <sup>1</sup> H du produit (%)	Rendement RMN- <sup>1</sup> H du produit isomérisé (%)
4.01a	-	73	0
4.01b	2 gouttes	0	71

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,18 mmol d'hydrazone. L'hydrazone est dissout dans le PhCF<sub>3</sub> (0,05 M) avec 0,36 mmol (2 équiv.) d'imine et deux gouttes de triéthylamine, lorsqu'indiqué. Le mélange réactionnel est chauffé au réacteur à micro-ondes pour 2h à 120°C. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Ces résultats ont confirmé l'hypothèse que la présence d'une base organique permet un transfert de proton, aromatisant l'azométhine imine. Ce résultat préliminaire a également démontré le potentiel de cette méthode pour la formation de triazolium-olates en passant par les azométhine imines synthétisées par le groupe du Pr. Beauchemin.

La prochaine étape fut de vérifier si cette réactivité pouvait être observée avec un autre type d'azométhine imine. Pour ce faire, la cycloaddition entre un alcène et une imino-isocyanate fut également sujet à l'addition d'une base organique. Cependant, le produit isomérisé n'a pas été détecté par analyse RMN-<sup>1</sup>H du mélange réactionnel (tableau 4.02).

**Tableau 4.02.** Étude préliminaire de l'isomérisation d'azométhine imines produites par aminocarbonylation d'alcènes <sup>a</sup>



Entrée	alcène	Quantité d'alcène	Rendement du produit (%)	Rendement du produit isomérisé (%)
4.02a	Norbornène	5.0 équiv.	7	-
4.02b	Styrène	10 équiv.	-	-
4.02c	<i>p</i> -méthoxystyrène	10 équiv.	Traces	-

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,18 mmol d'hydrazone. L'hydrazone est dissout dans le PhCF<sub>3</sub> (0,05 M) avec 0,90-1,80 mmol (5-10 équiv.) d'alcène et une goutte de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé au réacteur à micro-ondes pour 1h à 130°C. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Face à l'absence du produit désiré, il fallut remettre en question les conditions établies pour cette étude préliminaire. Premièrement, cette hydrazone fut choisie en raison du groupement électroattracteur qu'elle porte, les données jusqu'alors amassées suggérant que c'est un facteur aidant. Cependant, l'efficacité de ce réactif dans les réactions de cycloaddition n'avait pas été démontrée dans les publications précédentes. S'il n'est pas un bon réactif pour la cycloaddition, cela expliquerait les rendements presque nuls pour la formation de l'azométhine imine et, conséquemment du produit isomérisé. Plutôt que d'étudier l'isomérisation en cascade, il fut jugé qu'il serait plus simple de commencer par étudier la réaction

d'aromatisation séparément. Un substrat représentatif des azométhine imines synthétisées par le groupe du Pr. Beauchemin fut choisi (figure 4.01). Celui-ci est facilement préparé en grande quantité et ne porte pas de groupement chimique particulier altérant drastiquement son profil électronique. Les conditions choisies comme point de départ furent similaires à celles pour la cycloaddition, en employant la diisopropylamine comme base organique (tableau 4.03).

Figure 4.01. Substrat modèle pour l'isomérisation

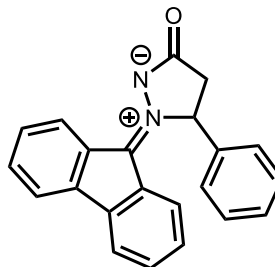
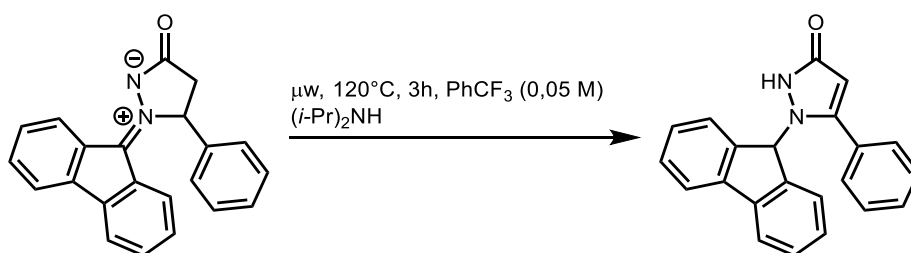


Tableau 4.03. Étude préliminaire de l'isomérisation d'une azométhine imine pure <sup>a</sup>



Entrée	Quantité de ( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH	Rendement RMN- <sup>1</sup> H du produit isomérisé (%)
4.03a	0,2 équiv.	10
4.03b	1,0 équiv.	63

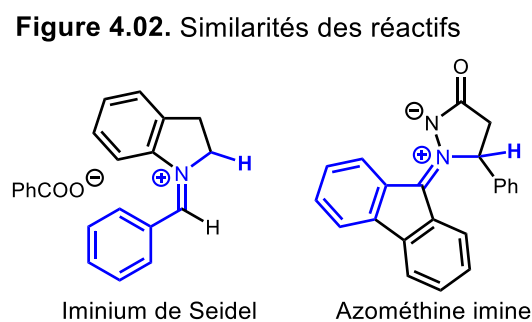
<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le PhCF<sub>3</sub> (0,05 M) et la diisopropylamine est ajoutée. Le vial est scellé et dégazé à l'argon. Le mélange réactionnel est chauffé au réacteur à micro-ondes pour 3h à 120°C. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

La présence d'une quantité catalytique de base organique en solution avec l'azométhine imine (entrée 4.03a) a ainsi démontré la faisabilité de l'aromatisation de ce type d'azométhine imine. En employant un équivalent de base (entrée 4.03b), l'obtention d'un rendement de 63% a démontré le potentiel de cette réaction comme voie efficace pour la synthèse de dérivés de pyrazolone.

## 4.2 Optimisation des conditions réactionnelles

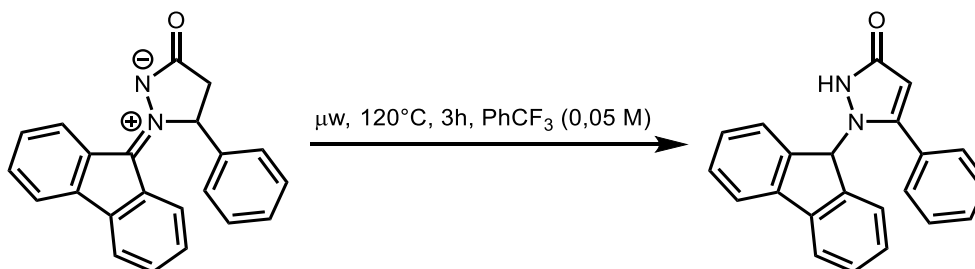
Les produits d'aminocarbonylation d'alcènes s'étant avérés plus capricieux à isomériser et étant donné la pertinence des dérivés de pyrazolone comme composés bioactifs, il fut décidé de baser l'optimisation des conditions réactionnelles sur ce substrat. Le premier aspect adressé fut la nature du catalyseur. Tel que discuté précédemment, Seidel et al. ont étudié des isomérisations permettant de former des hétérocycles aromatiques. Les isomérisations neutres en rédox étudiées par ce groupe furent notamment possibles grâce à des iminiums générés *in situ*, en présence de couples acide/base conjuguée ou base/acide conjugué.<sup>101</sup> Des similarités structurelles entre ces intermédiaires et les azométhine imines étudiées dans cette thèse peuvent être observées (figure 4.02). Conséquemment, il fut donc question de vérifier lequel entre l'emploi d'un acide organique et l'emploi d'une base organique serait plus approprié

pour la formation des dérivés de pyrazolone. Les réactifs acides testés furent choisis en s'appuyant sur les publications du groupe du Pr. Seidel (tableau 4.04).



<sup>101</sup> (a) Haibach, M. C.; Deb, I.; De, C. K.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2100-2103 (b) Deb, I.; Das, D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 812-815 (c) Ma, L.; Chen, W.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15305-15308.

**Tableau 4.04.** Nature du réactif pour l'isomérisation d'une azométhine imine <sup>a</sup>

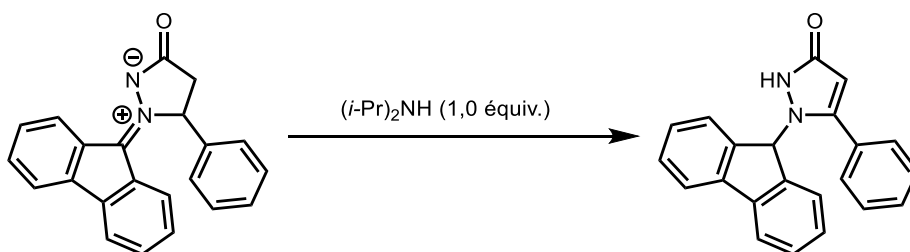


Entrée	Réactif	Quantité de réactif	Rendement RMN- <sup>1</sup> H du produit isomérisé (%)
4.03b	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH	1,0 équiv.	63
4.04a	(Et) <sub>2</sub> NH	1,0 équiv.	4
4.04b	DBU	1,0 équiv.	34
4.04c	PhCOOH	1,0 équiv.	6
4.04d	DPP	1,0 équiv.	42

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le PhCF<sub>3</sub> (0,05 M) et la diisopropylamine est ajoutée. Le vial est scellé et dégazé à l'argon. Le mélange réactionnel est chauffé au réacteur à micro-ondes pour 3h à 120°C. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Ces essais ont permis de déterminer que l'emploi d'un acide permet l'isomérisation (entrées 4.04c-d). Bien que le diphenyle phosphate (DPP) ait montré un potentiel (entrée 4.04d), l'emploi de la diisopropylamine (entrée 4.03b) permet l'obtention d'un rendement plus élevé. Il fut aussi remarqué qu'une base moins encombrée (entrée 4.04a) ou plus forte (entrée 4.04b) ne donnèrent pas un rendement aussi bon.

La prochaine étape fut de déterminer des conditions plus douces qu'un long chauffage au réacteur à micro-ondes pouvant être employées, tout en maximisant le rendement. Pour ce faire, la réaction fut soumise à différents solvants et à différentes températures (tableau 4.05).

**Tableau 4.05.** Optimisation des conditions d'isomérisation d'une azométhine imine <sup>a</sup>

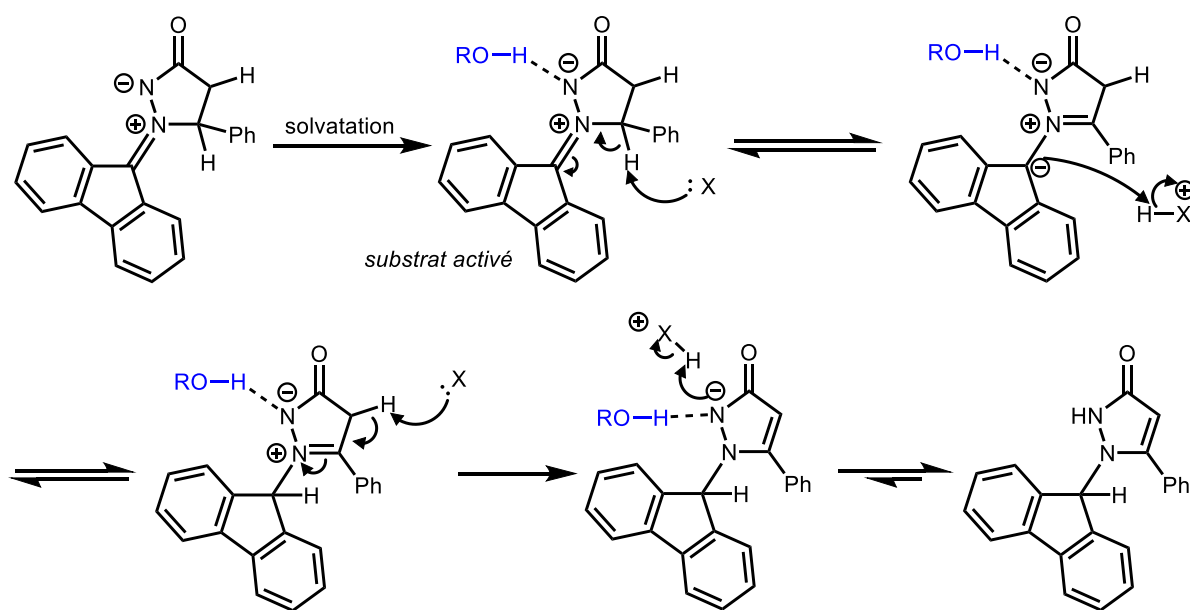
Entrée	Solvant	Mode de chauffage	Temp. (°C)	temps	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)
4.03b	PhCF <sub>3</sub>	μw	120	3h	63
4.05a	MeCN	μw	120	3h	50
4.05b	CDCl <sub>3</sub>	μw	120	3h	63
4.05c	MeOH	bain d'huile	70	1h	73
4.05d	MeOH + 10% H <sub>2</sub> O	bain d'huile	70	1h	78
4.05e	EtOH	bain d'huile	70	1h	16
4.05f	iPrOH	bain d'huile	70	1h	0
4.05g	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	bain d'huile	70	3h	5
4.05h	MeCN	bain d'huile	70	1h	0
4.05i	MeCN + 10% H <sub>2</sub> O	bain d'huile	70	1h	7

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le solvant (0,05 M) et la diisopropylamine (1,0 équiv.) est ajoutée. Le vial est scellé. Le mélange réactionnel est chauffé au réacteur à micro-ondes pour 3h à 120°C ou dans un bain d'huile à 70°C. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

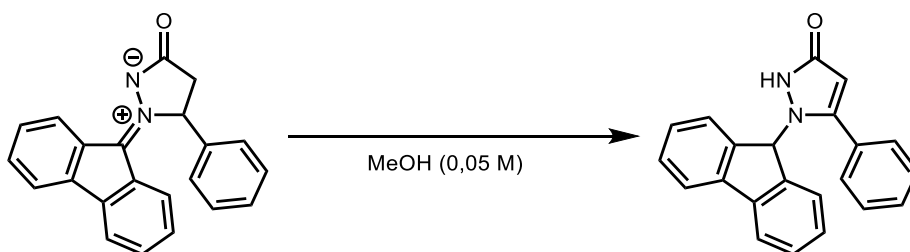
Le premier scan de solvant dans le réacteur à micro-ondes (entrées 4.03b, 4.05a-b) ne permit pas d'amélioration notable du rendement. En essayant plutôt la réaction avec du méthanol au reflux dans un bain d'huile, une amélioration du rendement fut remarquée et ce malgré une nette diminution de la température et du temps de réaction! En testant divers solvants dans ces conditions (entrées 4.05c-h), il fut remarqué que les alcools moins encombrés (entrées 4.05c et 4.05e) permettaient la formation de produit contrairement à un alcool plus encombré (entrée 4.05f) ou à des solvants aprotiques (entrées 4.05g-h). L'interférence potentielle de la présence d'eau dans le solvant fut vérifiée. En ajoutant de l'eau au méthanol, le rendement ne fut pas diminué (entrée 4.05d). Au contraire, en ajoutant 10% volumique d'eau dans l'acétonitrile, il

fut possible de voir la formation d'un peu de produit dans ce solvant (entrées 4.05h-i). Ces données suggèrent qu'un donneur de liaisons hydrogène dans le milieu est grandement bénéfique à l'isomérisation. Il est possible qu'un milieu protique interagisse avec la charge négative de l'azométhine imine; la charge positive n'est donc plus autant compensée. Cette déstabilisation de la molécule aiderait à provoquer l'aromatization qui est stabilisante pour l'hétérocycle. Cette observation corrobore le mécanisme d'isomérisation suspecté. Le mécanisme proposé pour l'isomérisation s'appuie sur les observations faites et les mécanismes d'isomérisation reportés par Seidel et al. (schéma 4.02).

**Schéma 4.02.** Mécanisme proposé pour l'isomérisation



La prochaine étape fut d'étudier l'influence de la quantité de base et de la température sur la réaction (tableau 4.06).

**Tableau 4.06.** Optimisation des conditions d'isomérisation d'une azométhine imine

Entrée	Mode de chauffage	Temp. (°C)	temps	Réactif	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)
4.06a	bain d'huile	70	1h	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH (0,2 équiv.)	9
4.06b	bain d'huile	70	16h	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH (0,2 équiv.)	100
4.05c	bain d'huile	70	1h	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH (1,0 équiv.)	73
4.06c	bain d'huile	70	1h	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH (2,0 équiv.)	100
4.06d	-	ambiante	16h	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH (2,0 équiv.)	88 (90) <sup>b</sup>
4.06e	bain d'huile	40	1h	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH (2,0 équiv.)	24
4.06f	bain d'huile	70	1h	MeNH <sub>2</sub> (2,0 équiv.)	20
4.06g	bain d'huile	70	1h	HexNH <sub>2</sub> (2,0 équiv.)	14
4.06h	bain d'huile	70	1h	DPP (2,0 équiv.)	17

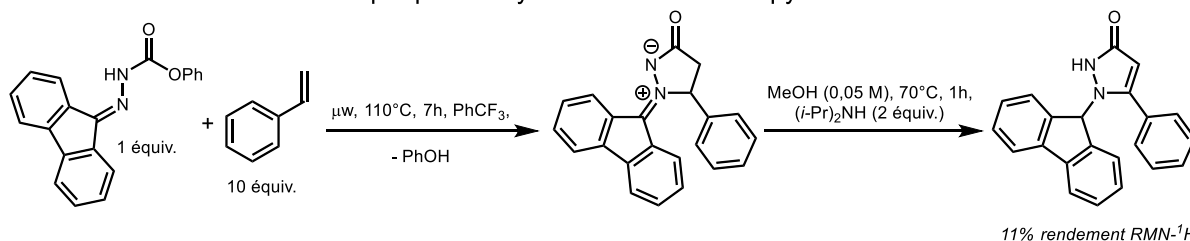
<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le méthanol (0,05 M) et l'amine est ajoutée. Le vial est scellé. Le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile ou agité à température ambiante. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. <sup>b</sup> La réaction fut initialement dégazée à l'argon

Premièrement, il fut déterminé qu'une quantité catalytique de diisopropylamine peut être employée. Cependant, le rendement pour un même temps de réaction est beaucoup plus faible (entrées 4.05c et 4.06a). En allongeant le temps de réaction, il fut tout de même possible d'obtenir la conversion complète de l'azométhine imine en dérivé de pyrazolone (entrée 4.06b). Deuxièmement, en utilisant deux équivalents d'amine, il fut possible d'obtenir une conversion complète en seulement une heure (entrée 4.06c). Par contre, lorsque la température est abaissée (entrée 4.06e), le rendement est grandement diminué, malgré l'emploi de deux équivalents de diisopropylamine. En contrepartie, il fut démontré que la réaction fonctionne à température ambiante, bien qu'elle exige plus de temps (entrée 4.06d). Il fut aussi démontré que la réaction n'est pas sensible à l'air, un dégazage à l'argon ne permet pas un rendement

plus élevé. Troisièmement, d'autres amines furent testées dans les conditions optimisées (entrées 4.06f-g). La diisopropylamine demeure néanmoins la base la plus efficace. Finalement, la catalyse acide fut réessayée dans les conditions optimisées (entrée 4.06h). Toutefois, le rendement obtenu fut faible, confirmant que l'emploi d'une base est plus approprié.

En regard des conditions optimisées, il fut question de déterminer si celles-ci peuvent être utilisées de façon « one-pot » avec la réaction d'aminocarbonylation d'alcène (schéma 4.03).

**Schéma 4.03.** Réactions one-pot pour la synthèse du dérivé de pyrazolone <sup>a</sup>



<sup>a</sup> L'entrée fut faite avec 0,205 mmol d'hydrazone et 2,04 mmol de styrène dissout dans le PhCF<sub>3</sub> (0,05 M). Le vial est scellé, puis dégazé à l'argon. La réaction est chauffée à 110°C pour 7h dans un réacteur à micro-ondes. Le solvant est évaporé sous vide. Le mélange est dissout dans le méthanol (0,05 M) et 0,390 mmol de diisopropylamine est ajoutée. Le vial est scellé. Le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 70°C pour 1h. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

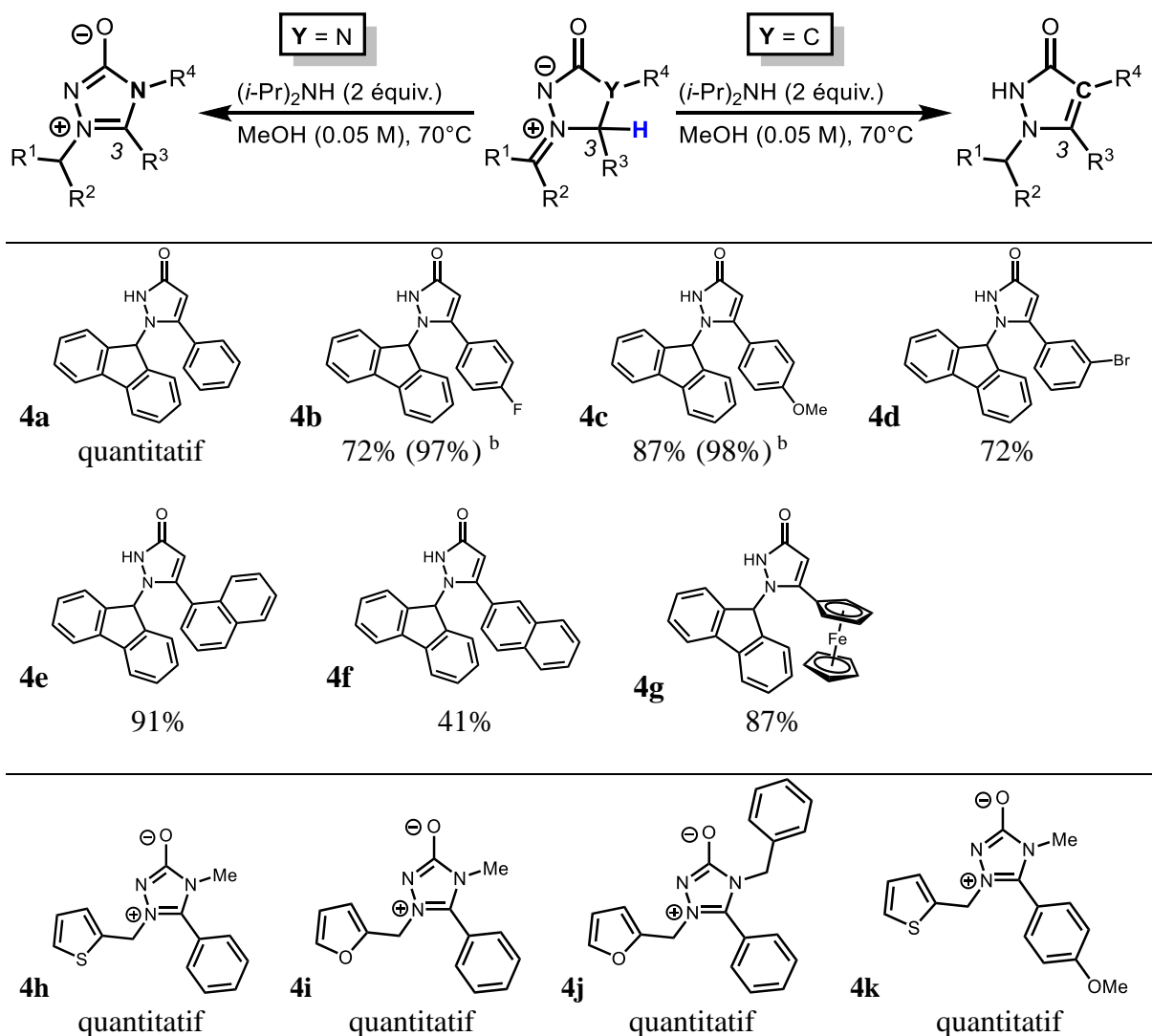
Le rendement final obtenu pour ces réactions « one-pot » fut décevant. En effet, seulement 11% conversion en dérivé de pyrazolone fut détecté. Cela pourrait être expliqué par l'interférence des réactifs de départ ou des sous-produits de la cycloaddition dans la réaction d'isomérisation. Conséquemment, il fut jugé qu'il est préférable d'exécuter la synthèse de dérivés de pyrazolone séparément.

### 4.3 Étude de la portée synthétique

Par la suite, il fut question de déterminer la portée de cette réaction d'isomérisation. Pour ce faire, divers azométhine imines précédemment synthétisées par le groupe du Pr. Beauchemin furent soumises aux conditions d'isomérisation optimisées pour former des dérivés de pyrazolone. De plus, des azométhine imines produits par aminocarbonylation d'imines furent testées dans ces conditions pour produire des triazolium-olates (tableau 4.07).

Le substrat modèle étudié comportait un groupement phényle à la position C<sup>3</sup> (entrée 4a). Il est apparu que la variation de la densité électronique sur ce groupement est bien tolérée par la réaction. En effet, l'ajout de densité électronique par un groupement « méthoxy » (entrée 4c) ou la présence d'halogènes électroattracteurs (entrées 4b et 4d) ont tout de même permis l'obtention de bons rendements purifiés. La présence de groupements naphtyles, plus encombrants, ne semble pas avoir entravée l'isomérisation de façon significative (entrées 4e et 4f). De plus, la présence d'un groupement ferrocène fut bien tolérée (entrée 4g). Il fut remarqué que la présence de certains de ces groupements fonctionnels provoque la précipitation du produit directement dans le mélange réactionnel. Il fut alors possible de récupérer ces composés directement par filtration. La différence parfois observée entre le rendement RMN-<sup>1</sup>H et le rendement purifié peut se justifier par la petite échelle à laquelle ces réactions furent effectuées. En effet, en employant seulement 0,05 mmol de réactif de départ, les pertes de composés inhérentes aux manipulations effectuées (transvaser, filtrer, etc.) peuvent avoir un impact discernable sur la quantité de produit isolé.

**Tableau 4.07.** Étude de la portée de la réaction d'isomérisation d'azométhine imines <sup>a</sup>



<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le méthanol (0,05 M) et la diisopropylamine (2 équiv.) est ajoutée. Le vial est scellé. Le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile ou agité à température ambiante. <sup>b</sup> Rendements RMN-<sup>1</sup>H ont été déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

D'autre part, l'application des conditions d'isomérisation optimisées à la synthèse des triazolium-olates s'est avéré un succès. En effet, les azométhines imines produites par aminocarbonylation d'imines ont été isomérisées quantitativement! Les produits ont ainsi pu être récupérés au complet en évaporant directement le solvant et la diisopropylamine sous

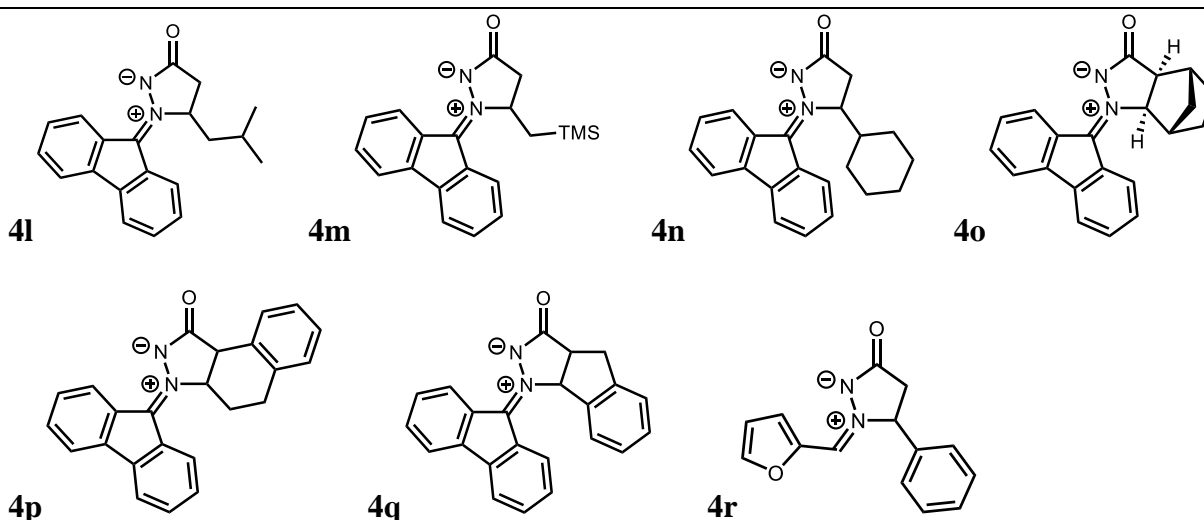
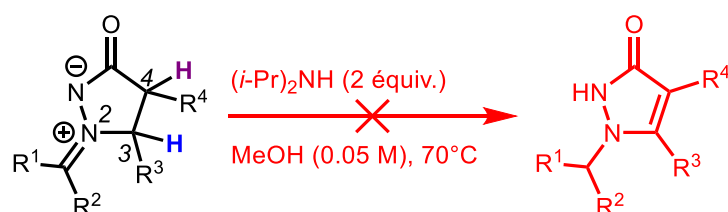
vide. Cette meilleure réactivité peut sans doute être expliquée par l'acidité accrue du proton en C<sup>3</sup>, celui-ci étant adjacent à un azote supplémentaire. En somme, la présence de groupements « R<sup>1</sup> » aromatique riche en électrons fut bien toléré, de même que la présence d'un groupement benzyle plus encombrant sur N<sup>4</sup> (entrée 4j). Le groupement *para*-méthoxyphényle a aussi bien réagit (entrée 4k); la présence de ce groupement riche en densité électronique pourrait contribuer à la stabilisation de la charge positive dans l'hétérocycle.

Sur un autre ordre d'idée, certaines limitations furent rencontrées lors de l'étude de la portée réactionnelle (tableau 4.08). La formation de dérivés de pyrazolone semble être contrainte par trois facteurs : l'acidité du proton en C<sup>3</sup>, la génération de tensions cycliques et le profil électronique du groupement sur N<sup>2</sup>. Bien qu'il fût quelquefois possible d'observer des traces du produit aromatique, ces facteurs ont parfois entravé l'isomérisation au point où seul le réactif de départ était observé à la fin de la réaction.

Premièrement, tel qu'énoncé un peu plus haut, les azométhine imines dérivées d'imines se sont montrés beaucoup plus réactives que ceux produits à partir d'alcènes. Cela est probablement dû à la présence de l'azote à la position 4 qui augmente l'acidité du proton en C<sup>3</sup>, ce qui aide la déprotonation initiale (voir schéma 4.02). Lors de la synthèse de pyrazolones, la présence d'un groupement alkyle en C<sup>3</sup> fut improductive (entrées 4l-p). En effet le groupement aromatique normalement en C<sup>3</sup> est capable de stabiliser une charge négative par résonance, en plus d'être généralement plus électroattracteur. Cependant, en ayant plutôt un groupement alkyle en C<sup>3</sup>, ceux-ci réduisent considérablement l'acidité du proton, étant plus électrodonneurs et incapable de faire de la résonance. Conséquemment, la diisopropylamine fut incapable d'effectuer la déprotonation provoquant l'aromatization. L'emploi de DBU, une base organique plus forte, n'a pas plus permis la déprotonation efficace. Des traces de produits

furent néanmoins détectées par analyse RMN-<sup>1</sup>H pour certains groupements alkyles simples (entrées 4l et 4n). Il serait peut-être possible d'effectuer l'isomérisation de substrats portant un groupement alkyle en C<sup>3</sup> en présence d'un groupement fortement électroattracteur sur N<sup>2</sup>. En effet, s'il est moins stabilisé par résonance par ce groupement, l'azote positivement chargé pourrait rendre le proton en C<sup>3</sup> suffisamment acide. Cette astuce reste cependant à être démontrée.

**Tableau 4.08.** Limitations de la portée de la réaction d'isomérisation <sup>a</sup>



<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le méthanol (0,05 M) et la diisopropylamine (2 équiv.) est ajoutée. Le vial est scellé. Le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile. Le mélange réactionnel est analysé par RMN-<sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Deuxièmement, l'isomérisation devient probablement irréversible lorsque le proton en C<sup>4</sup> est arraché; cela permet de former un lien double entre C<sup>3</sup> et C<sup>4</sup> et d'aromatiser l'hétérocycle. Cependant, il semble que les tensions cycliques qu'engendrerait cette nouvelle liaison double

soient suffisamment contraignantes pour inhiber la formation du dérivé de pyrazolone (entrées 4o-q). La réaction étudiée est sans doute trop douce pour forcer la génération de telles contraintes conformationnelles. Même après plusieurs heures dans les conditions réactionnelles, il n'y avait que l'azométhine imine en solution.

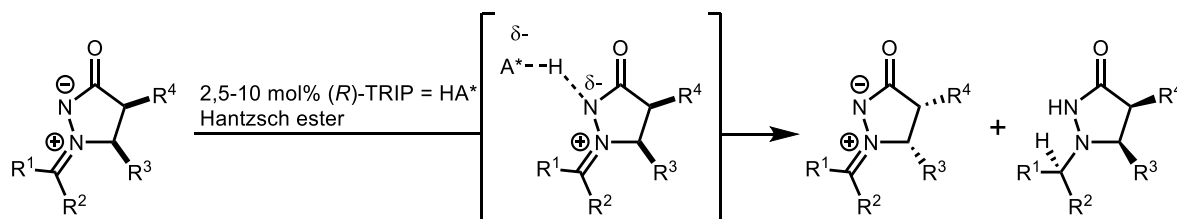
Troisièmement, tel qu'appuyé par les travaux de Seidel et al., le transfert de protons initial implique la présence d'une charge négative partielle sur le groupement sur N<sup>2</sup> (schéma 4.02). Il est ainsi important que ce groupement soit capable de stabiliser ce surplus de densité électronique. En employant un groupement furyle déjà riche en densité électronique, l'isomérisation ne fut pas observée (entrée 4r).

#### **4.4 Résolution cinétique d'azométhine imines par isomérisation énantiosélective**

##### **4.4.1 Introduction sur la résolution cinétique des azométhine imines**

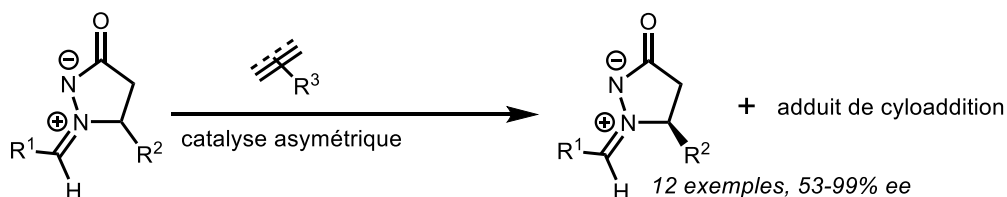
Il pourrait être possible d'employer des réactifs chiraux pour que ceux-ci réagissent préférentiellement avec un énantiomère particulier du substrat. Cela aurait pour effet d'enrichir le mélange racémique en un stéréoisomère particulier. Cette stratégie, la résolution cinétique, est donc utile pour l'obtention d'un énantiomère spécifique. En effet, l'autre énantiomère ayant été transformé, il devient possible de les isoler par des méthodes plus conventionnelles, telles que la chromatographie sur gel de silice. Le groupe de recherche du Pr. Beauchemin a dernièrement mis au point la résolution cinétique de ses azométhine imines grâce à une réduction asymétrique (schéma 4.04). La présence d'un acide de Brønsted permet de catalyser la réduction, en occupant la charge négative, ce qui active le dipôle Cette réaction permet d'obtenir à la fois des azométhine imines énantioenrichies (jusqu'à 99% ee) et des pyrazolidinones énantioenrichies (jusqu'à 86% ee) comme produit.<sup>97</sup>

#### Schéma 4.04. Résolution cinétique par réduction asymétrique



Cette méthode permet l'obtention d'azométhine imines énantiorenrichies bien plus complexes que ce qui avait été jusqu'alors développé. En effet, il n'existait dans la littérature qu'une seule méthode pour la résolution cinétique de ces dipôles, soit la cycloaddition sélective à l'un des énantiomères. La portée de cette cycloaddition est limitée à quelques exemples. Celle-ci ne fut cependant utilisée qu'avec des azométhine imines dérivées d'aldéhydes et ne portant aucun groupement à la position C4 (schéma 4.05).<sup>102</sup>

#### Schéma 4.05. Résolution cinétique par réduction asymétrique



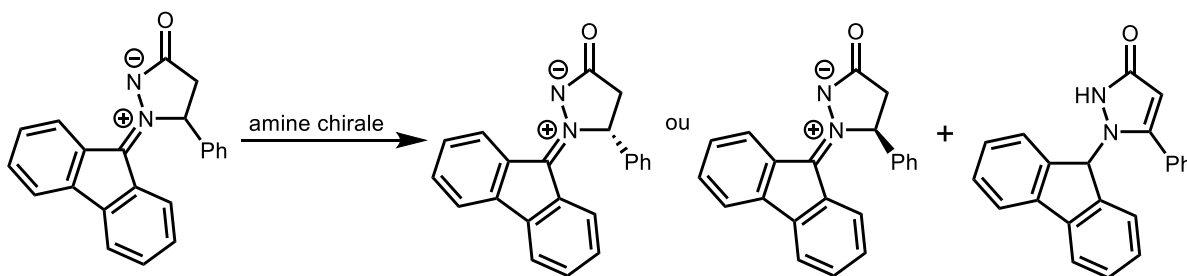
#### 4.4.2 Résultats et discussion pour la résolution cinétique des azométhine imines

La dernière portion de ce projet fut d'étudier le potentiel de la réaction d'isomérisation développée dans la résolution cinétique des azométhine imines. En effet, l'objectif fut de démontrer qu'en employant une amine chirale, il serait plus facile d'isomériser un des énantiomères de l'azométhine imine que l'autre. Ce dernier se retrouverait alors en excès (schéma 4.06). Le développement d'une telle réaction ajouterait une méthode pour la

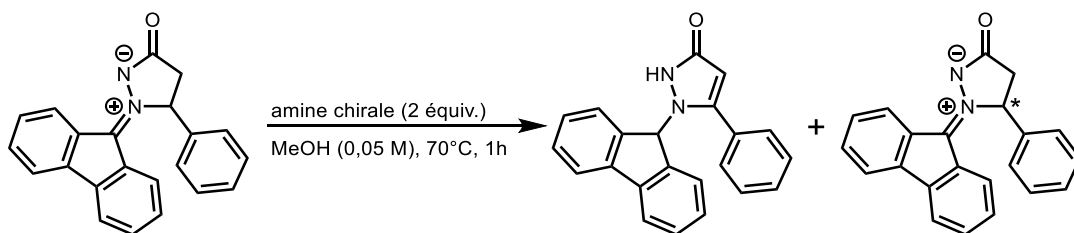
<sup>102</sup> a) Suárez, A.; Downey, C. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244 b) Wang, M.; Huang, Z.; Xu, J.; Chi, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1214.

résolution cinétique d'azométhine imines complexes et variées à la littérature. Il s'agirait aussi de la première résolution cinétique de ces espèces ne nécessitant pas la consommation d'un réactif, contrairement aux cycloadditions et la réduction jusqu'alors mises au point. Cette approche serait donc plus écologique que ses prédécesseurs, ne menant pas à la formation de déchets en quantités stœchiométriques.

**Schéma 4.06.** Résolution cinétique par isomérisation stéréosélective



Il fut d'abord envisagé que cela serait possible grâce aux interactions stériques défavorables entre l'amine et l'un des énantiomères. Il fallut premièrement vérifier si de telles amines pouvaient provoquer l'isomérisation. Pour ce faire, des amines chirales plus ou moins encombrées furent testées comme réactifs pour l'isomérisation (tableau 4.09). Bien que certaines amines ne donnèrent que des rendements faibles ou nuls (entrées 4.09a-e), le D-prolinol et son équivalent méthylé (entrées 4.09f et 4.09g) permirent des rendements acceptables et presque identiques. L'étude fut donc poursuivie avec ceux-ci.

**Tableau 4.09.** Scan d'amines chirales pour l'isomérisation d'une azométhine imine <sup>a</sup>

Entrée	Réactif	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)
4.09a	( <i>S</i> )-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine	18
4.09b	(+)-Bis[( <i>R</i> )-1-phenylethyl]amine	5
4.09c	L-proline benzyle ester	7
4.09d	( <i>5S</i> )-(-)-2,2,3-triméthyl-5-benzyl-4-imidazolidinone	0
4.09e	L-proline	0
4.09f	D-prolinol	69
4.09g	O-méthyl-L-prolinol	71

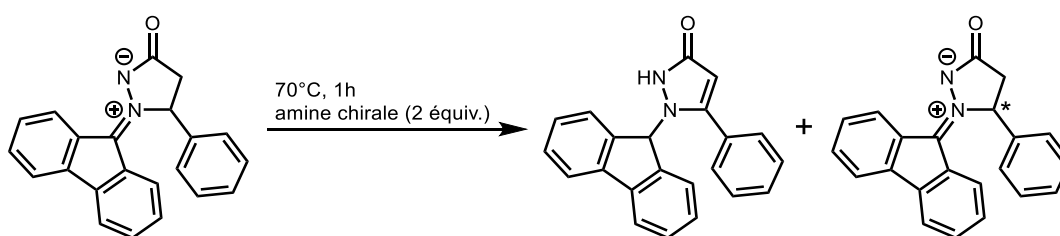
<sup>a</sup>Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le méthanol (0,05 M), puis l'amine chirale (2 équiv.) est ajoutée. Le vial est scellé et le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 70°C pour 1h. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Pour la résolution cinétique d'un mélange racémique, le rendement idéal est de 50%, soit que l'un des énantiomères aient été complètement converti, alors que l'autre n'a pas du tout réagit. Cependant les rendements obtenus avec le D-prolinol et l'O-méthyl-L-prolinol étaient supérieurs à 50%. Cela indique un manque de stéréosélectivité de la part du réactif. Pour pallier à ce problème, il fut d'abord envisagé que l'emploi d'une amine plus encombrée permettrait une meilleure stéréosélectivité. Cependant, en regard des amines déjà testées, il semble que plus d'encombrement empêche l'amine d'effectuer le transfert de proton (entrées 4.09b-d).

Au cours de l'optimisation des conditions réactionnelles, la présence d'un donneur de liaison hydrogène fut jugée nécessaire pour activer le substrat. En effet, l'hypothèse émise était qu'en utilisant un solvant protique comme le méthanol, la charge négative de l'azométhine imine ne peut plus autant stabiliser la charge positive. L'instabilité que cela entraîne permettrait de provoquer l'isomérisation. En cherchant des solutions au manque de stéréosélectivité, cet

aspect revint et manifesta la question suivante : Serait-il possible qu'une amine chirale soit la donneuse de cette liaison hydrogène, à la place du solvant? Si le réactif est responsable de la déstabilisation de l'azométhine imine et du transfert de proton, il serait alors peut-être possible d'employer une amine chirale qui ne pourrait activer et isomériser qu'un seul énantiomère. Le D-prolinol comporte un groupement alcool capable de donner une liaison hydrogène, alors que l'O-méthyl-L-prolinol n'a pas ce proton acide supplémentaire. Afin de tester l'hypothèse de l'activation par le réactif, ces deux réactifs furent tous deux employés en solvant protique et aprotique (tableau 4.10).

**Tableau 4.10.** Étude des liaisons hydrogène dans la résolution cinétique d'azométhine imines<sup>a</sup>



Entrée	Réactif	Solvant	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)
4.09f	D-prolinol	MeOH	69
4.09g	O-méthyl-L-prolinol	MeOH	71
4.10a	D-prolinol	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	27
4.10b	O-méthyl-L-prolinol	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6

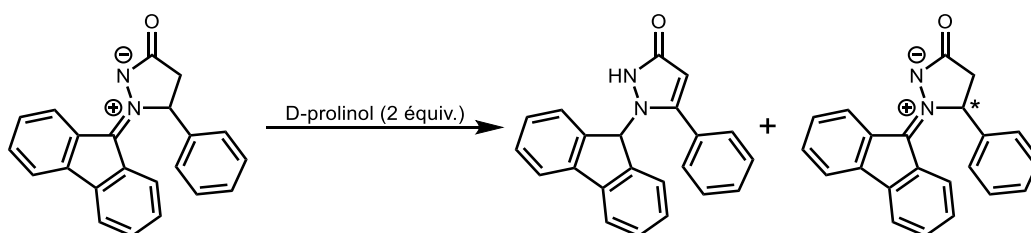
<sup>a</sup>Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le solvant (0,05 M) et l'amine chirale (2 équiv.) est ajoutée. Le vial est scellé et le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 70°C pour 1h. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Il est possible de remarquer que les rendements sont presque identiques en milieu protique (entrées 4.09f-g). Cependant, le rendement dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane est très faible lorsque l'O-méthyl-L-prolinol est utilisé (entrée 4.10b). Cette donnée suggère que sans un milieu donnant de liaisons hydrogène et qu'en absence d'un groupement supplémentaire sur l'amine capable de donner cette liaison, cette amine chirale

est moins efficace pour provoquer l'isomérisation. L'emploi du D-prolinol qui comporte un groupement alcool pouvant donner une liaison hydrogène est donc mieux adapté. Il est raisonnable de dire que le D-prolinol permet une interaction déstabilisante avec la charge négative du substrat. De plus, cette interaction supplémentaire pourrait forcer une approche particulière de l'amine lors de la déprotonation. Cette contrainte stérique supplémentaire pourrait ainsi favoriser la discrimination des énantiomères.

Afin d'optimiser la réaction avec le D-prolinol, une gamme de solvants fut essayée. Les solvants capables de dissoudre adéquatement l'azométhine imine furent par la suite testés à température ambiante (tableau 4.11).

**Tableau 4.11.** Optimisation du solvant pour la résolution cinétique d'azométhine imines <sup>a</sup>

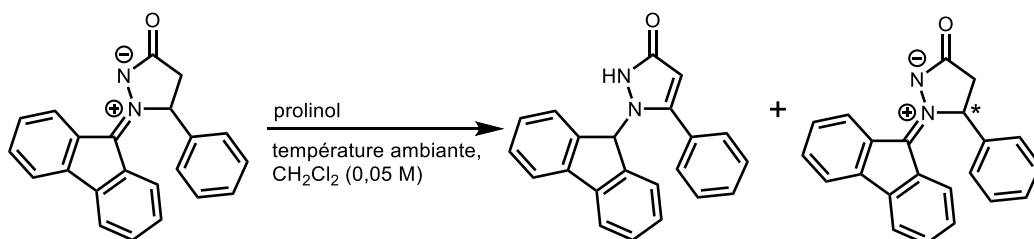


Entrée	Solvant	Temps	Température	Rendement RMN- <sup>1</sup> H (%)
4.09f	MeOH	1h	70°C	69
4.11a		24h	ambiante	89
4.10a	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1h	70°C	27
4.11b		24h	ambiante	30
4.11c	1,2-dichloroéthane	1h15	70°C	35
4.11d	MeNO <sub>2</sub>	1h15	70°C	15
4.11e	PhCl	1h15	70°C	53
4.11f	PhCF <sub>3</sub>	1h	70°C	27
4.11g		24h	ambiante	33
4.11h	MeCN	1h15	70°C	61
4.11i		24h	ambiante	76

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le solvant (0,05 M) et le D-prolinol (2 équiv.) est ajouté. Le vial est scellé et le mélange réactionnel est agité à température ambiante ou dans un bain d'huile à 70°C. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Ayant précédemment fait la preuve que le transfert de proton est possible sans chauffage (entrée 4.06d), fournir moins d'énergie au système devrait contribuer à la stéréosélectivité. En effet, en employant un réactif ou un catalyseur possédant une certaine stéréoisométrie, il y a une différence d'énergie entre les réactions avec chacun des stéréoisomères du substrat. Cette différence d'énergie est causée par les interactions stériques entre les réactifs qui varient d'un stéréoisomère à l'autre. Si cette différence d'énergie est suffisamment importante, il est possible que seule l'approche d'un des stéréoisomères, possédant le moins de contraintes stériques, soit alors faisable. Conséquemment, en fournissant moins de chaleur au système, il est possible de réduire l'importance des réactions plus exigeantes énergétiquement. En testant les divers solvants, seuls le dichlorométhane et l'acétonitrile permirent de solubiliser convenablement le substrat. En testant ces solvants à température ambiante, le rendement de 76% avec l'acétonitrile (entrée 4.11i) dénote un manque de stéréosélectivité dans ce solvant, dépassant le rendement idéal de 50% pour une résolution cinétique. Le rendement plus faible obtenu avec le dichlorométhane suggère quant à lui une meilleure sélectivité de la part du réactif. Avec ces données en main, la stéréosélectivité jusqu'alors suspectée fut analysée par CLHP chirale (tableau 4.12).

**Tableau 4.12.** Analyse de la stéréosélectivité pour les conditions développées <sup>a</sup>

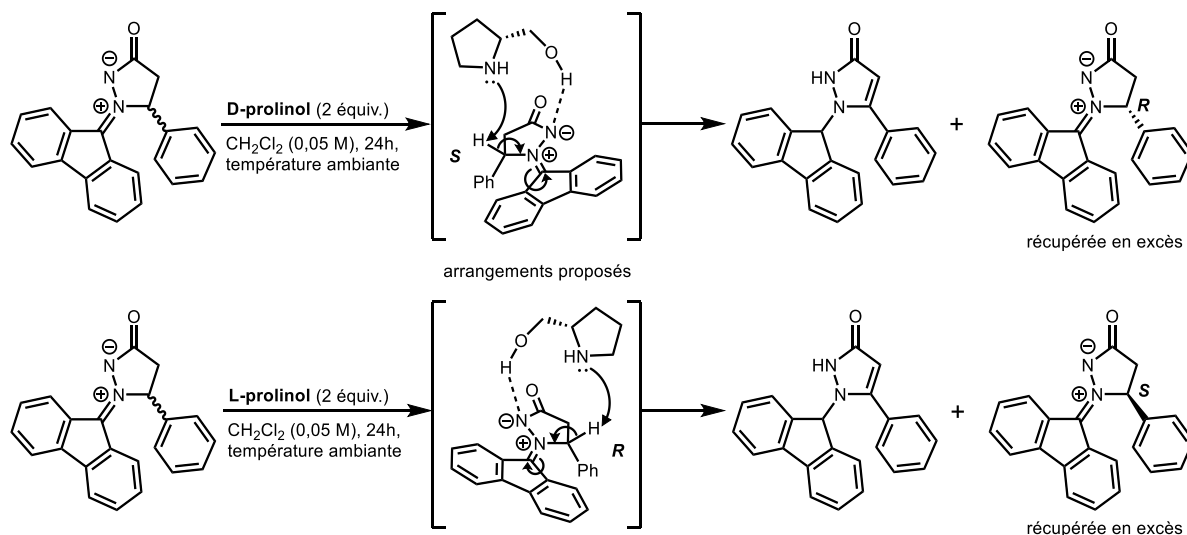


Entrée <sup>a</sup>	Amine chirale	Temps	Conversion (%)	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>	<i>s</i> <sup>c</sup>	Énantiomère obtenu en excès
4.11b	D-prolinol (2 équiv.)	24h	30	32	1,79	R
4.12a	L-prolinol (2 équiv.)	24h	30	30	1,68	S
4.12b	D-prolinol (2 équiv.)	41h	65	19	1,26	
4.12c	D-prolinol (0,6 équiv.)	41h	10	4	1,02	
4.12d <sup>d</sup>	D-prolinol (2 équiv.)	1h	-	7	1,06	
4.12e <sup>e</sup>	D-prolinol (2 équiv.)	25h	76	4	1,02	

<sup>a</sup> Les entrées furent faites avec 0,05 mmol d'azométhine imine. Celle-ci est dissoute dans le solvant (0,05 M) et le D-prolinol (2 équiv.) est ajouté. Le vial est scellé et le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 70°C pour 1h. Les rendements RMN furent déterminés à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.. <sup>b</sup> Le *ee* fut déterminé par analyse de l'azométhine imine restant en CLHP chirale <sup>c</sup> facteur de sélectivité  $s = k_{\text{rapide}}/k_{\text{lent}}$  <sup>d</sup> l'entrée fut faite à 40°C <sup>e</sup> l'entrée fut faite dans l'acétonitrile plutôt que le dichlorométhane

Le D-prolinol et le L-prolinol, dans les mêmes conditions (entrées 4.11b et 4.12a), ont permis l'obtention de rendements et d'excès énantiomériques similaires, mais des énantiomères contraires. En effet, l'analyse par HPLC chirale révèle un enrichissement en azométhine imine « R » avec le D-prolinol et en azométhine imine « S » avec le L-prolinol (schéma 4.07).

**Schéma 4.07.** Obtention de différents énantiomères avec le D-prolinol et le L-prolinol



Cependant, le *ee* d'environ 30% n'était pas satisfaisant. Afin d'y remédier, une période de réaction plus longue (entrée 4.12b) et une température plus élevée (entrée 4.12d) furent testées. Toutefois, ces options ont plutôt favorisé l'isomérisation des deux énantiomères, réduisant la stéréosélectivité et, donc, la valeur du *ee*. La quantité d'amine en solution fut réduite (entrée 4.12c). Cet essai visait à réduire les probabilités que plusieurs molécules de prolines interagissent avec une molécule de substrat en même temps. En effet, si plusieurs molécules d'amine sont présentes autour de l'hétérocycle, il serait possible que l'une active le dipôle tandis que l'autre exécute le transfert de proton, perdant l'effet stéréosélectif recherché. Il fut envisagé qu'en ayant moins de prolinol en solution, l'isomérisation doit être faite par la même molécule occupant la charge négative du dipôle, forçant ainsi une géométrie contraignante, favorisant la discrimination des énantiomères. Cependant, en plus de diminuer le rendement, l'excès énantiomérique fut très bas, infirmant cette hypothèse. Finalement, la réaction exécutée dans l'acétonitrile plutôt que le dichlorométhane, bien qu'elle permit l'obtention d'un bien meilleur rendement, fit preuve d'une faible énantiosélectivité, reflétée dans un *ee* presque inexistant.

En regard des données présentées, il fut déterminé qu'une résolution cinétique des azométhine imines grâce à la réaction d'isomérisation décrite dans cette thèse est possible, étant donné l'obtention de *ee* modestes. Toutefois, le prolinol ne permet pas une stéréosélectivité satisfaisante. Il est possible que ce réactif ne présente pas assez de groupements encombrants ou une géométrie particulière qui gênerait distinctement l'approche d'un des énantiomères. Il serait intéressant, dans le futur, de poursuivre cette étude et de trouver un réactif plus adapté. Cela permettrait de proposer la toute première résolution d'azométhine imines complexes, dérivés d'aldéhydes et de cétones, ne nécessitant pas la consommation stœchiométrique du réactif. De plus, l'emploi d'azométhine imines dérivés de cétones asymétriques pourraient être étudiés. Cette réaction pourrait permettre d'enrichir le contenu énantiomérique du substrat, en plus de former stéréosélectivement les dérivés de pyrazolone correspondants!

### 5.1 Conclusions

En conclusion, le projet d'hydrolyse a approfondi l'étude du potentiel catalytique des carbonyles permettant une intramolécularité temporaire. Dans un premier temps, l'optimisation de l'hydrolyse des  $\alpha$ -amino esters n'a pas pu réduire suffisamment la réaction de fond, tout en produisant un bon « turnover » catalytique. L'emploi de conditions réactionnelles variées ou divers substrats ne porta pas fruits. Néanmoins, la tendance observée suggère que la présence d'aldéhydes ou de cétones promouvait l'hydrolyse, ce qui concorde avec les précédents dans la littérature. Dans un deuxième temps, l'application de l'organocatalyse à la mono-hydrolyse des 1-amino diesters phosphoniques permit de développer une réaction efficace, douce, facile, économique, plus écologique et plus sécuritaire pour la mono-hydrolyse de ces composés d'intérêt. Les conditions réactionnelles furent optimisées et l'étude faite à démontrer que cette méthode permettait facilement l'hydrolyse de substrats portant un groupement alkyle. Les problèmes contraignants dans la première partie du projet d'hydrolyse n'ont pas été rencontrés en employant cette autre classe de substrat. Cette étude sera poursuivie par le groupe, afin d'étendre la portée de la réaction et de tester son potentiel pour l'hydrolyse stéréosélective.

En conclusion, le projet d'isomérisation a, tel que prévu, établi une nouvelle voie de synthèse pour former des dérivés de pyrazolone complexes. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'obtenir d'excellents rendements avec des groupements aromatiques variés en C<sup>3</sup>. La portée de cette réaction a aussi pu être étendue à la synthèse de triazolium-olates grâce aux azométhine imines produits par aminocarbonylation d'imines. Cette transformation ne requière aucun catalyseur métallique. Il fut démontré que l'isomérisation

est viable à température ambiante et que la base peut être employée de façon catalytique. La formation de dérivés de pyrazolone via aminocarbonylation d'éthers d'alcènes fut précédemment développée par le groupe Beauchemin. Cependant, cette nouvelle réaction n'exige pas la fonctionnalisation des réactifs et ne génère aucun sous-produit. Cette méthode est donc plus simple et plus verte. Tout dernièrement, il fut démontré qu'il existe un potentiel pour la résolution cinétique des azométhine imines grâce à la réaction d'isomérisation développée, ayant obtenu des *ee* modestes avec le D-prolinol et le L-prolinol. La poursuite de cette étude pourrait mener à la mise au point d'une nouvelle méthode applicable à des substrats complexes et variés, pour l'obtention d'azométhine imines énantiorenrichies pouvant alors être utilisées comme réactifs chiraux énantio purs.

## **5.2 Apports originaux à la recherche**

- 1) Investigation de l'emploi d'aldéhydes simples comme organocatalyseur pour l'hydrolyse d' $\alpha$ -amino esters grâce à une intramolécularité temporaire.
- 2) Optimisation de l'hydrolyse de 1-amino diesters phosphoniques grâce en l'emploi d'aldéhydes prébiotiques, notamment le formaldéhyde, comme organocatalyseur et application à des substrats portant un groupement alkyle.
- 3) Optimisation de l'isomérisation pour la synthèse de dérivés de pyrazolone et étude de sa portée et de ses limitations.
- 4) Application de l'isomérisation à la synthèse de triazolium-olates.
- 5) Démonstration du potentiel de la réaction d'isomérisation dans la résolution cinétique d'azométhine imines complexes.

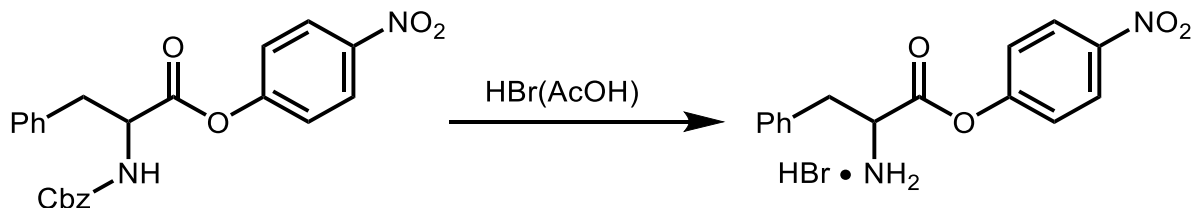
## **6.1 Methods**

All reactions were conducted at room temperature or with heating in an oil bath or by irradiation in a microwave *Initiator<sup>TM</sup> 2.0*. The glassware was air dried or dried in an oven. Products were purified by flash column chromatography, unless otherwise noted, with 40-63 $\mu$ m silica gel as the stationary phase. TLC analyses were done on aluminium backed plates coated with 250 $\mu$ m silica gel F<sub>254</sub> 60 Å and revealed with UV light or by staining with vanillin or ninhydrin, followed by heating. All the chemical compounds and solvents were purchased from commercial sources and used as received. All NMR-<sup>1</sup>H, NMR-<sup>13</sup>C, NMR-<sup>31</sup>P and NMR-<sup>19</sup>F spectra were done on Bruker AVANCE 300 MHz or 400 MHz spectrometer, at room temperature. The spectra were done in DMSO-*d*<sub>6</sub> referencing the solvent's signal at 2.50 ppm for NMR-<sup>1</sup>H and at 39.51 ppm for NMR-<sup>13</sup>C, in CDCl<sub>3</sub> referencing the solvent's signal at 7.27 ppm for NMR-<sup>1</sup>H and at 77.00 ppm for NMR-<sup>13</sup>C, in D<sub>2</sub>O referencing the solvent's signal at 4.75 ppm for NMR-<sup>1</sup>H or in CD<sub>3</sub>OD referencing the solvent's signal at 3.31 ppm for RMN-<sup>1</sup>H and at 49.15 ppm for NMR-<sup>13</sup>C. NMR datas were reported as follow: multiplicity (br = large, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constant(s) in Hertz, integration. Mass spectroscopy datas were obtained from the « John L. Holmes Mass Spectroscopy Facility ». IR datas were obtained using *Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR (ATR Diamond)*. The determination of enantiomeric excess was performed by chiral phase HPLC analysis using Agilent 1200 Series instrument and Diacel ChiralPak AD-H column. Optical rotation measurements were done using Anton Paar MCP 500 Polarimeter. pH measurements were taken using pH-meter accumet<sup>®</sup> AB150.

## 6.2 Experimental section for chapter 2

### General procedure 6.2.1 (procedure used for scheme 2.02)

In an oven dried flask equipped with a stir bar, 1.00 mmol of Cbz-protected  $\alpha$ -aminoester was dissolved in  $\text{HBr}_{(\text{AcOH})}$  (35% wt.) (5 equiv.). Solution was stirred at room temperature until TLC analysis showed complete deprotection. Solvent and excess acid were removed by blowing air on the mixture. Crude mixture was triturated in diethyl ether and product was filtered. Spectral datas were in agreement with the literature.<sup>103</sup>



### General procedure 6.2.2A (procedure used for tables 2.01, 2.02, 2.04 and 2.06)

In a vial, 0.50 mmol of  $\alpha$ -amino ester HCl salt was dissolved in water. Organic base (1 or 2 equiv.) was added and the solution was stirred vigorously. Aldehyde or ketone (0.2 equiv.) was added when the reaction was catalysed. Solution was stirred at room temperature or at 50 °C. Aqueous mixture was transferred in a separatory funnel and washed three times with 2 mL of EtOAc to remove remaining  $\alpha$ -amino ester. Dimethyl sulfone (1 equiv.) was added to the aqueous phase as an internal standard. The mixture was then concentrated under vacuum and analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectrometry.

<sup>103</sup> Schnabel, E. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1964**, 673, 171-175.

### **General procedure 6.2.2B (procedure used for tables 2.03)**

In a vial, 0.50 mmol of  $\alpha$ -amino ester HCl salt was dissolved in a solvent mixture containing water. Et<sub>3</sub>N (2 equiv.) was added and the solution was stirred vigorously. Glycolaldehyde dimer (0.1 equiv.) was added when the reaction was catalysed. Solution was stirred at room temperature for 2 hours. Aqueous mixture was transferred in a separatory funnel and washed three times with 2 mL of EtOAc to remove remaining  $\alpha$ -amino ester. Dimethyl sulfone (1 equiv.) was added to the aqueous phase as an internal standard. The mixture was then concentrated under vacuum and analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectrometry.

### **General procedure 6.2.3 (procedure used for tables 2.04 and 2.05 and for scheme 2.05)**

In a round bottom flask, 0.50 mmol of  $\alpha$ -amino ester HCl salt was dissolved in water. Aqueous ammonium hydroxide was added until reaction reaches a pH of about 9. Solution was stirred for a few minutes then transferred in a separatory funnel. Free amine was extracted using Et<sub>2</sub>O. Organic phase was washed with distilled water and brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Organic phase was concentrated under vacuum providing the  $\alpha$ -amino ester. The substrate was weighted and dissolved in water or in a phosphate buffer (0.1 M) at pH = 10 (0.10 M). Et<sub>3</sub>N was added when noted. The solution was stirred vigorously, then glycolaldehyde dimer (0.1 equiv.) was added, when the reaction was catalysed. Initial pH was measured with pH-meter accumet® AB150, then solution was stirred at room temperature. Aqueous mixture was transferred in an extraction flask and washed three times with 2 mL of EtOAc to remove remaining  $\alpha$ -amino ester. Dimethyl sulfone (1 equiv.) was added to the aqueous phase as an internal standard. The mixture was then concentrated under vacuum and analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectrometry.

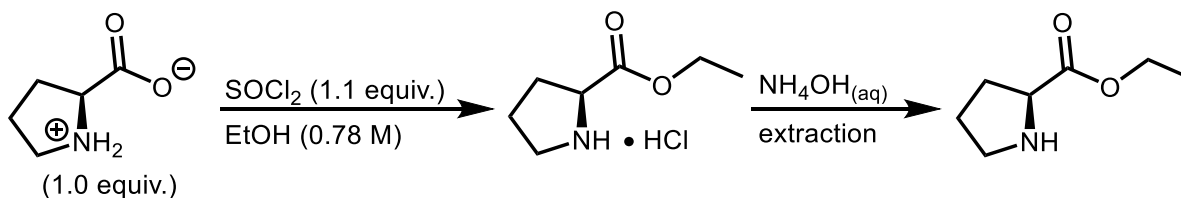
#### **General procedure 6.2.4 (procedure used for tables 2.07 and 2.08)**

In a round bottom flask, 0.50 mmol of  $\alpha$ -amino ester HCl salt was dissolved in water. Aqueous ammonium hydroxide was added until reaction reaches a pH of about 9. Solution was stirred for a few minutes then transferred in a separatory funnel. Free amine was extracted using Et<sub>2</sub>O. Organic phase was washed with distilled water and brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Organic phase was concentrated under vacuum providing the  $\alpha$ -amino ester. The substrate was weighted and dissolved in a phosphate buffer (0.1 M) at pH = 10 (0.10 M). Et<sub>3</sub>N was added when noted. The solution was stirred vigorously, then glycolaldehyde dimer (0.1 equiv.) was added, when the reaction was catalysed. Initial pH was measured using with pH-meter accumet® AB150 and adjusted using NaOH<sub>(aq)</sub> (0.1 M) and HCl<sub>(aq)</sub> (0.1 M), then solution was stirred at room temperature. Dimethyl sulfone (1 equiv.) was added to the aqueous phase as an internal standard, then D<sub>2</sub>O (10 % V/V) was added. The mixture was directly analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectrometry.

#### **General procedure 6.2.5 (procedure used to prepare the substrate in scheme 2.05)**

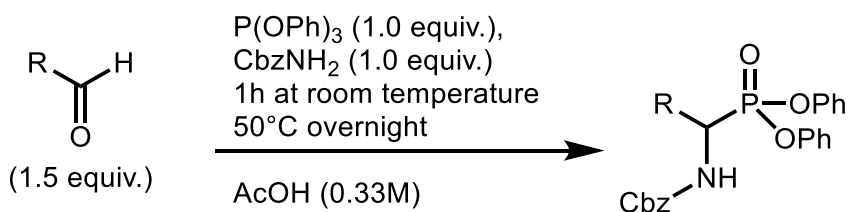
L-proline (0.501 g, 4.35 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in ethanol (5.6 mL) and cooled in an ice bath. SOCl<sub>2</sub> (0.35 mL, 4.82 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise, then the solution was put under reflux for 6 hours. Solvent was evaporated under vacuum. HCl salt was dissolved in water and NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub> was added till the pH of the solution was about 9. Aqueous solution was transferred in a separatory funnel and amino ester was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. Organic phase was washed with distilled water and brine, then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered.

Solvent was evaporated providing a colorless oil, used directly. Spectral data were in agreement with the literature.<sup>104</sup>

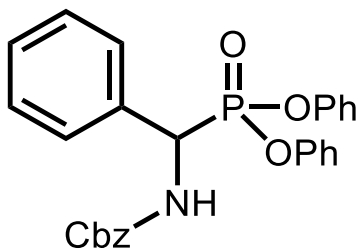


### **General procedure 6.2.6 (preparation of protected 1-amino phosphonic esters):**

In a round bottom flask equipped with a stir bar, aldehyde (1.5 equiv.) was dissolved in glacial acetic acid (0.33 M). Under magnetic stirring, benzyl carbamate (1.0 equiv.) was added followed by triphenyl phosphite (1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The flask was then equipped with a condenser and the reaction was heated in an oil bath at 50 °C overnight. Most of the glacial acetic acid was removed under vacuum. Saturated aqueous sodium carbonate was added to the crude mixture and extracted with EtOAc/Hexanes, 1/1. The organic phase was washed with distilled water and with brine, then dried with sodium sulfate and filtered. After being concentrated under vacuum, the product was crystallized from the organic phase with methanol in the freezer. The product was recrystallized in methanol when further purification was required.



<sup>104</sup> Masaki, A. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **2006**, 70, 303-306

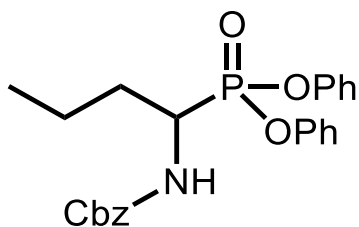


Carbamic acid, *N*-[(diphenoxyphosphinyl)phenylmethyl]-, phenylmethyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.6** using benzaldehyde (1.5 equiv), benzyl carbamate (1.0 equiv), triphenyl phosphite (1.0 equiv.) and AcOH (0.33 M) combined in a round bottom flask. The crystallized protected 1-amino phosphonic ester was filtrated and dried under vacuum, providing white needles. Yield and spectral data were in agreement with the literature.<sup>105</sup>

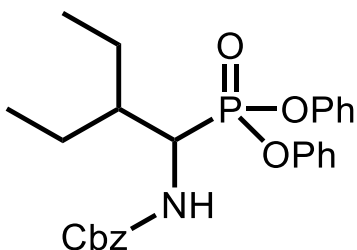
---

<sup>105</sup> Van der Veken, P.; El Sayed, I.; Joossens, J.; Stevens, C. V.; Augustyns, K.; Haemers, A. *Synthesis* **2005**, 634-638.



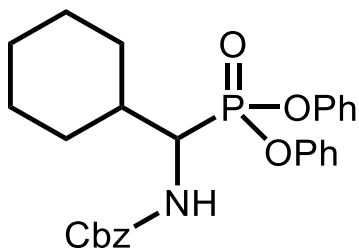
Entry 2.14d: Carbamic acid, *N*-[1-(diphenoxyphosphinyl)butyl]-, phenylmethyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.6** using butyraldehyde (0.45 mL, 5.0 mmol, 1.5 equiv), benzyl carbamate (0.504 g, 3.33 mmol, 1.0 equiv), triphenyl phosphite (0.87 mL, 3.3 mmol, 1.0 equiv.) and AcOH (10 mL) combined in a round bottom flask. The crystallized protected 1-amino phosphonic ester was filtrated and dried under vacuum, providing white needles (0.665 g, 46 % yield). TLC  $R_f = 0.12$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.40 - 7.28$  (m, 8 H), 7.25 (s, 1 H), 7.22 - 7.07 (m, 6 H), 5.20 - 5.08 (m, 2 H), 5.02 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H), 4.51 (dtd,  $J = 3.9, 10.7, 17.3$  Hz, 1 H), 2.10 - 1.96 (m, 1 H), 1.76 (dq,  $J = 4.9, 9.6, 14.5$  Hz, 1 H), 1.67 - 1.57 (m, 1 H), 1.53 - 1.42 (m, 1 H), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 155.9, 155.9, 150.3, 150.2, 150.1, 150.0, 136.1, 129.8, 129.7, 128.5, 128.3, 128.1, 125.4, 125.2, 120.6, 120.6, 120.4, 120.4, 67.3, 48.9, 47.4, 32.0, 32.0, 19.0, 18.8, 13.5$   $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 17.81$  IR (ATR diamond) 3267 3057 2959 1710 1591 1540 1487 1213 940 755 689  $\text{cm}^{-1}$  HRMS (ESI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 462.1446. Found: 462.1439.



Carbamic acid, [1-(diphenoxyphosphinyl)-2-ethylbutyl]-, phenylmethyl ester

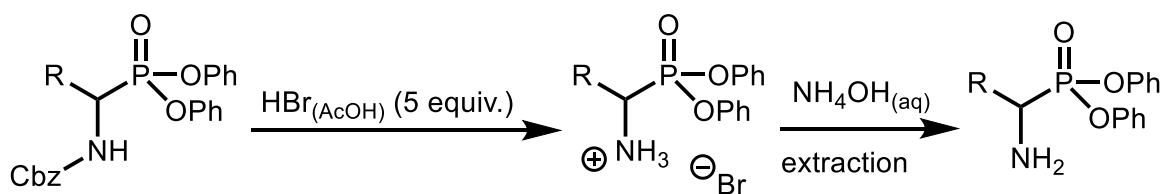
Synthesized according to **general procedure 6.2.6** using 2-ethylbutyraldehyde (1.07 mL, 10 mmol, 1.5 equiv), benzyl carbamate (1.008 g, 6.667 mmol, 1.0 equiv), triphenyl phosphite (1.75 mL, 6.67 mmol, 1.0 equiv.) and AcOH (20 mL) combined in a round bottom flask. The crystallized protected 1-amino phosphonic ester was filtrated and dried under vacuum. Recrystallization of the product provided white needles (1.57 g, 52 % yield). TLC  $R_f = 0.22$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.38 - 7.27$  (m, 7 H), 7.26 - 7.05 (m, 8 H), 5.24 - 5.05 (m, 3 H), 4.75 - 4.61 (m, 1 H), 1.98 - 1.77 (m, 2 H), 1.61 - 1.52 (m, 1 H), 1.46 - 1.17 (m, 2 H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 156.1, 156.1, 150.4, 150.3, 150.2, 150.1, 136.1, 129.8, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2, 125.3, 125.1, 120.6, 120.6, 120.4, 120.4, 67.4, 50.8, 49.3, 42.6, 42.5, 22.7, 22.6, 22.5, 22.4, 11.8, 11.7$   $^{31}\text{P}$  NMR (121MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 15.00$  IR (ATR diamond) 3261 3057 2930 2859 1710 1591 1536 1489 1196 932 756 686  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 490.1759. Found: 490.1764.

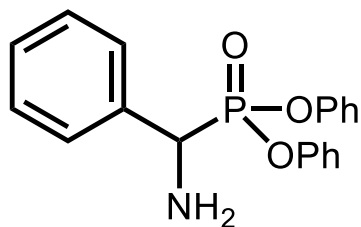


Carbamic acid, [cyclohexyl(diphenoxyposphiny)methyl]-, phenylmethyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.6** using cyclohexanecarboxaldehyde (1.21 mL, 10.0 mmol, 1.5 equiv), benzyl carbamate (1.008 g, 6.667 mmol, 1.0 equiv), triphenyl phosphite (1.75 mL, 6.67 mmol, 1.0 equiv.) and AcOH (20 mL) combined in a round bottom flask. The crystallized protected  $\alpha$ -aminophosphodiester was filtrated and dried under vacuum, providing white solid (1.75 g, 55 % yield). TLC  $R_f$  = 0.28 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = 7.30 - 7.13 (m, 9 H), 7.12 - 7.00 (m, 6 H), 5.25 - 5.16 (m, 1 H), 5.05 (q,  $J$  = 12.2 Hz, 2 H), 4.35 (ddd,  $J$  = 4.2, 10.8, 19.7 Hz, 1 H), 2.07 - 1.87 (m, 2 H), 1.79 - 1.68 (m, 2 H), 1.58 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1 H), 1.29 - 0.99 (m, 5 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = 156.1, 156.1, 150.3, 150.2, 150.1, 150.0, 136.1, 129.7, 129.6, 128.5, 128.2, 128.1, 125.3, 125.1, 120.7, 120.6, 120.4, 120.4, 67.4, 54.0, 52.4, 38.9, 38.8, 30.5, 30.3, 27.9, 27.9, 26.0, 26.0, 25.9, 25.8  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  = 17.15 IR (ATR diamond) 3258 3057 2930 2857 1709 1541 1488 1198 1023 931 759 683  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 502.1759. Found: 502.1767.

**General procedures 6.2.7 :** In a round bottom flask equipped with a stir bar, HBr in acetic acid (33 % m/m) was added directly on the protected 1-amino phosphonic ester. The reaction mixture was stirred at room temperature for at least 20 min, until completion. The solvent was removed by blowing air on the reaction mixture. The mixture was then triturated in diethyl ether and filtered to yield the amine salt quantitatively. The amine salt was dissolved in water and aqueous ammonium (5 equiv.) was added. After stirring for a few minutes, the 1-amino phosphonic ester was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with distilled water and brine, then dried with sodium sulfate and filtered. The organic phase was concentrated under vacuum and the free amine was used directly.



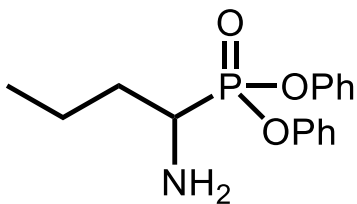


Phosphonic acid, *P*-(1-aminophenylmethyl)-, diphenyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.7** using carbamic acid, *N*-[1-(diphenoxyphosphinyl)phenylmethyl]-, phenylmethyl ester (1.0 equiv) and  $\text{HBr}_{(\text{AcOH})}$  (33 %) (5.0 equiv.) combined in a round bottom flask. The amine salt was triturated in  $\text{Et}_2\text{O}$  and filtered providing a white solid quantitatively. The extracted 1-amino phosphonic diester was obtained as a clear oil and used directly. Spectral data were in agreement with the literature.<sup>106</sup>

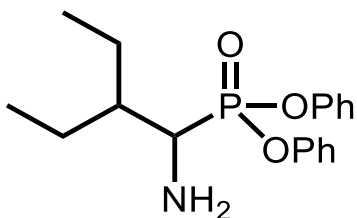
---

<sup>106</sup> Nakamura, S.; Nakashima, H.; Yamamura, A.; Shibata, N.; Toru, T. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *9*, 1209-1212.



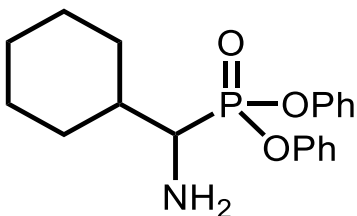
Phosphonic acid, *P*-(1-aminobutyl)-, diphenyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.7** using carbamic acid, *N*-[1-(diphenoxyposphinyl)butyl]-, phenylmethyl ester (0.284 g, 0.647 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{HBr}_{(\text{AcOH})}$  (33 %) (0.59 mL, 3.2 mmol, 5.0 equiv.) combined in a round bottom flask. The amine salt was triturated in  $\text{Et}_2\text{O}$  and filtered providing a white solid quantitatively. The extracted 1-amino phosphonic diester was obtained as a clear oil and used directly. TLC  $R_f = 0.48$  (EtOAc)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.38 - 7.23$  (m, 4 H),  $7.23 - 7.06$  (m, 6 H),  $3.35$  (dt,  $J = 4.0, 9.5$  Hz, 1 H),  $2.11 - 1.90$  (m, 1 H),  $1.83 - 1.63$  (m, 2 H),  $1.56 - 1.40$  (m, 1 H),  $0.98$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 150.4, 150.3, 150.2, 129.5, 124.9, 120.3, 120.3, 49.7, 47.8, 33.0, 19.2, 13.5$   $^{31}\text{P}$  NMR (121MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 19.75$  IR (ATR diamond) 2870 2582 2361 1982 1587 1484 1202 953 929 767 687  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 328.1079. Found: 328.1078.



Phosphonic acid, (1-amino-2-ethylbutyl)-, diphenyl ester

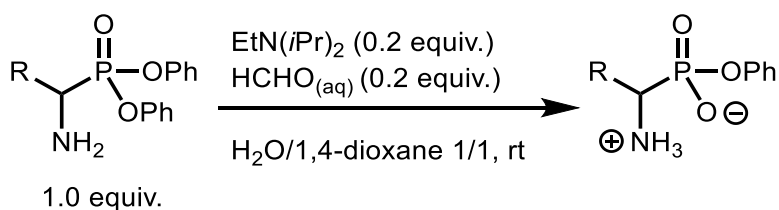
Synthesized according to **general procedure 6.2.7** using carbamic acid, [1-(diphenoxyphosphinyl)-2-ethylbutyl]-, phenylmethyl ester (0.279 g, 0.597 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{HBr}_{(\text{AcOH})}$  (33 %) (0.60 mL, 3.3 mmol, 5.5 equiv.) combined in a round bottom flask. The amine salt was triturated in  $\text{Et}_2\text{O}$  and filtered providing a white solid quantitatively. The extracted 1-amino phosphonic diester was obtained as a clear oil and used directly. TLC  $R_f = 0.61$  (EtOAc)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 7.44 - 7.31$  (m, 4 H), 7.24 - 7.14 (m, 6 H), 3.39 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1 H), 1.89 (br. s., 2 H), 1.76 (ddd,  $J = 3.9, 7.5, 13.5$  Hz, 1 H), 1.67 - 1.39 (m, 3 H), 1.37 - 1.18 (m, 1 H), 0.86 (dt,  $J = 2.7, 7.3$  Hz, 6 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 151.5, 151.4, 151.3, 151.2, 131.3, 127.2, 127.2, 127.2, 127.2, 121.9, 121.8, 121.8, 121.8, 51.8, 50.3, 43.6, 23.9, 23.8, 23.5, 23.5, 12.3$   $^{31}\text{P}$  NMR (121MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 23.89$  IR (ATR diamond) 2877 2572 1981 1587 1486 1390 1205 1161 938 768 687  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 356.1392. Found: 356.1387.

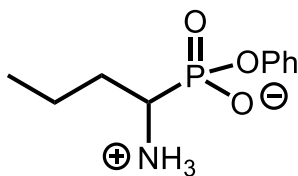


Phosphonic acid, (aminocyclohexylmethyl)-, diphenyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.7** using Carbamic acid, [cyclohexyl(diphenoxyposphiny)methyl]-, phenylmethyl ester (1.750 g, 3.652 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{HBr}_{(\text{AcOH})}$  (33 %) (3.3 mL, 18 mmol, 4.9 equiv.) combined in a round bottom flask. The amine salt was triturated in  $\text{Et}_2\text{O}$  and filtered providing a white solid quantitatively. The extracted 1-amino phosphonic diester was obtained as a clear oil and used directly. TLC  $R_f = 0.61$  (EtOAc)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.40 - 7.02$  (m, 10 H), 3.20 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 2.14 - 1.88 (m, 2 H), 1.87 - 1.39 (m, 7 H), 1.38 - 1.03 (m, 4 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 150.5, 150.4, 129.7, 129.6, 125.0, 120.5, 120.5, 120.5, 120.4, 55.2, 53.8, 39.2, 39.1, 30.7, 30.6, 27.7, 27.6, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0$   $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 22.07$  IR (ATR diamond) 2849 1587 1485 1256 1206 1175 944 767 686  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 368.1381. Found: 368.1392.

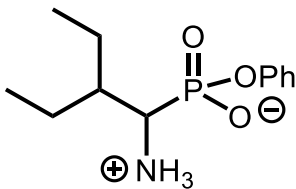
**General procedure 6.2.8:** In a vial, 0.3 mmol of the free 1-amino phosphonic ester was dissolved in H<sub>2</sub>O/1,4-dioxane 1/1. Diisopropylethylamine (0.2 equiv.) was added to the mixture with a micro-syringe. The solution was stirred to dissolve the substrate. Aqueous formaldehyde (37 wt. %) with 10-15 % methanol as stabilizer (0.2 equiv.) was added with a micro-syringe. The vial was sealed and stirred at room temperature. The crude mixture was transferred in a round bottom flask. After adding twice the volume of ethanol, the mixture was concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in ethanol and concentrated under vacuum two other times. 1,3,5-trimethoxybenzene was added as an internal standard and a NMR spectrum of the crude mixture was taken. Product was purified by trituration in Et<sub>2</sub>O.





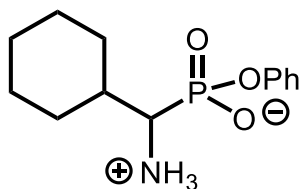
Entry 2.14a: Phosphonic acid, *P*-(1-amino-butyl)-, monophenyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.8** using Phosphonic acid, (1-amino-butyl)-, diphenyl ester (0.093 g, 0.305 mmol, 1.0 equiv), diisopropylamine (10.4  $\mu$ L, 0.060 mmol, 0.2 equiv.) and aqueous formaldehyde (37 wt. %) with 10-15 % methanol as stabilizer (4.5  $\mu$ L, 0.060 mmol, 0.2 equiv.) dissolved in water (1.5 mL) and 1,4-dioxane (1.5 mL). NMR-<sup>1</sup>H spectrum analysis of the crude mixture with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard revealed full conversion. The product was triturated in Et<sub>2</sub>O and filtered providing a white solid (0.069 g, 68 %). TLC R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc/MeOH, 3/2) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.37 - 7.15 (m, 4 H), 7.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.22 (ddd, *J* = 5.7, 8.3, 13.6 Hz, 1 H), 2.10 - 1.90 (m, 1 H), 1.89 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.42 (m, 2 H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 153.0, 129.0, 122.4, 120.6, 31.4, 31.3, 29.8, 19.1, 13.8 <sup>31</sup>P NMR (121MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 10.57 IR (ATR diamond) 2870 1593 1536 1491 1216 1071 908 767 690 561 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): Exact mass calculated for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>PNa [M+Na]<sup>+</sup>: 252.0766. Found: 252.0740.



Entry 2.14b: Phosphonic acid, *P*-(1-amino-2-ethylbutyl)-, monophenyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.8** using Phosphonic acid, (1-amino-2-ethylbutyl)-, diphenyl ester (0.101 g, 0.303 mmol, 1.0 equiv), diisopropylamine (10.4  $\mu$ L, 0.060 mmol) and aqueous formaldehyde (37 wt. %) with 10-15 % methanol as stabilizer (4.5  $\mu$ L, 0.060 mmol) dissolved in water (1.5 mL) and 1,4-dioxane (1.5 mL). NMR-<sup>1</sup>H spectrum analysis of the crude mixture with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard revealed 81 % yield. The product was triturated in Et<sub>2</sub>O and filtered providing a white solid (0.058 g, 74 %). TLC R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc/MeOH, 3/2) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) d = 7.35 - 7.19 (m, 4 H), 7.12 - 7.03 (m, 1 H), 3.37 (dd, *J* = 3.8, 15.5 Hz, 1 H), 2.01 - 1.76 (m, 2 H), 1.75 - 1.61 (m, 1 H), 1.52 (quind, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 1 H), 1.41 - 1.24 (m, 1 H), 1.06 - 0.86 (m, 6 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, CD<sub>3</sub>OD) d = 153.5, 153.5, 130.5, 124.7, 121.9, 121.8, 52.3, 50.9, 42.9, 23.7, 23.6, 23.3, 23.3, 12.2, 12.1 <sup>31</sup>P NMR (121MHz, CD<sub>3</sub>OD) d = 10.06 IR (ATR diamond) 3415 2961 2361 1525 1414 1251 1214 1073 893 761 627 567 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): Exact mass calculated for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>PNa [M+Na]<sup>+</sup>: 280.1079. Found: 280.1078.

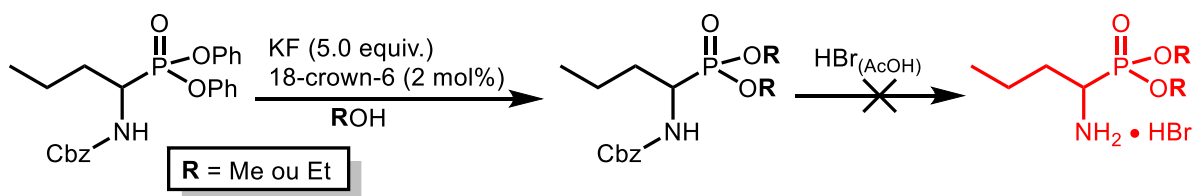


Entry 2.14c: Phosphonic acid, *P*-(1-amino-1-cyclohexylmethyl)-, monophenyl ester

Synthesized according to **general procedure 6.2.8** using Phosphonic acid, (aminocyclohexylmethyl)-, diphenyl ester (0.104 g, 0.301 mmol, 1.0 equiv), diisopropylamine (10.5  $\mu$ L, 0.060 mmol) and aqueous formaldehyde (37 wt. %) with 10-15 % methanol as stabilizer (4.5  $\mu$ L, 0.060 mmol) dissolved in water (1.5 mL) and 1,4-dioxane (1.5 mL). NMR- $^1\text{H}$  spectrum analysis of the crude mixture with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard revealed full conversion. The product was triturated in Et<sub>2</sub>O and filtered providing a white solid (0.060 g, 74 %). TLC  $R_f = 0.37$  (EtOAc/MeOH, 3/2)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 7.36 - 7.17$  (m, 4 H), 7.13 - 7.03 (m, 1 H), 3.07 (dd,  $J = 5.4, 14.4$  Hz, 1 H), 1.99 (m, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 1.70 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 1.46 - 1.10 (m, 6 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 153.5, 153.4, 130.5, 124.7, 121.9, 121.9, 56.1, 54.6, 39.2, 31.8, 31.8, 30.1, 30.0, 27.5, 27.3, 27.1$   $^{31}\text{P}$  NMR (121MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 9.79$  IR (ATR diamond) 2921 2850 1592 1488 1209 1069 894 760 690 564  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): Exact mass calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>PNa [M+Na]<sup>+</sup>: 292.1079. Found: 292.1068.

**General procedure 6.2.9 (transesterification of protected 1-amino phosphonic ester for scheme 2.10):**

In a round bottom flask, Cbz-protected 1-amino phosphonic ester (0.661 g, 1.50 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in ethanol or methanol. Potassium fluoride (0.850 g, 14.64 mmol, 10 equiv.) and then 18-crown-6 (0.004 g, 0.017 mmol, 2 mol%) were added. Reaction mixture was brought to reflux in an oil bath for 10 min, then stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under vacuum. Crude mixture was dissolved in 50 mL of water, transferred in a separatory funnel and extracted three times with 20 mL of EtOAc. The organic phase was washed with 20 mL of NaOH<sub>(aq)</sub> (1N) three times, then 20 mL of water and 20 mL of brine. The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum providing the product. Spectral datas were in agreement with the literature.<sup>55</sup>



## 6.3 Experimental section for chapter 4

### General informations

#### i. Synthesis of racemic azomethine imines (starting material for entries 4a-r)

Starting material for entries **4a-r** were used directly from the Beauchemin lab's chemical library. Azomethine imines **4a-g** and **4l-4r** were synthesized by alkene aminocarbonylation according to literature procedures.<sup>107</sup> Azomethine imines **4h-k** were synthesized by imine aminocarbonylation according to literature procedures.<sup>57</sup>

#### ii. Selectivity factor ( $s = k_{fast}/k_{slow}$ ) was determined using the following equation<sup>108</sup>

$$s = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee)]}$$

#### iii. Specific rotation $[\alpha]_D^{20}$ was calculated as follow: $a$ = optical rotation ;

$$c = \text{g}/100 \text{ mL} ; l = 0.1 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{a \times 100}{l \times c}$$

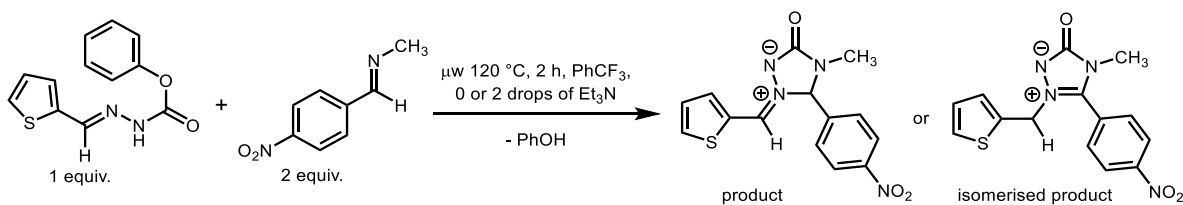
### General procedures

**General procedure 6.3.1 (procedure used for table 4.01):** In a clean microwave vial, dried in the oven and equipped with a magnetic stir bar, hydrazone (1.0 equiv.), imine (2.0 equiv.) and PhCF<sub>3</sub> (0.05 M) were combined. Two drops of Et<sub>3</sub>N were added when noted. The vial was sealed and purged with argon. The reaction mixture was heated by microwave irradiation at 120 °C, for 2 h. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction

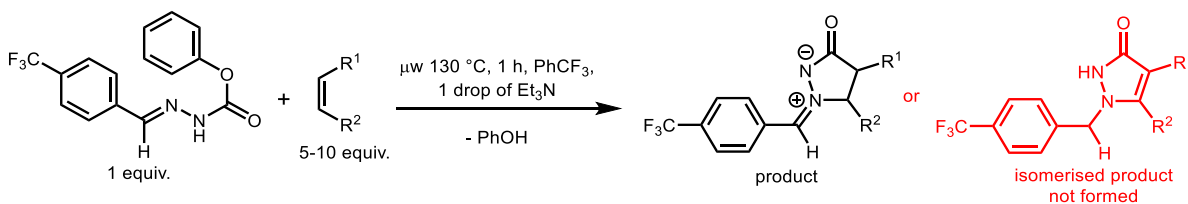
<sup>107</sup> (a) Clavette, C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16111-16114 (b) Gan, W. et al. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1890-1893 (c) Lavergne, K.; Bongers, A.; Betit, L.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3612-3615 (d) Bongers, A.; Moon, P. J.; Beauchemin, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15516-15519.

<sup>108</sup> Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5-26.

mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy. The product was purified by chromatography on silica gel.



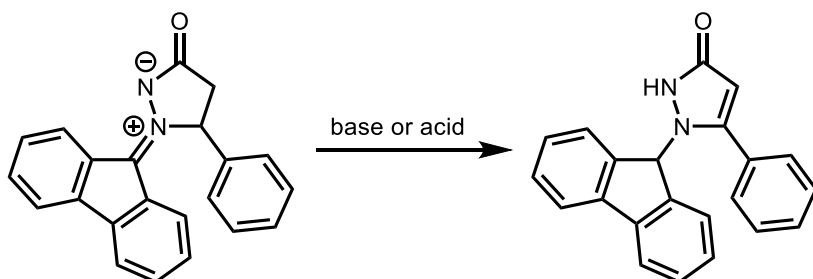
**General procedure 6.3.2 (procedure used for table 4.02):** In a clean microwave vial, dried in the oven and equipped with a magnetic stir bar, hydrazone (1.0 equiv.), alkene (5.0-10.0 equiv.) and PhCF<sub>3</sub> (0.05 M) were combined. One drop of Et<sub>3</sub>N (around 0.3 equiv.) was added. The vial was sealed and purged with argon. The reaction mixture was heated by microwave irradiation at 130 °C, for 1 h. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy.



**General procedure 6.3.3A (procedure used for tables 4.03, 4.04 and 4.05):** In a vial equipped with a magnetic stir bar, azomethine imine (1 equiv.), solvent(s) (0.05 M) and base or acid (0.2 to 1.0 equiv.) were combined. The vial was sealed. The reaction mixture was heated by microwave irradiation at 120 °C, for 3 h. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy. The product was purified by chromatography on silica gel unless otherwise noted.

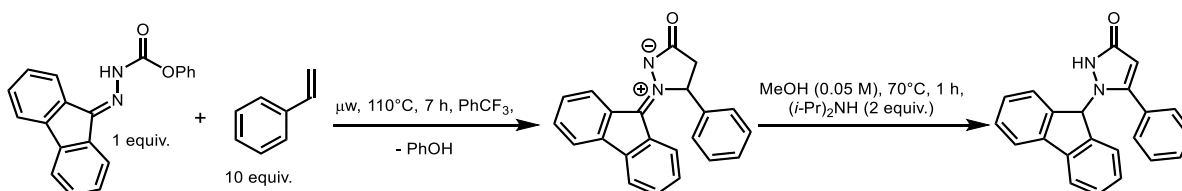
**General procedure 6.3.3B (procedure used for table 4.05, 4.06, 4.09, 4.10 and 4.11):** In a vial equipped with a magnetic stir bar, azomethine imine (1 equiv.), base or acid (0.2 to 2.0 equiv.) and solvent(s) (0.05 M) were combined. The vial was sealed. The reaction was heated in an oil bath. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy. The product was purified by chromatography on silica gel unless otherwise noted.

**General procedure 6.3.3C (procedure used for tables 4.06 and 4.11):** In a vial equipped with a magnetic stir bar, azomethine imine (1.0 equiv.), diisopropylamine (2.0 equiv.) and methanol (0.05 M) were combined. The vial was sealed and, when noted, degassed with argon. The reaction mixture was stirred at room temperature. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy. The product was purified by chromatography on silica gel.

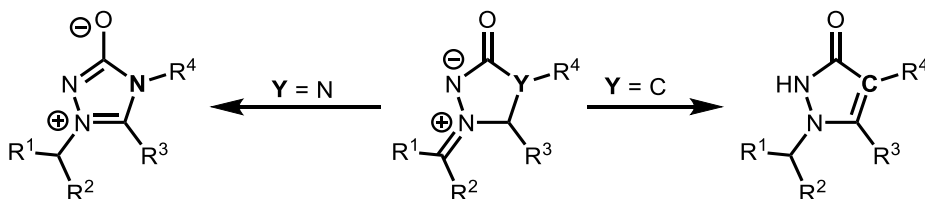


**General procedure 6.3.4 (procedure for scheme 4.03):** In an oven dried vial equipped with a magnetic stir bar, hydrazone (1 equiv.) and styrene (10 equiv.) were dissolved in PhCF<sub>3</sub> (0.05 M). The vial was sealed and purged with argon, then heated by microwave irradiation at 110 °C for 7 hours. The solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was

dissolved in methanol (0.05 M) and diisopropylamine (2 equiv.) was added. The reaction was stirred in an oil bath at 70 °C for 1 hour. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The solvent was evaporated under vacuum. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy.

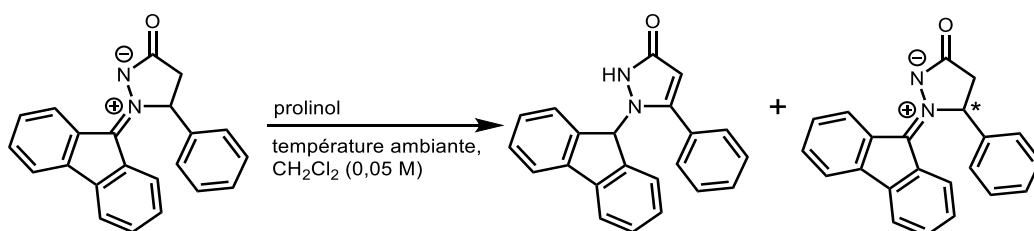


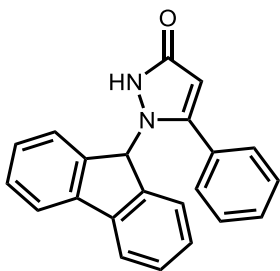
**General procedure 6.3.5 (procedure used for table 4.07 and 4.08):** In a vial equipped with a magnetic stir bar, azomethine imine (1.0 equiv.), diisopropylamine (2.0 equiv.) and methanol (0.05 M) were combined. The vial was sealed and the reaction mixture was heated in an oil bath at 70 °C. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy. Unless otherwise noted, the product was purified by chromatographic column, by first washing it with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then eluting it with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 1% MeOH. Fractions containing the product were combined and concentrated under vacuum.



**General procedure 6.3.6 (procedure used for table 4.12):** In a vial equipped with a magnetic stir bar, azomethine imine (1.0 equiv.), prolinol (0.6 or 2.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 M) were combined. The vial was sealed and stirred either at room temperature or in an oil bath at

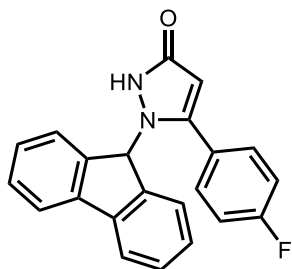
40 °C. 1,3,5-trimethoxybenzene was added to the mixture (1.0 equiv.) as an internal standard. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove solvent. The reaction mixture was analysed by NMR-<sup>1</sup>H spectroscopy. The remaining reagent was purified by chromatography on silica gel, by first washing the product with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then eluting it with EtOAc + 5 % MeOH (0.1 % of Et<sub>3</sub>N were added to the eluents to neutralise the acidity of the silica gel). Purified remaining azomethine imine was analysed by chiral HPLC using Hexanes + 10 % *i*-PrOH for 65 min on a Diacel ChiralPak AD-H column and on a polarimeter, when noted.





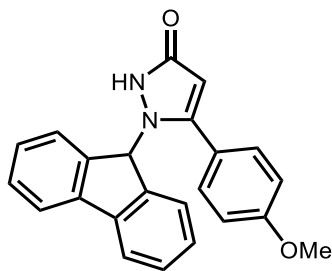
Entry 4a:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.329 g, 0.101 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0202 g, 0.203 mmol, 2 equiv.), and MeOH (2.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 1 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). NMR-<sup>1</sup>H of the crude mixture, with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, showed full conversion to the pyrazolone derivative. The product was purified by running the reaction again, not adding the TMB and simply removing the solvent and volatile amine under high-vacuum providing the product quantitatively as a light yellow solid. TLC  $R_f = 0.69$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 9.87$  (br. s., 1 H), 7.84 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.62 - 7.45 (m, 4 H), 7.41 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.35 - 7.21 (m, 4 H), 6.20 (br. s., 1 H), 5.77 (s, 1 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 161.3, 146.9, 143.4, 140.1, 130.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 127.6, 124.4, 120.3, 92.4, 62.3$  IR (ATR diamond) 2926 2576 1733 1560 1510 1448 1278 1203 1072 999 878 728 685 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Exact mass calculated for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 324.12626. Found: 324.12744.



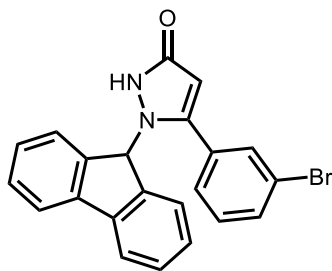
Entry 4b:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.0177 g, 0.052 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0101 g, 0.101 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 1 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). NMR-<sup>1</sup>H of the crude mixture, with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, showed 97 % conversion to the pyrazolone derivative. The product was purified by trituration in MeOH, then filtered and washed with cold MeOH and dried under vacuum providing a white solid (0.0127 g, 72 % yield). TLC R<sub>f</sub> = 0.66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9.88 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.75 (br. s., 2 H), 7.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 4 H), 7.36 - 7.22 (m, 4 H), 6.17 (s, 1 H), 5.76 (s, 1 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 163.5, 161.2, 145.6, 143.4, 140.0, 131.3, 131.2, 128.7, 127.5, 126.8, 124.4, 120.3, 116.1, 115.9, 92.6, 62.3 <sup>19</sup>F NMR (377MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = -112.73 IR (ATR diamond) 2925 2576 1564 1518 1448 1280 1232 1156 1093 999 843 765 734 680 581 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Exact mass calculated for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OF [M]<sup>+</sup>: 342.11684. Found: 342.11375.



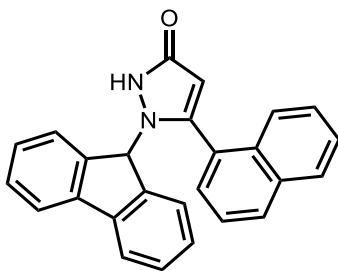
Entry 4c:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.0175 g, 0.049 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0101 g, 0.101 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 6 hours. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). NMR-<sup>1</sup>H of the crude mixture, with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, showed 98 % conversion to the pyrazolone derivative. The product was purified by trituration in MeOH, then filtered and washed with cold MeOH and dried under vacuum providing a white solid (0.0153 g, 87 % yield). TLC R<sub>f</sub> = 0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9.81 (s, 1 H), 7.88 - 7.81 (m, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.72 - 7.59 (m, 2 H), 7.41 (dt, *J* = 2.0, 6.9 Hz, 2 H), 7.33 - 7.24 (m, 4 H), 7.16 - 7.06 (m, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 161.2, 159.6, 146.6, 143.5, 140.0, 130.3, 128.6, 127.5, 124.3, 122.6, 120.3, 114.5, 91.9, 62.2, 55.2 IR (ATR diamond) 2930 2556 1612 1564 1522 1452 1252 1175 1026 994 835 743 678 581 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Exact mass calculated for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 354.13683. Found: 354.13538.



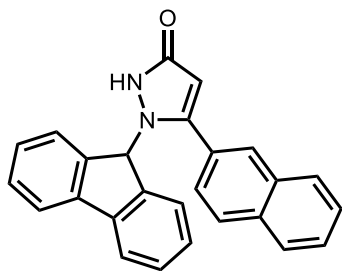
Entry 4d:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.0205 g, 0.051 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0101 g, 0.101 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 3.5 hours. The product had crashed and was therefore filtered directly from crude mixture and washed with cold MeOH, then dried under vacuum providing a white solid (0.0148 g, 72 % yield). TLC  $R_f$  = 0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.93 (s, 1 H), 7.83 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 7.75 - 7.56 (m, 2 H), 7.54 - 7.36 (m, 3 H), 7.36 - 7.15 (m, 4 H), 6.20 (s, 1 H), 5.82 (s, 1 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 161.2, 145.0, 143.3, 140.0, 132.5, 131.6, 131.3, 131.0, 128.7, 128.0, 127.6, 124.4, 122.1, 120.3, 93.0, 62.6 IR (ATR diamond) 2925 2853 2575 1739 1555 1503 1451 1278 1207 1032 884 851 730 681 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Exact mass calculated for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 402.03678. Found: 402.03943.



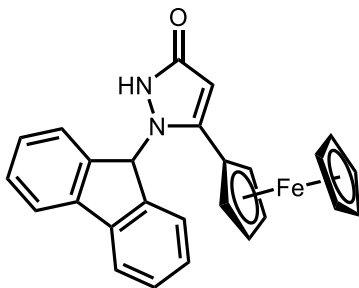
Entry 4e:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.0192 g, 0.051 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0101 g, 0.101 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C overnight. The product had crashed and was therefore filtered directly from crude mixture and washed with cold MeOH, then dried under vacuum providing a beige solid (0.0175 g, 91 % yield). TLC  $R_f$  = 0.72 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 9.95 (s, 1 H), 8.18 - 8.01 (m, 3 H), 7.93 - 7.83 (m, 1 H), 7.83 - 7.58 (m, 6 H), 7.37 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 4 H), 7.31 - 7.17 (m, 3 H), 5.85 (s, 1 H), 5.72 (s, 1 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 161.3, 143.4, 133.2, 131.8, 129.6, 128.9, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 127.4, 126.5, 125.6, 125.0, 124.4, 120.3, 93.7, 62.3 IR (ATR diamond) 3017 1553 1513 1449 1289 1026 768 739 676 566  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^{+}$ : 374.14191. Found: 374.14053.



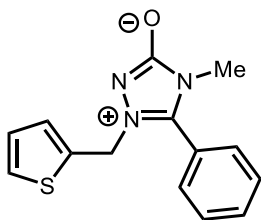
Entry 4f:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.0181 g, 0.048 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0101 g, 0.101 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C overnight. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). NMR-<sup>1</sup>H of the crude mixture, with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, showed 37 % conversion to the pyrazolone derivative. The product was purified chromatographic column on silica gel, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 1% MeOH. The fractions containing the product were combined and concentrated under vacuum providing a white solid (0.0074 g, 41 % yield). TLC R<sub>f</sub> = 0.80 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9.92 (s, 1 H), 8.29 (br. s., 1 H), 8.15 - 7.95 (m, 3 H), 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 7.65 - 7.55 (m, 2 H), 7.45 - 7.33 (m, 4 H), 7.33 - 7.21 (m, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H) <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 161.4, 143.5, 140.1, 132.9, 132.7, 128.7, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8, 126.6, 124.4, 120.3, 92.8, 62.5 IR (ATR diamond) 2922 2852 2582 1552 1508 1448 1287 1009 903 822 733 676 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Exact mass calculated for C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 374.14191. Found: 374.14139.



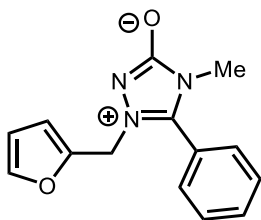
Entry 4g:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.0221 g, 0.051 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.0101 g, 0.101 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C overnight. The product had crashed and was therefore filtered directly from crude mixture and washed with cold MeOH, then dried under vacuum providing a light brown solid (0.0192 g, 87 % yield). TLC  $R_f = 0.69$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 9.68$  (br. s., 1 H), 7.89 (br. s., 2 H), 7.42 (br. s., 2 H), 7.31 (br. s., 4 H), 6.56 (br. s., 1 H), 5.77 (br. s., 1 H), 4.77 (br. s., 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 4.29 (br. s., 5 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 160.8$ , 143.7, 140.2, 129.4, 128.6, 127.7, 124.4, 120.3, 91.7, 75.1, 69.5, 69.0, 68.5, 62.3 IR (ATR diamond) 2943 2582 1578 1512 1448 1284 1211 1029 1000 817 737 672  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FeN}_2\text{O}$   $[\text{M}]^{+}$ : 432.09251. Found: 432.09027.



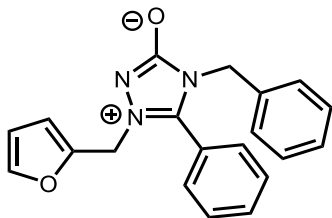
Entry 4h:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.146 g, 0.054 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.011 g, 0.110 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.10 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 3 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). Evaporation of the solvent and the volatile amine under high-vacuum providing the product quantitatively as a sticky residue. TLC  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.66$  (q,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.64 - 7.59 (m, 2 H), 7.52 - 7.49 (m, 1 H), 7.44 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 - 7.24 (m, 1 H), 6.99 (dd,  $J = 1.2, 3.4$  Hz, 1 H), 6.95 - 6.90 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 155.4, 143.0, 136.5, 131.8, 130.0, 129.6, 129.5, 128.9, 127.7, 126.9, 126.8, 122.2, 47.3, 28.0$  IR (ATR diamond) 3062 1705 1652 1516 1448 1335 1289 1023 938 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}]^+$ : 271.07793. Found: 271.07623.



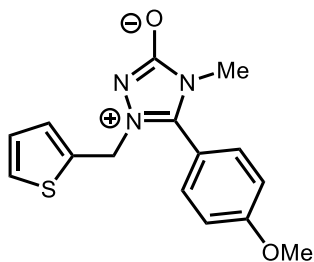
Entry 4i:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.130 g, 0.051 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.010 g, 0.102 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 3 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). Evaporation of the solvent and the volatile amine under high-vacuum providing the product quantitatively as a sticky residue. TLC  $R_f = 0.27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.67 - 7.58$  (m, 3 H), 7.55 - 7.49 (m, 2 H), 7.36 (dd,  $J = 0.8, 1.9$  Hz, 1 H), 6.43 (dd,  $J = 0.6, 3.3$  Hz, 1 H), 6.33 (dd,  $J = 1.9, 3.3$  Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 3.28 (s, 3 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 159.4, 147.7, 143.4, 131.7, 129.6, 129.4, 128.9, 127.7, 110.7, 110.0, 45.5, 28.0$  IR (ATR diamond) 2970 2361 1655 1520 1444 1336 1237 1153 1049 880 753 699 565  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 255.10078. Found: 255.10305.



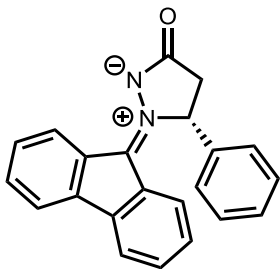
Entry 4j:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.164 g, 0.050 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.010 g, 0.100 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 3 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). Evaporation of the solvent and the volatile amine under high-vacuum providing the product quantitatively as a beige solid. TLC  $R_f = 0.36$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.67 - 7.59$  (m, 1 H), 7.58 - 7.48 (m, 2 H), 7.34 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 7.22 (dd,  $J = 1.7, 5.0$  Hz, 3 H), 7.11 - 7.04 (m, 2 H), 6.41 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 6.32 (dd,  $J = 1.9, 3.3$  Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 182.1, 160.3, 146.7, 146.0, 143.8, 143.1, 135.9, 132.1, 129.6, 129.4, 128.6, 127.9, 122.2, 110.8, 46.1, 45.4$  IR (ATR diamond) 3128 2964 2361 1659 1504 1451 1428 1349 1284 1201 1149 1074 1001 855 766 708 650 597  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}]^{+}$ : 331.13208. Found: 331.13517.



Entry 4k:

Synthesized according to **general procedure 6.2.5**. Azomethine imine (0.146 g, 0.054 mmol, 1 equiv.), diisopropylamine (0.011 g, 0.110 mmol, 2 equiv.), and MeOH (1.10 mL) were combined in a vial. The vial was sealed, then heated in an oil bath at 70 °C for 3 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). Evaporation of the solvent and the volatile amine under high-vacuum providing the product quantitatively as a sticky residue. TLC  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 7.38 - 7.30$  (m, 2 H), 7.25 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1 H), 7.15 - 7.07 (m, 2 H), 7.02 - 6.98 (m, 1 H), 6.93 (dd,  $J = 3.6, 5.1$  Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, Chloroform-*d*)  $\delta = 162.3, 143.3, 135.8, 130.8, 127.8, 126.9, 126.5, 119.1, 115.2, 113.8, 55.6, 47.9, 28.6$  IR (ATR diamond) 2944 2220 1650 1609 1512 1338 1297 1253 1175 1020 838 701 599  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}]^{+}$ : 301.08850. Found: 301.08814.

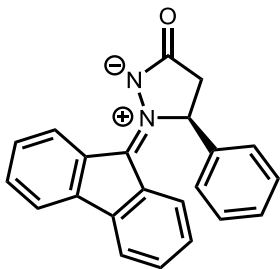


Entry 4.11b:

Synthesized according to **general procedure 6.3.6**. Azomethine imine (0.016 g, 0.05 mmol, 1 equiv.), D-prolinol (0.0101 g, 0.010 mmol, 2 equiv.), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed and stirred at room temperature for 24 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). NMR-<sup>1</sup>H of the crude mixture, with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, showed 30 % conversion to the pyrazolone derivative. The remaining azomethine imine was purified providing a yellow solid (0.010 g, 63 %), 32 % *ee*. Spectral data were in agreement with the literature.<sup>97</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +68^{\circ}$  ( $c = 0.113$  g / 100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Chiral HPLC: ChiralPak AD-H, *i*-PrOH/hexanes = 10/90, 1.0 mL/min, 230.16 nm,  $t_{\text{major}} = 43.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 48.0$  min.



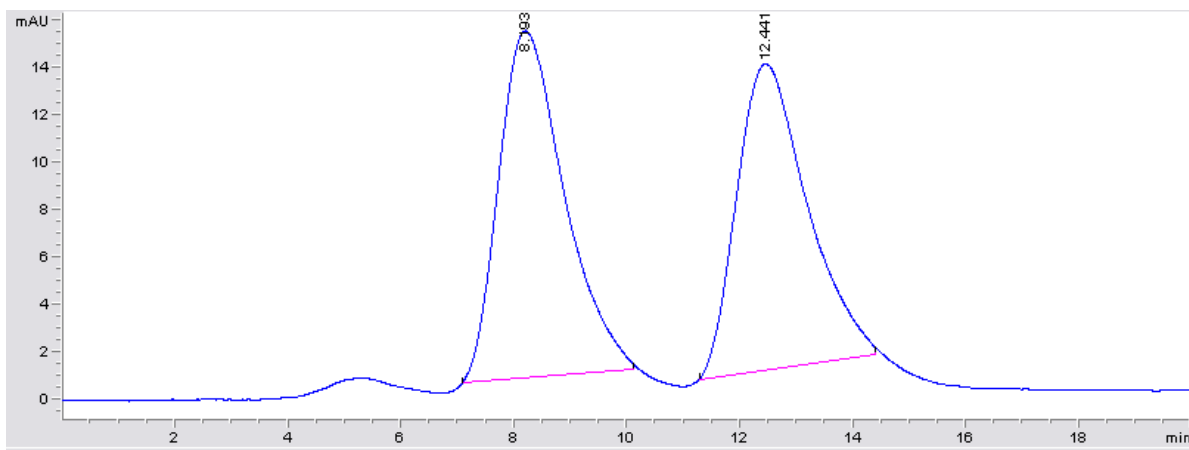
Entry 4.12a:

Synthesized according to **general procedure 6.3.6**. Azomethine imine (0.016 g, 0.05 mmol, 1 equiv.), S-prolinol (0.0101 g, 0.010 mmol, 2 equiv.), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL) were combined in a vial. The vial was sealed and stirred at room temperature for 24 hour. The mixture was concentrated in vacuo to remove solvent (rotavap). NMR-<sup>1</sup>H of the crude mixture, with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, showed 30 % conversion to the pyrazolone derivative. The remaining azomethine imine was purified providing a yellow solid (0.010 g, 63 %), 30 % *ee*. Spectral data were in agreement with the literature.<sup>97</sup>

$[\alpha]_D^{20} -47^\circ$  ( $c = 0.258$  g / 100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

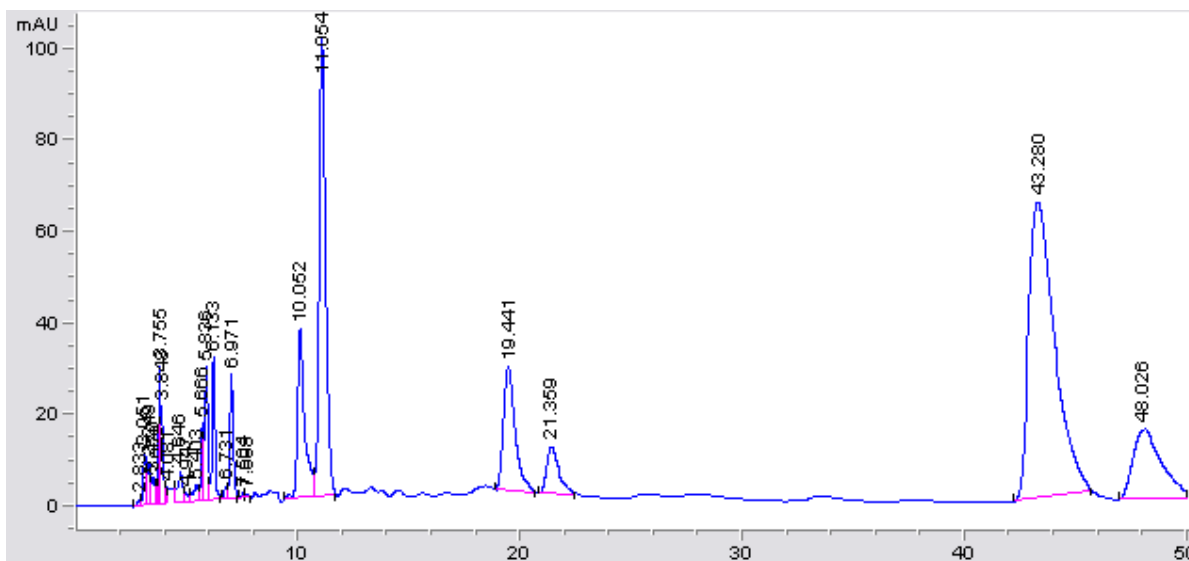
Chiral HPLC: ChiralPak AD-H, *i*-PrOH/hexanes = 10/90, 1.0 mL/min, 230.16 nm,  $t_{minor} = 44.6$  min.  $t_{major} = 49.5$  min

Azomethine imine, Racemic



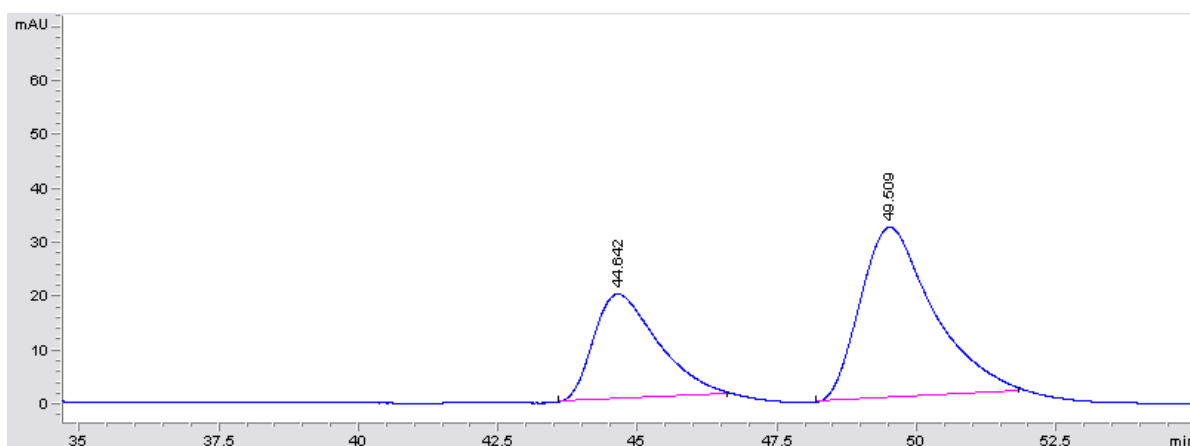
#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	43.19	1186.8	14.7	1.1123	51.490	0.645
2	47.44	1118.1	12.9	1.027	48.510	0.653

4.11b Azomethine imine, Recovered



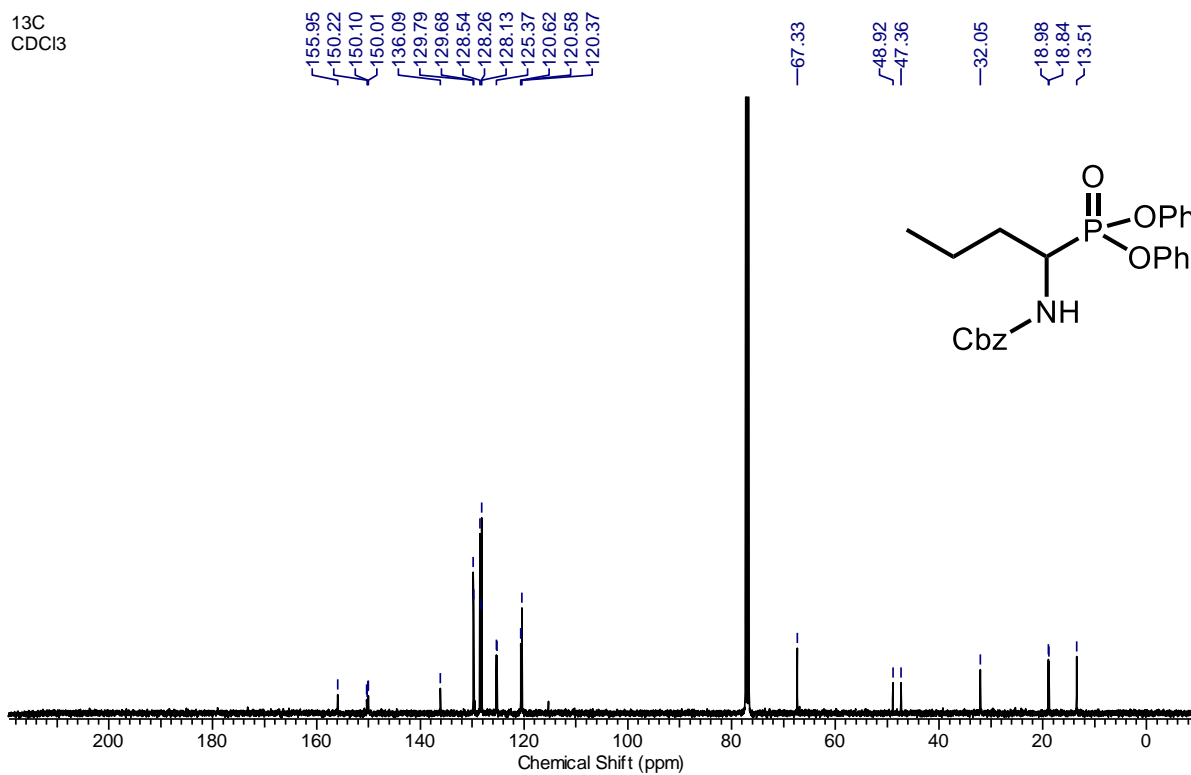
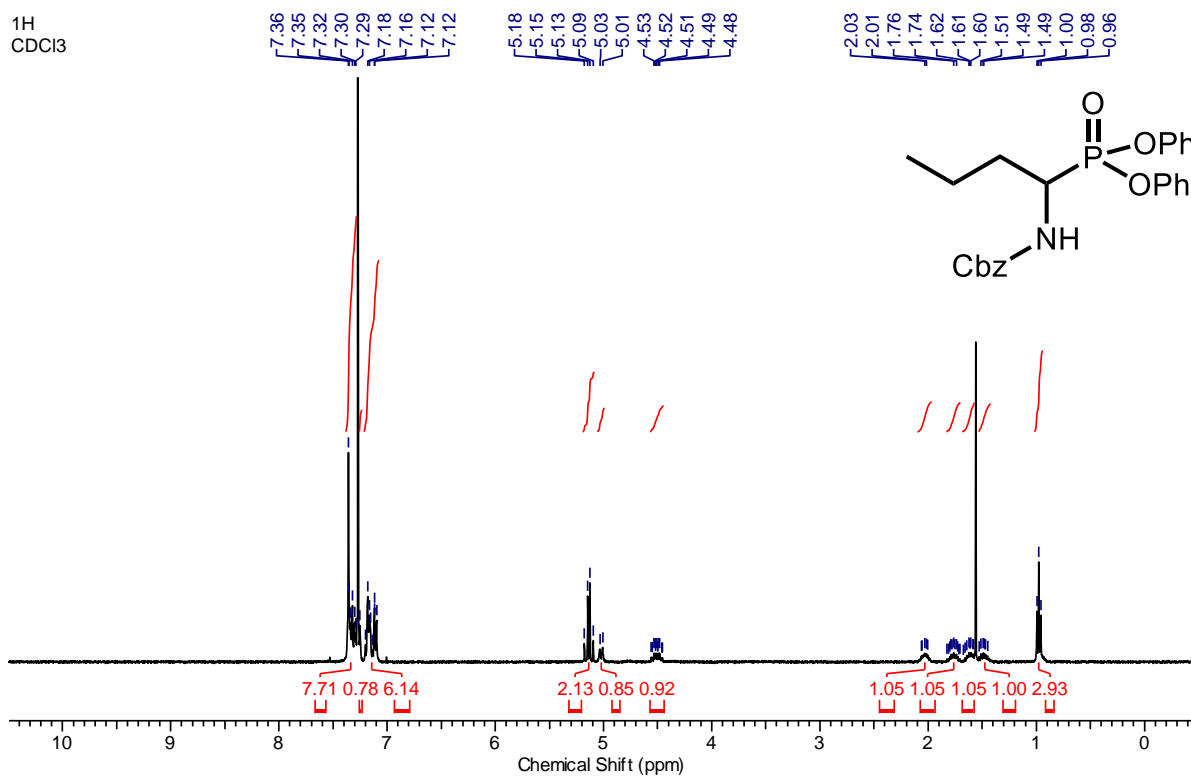
#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	43.28	5275.6	64.8	1.1993	41.887	0.511
2	48.03	1396.9	15.4	1.2154	11.091	0.52

#### 4.12a Azomethine imine, Recovered

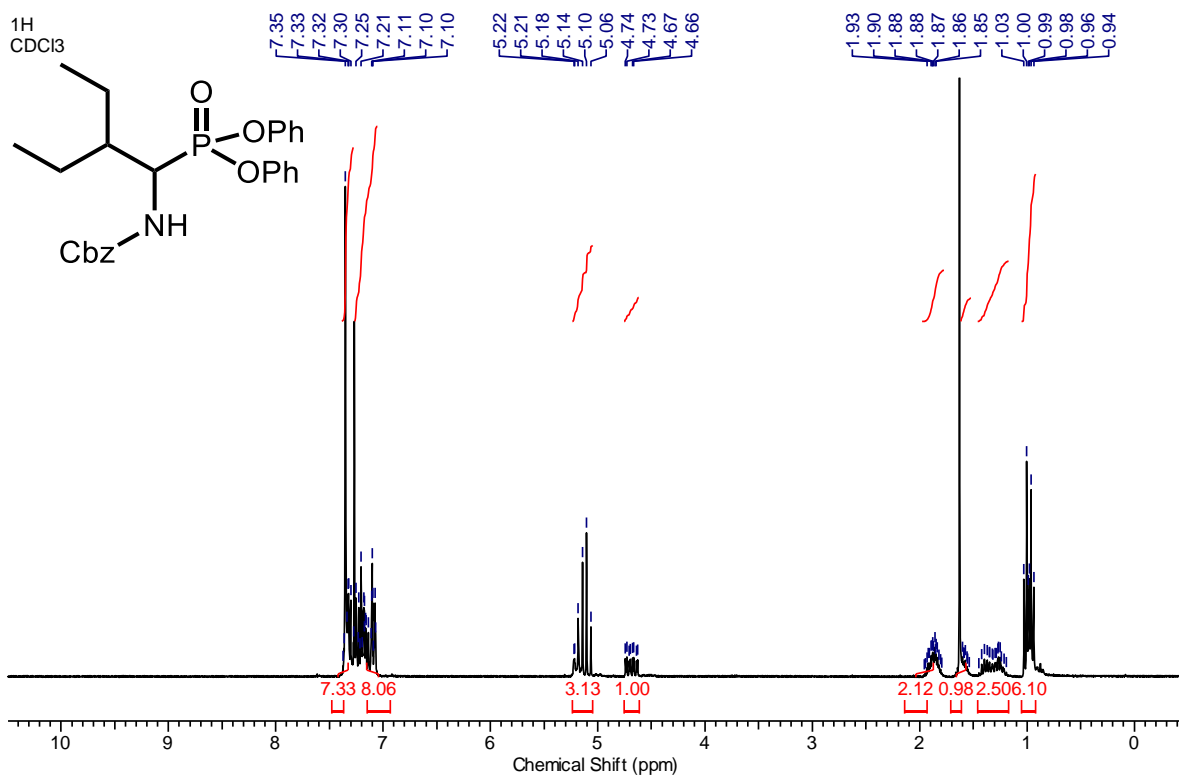
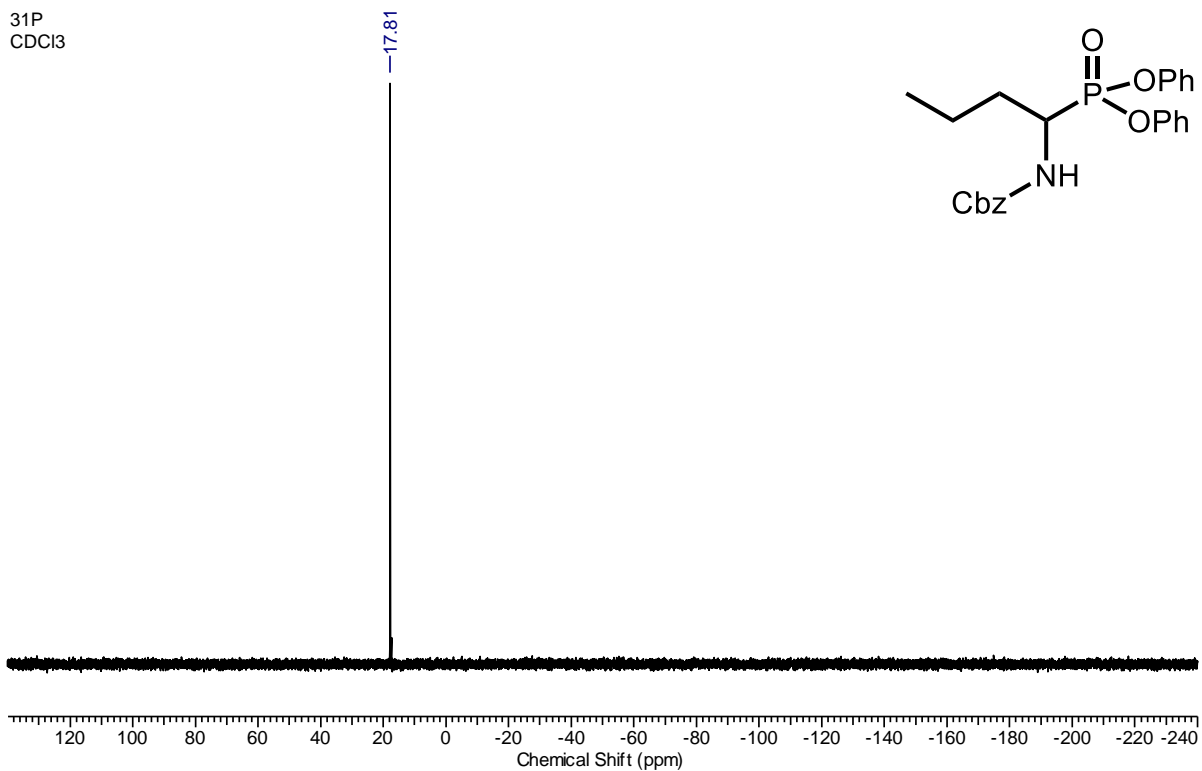


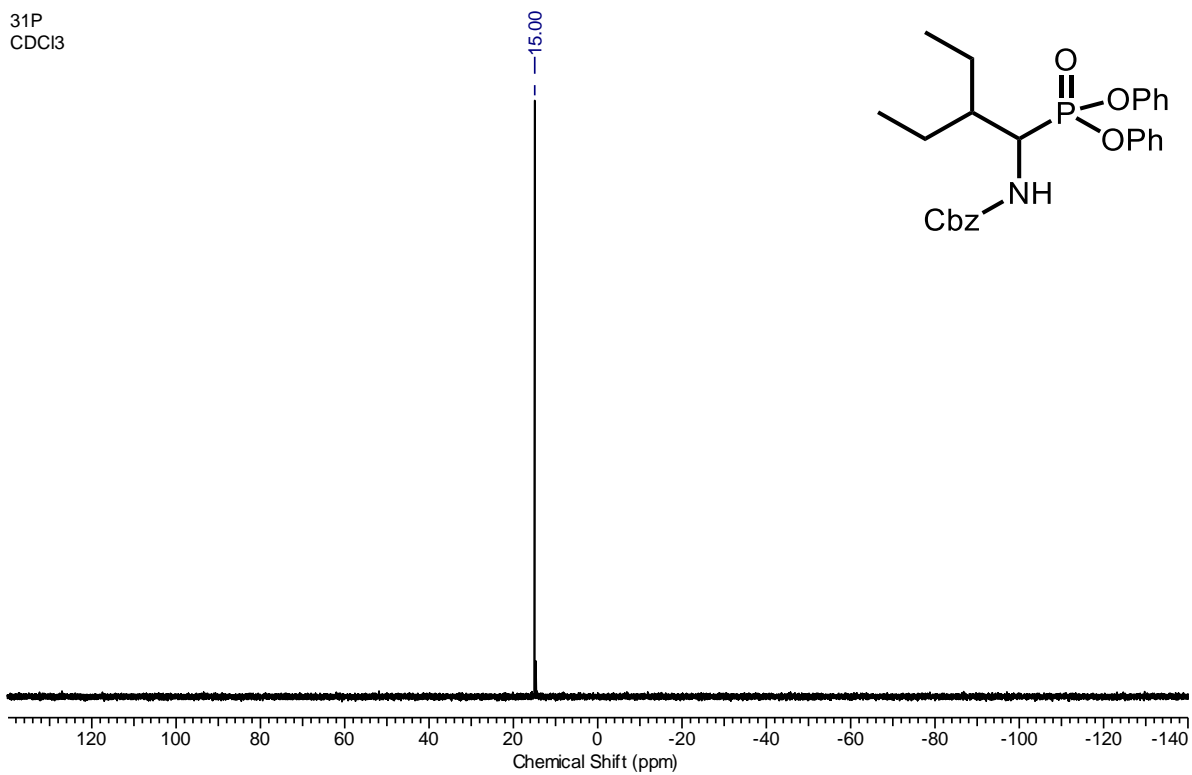
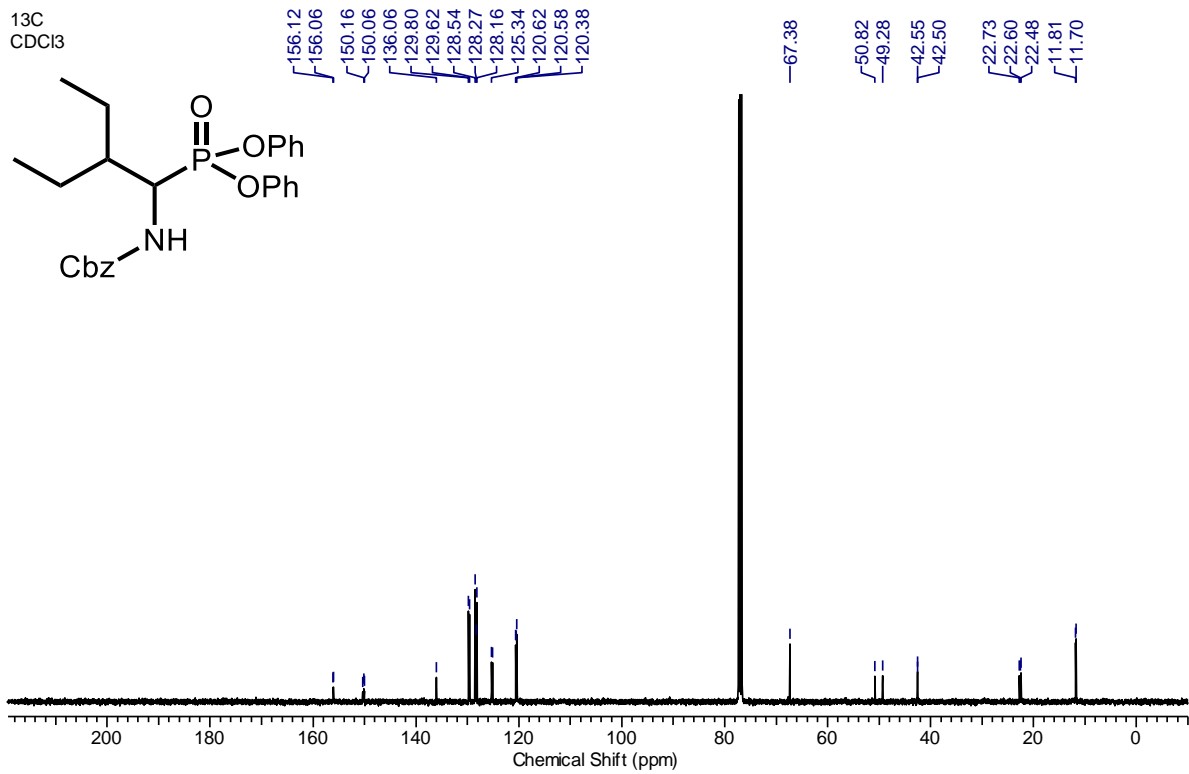
#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	44.64	1572	19.5	1.1083	19.501	0.581
2	49.51	2880.4	31.7	1.3149	35.731	0.637

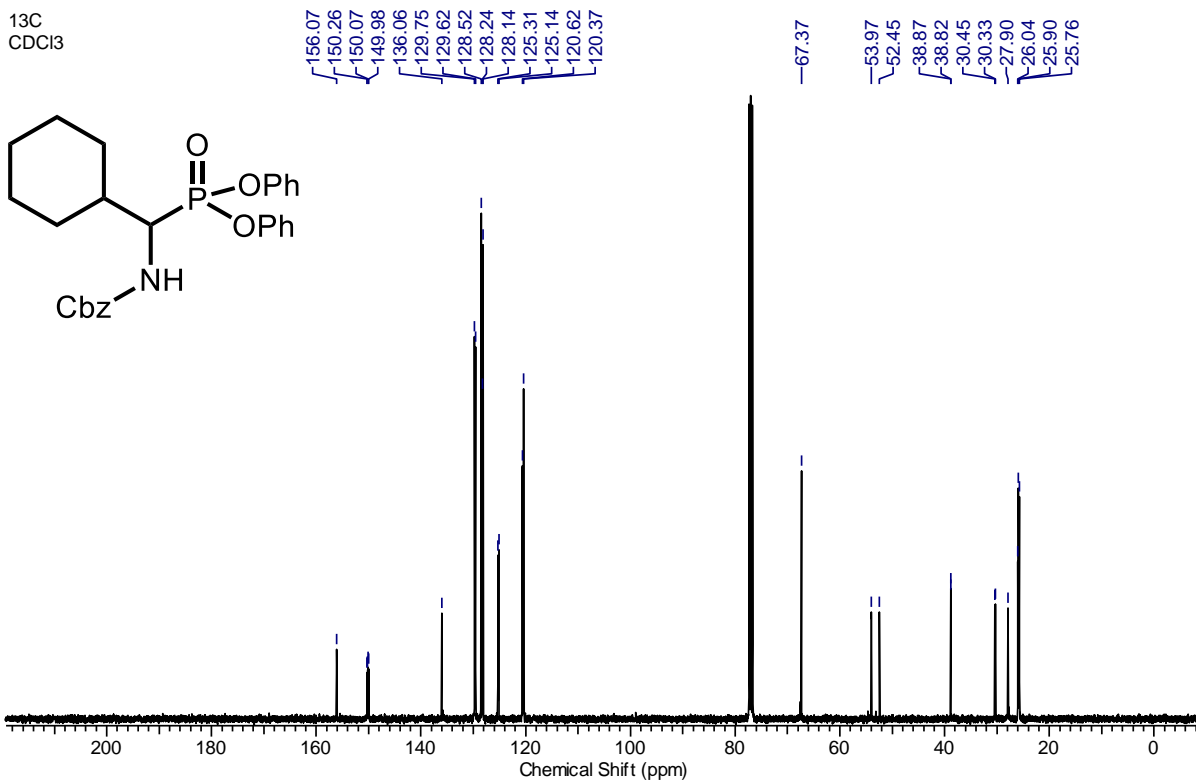
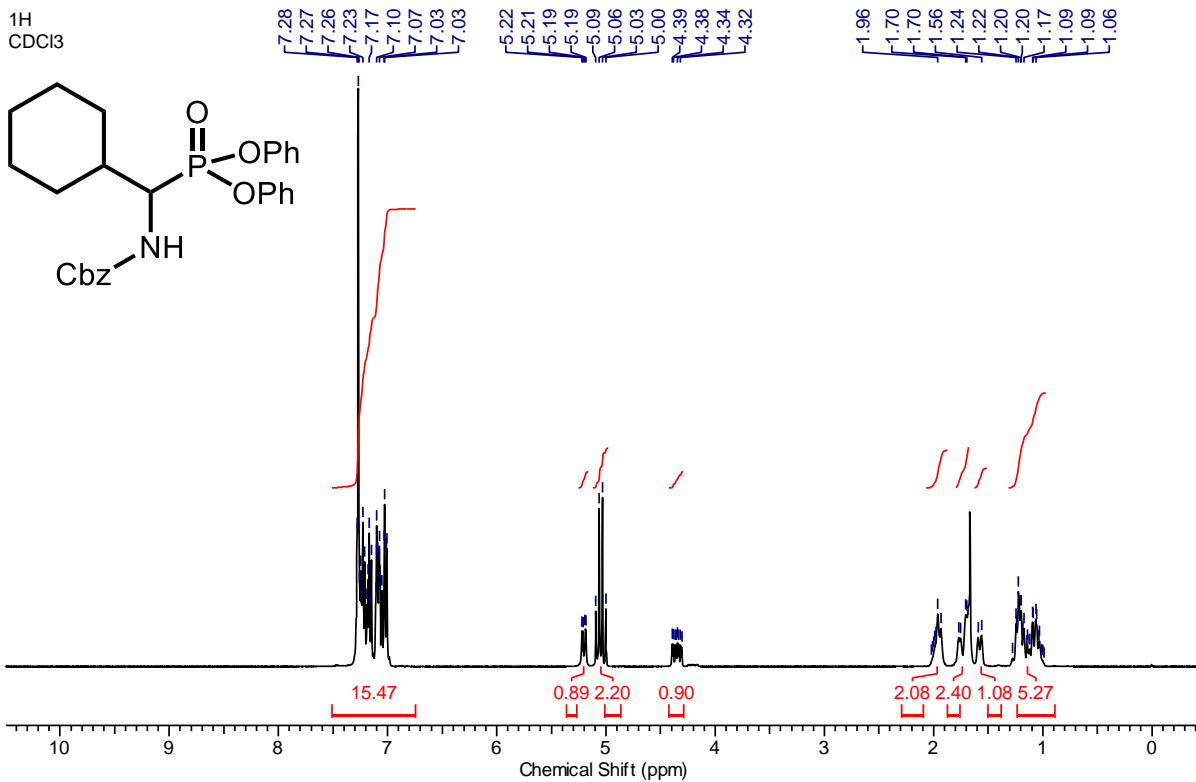
## 6.4 Spectra



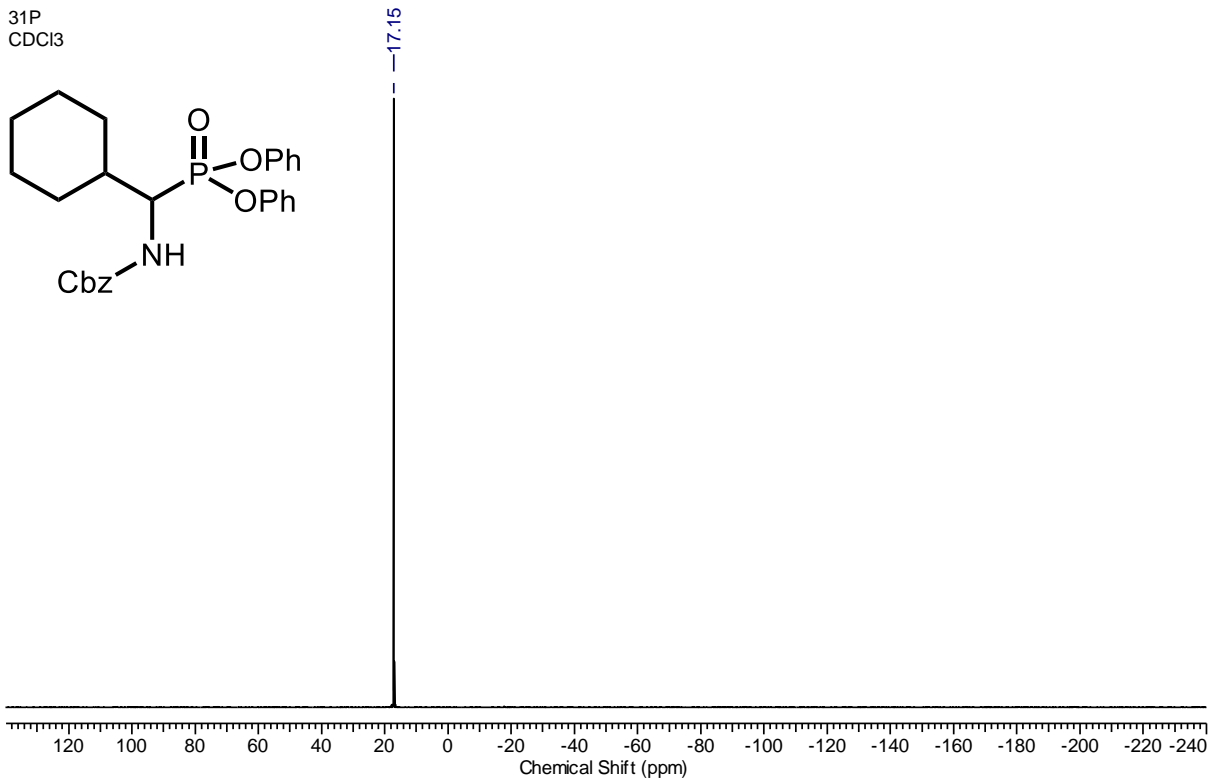
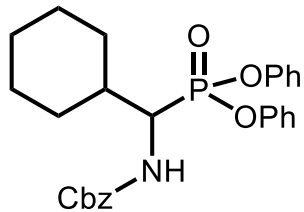
31P  
CDCl3



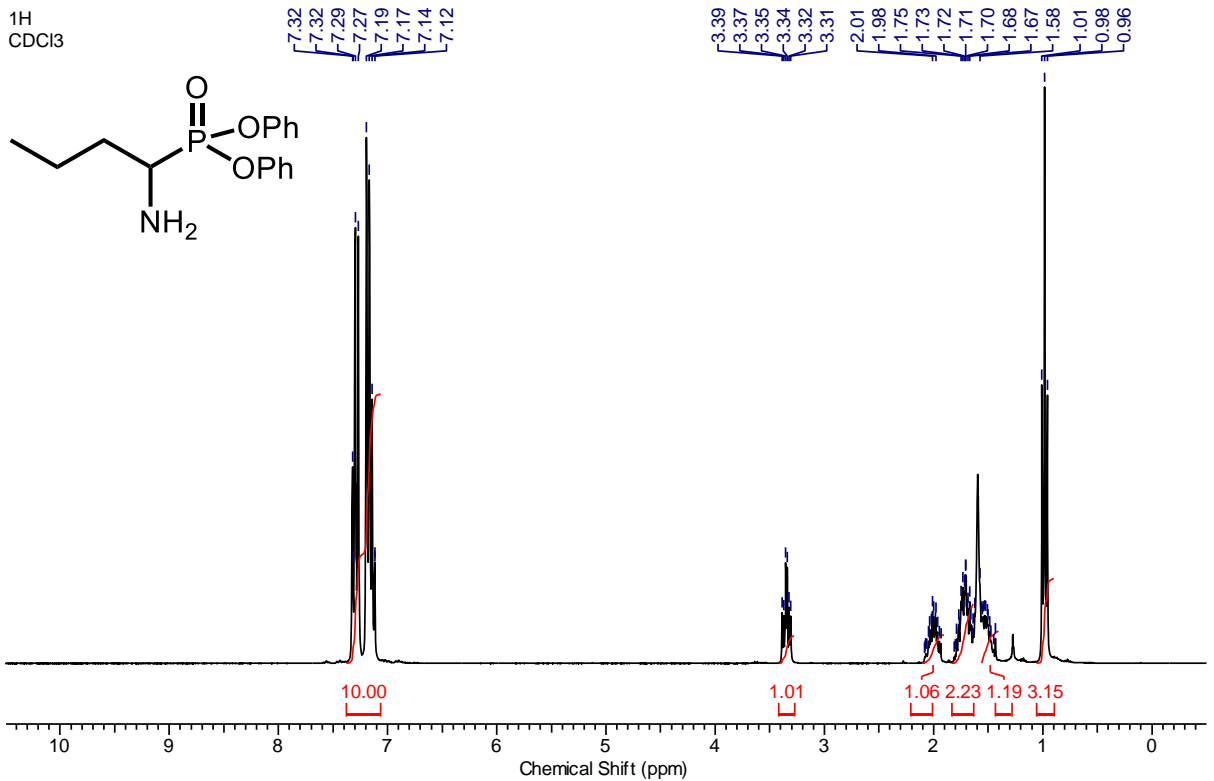
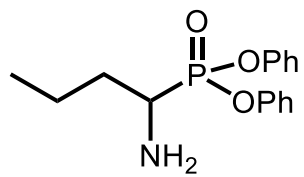




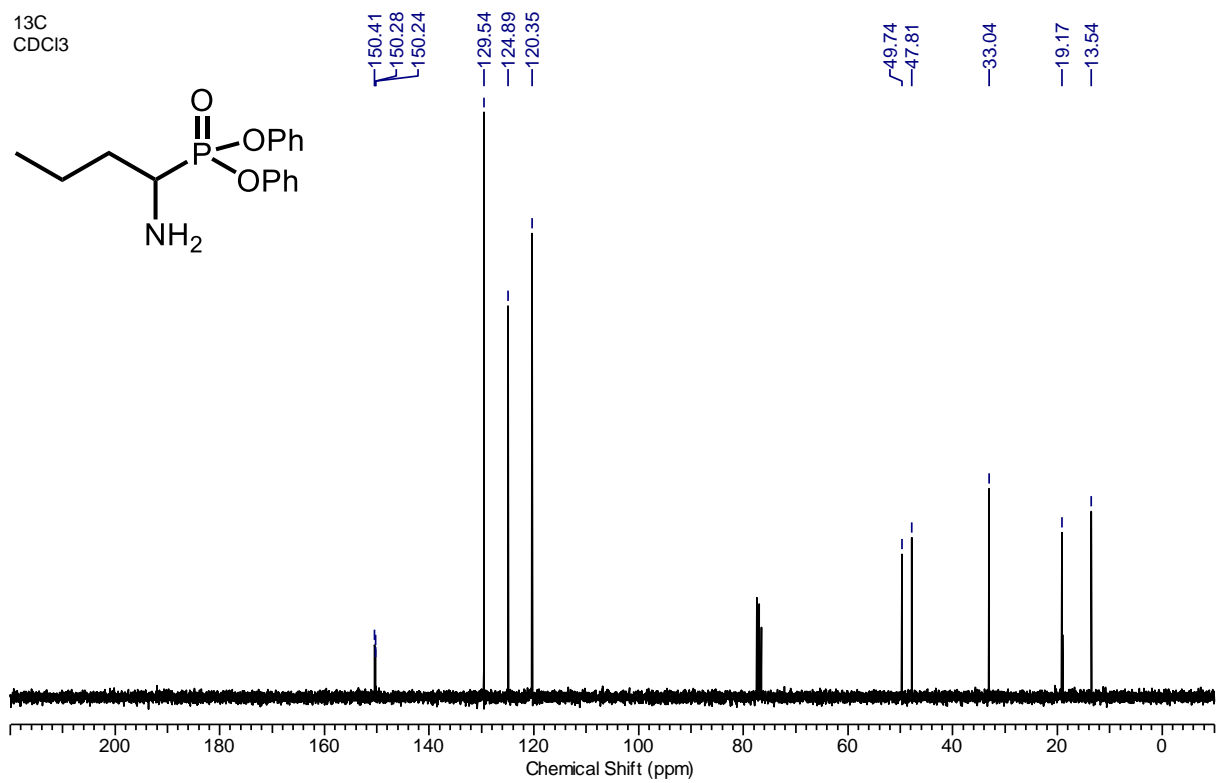
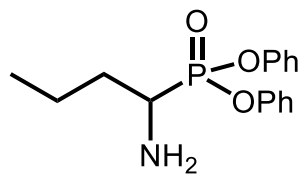
<sup>31</sup>P  
CDCl<sub>3</sub>



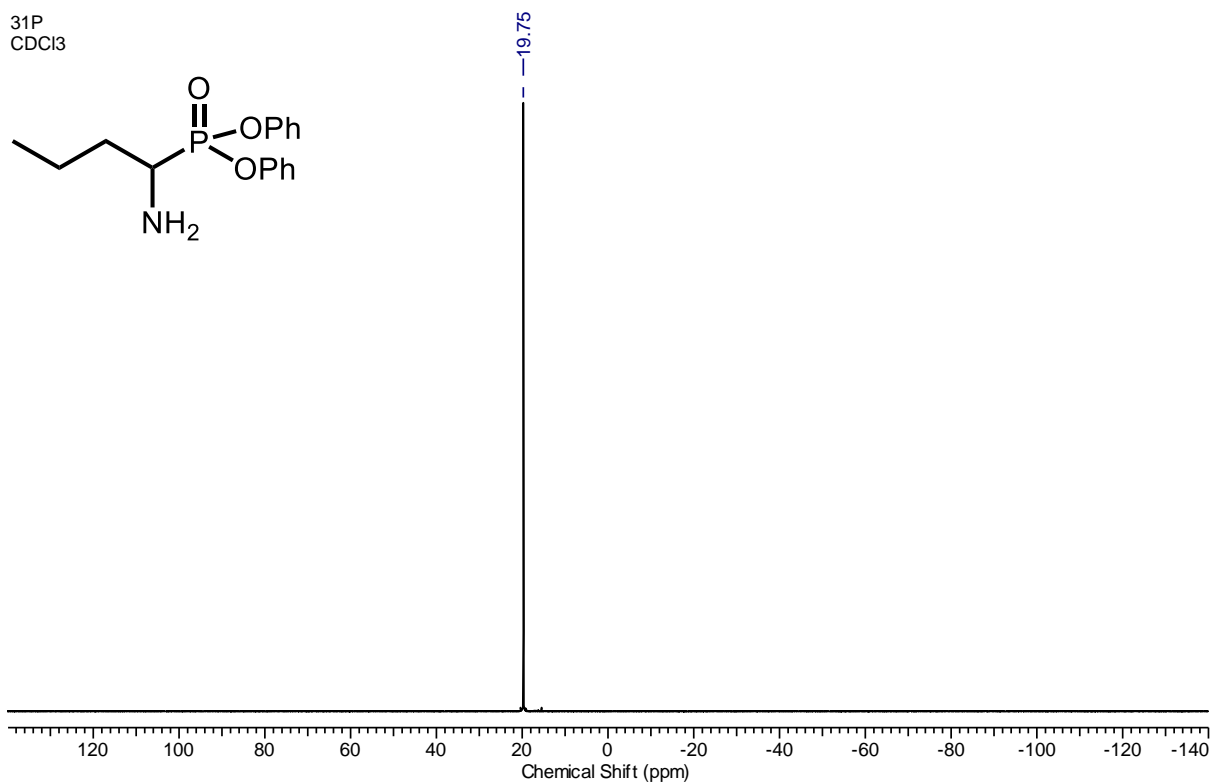
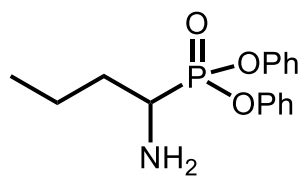
<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub>



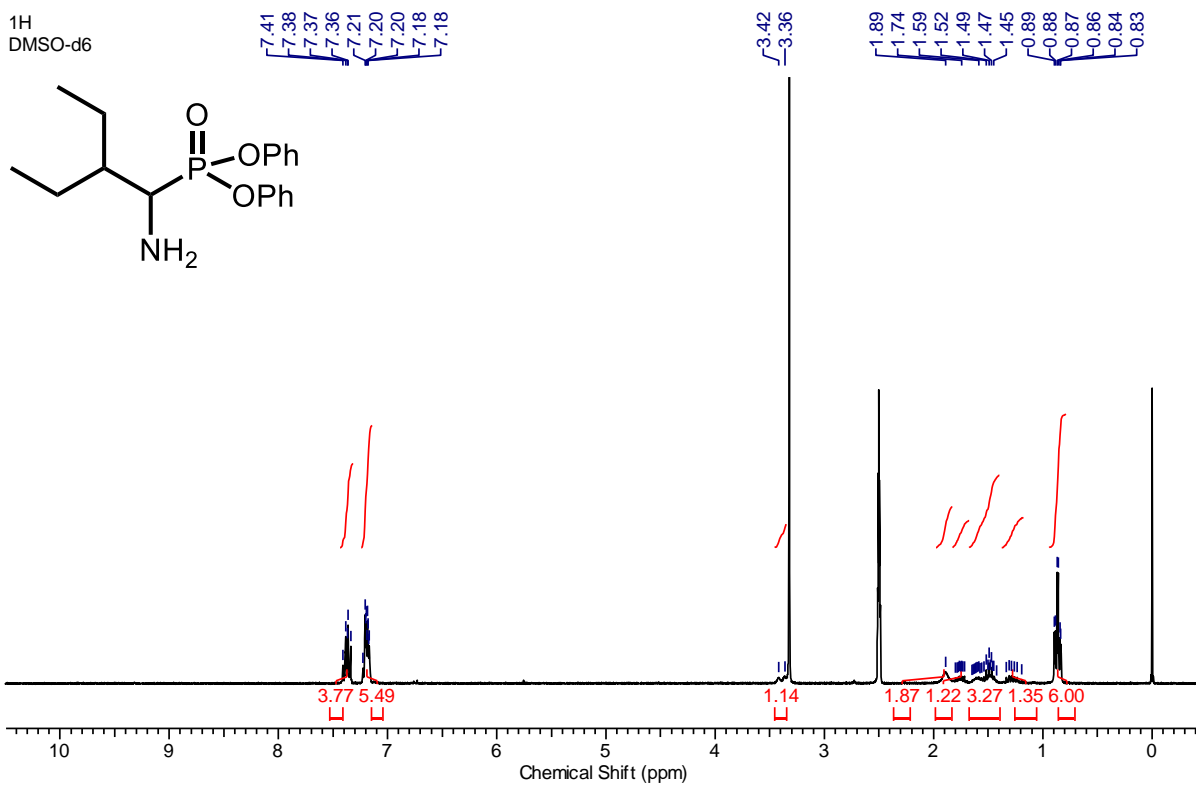
<sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>



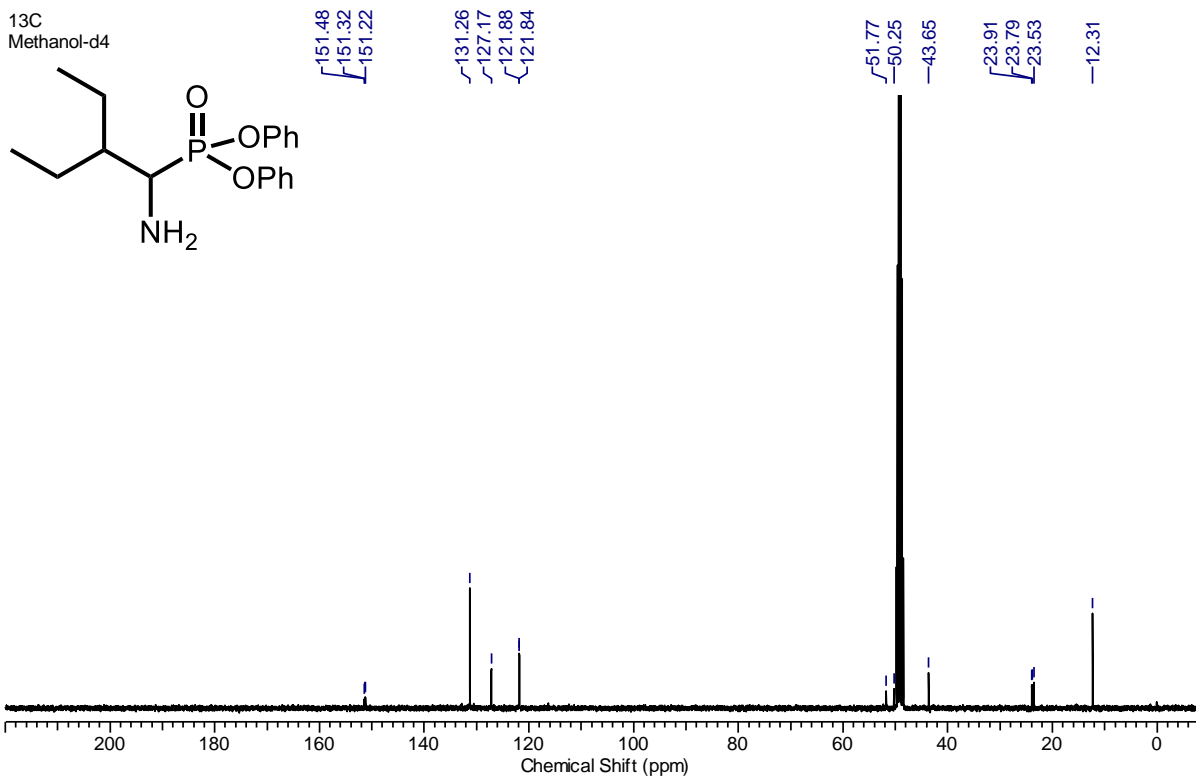
<sup>31</sup>P  
CDCl<sub>3</sub>



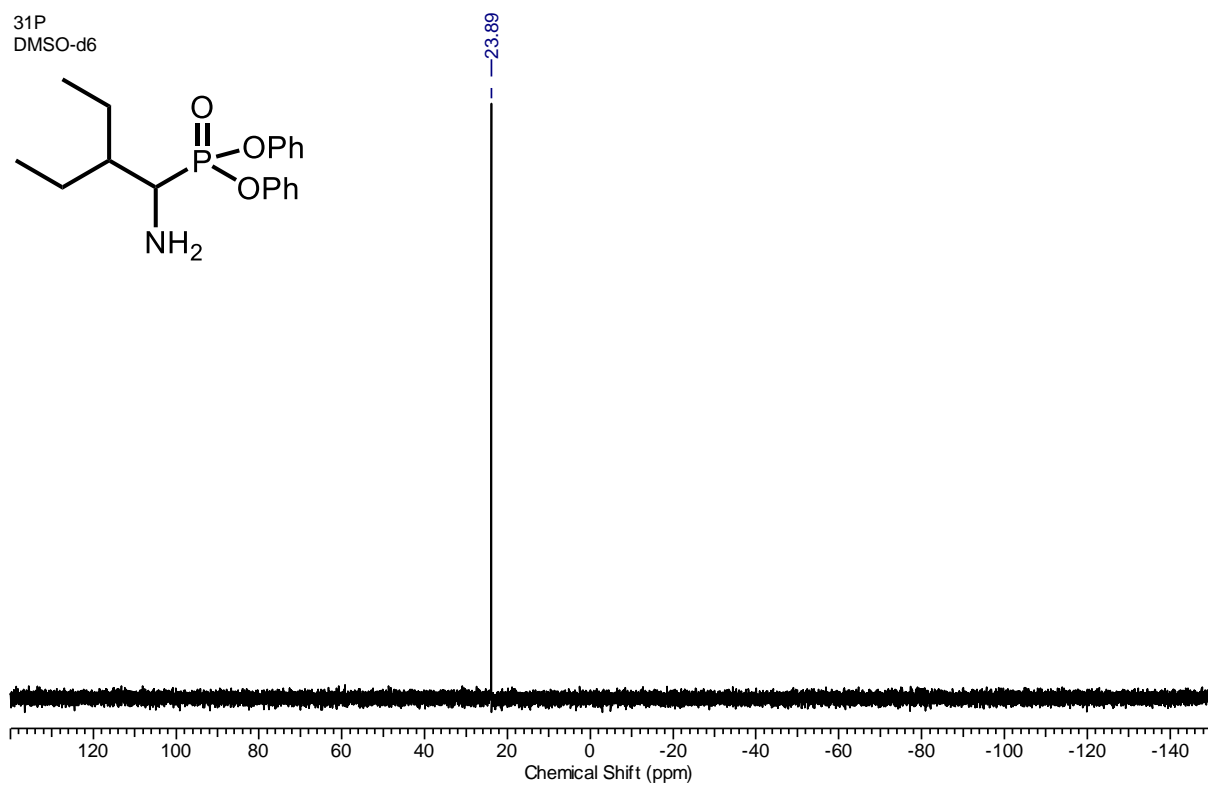
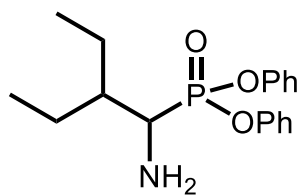
<sup>1</sup>H  
DMSO-d<sub>6</sub>



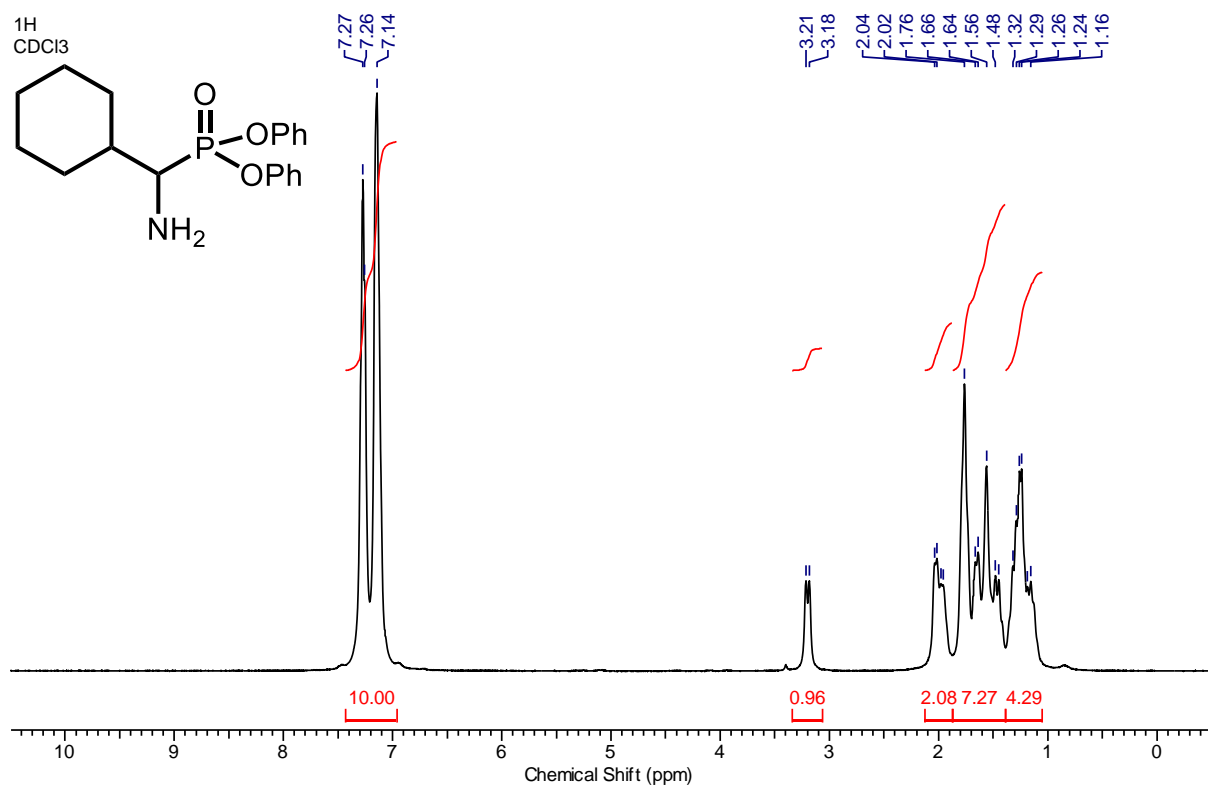
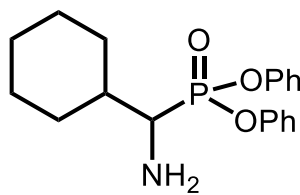
<sup>13</sup>C  
Methanol-d<sub>4</sub>



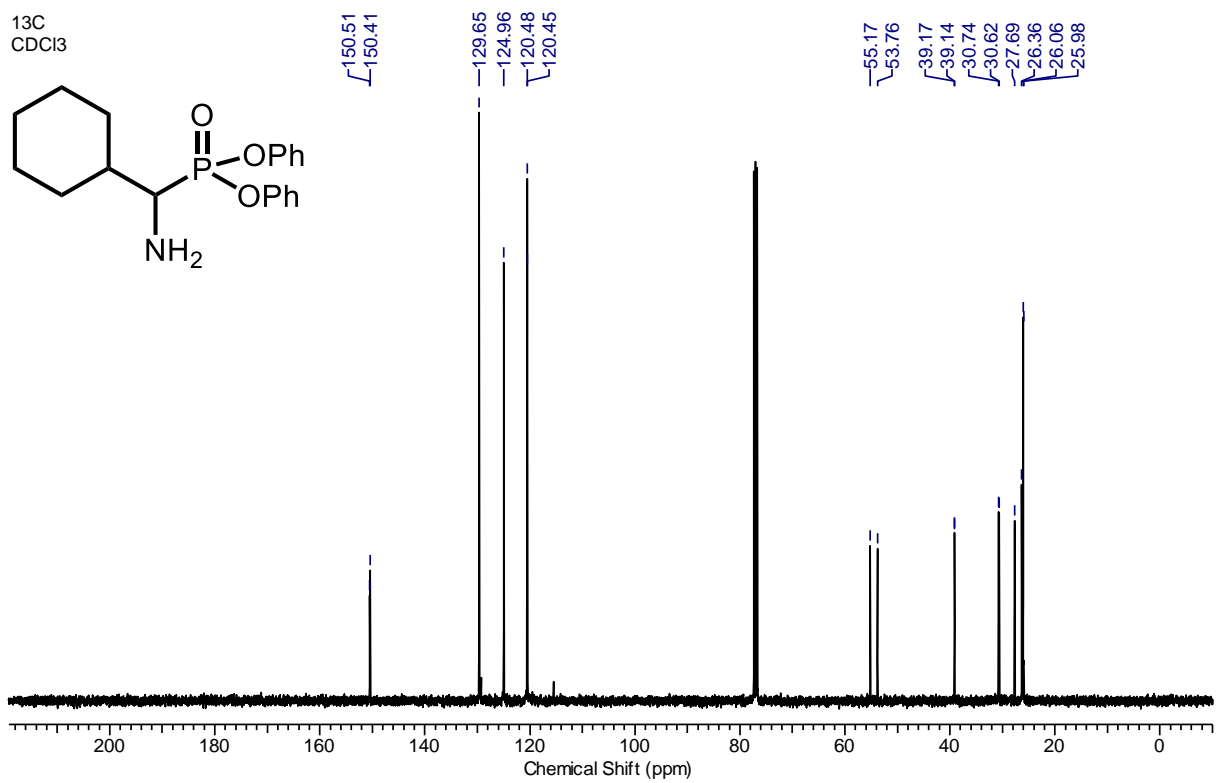
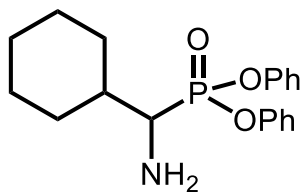
<sup>31</sup>P  
DMSO-d<sub>6</sub>



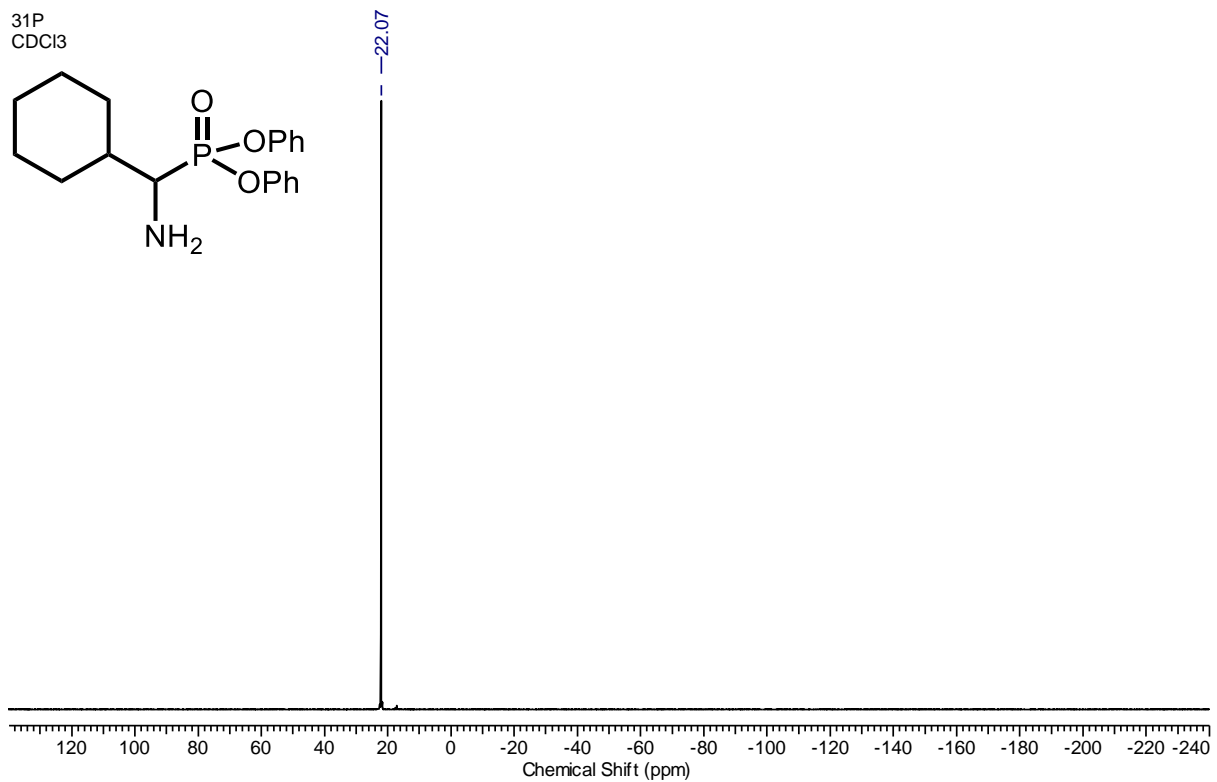
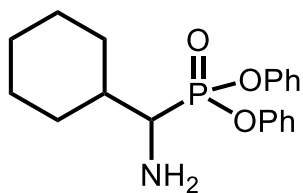
<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub>



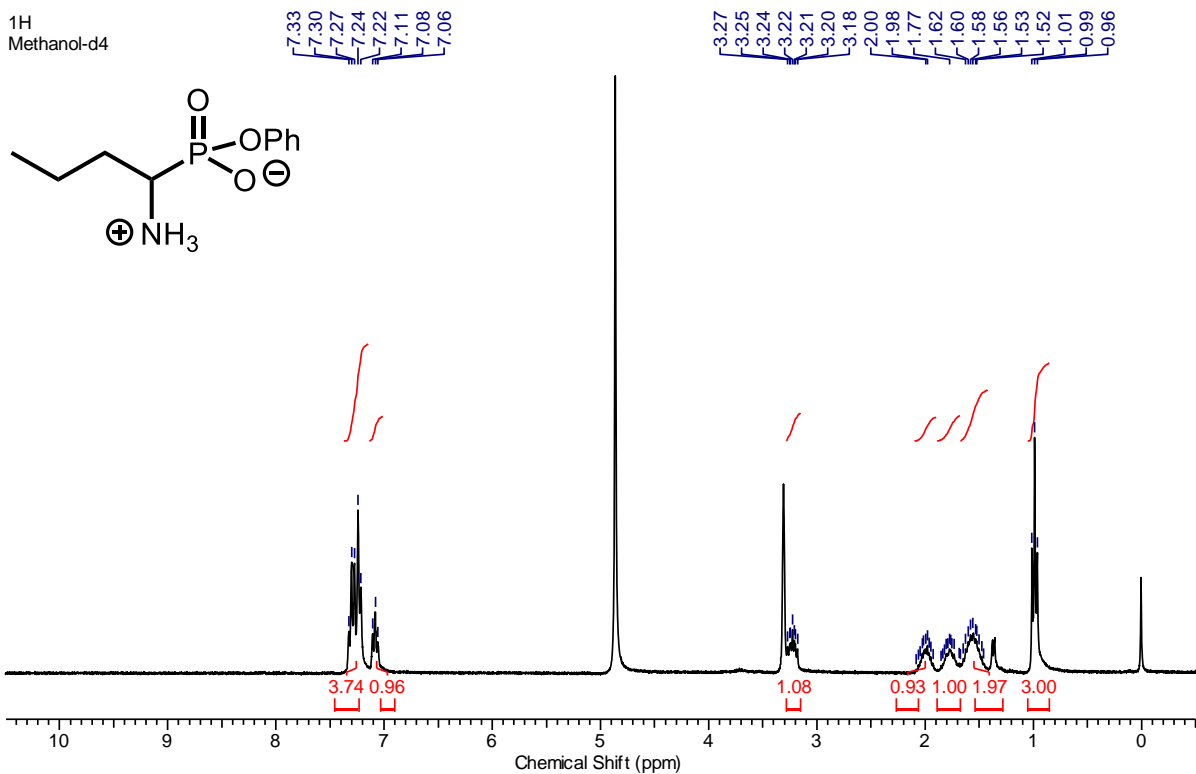
<sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>



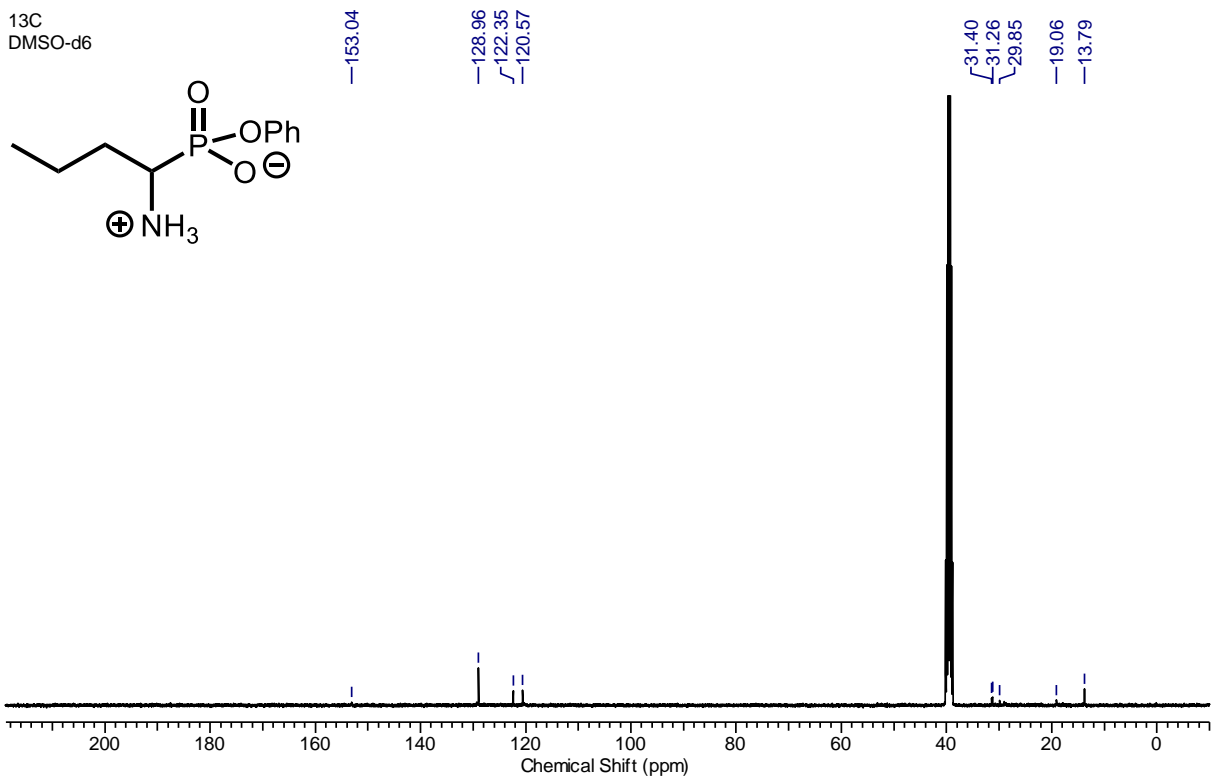
<sup>31</sup>P  
CDCl<sub>3</sub>



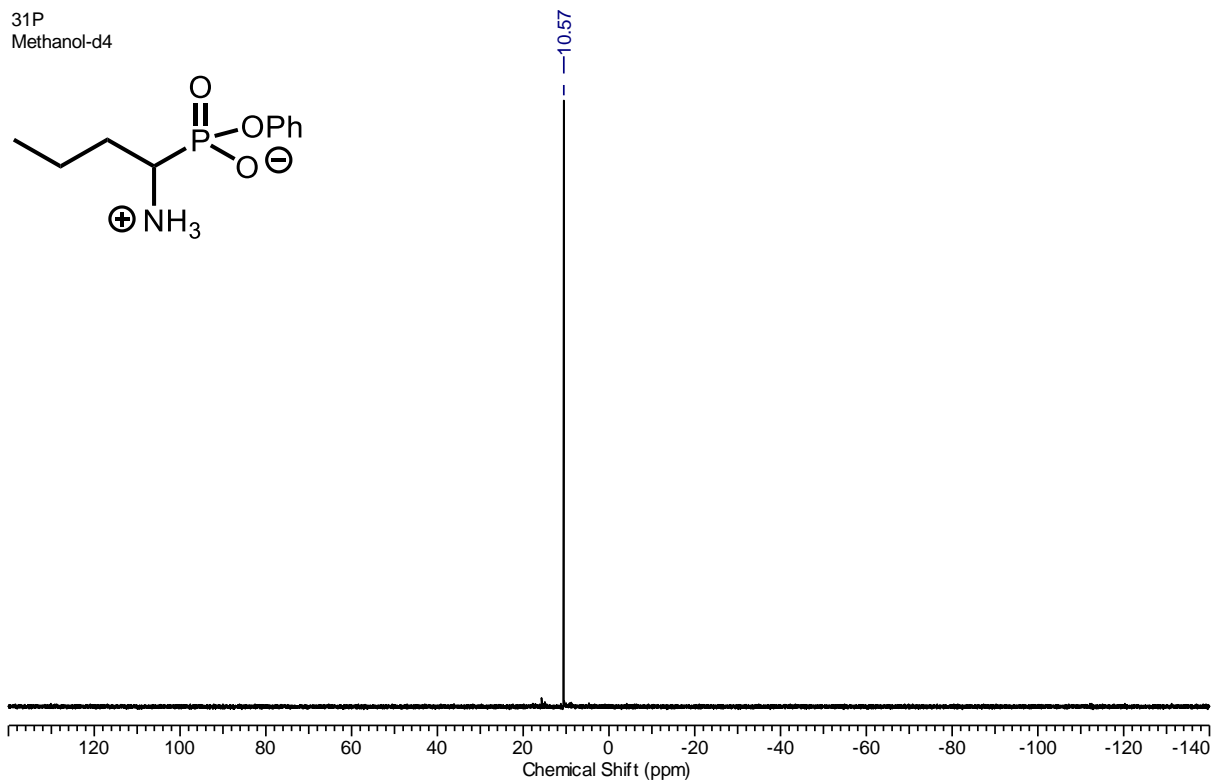
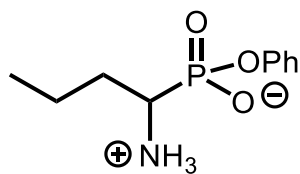
<sup>1</sup>H  
Methanol-d<sub>4</sub>



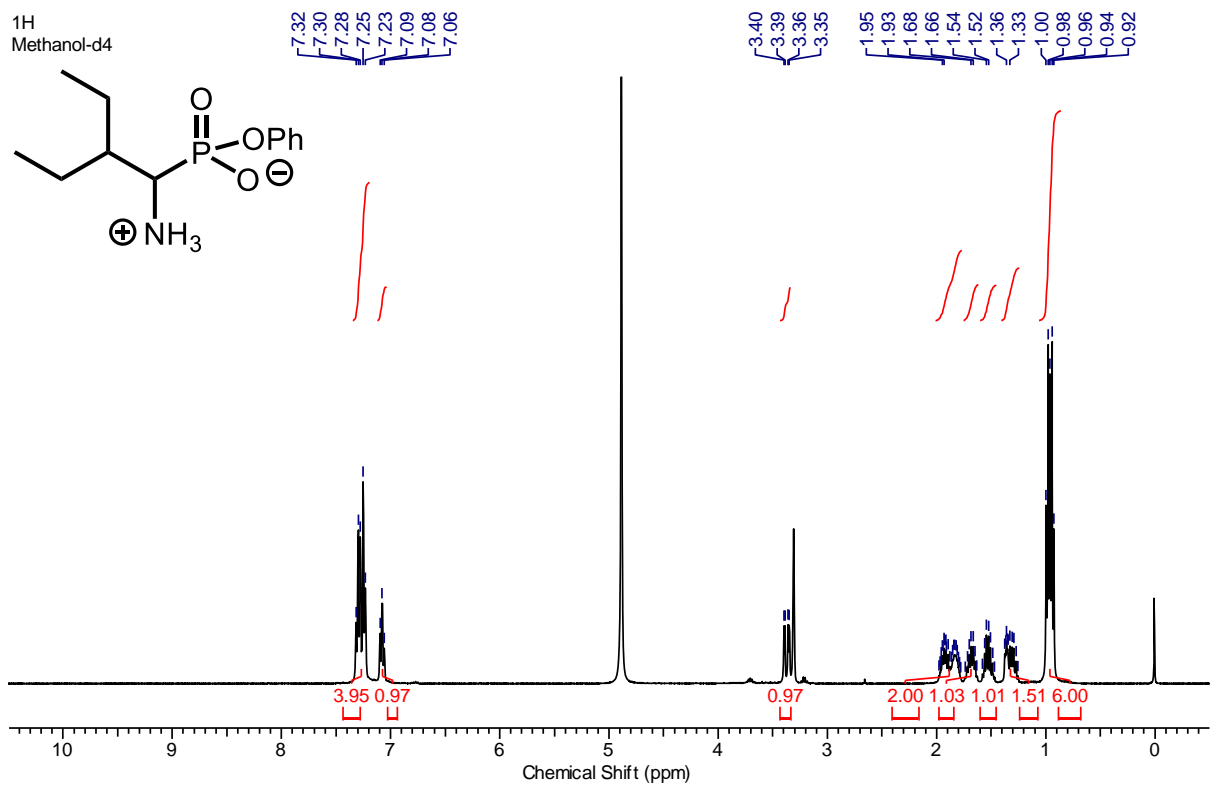
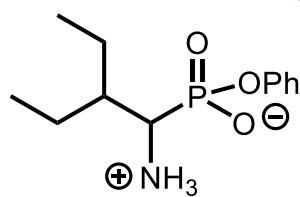
<sup>13</sup>C  
DMSO-d<sub>6</sub>



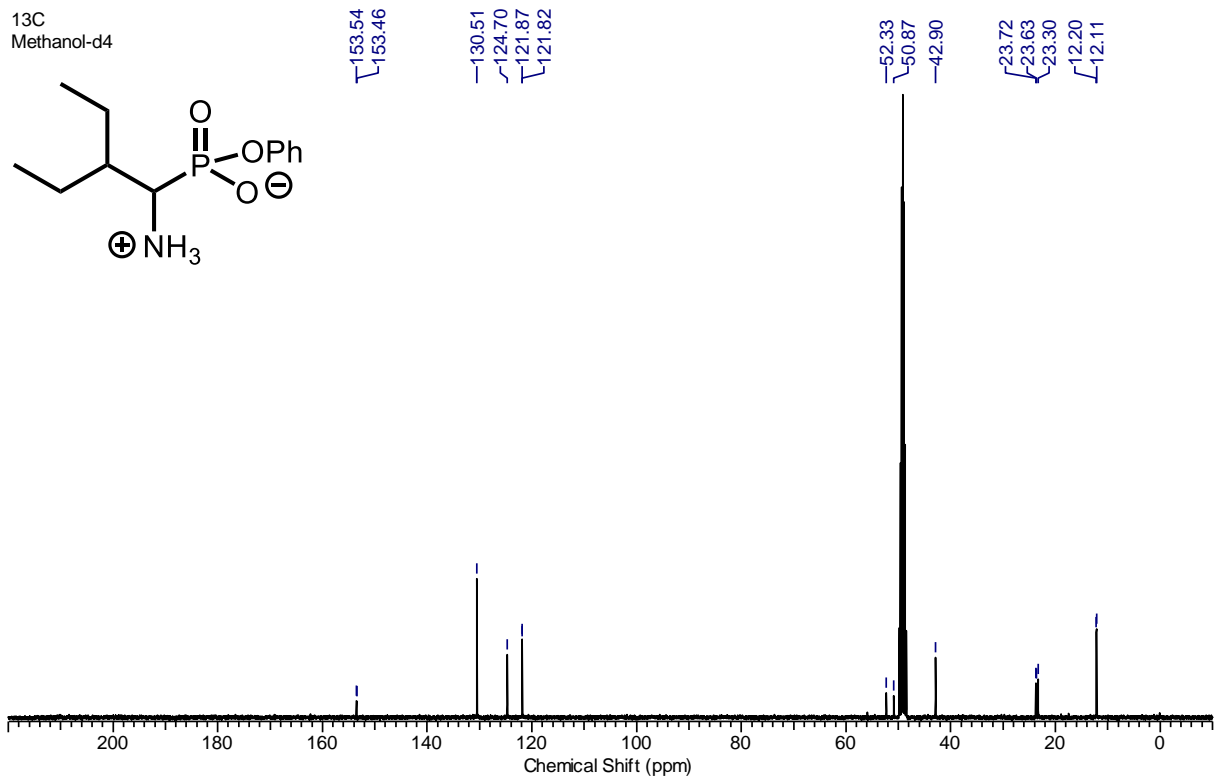
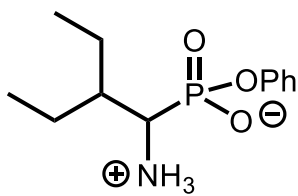
31P  
Methanol-d4



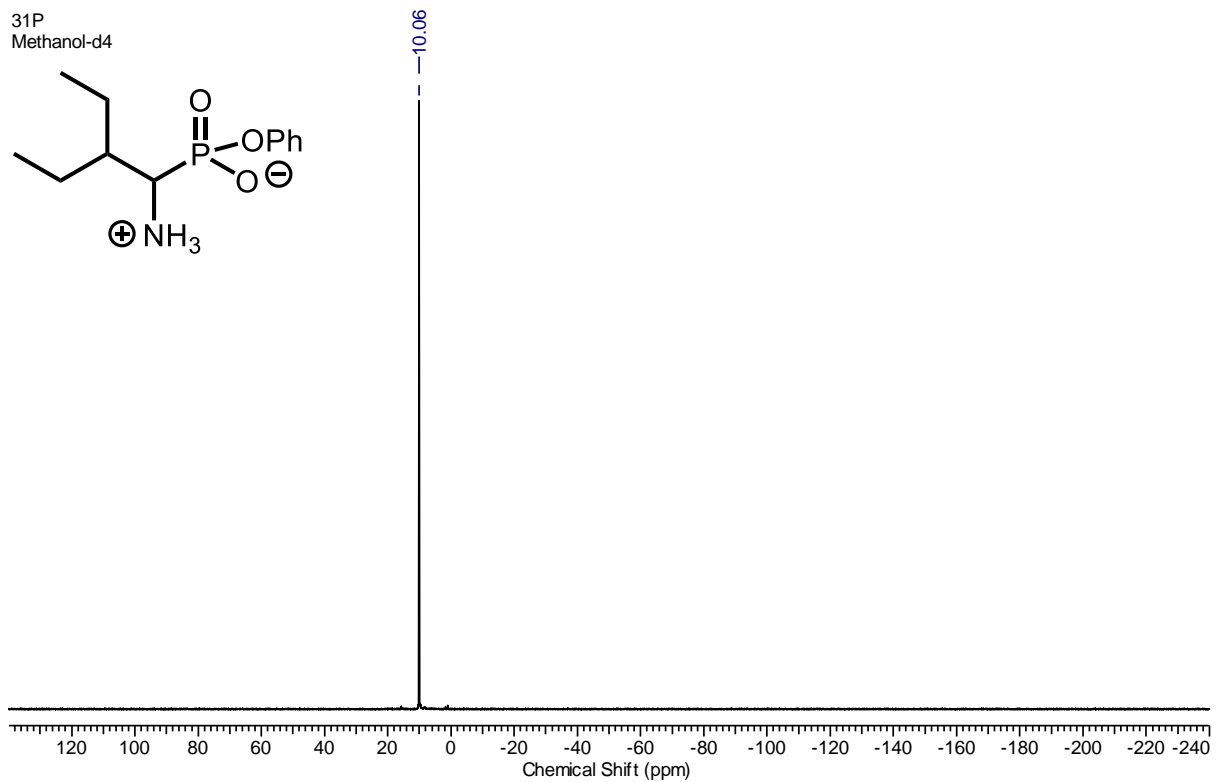
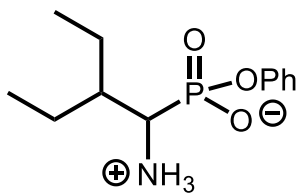
1H  
Methanol-d4



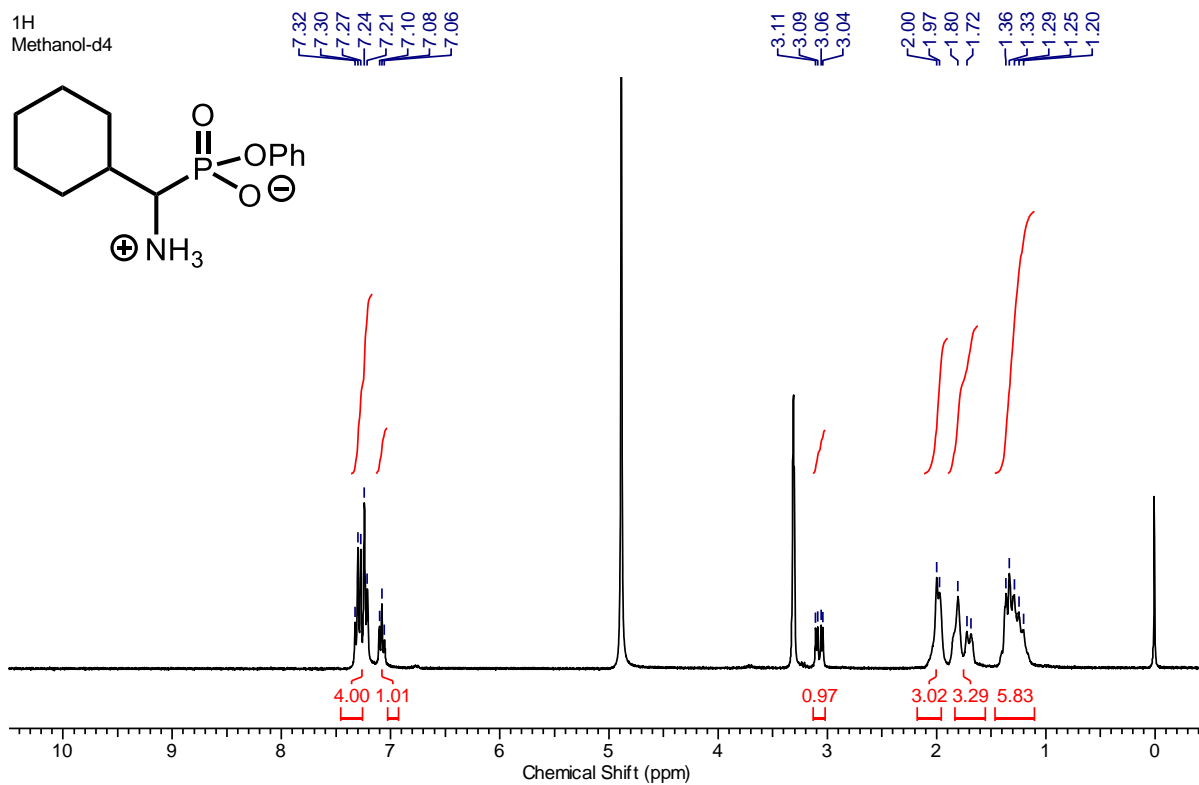
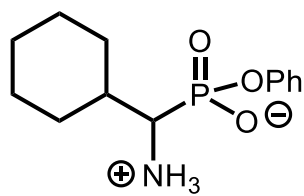
<sup>13</sup>C  
Methanol-d<sub>4</sub>



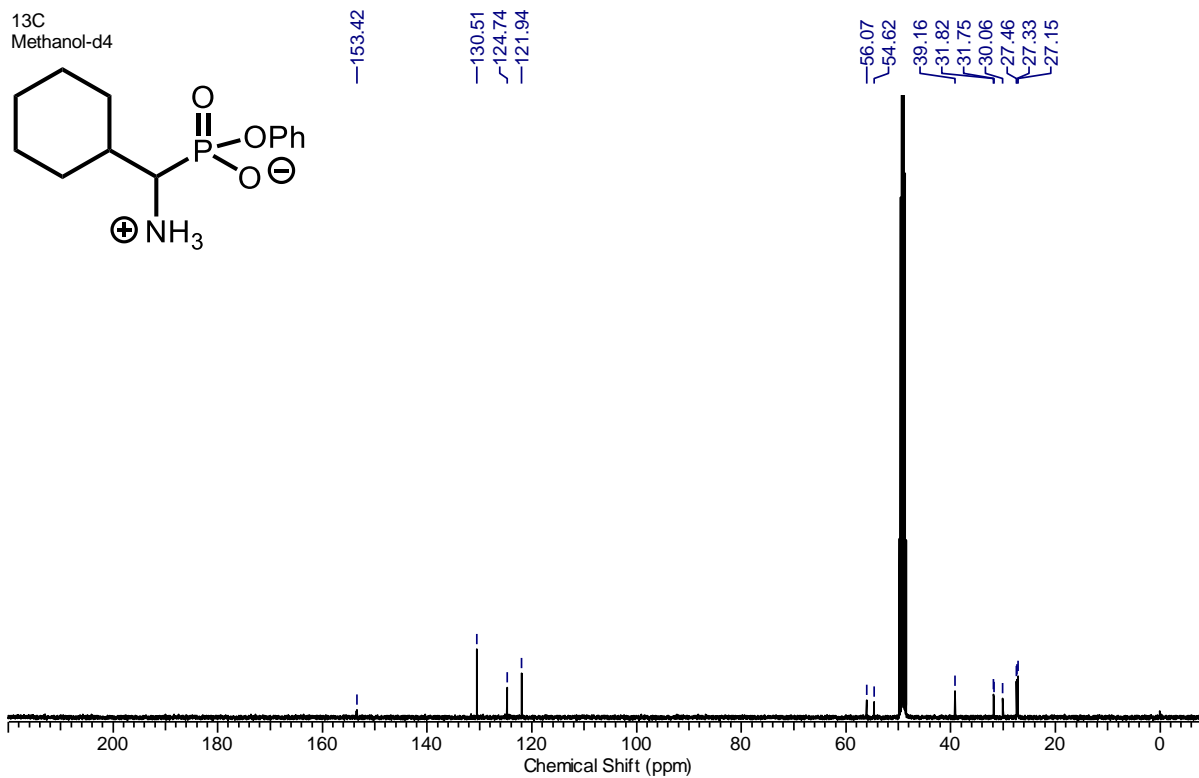
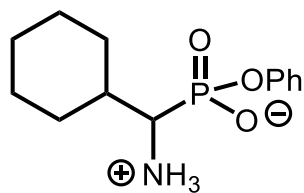
<sup>31</sup>P  
Methanol-d<sub>4</sub>



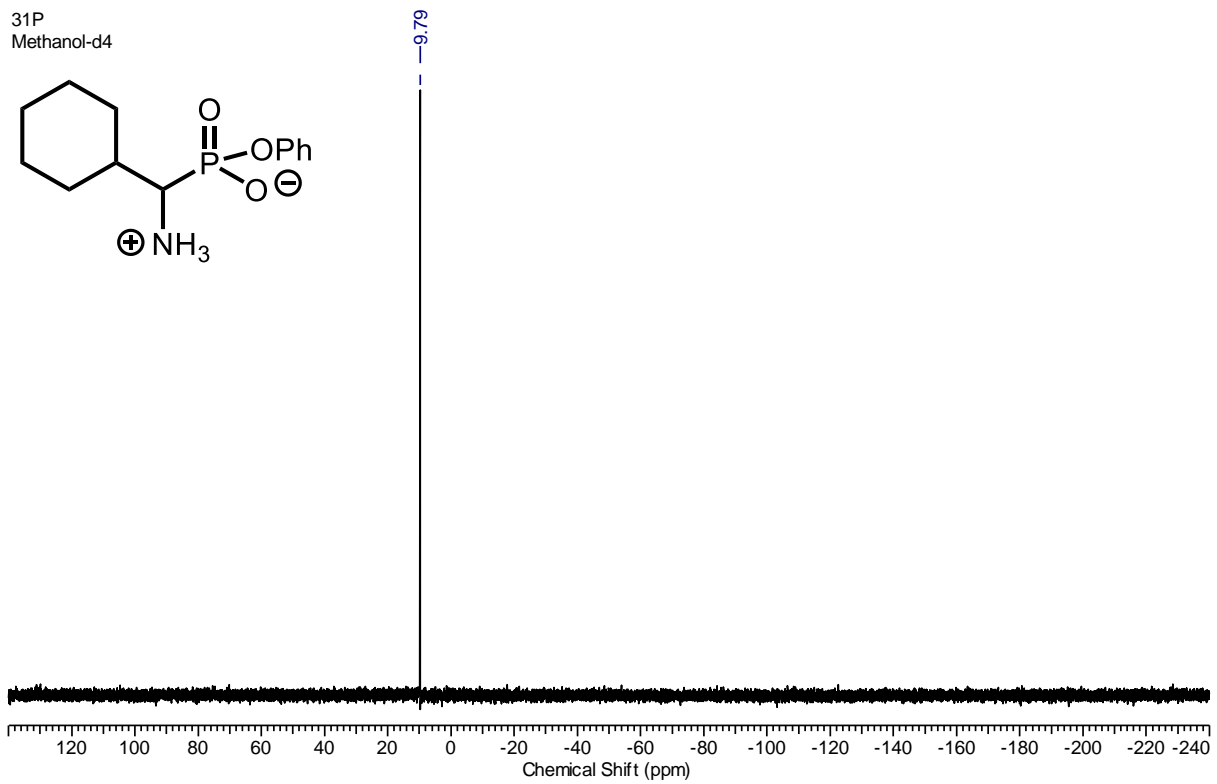
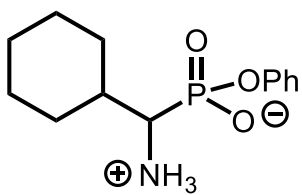
<sup>1</sup>H  
Methanol-d<sub>4</sub>

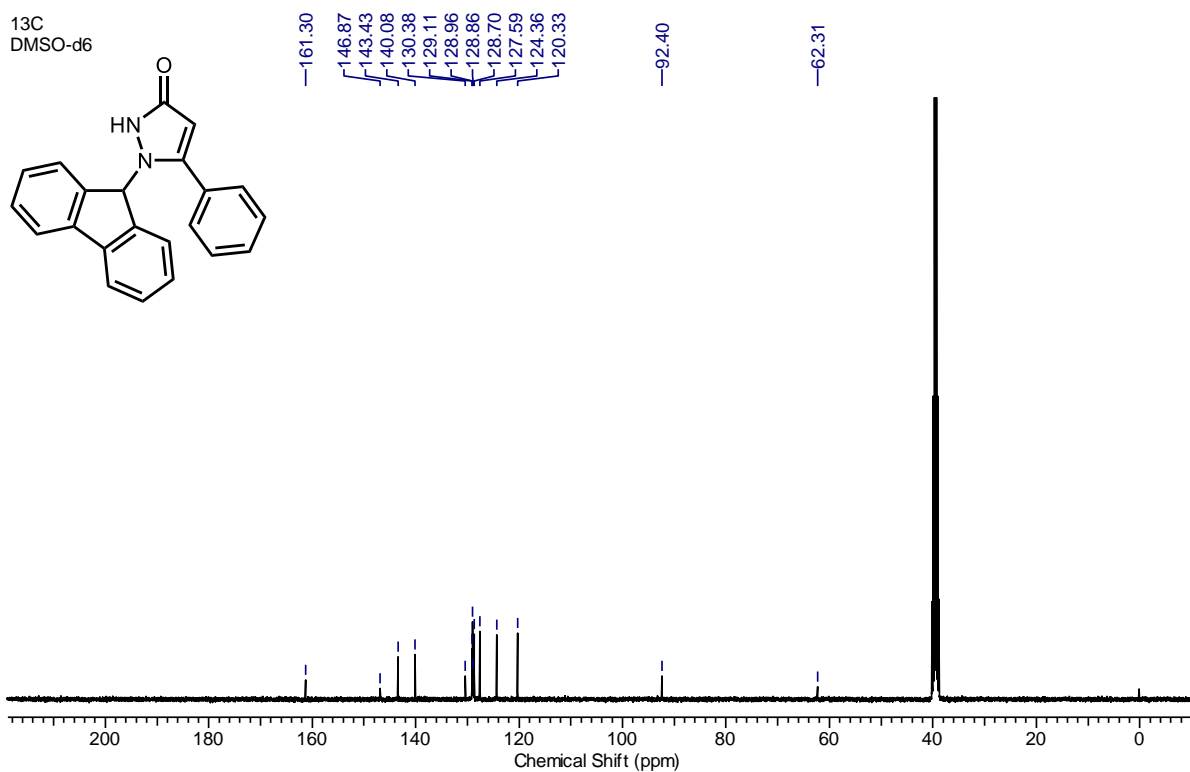
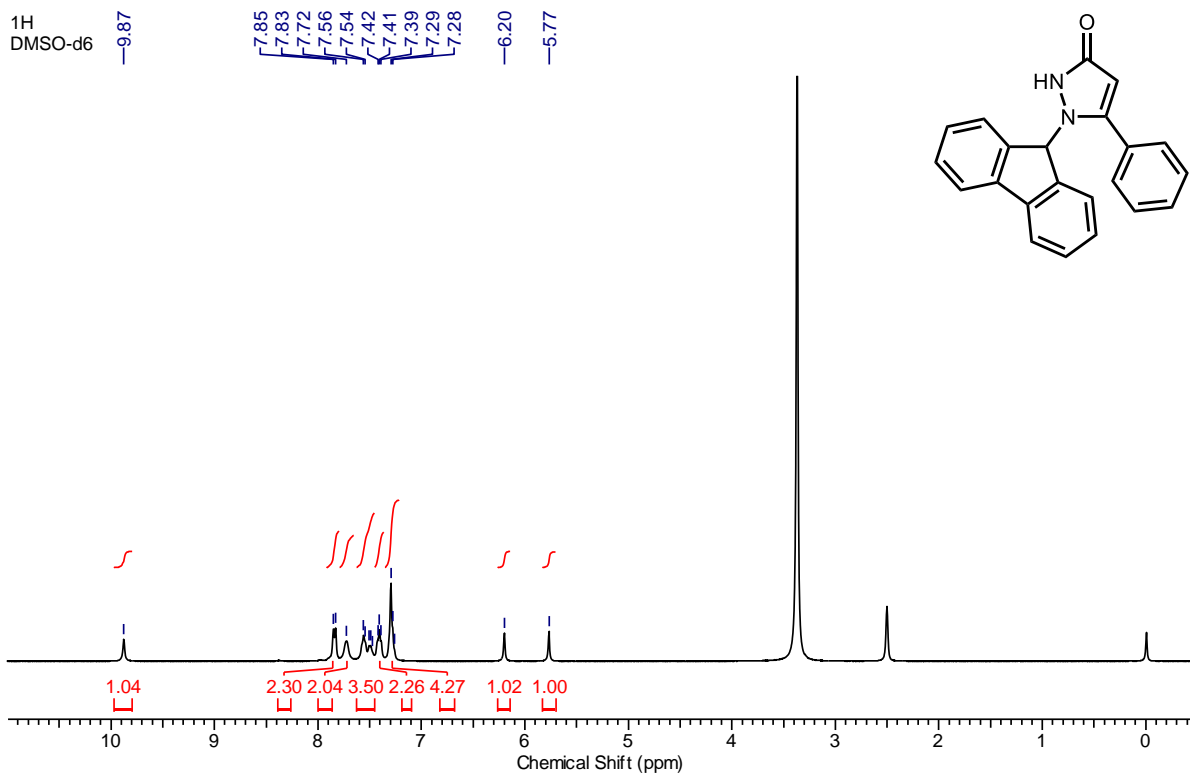


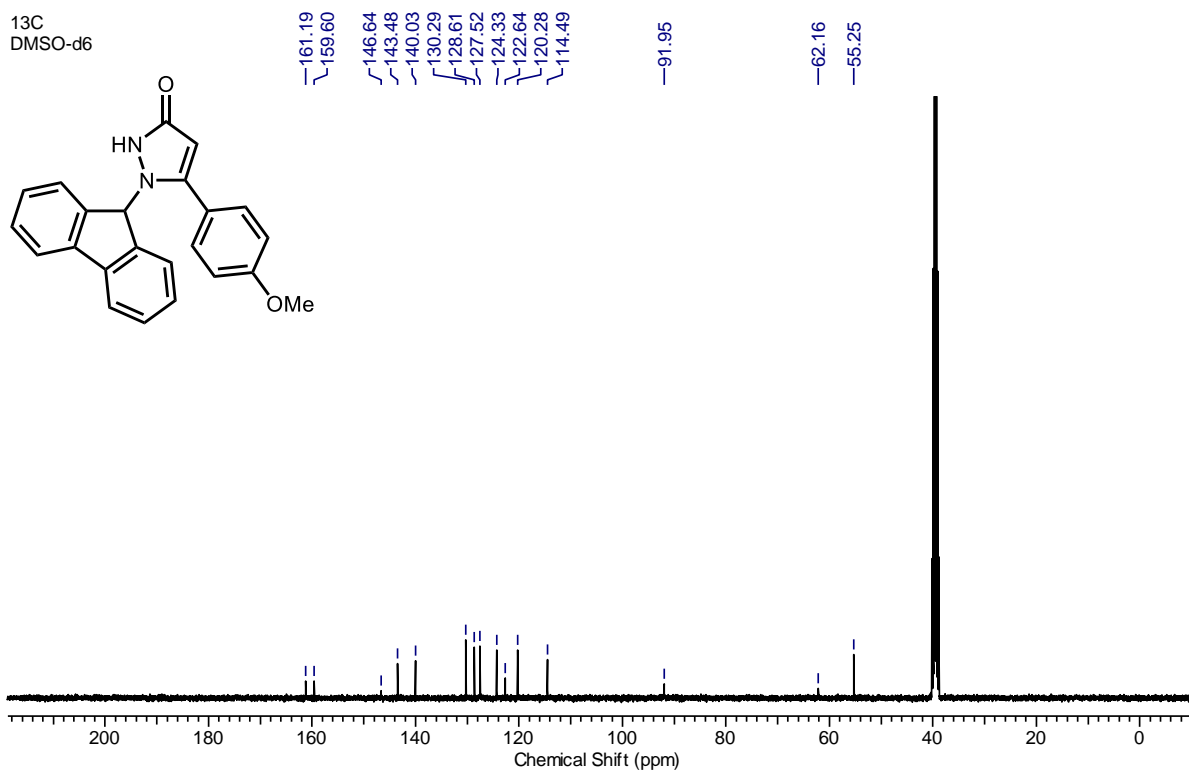
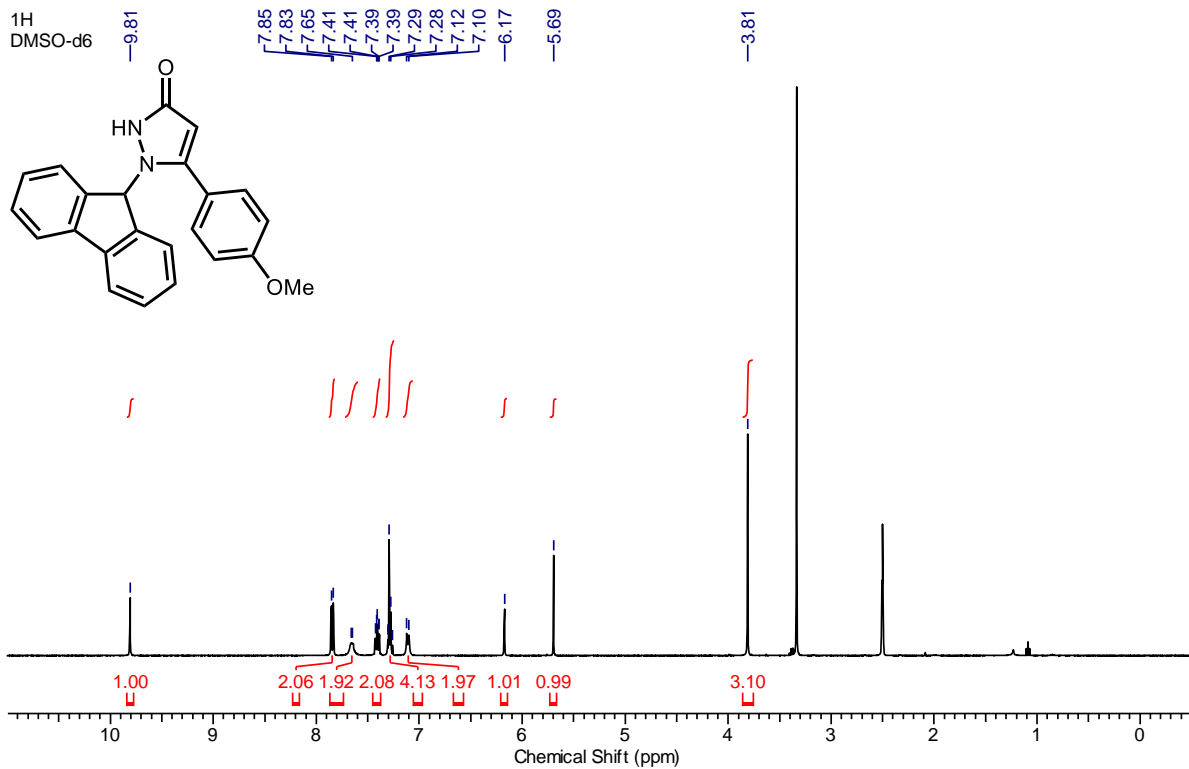
<sup>13</sup>C  
Methanol-d<sub>4</sub>

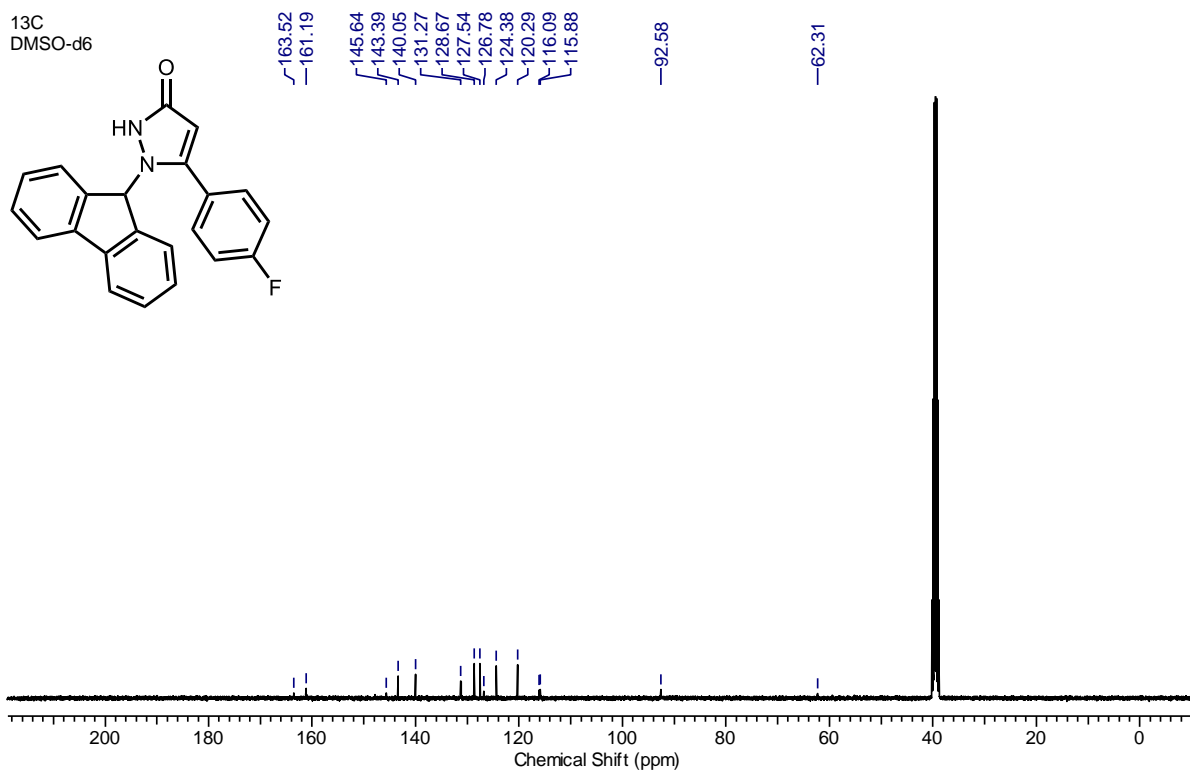
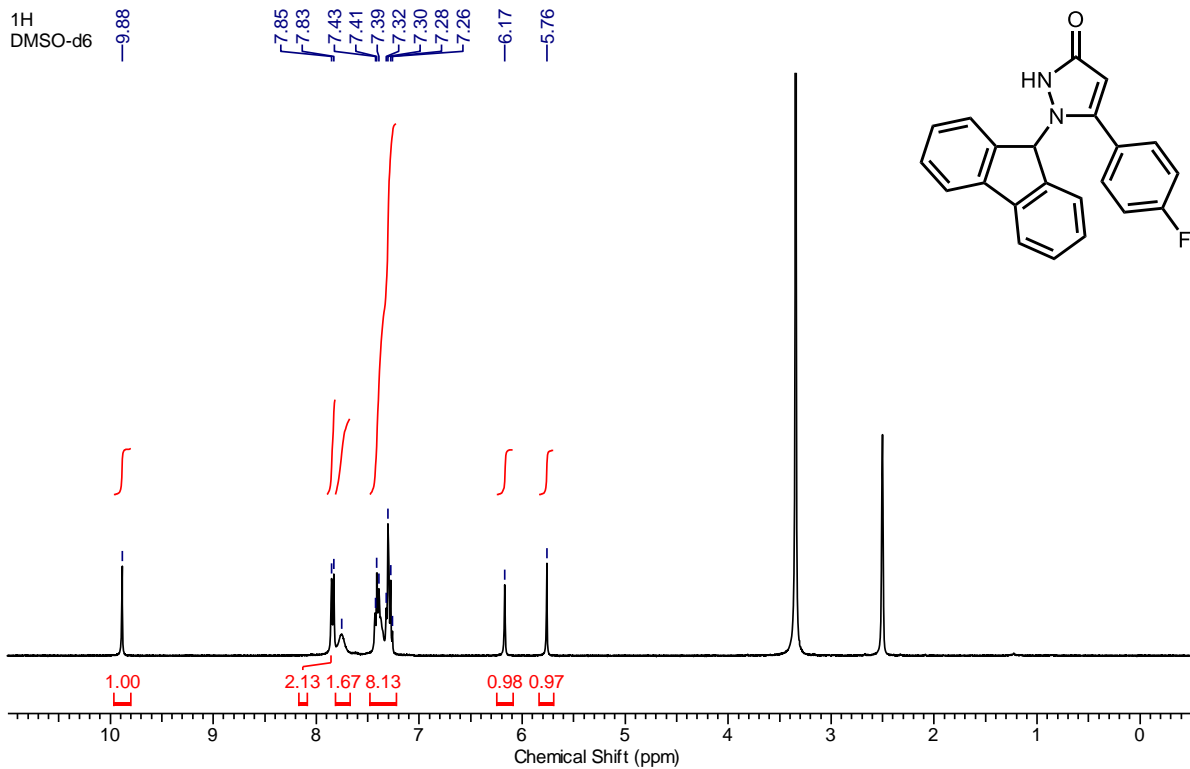


<sup>31</sup>P  
Methanol-d<sub>4</sub>

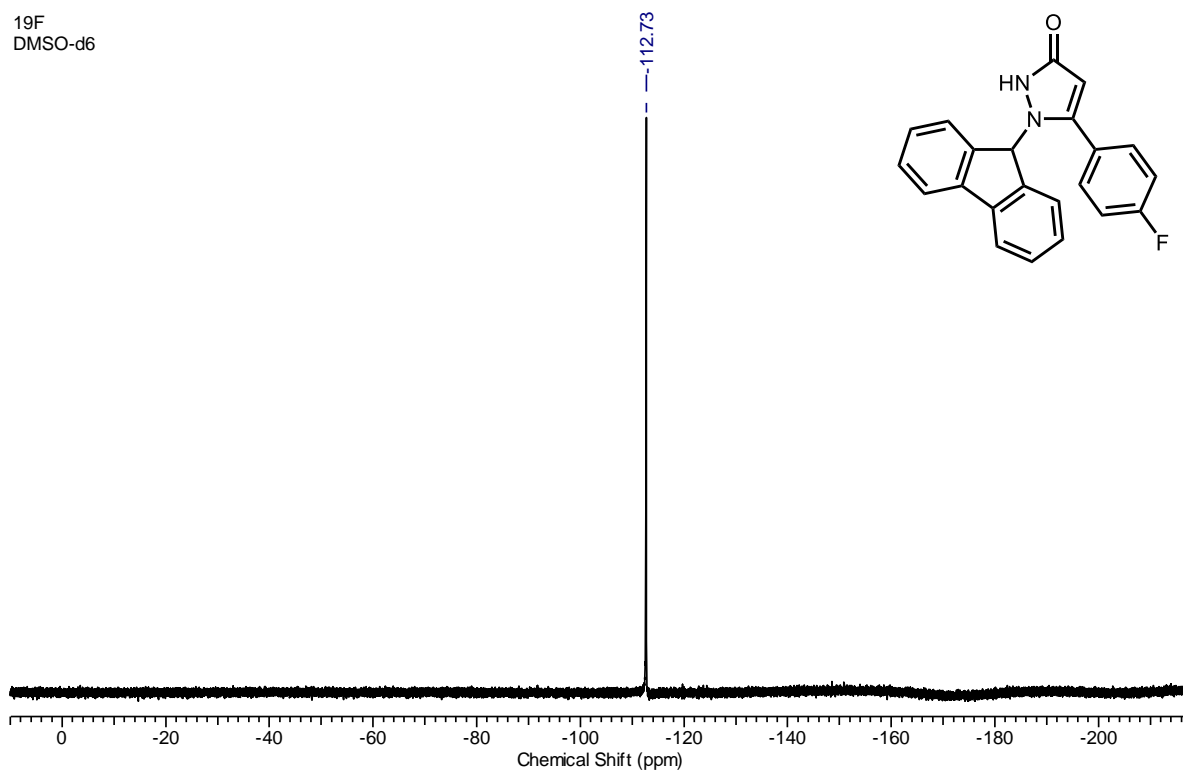




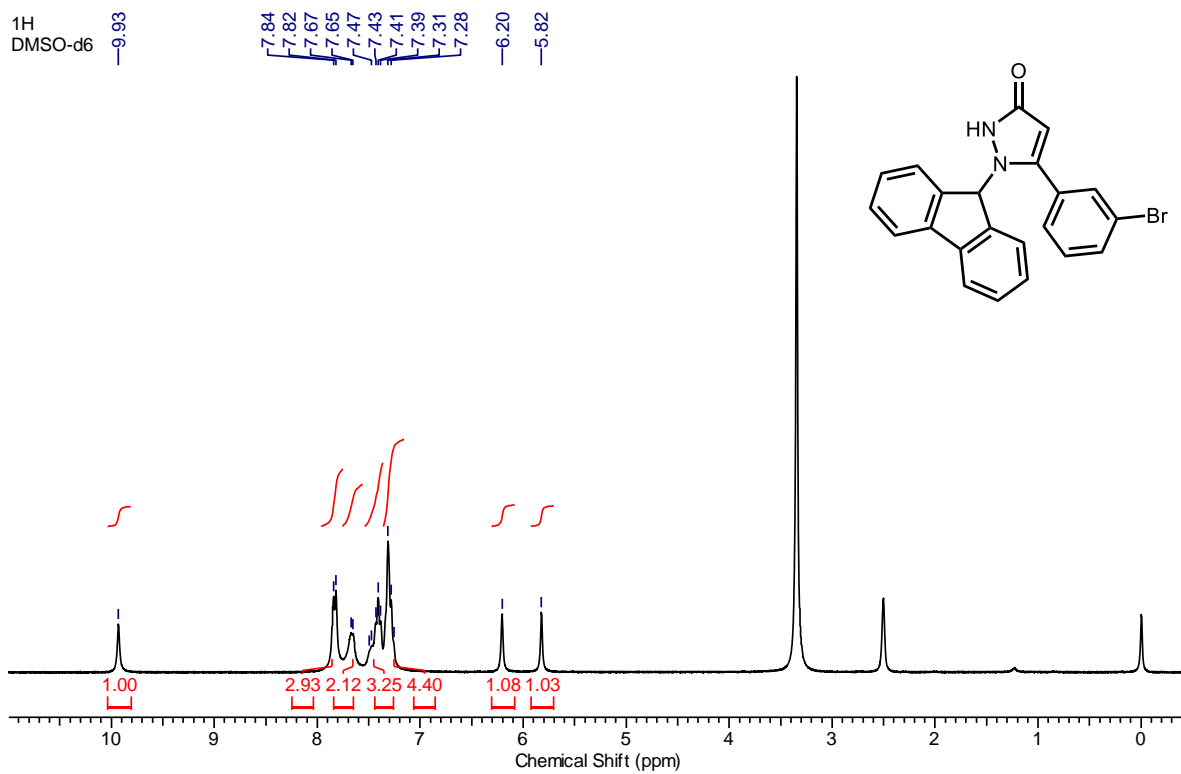




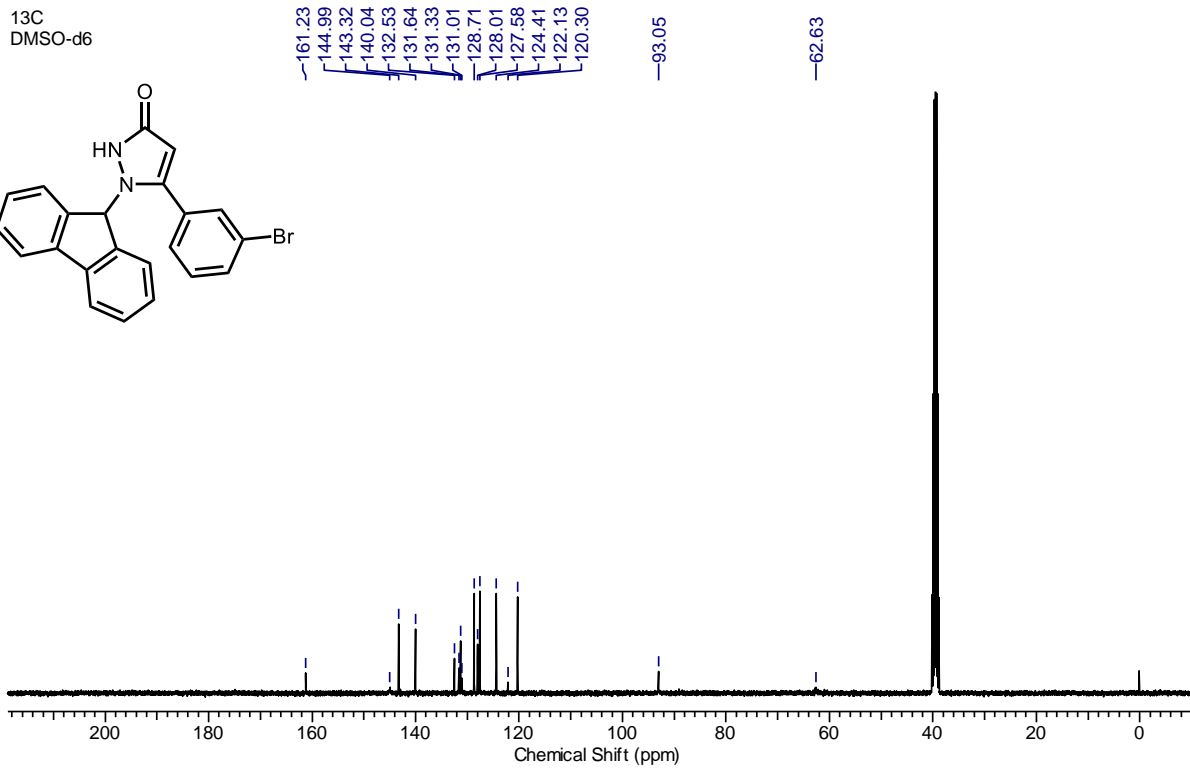
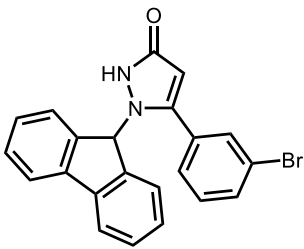
<sup>19</sup>F  
DMSO-d<sub>6</sub>



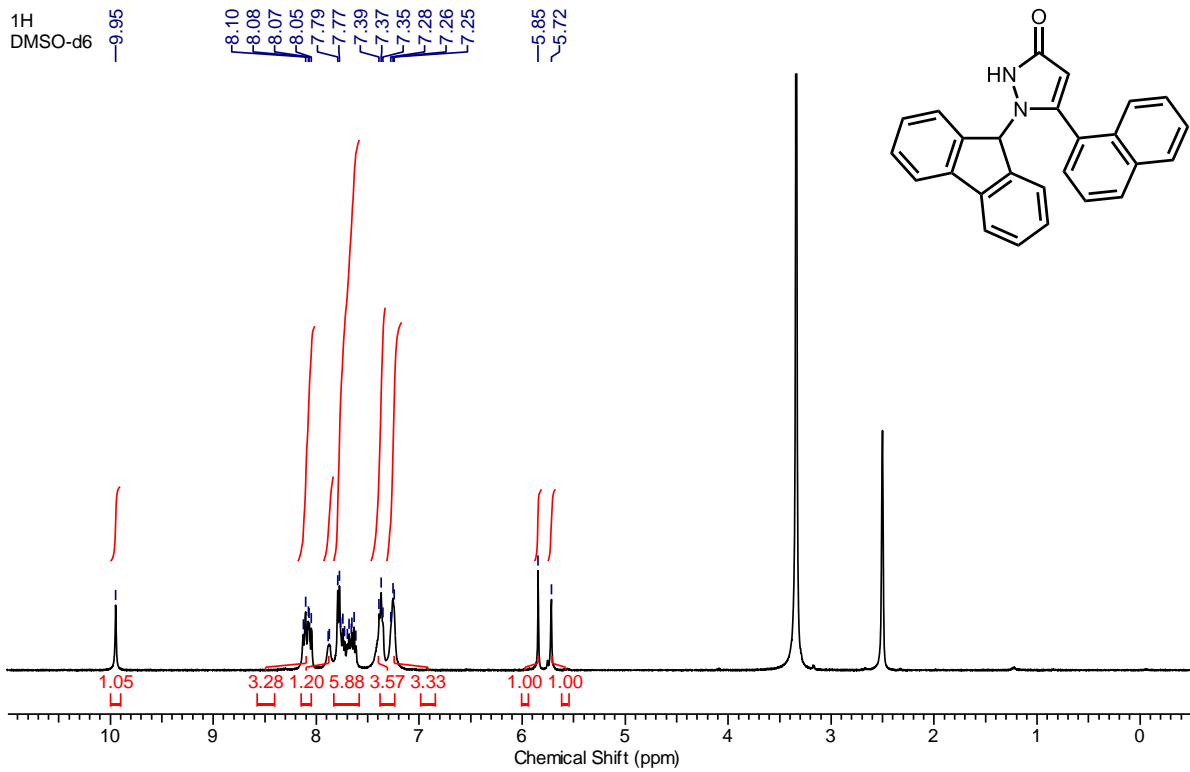
<sup>1</sup>H  
DMSO-d<sub>6</sub>



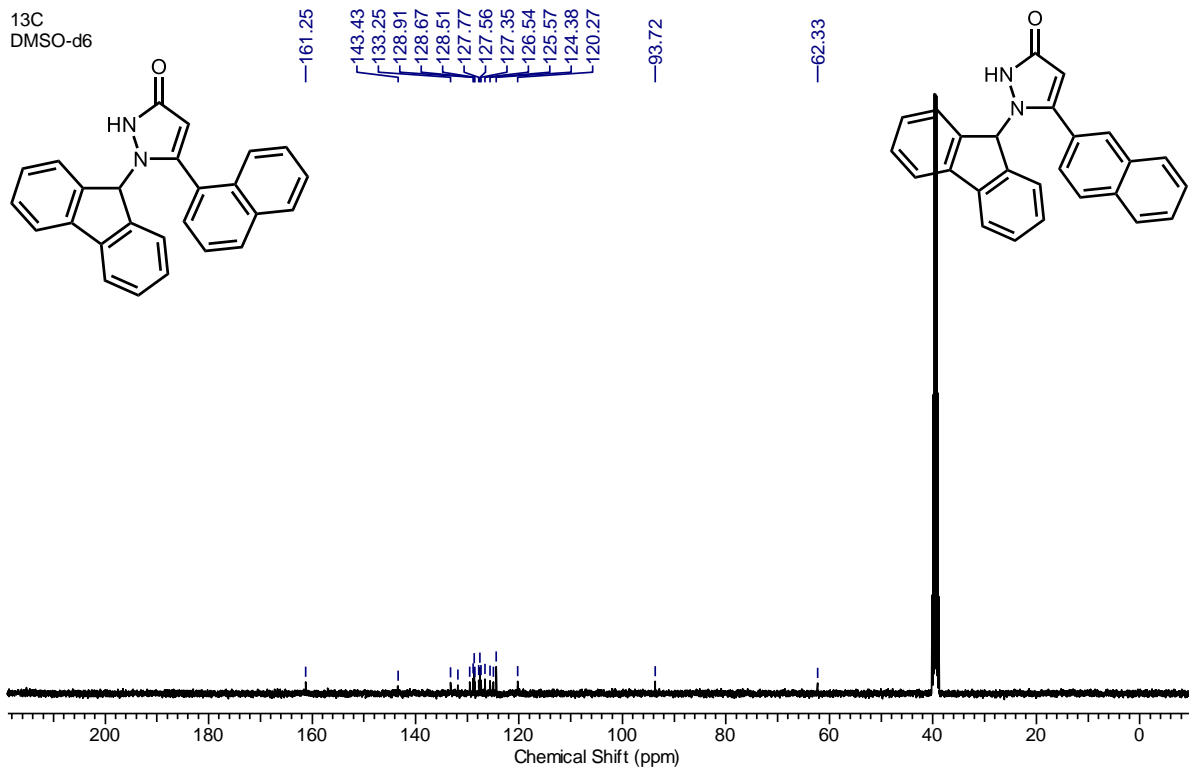
<sup>13</sup>C  
DMSO-d<sub>6</sub>



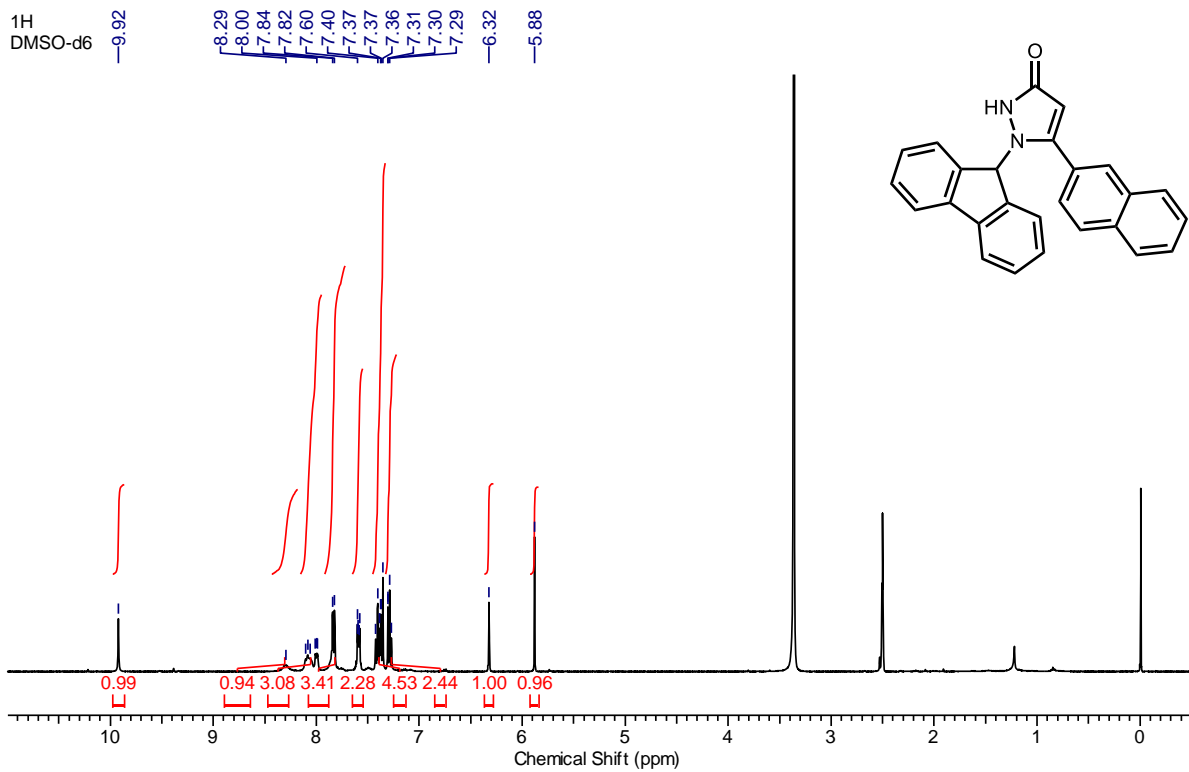
<sup>1</sup>H  
DMSO-d<sub>6</sub>



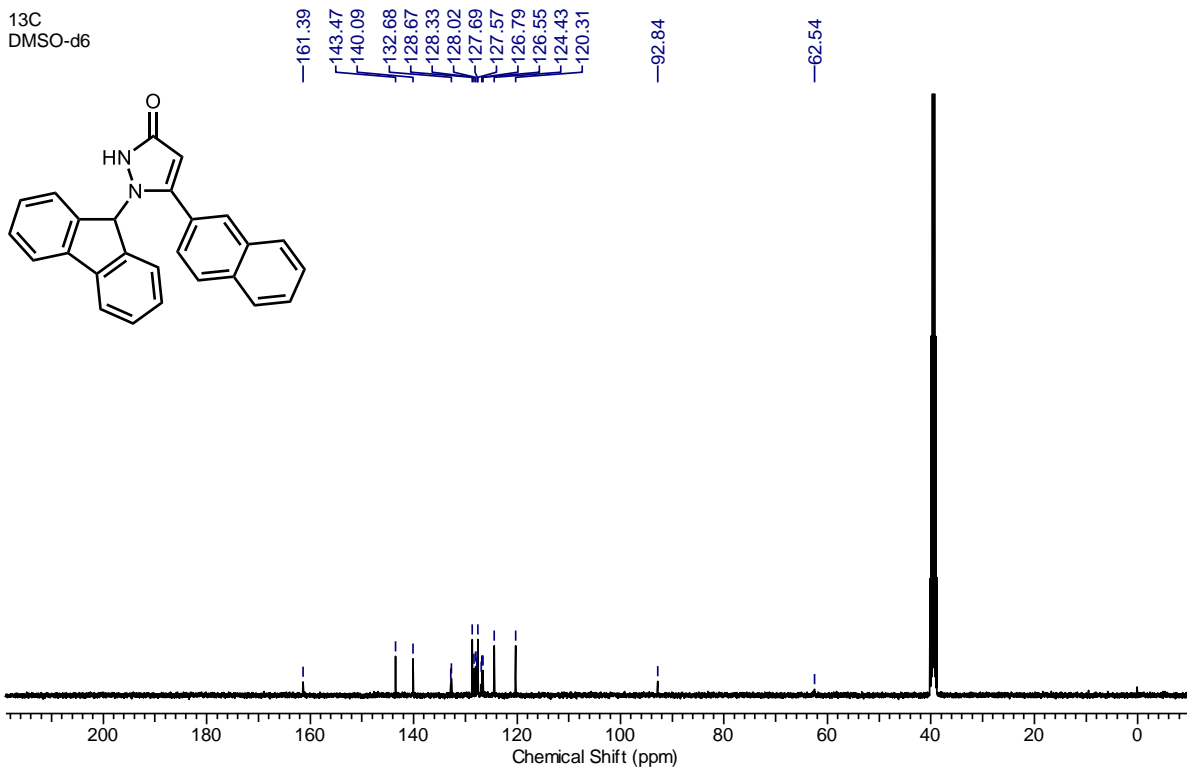
<sup>13</sup>C  
DMSO-d<sub>6</sub>



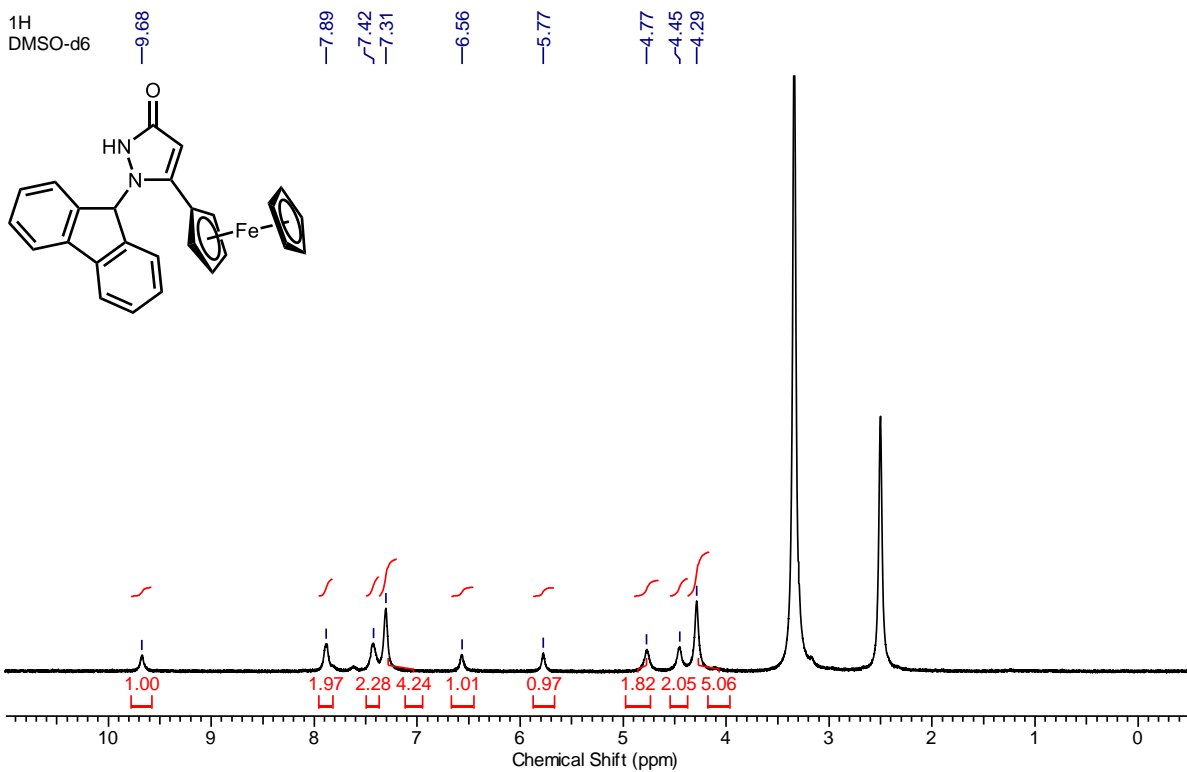
<sup>1</sup>H  
DMSO-d<sub>6</sub>



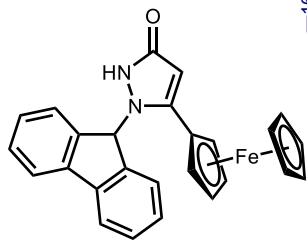
<sup>13</sup>C  
DMSO-d<sub>6</sub>



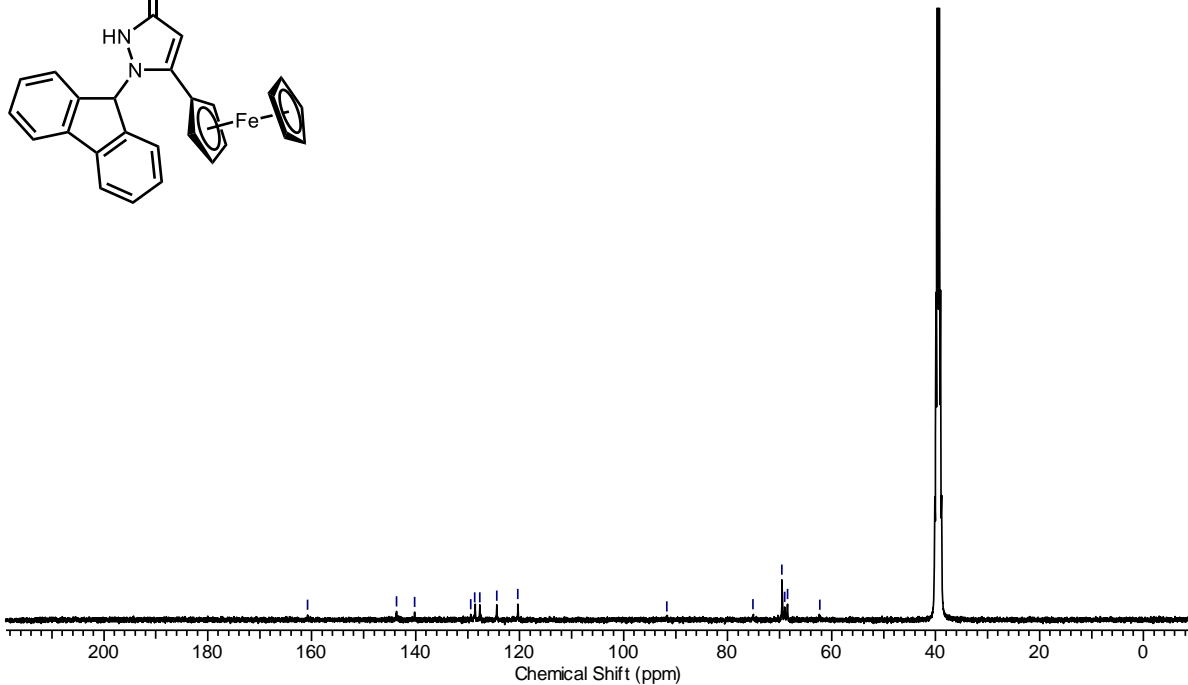
<sup>1</sup>H  
DMSO-d<sub>6</sub>



<sup>13</sup>C  
DMSO-d<sub>6</sub>



160.79  
143.68  
140.18  
129.45  
128.61  
127.66  
124.42  
120.33  
91.74  
75.10  
69.55  
68.99  
68.54  
62.27

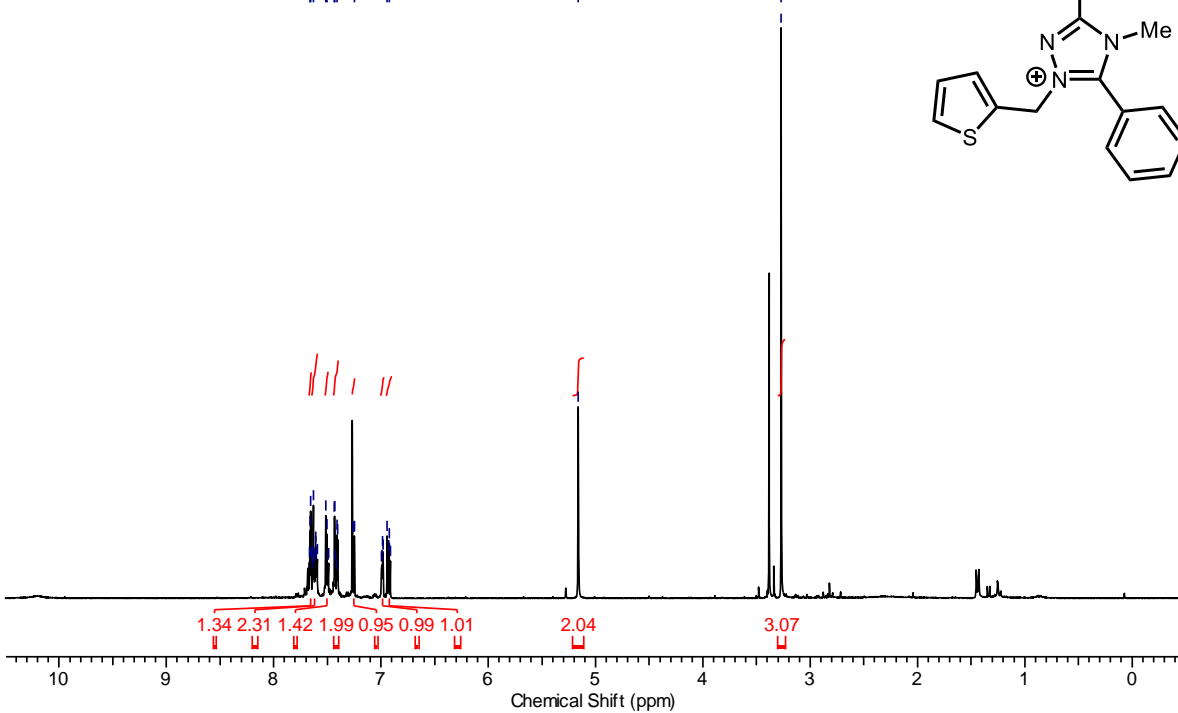
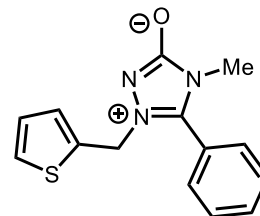


<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub>

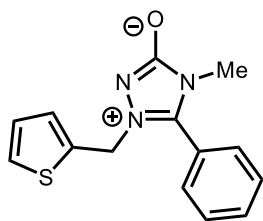
7.66  
7.66  
7.63  
7.51  
7.51  
7.43  
7.43  
7.41  
7.25  
6.94  
6.92

5.16

3.27



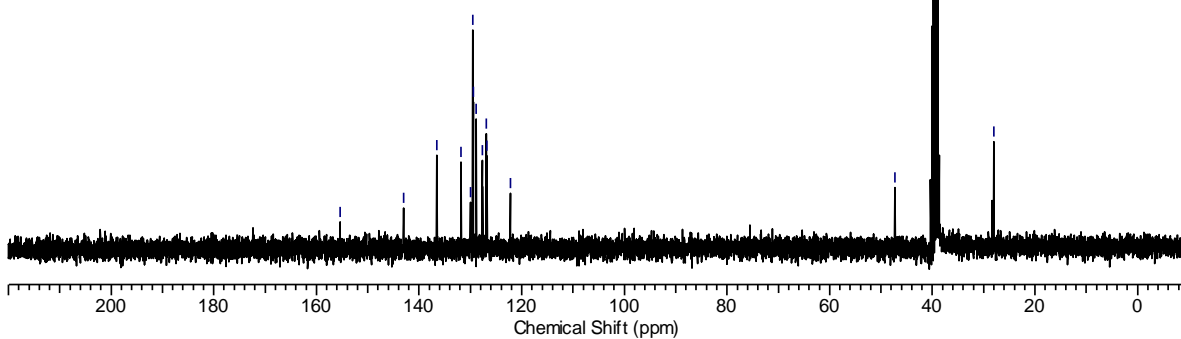
<sup>13</sup>C  
DMSO-d<sub>6</sub>



155.38  
143.03  
136.52  
131.79  
129.56  
129.46  
128.85  
126.93  
126.77  
122.20

47.26

28.02

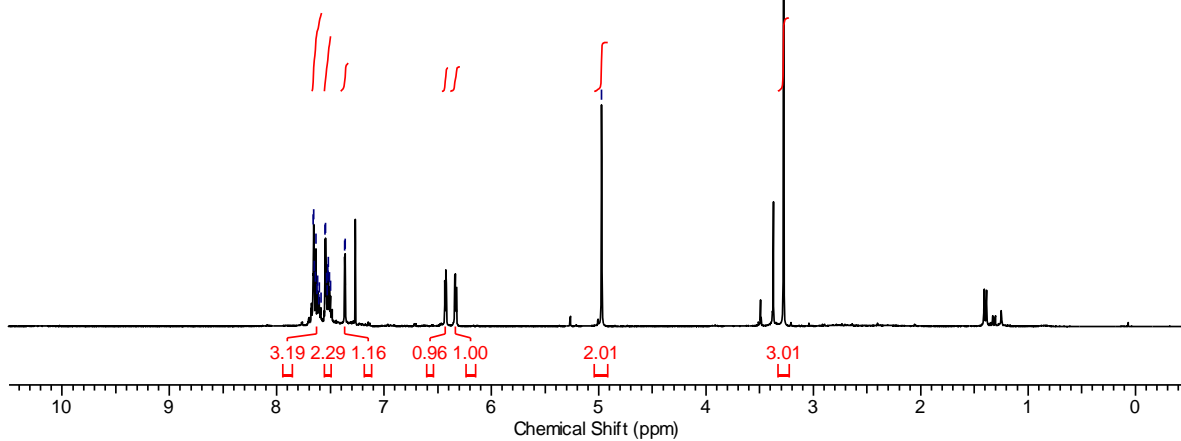
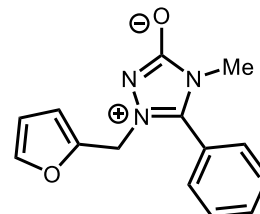


<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub>

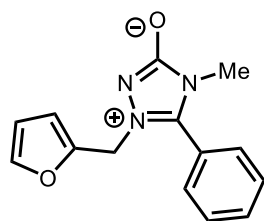
7.66  
7.66  
7.65  
7.64  
7.55  
7.54  
7.52  
7.37  
7.36

4.97

3.28

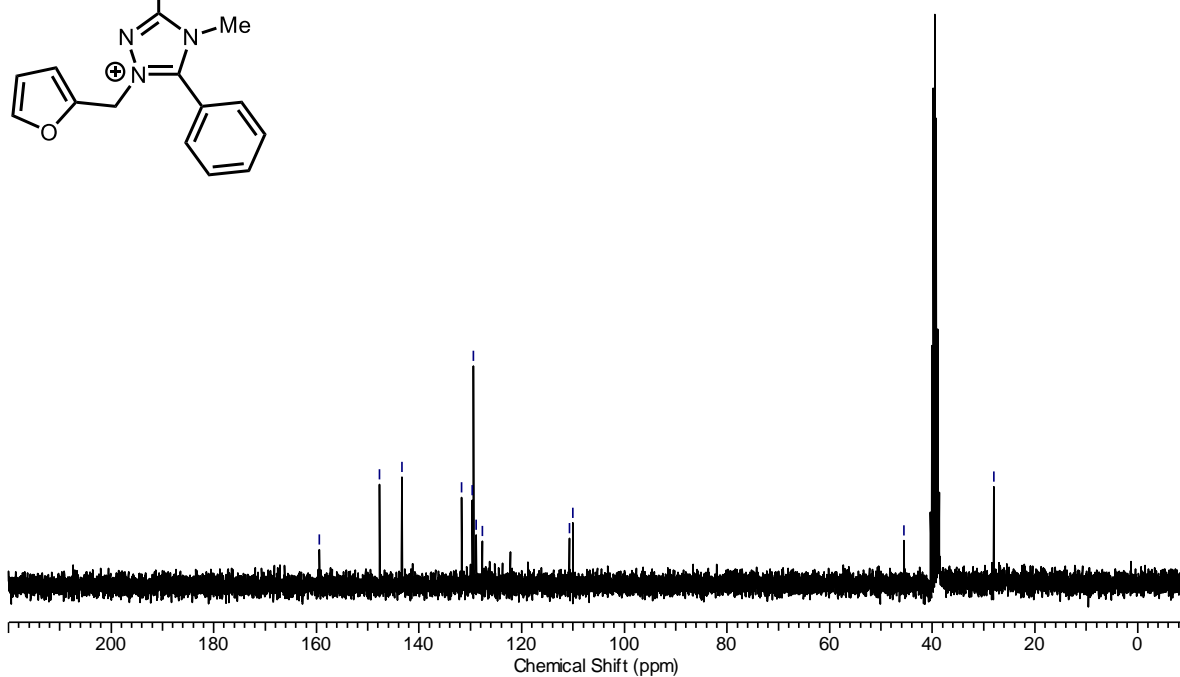


<sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>



—159.38  
—147.70  
—143.37  
—131.73  
—129.61  
—129.39  
—128.85  
—127.67  
—110.74  
—110.00

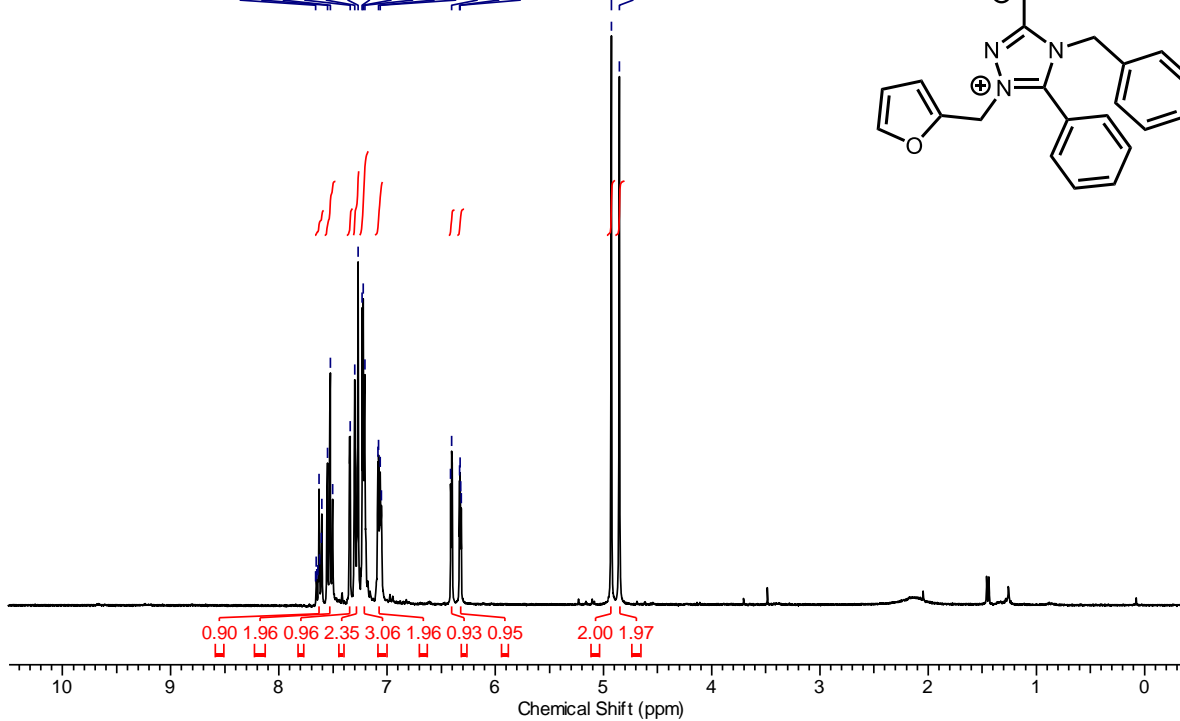
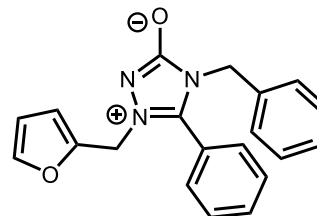
—45.49  
—28.02



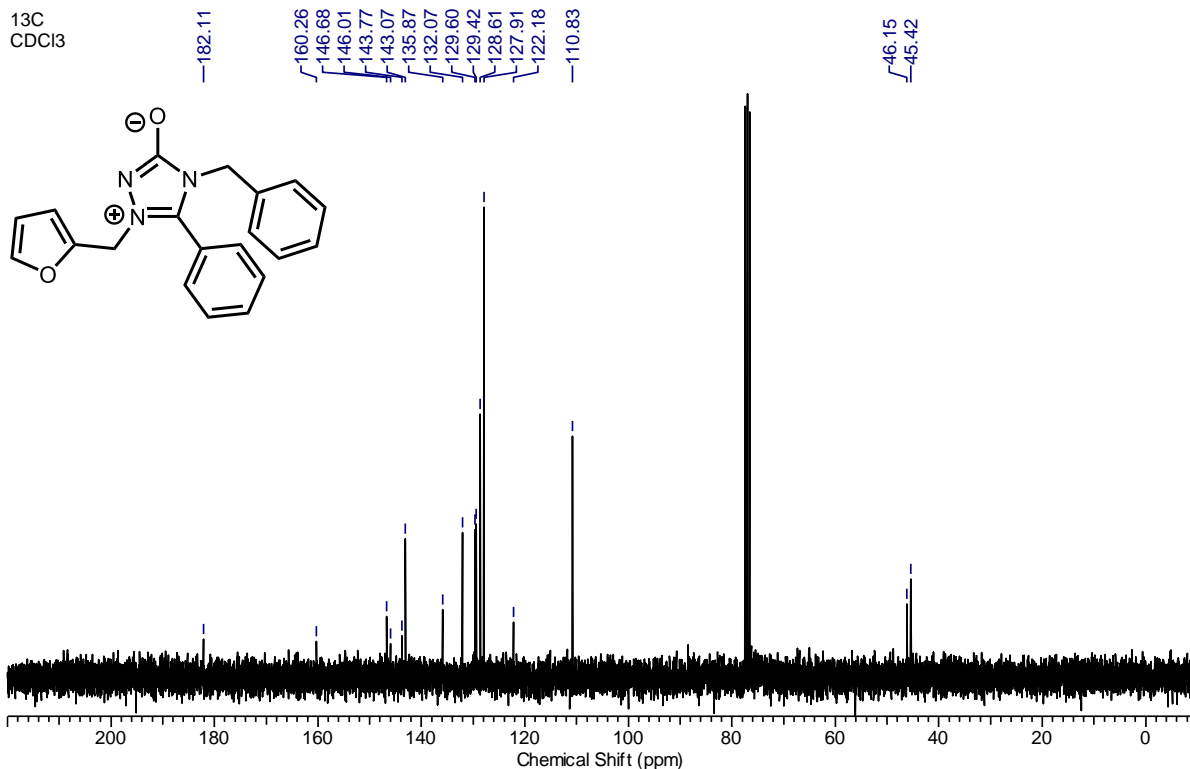
<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub>

7.66  
7.55  
7.53  
7.34  
7.30  
7.27  
7.23  
7.22  
7.21  
7.08  
7.07  
6.40  
6.33

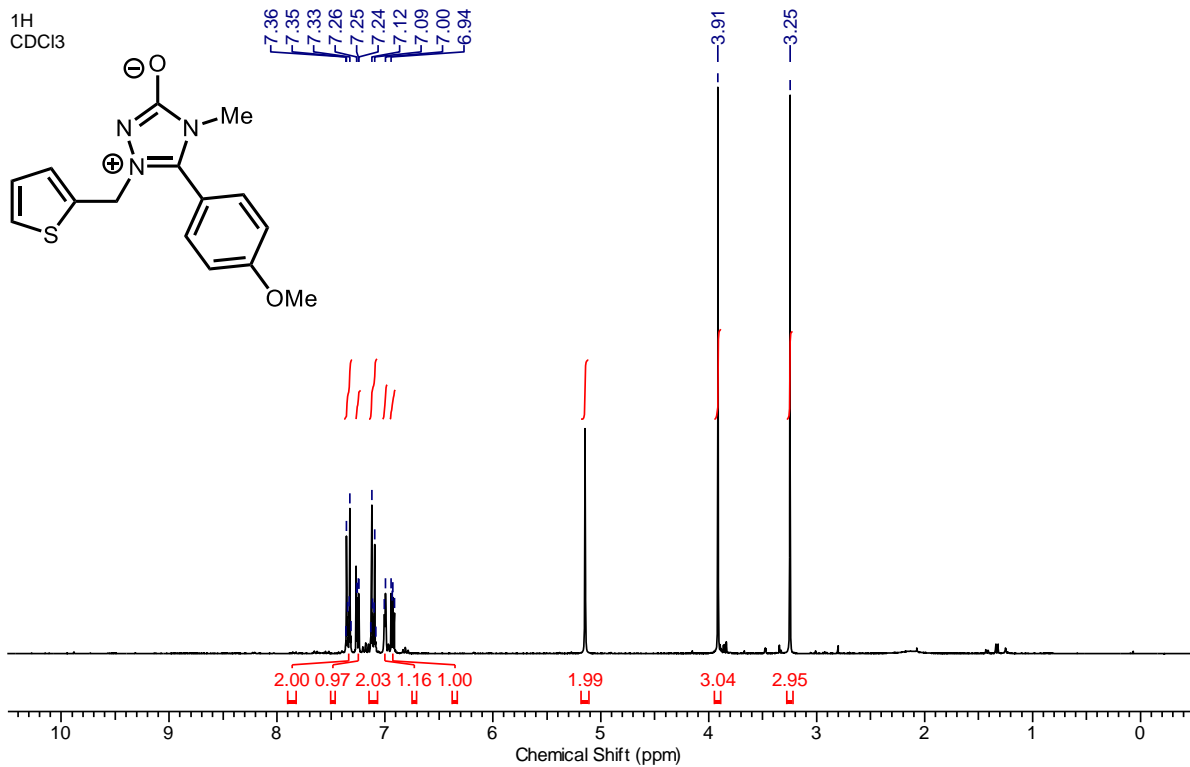
4.93  
4.85



<sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>



<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub>



<sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>

