



uOttawa

L'Université canadienne  
Canada's university

**FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES  
ET POSTDOCTORALES**



**uOttawa**

L'Université canadienne  
Canada's university

**FACULTY OF GRADUATE AND  
POSTDOCTORAL STUDIES**

**Joffré Bourgeois**

-----  
AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

**M.Sc. (Chimie)**

-----  
GRADE / DEGREE

**Département de Chimie**

-----  
FACULTE, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

Étude vers la synthèse de la dioscornie à l'aide d'une étape d'hydroamination intramoléculaire et développement de la séquence tandem hydroamination de type Cope et réarrangement de Meisenheimer comme nouvelle stratégie pour les hydroaminations

-----  
TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

**André Beauchemin**

-----  
DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

-----  
CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

**EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS**

**Louis Barriault**

**Keith Fagnou**

**Gary W. Slater**

-----  
Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

***Étude et développement de stratégies d'hydroaminations intramoléculaires  
et  
développement de la séquence tandem hydroamination de type Cope et  
réarrangement de Meisenheimer comme nouvelle stratégie pour les  
hydroaminations***

Par

**Joffré Bourgeois**

Thèse soumise à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M. Sc.)

Institut de chimie Ottawa-Carleton  
Faculté des sciences  
Université d'Ottawa

Candidat

Superviseur

---

Joffré Bourgeois

---

Prof. André Beauchemin



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*  
ISBN: 978-0-494-61178-4  
*Our file* *Notre référence*  
ISBN: 978-0-494-61178-4

**NOTICE:**

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

**AVIS:**

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

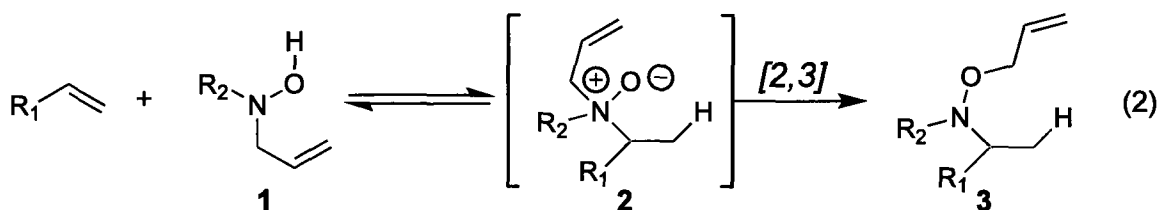
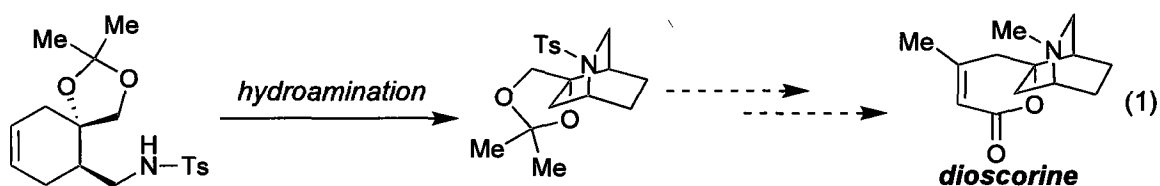
While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

# Sommaire



L'hydroamination d'alcènes est l'une des méthodologies les plus simples pour la formation de liens carbone-azote. Cependant, l'hydroamination d'alcènes est une transformation difficile peu développée dans la littérature scientifique. L'objectif visé des recherches présentées dans cette thèse était de développer des méthodologies efficaces pour les hydroaminations inter- et intramoléculaires.

Le chapitre 2 présente la tentative de synthèse de la dioscorine à l'aide d'une hydroamination intramoléculaire d'un haut niveau de difficulté pour former le squelette de l'isoquinuclidine, un bicyclic tendu (équation 1). Suite à l'échec des différentes méthodologies testées et à la démonstration de la quasi thermoneutralité des hydroaminations d'alcènes intermoléculaires par le groupe de Hartwig, nous nous sommes penchés sur la conception d'une nouvelle stratégie d'hydroamination qui favoriserait thermodynamiquement la formation des produits d'hydroamination. Pour réaliser cette objectif ambitieux, nous avons entrepris le développement d'une séquence tandem, où la deuxième réaction serait irréversible et produirait un produit plus stable. Avec une telle séquence tandem, les hydroaminations seraient sous contrôle cinétique, une condition essentielle pour le développement d'une méthodologie efficace et générale.

Le chapitre 3 présente le développement de la séquence tandem hydroamination de type Cope/réarrangement de Meisenheimer (équation 2). Cette séquence tandem utilise la réactivité des hydroxylamines, préalablement développée par notre groupe de recherche, pour les hydroaminations de type Cope. La séquence tandem développée utilise la réactivité de l'intermédiaire *N*-oxide **2** pour induire une seconde réaction, soit le réarrangement de Meisenheimer. Il a été démontré que la séquence tandem était efficace pour l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes tendus ou activés par un groupe fonctionnel. Des travaux effectués en parallèle ont également démontré la viabilité de la séquence tandem pour des hydroaminations intramoléculaires.

## Remerciements

Mon séjour parmi les Beauchemin a été une expérience de vie des plus stimulante et valorisante. J'ai toujours été extrêmement fier de faire partie du groupe. Vous étiez une seconde famille pour moi où je me suis toujours senti bien accueilli. Toute cette belle aventure aurait été impossible sans André, qui m'a accepté comme étudiant dans son groupe. Merci André pour ton enthousiasme légendaire, pour le dévouement dont tu as fait preuve envers mon développement académique et pour ton support financier au cours de ces années. Je suis aussi très reconnaissant envers Marie-Ève pour m'avoir formé dans le laboratoire et avoir fait preuve d'une grande patience. Merci Marie-Ève!!

Les liens que j'ai entretenus avec les étudiants du labo m'ont apporté énormément et j'ai eu la chance de développer plusieurs belles amitiés. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec Joe, mon partenaire de labo. Merci Joe pour tous les bons conseils, les rires incontrôlables et pour m'avoir fait le personnage principal de la célèbre chanson du groupe de musique *The Police*, Roxanne. J'aimerais également reconforter Pam: n'oublie pas, *whatever you say... you are right!!* Les discussions un peu frivoles que j'ai eues avec Pam et Isabelle ont bien agrémenté mes journées...et j'en connais maintenant un peu plus sur la psychologie féminine. Toni, fait attention aux morceaux de glace que tu touches, parfois les urinoirs ont une apparence de petites chutes glacées. J'ai très apprécié la compagnie de Jean à *The University Tavern* et je lui suis également reconnaissant de m'avoir appris le *slang* anglais. La complicité que j'ai développée avec Francis est l'une des belles surprises de ma maîtrise. *I really enjoyed benching with Elena, I couldn't hope for a better partner.* J'aimerais également remercier Francis, David, Elisia et Marc pour les expéditions Beauchemin/Fagnou dans le parc des Adirondacks et au Mont Washington.

Je remercie le groupe du Dr. Barriault pour m'avoir permis d'utiliser leur micro-onde et le groupe du Dr. Fagnou pour l'utilisation de leurs solvants et pour les rencontres de groupe Fagnou-Beauchemin. Le groupe Beauchemin est aussi reconnaissant aux compagnies suivantes pour leur support financier : Merck Frosst, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CFI, ACS et la bourse énantiosélective.

La chimie m'a appris à accepter de nombreux échecs, mais à toujours persévérer. Une leçon qui me servira toute ma vie!! Malgré les caprices de la chimie, avec le groupe du labo, les mauvaises journées n'existaient pas. C'est maintenant le temps de vous passer le flambeau et de vous souhaiter un grand succès dans vos recherches...

Joffré

# Table des matières

<b>Sommaire</b> .....	ii
<b>Remerciement</b> .....	iv
<b>Table des matières</b> .....	vi
<b>Liste des abréviations</b> .....	ix
<b>Liste des figures</b> .....	xi
<b>Liste des schémas</b> .....	xii
<b>Liste des tableaux</b> .....	xiii
<b>1 Introduction</b> .....	1
<b>1.1 L'hydroamination d'alcènes: une transformation désirable</b> .....	1
<b>1.2 L'hydroamination intermoléculaire : une transformation difficile</b>	6
<b>1.3 Hydroamination par catalyse</b> .....	8
<b>1.3.1 Hydroamination par catalyse acide</b> .....	8
<b>1.3.2 Hydroamination par catalyse basique</b> .....	9
<b>1.3.3 Hydroamination par catalyse avec métaux</b> .....	13
<b>1.4 Hydroamination de type Cope</b> .....	16
<b>2 Étude de l'utilisation d'une hydroamination intramoléculaire pour la formation du bicyclic tendu de la dioscorine</b> .....	22
<b>2.1 Exemples de formation de cycles à 6 membres via des hydroaminations intramoléculaires rapportez dans la littérature</b> .....	22
<b>2.2 Revue littéraire de la réactivité des trans-cyclohexenes et son application aux hydroaminations intramoléculaires</b> .....	29
<b>2.3 La dioscorine : un défi synthétique pour les hydroaminations</b> ...	32
<b>2.4 Précédence littéraire de la synthèse totale de la dioscorine</b> .....	33
<b>2.5 Analyse rétrosynthétique de la dioscorine</b> .....	35
<b>2.6 Synthèse de la dioscorine</b> .....	37
<b>2.7 Essai de cyclisation via une étape d'hydroamination intramoléculaire</b> .....	40

<b>3 Étude de l'utilisation des hydroxylamines dans l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes à l'aide d'une réaction tandem d'hydroamination de type Cope et réarrangement de Meisenheimer.....</b>	<b>46</b>
<b>3.1 Profile thermodynamique des hydroaminations intermoléculaires.....</b>	<b>46</b>
<b>3.2 Développement d'une séquence tandem utilisant la réactivité des hydroxylamines.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2.1 Précédence littéraire d'une séquence tandem impliquant une hydroamination de type Cope.....</b>	<b>51</b>
<b>3.2.2 Développement de la séquence hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer.....</b>	<b>53</b>
<b>3.2.3 Le réarrangement de Meisenheimer.....</b>	<b>53</b>
<b>3.5 Comparaison des hydroaminations avec la séquence tandem et des hydroaminations avec l'hydroxylamine aqueuse.....</b>	<b>55</b>
<b>3.5.1 Le problème de la thermodynamique.....</b>	<b>55</b>
<b>3.5.2 La sélectivité des méthodologies.....</b>	<b>56</b>
<b>3.5.3 Le développement d'une hydroamination stéréosélective.....</b>	<b>57</b>
<b>3.6 Synthèse des <i>N</i>-allyl-<i>N</i>-alkylhydroxylamines.....</b>	<b>58</b>
<b>3.6.1 Séquence réactionnelle pour la synthèse des <i>N</i>-allyl-<i>N</i>-alkylhydroxylamines.....</b>	<b>58</b>
<b>3.6.2 Séquence réactionnelle pour la synthèse des <i>N</i>-allyl-<i>N</i>-alkylhydroxylamines.....</b>	<b>60</b>
<b>3.7 Optimisation de la séquence hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer.....</b>	<b>61</b>
<b>3.8 Optimisation de la séquence hydroamination de type Cope et réarrangement de Meisenheimer dans le trifluorotoluène.....</b>	<b>66</b>
<b>3.8.1 Optimisation du temps réactionnelle selon différentes températures et nombre d'équivalent de <i>N</i>-allyl-<i>N</i>-méthylhydroxylamine.....</b>	<b>66</b>

3.8.2	Stabilité des réactifs de départ et du produit final.....	68
3.8.3	Évaluation de l'efficacité du système réactionnel chauffé par irradiation micro-onde et au reflux.....	72
3.9	Développement du <i>N</i> -méthallyl- <i>N</i> -méthylhydroxylamine pour améliorer la stabilité du produit d'hydroamination.....	74
3.10	Optimisation de la réaction tandem avec le <i>N</i> -méthallyl- <i>N</i> - méthylhydroxylamine.....	75
3.10.1	Optimisation de la séquence tandem avec un excès d'hydroxylamine.....	75
3.10.2	Optimisation de la séquence tandem avec un excès d'alcène.....	77
3.10.3	Détermination des meilleures conditions réactionnelles.....	77
3.11	Essais avec différentes <i>N</i> -alkylhydroxylamines.....	84
3.12	Démonstration de la généralité de la séquence tandem.....	93
3.12.1	Hydratation d'alcynes.....	93
3.12.2	L'efficacité de la séquence tandem pour les hydroaminations intramoléculaires.....	95
3.13	Conclusion.....	96
4	Conclusion générales.....	98
4.1	Conclusion générales.....	98
4.2	Contribution à la recherche.....	99
4.2.1	Publication.....	100
4.2.2	Présentation.....	100
5	Partie expérimentale.....	102
Annexe	.....	129

## Liste des abréviations

aq.	aqueux / aqueuse
BHT	hydroxytoluène butylé
calcd	<i>calculated</i>
cat	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CHCl <sub>3</sub>	chloroforme
SM	spectrométrie de masse
DCM	dichloromethane
DEAD	diéthyl azodicarboxylate
DMAP	diméthyl-aminopyridine
DMF	diméthylformamide
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
E <sub>a</sub>	énergie d'activation
équiv.	équivalent
Et <sub>2</sub> O	éther diéthylique
EtOAc	acétate d'éthyle
G	énergie libre
H	enthalpie
h	heure(s)
LiAlH <sub>4</sub>	hydrure d'aluminium et de lithium
M	molaire
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
min	minutes
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidinone
PhCF <sub>3</sub>	trifluorotoluène
RCM	<i>ring closing metathesis</i>

Rf	<i>rate of flow</i> (coefficient d'élution)
RMN	résonance magnétique nucléaire
S	entropie
t	temps
T	température
t.a.	température ambiante
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetraméthylethylenediamine
THF	tétrahydrofurane
t.p.	transfert de proton
TS <sup>‡</sup>	<i>transition state</i>
vs	versus

## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b> Profil thermodynamique et cinétique des hydroaminations intermoléculaires.....	7
<b>Figure 2.1</b> Structure des catalyseurs.....	24
<b>Figure 3.1</b> Profil thermodynamique désiré pour des séquences en tandem permettant de déplacer l'équilibre vers des produits d'hydroamination.....	49

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.1</b>	Produit d'hydroamination à partir d'alcènes.....	3
<b>Schéma 1.2</b>	Différentes routes pour la formation de liens carbone-azote.....	4
<b>Schéma 1.3</b>	Hydroamination intramoléculaire de type Cope.....	18
<b>Schéma 1.4</b>	Hydroamination de type Cope.....	18
<b>Schéma 2.1</b>	Exemples représentatifs de la réactivité des trans-cyclohexenes...	30
<b>Schéma 2.2</b>	Synthèse de la dioscorine par le groupe de Pinder.....	34
<b>Schéma 2.3</b>	Schéma représentatif de l'analyse rétrosynthétique de la Dioscorine.....	36
<b>Schéma 2.4</b>	Schéma représentant la synthèse de la dioscorine.....	38
<b>Schéma 3.1</b>	Intermédiaire de la formation des oxadiazines.....	52
<b>Schéma 3.2</b>	Tentative de synthèse de la <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -éthylhydroxylamine.....	58
<b>Schéma 3.3</b>	Formation possible de l'hydroxylamine <b>3.26</b> .....	71

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.1</b> Nombres d'hétérocycles achetés ou synthétisés contenant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre.....	1
<b>Tableau 1.2</b> Hétérocycles les plus couramment synthétisés ou achetés.....	2
<b>Tableau 1.3</b> Formation de liens C-N en chimie des procédés chez Pfizer-Groton entre 1985 et 2002.....	5
<b>Tableau 1.4</b> Thermodynamique de l'hydroamination de l'éthylène.....	6
<b>Tableau 1.5</b> Exemples sélectionnés de réactions d'hydroaminations catalysées	
<b>Tableau 1.6</b> Exemples sélectionnés pour la catalyse asymétrique basique d'hydroamination avec le catalyseur 1.1.....	12
<b>Tableau 1.7</b> Hydroamination d'alcènes catalysés avec l'or.....	15
<b>Tableau 1.8</b> Hydroamination de type Cope avec l'hydroxylamine aqueuse.....	20
<b>Tableau 2.1</b> Sélection représentative d'essais d'hydroaminations intramoléculaires par catalyse avec métaux.....	23
<b>Tableau 2.2</b> Hydroaminations intermoléculaires d'un alcène non-terminal.....	25
<b>Tableau 2.3</b> Hydroaminations intermoléculaires d'un alcène non-terminal.....	26
<b>Tableau 2.4</b> Essais d'hydroaminations intramoléculaires catalysés par l'acide triflique.....	41
<b>Tableau 2.5</b> Essais photochimiques pour l'étape d'hydroamination intramoléculaire.....	43
<b>Tableau 3.1</b> Thermodynamique des hydroaminations intermoléculaires.....	47
<b>Tableau 3.2</b> Optimisation du solvant.....	63
<b>Tableau 3.3</b> Optimisation du temps de réaction avec le THF et le PhCF <sub>3</sub> .....	64
<b>Tableau 3.4</b> Optimisation de la concentration (THF).....	65
<b>Tableau 3.5</b> Optimisation du temps réactionnel.....	67
<b>Tableau 3.6</b> Décomposition du produit d'hydroamination.....	69
<b>Tableau 3.7</b> Essais au micro-onde.....	72
<b>Tableau 3.8</b> Essais à reflux.....	73

<b>Tableau 3.9</b> Optimisation avec le <i>N</i> -méthallyl- <i>N</i> -méthylhydroxylamine....	76
<b>Tableau 3.10</b> Détermination du nombre d'équivalent et concentration optimaux	78
<b>Tableau 3.11</b> Détermination du temps réactionnel optimal selon différentes températures.....	79
<b>Tableau 3.12</b> Essais avec différents solvants.....	80
<b>Tableau 3.13</b> Essais avec différents substrats.....	82
<b>Tableau 3.14</b> Optimisation avec la <i>N</i> -méthallyl- <i>N</i> -propylhydroxylamine.....	85
<b>Tableau 3.15</b> Optimisation avec la méthallyl- <i>iso</i> -propylhydroxylamine.....	87
<b>Tableau 3.16</b> Optimisation avec la <i>N</i> -méthallyl- <i>N</i> -benzylhydroxylamine.....	90
<b>Tableau 3.17</b> Tableau représentatif des différents essais avec différentes hydroxylamines.....	91
<b>Tableau 3.18</b> Tableau représentatif des différents essais avec différentes hydroxylamines.....	92
<b>Tableau 3.19</b> Tableau représentatif des différents essais pour l'hydratation du phénylacétylène.....	94

# 1

## Introduction

### 1.1 L'hydroamination d'alcènes: une transformation désirable

Parmi les molécules thérapeutiques de la médecine moderne et la grande biodiversité des produits naturels, la présence de molécules azotées est prépondérante. Un sondage effectué auprès de trois imposantes compagnies en recherche et développement de nouveaux médicaments indique que 113 molécules cibles sur un total de 128 contenaient un hétérocycle (tableau 1; notez que certains hétérocycles contiennent des atomes de soufre ou d'oxygène en addition à l'atome d'azote).<sup>1</sup>

**Tableau 1.1** Nombres d'hétérocycles achetés ou synthétisés contenant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre

<b>Hétérocycles achetés</b>	<b>Nombre</b>
hétérocycles azotés	54
hétérocycles oxygénés	4
hétérocycles sulfurés	3
<b>Hétérocycles synthétisés</b>	<b>Nombre</b>
hétérocycles azotés	53
hétérocycles oxygénés	10
hétérocycles sulfurés	5

<sup>1</sup> Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337

Parmi ces 113 hétérocycles, 107 contenaient un atome d'azote. Ces données mettent en évidence la prépondérance et l'importance des motifs azotés pour la chimie médicinale moderne. Le tableau 2 indique les six hétérocycles les plus communs recensés dans ce sondage.

**Tableau 1.2** Hétérocycles les plus couramment synthétisés ou achetés

Hétérocycles	Nombre achetés	Nombre synthétisés	Total
pyridine	23	3	26
quinazoline	12	5	17
pyrazole	3	5	8
pyrimidine	4	3	7
1,2,4-triazole	0	7	7
thiazole	1	4	5

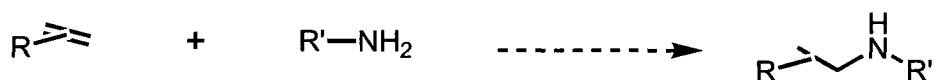
Les six hétérocycles les plus courants sont des hétérocycles insaturés contenant un ou plusieurs atomes d'azotes. Bien que plusieurs méthodes efficaces aient été développées pour introduire des motifs azotés, l'une des méthodes les plus simples, l'hydroamination des alcènes, demeure une méthode avec une généralité et efficacité limitée en dépit des recherches récentes.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Müller, T.E.; Hultsch, K.C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795

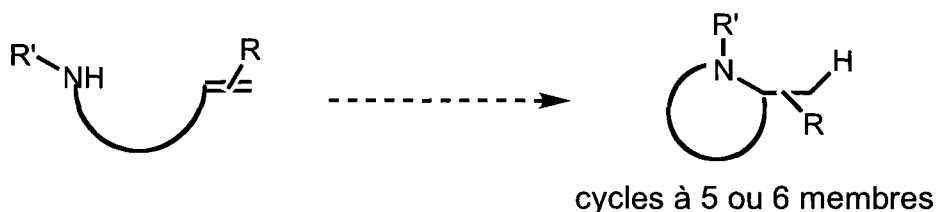
## Schéma 1.1 Produit d'hydroamination à partir d'alcènes

### Produit d'hydroamination à partir d'alcènes

**Intermoléculaire:** formation d'une amine



**Intramoléculaire:** formation d'un hétérocycle



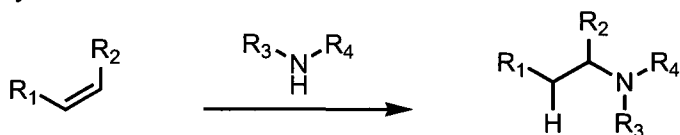
L'hydroamination intermoléculaire est une route facile pour l'introduction d'une fonction aminée. Elle se fait en une étape et ne nécessite pas de modification de l'état d'oxydation. Quant à elle, l'hydroamination intramoléculaire est une route rapide pour la formation d'hétérocycles saturés ou insaturés (Schéma 1.1). Le développement d'hydroaminations générales et efficaces serait donc un atout majeur pour la synthèse de molécules azotées, puisque plusieurs alcènes et alcynes sont disponibles commercialement ou facilement accessibles.

Néanmoins, il existe plusieurs méthodes pour accéder à des fonctions azotées (schéma 1.2) dont la transformation d'alcools, de chlorures d'acyles ou d'halogénures d'alkyles, l'amination réductive, l'amination de Ritter et la réduction d'amides, de nitriles, d'azides et de composés nitro. Certaines de ces méthodes, contrairement à l'hydroamination, nécessitent une seconde étape pour ajuster le degré d'oxydation. De plus, les alcènes sont des groupements réactionnels ayant une réactivité modérée. Ils ne nécessitent donc pas de groupement protecteur et sont faciles à gérer tout au long d'une synthèse. Le développement d'hydroaminations efficaces et générales serait donc aussi un atout pour la synthèse de molécules complexes.

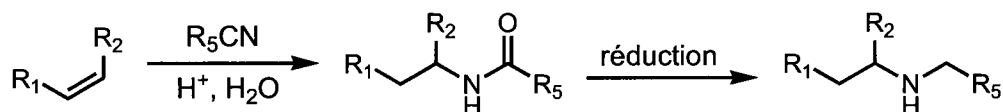
## Schéma 1.2 Différentes routes pour la formation de liens carbone-azote

### À partir d'alcènes

*hydroamination*

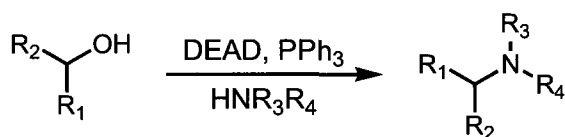


*amination de Ritter*

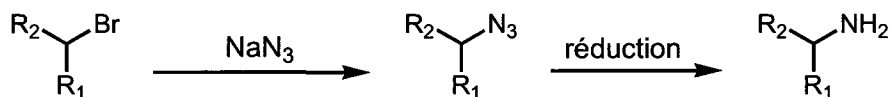


### Substitution $\text{S}_{\text{N}}2$

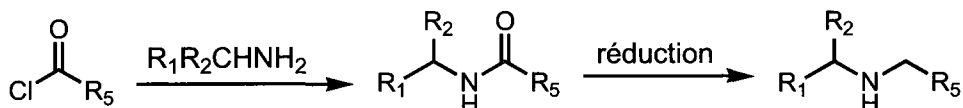
*Mitsunobu*



*transformation d'halogénures d'alkyles*

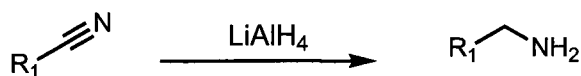


*à partir de chlorure d'acyle*

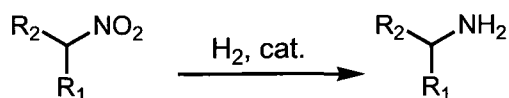


### Réduction de groupements aminés

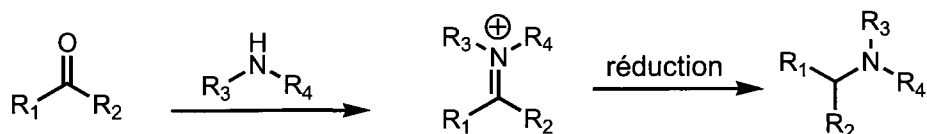
*groupement nitrile*



*groupement nitro*



*amination réductive*



L'application de la réactivité des hydroaminations semble être extrêmement limitée dans l'industrie pharmaceutique (tableau 1.3).<sup>3</sup>

**Tableau 1.3** Formation de liens C-N en chimie des procédés chez Pfizer-Groton entre 1985 et 2002

entrée	Catégorie de réaction	Nombre de réactions	% nombre total de réactions
1	réaction S <sub>N</sub> 2 impliquant des azotes sp <sup>3</sup>	46	13
2	réaction S <sub>N</sub> 2 impliquant des azotes sp <sup>2</sup>	30	9
3	réaction de Mitsunobu	7	2
<b>4</b>	<b>total réaction S<sub>N</sub>2 (entrée 1-3)</b>	<b>83</b>	<b>24</b>
5	réaction S <sub>N</sub> Ar	57	16
6	réaction S <sub>N</sub> Ar, catalysé par métaux	6	2
7	addition de Michael	14	4
8	glycosidation	2	1
<b>9</b>	<b>total réaction d'addition (entrée 4-8)</b>	<b>162</b>	<b>46</b>
10	amination réductive	59	17
11	formation d'hydrozone/imine/oxime	33	9
12	réarrangement	10	3
13	nitration	13	4
14	formation d'hétérocycles	76	22
<b>15</b>	<b>total</b>	<b>353</b>	<b>100</b>

Le tableau 1.3 résume les réactions utilisées, entre 1985 et 2002 par Pfizer-Groton, pour la formation de liens carbone-azote lors de la synthèse de médicaments en essais cliniques. La formation d'hétérocycles, l'amination réductive ainsi que les substitutions S<sub>N</sub>2 et S<sub>N</sub>Ar ont été les réactions les plus utilisées pour la formation de liens carbone-azote. L'amination réductive nécessite une seconde réaction pour ajuster l'état d'oxydation, tandis que la substitution S<sub>N</sub>2 est efficace avec de bons groupements partants qui peuvent être problématiques en synthèse totale. L'hydroamination d'alcènes pourrait constituer une alternative intéressante pour substituer ces réactions. De plus, le développement d'hydroaminations intramoléculaires pourrait être une stratégie efficace pour la formation d'hétérocycles saturés et insaturés.

<sup>3</sup> Dugger, R.W.; Ragan, J.A.; Brown Ripin, D.H. *Org. Proc. Res.Dev.* **2005**, *9*, 253

## 1.2 L'hydroamination intermoléculaire : une transformation difficile

En dépit des efforts soutenus pour le développement de méthodologies d'hydroaminations intermoléculaires, leur efficacité et leur généralité demeurent limitées. Pour bien comprendre la problématique des hydroaminations intermoléculaires, il est important d'analyser leur profil thermodynamique et cinétique (Figure 1.1). Au cours des années 1980, l'enthalpie de l'addition d'amine à des alcènes a été prédite dans la littérature en calculant l'énergie de dissociation des liens formés et brisés. L'entropie a quant à elle été évaluée par calculs computationnels. Utilisant ces méthodes, l'énergie libre de l'hydroamination de l'éthylène a été évaluée à 298 K (tableau 1.4).<sup>4</sup>

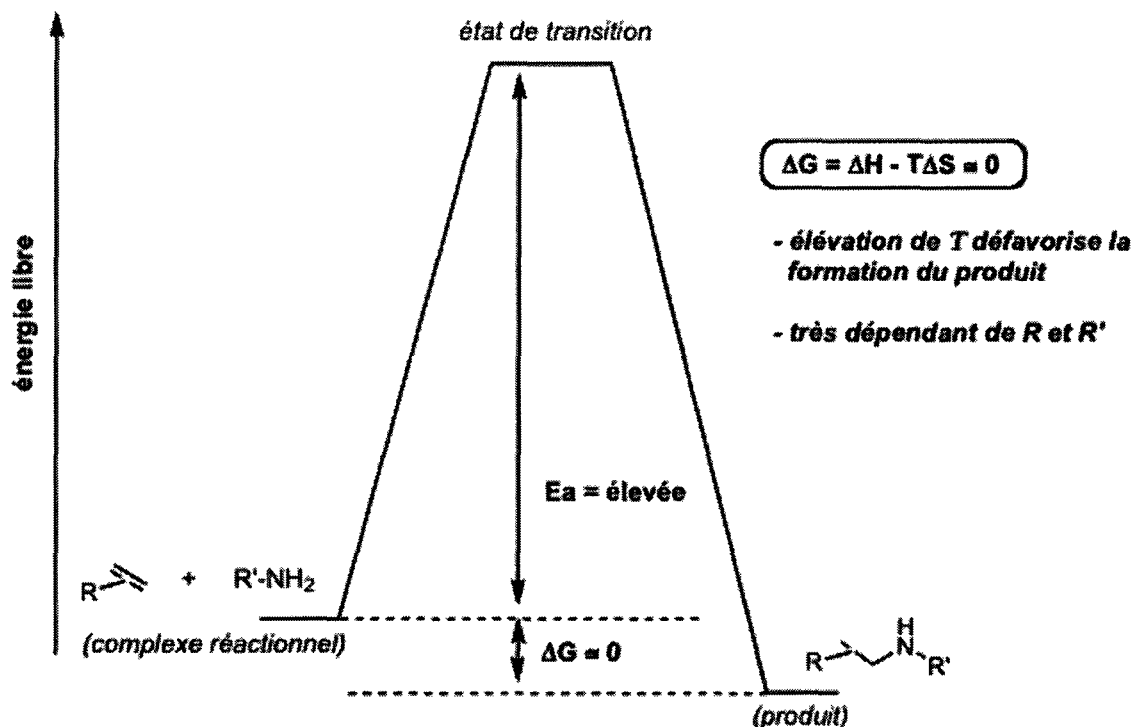
**Tableau 1.4** Thermodynamique de l'hydroamination de l'éthylène

Réaction	$\Delta G$ (kJ/mol)	$\Delta H$ (KJ/mol)	$\Delta S$ (J/mol·K)
$C_2H_4 + NH_3 \rightleftharpoons EtNH_2$	-14.7	-52.7	-127.3
$C_2H_4 + EtNH_2 \rightleftharpoons Et_2NH$	-33.4	-78.7	-152.2
$C_2H_4 + Et_2NH \rightleftharpoons Et_3NH$	-30.0	-79.5	-166.3

Ces résultats suggèrent que les produits d'hydroaminations sont favorisés thermodynamiquement. Par contre, les hydroaminations sont limités par une forte énergie d'activation provenant de la répulsion entre le doublet libre de l'azote et le nuage électronique de la liaison  $\pi$ . Une autre problématique est que l'entropie ( $\Delta S$ ) de la réaction est négative, car deux molécules de substrat réagissent pour former une molécule de produit.

<sup>4</sup> R.Taube dans *Applied Homogeneous Catalysis*, 2nd ed.; Cornils, B., Herrmann, W.A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; Vol. 1, p. 513.

**Figure 1.1** Profile thermodynamique et cinétique des hydroaminations intermoléculaires



Pour atteindre l'énergie de l'état de transition, il est nécessaire de chauffer la réaction, ce qui augmente la valeur du terme entropique ( $T\Delta S$ ) et augmente du même coup l'énergie libre du produit de la réaction. Donc, cette analyse démontre que le ratio entre l'énergie d'activation et l'énergie libre ( $\Delta G$ ) de la réaction influence directement la viabilité de l'hydroamination. Par conséquent, la stabilité de l'alcène et la substitution de l'amine ont une grande influence sur la faisabilité d'une réaction d'hydroamination. Il est important de noter que toute cette problématique serait résolue si les produits d'hydroaminations étaient significativement plus stables que les produits de départ.

## 1.3 Hydroamination par catalyse

### 1.3.1 Hydroamination par catalyse acide

L'utilisation de la catalyse acide pour l'hydratation des alcènes est une méthodologie bien établie dans la communauté scientifique. Cependant, bien que la réactivité des alcools et des amines soit similaire, la catalyse acide n'a pu être appliquée avec le même succès aux hydroaminations. La basicité accrue des amines comparativement aux alcools en est responsable. En milieu acide, les amines se retrouvent protonées et ne sont donc plus des nucléophiles efficaces. De plus, la basicité des amines tamponne la solution acide, ce qui diminue la forte acidité nécessaire à la protonation du lien  $\pi$ .

Par conséquent, les exemples de catalyse acide pour les hydroaminations impliquent des groupements azotés peu basiques ou des amines biaisées. L'amination de Ritter d'un groupement nitrile est un bon exemple d'une fonction azotée peu basique (équation 1.1).<sup>5</sup> L'hydroamination d'un alcène fortement activé avec l'aniline procure seulement un rendement mitigé de 42 % pour le produit d'hydroamination (équation 1.2).<sup>6</sup> Dans cet exemple, le sous-produit d'hydroarylation formé via un réarrangement de Hoffmann-Martius est problématique. La catalyse acide pour les hydroaminations intramoléculaires, plus favorable entropiquement que les hydroaminations intermoléculaires, donne de bons rendements pour la formation de cycles à 5 membres (équation 1.3).<sup>7</sup> Toutefois, un groupement protecteur électronégatif est nécessaire pour réduire la basicité de la fonction amine. De bons résultats ont également été obtenus avec l'hydrochlorure d'hydrazine (équation 1.4).<sup>8</sup>

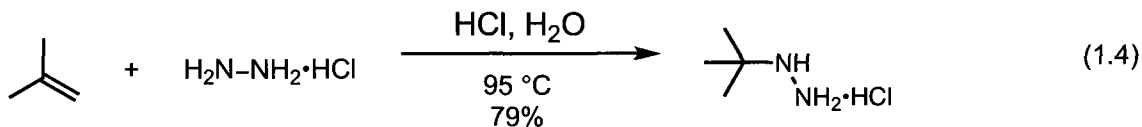
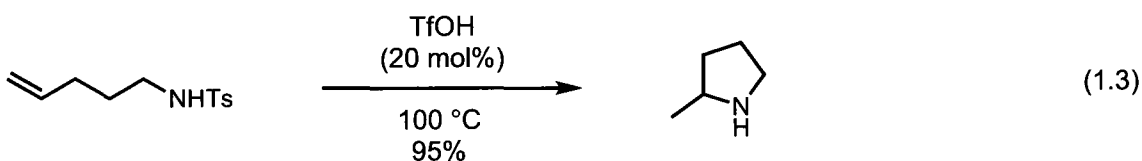
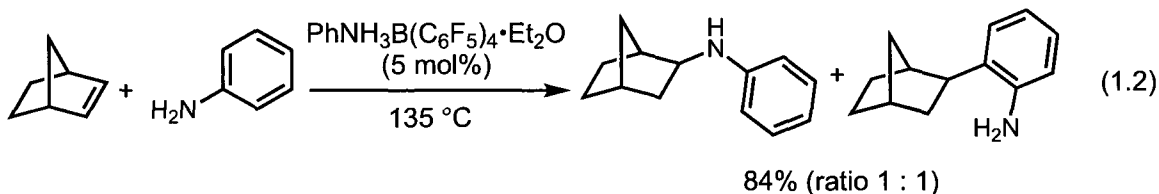
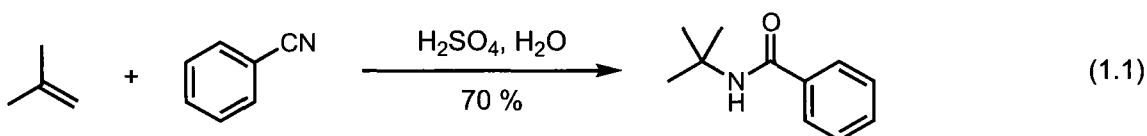
---

<sup>5</sup> Krimen, L. I.; Cota, D. J. *Org. React.* **1969**, *17*, 213.

<sup>6</sup> Anderson, L. L.; Arnold, J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542.

<sup>7</sup> (a) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471. Aussi voir: (b) Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *2*, 385.

<sup>8</sup> (a) Kelly, M. J. US Patent 4,954,655, filed 03/1989. (b) Eichinger W.; Fiege H. US Patent 5,585,521, filed 09/1995.



Il est à noter que le pKa de l'acide conjugué d'une hydrazine est inférieur à celui d'une amine. La stabilité des substrats et du produit d'hydroamination en milieu acide fort est également une problématique importante. Plusieurs groupes protecteurs et groupes fonctionnels ne sont pas stables sous ces conditions, d'autant plus que des acides forts sont utilisés pour catalyser les hydroaminations.

### 1.3.2 Hydroamination par catalyse basique

La catalyse basique a également été développée comme méthodologie pour les hydroaminations. Les azotes étant des atomes relativement peu électro-négatifs, des bases fortes sont nécessaires pour déprotonner la fonction aminée. Cette stratégie nécessite donc des substrats robustes et stables en milieu basique, qui

de plus ne possèdent pas d'hydrogène acide qui réagirait préférentiellement avec le catalyseur basique.

Les premières méthodologies développées utilisaient des métaux alcalins, tels le sodium ou le potassium, qui réduisent le lien azote-hydrogène pour former un sel de sodium (entrée 1, tableau 1.5). Les alcènes étaient de faible poids moléculaire et la pression des systèmes réactionnels était augmentée pour favoriser entropiquement la formation des produits.<sup>9</sup> Bien qu'il soit possible d'obtenir de bons rendements suivant des méthodologies similaires, les rendements varient grandement en fonction de la substitution des alcènes et des amines. Des bases fortes ont également été utilisées pour l'hydroamination d'alcènes activés (1,3-diènes, styrènes, norbornènes, etc.). Encore une fois, l'efficacité de l'hydroamination varie grandement selon la substitution de l'amine (entrées 2 et 3) et de l'alcène.<sup>10,11</sup> Le groupe de Knochel a développé une méthodologie avec l'hydroxyde de césium comme catalyseur basique (entrée 4).<sup>12</sup> Cependant, cette méthode n'est pas compatible avec la présence d'une fonction hydroxyle qui réagit préférentiellement pour former le produit d'hydratation.

---


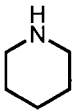
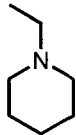

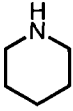
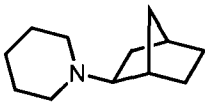

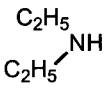
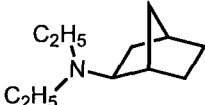
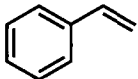
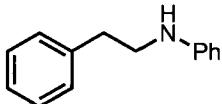

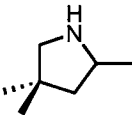

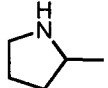
<sup>9</sup> (a) Howk, B.W.; Little, E.L.; Scott, S.L.; Whitman, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899. (b) Wollensak, J.; Closson, R.D. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 45. (c) Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung C.G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795. (d) Müller, T.E.; Hultsch, K.C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.

<sup>10</sup> C. G. Hartung, Ph. D. Dissertation, Universität Rostock (Germany), **2001**.

<sup>11</sup> Lehmkuhl, H.; Reinehr, D. J. *Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 215.

<sup>12</sup> Tzalis, D.; Koradin, C.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193.

**Tableau 1.5** Exemples sélectionnés de réactions d'hydroaminations catalysées par une base

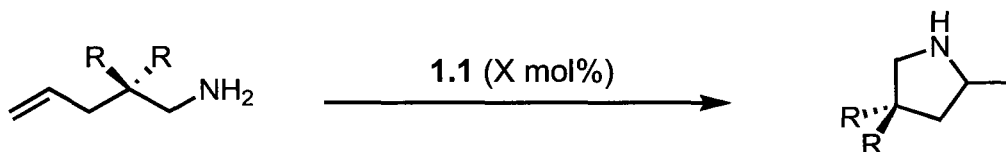
Entrée	Alcène	Nucléophile	Catalyseur	Conditions	Produit	Rendement (%)
1			Na, pyridine	100 °C 28 - 38 bar		77 - 83
2			<i>n</i> -BuLi/TMEDA	150 °C		75
3			LiNEt <sub>2</sub> /TMEDA	140 - 150 °C		17
4		H <sub>2</sub> N-Ph	CsOH·H <sub>2</sub> O (20 mol%)	NMP 100 °C, 12h		69
5			<i>n</i> -BuLi (16 mol%) THF	50 °C, 2 h		85
6			<i>n</i> -BuLi (16 mol%) THF	50 °C, 2 h		27

De plus, la réaction est seulement viable avec le styrène et le phénylacétylène, l'électronégativité de leur cycle aromatique permet la stabilisation d'une charge négative en position alpha du cycle, formée comme intermédiaire. Cette observation explique la régiosélectivité anti-markovnikov observée. La catalyse basique pour les hydroaminations intramoléculaires peut être également efficace pour la formation de cycles à 5 membres (entrées 5 et 6). Il est important de noter que l'effet Thorpe-Ingold semble être nécessaire pour augmenter la vitesse de l'hydroamination et ainsi limiter l'isomérisation de l'alcène terminal (entrées 5

et 6), qui est le produit majoritaire dans la réaction illustrée à l'entrée 6 avec en rendement de 51%.<sup>13, 14</sup>

Des essais d'hydroaminations asymétriques intramoléculaires sous catalyse basique sont présentés dans le tableau 1.6.<sup>15</sup> Le catalyseur 1.1 est formé en trois étapes à partir de la Boc-L-proline et du aminobinaphthyle racémique. Bien que les rendements obtenus soient élevés, les excès énantiomériques sont limités. De plus, la substitution de l'amine influence grandement l'efficacité du catalyseur à transmettre la chiralité au produit.

**Tableau 1.6** Exemples sélectionnés pour la catalyse asymétrique basique d'hydroamination avec le catalyseur 1.1

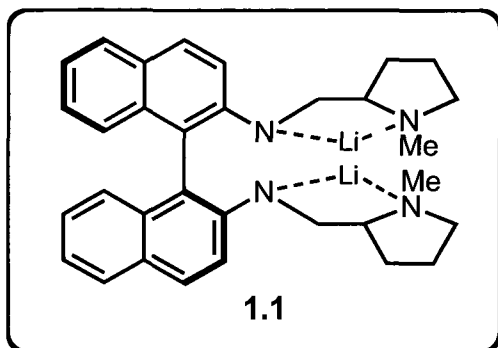


Entrée	R	Catalyseur (mol%)	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	% ee
1	Me	5	22	43	96	68
2	Me	2.5	22	45	93	67
3	Me	5	80	407	66	53
4	Ph	5	22	0.8	97	31
5	Ph	5	80	27	70	24

<sup>13</sup> Pour un article de revue sur l'effet *gem*-dialkyle voir: Jung, M. E.; Pizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.

<sup>14</sup> Ates, A.; Quinet, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.

<sup>15</sup> Horrillo Martinez, P.; Hultzsck, K. C.; Hampel, F. *Chem. Commun.* **2006**, 2221.

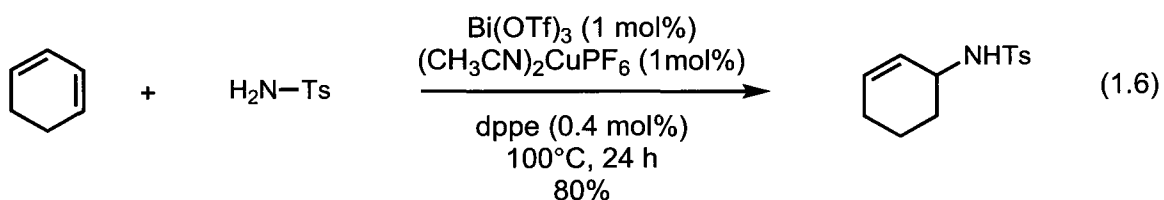
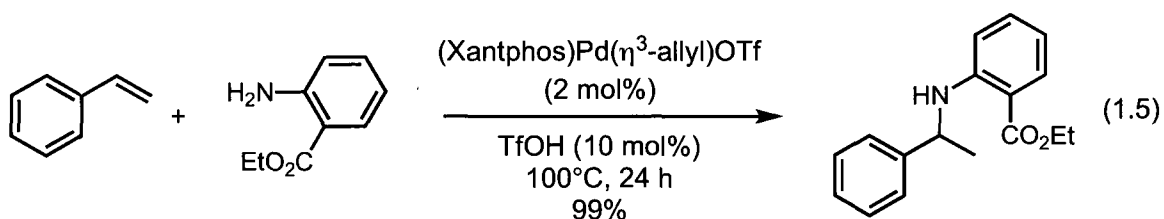


### 1.3.3 Hydroamination par catalyse avec métaux

Tel que mentionné précédemment, la réaction d'hydroamination est limitée par une grande énergie d'activation et une entropie négative. Pour améliorer la réactivité, les recherches ont été axées sur le développement de catalyseurs métalliques. L'objectif des catalyses appliquées aux hydroaminations est de diminuer suffisamment l'énergie d'activation pour que l'hydroamination soit réalisable à basse température, limitant ainsi l'effet du terme entropique. Suite à plusieurs années de recherche, des catalyseurs efficaces ont été documentés pour les hydroaminations intramoléculaires (cycle à 5 membres) et pour les hydroaminations intermoléculaires impliquant des alcynes.<sup>2</sup> En dépit de tous ces efforts, l'efficacité et la généralité de la catalyse par métaux des hydroaminations intermoléculaires est limitée. Les réactions développées par le groupe de Hartwig (équation 1.5) et Shibasaki (équation 1.6) en sont des exemples.<sup>16, 17</sup>

<sup>16</sup> Johns, A.M.; Utsunomiya, M; Incarvito, C.D.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828.

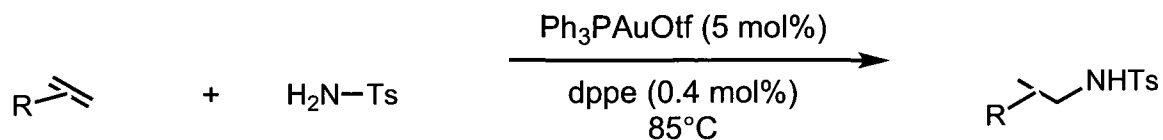
<sup>17</sup> Qin, H; Yamagiwa, N; Matsunaga, S; Shibasaki, M *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1611.


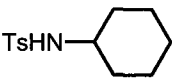
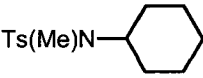
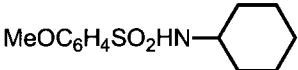
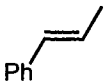
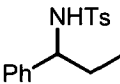
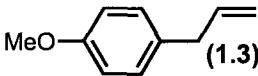
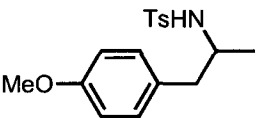
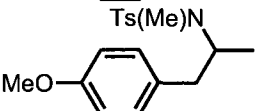

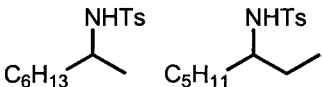

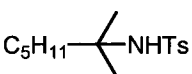
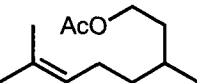
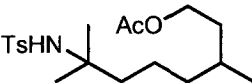
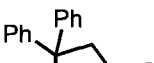
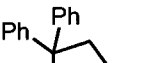
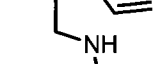
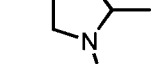




La réaction de Hartwig est spécifique au styrène et celle de Shibasaki est spécifique aux diènes. Ces réactions sont donc seulement efficaces avec des alcènes activés et des fonctions azotées avec une basicité réduite. Le groupe de He, avec son catalyseur à base d'or, a développé l'un des meilleurs systèmes connus à ce jour (tableau 1.7).<sup>18</sup> La réaction est efficace avec plusieurs alcènes non-activés, mais semble nécessiter la présence d'un groupe électroattracteur sur l'azote.

<sup>18</sup> Zhang, J.; Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

**Tableau 1.7** Hydroamination d'alcènes catalysés avec l'or



Entrée	Alcène	Nucléophile	Temps (h)	Produit	Rendement (%)	
1	 (1.2)	TsNH <sub>2</sub> (1.4)	15		90	
2	1.2	TsNHCH <sub>3</sub> (1.5)	44		56	
3	1.2	MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	15		89	
4		1.4	16		56	
5	 (1.3)	1.4	14		95	
6	1.3	1.5	48		55	
7	 C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1.4	14		85	
8	 C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1.4	38		51	
9		1.4	48		44	
10		R = Ts	17		R = Ts	96
11		R = Ns	48		R = Ns	99
12		R = Ac	48		R = Ac	0

Le tableau 1.7 illustre la versatilité du système développé par He. Les alcènes terminaux mono- et disubstitués (entré 5-8) et ainsi que les alcènes disubstitués cycliques ou acycliques (entrées 1-4) présentent une réactivité impressionnante. L'exemple le plus percutant est probablement la réactivité de l'alcène non-activé trisubstitué avec un rendement de 44 % (entrée 9). L'hydroamination avec des amines disubstituées (entrées 2 et 6) est également viable. La formation de cycles a 5 membres via une hydroamination intramoléculaire est également efficace (entrées 10-11). Par contre, l'hydroamination intramoléculaire d'une fonctionnalité amide n'est pas possible (entrée 12). Il est important de noter que des résultats similaires ont été obtenus par les groupes de He et de Hartwig avec l'acide triflique comme simple catalyseur<sup>19</sup>. Les conditions réactionnelles sont similaires à celles développées par He pour la catalyse avec l'or.

Malgré les bons résultats obtenus par le groupe de He, l'efficacité des hydroaminations intermoléculaires est limitée aux amines présentant une basicité biaisée et des alcènes possédant peu ou aucun groupe fonctionnel. De plus, les rendements avec les alcènes di- ou trisubstitués non-activés sont limités à environ 50 %, ce qui est problématique pour l'application de la méthodologie de He en synthèse totale.

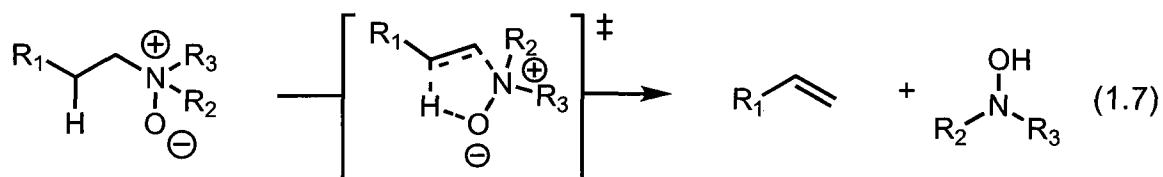
#### **1.4 Hydroamination de type Cope**

L'hydroamination de type Cope est une hydroamination concertée d'un alcène ou d'un alcyne avec une hydroxylamine (schéma 1.4). Ce processus peut être également décrit comme étant l'inverse de l'élimination de Cope, cette dernière

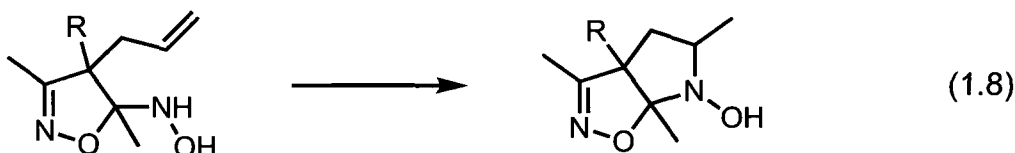
---

<sup>19</sup> Rosenfeld D.C.; Shekhar S.; Takemiya A.; Utsunomiya M.; Hartwig, J.F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179. Li Z.; Zhang J.; Brouwer C.; Yang C.-G.; Reich N.W.; He C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175.

étant la formation d'un alcène et d'une hydroxylamine à partir d'une molécule de *N*-oxyde (équation 1.7).<sup>20</sup>



Les premiers exemples d'hydroaminations de type Cope intermoléculaires ont été publiés en 1973 par Laughlin.<sup>21</sup> Les produits d'hydroaminations étaient présentés comme étant des produits secondaires d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les premiers exemples d'hydroaminations de type Cope intramoléculaires ont été rapportés par le groupe de House en 1976 (équation 1.8).<sup>22</sup>



Suite à des expériences électrochimiques, House a postulé un processus radicalaire pour l'étape de cyclisation. C'est en 1990 que Ciganek a proposé un mécanisme concerté pour l'étape de cyclisation, en analogie avec l'élimination de Cope.<sup>23</sup> Finalement, la stéréospécificité de l'hydroamination de type Cope illustrée lors d'une expérience effectuée par le groupe d'Oppolzer a clairement démontré que l'état de transition des cyclisations était concerté (schéma 1.3).<sup>24</sup>

<sup>20</sup> Cope A.C.; Foster, T.T.; Towle, P.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3929.

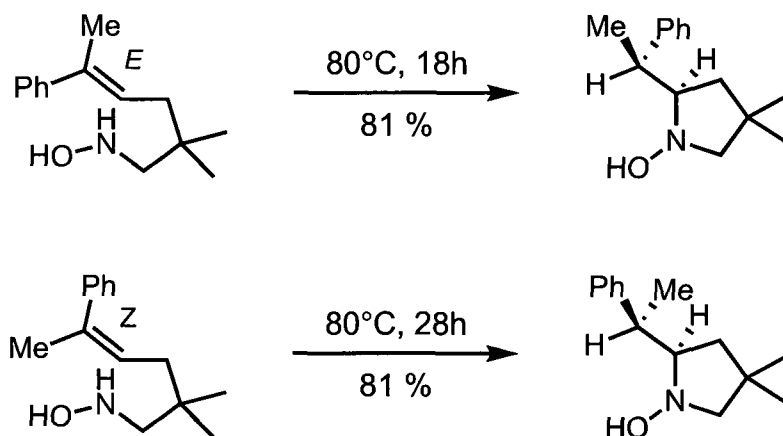
<sup>21</sup> Laughlin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3295.

<sup>22</sup> House, H.O.; Manning, D.T.; Melillo, D.G.; Lee, L.F.; Haynes, O.R.; Wilkes, B.E. *J. Org. Chem.* **1976**, *5*, 855.

<sup>23</sup> Ciganek, E.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3007.

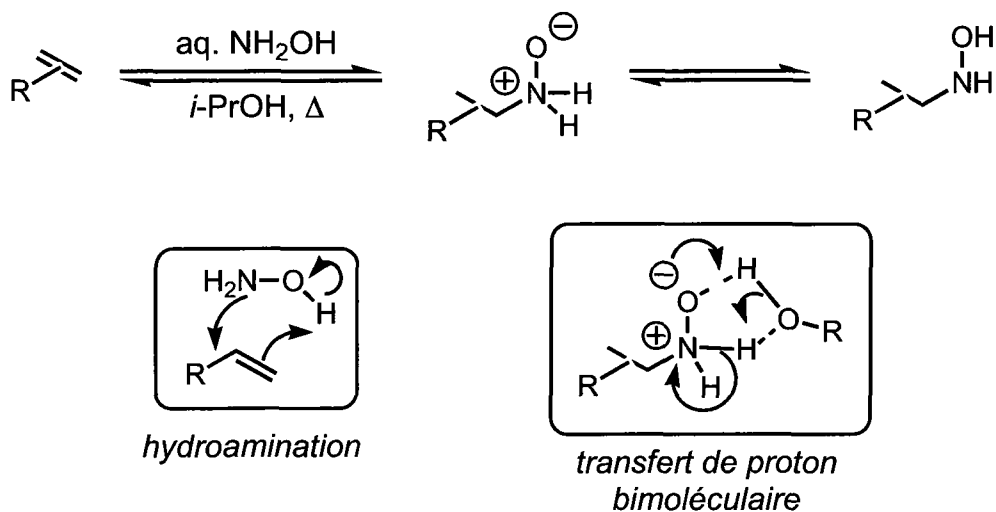
<sup>24</sup> Oppolzer, w.; Spivey, A.C.; Bochet, C.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139.

**Schéma 1.3** Hydroamination intramoléculaire de type Cope



Encouragé par ces résultats, le groupe Beauchemin a entrepris de développer la réactivité des hydroxylamines pour l'hydroaminations des alcynes. Suite aux bons résultats obtenus avec les alcynes, la méthodologie a été étendue aux alcènes.<sup>25</sup>

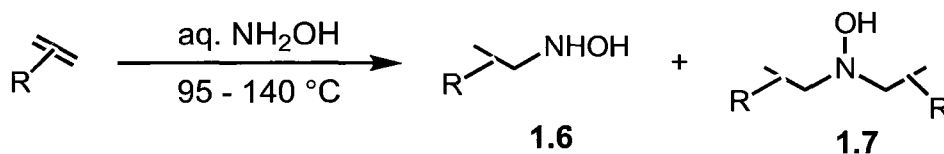
**Schéma 1.4** Hydroamination de type Cope

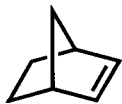

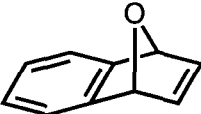
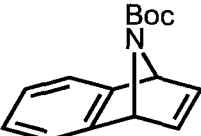
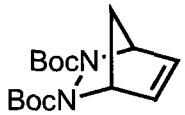
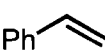


<sup>25</sup> Beauchemin, A.M.; Moran, J.; Lebrun, M.-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsky, S.I. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410.

Le tableau 1.8 illustre l'efficacité des hydroaminations de type Cope développés par le groupe Beauchemin. L'importance de l'isopropanol dans l'étape bimoléculaire du transfert de proton a été démontrée par une analyse computationnelle et est en accord avec des effets de solvants marqués observés expérimentalement. Il est important de noter que la réaction a lieu à des températures relativement basses et sans catalyse. Des rendements presque quantitatifs ont été observés avec trois différents alcènes tendus (entrées 1-3). Les produits de double addition suggèrent que les *N*-alkylhydroxylamines sont également réactives pour les hydroaminations, ce qui démontre le potentiel de la réactivité des hydroxylamines. La bonne réactivité des hydroxylamines comparativement aux amines pour les hydroaminations est attribuable à la basse énergie de leur état de transition concerté pour l'étape d'hydroamination, démontrée par calculs computationnels.

**Tableau 1.8** Hydroamination de type Cope avec l'hydroxylamine aqueuse



Entrée	Alcène	Conditions <sup>[a]</sup>	Rendement (1.6+1.7,%)	Ratio (1.6:1.7)
1		A B	99 65	1:2.2 7.1:1
2		A B	98 49	1:1.5 14:1
3		A	95	1.9:1
4		A	48	seulement <b>1.6</b>
5		A	55	seulement <b>1.6</b>
6		C	39	1 <sup>[b]</sup> :2.0

[a] A: alcène (1 équiv), aq. NH<sub>2</sub>OH (2.5 équiv), *i*-PrOH (1M), tube scellé, 95 °C, 24-48h. B: Similaire à A, utilisant 10 équiv. NH<sub>2</sub>OH. C: Similaire à A, 140 °C, 72 h. [b] mélange 12:1 (Markovnikov : Anti-Markovnikov).

Malencontreusement, cette méthodologie s'est seulement avérée efficace avec des alcènes activés. Néanmoins, l'obtention de rendements presque quantitatifs sans aucune catalyse ou additif et ce, à des températures modérées, est une démonstration du potentiel des processus concertés pour les hydroaminations.

La réactivité des hydroxylamines a été le point de départ pour le développement d'une nouvelle méthodologie d'hydroamination, soit la séquence tandem hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer. L'objectif de la séquence tandem est de favoriser thermodynamiquement la formation du produit d'hydroamination. Le développement de cette méthodologie est présenté au chapitre 3. En parallèle au développement de la séquence tandem, les hydroaminations concertées avec les hydroxylamines ont également été très développées.<sup>26</sup>

---

<sup>26</sup> Moran, J.; Gorelsky, S.I.; Dimitrijevic, E.; Lebrun, M.-E.; Bédard, A.-C.; Séguin, C.; Beauchemin, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17893.

# 2

## ***Étude et développement de stratégies d'hydroaminations intramoléculaires***

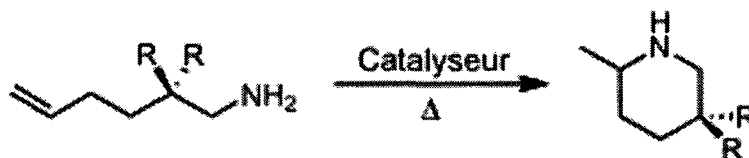
### **2.1 Exemples de formation de cycles à 6 membres via des hydroaminations intramoléculaires rapportez dans la littérature**

Tel que démontré dans le chapitre d'introduction, les hydroaminations intramoléculaires sont efficaces pour la formation de cycles à 5 membres. Malheureusement, les hydroaminations intramoléculaires visant la formation de cycles à 6 membres souffrent de sérieuses limitations. La majorité des exemples littéraires d'hydroaminations catalysées avec des métaux impliquent des alcènes terminaux. De plus la diversité des substrats est limitée et la formation de cycle azabicyclique est rare. Le tableau 2.1 est représentatif des limitations de la catalyse par métaux.<sup>27</sup>

---

<sup>27</sup> (a) Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Gagne', M. R.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241. (b) Gagne', M. R.; Brard, L.; Conticello, V. P.; Giardello, M. A.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1992**, *11*, 2003. (c) Douglass, M. R.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 283. (d) Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059. (e) Rasta'tter, M.; Zuly, A.; Roesky, P. W. *Chem. Commun.* **2006**, 874. (f) Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959. (g) Mu'ller, C.; Loos, C.; Schulenberg, N.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2499. (h) Thomson, R. K.; Bexrud, J. A.; Schafer, L. L. *Organometallics* **2006**, *25*, 4069. (i) Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5205.

**Tableau 2.1** Sélection représentative d'essais d'hydroaminations intramoléculaires par catalyse avec métaux

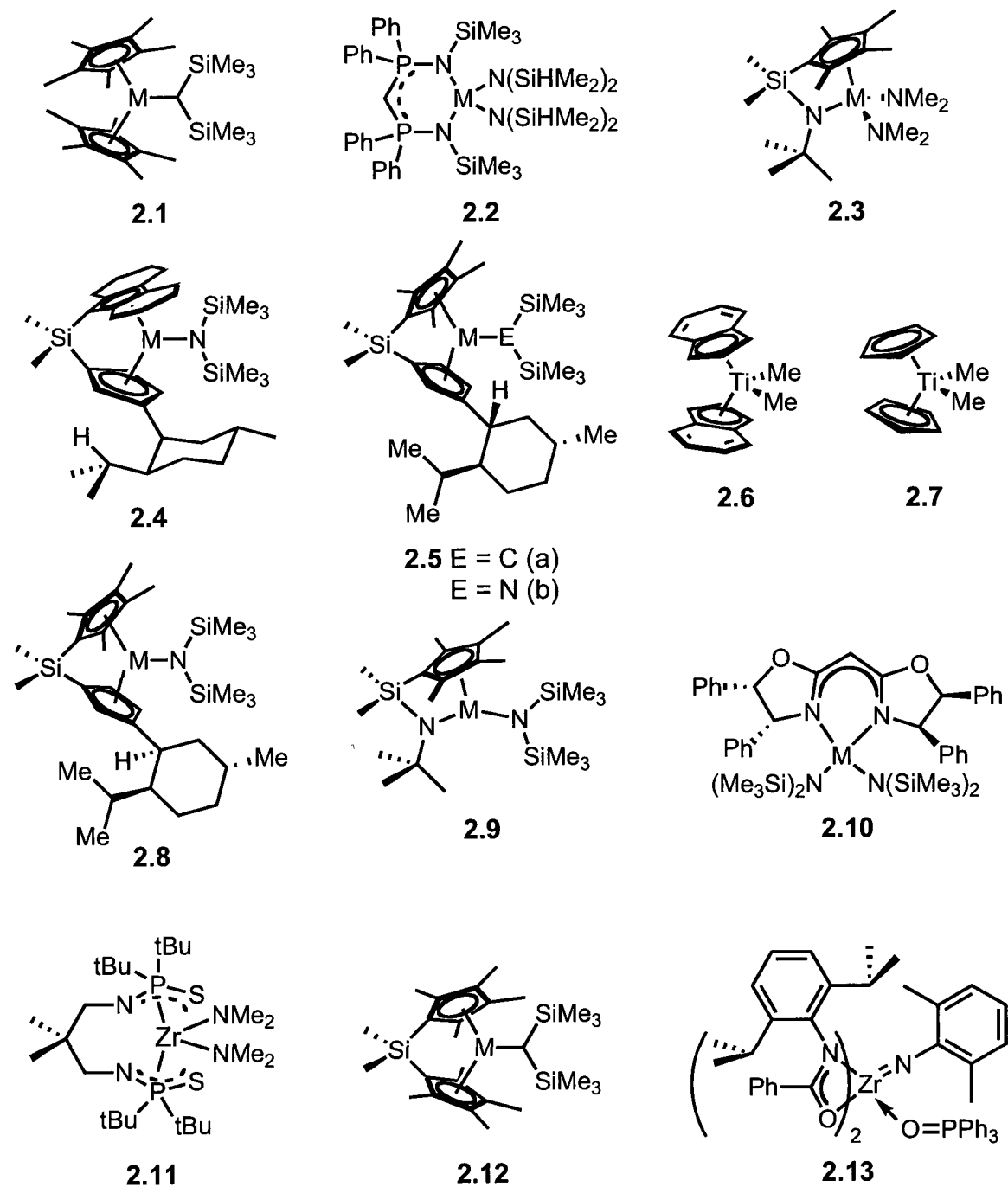


Entrée	Catalyseur	Métal	[Cat.]/[Subst.]		R	Température	Rendement		Référence
			(%)	(%)			(%)	% ee	
1	<b>2.5a/2.5b</b>	Sm	-	-	Me	25	-	17	90,145a
2	<b>2.8</b>	Sm	-	-	Me	25	-	15	90,145a
3	<b>2.4</b>	Sm	-	-	Me	25	-	41	147
4	<b>2.4</b>	Sm	-	-	Me	60	-	43	147
5	<b>2.4</b>	Y	-	-	Me	25	-	67	147
6	<b>2.4</b>	Y	-	-	Me	60	-	54	147
7	<b>2.4</b>	Lu	-	-	Me	60	-	15	147
8	<b>2.4</b>	Sm	-	-	H	60	-	10	147
9	<b>2.4</b>	Y	-	-	H	60	-	3.2	147
10	<b>2.10</b>	La	5	-	Me	60	-	56	169
11	<b>2.2</b>	La	2.2	-	Me	60	100*	-	136
12	Ti(NMe <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-	5	-	Ph	110	80	-	182
13	<b>2.7</b>	-	5	-	Ph	105	78	-	183
14	<b>2.6</b>	-	5	-	Ph	105	89	-	183
15	<b>2.3</b>	Ti	5	-	Ph	105	75	-	183
16	<b>2.13</b>	-	5	-	Ph	110	82	-	186
17	<b>2.11</b>	-	5	-	Me	120	99	-	185

\* Conversion

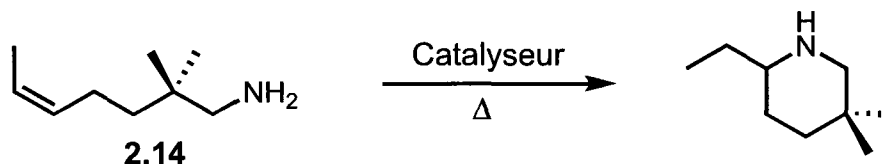
Bien que de bons rendements sont obtenus avec différents catalyseurs, il est important de noter que les substrats bénéficiaient tous de l'effet Thorpe-Ingold (entrées 11-17). Par contre, la catalyse asymétrique est particulièrement difficile, la majorité des excès énantiomériques rapportés sont modérés (entrées 1–10).

**Figure 2.1** Structures des catalyseurs



Des hydroaminations ont également été réussies avec des alcènes non-terminaux, tel que démontré dans les tableaux 2.2 et 2.3.<sup>28</sup> L'alcène **2.14** avec ses deux ramifications méthyles bénéficie également de l'effet Thorpe-Ingold. Tel qu'observé avec les alcènes terminaux (tableau 2.1), l'hydroamination est efficace, mais la variante asymétrique est peu enviable comparativement aux réalisations de la chimie moderne dans diverses réactions (tableaux 2.1 à 2.3). Les alcènes **2.14** et **2.15** possèdent également des structures analogues et simplistes. Ceci suggère que l'hydroamination catalysée par métaux n'est pas applicable à une grande variété de substrats. Cette problématique est clairement illustrée par le grand nombre de catalyseurs développés pour un petit échantillon de substrats. De plus, les métaux utilisés sont peu abondants dans la nature, donc dispendieux.

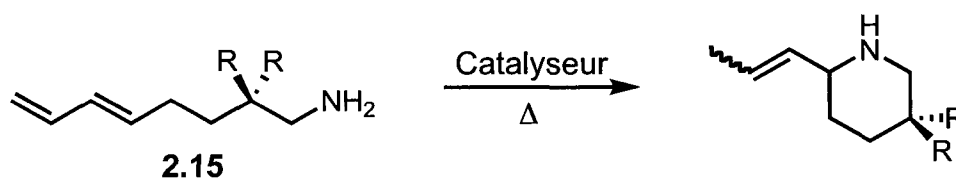
**Tableau 2.2** Hydroaminations intermoléculaires d'un alcène non-terminal



Entrée	Catalyseur	Métal	Température	TOF		Conversion (%)	% ee	Référence
				(h <sup>-1</sup> )	(%)			
1	<b>2.1</b>	La	125	11.5	>95	-	92	
2	<b>2.12</b>	Sm	125	14.4	>95	-	92	
3	<b>2.9</b>	Sm	125	0.35	>95	-	92	
4	<b>2.3</b>	U	100	2.2	≥90	-	103b	
5	<b>2.8</b>	Sm	80	0.16	-	16	92	
6	<b>2.4</b>	Sm	80	0.11	-	16	92	
7	<b>2.4</b>	Y	100	0.30	-	58	92	
8	<b>2.4</b>	Y	60	0.03	-	68	92	

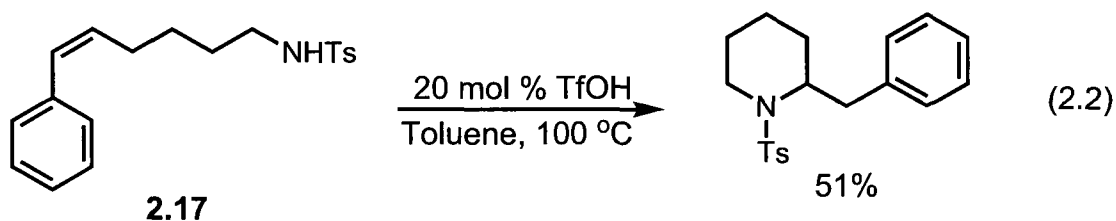
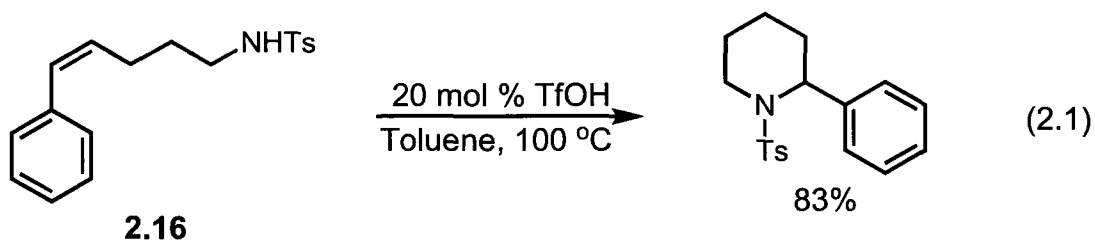
<sup>28</sup> (a) Ryu, J.-S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1038. (b) Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4253. (c) Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059. (d) Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878. (e) Hong, S.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7886.

**Tableau 2.3** Hydroaminations intermoléculaires d'un alcène non-terminal



Entrée	Catalyseur	Métal	R	Température	TOF (h <sup>-1</sup> )	Conversion (%)	% ee	Référence
1	<b>2.10</b>	La	H	60	0.6	-	54	169
2	<b>2.10</b>	La	Me	23	1.4	-	45	169
3	<b>2.1</b>	La	H	25	3.0	>95	-	91,97
4	<b>2.8</b>	Sm	H	25	0.1	-	37	91
5	<b>2.4</b>	Sm	H	25	0.11	-	63	91,97
6	<b>2.4</b>	Sm	Me	25	1.7	-	19	91

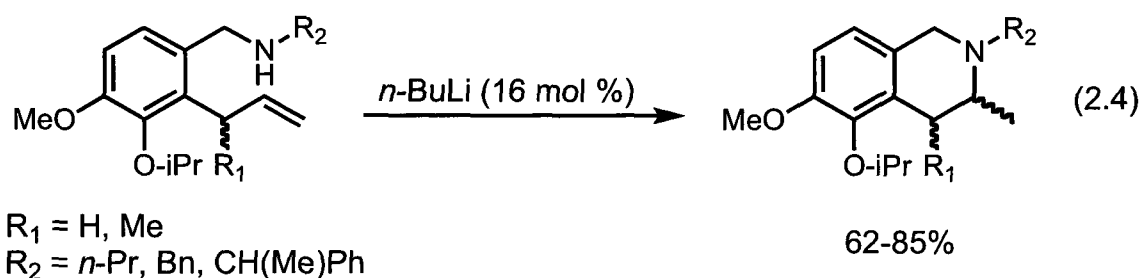
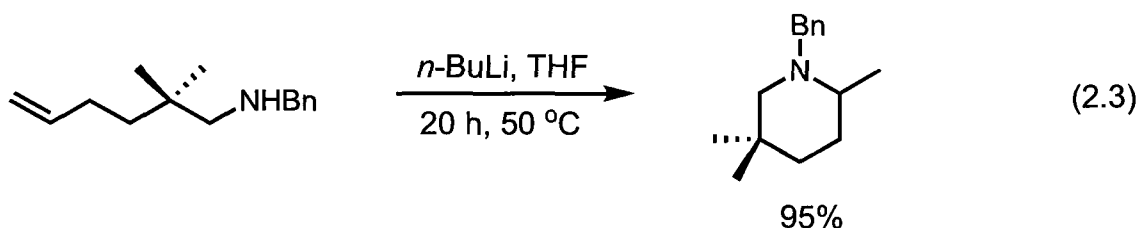
La catalyse acide, pour les hydroaminations intramoléculaires, a été développée initialement par le groupe de Hartwig.<sup>29</sup> Pour que la catalyse acide soit efficace, la basicité de l'amine doit être diminuée avec un groupe protecteur fortement inductif, tel le groupement *para*-toluènesulfonyle. Bien que l'efficacité de cette méthode ait été démontrée pour la formation de cycles simples à 5 membres, les exemples de cycles à 6 membres impliquent des substrats biaisés (équations 2.1 et 2.2).



<sup>29</sup> Schlummer, B.; Hartwig, J.F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1471.

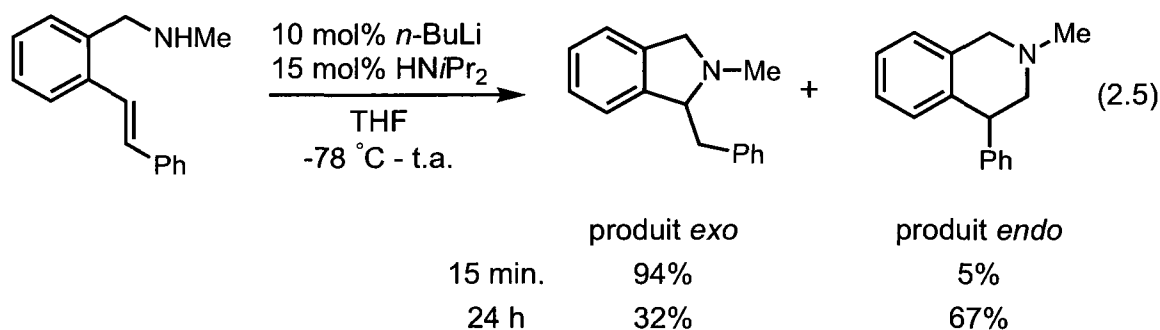
Considérant l'alcène **2.16**, le groupement phényle favorise la formation du cycle à 6 membres en stabilisant une charge partielle positive en position alpha. Dans le cas de l'alcène **2.17**, la formation du cycle à 6 membres est en compétition avec la formation d'un cycle à 7 membres, défavorisée selon les règles de Baldwin. Le rendement obtenu est également moindre qu'avec l'alcène **2.16**.

La catalyse basique a également démontrée un certain potentiel pour la cyclisation de cycles à 6 membres. Encore une fois, cette méthodologie est seulement efficace sur des molécules simples, dénudées d'atomes d'hydrogènes relativement acides. Pour les équations 2.3 et 2.4, selon les règles de Baldwin, la seule possibilité est la formation d'un cycle à 6 membres.<sup>30</sup> L'équation 2.5 est un bel exemple d'une compétition entre un contrôle cinétique et thermodynamique.<sup>31</sup> Le développement d'une réaction réversible permet donc l'obtention du cycle à 6 membres, favorisé thermodynamiquement.

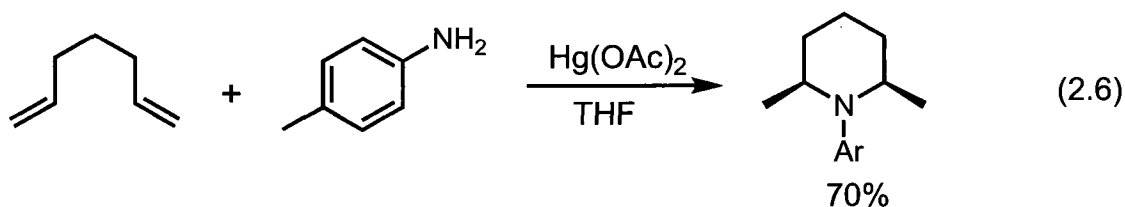


<sup>30</sup> (a) Ates, A.; Quinet, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623. (b) Van Otterlo, W. A. L.; Pathak, R.; de Koning, C. B.; Fernandes, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9561.

<sup>31</sup> Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6648.



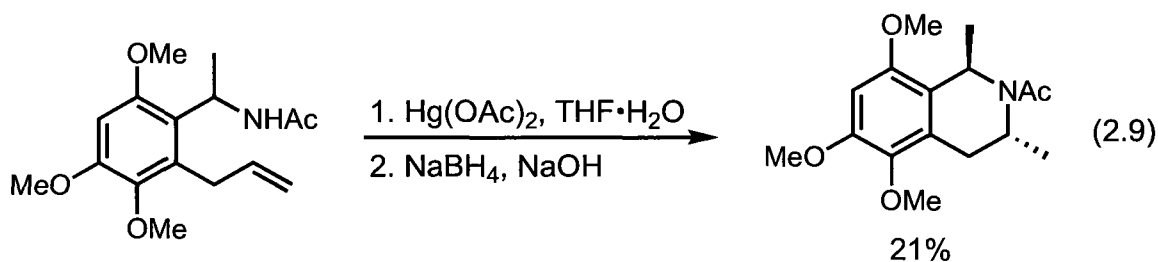
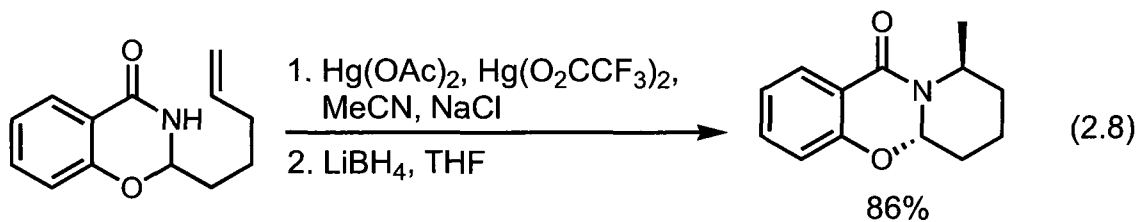
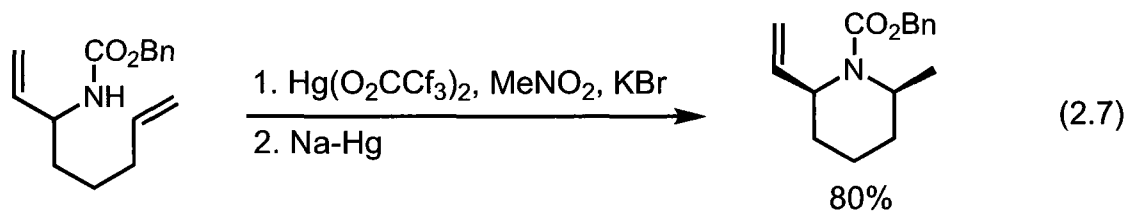
Inspirée de l'oxy-mercuration, la séquence tandem d'aminomercuration suivit d'une démercuration a été initialement rapportée par Lattes et al.<sup>32</sup> Les équations 2.6 à 2.8 sont des exemples sélectionnés démontrant l'efficacité de cette stratégie pour former des cycles à 6 membres. Le hexa-1,6-diène réagit avec la méthylaniline pour former le produit de double hydroamination de configuration *syn*.<sup>33</sup> Cet exemple démontre la viabilité de la séquence pour des réactions inter- et intramoléculaires. Les équations 2.7 à 2.9 démontrent successivement que la réaction est compatible et efficace avec des groupements carbamates et amides.<sup>34</sup> Dans chacun des exemples, le produit d'hydroamination à 6 membres était prédit par les règles de Baldwin et les substrats comportent peu de groupes fonctionnels autre que ceux associés à la fonction amine.



<sup>32</sup> (a) Perie, J. J.; Laval, J. P.; Roussel, J.; Lattes, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 675. (b) Roussel, J.; Perie, J. J.; Laval, J. P.; Lattes, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 701. (c) Dobrev, A.; Perie, J. J.; Lattes, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4013.

<sup>33</sup> Gasc, M. B.; Lattes, A.; Perie, J. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703.

<sup>34</sup> (a) Carruthers, W.; Williams, M.; Cox, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1235. (b) Takacs, J. M.; Helle, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7321. (c) Takacs, J. M.; Helle, M. A.; Sanyal, B. J.; Eberspacher, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6765. (d) Berger, J.; Kerly, D. L. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2051. (e) de Koning, C. B.; Michael, J. P.; van Otterlo, W. A. L. *Synlett* **2002**, 2065. (f) de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8337.



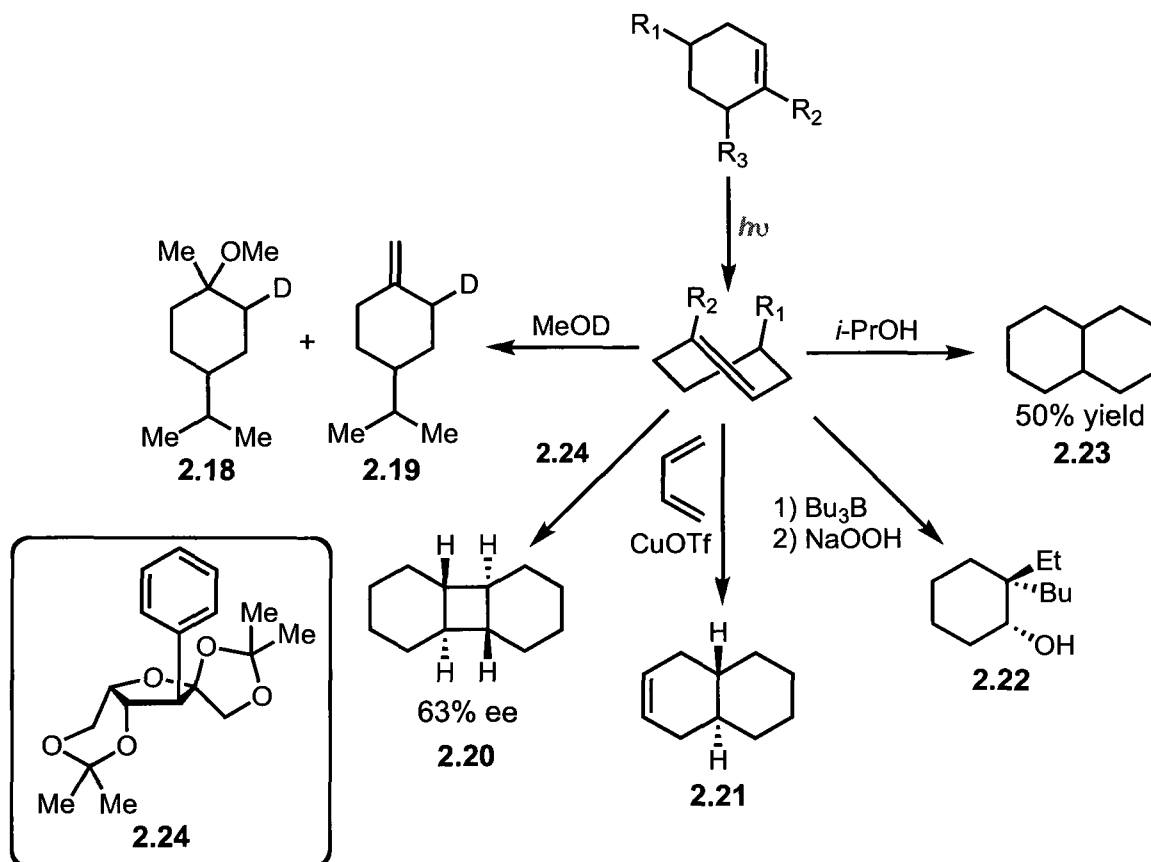
## 2.2 Revue littéraire de la réactivité des trans-cyclohexenes et son application aux hydroaminations intramoléculaires

Le groupe Beauchemin possède une expertise dans l'activation photochimique des alcènes cycliques via la formation de trans-cyclohexenes tendus. Nous souhaitons donc exploiter cette expertise pour développer une méthodologie d'hydroamination efficace pour la formation de cycles à 6 membres.

Les molécules tendues possèdent une réactivité accrue qui s'explique par un alcène instable et une faible énergie d'activation pour une variété de transformations.<sup>35</sup> La génération de trans-cyclohexenes via une isomérisation de l'alcène par induction photochimique donne donc lieu à une réactivité accrue et distincte. Certains exemples représentatifs de cette réactivité sont illustrés au schéma 2.1.

<sup>35</sup> (a) Liebman, J.F.; Greenberg, A.A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311. (b) Wiberg, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312.

**Schéma 2.1** Exemples représentatifs de la réactivité des trans-cyclohexenes



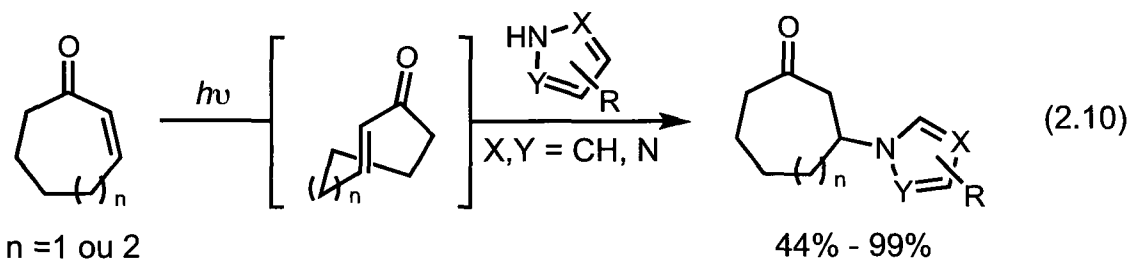
La réactivité de l'analogue du limonène illustre l'électrophilicité des trans-cyclohexenes. Dans une solution de méthanol deutéré à température ambiante, le produit d'hydratation **2.18** a été observé. Sous différentes conditions réactionnelles, le sous-produit **2.19** formé via une isomérisation de l'alcène a toujours été observé.<sup>36</sup> Sous condition thermique, la présence d'un acide fort aurait été essentielle pour l'hydratation de l'alcène et ces conditions ne seraient évidemment pas sélectives pour les alcènes cycliques.

<sup>36</sup> (a) Kropp, P. J.; Krauss, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5199. (b) Marshall, J. A. *Science* **1970**, *170*, 137. (c) Kropp, P. J. *Mol. Photochem.* **1978**, *9*, 39.

La réactivité accrue des trans-cyclohexenes a également été observée avec la réaction de Diels-Alder. Le produit **2.20** illustre une réaction [2+2] à température ambiante, entre les deux énantiomères du trans-cyclohexene pour former un cyclobutane avec un excès énantiomérique de 63 %.<sup>37</sup> Le produit de la réaction Diels-Alder a également été observé avec le but-1,3-diène en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre.<sup>38</sup> Noter la géométrie anti du produit.

Une modification de l'hydroboration a également permis l'observation d'un produit d'alkylboration suivi de son oxydation/hydrolyse pour former l'alcool **2.22**.<sup>39</sup> La réduction d'un trans-cyclohexene avec l'isopropanol comme simple agent réducteur est un autre bon exemple de la réactivité unique des trans-cyclohexenes.

Le groupe Beauchemin a également réussi à obtenir le produit d'hydroamination entre différents imidazoles et une trans-cycloalcènone à 7 ou 8-membres (équation 2.10).<sup>40</sup> Bien que le produit semble être une addition de Michael, dans le cas des trans-cycloalcènonnes, les orbitales  $\pi$  du lien double ne sont que partiellement alignées avec le groupement carbonyle.<sup>41</sup> La bonne électrophilie des trans-cycloalcènonnes est donc activée par le relâchement de la tension de cycle suite à l'attaque du nucléophile.



<sup>37</sup> Asaoka, S.; Horiguchi, H.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 2* **2000**, 737

<sup>38</sup> Evers, J. Th. M.; Mackor, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2317

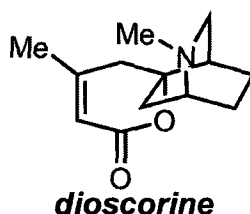
<sup>39</sup> Miyamoto, N.; Isiyama, S.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1973**, 29, 2365

<sup>40</sup> Moran, J.; Dorman, P.; Beauchemin A.M. *Org. Lett.* **2007**, 20, 3893.

<sup>41</sup> (a) Eaton, P. E.; Lin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2087. (b) Corey, E. J.; Tada, M.; LaMahieu, R.; Libit, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2051. (c) Eaton, P. E.; Lin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2052.

Bien que la contribution du groupement carbonyle soit probablement significative, les hydroaminations intramoléculaires sont entropiquement plus faciles que leurs variantes intermoléculaires. L'application de la photochimie aux hydroaminations intramoléculaires est donc probablement viable. Il est important de noter que l'alcène de départ doit être cyclique, seule la formation de bicyclic est donc possible par cette stratégie.

### 2.3 La dioscorine : un défi synthétique pour les hydroaminations

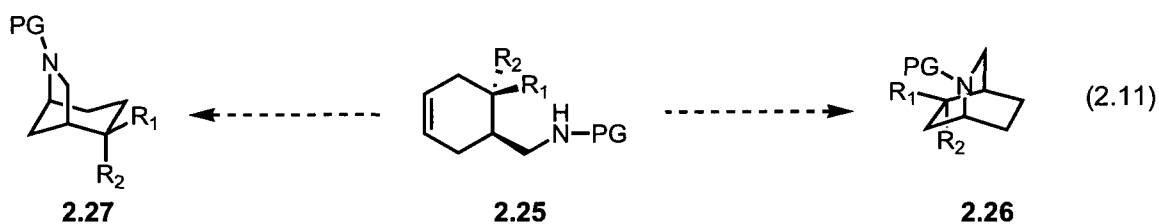


Ayant comme objectif d'améliorer l'efficacité et la généralité des hydroaminations intramoléculaires pour la formation de cycles à 6 membres, le groupe Beauchemin a décidé d'explorer la synthèse de la dioscorine via une étape d'hydroamination intramoléculaire. La dioscorine a été isolée la première fois en 1894 par Boorsma.<sup>42</sup> Son nom lui vient du nom scientifique de la plante *dioscorea hirsuta*, dont elle a été isolée. La structure de la dioscorine a été déterminée en majorité par des expériences de dégradations effectuées par Pinder.<sup>43</sup> La dioscorine possède le squelette de l'isoquinuclidine. Considérant les limitations des hydroaminations intramoléculaires, former ce système bicyclic via une hydroamination est un grand défi. De plus, la formation d'un bicyclic est une caractéristique essentielle pour tester la réactivité photochimique.

<sup>42</sup> (a) Boorsma *Meded. uits Lands Plant* **1894**, 13. (b) Pinder, A.R. *Nature* **1951**, 168, 1090.

<sup>43</sup> (a) Pinder, A.R. *Nature* **1951**, 168, 1090. (b) Pinder, A.R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2236-2240. (c) Pinder, A.R. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1825. (d) Pinder, A.R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1577. (e) Pinder, A.R. *Tetrahedron* **1957**, 1, 301. (f) White, D.M.; Warnhoff, P.R.; Bücht, G.; Ayer, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6146. (g) Ulbricht, T.L.V. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 5. (h) Pinder, A.R. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1841

La formation du squelette de l'isoquinuclidine via une hydroamination nécessite de contrôler la régiosélectivité pour favoriser la formation d'un cycle à 6 membres, contrairement à la formation de cycles à 5 membres favorisés cinétiquement (équation 2.11). De plus, la synthèse de la dioscorine serait le premier exemple de la formation d'un cycle très tendu à 6 membres à l'aide d'une hydroamination.



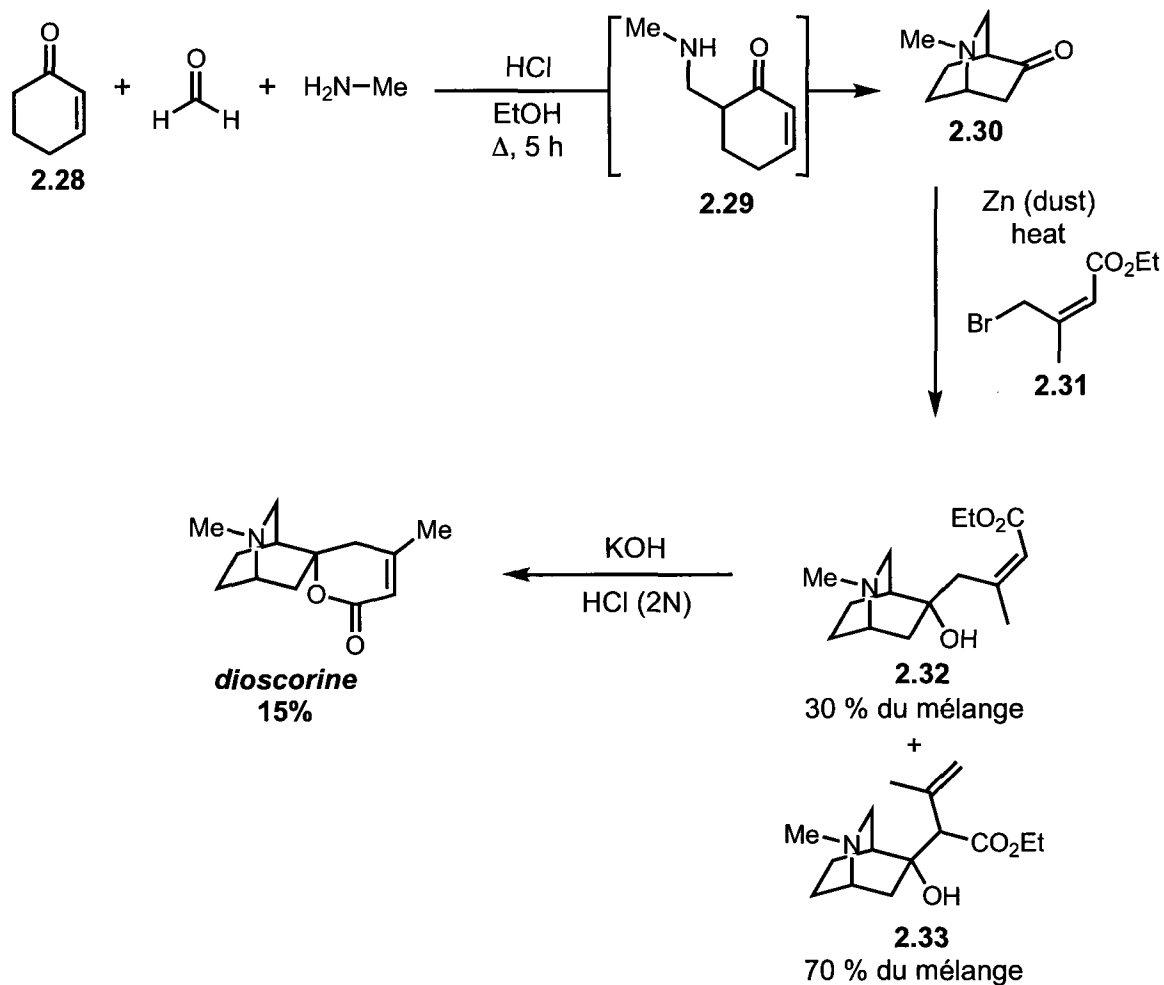
Étant déterminé à améliorer significativement l'efficacité et généralité des hydroaminations intramoléculaires, le groupe Beauchemin a entrepris avec enthousiasme la synthèse de la dioscorine.

## 2.4 Précédence littéraire de la synthèse totale de la dioscorine

La dioscorine a été synthétisée par Pinder en 1964 (schéma 2.2).<sup>44</sup> Bien que la synthèse soit simple, elle a permis de déterminer avec exactitude la stéréochimie de la dioscorine. La première étape implique une réaction de mannich entre la méthylamine et le formaldéhyde. L'enol du cyclohex-2-ène (**2.28**) attaque ensuite l'iminium formé in situ et forme l'intermédiaire **2.29** qui est un précurseur idéal pour une addition de Michael intramoléculaire.

<sup>44</sup> Page, C.B.; Pinder, A.R. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4811.

**Schéma 2.2** Synthèse de la dioscorine par le groupe de Pinder



L'oxo-isoquinuclidine **2.30** ainsi formée était évidemment racémique. Une série de recristallisations effectuées avec le sel tartarique de l'oxo-isoquinuclidine dans une solution de méthanol a permis d'obtenir une forme optiquement active. L'oxo-isoquinuclidine ainsi isolée et l'ester **2.31** sont les substrats d'une réaction de Reformatsky pour former le précurseur de la dioscorine **2.32**. Il y avait quelques problèmes pour cette étape.

Premièrement l'alcène **2.31** est un mélange (50%/50%) des stéréoisomères cis et trans et seulement le stéréoisomère cis possédait une orientation permettant la lactonisation.

Deuxièmement, la configuration absolue du produit était difficile à prévoir en raison de la pseudo-symétrie du squelette de l'isoquinuclidine. La configuration présumée du groupement hydroxyle de la dioscorine était bateau-axial relativement au cycle du cyclohexane.

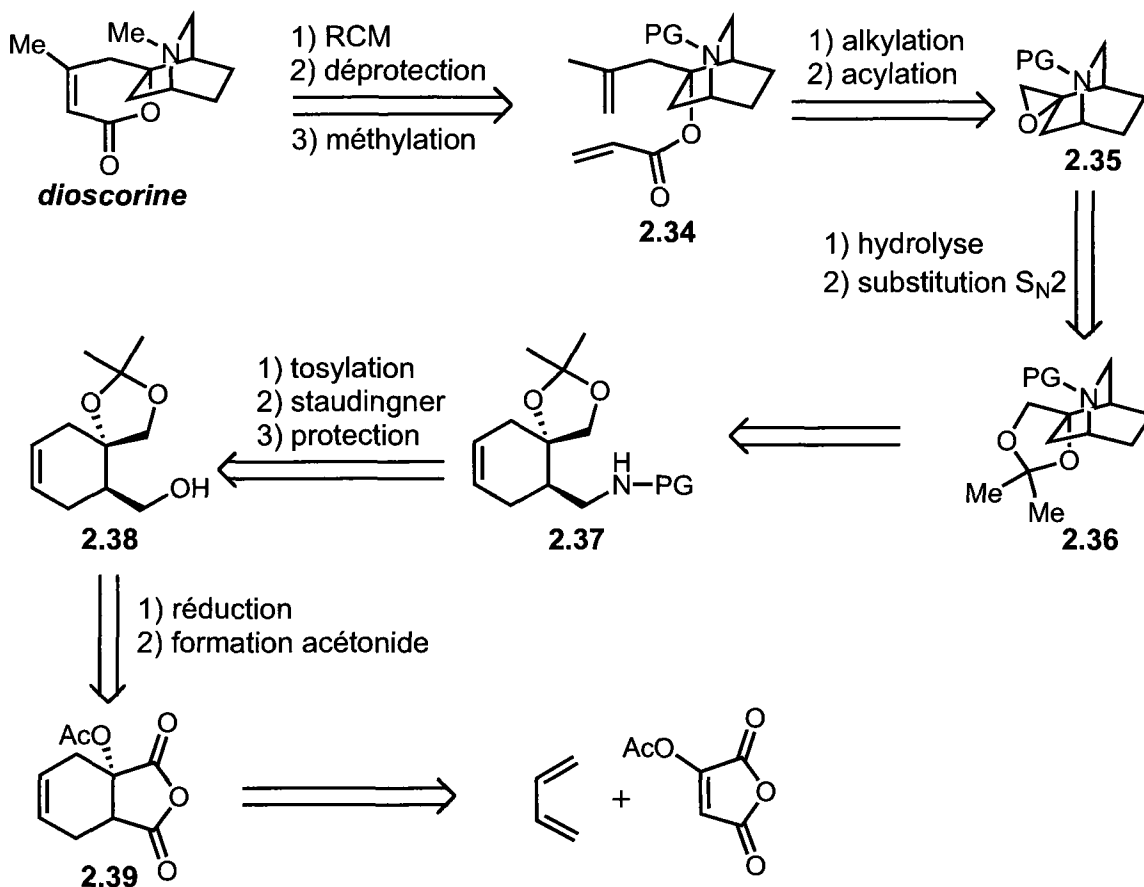
Troisièmement, il était connu que l'organo-zinc formé à partir du bromo-ester **2.31** pouvait réagir de façon à former le produit non désiré **2.33**. Conformément à cette problématique, la réaction de Reformatsky a produit un mélange des produits **2.32** et **2.33**, dont 30 % était le produit désiré.

La lactonisation a été effectuée à partir du mélange de **2.32** et **2.33** et le rendement global de la synthèse était de 15 %. Une cristallographie au rayon X a permis de déterminer que la dioscorine synthétisée était de même configuration que le produit naturel.

## **2.5 Analyse rétrosynthétique de la dioscorine**

La synthèse de Pinder ayant déjà démontrée une route synthétique efficace pour la dioscorine, l'objectif de la synthèse du groupe Beauchemin était de réussir une hydroamination intramoléculaire d'un haut niveau de difficulté sans précédent dans la littérature scientifique. Tel que mentionné précédemment, le squelette de l'isoquinuclidine représentait un défi de taille, car il implique la formation d'un cycle tendu à 6 membres contrairement au cycle à 5 membres prédit par les règles de Baldwin. L'analyse rétrosynthétique a donc été effectuée dans l'objectif de former un précurseur adéquat pour l'étape d'hydroamination (Schéma 2.3).

**Schéma 2.3** Schéma représentatif de l'analyse rétrosynthétique de la dioscorine



Deux possibilités ont été envisagées pour le cycle possédant la lactone, soit une lactonisation ou une métathèse. Bien que les 2 disconnections impliquent des réactions fiables et efficaces, suite à une analyse rétrosynthétique plus poussée, le choix de la métathèse semblait être plus judicieux. La possibilité d'utiliser des produits de départ simples et peu dispendieux, en plus d'une séquence réactionnelle connue pour la synthèse du précurseur **2.40**, justifie le choix de la métathèse. Les différentes procédures d'hydroaminations nécessitent habituellement la présence d'un groupement protecteur sur l'azote pour modifier la basicité intrinsèque de l'azote. Dans l'éventualité d'une synthèse, la méthylation de l'azote devait donc avoir lieu après l'étape d'hydroamination.

La séquence choisie pour la formation du précurseur **2.34** est la succession d'une alkylation et acylation d'un groupement époxyde. La formation de l'époxyde **2.35** à partir du groupement acétale est possible par une séquence réactionnelle simple, soit la succession d'une déprotection et d'une substitution en milieu acide. Le diol protégé **2.36** est formé via une réaction d'hydroamination intramoléculaire. Cette réaction est l'étape clé de la synthèse et nécessite vraisemblablement le développement d'une nouvelle méthodologie d'hydroamination. La substitution de l'alcool **2.38** par une amine primaire protégée est simplement obtenue par la tosylation de l'alcool suivit par une substitution  $S_N^2$  pour former l'azidure. Cette séquence est finalisée par une réaction de Staudinger suivit par l'hydrolyse du groupement phosphinimine. L'alcool est formé par une réduction complète du groupement anhydre maléïque suivit par la formation d'une acétonide, utilisée comme groupement protecteur. Une synthèse de 4 étapes était rapportée dans la littérature pour la formation du précurseur **2.39** et ne semblait pas présenter aucune difficulté majeure.<sup>45</sup> Le rendement global rapporté était de 87 % en utilisant l'acide tartarique comme produit de départ.

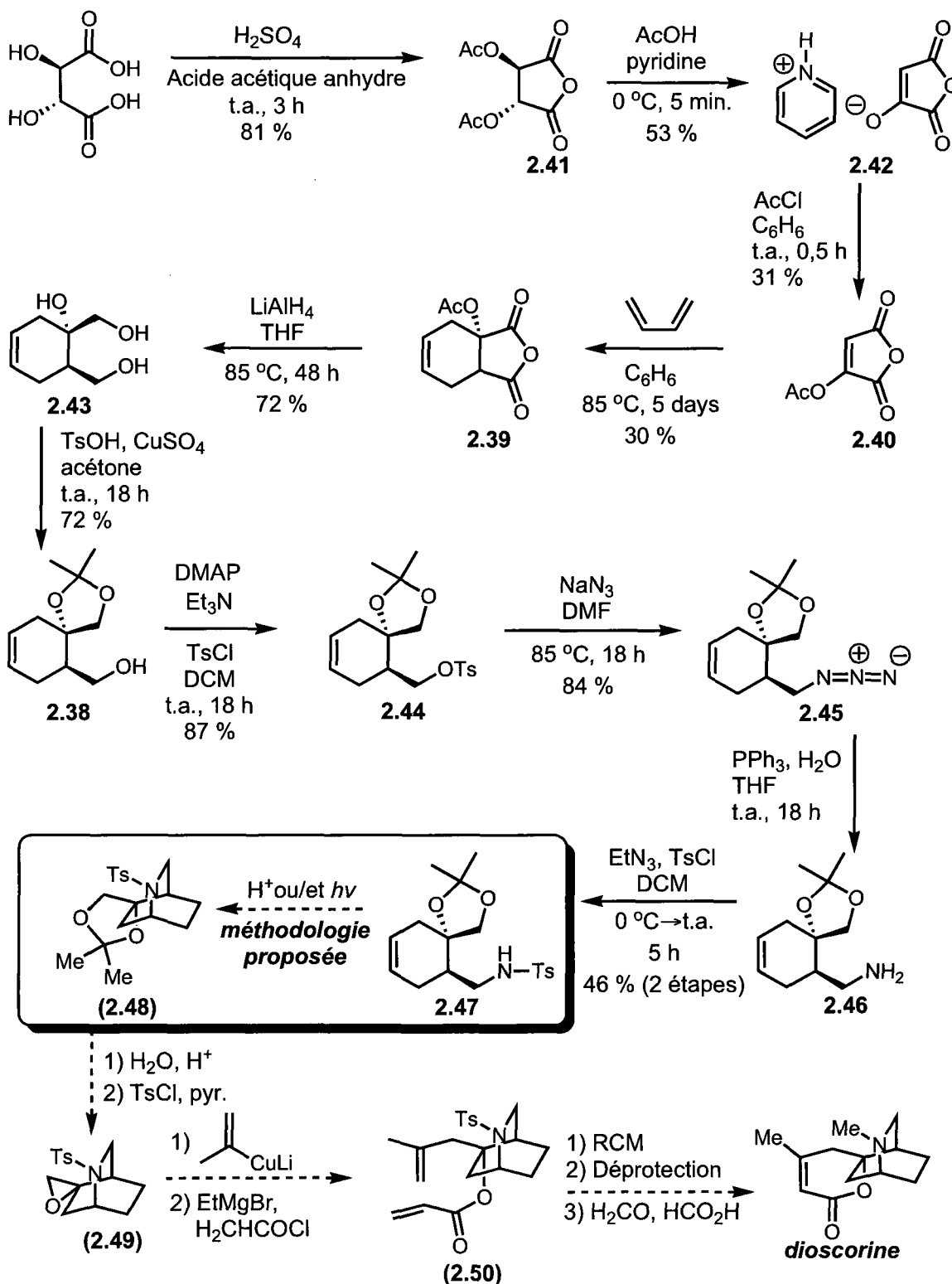
## 2.6 Approche développée vers la dioscorine

La synthèse de l'anhydride **2.39** a été rapportée par Ireland et Thompson en 1979 (Schéma 2.4).<sup>45</sup> La première étape de la synthèse consiste simplement en l'acétylation de l'acide tartarique sous catalyse acide. Le produit d'acétylation, l'acide diacétyltartarique anhydre **2.41**, est par la suite transformé en un sel de pyridine. Le temps réactionnel et les quantités d'acide acétique et de pyridine rapportés par Ireland ont du être ré-optimisés pour limiter la décomposition rapide du produit. Malgré cette ré-optimisation, le rendement rapporté par Ireland n'a pu être reproduit.

---

<sup>45</sup> Ireland, R.E.; Thompson, W.J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3042.

**Schéma 2.4** Schéma représentant l'approche développée vers la dioscorine



Une qualité différente de l'acide acétique glaciale ou de la pyridine est probablement la cause de ces résultats divergents. Le sel de pyridine est par la suite acétylé avec du chlorure d'acétate pour fournir l'acétate **2.40**. Toutefois, l'acétate est difficilement isolable du sel de chlorure de pyridine formé lors de la réaction. Une extraction liquide-liquide, une chromatographie sur gel d'alumine suivie d'une recristallisation avec de l'éther dans une solution de benzène sont nécessaires pour éliminer le chlorure de pyridine.

Le résultat de la réaction Diels-Alder rapporté par Ireland a été impossible à reproduire. Le Diels-Alder nécessitait du 1,3-butadiène, hors une nouvelle législation américaine et européenne empêchait l'exportation du 1,3-butadiène au Canada. Il nous était donc impossible de se procurer ce réactif de départ. Les tentatives de substituer la 1,3-butadiène par du butadiène sulfone ce sont avérées infructueuses. À 85 °C, la concentration du butadiène était probablement faible et limitait la viabilité de la réaction. Des essais à des températures plus élevées n'ont pas fourni le produit désiré. Pour palier à ce problème, nous avons élaboré une procédure de craquage du butadiène sulfone pour produire du 1,4-butadiène. Il suffisait de chauffer des cristaux de butadiène sulfone à 135 °C dans un système sous pression réduite et de recueillir le 1,4-butadiène à l'aide d'un appareil de type « cold finger ». Le système devait être méticuleusement purgé sous atmosphère inerte pour éviter la condensation d'humidité dans le ballon récepteur. Une autre problématique de la réaction Diels-Alder était la formation d'un polymère lors de la réaction. Ce polymère était très difficile à éliminer avec des techniques de chromatographie sur gel de silice. Une recristallisation s'est avérée plus efficace pour purifier le produit désiré **2.39**.

La réduction complète de l'anhydride maléique **2.39** jusqu'au triol avec l'hydrure de lithium et d'aluminium a bien fonctionné. Le composé alumino-organique ainsi produit a été hydrolysé sous condition basique suivant le protocole de

Fieser.<sup>46</sup> Une augmentation significative du rendement a été observée lorsque, suivant l'hydrolyse, la solution était chauffée à ébullition et ensuite rapidement filtrée lorsque la solution était encore chaude. Le triol étant très polaire, il était probablement difficile à extraire du sel d'aluminium produit lors de l'hydrolyse. Une autre possibilité est que le chauffage augmentait le rendement de l'étape d'hydrolyse.

Pour permettre une fonctionnalisation chemosélective de la fonction hydroxyle appropriée, les groupes hydroxyles en position vicinale ont été protégés par la formation de l'acétonide **2.38**. Le groupement alcoolique a par la suite été fonctionnalisé en groupement *O*-tosylate. Ce bon groupement partant était un substrat idéal pour l'introduction de la fonction azotée, via la formation de l'azidure **2.45**. La formation d'une phosphinimine à l'aide de la réaction de Staudinger, suivit par l'hydrolyse de cette même fonction fournit le précurseur de l'hydroamination, soit l'amine **2.46**.

Pour diminuer la basicité du groupement amine et ainsi favoriser la catalyse acide, un groupement tosylate a été ajouté comme groupement protecteur. La catalyse acide et la catalyse avec l'or ont démontrées une bonne réactivité avec certains sulfonamides. Par conséquent, il était tout indiqué d'initier l'optimisation de l'hydroamination avec ce groupe protecteur.

## **2.7 Essais de cyclisation via une étape d'hydroamination intramoléculaire**

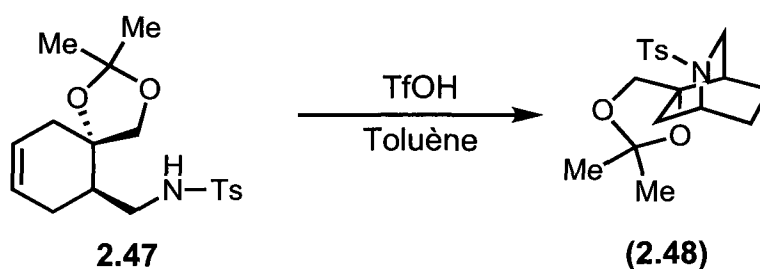
Nous avons tout d'abord testé la cyclisation sous condition acide, telle que présenté par Schlummer et Hartwig.<sup>29</sup> Les essais avec l'acide triflique n'ont pas permis d'observer l'un des deux produits d'hydroaminations possibles (tableau 1).

---

<sup>46</sup> Pour une procédure d'hydrolyse de Fieser, voir: Fieser, L.F.; Fieser, M.; *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley, New York; **1967**, p. 584.

De plus, les analyses RMN des solutions réactionnelles ont démontré que l'intégrité structurale de l'amine **2.47** était très sensible sous les conditions réactionnelles. Dans tous les exemples, seules des traces de l'amine **2.47** étaient perceptibles suite à la réaction. Les temps réactionnels ont variés entre 16 et 24 heures.

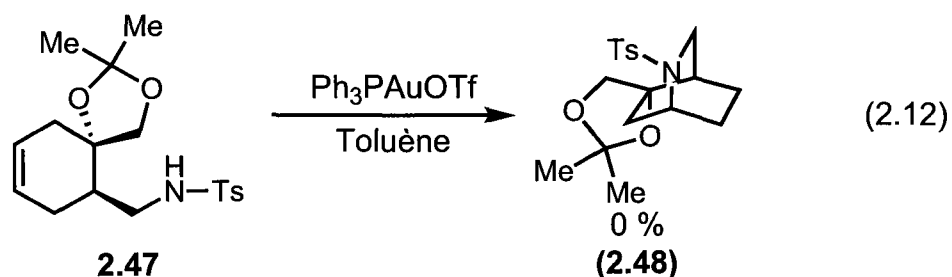
**Tableau 2.4** Essais d'hydroaminations intramoléculaires catalysés par l'acide triflique



Entrée	Équivalent d'acide (équiv.)	Molarité (M)	Température (°C)	Conversion (%)
1	0.25	0.07	100	0
2	1.1	0.07	80	0
3	1.2	0.08	85	0
4	0.1	0.09	90	0
5	0.05	0.09	80	0

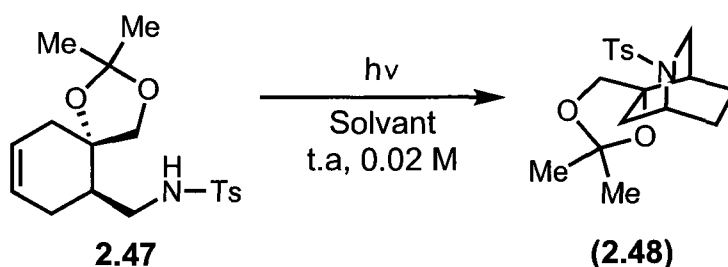
La stabilité de l'acétal sous condition acide était probablement l'élément problématique. Par conséquent, pour tester adéquatement la catalyse acide, une modification du groupe protecteur s'imposait. Pour tenter d'éviter la possibilité d'un long processus d'optimisation pour trouver un groupement protecteur adéquat, nous avons entrepris de tester des conditions plus douces, soit la

réaction avec l'or développé par le groupe de He (équation 2.12).<sup>18</sup> Il est important de noter que suivant la méthodologie de He, la présence de traces d'acide triflique dérivé du triflate d'argent est possible.



Suite à l'essai avec l'or, aucun produit d'hydroamination, cycle à 5 ou 6 membres, n'a été observé par analyse RMN et CCM. La méthode de He possédant la meilleur généralité et était performante pour la formation de cycles à 5 membres. Le haut niveau de difficulté de l'étape d'hydroamination confirmé par l'échec de cette dernière tentative, nous étions très enthousiastes d'initier le développement d'une procédure exploitant la réactivité des alcènes tendus (tableau 2.5).

**Tableau 2.5** Essais photochimiques pour l'étape d'hydroamination intramoléculaire

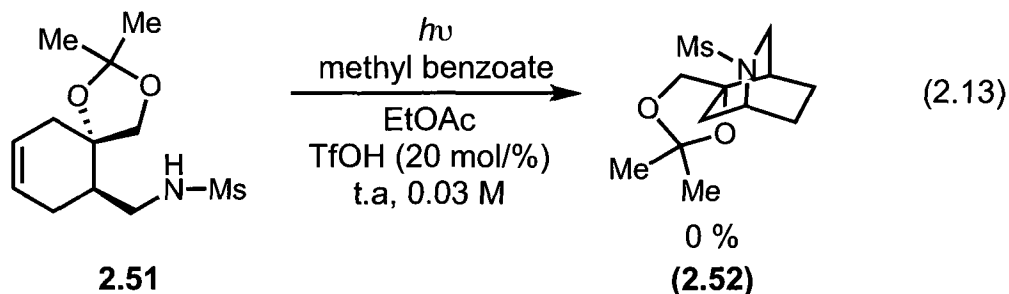


Entrée	Acide	Équivalent d'acide (equiv.)	Sensibilisateur <sup>α</sup>	Solvant	Conversion (%)
1	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	1	A	Toluène	0
2	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	1	A	EtOAc	0
3	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	10	A	EtOAc	0
4	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	10	A	DCM	0
5	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	10	B	EtOAc	0
6	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	10	B	Toluène	0
7	(F <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CHOH	10	B	DCM	0
8	TfOH	0,2	B	EtOAc	0

<sup>a</sup> A: xylène B: benzoate de méthyle

Les essais photochimiques ont été effectués avec l'hexafluoro-propanol comme acide doux (entrées 1-7) et l'acide triflique comme condition réactionnelle plus robuste (entrée 8). Suite à l'échec des essais avec 1 équivalent d'hexafluoro-propanol, la concentration a été augmentée à 10 équivalents. Cependant, aucun produit d'hydroamination n'a été observé par analyse RMN et CCM. Les essais

ont été effectués avec le xylène ou le benzoate de méthyle comme sensibilisateur. L'essai avec l'acide triflique a également échoué.



Une hypothèse était que le groupement protecteur tosylate limitait l'isomérisation de l'alcène en réagissant sélectivement avec le sensibilisateur ou en absorbant l'énergie des photons. Un essai a donc été tenté avec le mésylate **2.51** (équation 2.13). Malheureusement, aucun produit d'hydroamination n'a été observé et le mésylate **2.51** s'est également décomposé sous les conditions réactionnelles.

Parallèlement aux essais en laboratoire, nos connaissances sur les limitations des hydroaminations s'enrichissaient. Une nouvelle percutante a été la publication, par Hartwig, du problème de thermodynamique.<sup>47</sup> Dans ce manuscrit, Hartwig démontre, suite à des études cinétiques, que les hydroaminations intermoléculaires sont thermodynamiquement neutres ou légèrement favorisées. Cette observation suggère que la formation d'un cycle tendu, tel le squelette de la quinuclidine, est techniquement impossible sans changer significativement la thermodynamique du système en faveur des produits.

Considérant les problèmes de stabilité du précurseur **2.47** sous catalyse acide, de l'échec des essais photochimiques et tout en étant conscients du problème de la thermodynamique démontré par Hartwig, nous avons décidé de suspendre le

<sup>47</sup> Johns, A.M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 9306.

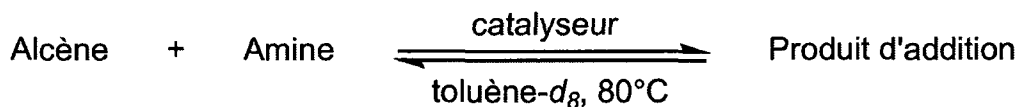
projet de la synthèse de la dioscorine. Ayant la ferme intention de développer une méthode efficace et générale pour les hydroaminations intra- et intermoléculaires, nous nous sommes penchés sur le développement d'une toute nouvelle stratégie centrée sur la résolution du problème de la thermodynamique.



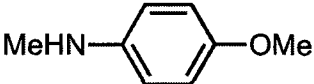

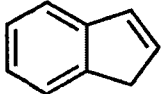
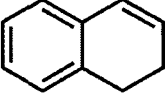
# 3

## **Étude de l'utilisation des hydroxylamines dans l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes à l'aide d'une réaction tandem d'hydroamination de type Cope et réarrangement de Meisenheimer**

### **3.1 Profile thermodynamique des hydroaminations intermoléculaires**

Considérant le développement ardu des différentes méthodologies d'hydroaminations et que la thermodynamique des hydroaminations a été estimée comme étant légèrement favorable (tableau 1.4), il était important d'évaluer plus précisément la thermodynamique des réactions d'hydroaminations. C'est en 2006 que le groupe de Hartwig a publié des résultats expérimentaux sur la thermodynamique de la réaction d'hydroamination avec différents alcènes et amines (tableau 3.1).<sup>47</sup> Ces résultats nous permettent de mieux comprendre les limites des méthodologies actuelles pour les hydroaminations.

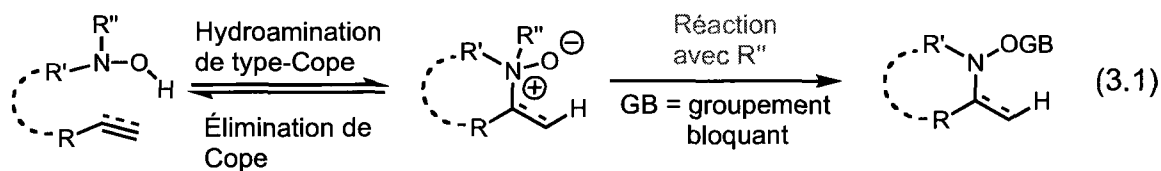
**Tableau 3.1** Thermodynamique des hydroaminations intermoléculaires

Entrée	Alcènes	Amines	$\Delta G$ (kcal/mol)
1		HNMePh	-0.28
2			-0.61
3		<i>m</i> -anisidine	-3.54
4	 <b>3.1</b>	<i>m</i> -anisidine	0.26
5	 <b>3.2</b>	<i>m</i> -anisidine	1.31

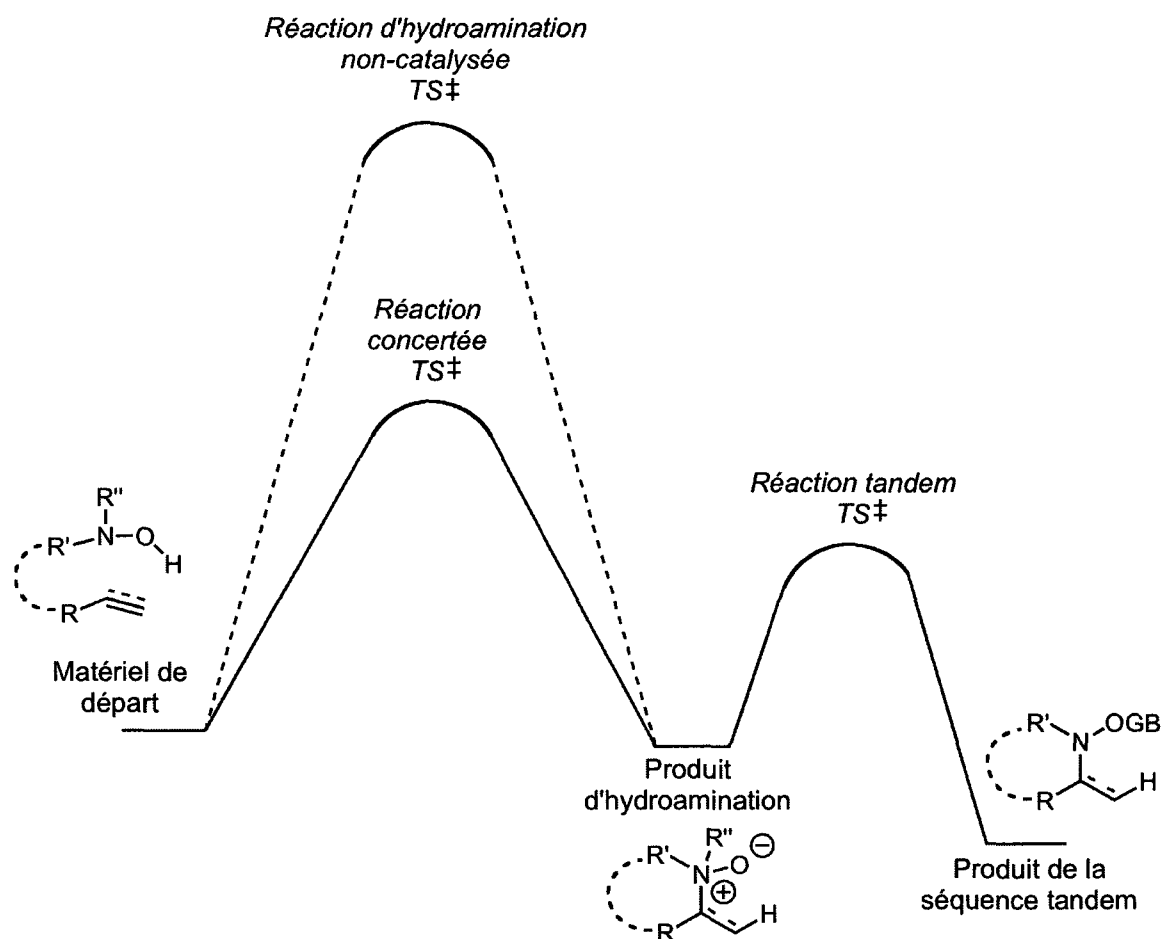
À 80 °C, les hydroaminations avec le styrène sont légèrement favorables. Cependant, l'effet stérique semble jouer un rôle prédominant dans la viabilité de l'hydroamination. La différence de l'énergie libre entre l'hydroamination du styrène avec la *N*-méthylaniline et la *m*-anisidine démontre l'impact négatif de la substitution méthyle sur l'azote (entrées 1 et 3). De plus, la substitution de l'alcène a un grand impact sur le profil thermodynamique de l'hydroamination (entrées 3 et 5). La réaction avec la *m*-anisidine et le styrène est thermodynamiquement favorable par 3.54 kcal/mol (entrée 3), cependant la réaction de la *m*-anisidine avec le bicyclic **3.2**, analogue au styrène, est défavorisé thermodynamiquement par 1.31 kcal/mol (entrée 5).

Ces résultats démontrent que les hydroaminations sont pratiquement thermoneutres et que la viabilité de chaque réaction est sous contrôle thermodynamique. De légères modifications des substrats peuvent faire basculer la balance thermodynamique. Ainsi, pour développer une réaction d'hydroamination intermoléculaire efficace et générale, le problème de la thermodynamique doit être résolu. La thermodynamique peut également être problématique pour les hydroaminations intramoléculaires qui forment des cycles tendus. Si l'énergie de la tension de cycle est supérieure au terme enthalpique de l'hydroamination, la cyclisation ne sera pas favorable. De plus, le contrôle cinétique des hydroaminations est une étape importante vers le développement d'hydroaminations stéréosélectives

Motivés par les bons résultats obtenus par notre groupe de recherche avec les hydroxylamines dans des réactions intermoléculaires (voir chapitre 1),<sup>26</sup> nous avons entrepris de développer une séquence tandem qui utilise l'intermédiaire zwitterionique, pour induire une seconde réaction irréversible (équation 3.1). L'objectif visé était de former un produit très stable et ainsi, obtenir un contrôle cinétique sur les réactions d'hydroaminations (Figure 3.1)



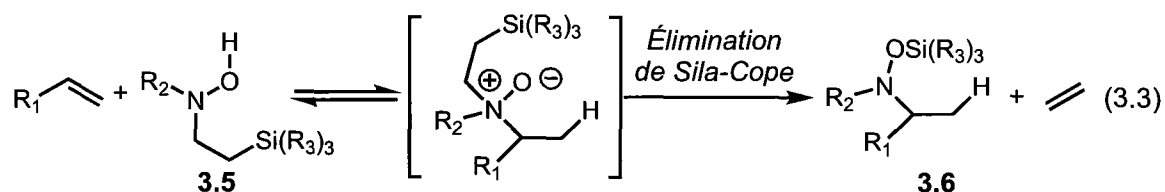
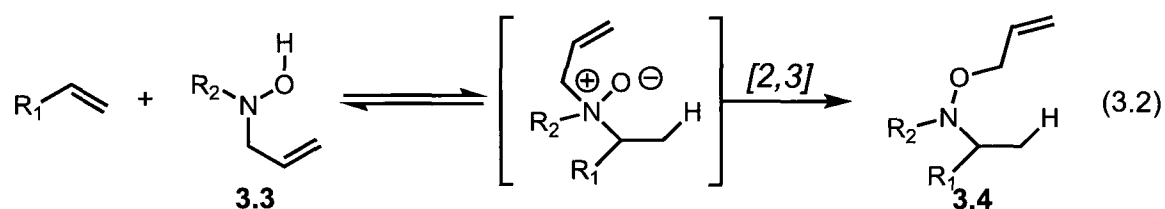
**Figure 3.1** Profil thermodynamique désiré pour des séquences en tandem permettant de déplacer l'équilibre vers des produits d'hydroamination



La réaction d'hydroamination concertée développée avec les hydroxylamines diminue l'énergie d'activation pour l'étape d'hydroamination. Par contre, cette méthode ne résout pas le problème de la thermodynamique. Pour résoudre le problème de la thermodynamique, les produits de départ doivent être déstabilisés ou les produits d'hydroaminations doivent être stabilisés. Une séquence tandem, où la deuxième réaction produirait des produits très stables serait donc une solution enviable.

### 3.2 Développement d'une séquence tandem utilisant la réactivité des hydroxylamines

La réactivité des *N*-oxydes étant bien connue, nous avons initialement conceptualisé différentes possibilités de réactions en tandem avec les hydroxylamines (équations 3.2 et 3.3).



L'équation 3.2 illustre une hydroamination de type Cope suivie d'un réarrangement de Meisenheimer. Le réarrangement de Meisenheimer n'est pas connu comme étant un processus réversible.<sup>48</sup> Une hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer a donc théoriquement le potentiel de former un produit final plus stable et ainsi constituer une preuve de concept vers des solutions au problème de la thermodynamique des réactions d'hydroaminations.

Une des autres possibilités à avoir été envisagées est une hydroamination de type Cope suivie d'une élimination sila-Cope (équation 3.3).<sup>49</sup>

<sup>48</sup> (a) Meisenheimer, J.A. *Ber.* **1919**, 52B, 1667. (b) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, USA; 2005, p.-282.

<sup>49</sup> (a) Fall, Y.; Van Bac, N.; Langlois, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3611. (b) Langlois, Y.; Konopski, L.; Bac, N.V.; Riche, C.; Riche, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1865. (c) Vidal, T.; Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5959.

Cette transformation présente l'avantage de bénéficier d'une enthalpie favorable (provenant de la transformation du lien C-Si en lien O-Si) ainsi que d'une entropie neutre. La difficulté rencontrée pour le développement d'une telle séquence tandem était le manque d'information littéraire sur la synthèse de différentes hydroxylamines analogues à **3.5**. Des tentatives préliminaires ont également révélé certaines difficultés pour la synthèse de ces hydroxylamines.

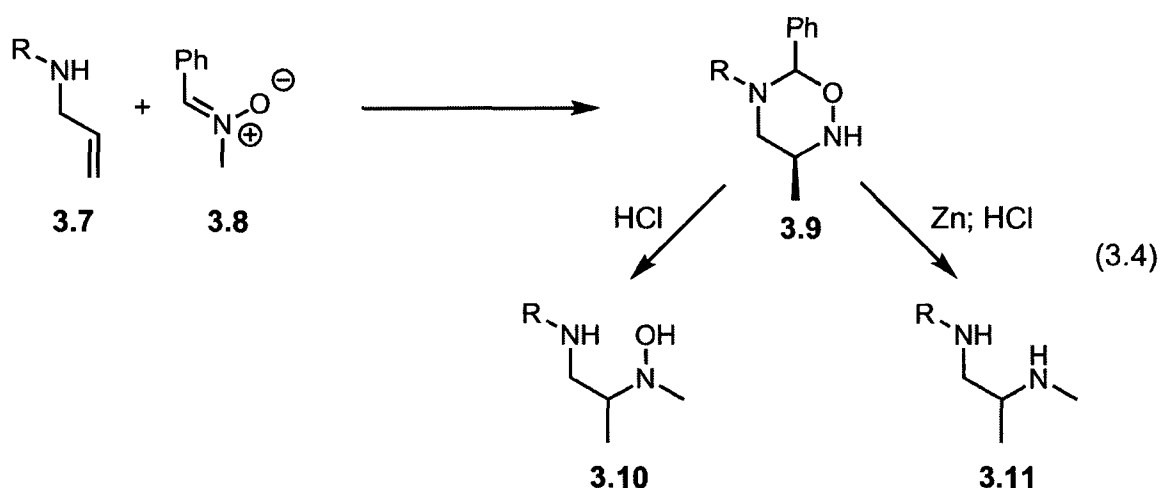
Nous avons donc mobilisé nos énergies pour le développement et l'optimisation de la séquence d'hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer. Pour que la séquence tandem soit possible, les hydroxylamines analogues à **3.3** doivent être stables lorsque chauffées. Les hydroxylamines sont connues pour être facilement oxydables en une espèce radicalaire hautement réactive. De plus, l'alcène terminal du groupement allylique des *N*-allyl-*N*-alkylhydroxylamine devra être stable vis-à-vis les hydroaminations.

### **3.2.1 Précédence littéraire d'une séquence tandem impliquant une hydroamination de type Cope**

Une séquence tandem impliquant une hydroamination de type Cope suivie d'un réarrangement a été développée pour la synthèse de différentes oxadiazinanes analogues à **3.9** (équation 3.4).<sup>50</sup> Les oxadiazinanes sont des précurseurs pour certaines amino-hydroxylamines et diamines analogues à **3.10** et **3.11**. Ces composés seraient difficiles à obtenir en utilisant une stratégie différente et ont le potentiel de trouver une utilité comme ligand ou intermédiaire de synthèse.

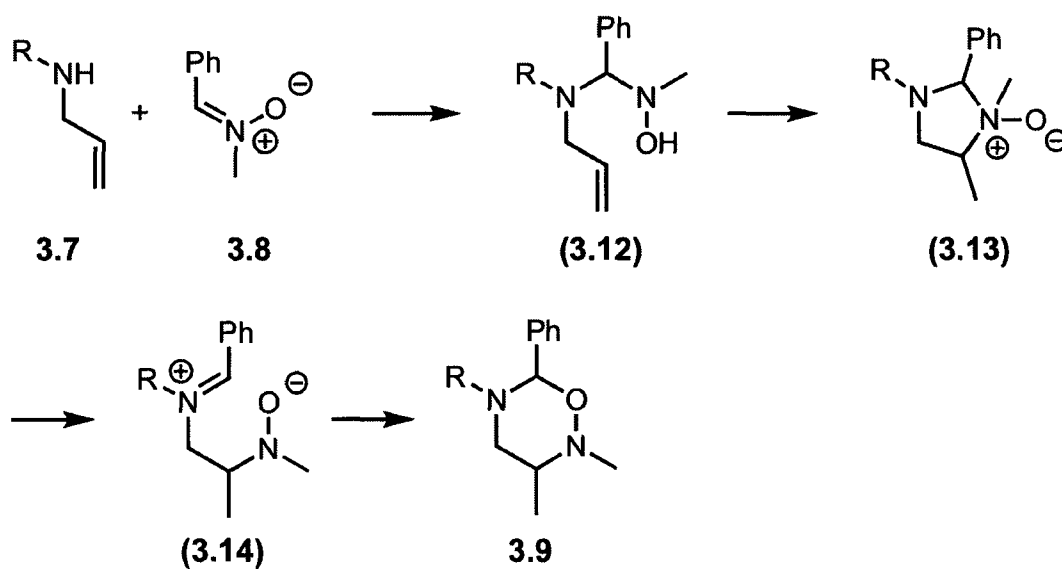
---

<sup>50</sup> a) Gravestock, M. B.; Knight, D. W.; Thornton, S. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 169. b) Gravestock, M. B.; Knight, D. W.; Abdul Malik, K. M.; Thornton, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3292. c) Bainbridge, N. P.; Currie, A. C.; Cooper, N. J.; Muir, J. C.; Knight, D. W.; Walton, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7782.



Les intermédiaires de la formation des oxadiazines sont illustrés dans le schéma 3.1. La première étape est une simple attaque nucléophile de l'allylamine sur la nitronne. La cyclisation qui suit est une élimination de Cope inverse ou une hydroamination de type Cope. Cette hydroamination est suivie par un réarrangement pour former l'oxadiazine **3.9**, où le zwitterion **3.14** est l'intermédiaire du réarrangement.

**Schéma 3.1** Intermédiaire de la formation des oxadiazines



Il est important de noter que cette stratégie n'a pas été développée comme solution au problème de la thermodynamique. Les hydroaminations intramoléculaires pour former des cycles à 5 membres sont favorisées thermodynamiquement. La séquence tandem est donc utile dans ce cas pour atteindre rapidement un haut niveau de complexité structurale.

### 3.2.2 Développement de la séquence hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer

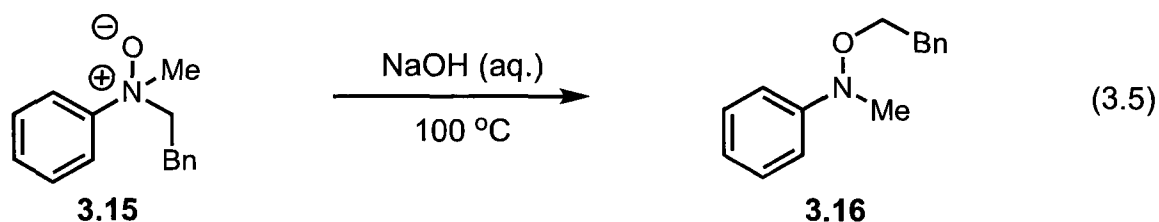
Tel que mentionné précédemment, l'objectif visé par le développement de la séquence tandem est de résoudre le problème de la thermodynamique révélé par les travaux de Hartwig. Pour ce faire, nous voulons exploiter la réactivité du *N*-oxyde formé lors de l'hydroamination de type Cope. La stabilité incertaine des hydroxylamines de départ ainsi que de la fonction allyle (face aux hydroaminations) est un facteur inquiétant. Suivant cette idée, nous espérons qu'un réarrangement de Meisenheimer serait suffisamment rapide et que la réactivité du *N*-oxyde serait suffisamment sélective pour que la séquence tandem soit un succès.

### 3.2.3 Le réarrangement de Meisenheimer

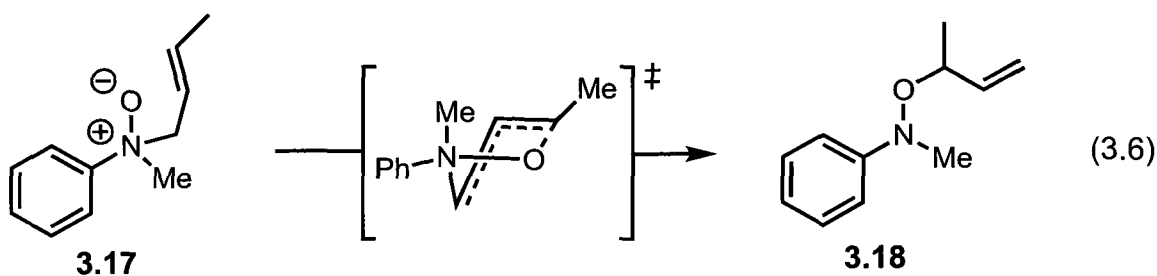
Meisenheimer a rapporté en 1919 deux types de réarrangements observés avec différentes *N*-oxydes.<sup>51</sup> Lorsque le *N*-benzyl-*N*-méthylaniline-*N*-oxyde **3.15** a été chauffé dans une solution d'hydroxyde de sodium, un réarrangement de type [1,2] ce produisit pour donner le *O*-benzyl-*N*-méthyl-*N*-phenyl hydroxylamine **3.16** (équation 3.5).

---

<sup>51</sup> a) Meisenheimer, J. *Ber.* **1919**, 52B, 1667-1677 b) Meisenheimer, J.; Greeske, H., Willmersdorf, A. *Ber.* **1922**, 55B, 512-532 c) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis*. **2005**, Elsevier Academic Press, p.282



Un réarrangement de type [2,3] a également été observé avec le *N*-crotyl-*N*-méthylaniline-*N*-oxyde (**3.17**) pour former la *O*-allyl-*N*-méthyl-*N*-phenyl hydroxylamine **3.18**. L'état de transition à 5 membres en forme d'enveloppe a été proposé en 1944 par Cope et Kleinschmidt (équation 3.6).<sup>52</sup>



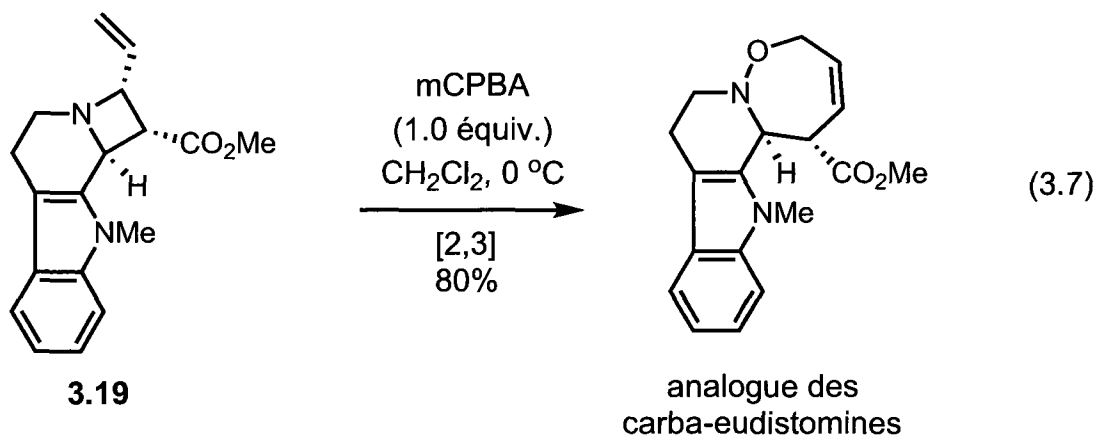
Plusieurs exemples ont démontré la faisabilité des réarrangements [1,2] et [2,3] de Meisenheimer dans différents systèmes cycliques et acycliques.<sup>53</sup> De plus, les réarrangements ne nécessitent aucun additif et ont lieu seulement en chauffant la réaction. Pour le développement de la séquence tandem, nous espérons que le réarrangement [2,3] soit suffisamment rapide pour permettre une bonne réactivité de la séquence tandem.

Le réarrangement de Meisenheimer a également été appliqué à la synthèse de structures complexes. Un exemple représentatif serait la synthèse du squelette des carba-eudistomines. Les eudistomines ont été une cible synthétique pour les chimistes organiciens, car elles possèdent une activité anti-virale contre

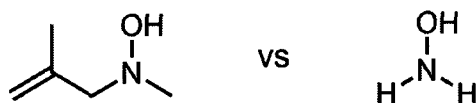
<sup>52</sup> Kleinschmidt, R.F.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1929-1933.

<sup>53</sup> For reviews see : a) Johnstone, R. A. W. *Mechanisms of Molecular Migrations* **1969**, *2*, 249-266 b) Oae, S.; Ogino, K. *Heterocycles* **1977**, *6*, 583-675 c) Albini, A. *Synthesis* **1993**, 263-277

l'herpèsvirus humain (HSV-1) en plus d'être efficaces contre certains types de cancer in vivo.<sup>54</sup> L'équation 3.7 illustre le réarrangement de Meisenheimer, l'étape clé, utilisé pour la synthèse du squelette de 12(*S*)-carba-eudistomine à partir du 1,2-cis-2-éthénylazetopyridoindole **3.19**.<sup>55</sup>



### 3.5 Comparaison des hydroaminations avec la s\u00e9quence tandem et des hydroaminations avec l'hydroxylamine aqueuse



#### 3.5.1 Le probl\u00e8me de la thermodynamique

Les hydroaminations avec l'hydroxylamine aqueuse ne r\u00e9solvent pas le probl\u00e8me de la thermodynamique. Le principal avantage de cette m\u00e9thodologie est que l'hydroxylamine aqueuse est st\u00e9riquement peu encombr\u00e9e. Consid\u00e9rant que les hydroaminations sont pratiquement thermoneutre, l'encombrement st\u00e9rique a

<sup>54</sup> Kurihara, T.; Sakamoto, Y.; Kimura, T.; Ohishi, H.; Harusawa, S.; Yoneda, R.; Suzutani, T.; Azuma, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 900-908

<sup>55</sup> Kurihara, T.; Doi, M.; Harmaura, K.; Ohishi, H.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 811-813

donc un impact marqué sur la faisabilité de l'hydroamination. De plus, avec l'hydroxylamine aqueuse, la substitution et la stabilité des alcènes de départ sont également des facteurs qui contrôlent la réactivité. Le développement de la séquence tandem vise à résoudre le problème de la thermodynamique pour que l'influence de l'encombrement stérique de l'amine et de l'alcène et ainsi que la stabilité de l'alcène soit minimale. Si l'objectif est atteint, la stratégie développée serait donc générale et versatile.

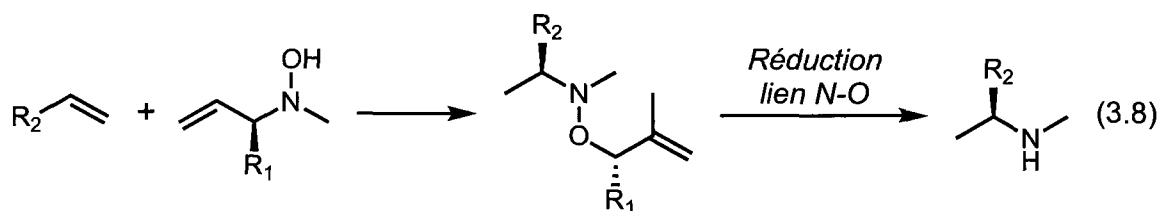
### **3.5.2. La sélectivité des méthodologies**

Tel qu'observé au tableau 1.8, l'hydroamination avec l'hydroxylamine aqueuse souffre d'un problème de sélectivité. Dans la plupart des exemples présentés, le produit de diamination est en compétition avec le produit de monoamination. Bien que cette observation est été très motivante, car elle suggère que l'hydroamination avec des hydroxylamines monosubstituées est facile et efficace, le produit de diamination constituait néanmoins un problème de sélectivité. Le produit de diamination est possible, car l'hydroxylamine aqueuse est non substituée et peut donc initier la formation de deux liens azote-carbone.

Un tel problème de sélectivité serait solutionné par la séquence tandem. En fait, le problème de sélectivité redouté est la possible hydroamination de l'alcène terminal du groupement *N*-allyle ou *O*-allyle. Advenant cette situation, la substitution de l'alcène terminal serait la seule possibilité envisageable pour augmenter la stabilité de l'alcène.

### 3.5.3 Le développement d'une hydroamination stéréosélective

Advenant une bonne réactivité de la séquence tandem, des variantes du système pourraient être optimisées pour permettre une hydroamination stéréosélective. Idéalement, l'ajout d'un centre chiral sur le groupement allyle pourrait engendrer une hydroamination stéréosélective (équation 3.8). La réduction subséquente du lien azote-oxygène permettrait d'obtenir une amine chirale.



Dans un tel système, le groupement allyle pourrait régler le problème de la thermodynamique via le réarrangement de Meisenheimer en plus de projeter la chiralité de l'amine terminale. Il est important de mentionner que la résolution du problème de la thermodynamique est une étape obligatoire pour le développement de réactions stéréosélectives.

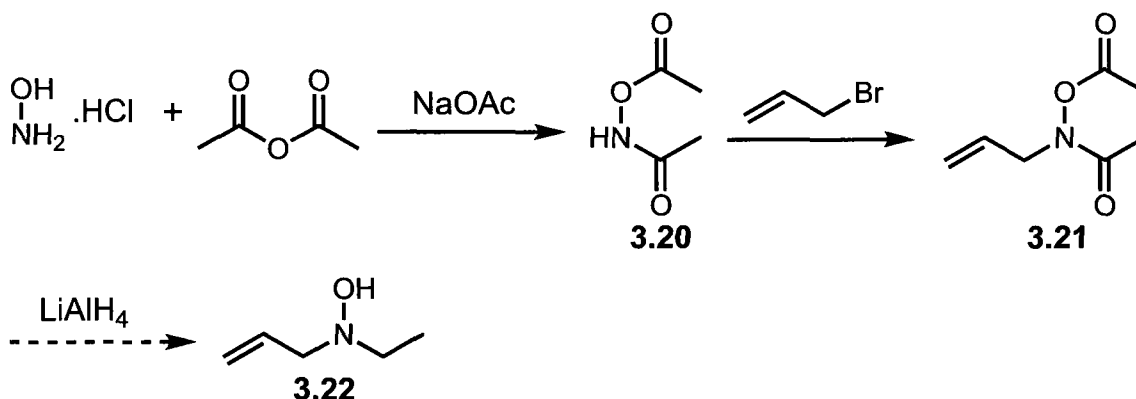
Dans le cas des hydroaminations avec l'hydroxylamine aqueuse, le développement de réactions stéréosélectives passe obligatoirement par l'emploi d'acides de Lewis ou de catalyseurs chiraux. Notons que l'un des objectifs visés par l'utilisation des hydroxylamines est d'optimiser des conditions réactionnelles extrêmement simplistes ne nécessitant pas l'ajout de catalyseurs ou d'acide de Lewis. De plus, cette méthodologie serait seulement efficace pour des réactions favorisées thermodynamiquement.

## 3.6 Synthèse des *N*-allyl-*N*-alkylhydroxylamines

### 3.6.1 Séquence réactionnelle pour la synthèse des *N*-allyl-*N*-alkylhydroxylamines

La synthèse des hydroxylamines est peu documentée dans la littérature scientifique. Il n'y a pas de méthode générale et versatile pour la substitution des hydroxylamines. Pour l'alkylation des hydroxylamines *N*-monosubstituées, la principale problématique est de bien contrôler la chemo-sélectivité ainsi que la mono-alkylation versus la di-alkylation. Ayant pour objectif de synthétiser rapidement une allyl-alkylhydroxylamine viable pour tester la séquence tandem, la procédure de Exner et Horák a été modifiée pour synthétiser l'hydroxylamine **3.22** (schéma 3.2).<sup>56</sup>

**Schéma 3.2** Tentative de synthèse de la *N*-allyl-*N*-éthylhydroxylamine



La première étape consistait à une double acétylation d'un sel d'hydroxylamine pour former l'hydroxylamine acétylée **3.20**. Une allylation produit ensuite le précurseur **3.21**. Nous espérons ensuite qu'une simple réduction produirait l'allyl-éthyle hydroxylamine **3.22**. Cependant, les résultats rapportés dans la

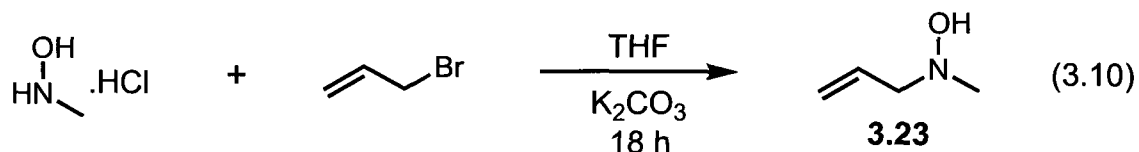
<sup>56</sup> Exner, O.; Horák, M. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1959**, *24*, 2992.

procédure n'ont jamais pu être reproduit. Les rendements de l'acétylation et de l'allylation étaient faibles, soit de 15 % et 7 % respectivement. Il devenait donc très fastidieux de produire l'hydroxylamine **3.22** en quantité suffisante pour effectuer une optimisation de la séquence tandem.

Il devenait donc intéressant de développer une procédure pour l'allylation des hydroxylamines mono-substituées. Le premier concept était de tester la viabilité d'une allylation directe (équation 3.9).



Le développement d'une telle procédure était intéressant considérant que l'hydrochlorure de *N*-méthylhydroxylamine est disponible commercialement et que la synthèse d'hydroxylamines mono-substituées est simple et efficace.<sup>57</sup> Suite à quelques essais, une allylation avec l'hydrochlorure de *N*-méthylhydroxylamine dans le THF en présence de carbonate de potassium et de bromure d'allyle semblait donner de bons résultats par analyse CCM et RMN (équation 3.10). Seulement un produit était observable par CCM et une analyse RMN avait permis d'identifier le produit comme étant l'hydroxylamine **3.23**.



Suite à une colonne sur gel de silice (100 % EtOAc), seulement 2 % du produit a été isolé. Il paraissait évident que la procédure d'isolation était mal adaptée au produit **3.23**.

<sup>57</sup> House, H. O.; Lee, L F. *J Org. Chem.* **1976**, *41*, 863.

### 3.6.2 Isolation de la *N*-allyl-*N*-méthylhydroxylamine

Les hydroxylamines ayant de petits substituants ont une très forte polarité. Leur isolation par chromatographie sur gel de silice est donc difficile. Les rendements des chromatographies étaient donc très limités, même en utilisant des systèmes de solvants très polaires. La neutralisation préalable de la silice avec de la triéthylamine n'a également pas amélioré les rendements observés. Des séparations avec des colonnes sur gel d'alumina basique ont également été testées, mais dans la plupart des cas, aucun produit n'a été obtenu. Des distillations fractionnées de la solution réactionnelle, précédées par une évaporation sous pression réduite du solvant ont également échoué à isoler l'hydroxylamine **3.23**. Lorsque la solution était chauffée pour la distillation, une décomposition prononcée de l'hydroxylamine était observable par CCM.

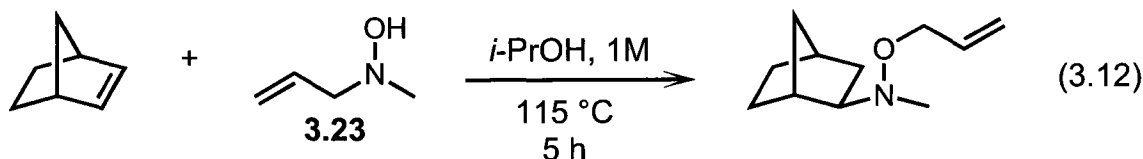
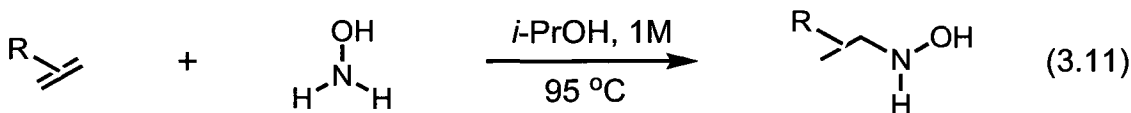
Une séparation liquide-liquide a donc été développée. La principale inquiétude, considérant la polarité de l'hydroxylamine **3.23**, était d'être incapable d'extraire l'hydroxylamine de la solution aqueuse. Les premières extractions utilisaient de l'acétate d'éthyle comme solvant et le volume de la phase aqueuse n'était pas méticuleusement contrôlé. Le succès de ces extractions a été limité. Des analyses CCM ont démontré la présence de l'hydroxylamine **3.23** dans la phase aqueuse suite à plusieurs extractions. De plus, étant donné la volatilité de l'hydroxylamine **3.23**, l'évaporation de l'acétate d'éthyle diminuait considérablement l'efficacité de la séparation liquide-liquide. L'extraction a donc été modifiée pour limiter la perte de l'hydroxylamine **3.23** dans la phase aqueuse et lors de l'évaporation du solvant.

Suite à la réaction d'allylation, le carbonate de potassium a été filtré et le THF a été évaporé sous pression réduite. La solution résiduelle a ensuite été diluée avec de l'éther. La phase organique a été extraite à trois reprises avec le volume minimum d'une solution d'acide hydrochlorique 10 %. Cette étape a été suivie

avec précaution par CCM. La solution aqueuse a été par la suite neutralisée avec des pastilles d'hydroxyde de sodium, de façon à ne pas augmenter le volume de la phase aqueuse. Du chlorure de sodium a été ajouté à la phase aqueuse pour minimiser la solubilité de hydroxylamine. La phase aqueuse a été par la suite extraite avec un volume d'éther équivalent à environ 15 fois le volume de la phase aqueuse. Cette extraction a donné un rendement de 48 % de l'hydroxylamine **3.23**. Une analyse RMN a démontré la présence minime de certaines impuretés. Une distillation sous pression réduite (65 mm Hg) à permis d'obtenir un produit de grande qualité. La décomposition thermique de l'hydroxylamine précédemment observée n'a pas été problématique lors de cette distillation.

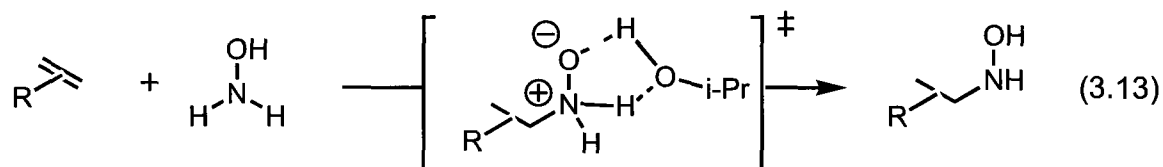
### 3.7 Optimisation de la séquence hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer

La réactivité de la séquence hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer a été initialement testée dans une solution concentrée d'isopropanol (équation 3.12). Ces conditions réactionnelles avaient été précédemment développées dans notre laboratoire pour l'hydroamination d'alcènes avec l'hydroxylamine aqueuse (équation 3.11).<sup>58</sup>



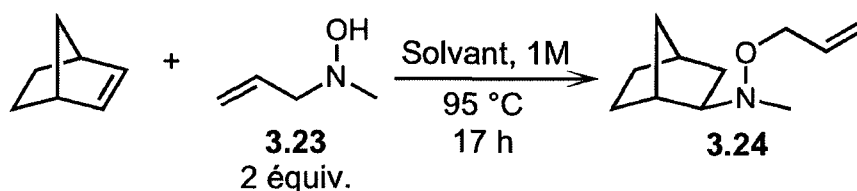
<sup>58</sup> Beauchemin, A.; Moran, J.; Lebrun, M.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsky, S.I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410.

Une conversion de 14 % a été initialement obtenue suite à un temps réactionnel de 18 heures à 115 °C. Suite à ce résultat très encourageant, différents solvants aprotiques furent testés (Table 1). Les hydroaminations avec l'hydroxylamine aqueuse nécessitent un solvant protique, tel l'isopropanol, pour catalyser le transfert de proton du *N*-oxyde et ainsi former l'hydroxylamine correspondante (équation 3.13). La séquence hydroamination de type Cope / réarrangement de Meisenheimer ne nécessite pas un tel transfert. Dans l'optique de déterminer le meilleur solvant aprotique, les réactions ont été chauffées à 95 °C au lieu de 115 °C.



Il est intéressant de noter que le trifluorotoluène a obtenu la meilleure conversion avec 30 %, contrairement à son analogue, le toluène, qui a seulement obtenu une conversion de 12 %. Ces résultats indiquent que la polarité du solvant semble jouer un rôle déterminant.

**Tableau 3.2** Optimisation du solvant

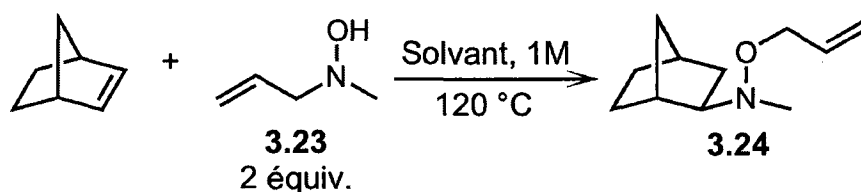


Entrée	Solvant	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	PhCF <sub>3</sub>	30
2	THF	20
3	EtOAc	13
4	toluène	12
5	MeCN	12
6	dioxane	4

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Le temps réactionnel a ensuite été optimisé pour les réactions avec les 2 meilleurs solvants, soit le tétrahydrofurane (THF) et le trifluorotoluène (table 2). Dans le cas du THF, la vitesse de la réaction ralentit énormément après 17 heures et ce, même si il y a 2 équivalents de l'hydroxylamine **3.23**. Cette observation suggère qu'il y a décomposition soit du norbornène, de l'hydroxylamine ou du produit d'hydroamination. Dans le cas du trifluorotoluène, la réaction semble atteindre un plafond après 17 heures et la meilleure conversion calculée est de 47 %. Suite à une période de 17 heures, la solution réactionnelle était devenue hétérogène et de couleur noire. Après évaporation du solvant sous pression réduite, un résidu noir a été observé. Une importante traînée était également observable par CCM.

**Tableau 3.3** Optimisation du temps de réaction avec le THF et le PhCF<sub>3</sub>

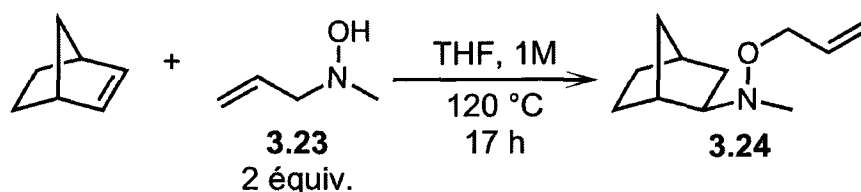


Entrée	Solvant	Temps (h)	Conversion (%)
1	THF	17	58
2	THF	43	65
3	THF	64	70
4	PhCF <sub>3</sub>	17	45
5	PhCF <sub>3</sub>	43	45
6	PhCF <sub>3</sub>	64	45

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Suite à ces signes de décomposition prononcés et aux résultats encourageant obtenus avec le THF, l'optimisation a été poursuivie avec le THF. Les effets de concentrations sont marqués lorsque le norbornène est dilué à 0.1 ou 0.2 M. L'augmentation de la conversion est proportionnelle à la concentration pour ces 2 dilutions. Ces résultats ont été reproduits à 2 reprises. Pour les concentrations de 0.5 et 1.0 M, il n'y a pas de différence significative entre les 2 valeurs de conversions, soit 44 % et 45 % respectivement. Une augmentation de la concentration à 2 M ne s'est pas avérée être pratique étant donné la petite échelle des réactions et le volume des tubes scellés disponibles.

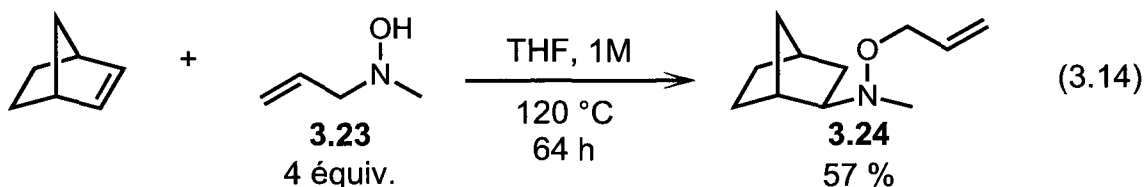
**Tableau 3.4** Optimisation de la concentration (THF)



Entrée	Concentration (M)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	1.0	45
2	0.5	44
3	0.2	22
4	0.1	10

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Une concentration de 1 M a donc été jugée comme étant la plus efficace pour les expériences ultérieures. Une augmentation du nombre d'équivalents, soit de 2 à 4 équivalents, n'a pas amélioré la conversion obtenue avec 2 équivalents. Une conversion de 57 % a été obtenue avec 4 équivalents, après un temps réactionnel de 64 heures, au lieu de 70 % calculé avec 2 équivalents (équation 3.14).



Le joint d'étanchéité des tubes scellés résistait mal à la pression développée par le THF à 120 °C. Il résultait une baisse de productivité considérable étant donné que le joint d'étanchéité brisait fréquemment pour les expériences de plus que 24 heures. Considérant les difficultés d'optimisation encourues et la baisse de

productivité causée par la rupture aléatoire du joint d'étanchéité des tubes scellés, il devenait intéressant de tenter l'optimisation de la réaction dans un solvant moins volatil comme le trifluorotoluène.

### **3.8 Optimisation de la séquence hydroamination de type Cope et réarrangement de Meisenheimer dans le trifluorotoluène**

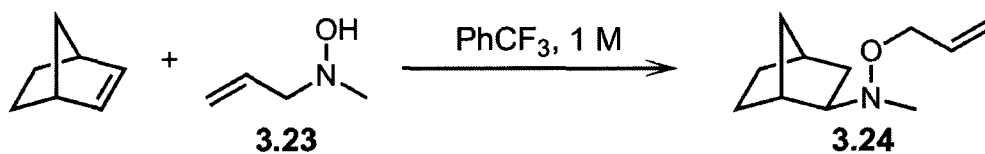
L'inquiétude primaire était le plafonnement de la réaction à 45 % de conversion après seulement 17 h (voir tableau 2). Il est à noter que le trifluorotoluène utilisé n'était pas distillé, contrairement au THF. L'oxydation de l'hydroxylamine en une espèce radicalaire pourrait donc expliquer le plafonnement de la réaction dans le trifluorotoluène. Le trifluorotoluène a donc été distillé avec précaution en milieu inerte pour toutes les réactions d'optimisations subséquentes. Des tubes scellés de 15 ml ont été utilisés pour toutes les réactions d'optimisation.

#### **3.8.1 Optimisation du temps réactionnel selon différentes températures et nombre d'équivalent de *N*-allyl-*N*-méthylhydroxylamine**

Avec un petit excès de l'hydroxylamine **3.23**, la vitesse de la réaction est lente et la conversion optimale est de seulement 31 % (tableau 3.5; entrées 1-3). De plus, après 40 h, le produit d'hydroamination **3.24** semble se décomposer (entrée 3). Les résultats présentés au tableau 3.5 démontrent que le nombre d'équivalents de **3.23** ne semble pas avoir d'impact sur la vitesse réactionnelle lorsque la réaction est chauffée à 110 °C pour une période de moins de 20 h (entrées 4-6 et 12-14). Avec 2 équivalents de l'hydroxylamine **3.23**, les conversions calculées à 110 °C augmentent avec le temps réactionnel, mais plafonnent après 48 h (entrées 4-7). Il n'y a pas de décomposition de **3.24**

observable même après 70 h. Il est à noter que la vitesse de la réaction est très lente après 5 h (entrées 4-6).

**Tableau 3.5** Optimisation du temps réactionnel



Entrée	Équivalent de 3.23 (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	1.5	20	120	10
2	1.5	40	120	31
3	1.5	88	120	20
4	2	5	110	31
5	2	20	110	34
6	2	48	110	46
7	2	70	110	48
8	3	2.5	120	11
9	3	5	120	45
10	3	7.5	120	22
11	3	10	120	20
12	4	5	110	34
13	4	20	110	28
14	4	48	110	18

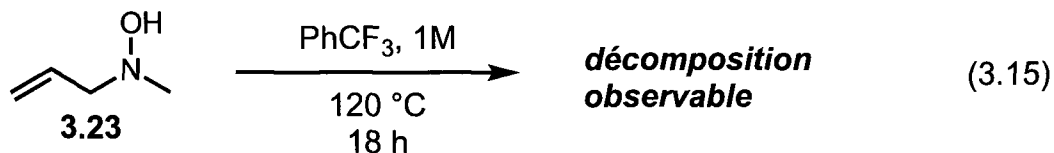
<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Par contre, avec 4 équivalents de l'hydroxylamine, les conversions calculées diminuent avec le temps réactionnel (entrées 12-14). De plus, la décomposition du produit **3.24** est observable après 48 h de réaction.

Les résultats obtenus avec 3 équivalents de **3.23**, à 120 °C, sont déroutant. Une conversion de 45 % est calculée (entrée 9) pour un temps réactionnel de 5 h, mais les conversions obtenues pour des temps réactionnels plus courts ou plus longs (entrées 8 et 10-11) plafonnent à 22 %. Des essais à 130 °C ont également été tenté, mais les conversions observé été faible et les résultats n'étaient pas reproductible.

Suite aux problèmes de reproductibilités de certains résultats, il devenait essentiel d'investiguer les produits secondaires observés par CCM, ainsi que la stabilité des réactifs de départ et du produit final.

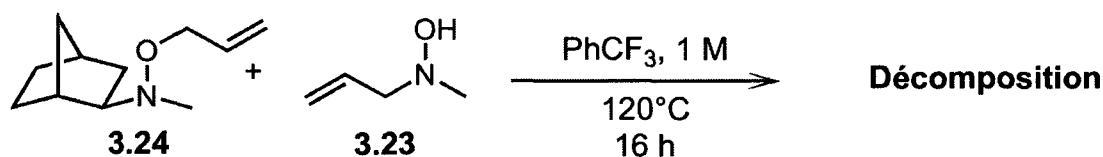
### 3.8.2 Stabilité des réactifs de départ et du produit final



L'hydroxylamine **3.23** a été chauffée dans un tube scellé en absence d'alcène (équation 3.15). Une décomposition est observable par CCM et RMN <sup>1</sup>H. La nature des produits de décomposition n'a pu être déterminée. Bien que la décomposition de **3.23** ne semble pas être prononcée, elle n'a pas pu être quantifiée. Du au caractère très polaire de l'hydroxylamine **3.23**, son isolation par chromatographie n'est malheureusement pas quantitative. De plus, l'hydroxylamine **3.23** est volatile sous pression réduite, une quantification à l'aide d'un étalon interne suivie par une analyse RMN n'était donc pas applicable. Le norbornène a également été soumis aux mêmes conditions, mais dans son cas,

aucune décomposition n'est observable par RMN (le norbornène est volatil et ne peut être observé par CCM).

**Tableau 3.6** Décomposition du produit d'hydroamination

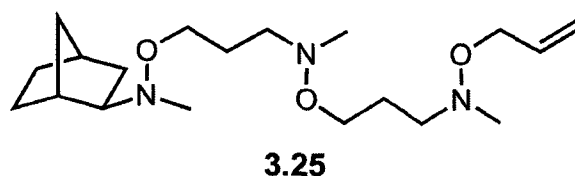


Entrée	Équivalent de <b>3.23</b> (équiv.)	Concentration (M)	Décomposition <sup>a</sup> de <b>3.24</b>
1	0	0.30	14 %
2	2	0.30	51 %
3	2	0.15	49 %

<sup>a</sup> Le pourcentage de décomposition à été déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

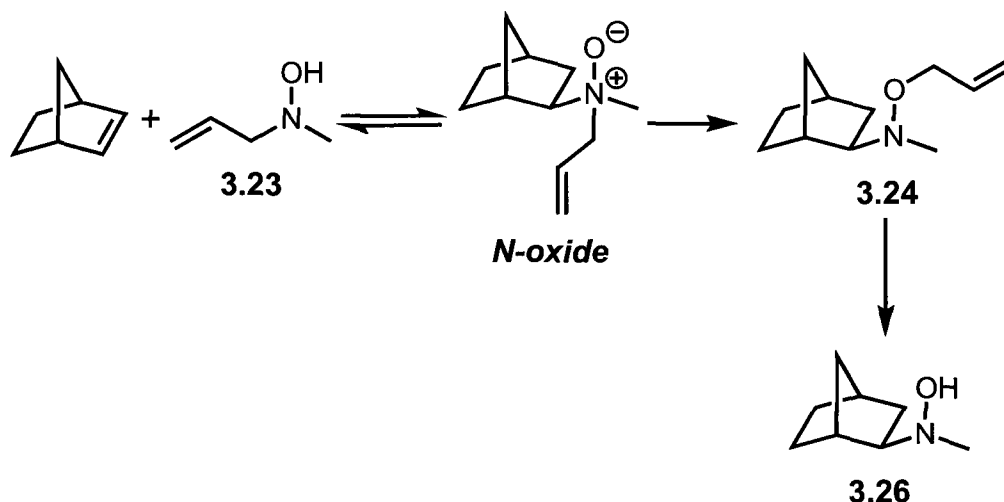
En absence de l'hydroxylamine **3.23**, le produit d'hydroamination **3.24** subit une décomposition thermique modérée (entrée 1). Aucun produit de décomposition n'est observable par CCM avec divers révélateurs et le spectre RMN <sup>1</sup>H est propre. Une décomposition de 14 % est probablement une surestimation accentuée par la petite échelle de la réaction (50 mg de **3.24**). Il est important de noter que le norbornène et l'hydroxylamine **3.23** n'ont pas été observés par RMN <sup>1</sup>H, ce qui démontre l'irréversibilité de la réaction. Les valeurs de décompositions calculées lorsque **3.23** est ajouté sont significativement plus élevées (entrées 2 et 3) de l'essai sans l'hydroxylamine **3.23**. Aucun effet de concentration n'est observé. De plus, dans les deux cas, quatre produits secondaires sont observables par CCM. Étant donné la petite échelle des réactions, des chromatographies sur gel de silice n'ont pas permis l'élucidation des structures des produits secondaires. Pour résoudre ce problème, une dizaine de mélanges

réactionnels non-purifiés ayant la même signature CCM ont été conjuguées, puis séparées par chromatographie sur gel de silice. Parmi ces produits, l'oligomère **3.25**, probablement formé par un processus d'hydroamination intermoléculaire a été caractérisé. Une explication plausible pour la formation de **3.25** implique une hydroamination anti-Markovnikov sur la double liaison. Bien que typiquement les produits Markovnikov sont isolés<sup>26</sup>, il est possible que le réarrangement de Meisenheimer contrôle la distribution des produits sous les conditions réactionnelles.



Un autre produit a une signature RMN <sup>1</sup>H très similaire, mais sa structure n'a pu être identifiée avec certitude. Bien qu'une telle réactivité d'un alcène terminal avec l'hydroxylamine **3.23** soit encourageante, la stabilité du groupement *O*-allyle face à l'hydroamination semble être problématique dans l'élaboration d'un système viable et efficace. De plus, le produit secondaire principal observé est l'hydroxylamine **3.26** (schéma 3.3).

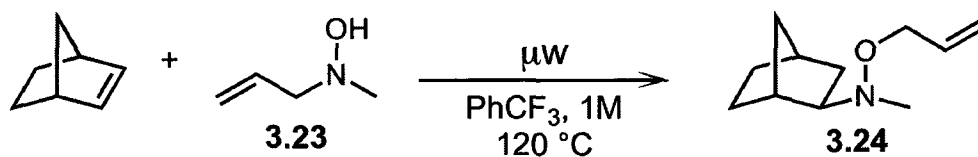
**Schéma 3.3** Formation possible de l'hydroxylamine **3.26**



Une attaque nucléophile de l'hydroxylamine **3.23** sur le groupement allyle du *N*-oxyde est improbable, considérant que la concentration relative du *N*-oxyde est faible et qu'un processus intramoléculaire (réarrangement de Meisenheimer) est plus rapide qu'un processus intermoléculaire. L'instabilité du groupement *O*-allyle est donc probablement responsable de la formation de l'hydroxylamine **3.26**. De plus, l'hydroxylamine **3.26** a été par la suite observée par CCM et GC-MS dans plusieurs réactions des tableaux précédents avec un temps réactionnel supérieur à 5 h. Bien que **3.26** soit un produit d'hydroamination, sa présence n'a pas affecté les conversions calculées, étant donné que le déplacement chimique correspondant au groupement méthylène du groupement *O*-allyle a été utilisé pour les calculer.

### 3.8.3 Évaluation de l'efficacité du système réactionnel chauffé par irradiation micro-onde et au reflux

Tableau 3.7 Essais au micro-onde

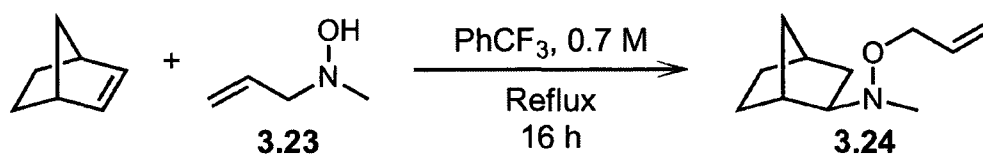


Entrée	Équivalent de 3.23 (équiv.)	Temps (h)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	2	5	38 <sup>b</sup>
2	2	7.5	34
3	3	5	32
4	4	5	32

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne. <sup>b</sup> 11% du produit secondaire 3.26 a été isolé.

Dans l'optique d'améliorer l'efficacité de la réaction en diminuant la décomposition, des essais au micro-onde ont été effectués (tableau 8). La variation du nombre d'équivalents (entrées 1, 3 et 4) a un effet modéré sur la conversion observée. Cette observation peut s'expliquer par la courte période d'irradiation de seulement 5 heures. La prolongation du temps réactionnel ne semble pas être bénéfique (entrées 1 et 2). Dans tous les cas, l'hydroxylamine dé-allylée 3.26 est observée par CCM et GC-MS. Pour le meilleur résultat (entrée 1), une chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler 11 % du produit d'hydroamination 3.26. En conjuguant ce rendement avec la conversion calculée pour la formation du produit d'hydroamination 2, la conversion globale pour la réaction d'hydroamination est de 51%. Des essais à reflux ont également été tentés (tableau 9).

**Tableau 3.8** Essais à reflux



Entrée	Équivalent de <b>3.23</b> (équiv.)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	2	40
2	2	15 <sup>b</sup>
3	4	18

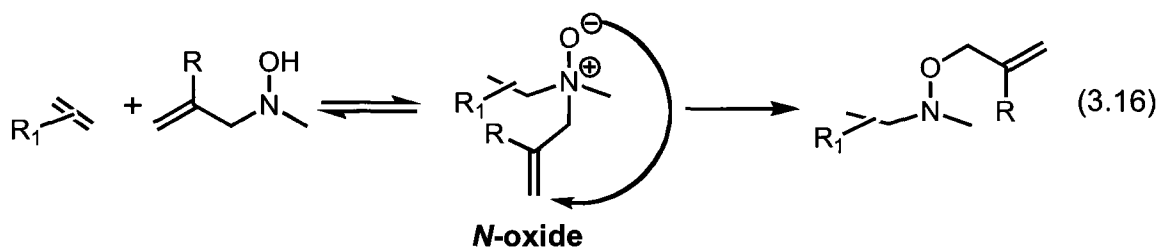
<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

<sup>b</sup> L'hydroxylamine **1** a été ajouté à la réaction à rythme constant sur une période de 10 h.

L'augmentation du nombre d'équivalents a diminué la conversion calculée (entrées 1 et 3). L'addition lente de 2 équivalents de l'hydroxylamine **3.23** à l'aide d'une pompe à seringue a significativement diminuée la conversion de 40% observée précédemment et l'hydroxylamine **3.26** a également été formée comme produit. Cette méthode ne semble donc pas efficace pour diminuer la décomposition du produit. En somme, les résultats présentés dans les tableaux 8 et 9 suggèrent qu'un changement des conditions expérimentales ne permet pas d'obtenir efficacement le produit désiré. Nous avons donc décidé d'optimiser la structure du réactif d'hydroamination.

### 3.9 Développement du *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine pour améliorer la stabilité du produit d'hydroamination

Suite à l'observation de la formation de différents oligomères analogues au produit **3.25**, possiblement formés par une séquence d'hydroamination intermoléculaire, il devenait primordial de stabiliser l'alcène du groupement allyle face à l'hydroamination. L'observation de l'hydroxylamine **3.26** démontrait également une instabilité du groupement allyle. Augmenter la stabilité du groupement allyle devenait donc primordial pour tester les limites de la réactivité du système. Notre préoccupation principale était de ne pas nuire au réarrangement de Meisenheimer, essentiel à la viabilité de la réaction tandem.

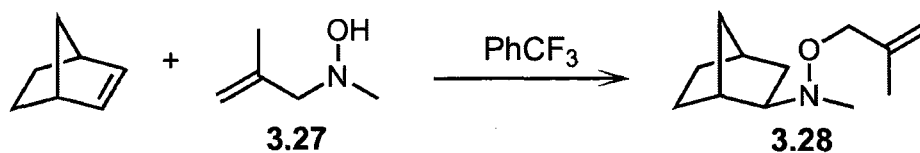


L'addition d'un substituent à la position 2 de l'allyle augmenterait la stabilité électronique de l'alcène terminal, le rendent ainsi moins réactif face au hydroamination (équation 3.16). Nous espérons également que cette nouvelle substitution minimise la formation du produit dé-allylé **3.26**. Cependant, étant donné que l'augmentation de la grosseur de l'alcène terminal augmente la stabilité de l'alcène par répulsion stérique, nous redoutions que cette répulsion stérique nuise au réarrangement de Meisenheimer et ainsi, à la viabilité de la séquence tandem. Nous espérons simplement que l'addition d'un substituent minimise efficacement les réactions de décompositions et que cet effet bénéfique surpassent les effets négatifs. Il était facile de tester cette hypothèse en synthétisant le *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine à partir du chlorure de méthallyle, disponible commercialement.

### **3.10 Optimisation de la réaction tandem avec le *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine**

#### **3.10.1 Optimisation de la séquence tandem avec un excès d'hydroxylamine**

Les résultats présentés dans le tableau 10 ne semblent pas démontrer une amélioration face au système avec l'hydroxylamine **3.23**. Par contre, les réactions avec l'hydroxylamine **3.27** analysées par CCM et RMN <sup>1</sup>H sont très propres. De plus, une conversion de 44 % a été calculée avec une température aussi basse que 90 °C (entrée 11). L'utilisation de 3 équivalents de **3.27** donne les meilleurs résultats (entrées 1, 2 et 3).

**Tableau 3.9** Optimisation avec le *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine

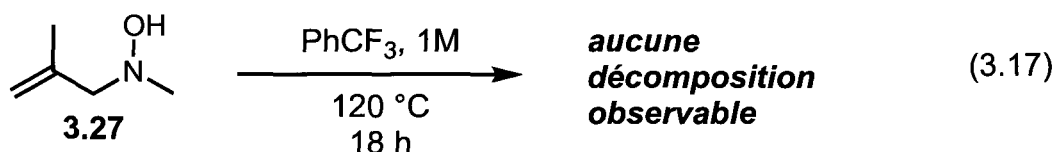
Entrée	Équivalent de <b>3.27</b> (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Concentration (M)	Conversion (%)
1	2	15	120	1	25
2	3	15	120	1	41
3	5	18	120	1	30
4	5	18	120	0.5	26
5	3	48	120	1	21
6	3	64	120	1	15
7	3	18	110	1	18
8	3	10	100	1	41
9	3	18	100	1	48
10	3	60	100	1	41
11	3	60	90	1	44
12	3	22	130	1	19

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

La concentration n'a pas d'effet significatif sur l'efficacité de la réaction (entrées 3 et 4). À 100 °C, la réaction semble atteindre un plateau après seulement 10 h. Après 60 h, le produit d'hydroamination **3.28** ne démontre pas de signe de décomposition (entrées 8, 9 et 10). Par contre, à 120 °C, après 15 h de réaction, les conversions calculées ne font que diminuer (entrées 2, 5 et 6). La meilleure conversion observée est de 48 % (entrée 9).

### 3.10.2 Optimisation de la séquence tandem avec un excès d'alcène

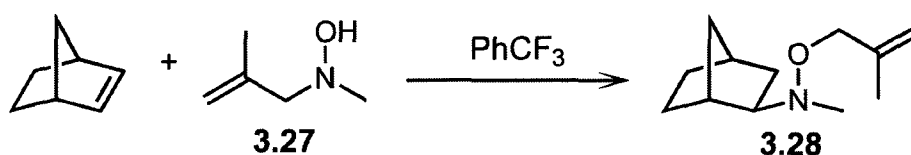
Les résultats obtenus avec un excès d'hydroxylamine **3.27** (tableau 10) ne présentaient pas une amélioration significative des résultats obtenus avec l'hydroxylamine **3.23**. Il devenait donc intéressant de tester la séquence tandem avec un excès d'alcène. Bien que l'utilisation de l'alcène en excès se soit avérée infructueuse avec l'hydroxylamine **3.23**, la stabilité accrue de l'hydroxylamine **3.27** était prometteuse de meilleurs résultats (équation 3.27).



### 3.10.3 Détermination des meilleures conditions réactionnelles

La concentration et le nombre d'équivalents d'alcène optimal ont été déterminés en premier (tableau 11). À 100 °C, il n'y a pas de différence significative entre 3 et 5 équivalents après un long temps réactionnel (entrées 1, 2 et 3). Cependant, à 110 °C et 105 °C, 3 équivalents est moins efficace (entrées 4, 5, 6 et 7). La concentration optimale est de 1 molaire à 100 °C (entrées 8, 9 et 10).

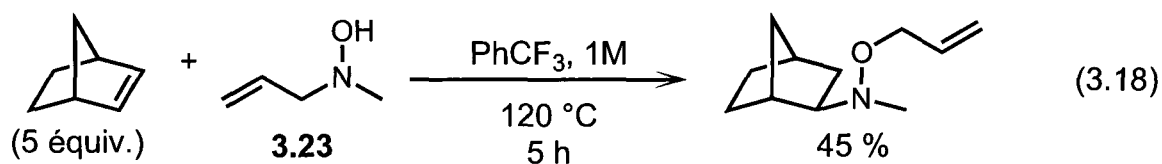
**Tableau 3.10** Détermination du nombre d'équivalents et concentration optimaux



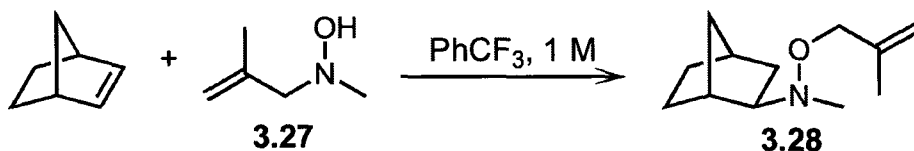
Entrée	Équivalent de norbornène (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Concentration (M)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	2	60	100	1	44
2	3	60	100	1	74
3	5	60	100	1	76
4	5	18	110	1	74
5	3	18	110	1	65
6	5	18	105	1	64
7	3	18	105	1	55
8	5	18	100	0.5	63
9	5	18	100	1	75
10	5	18	100	2	51

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Ces résultats préliminaires étaient très encourageants étant donné que plusieurs conversions étaient supérieures à 70 %, un résultat jamais atteint auparavant. En effet, avec l'hydroxylamine **3.23**, l'utilisation d'un grand excès de 5 équivalents d'alcène n'avait pas amélioré significativement l'efficacité de la réaction avec un rendement de seulement 45 % (équation 3.18).



**Tableau 3.11** Détermination du temps réactionnel optimal selon différentes températures

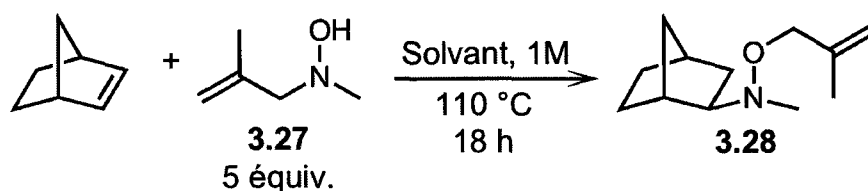


Entrée	Équivalent de <b>3.27</b> (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	5	18	95	75
2	5	60	95	80
3	5	18	100	75
4	5	5	120	60
5	5	7.5	120	63
6	5	10	120	57
7	5	18	120	70
8	5	5	110	65
9	5	10	110	75
10	5	18	110	74
11	3	5	100	46
12	3	10	100	60
13	3	18	100	68

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Les temps réactionnels optimaux pour différentes températures ont ensuite été déterminés (tableau 3.11). À 100 °C et avec 3 équivalents de l'hydroxylamine **3.27**, les conversions observées sont croissantes avec le temps (entrées 11-13). À 95 °C, la réaction semble atteindre un plateau après 18 h (entrées 1 et 2). Sur une période de 18 h, des températures variant entre 95 °C et 120 °C n'ont eu aucun impact significatif sur les conversions observées (entrées 1, 3, 7 et 10). Sur une période de 5 h, des résultats comparables sont obtenus pour des températures de 110 °C et 120 °C (entrées 4 et 8).

**Tableau 3.12** Essais avec différents solvants



Entrée	Solvant	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	dioxane	66
2	<i>n</i> -PrOH	69
3	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	75
4	THF	65
5	PhCF <sub>3</sub>	71

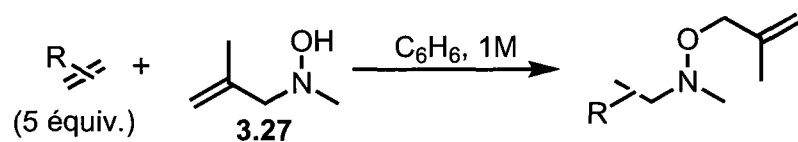
<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

Intrigué face à l'impossibilité d'augmenter les conversions observées, la possibilité qu'une quantité du produit d'hydroamination **3.28** était perdue sous forme d'azéotrope lorsque que le PhCF<sub>3</sub> était évaporé sous pression réduite a été envisagée. Une série d'expériences utilisant une quantité de produit d'hydroamination **3.28** connue et ainsi qu'un étalon interne ont démontrées

qu'une quantité non-négligeable de produit d'hydroamination **3.28** était perdue lors de l'évaporation du solvant. La séquence tandem a donc été testée dans différents solvants (tableau 3.12). La réaction a été efficace dans tout les solvants testés (entrées 1, 2, 3, 4, 5). Considérant le bon résultat obtenu avec le benzène (tableau 3.12) et étant un solvant ayant un point d'ébullition moins élevé que le  $\text{PhCF}_3$ , le benzène a été utilisé pour toutes les réactions subséquentes.

Étant incapable d'améliorer les conversions observées. Il devenait impératif de tester différents substrats pour vérifier si le système n'était pas limité par le norbornène (tableau 3.13). Le benzonorbornène **3.29** (entrée 2) a démontré une réactivité très similaire au norbornène. Le dérivé azoté **3.33**, bien que possédant l'alcène le plus encombré, réagit très rapidement pour donner le meilleur rendement (entrée 4). La possibilité d'un effet directeur du groupement protecteur n'a pas été investiguée.

**Tableau 3.13** Essais avec différents substrats



Entrée	Alcène	Température	Temps	Produit	Rendement
1		110 °C	38 h	 <b>3.28</b>	72 %
2		110 °C	18 h	 <b>3.30</b>	73 %
3		110 °C	18 h	 <b>3.32</b>	81 %
4		110 °C	5 h	 <b>3.34</b>	86 %
5		110 °C	40 h	 1 : 1 <b>3.36</b>	65 %
6	 <b>3.37</b>	120 °C	16 h	 <b>3.38</b>	56 %
7	 <b>3.39</b>	120 °C	48 h	 <b>3.40</b>	28 %

La réactivité obtenue avec les alcènes terminaux triphenylvinylsilane (**3.37**) et le fluorostyrène (**3.39**) est très stimulante (entrées 5 et 6). Ces alcènes, bien qu'activés par leur groupe fonctionnel, sont significativement moins réactifs que les alcènes tendus. Une température de 120 °C, supérieure à celles utilisées pour les alcènes tendus, a donnée de meilleurs résultats.

Toutefois, la réactivité de la séquence tandem avec les différents styrènes est limitée. Plusieurs styrènes ont été testés avant d'observer une bonne réactivité. L'optimisation a été initialement effectuée avec le styrène. La meilleure conversion observée a été de 37 %. Malheureusement, le styrène formait un polymère sous les conditions réactionnelles et le produit d'hydroamination n'a jamais pu être isolé du polymère. Différentes conditions réactionnelles ont été utilisées pour tenter de minimiser la formation du polymère, mais aucunes n'a été efficace. L'addition de butylhydroxytoluène (BHT), connu pour sa capacité à minimiser la formation de radical, a également échoué à éliminer la formation du polymère. L'hydroamination a été par la suite tentée avec le *m*-chlorostyrène, mais aucun produit d'hydroamination n'a été observé par RMN. Le fluorostyrène est donc le seul styrène testé à avoir donné de bons résultats.

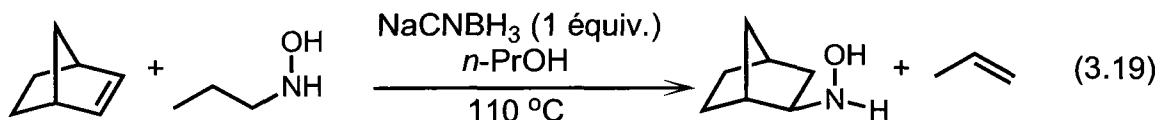
La réactivité de la séquence tandem a également été testée avec un alcène terminal non-activé par un groupe fonctionnel. Des températures variant de 120 à 150 °C ont été testées avec le 1-décène. Pour certaines réactions d'optimisations, le 1-décène était utilisé comme solvant. Les meilleures conversions observées avoisinaient 10 %. Aucun produit n'a été isolé de ces réactions.

Pour les différents alcènes du tableau 15, les températures optimales se situent entre 110 °C et 120 °C pour un temps réactionnel entre 5 et 48 heures. Ces conditions réactionnelles sont similaires aux meilleures conditions déterminées dans le processus d'optimisation avec le norbornène. Les rendements observés

avec les différents alcènes variaient considérablement selon les conditions réactionnelles. Les conditions réactionnelles ont donc été optimisées pour tous les différents alcènes, autre que le benzofurane (entrée 3).

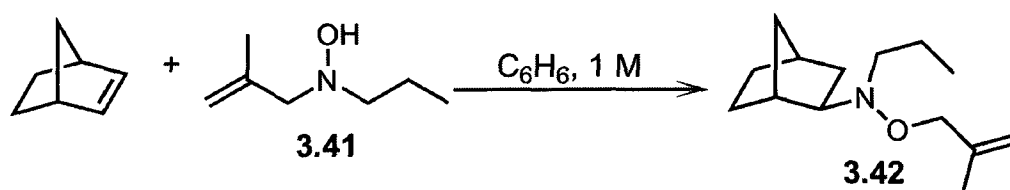
### 3.11 Essais avec différentes *N*-alkylhydroxylamines

Suite au succès obtenu avec la *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine **3.27**, il était impératif de tester différentes hydroxylamines pour déterminer si la séquence tandem était générale. La méthodologie d'hydroamination avec les alkylhydroxylamines développées dans notre groupe ne fonctionnait pas avec la *N*-propylhydroxylamine (équation 3.19).<sup>3</sup> Lorsque la *N*-propylhydroxylamine a été chauffée dans le ballon réactionnel, la formation rapide d'un gaz a été observée.



Cette observation indique probablement la décomposition de l'intermédiaire de l'étape d'hydroamination, le *N*-oxyde, via une élimination de Cope (équation 3.19). Conséquemment, le succès de l'hydroamination du *N*-propylhydroxylamine avec la séquence tandem démontrerait une complémentarité entre ces deux méthodes. Il était donc très intéressant de tester le *N*-méthallyl-*N*-propylhydroxylamine **3.41** (tableau 3.14). Stériquement plus encombrée que l'hydroxylamine **3.27**, la réaction devait être chauffée à des températures supérieures à 110 °C pour réagir à une vitesse adéquate.

**Tableau 3.14** Optimisation avec la *N*-méthallyl-*N*-propylhydroxylamine



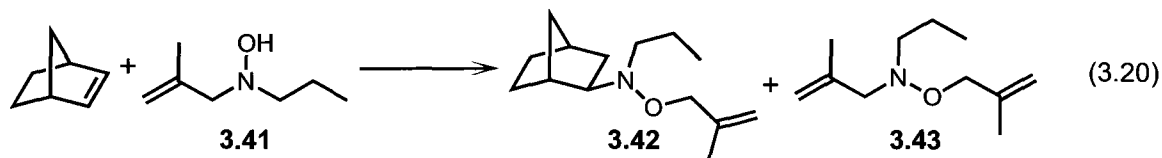
Entrée	Équivalent de norbornène (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	5	23	136	60
2	5	65	130	60
3	5	19	155	37
4	5	65	140	42
5	5	90	130	52
6	8	90	130	52
7	5	45	130	60
8	8	45	130	66
9	8	42	120	61

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN  $^1H$  du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

À des températures de 140 °C ou supérieures, la diminution des conversions observée est significative. Cela peut être attribuable à la décomposition de l'hydroxylamine, qui est le réactif limitant, ou à la décomposition du produit. Pour tenter d'augmenter les conversions observées en limitant la décomposition, le nombre d'équivalents de norbornène a été augmenté (entrées 6, 8 et 9). L'effet bénéfique a été modeste (entrées 7 et 8) ou nul (entrées 5 et 6).

Le meilleur résultat a été une conversion de 66 % (entrée 8). Le produit d'hydroamination de cette réaction a donc été isolé, le rendement calculé a été de 48 %. La grande différence entre la conversion et le rendement peut être

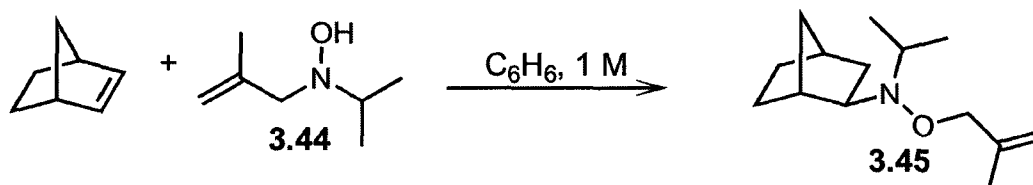
expliqué par la formation de l'hydroxylamine **3.43** comme produit secondaire (équation 3.20).



Les conversions étaient calculées en intégrant par RMN  $^1\text{H}$  la résonance correspondant à la fonction *O*-méthylène. L'hydroxylamine **3.43** possède également cette fonction. La conversion était donc surestimée. L'hydroxylamine **3.43** a été également très difficile à isoler du produit d'hydroamination. Une chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent a été nécessaire pour séparer l'hydroxylamine **3.43** du produit. La formation de l'hydroxylamine **3.43** donne des indices sur un mécanisme de décomposition des *N*-méthallyl-*N*-alkylhydroxylamines et possiblement de leurs produits d'hydroaminations. Les hydroxylamines sont facilement oxydables en une espèce radicalaire par l'oxygène singulet. Il est probable que cette espèce hautement réactive soit à l'origine de la formation de l'hydroxylamine **3.43**.

Pour évaluer les effets d'une ramification, une optimisation avec la *N*-méthallyl-*N*-*iso*-propylhydroxylamine (**3.44**) a été effectuée. La fonction *iso*-propyle est stériquement plus encombrée que la fonction *N*-propyle. Pour obtenir une vitesse de réaction équivalente à celle observée avec l'hydroxylamine **3.41**, la température réactionnelle devrait être plus élevée. Malheureusement, tout comme observé avec l'hydroxylamine **3.41**, l'utilisation de températures supérieures à 130 °C mène à de faibles conversions (tableau 3.15). Des temps réactionnels plus longs (entrées 3 et 4) ont également diminué les conversions observées.

**Tableau 3.15** Optimisation avec la méthallyl-*iso*-propylhydroxylamine



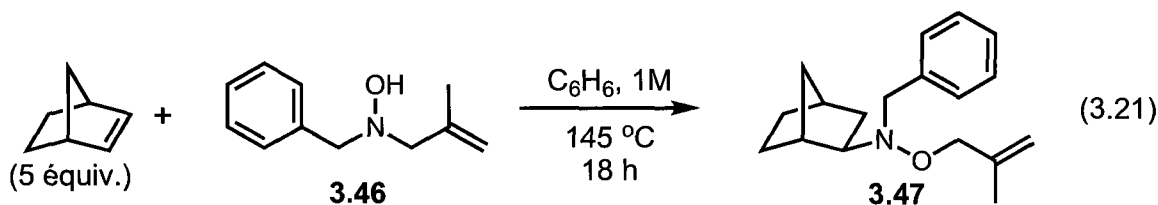
Entrée	Équivalent de norbornène (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	5	19	155	14
2	5	65	140	15
3	5	65	130	40
4	5	90	130	17
5	8	90	130	36
6	10	45	130	43
7	10	42	120	28

<sup>a</sup> Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut en utilisant le styrène comme étalon interne.

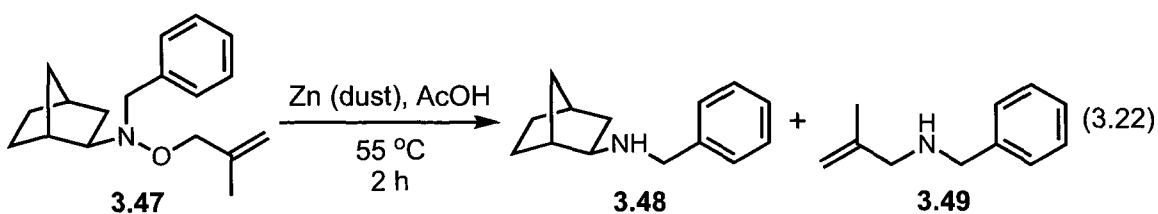
Conformément aux observations faites avec l'hydroxylamine **3.41**, des évidences RMN démontrent la formation d'un sous-produit analogue au sous-produit **3.43**. Considérant l'instabilité des hydroxylamines, nous avons augmenté le nombre d'équivalents de l'alcène (entrées 4, 5 et 6) pour tenter d'augmenter la vitesse réactionnelle et ainsi limiter la décomposition de l'hydroxylamine. Toutefois, l'augmentation du nombre d'équivalents de l'alcène n'a pas permis d'augmenter significativement les conversions (entrées 3 et 6). Bien que le temps réactionnel soit plus court, la conversion plafonne à 43 %. Il a été décevant de constater que seulement 22 mg du produit **3.45** ont été isolés pour un rendement de 21 % (entrée 6). Les conditions réactionnelles optimales avec l'hydroxylamine **3.44** (tableau 17, entrée 6) sont similaires à celles déterminées pour l'hydroxylamine **3.41**. Les rendements calculés sont significativement différents, soit de 21 % et

48 % respectivement. Cette observation suggère un effet drastique de la substitution des hydroxylamines sur les rendements observés. La barrière énergétique élevée des hydroaminations ainsi que l'instabilité des hydroxylamines à des températures élevées semblent limiter la généralité de la séquence tandem.

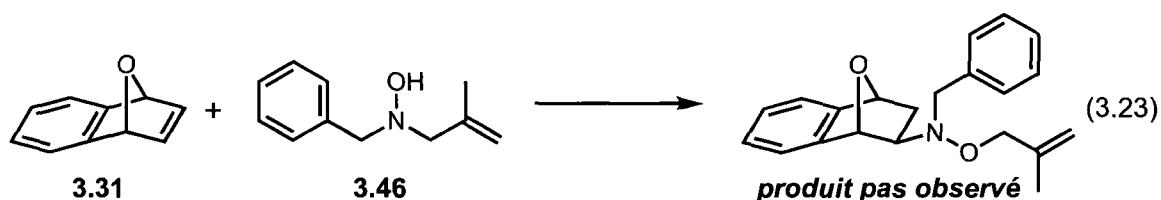
Ayant comme objectif de démontrer la généralité de la séquence tandem avec des hydroxylamines possédant une substitution ramifiée, des essais avec le *N*-méthallyl-*N*-benzylhydroxylamine (**3.46**) ont été poursuivis avec le norbornène (équation 3.21).



Cependant, le produit d'hydroamination **3.47** coéluait avec un produit secondaire. Le rendement ne pouvait donc pas être déterminé. Une tentative de dérivatisation du produit d'hydroamination **3.47** en clivant le lien azote-oxygène a donc été tentée (équation 3.22). Si la dérivatisation avait été efficace, il aurait été possible d'avoir une bonne estimation du rendement de l'hydroamination. Malheureusement, les produits de la réduction, les amines **3.48** et **3.49**, coéluaient lors des tentatives de séparation par chromatographie sur gel de silice.



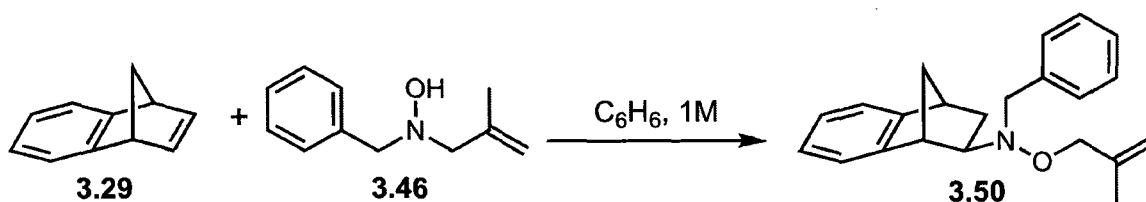
Il est important de mentionner que l'amine **3.49** provient visiblement d'un sous-produit analogue à l'amine **3.43**. Suite à cet échec, les hydroaminations avec l'hydroxylamine **3.46** ont été tentées sur différents alcènes.



L'alcène **3.31** a été choisi car nous avons obtenu un bon résultat avec cet alcène pour les hydroaminations avec le *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine (**3.27**) (équation 3.23). Aucun produit n'a été observé par RMN et CCM après une période 48 heures à 130 °C. Par contre, une décomposition très prononcée était observable par RMN et CCM. De plus, la solution réactionnelle était devenue noire et hétérogène. Cette décomposition semblait être attribuable à l'alcène **3.31**, une situation jamais observée précédemment.

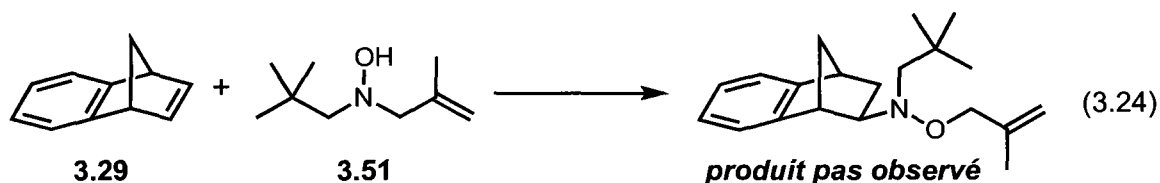
Des essais ont donc été tentés avec l'alcène **3.29**. Bien que similaire à l'alcène **3.31**, elle ne contient pas la fonction éther. Tel qu'observé précédemment, la réaction à 145 °C a donné le pire résultat (tableau 3.16). Aucun produit n'a été isolé de cette réaction. Pour les entrées 2 et 3, aucune hydroxylamine **3.46**, n'est observé par CCM après 18 et 24 heures respectivement. Les rendements isolés sont de seulement 17 et 24 % respectivement. Ces faibles rendements démontrent bien l'instabilité des hydroxylamines et la difficulté de l'étape d'hydroamination.

**Tableau 3.16** Optimisation avec la *N*-méthallyl-*N*-benzylhydroxylamine



Entrée	Équivalent de <b>3.29</b> (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	8	18	145	0
2	8	18	130	17
3	8	24	120	24

Il est important de mentionner que l'isolation des sous-produits des réactions était excessivement difficile. Les sous-produits étaient volatils sous pression réduite et leur isolation par chromatographie était souvent impossible. Pour toutes les réactions, des sous-produits étaient visibles sur la ligne de base des CCM, et ce, même avec des éluants très polaires. Ceci peut-être expliqué par la faible masse moléculaire des hydroxylamines utilisées et par leur caractère très polaire. La décomposition de ces petites molécules produisait inévitablement des espèces extrêmement polaires ou volatiles.



L'effet négatif de gros substituant sur la viabilité de la séquence tandem a également été observé avec le *N*-méthallyl-*N*-néopentylhydroxylamine **3.51** (équation 3.24). À des températures variant de 120 °C à 140 °C, et avec 8

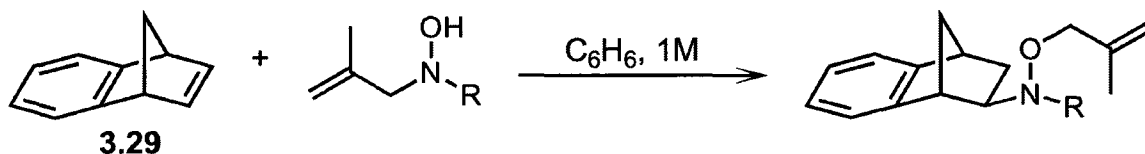
équivalent d'alcène **3.29**, aucun produit d'hydroamination n'a été observé par CCM, RMN et GC-MS.

**Tableau 3.17** Tableau représentatif des différents essais avec différentes hydroxylamines

Entrée	Produit	Équivalent de norbornène (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	R = Me <b>3.28</b>	5	38	110	72
2	R = <i>n</i> -Pr <b>3.42</b>	8	45	130	48
3	R = <i>i</i> -Pr <b>3.45</b>	10	45	130	21

L'effet drastique de l'encombrement stérique est évident lorsqu'on observe les rendements obtenus avec différentes hydroxylamines (tableaux 3.17 et 3.18). L'hydroxylamine **3.27** est la plus petite hydroxylamine possible pour la réaction tandem. Une simple substitution du groupement méthyle pour un groupement propyle linéaire diminue les rendements observés de 34 % avec le norbornène et l'alcène **3.29** (entrées 1 et 2, tableaux 19 et 20). L'hydroxylamine **3.44**, avec un groupement *iso*-propyle, possède une ramification méthyle en positions alpha. Comparant les rendements obtenus avec les hydroxylamines propyloxy **3.41** et **3.44** (entrées 2 et 3 ; tableau 19), la ramification méthyle affecte significativement la faisabilité de l'hydroamination, avec un rendement de seulement 21 %.

**Tableau 3.18** Tableau représentatif des différents essais avec différentes hydroxylamines



Entrée	Produit	Équivalent de <b>3.29</b> (équiv.)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	R = Me <b>3.30</b>	5	18	110	73
2	R = <i>n</i> -Pr <b>3.52</b>	8	20	120	49
3	R = Bn <b>3.50</b>	8	24	120	24
4	R = $CH_2tBu$	8	- [a]	- [a]	0

[a] Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées

L'hydroxylamine **3.46**, avec un groupement benzylique, est moins volumineuse que l'hydroxylamine **3.44** avec le groupement *iso*-propyle. Conformément à cette observation, un rendement similaire a été obtenu avec une température et temps réactionnels moins élevés (entrée 3). Cette comparaison est valable considérant que les résultats obtenus avec les alcènes **3.27** et **3.41** sont équivalents avec les 2 alcènes (tableaux 19 et 20). L'hydroxylamine **3.51**, avec un groupement néopentyle, est très encombrée et aucun produit d'hydroamination n'a été observé (entrée 4).

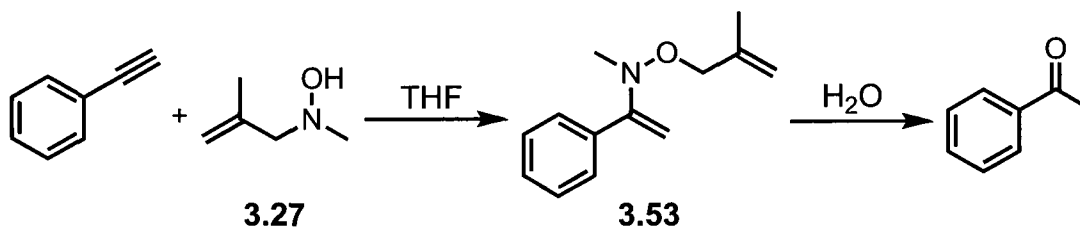
## 3.12 Démonstration de la généralité de la séquence tandem

### 3.12.1 Hydratation d'alcynes

La généralité de la séquence tandem a également été explorée avec les alcynes, où seulement le produit d'hydratation a été observé. Ce résultat était toutefois très prometteur considérant que la méthode traditionnelle pour l'hydratation des alcynes nécessite l'utilisation de mercure, un métal hautement toxique. Une courte optimisation pour l'hydratation des alcynes via la séquence tandem a donc été effectuée (tableau 3.19).

Le tableau 21 est représentatif des meilleurs essais effectués dans le processus d'optimisation. Le produit d'hydroamination **3.53** n'a jamais été observé par analyse RMN, même lorsqu'un solvant anhydre et de la verrerie sèche étaient utilisés. L'utilisation de températures supérieures à 90 °C diminuait drastiquement les conversions observées à moins de 5 %. Le plafonnement des conversions à 43 % (entrée 8) a été une déception.

**Tableau 3.19** Tableau représentatif des différents essais pour l'hydratation du phénylacétylène



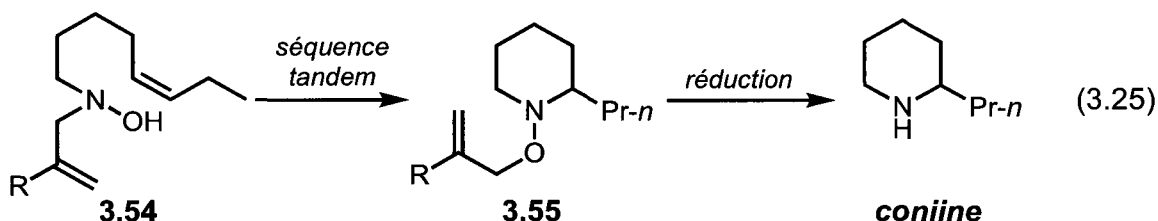
Entrée	Concentration eau dans solvant (%)	Temps (h)	Température (°C)	Acide <sup>a</sup>	Conversion (%)
1	0	18	75	-	33
2	0	18	80	A	10
3	0	18	80	B	10
4	0	17	90	A	29
5	10	17	90	A	42 (46 <sup>b</sup> )
6	0	24	90	C	34
7	0	65	90	C	14
8	0	18	90	D	43
9	10	18	90	D	27

[a] Acides: A) Acide acétique, 0.1 équiv.; B) TFA, 0,1 équiv.; C) Acide acétique, 0.5 équiv.; D) Acide acétique, 0.2 équiv. [b] Rendement, calculé à partir d'un mélange d'acétophenone et de solvant.

Bien que la réactivité observée avec les alcynes démontre une bonne généralité de la séquence tandem, les conversions observées sont trop faibles pour que cette réactivité soit exploitée.

### 3.12.2 L'efficacité de la séquence tandem pour les hydroaminations intramoléculeaires

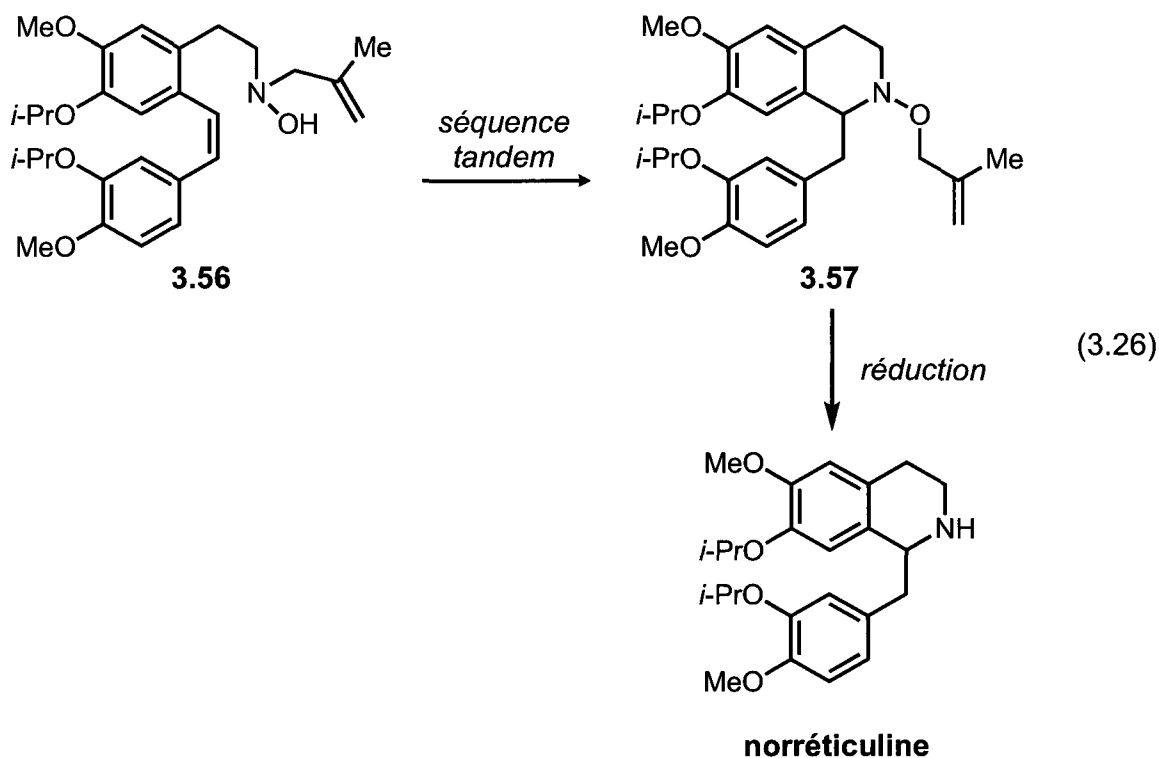
Les bons résultats obtenus avec la séquence tandem étaient prometteurs d'une réactivité accrue pour les hydroaminations intramoléculeaires. La formation de cycle à 6 membres, tel les 2-alkylpiperidines, sont très difficile à obtenir via une hydroamination intramoléculeaire. De plus, les différentes méthodologies semblaient être limitées aux alcènes terminaux, donc seulement le 2-méthylpiperidine pouvait être synthétisé efficacement avec les méthodes courantes. La synthèse de la coniine à partir du précurseur **3.54** était donc un défi de taille pour tester les limites de la séquence tandem (équation 3.25).



Madame Isabelle Dion a donc réalisé la synthèse de la coniine et suite à un processus d'optimisation, elle a obtenu un rendement de 47 % pour l'étape d'hydroamination.<sup>59</sup> Les tentatives tentées avec l'hydroxylamine primaire analogue à **3.54** n'ont pas fourni plus de 23 % du produit d'hydroamination. Cette observation démontre clairement que la séquence tandem réussit à favoriser thermodynamiquement le produit d'hydroamination. Ce résultat est d'autant plus intéressant si on considère que l'hydroxylamine **3.54** est plus encombrée stériquement que sont analogue, l'hydroxylamine primaire. Cette réactivité accrue de la séquence tandem a également été illustrée lors de la synthèse de norréticuline. Madame Pamela Cebrowski a obtenu un rendement de 54 % pour l'étape de la séquence tandem (équation 3.26).<sup>59</sup> Encore une fois, le rendement

<sup>59</sup> Bourgeois, J.; Dion, I.; Cebrowski, P.; Loiseau, F.; Bédard, A.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 874.

de l'hydroamination avec l'hydroxylamine primaire analogue à **3.56** n'a pas dépassé 27 %.



L'efficacité et généralité de la séquence tandem pour les hydroaminations intramoléculaires et la formation de différentes piperidines ont donc été prouvées par la synthèse de la coniine et norréticuline.

### 3.13 Conclusion

La *N*-allyl-*N*-méthylhydroxylamine était trop instable pour obtenir une bonne réactivité. L'isolation du polymère **3.25** supposait que la stabilité de l'alcène terminal du groupement allyle était problématique. La stabilité accrue de la *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine a permis de développer des conditions réactionnelles efficaces pour une variété d'alcènes tendus et non tendus.

Toutefois, les tentatives d'hydroaminations avec des alcènes faiblement ou non activés ne se sont pas avérées fructueuses. Les essais avec différents *N*-métallyl-*N*-alkylhydroxylamine ont démontré une influence directe et drastique de la grosseur du substituant alkyle sur l'efficacité de la séquence tandem. Cette observation suggère que l'efficacité de la séquence tandem est limitée par la haute énergie de l'état de transition. De plus, l'obtention de meilleurs résultats avec des alcènes fortement activés suggère que le problème de la thermodynamique n'est que partiellement résolu.

Bien que les alcynes soient beaucoup plus réactifs que les alcènes, l'hydratation des alcynes via la séquence tandem démontre une certaine généralité de la séquence tandem. La généralité de la séquence tandem a également été démontrée par l'efficacité des essais intramoléculaires lors de la synthèse de la coniine et de la norréticuline.

# 4

## Conclusion générale

### 4.1 Conclusion générale

Considérant la prépondérance des motifs azotés dans les molécules thérapeutiques, le développement d'hydroaminations intermoléculaires et intramoléculaires efficaces et générales constituerait une avancé scientifique significative. La quasi thermoneutralité des hydroaminations intermoléculaires et leur entropie négative sont des problèmes qui n'ont pas été résolus par le développement de catalyseurs efficaces à de basses températures. De plus, la généralité des hydroaminations intramoléculaires est presque exclusivement limitée à la formation de cycle à 5 membres. La formation de cycles à 6 membres ou de cycles tendus à l'aide d'une hydroamination intramoléculaire, demeure aujourd'hui un grand défi. La tentative de synthèse de la dioscorine illustrée au chapitre 2 démontre bien l'inefficacité des méthodologies actuelles pour la cyclisation de molécules complexes.

Pour résoudre le problème de la thermodynamique, notre groupe de recherche croyait qu'il était nécessaire de développer une nouvelle stratégie qui favoriserait les réactions d'hydroaminations en altérant la thermodynamique intrinsèque de ces réactions. Pour atteindre cet objectif ambitieux, nous espérons développer une séquence tandem exploitant la réactivité des hydroxylamines précédemment développées par notre groupe. La séquence hydroamination de

Cope/réarrangement de Meisenheimer est la seule séquence tandem à avoir été testé par notre groupe de recherche et des résultats impressionnants ont été observés. Avec ce système, l'hydroamination avec des hydroxylamines disubstituées est possible sans catalyseur et à des températures réactionnelles régulièrement utilisées en laboratoire. Plusieurs bons rendements ont été obtenus avec des alcènes tendus et non tendus. La synthèse de la coniine et de la norréticuline a également démontrée l'efficacité de la séquence tandem pour les hydroaminations intramoléculaires.

La réactivité de la séquence tandem est limitée à des alcènes activés. Néanmoins, la réactivité de la séquence tandem est impressionnante. Le développement et l'optimisation des séquences tandems sont généralement ardues. De plus, l'instabilité des hydroxylamines a grandement compliqué le processus d'optimisation. Aux meilleures de nos connaissances, la séquence hydroamination de Cope/réarrangement de Meisenheimer est le premier exemple de la chimie moderne d'une séquence tandem développée pour favoriser thermodynamiquement la formation du produit. Le développement d'une méthodologie avec des conditions réactionnelles simples, philosophiquement différente des exemples de catalyses de la littérature, constitue une preuve de concept impressionnante.

## 4.2 Contributions à la recherche

1. Développement d'une séquence réactionnelle pour la synthèse de l'amine **2.47**, utile pour tester une étape d'hydroamination d'un haut niveau de complexité pour la synthèse de la dioscorine.
2. Développement d'une procédure de craquage du butadiène sulfone et de la récupération du butadiène.

3. Développement d'une procédure simple pour la synthèse et la purification du *N*-allyl-*N*-méthylhydroxylamine et du *N*-méthallyl-*N*-méthylhydroxylamine.
4. Développement et optimisation de la séquence hydroamination de type Cope/réarrangement de Meisenheimer pour les hydroaminations intermoléculaires. Il a été démontré que cette stratégie est aussi applicable aux alcènes tendus ou activés. La séquence tandem constitue une approche différente des nombreux exemples de catalyses développés pour les hydroaminations.

#### 4.2.1 Publication

The Tandem Cope-Type Hydroamination / [2,3]-Rearrangement Sequence: A Strategy to Favour the Formation of Intermolecular Hydroaminatino Products and Enable Difficult Cyclization. Bourgeois, J.; Dion, I.; Cebrowski, P.H.; Loiseau, F.; Bédard, A.-C.; Beauchemin\*, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 874.

#### 4.2.1 Présentations

1. « The Tandem Hydroamination / [2,3] Rearrangement Sequence »  
Bourgeois, J.; Dion, I.; Beauchemin, A.; Ottawa-Carleton Chemistry Institute (OCCI) day, Université d'Ottawa, mai 2008. (Oral)
2. « The Tandem Hydroamination / [2,3] Rearrangement Sequence »  
Bourgeois, J.; Dion, I.; Beauchemin, A.; Quebec-Ontario Minisymposium in Synthetic and Bioorganic Chemistry (QOMSBOC), Université de Montréal, novembre 2007. (Affiche)

3. « The Tandem Hydroamination / [2,3] Rearrangement Sequence »  
Bourgeois, J.; Dion, I.; Beauchemin, A.; 37<sup>th</sup> Organic Symposium,  
Université d'Ottawa, juin 2007. (Affiche)

# 5

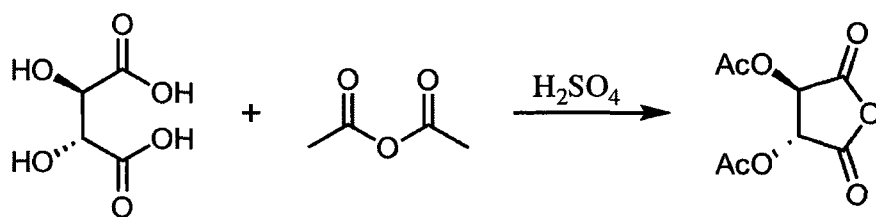
## Partie expérimentale

**General Information.** Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using Silicycle silica gel (40-63  $\mu\text{m}$ ). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets pre-coated with silica gel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck), cut to size. Visualization was accomplished with UV light followed by dipping in a potassium permanganate solution and heating.

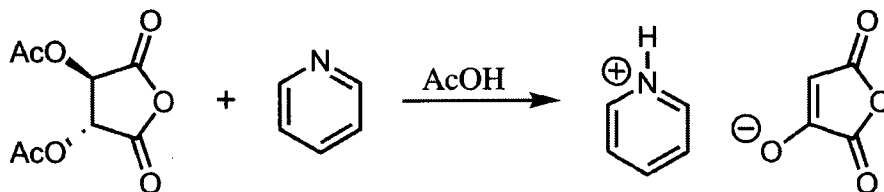
<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE 300 MHz, 400 MHz and INOVA 500 MHz spectrometers at ambient temperature unless otherwise mentioned. Spectral data was reported in ppm using solvent as the reference (CDCl<sub>3</sub> at 7.26 ppm, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> at 7.15 ppm or DMSO-d<sub>6</sub> at 2.50 ppm for <sup>1</sup>H NMR and CDCl<sub>3</sub> at 77.0 ppm, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> at 128.02 ppm or DMSO-d<sub>6</sub> at 39.43 for <sup>13</sup>C NMR). <sup>1</sup>H NMR data was reported as: multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sept = septuplet, m = multiplet), integration and coupling constant(s) in Hz. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was performed at the Ottawa-Carleton Mass Spectrometry Centre. Infrared (IR) spectra were obtained with neat thin films on a sodium chloride disk and were recorded on a Bomem Michelson 100 Fourier transform infrared spectrometer (FTIR). Melting points were determined using a Gallenkamp melting point apparatus and were uncorrected. Microwave reactions were run in a CEM Discover LabMate microwave.

## Étude et développement de stratégies d'hydroaminations intramoléculaires (experimental of chapter 2)

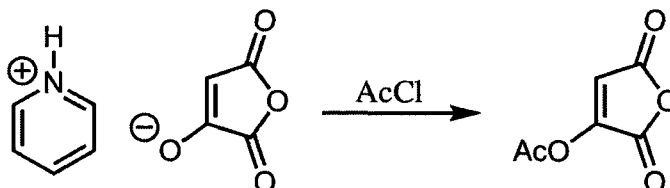
**Materials.** Tetrahydrofuran was dried by distillation over sodium/benzophenone ketyl. Dimethylformamide and acetone were dried over molecular sieves 3 Å, beads, 8-12 mesh. Unless otherwise noted, all commercially available reagents and solvents were used directly from the bottle without further purification.



**Diacetyltartaric Anhydride (2.41)** In a round bottomed flask (250 mL) equipped with a magnetic stir bar is added L-tartaric acid (30.0 g, 200 mmol). Acetic Anhydride (66 mL, 700 mmol) is measure via a graduated cylinder and added in one portion to the reaction flask. The solution is agitated vigorously while concentrated sulfuric acid (900  $\mu$ L) is added slowly ( $\approx$  10 minutes) via a syringe. Solution is agitated for an extra 3 hours until a white precipitated is formed. The precipitate is filtered under vacuum. The crystals are further dried under reduce pressure for a period of 16 hours to obtain 35 g (81% yield) of the desired product. NMR was in agreement with literature.<sup>45</sup>

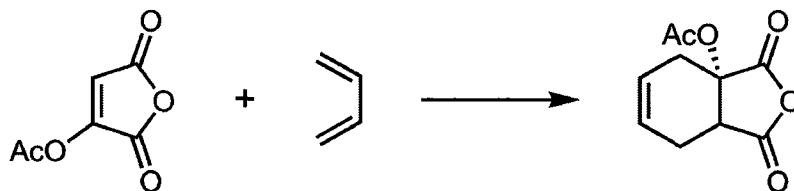


**Hydroxymaleic Anhydride Salt (2.42)** To an oven-dried round bottomed flask (250 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added the diacetyltartaric anhydride **2.41** (35 g, 160 mmol). The reaction flask is purged with argon for 10 minutes and cooled to 0 °C in an ice bath. Glacial acetic acid (35 mL, 610 mmol) and pyridine (70 mL, 870 mmol) are measure in two different dried graduated cylinders and simultaneously added in one portion to the reaction flask. The reaction flask is vigorously agitated at 0 °C and purged with argon until a green precipitated is formed ( $\approx$  5 minutes). The reaction is quickly stop, the precipitate is filtered with a Buchner funnel under reduced pressure and the precipitate is washed with 99% ethanol previously cooled to 0 °C. The white residue obtained is rinsed with ether. Give 23 g (53 % yield) of a white salt **2.42** that is immediately used for the formation of acetoxymaleic anhydride **2.40**. NMR was in agreement with literature.<sup>45</sup>



**Acetoxymaleic Anhydride (2.40)** To an oven-dried round bottomed flask (500 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added the hydroxymaleic anhydride salt **2.42** (20 g, 100 mmol). Dry benzene (210 mL) is measured in a dried graduated cylinder and added to the reaction flask. The flask is purged with argon for 10 minutes and acetyl chloride (22 mL, 300 mmol) is added in one portion with a syringe. The solution is vigorously agitated for a period of 30 minutes at room temperature. The clear superior phase is decanted. The superior phase is further purified by elution trough a short pad of neutral alumina with benzene as eluent. The benzene is concentrated under reduced pressure ( $\approx$  20 mL) and drops of ether are added to initiate the crystallization of

the product. The solution is then cooled to 0 °C for a period of 16 hours. Give 5 g (31 %) of white crystals. NMR was in agreement with literature.<sup>45</sup>



#### 4-Acetoxy-4,5-dicarboxylic-cyclohexene anhydride (2.39)

##### *Thermal degradation of butadiene sulfone:*

To a oven-dried round bottomed flask (250 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added about 50 g of butadiene sulfone. The flask is purged with argon for 5 minutes. An oven-dried tree-neck round bottomed flask is equipped with a magnetic stir bar, two rubber septums and a cold finger-type condenser. The system is purged with argon for 10 minutes. The round bottomed flask containing the butadiene sulfone is connected to the cold finger-type condenser with a Nalgene tubing. The resulting system is purged with argon for 10 minutes. The cold finger-type condenser is cooled to -78 °C (acetone/dry ice) and the tree-neck round bottomed flask is submerged in a cold bath at -78 °C over a stir plate. A pump is then connected to the tree-neck flask to reduce de pressure at 100 mm Hg in the system. The flask containing the butadiene sulfone is heated to 135 °C in an oil bath. Butadiene is collected in the tree-neck round botttomed flask. After collecting about 15 mL, reaction is stop and the tree-neck round bottomed flask is slowly warmed up and agitated until gas evolution is observed. After few minutes, atmosphere pressure is restore with argon.

### *Diels-Alder:*

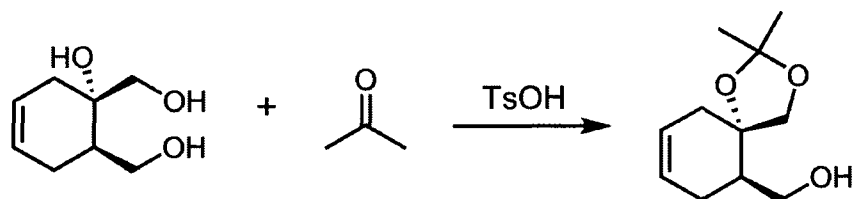
An oven-dried sealed tube (150 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is purged with an argon balloon and an outlet for 10 minutes. Septum is removed, acetoxy maleic anhydride **2.40** (5.0 g, 31 mmol) and dry benzene (40.0 mL) are quickly added. The sealed tube is purged for an extra 5 minutes and cooled to 0 °C in a ice bath. Septum is removed, butadiene (≈ 10 mL) is quickly added and the sealed tube is sealed with a Teflon cap. The reaction is heated at 85 °C for 5 days. The reaction mixture is filtered through a celite pad. Solvent is concentrated under reduce pressure. The crude oil was purified by column chromatography (30% EtOAc / 70% Hexane). A recrystallization<sup>60</sup> in benzene furnish 1.87 g (30% yield) of white crystals. NMR was in agreement with literature.<sup>45</sup>



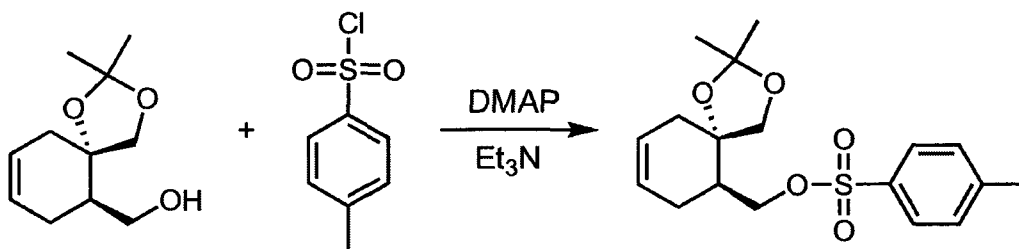
**(1-hydroxycyclohex-4-ene-1,2-diyl)dimethanol (2.43)** To a oven-dried round bottomed flask (100 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added 4-Acetoxy-4,5-dicarboxylic-cyclohexene anhydride **2.39** (1,0 g, 4,8 mmol) and 50 ml of dry THF. The flask is purged with argon for 10 minutes and cooled to 0 °C in a ice bath. Lithium aluminum hydride (722 mg, 19 mmol) is added slowly to the reaction mixture. A dry condenser is fixed on the flask and the system is purged for an extra 5 minutes. The reaction is heated at 85 °C in an oil bath for a period of 48 hours. The condenser is removed and the flask is cooled to 0 °C in an ice bath. Water (722  $\mu$ L) is slowly added over a period of 30

<sup>60</sup> The main impurities are butadiene polymers. The recrystallization is essential to remove soluble polymers from the product.

minutes with a syringe. A solution of 15% sodium hydroxide (722  $\mu$ L) is added in one portion followed by a portion of water (2.17 mL). A condenser is fixed and the solution is heated at reflux for 18 hours. The warm solution is filtered through a celite pad. The pad is washed with warm THF. The solvent is concentrated under reduced pressure. Give 541 mg (72% yield) of a transparent oil.



**(2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-6-yl)methanol (2.38)** To an oven-dried round bottomed flask (250 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added the triol **2.43** (489 mg, 3.1 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (214 mg, 0.62 mmol) and copper sulfate (50 mg, 0.31 mmol). The flask is purged with argon. Dry acetone (103 mL) is added to the reaction flask with a syringe. The reaction is stirred at room temperature for 18 hours. Acetone is diluted with ethyl acetate ( $\approx$  200 mL), extracted with three portions (50 mL) of water and one portion of brine. The organic phase is dried with magnesium sulfate and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude is purified by a column chromatography (25% EtOAc / 75% Hexane). Give 440 mg (72 % yield) of a yellow oil.



**2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-6-yl)methyl 4-**

**methylbenzenesulfonate (2.44)** To an oven-dried round bottomed flask (50 mL)

equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added the alcohol **2.38**

(700 mg, 3.53 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (86 mg, 0.71 mmol) and

*p*-toluenesulphonyl chloride (2.02 g, 10.59 mmol). The flask is purged with a

stream of argon for 5 minutes. Dichloromethane (18 mL) is added via a syringe

and the solution is agitated. Triethylamine (1.97 mL) is added via a syringe and

the reaction is agitated for an extra 18 hours at room temperature. The reaction

mixture is diluted with ethyl acetate and extracted successively with a saturated

solution of ammonium chloride and sodium chloride. The organic phase is dried

with magnesium sulfate and the solvent is concentrated under reduce pressure.

The crude oil is purified by column chromatography (10% EtOAc / 90% Hexane)

( $R_f = 0.54$ ; 25%EtOAc/75% Hexane). Give 1082 mg (87% yield) of a yellow oil.

RMN  $^1\text{H}$  (400 mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.29$  Hz, 2 H), 7.32 (d,  $J = 8.02$  Hz, 2H),

5.62-5.50 (m, 2H), 4.15 (dd,  $J = 9.60, 5.05$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 9.50, 8.33$  Hz,

1H), 3.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 8.95$  Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.44 (s,

3H), 2.29-2.12 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$

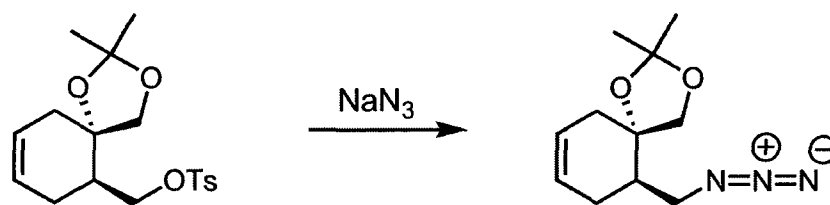
(400 mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.9, 132.9, 129.9, 127.9, 125.5, 124.6, 109.1, 80.4, 70.5,

70.4, 39.6, 37.2, 27.50, 27.3, 26.3, 21.7; IR (film): 3395, 3037, 2894, 1214, 1202,

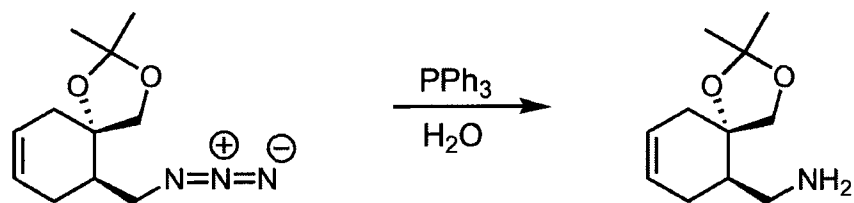
1196, 812, 683  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}]^+$ :

352.1344. Not found. Exact mass calcd for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3]$ : 155.0167.

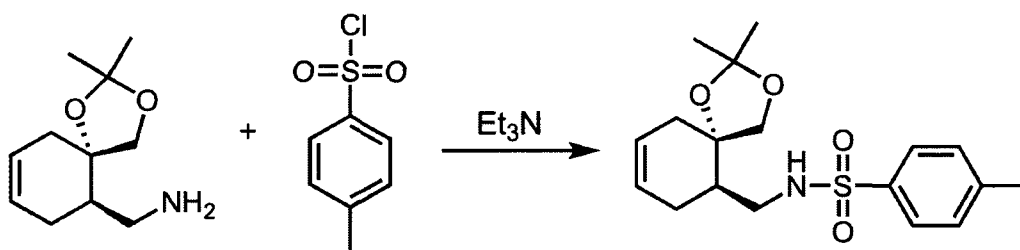
Found: 155.0168.



**10-(azidomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene (2.45)** To an oven-dried round bottomed flask (100 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added the tosylate **2.44** (1050 mg, 3.07 mmol) and sodium azide (998 mg, 15.35 mmol). The flask is purged with a stream of argon for 10 minutes. Dimethylformamide (DMF) (61 mL) is added via a syringe and the reaction is heated at 85 °C for a period of 18 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (350 mL) and extracted with three portions (60 mL) of water and one portion of brine (40 mL). The organic phase is dried over magnesium sulfate. Give 575 mg (84% yield) of a yellow oil. ( $R_f = 0.22$ ; 15%EtOAc/85% Hexane) RMN  $^1\text{H}$  (400 mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.66-5.52 (m, 2H), 3.86 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 8.83$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 12.09, 4.49$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 12.09, 9.33$  Hz, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.14-2.06 (tdd,  $J = 8.91, 8.91, 5.43, 4.58$  Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.39(s 3H), 1.36 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (400 mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  125.7, 124.8, 109.1, 80.9, 70.0, 52.1, 40.1, 37.6, 28.6, 27.4, 26.4; IR (film): 3032, 2990, 2929, 2880, 2100, 1051  $\text{cm}^{-1}$ .



**(2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-6-yl)methanamine (2.46)** To a round-bottomed flask (50 mL) equipped with a magnetic stir bar is added the azide **2.45** (575 mg, 2.58 mmol) and THF (13 mL). The solution is stirred, triphenylphosphine (1013 mg, 3.86 mmol) and water (70  $\mu$ L, 3.86 mmol) are successively added. The reaction is stirred at room temperature for a period of 18 hours where gas evolution is observed. THF is partially evaporated under reduced pressure. Crystallisation of triphenylphosphine oxide is induced by adding a solution of 5% ethyl acetate / 95% hexane. The precipitate is filtered out and the solvent is evaporated under reduced pressure. Product is isolated as a mixture of amine and triphenylphosphine. Give 440 mg of a yellow oil.

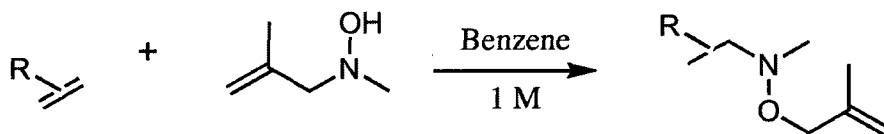


***N*-((-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-6-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.47)** To an oven-dried round-bottomed flask (50 mL) equipped with a magnetic stir bar and a rubber septum is added the amine **2.46** (440 mg, 2.23 mmol) and the *p*-toluenesulfonyl chloride (637 mg, 3.35 mmol). The flask is purged with a stream of argon for 5 minutes. Dry DCM (22 mL) is added via a syringe and the reaction flask is cooled at 0  $^{\circ}$ C with a ice bath. Triethylamine (466  $\mu$ L, 3.35 mmol) is added with a syringe and the solution is stirred at 0  $^{\circ}$ C for a period of 4 hours. The reaction is then warmed up at room

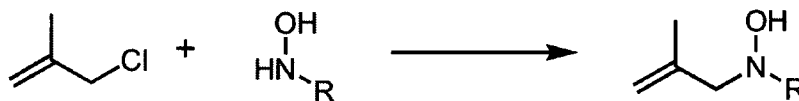
temperature for an extra one hour. The reaction mixture is extracted with two portions of ammonium chloride solution and one portion of brine. The organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude oil is purified by column chromatography (20% ethyl acetate / 80% hexane). Give 420 mg (46% yield from azide) of white crystals ( $R_f = 0.49$ ; 40% EtOAc/60%Hexane) (Melting point: 114.5-115.5 °C). RMN  $^1\text{H}$  (400 mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.27$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.96$  Hz, 2H), 5.61-5.50 (m, 2H), 5.23 (dd,  $J = 8.32, 3.86$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 8.84$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 8.85$  Hz, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (400 mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 137.0, 129.7, 127.1, 126.0, 125.1, 109.3, 82.5, 68.8, 44.0, 39.9, 38.6, 29.4, 27.6, 26.3, 21.6; IR (film): 3518, 3286, 3029, 2986, 2922, 2876, 2845, 1160, 1055  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 352.1344. Not found. Exact mass calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]$ : 196.1338. Found: 196.1335.

**Étude de l'utilisation des hydroxylamines dans l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes à l'aide d'une réaction tandem d'hydroamination de type Cope et réarrangement de Meisenheimer (experimental of chapter 3)**

**Materials.** Tetrahydrofuran was dried by distillation over sodium/benzophenone ketyl. Trifluorotoluene was dried over phosphorous pentoxide / potassium carbonate followed by a distillation. Benzene was dried over molecular sieves 3 Å (beads; 8-12 mesh) and further purified by a distillation under an argon atmosphere. Unless otherwise noted, all commercially available reagents and solvents were used directly from the bottle without further purification.

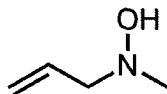


**General Procedure A for Alkenes Hydroaminations.** An oven dried 15 mL sealed tube was charged with a stir bar, capped with a septum and purged with argon and an outlet for 5 minutes. *N*-Alkyl-*N*-methallylhydroxylamine (2.97 mmol, 1.0 equiv), the alkene (14.4 mmol, 5.0 equiv) and benzene (2.97 ml) were added to the seal tube, while keeping it under an argon atmosphere. The septum was removed and the tube was then quickly sealed with a screw cap and Teflon tape and heated while stirring in a wax bath for 38 hours at 110°C. The tube was then cooled to ambient temperature, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analyzed by <sup>1</sup>H NMR using styrene as an internal standard, then again concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography to give the corresponding *O*-Methallyl-*N,N*-dialkyhydroxylamine.

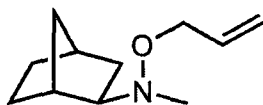


**General procedure B for methallyl-alkylhydroxylamine.** An oven dried round bottom flask and condenser were assembled and charged with a stir bar, capped with a septum and purged with argon and an outlet for 10 minutes. *N*-alkylhydroxylamine (4.06 mmol), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (680 mg, 4.47 mmol, 1.1 equiv) dissolved in a minimum of THF, 3-chloromethylpropene (1.20 mL, 12.3 mmol, 3 equiv) and 16 mL of THF:DMF (4:1), were added to the reaction flask, which was brought to reflux for 2.5 hours. The reaction mixture was dissolved in EtOAc and washed 4 times with water, then with brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, evaporated under reduced pressure and concentrated to yield the corresponding *N*-alkyl-*N*-

(methylallyl)hydroxylamines, which may be further purified by silica gel chromatography.

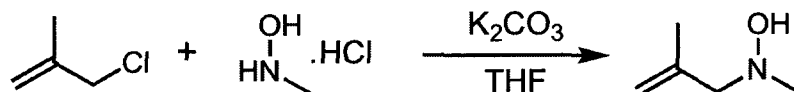


**N-Allyl-N-methylhydroxylamine (3.23)** In a 100 ml round bottom flask charged with a magnetic stir bar was added potassium carbonate (19.9 g, 144 mmol) and N-Methylhydroxylamine hydrochloride (4.00 g, 47.9 mmol). The flask was purged with argon and dry éther (48 ml) was added via syringe. After vigorous stirring, allyl bromide (freshly distilled, 3.92 ml, 45.3 mmol) was added via syringe. The solution was stirred at room temperature for 20 h. After filtration of the potassium carbonate, the organic phase was extracted with a 10% hydrochloric acid solution. The aqueous phase was then neutralized with sodium hydroxide pellets, saturated with sodium chloride and extracted 5 times with Ether. The resulting organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated over reduced pressure. Isolated 1.90 g (46 %) of a clear colorless oil after purification by silica gel column chromatography. TLC  $R_f$  = 0.41 (100% ether) <sup>1</sup>H NMR (400 mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (br, 1H), 5.98-5.87 (m, 1H), 5.27-5.16 (m, 2H), 3.32-3.30 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400 mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134, 119, 65, 48 cm<sup>-1</sup>; IR (film) 3337 (br), 2959, 2853, 1438, 923 cm<sup>-1</sup>. Exact mass calcd for C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO [M]<sup>+</sup>: 87.0684. Found: 87.0700



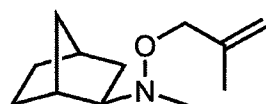
**N-(Allyloxy)-N-methylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine (3.24)** An oven dried 15 mL sealed tube was charged with a stir bar, capped with a septum and purged

with argon and an outlet for 5 minutes. *N*-Allyl-*N*-methylhydroxylamine (277 mg, 3.18 mmol) and norbornene (200 mg, 2.12 mmol, 14.4 mmol, 5.0 equiv) and freshly distilled trifluorotoluene (2ml) were added to the seal tube, while keeping it under an argon atmosphere. The septum was removed and the tube was then quickly sealed with a screw cap and Teflon tape and heated while stirring in a wax bath for 20 hours at 120°C. The tube was cooled to ambient temperature, concentrated under reduced pressure and analyzed by <sup>1</sup>H NMR using styrene as an internal standard, then again concentrated under reduced pressure. Yields obtained varied greatly (40% - 70%) following purification by silica gel chromatography. TLC *R<sub>f</sub>* = 0.75 (20% EtOAc/80% Hexane) ; <sup>1</sup>H NMR (400 mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.99-5.88 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.16-1.03 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (300 mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 134.5, 115.9, 72.6, 71.8, 42.1, 38.6, 35.4, 35.3, 34.2, 27.7, 26.2 cm<sup>-1</sup>; IR (film): 3079, 2955, 2870, 2783, 1038, 921 cm<sup>-1</sup>. Exact mass calcd for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO [M]<sup>+</sup>: 181.1467. Found: 181.1452.



**Methallyl-methylhydroxylamine (3.27)** A flame-dried round bottom flask (100 mL) charged with a magnetic stir bar, potassium carbonate (19.9 g, 144 mmol) and the *N*-methylhydroxylamine (4.00 g, 47.9 mmol) was purged with argon for 10 minutes. Dry THF (48 mL) was added, the solution was strongly agitated and the 3-chloro-methylpropene (4.63 mL) was added via syringe. A condenser was added and the solution was heated to reflux for 20 h. Potassium carbonate was filtered under vacuum and the filtrate was extracted 3 times with 10% hydrochloric acid (~40 mL). The aqueous layer was neutralized with potassium hydroxide pellets and saturated with sodium chloride, and extracted with 5 times ether (300 mL total). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered

evaporated under reduced pressure. Further purification of the hydroxylamine was achieved by distillation at 65 mm Hg, to yield 2.3g (38%) as a colourless oil. TLC  $R_f$  0.22 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.32-5.99 (s, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.6, 114.4, 69.0, 47.7, 21.1; IR (film) 3259 (large), 3078, 2969, 2851, 2783, 1651, 1441, 1092, 901  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 101.0841 Found: 101.084

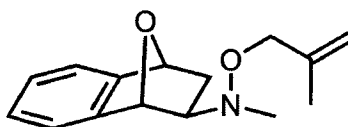


**O-allyl-N-((1*R*,2*R*,4*S*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-methylhydroxylamine (3.28) (table 3.15, entry 1)** Synthesized according to general procedure A, using 300 mg (2.97 mmol) of the hydroxylamine **3.27** and norbornene. Reaction was heated at 110 °C for 38 h. Isolated 414 mg (72%) as a clear colorless oil after column chromatography (100% hexane  $\rightarrow$  5% EtOAc/hexane). TLC  $R_f$  0.65 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.97 (s, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.15-4.07 (m, 2 H), 2.49 (br s, 3 H), 2.45-2.41 (m, 1 H), 2.24 (s, 1H), 1.77 (s, 3 H), 1.61-1.55 (m, 1 H), 1.54-1.41 (m, 3 H), 1.40-1.31 (m 1 H), 1.16-1.05 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  142.9, 113.0, 77.3, 73.3, 43.1, 40.0, 36.9, 36.7, 35.7, 29.2, 27.7, 20.6; IR (film) 3077, 2955, 2870, 2782, 1655, 1452, 1356, 1022, 898  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 195.1623. Found: 195.1594.



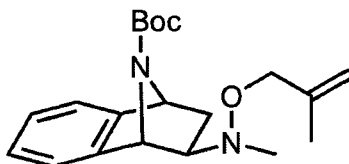
**(*R*)-N-methyl-O-(2-methylallyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-2-yl)hydroxylamine (3.30) (table 3.15, entry 2)**

Synthesized according to general procedure A, using 106 mg (1.05 mmol) of the hydroxylamine **3.27** and alkene **3.29**. All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 110 °C for 18 h. Isolated 186 mg (71%) of **3.30** as a pale yellow oil after column chromatography (100% hexane → 5% EtOAc/hexane). TLC  $R_f$  0.60 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.20 (m, 1 H), 7.18-7.13 (m, 1 H), 7.10-7.05 (m, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.26-4.20 (m, 2 H), 3.55 (br, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 2.61 (s, 4 H), 2.11 (ddd,  $J = 8.8, 1.4, 1.4$  Hz, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.81-1.76 (m, 1 H), 1.58 (s (large), 1 H), 1.53-1.45 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.5, 146.4, 141.9, 125.9, 125.6, 121.7, 120.6, 113.3, 77.4, 71.3, 47.3, 46.1, 44.0, 43.9, 34.4, 20.3; IR (film) 3070, 2972, 2858, 2780, 1657, 1461, 1011, 902, 745  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 243.1623. Found: 243.1638.

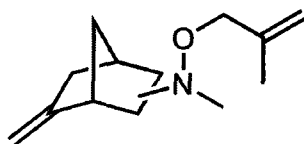


**(R)-N-methyl-O-(2-methylallyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epoxynaphthalen-2-yl)hydroxylamine (3.32)** (table 3.15, entry 3) Synthesized according to general procedure A, using 116 mg (1.15 mmol) of the hydroxylamine **3.27** and alkene **3.31**. All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 110 °C for 18 h. Isolated 229 mg (81%) of **3.32** as a clear colorless oil after column chromatography (100% hexane → 10% EtOAc/hexane). TLC  $R_f$  0.32 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.27 (m, 1 H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2 H), 5.46 (s, 1 H), 5.42 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.30 (d,  $J = 11.47$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 11.47$  Hz, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.82-1.73 (m, 1 H), 1.68 (dd,  $J = 11.9, 7.3, 1$  H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.4, 143.8, 141.6, 126.9, 126.7, 119.9, 119.0, 113.4, 81.3, 79.3, 77.2, 70.3, 43.2, 33.3, 20.2; IR (film) 3075, 2985, 2959, 2858,

2785, 1460, 995.9  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ : 245.1416. Found: 245.1403.



***N*-methyl-*O*-(2-methylallyl)-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(*N*-butyloxycarbonylazide)naphthalen-2-yl)hydroxylamine (3.34) (table 3.15, entry 4)** Synthesized according to general procedure A, using 144 mg (1.42 mmol) of the hydroxylamine **3.27** and alkene **3.33**. All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 110 °C for 5 h. Isolated 420 mg (86%) of **3.34** as a yellow oil after column chromatography (10% EtOAc/hexane). TLC  $R_f$  0.33 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (s (large, 1 H), 1 H), 7.22 (br, 1 H), 7.15-7.11 (m, 2 H), 5.39-5.09 (m, 2H), 5.04 (s, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.35 (br, 1 H), 4.24 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 2.74 (dd,  $J = 6.4, 2.9$  Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.84 (s, 3H), 1.78 (s, 1 H), 1.58 (dd,  $J = 11.8, 7.1, 1$  H), 1.39 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.8, 145.9, 143.3, 141.7, 126.6, 126.3, 120.1, 119.6, 112.5, 79.0, 76.1, 71.2, 63.4, 60.3, 43.0, 33.0, 28.0, 19.7; IR (film) 2976.8, 2863.9, 1704.4, 1366.8, 1169.5, 1154.7, 753.12  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 344.2100. Not found. Exact mass calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_1]$ : 273.1603. Found: 273.1620.

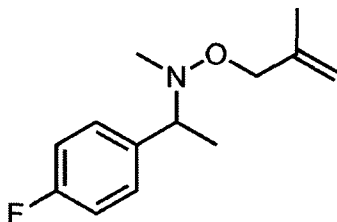


50 : 50

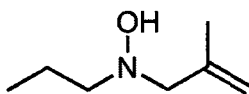
***N*-methyl-*O*-(2-methylallyl)-*N*-((1*S*,2*R*,4*R*)-6-methylenebicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)hydroxylamine; *N*-methyl-*O*-(2-methylallyl)-*N*-((1*R*,2*R*,4*R*)-5-**



found. Exact mass calcd for  $C_{18}H_{15}Si$  [ $M - C_7H_{14}NO$ ]: 259.0938. Found: 259.0943.

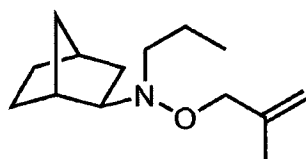


***N*-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-*N*-methyl-*O*-(2-methylallyl)hydroxylamine (3.40)** (table 3.15, entry 7) Synthesized according to general procedure A, using 102 mg (1.01 mmol) of the hydroxylamine **3.27** and a modified ratio of alkene **3.39** (8 equiv). All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 120 °C for 48 h. Isolated 62 mg (28%) of **3.40** as a clear, colourless oil after column chromatography (60% hexane/40% toluene). TLC  $R_f$  0.22 (5% EtOAc/hexane);  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J = 8.4, 5.7$  Hz, 2 H), 6.99 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.05 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 4.06-3.8 (s, 1H), 3.66 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.40 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.2, 160.8, 141.7, 139.0, 129.3, 115.0, 114.8, 113.2, 67.7, 43.1, 20.0 ; IR (film): 3077, 2975, 2853, 1605, 1510, 1224, 837  $cm^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $C_{13}H_{18}FNO$  [ $M$ ] $^+$ : 223.1372 Found: 223.1328.

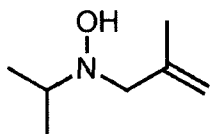


***N*-(2-methylallyl)-*N*-propylhydroxylamine (3.41)** The general procedure B was inappropriately changed to using *n*-propylhydroxylamine (1.00 g, 13.3 mmol), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.62 g, 10.6 mmol), 3-chloro-methylpropene (2.85 ml, 29.1 mmol) and THF:DMF 4:1 (39 ml). The reaction was refluxed for 2.0 hours. The crude was purified by a short column chromatography (100%  $CHCl_3$ ),

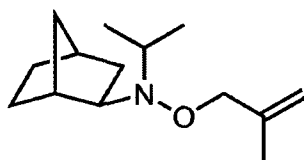
and isolated as a colourless oil (420 mg, 42% yield). TLC  $R_f$  0.72 (100% EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.17 (br, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.45$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.8, 114.1, 67.6, 61.4, 21.3, 20.4, 11.8; IR (film): 3449, 3254 (br), 3079, 2964, 2880, 2844, 1451, 900  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 129.1154 Found: 129.1152.



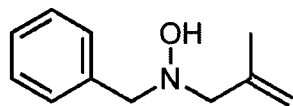
***N*-((1*R*,2*R*,4*S*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-*O*-(2-methylallyl)-*N*-propylhydroxylamine (3.42) (tables 3.16 and 3.19)** Synthesized according to general procedure A, using 100 mg (0.77 mmol) of the hydroxylamine **3.27**, and a modified ratio of norbornene (8 equiv). All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 130 °C for 45 h. Isolated 83 mg (48%) as a clear colorless oil after column chromatography (100% hexane  $\rightarrow$  10% EtOAc/hexane) followed by column chromatography using silver nitrate treated silica gel (100% benzene). TLC  $R_f$  0.65 (5% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.96 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.23-4.09 (m, 2 H), 2.69-2.51 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.27-2.19 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.70-1.54 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 2 H), 1.38-1.19 (m, 2H), 1.18-1.01 (m, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  142.5, 111.9, 79.4, 71.8, 59.0, 40.2, 37.2, 37.1, 35.5, 29.3, 27.9, 20.8, 20.1, 12.2; IR (film): 3077, 2957, 2872, 1656, 1452, 1024, 897  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 223.1936. Found: 223.1932897  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 223.1936. Found: 223.1932.



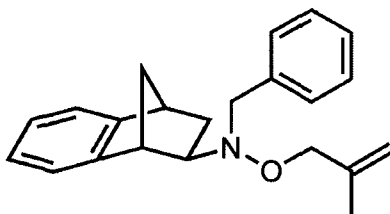
***N*-isopropyl-*N*-(2-methylallyl)hydroxylamine (3.44)** Synthesized according to general procedure B, using 400 mg (5.33 mmol) of hydroxylamine. All reagents and solvents were scaled up accordingly. Isolated 440 mg (64%) as white crystals after concentration of the crude.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.20 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.93 (sept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 113.6, 62.6, 56.3, 21.2, 18.0; IR (film): 3449, 3251 (br), 2972, 2916, 1650, 1447, 900  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 129.1154 Found: 129.1170.



***N*-((1*R*,2*R*,4*S*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-*N*-isopropyl-*O*-(2-methylallyl)hydroxylamine (3.45)** (tables 3.17 and 3.19) Synthesized according to general procedure A, using 60 mg of hydroxylamine **3.44**. All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 130 °C for a period of 45 h. The crude oil was purified by column chromatography (100% hexane  $\rightarrow$  20% toluene/hexane) and isolated as a clear, colorless oil (22 mg, 21% yield). TLC  $R_f$  0.18 (20% toluene/hexane); NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.96 (s, 1 H), 4.84 (s, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.44-2.30 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 4H), 1.09-1.06 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 80 °C)  $\delta$  142.4, 111.6, 80.5, 67.7, 53.0, 40.3, 37.2, 36.9, 35.3, 29.2, 28.0, 20.7, 20.1, 16.1; IR (film): 2954, 2871, 1655, 1451, 896  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 223.1936. Found: 223.1903.

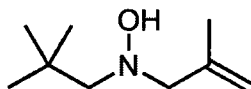


***N*-benzyl-*N*-(2-methylallyl)hydroxylamine (3.46)** Synthesized according to general procedure B. Isolated 670 mg (93%) as white crystals after concentration of the crude. mp: 60.0-61.0 °C. TLC  $R_f$  0.65 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.28 (m, 5H), 5.14 (br, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.1, 137.9, 129.4, 128.3, 127.3, 113.8, 66.7, 64.0, 21.1; IR (film): 3236, 3080, 3035, 2973, 2938, 2896, 2844, 1452, 909, 748, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 177.1154 Found: 177.1156.

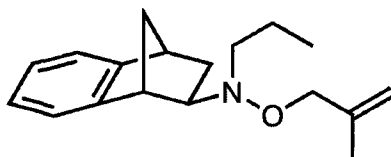


**(*R*)-*N*-benzyl-*O*-(2-methylallyl)-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-2-yl)hydroxylamine (3.50)** (table 3.18 and 3.20) Synthesized according to general procedure A, using 80 mg of hydroxylamine 3.46. All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 120 °C for a period of 24 h. The crude oil was purified by column chromatography (100% hexane  $\rightarrow$  5% ether/hexane) followed by a second column chromatography (70% hexane/ 30% toluene) and isolated as a clear, colorless oil (35 mg, 24% yield). TLC  $R_f$  0.26 (5% EtOAc/hexane); NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.00 (d,  $J$  = 15 Hz, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.80 (dd,  $J$  = 6.89, 3.53 Hz, 1H), 2.24 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 1.80 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 1.74 (s,

1H), 1.62 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 78 °C) δ 149.8, 146.9, 142.1, 138.8, 130.3, 128.3, 127.4, 126.3, 126.1, 121.9, 120.8, 112.5, 78.9, 70.3, 62.2, 48.1, 46.6, 44.7, 34.9, 20.1; IR (film): 3068, 3029, 2969, 2944, 2865, 1469, 1455, 754, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI): Exact mass calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO [M]<sup>+</sup>: 319.1936 Found: 319.1930.

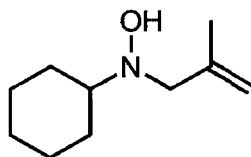


***N*-neopentyl-*N*-(2-methylallyl)hydroxylamine (3.51)** The general procedure with 9.69 mmol (1.0 g) of neopentylhydroxylamine, with 10.64 mmol (1.62 g) of DBU, 29.12 mmol (2.85 mL) of 3-chloro-methylpropene, 30 mL THF and 9 mL DMF. Stirred at reflux for 2 hours. The crude was purified by a short column chromatography (100% CHCl<sub>3</sub>), and isolated as a colorless oil (720 mg, 47% yield). NMR <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.92 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 0.94 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.0, 113.9, 71.6, 69.6, 32.2, 29.0, 21.4; IR (film): 3454, 3078, 2954, 2869, 1651, 11479, 1464, 1364, 900 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI): Exact mass calcd for C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO [M]<sup>+</sup>: 157.1467 Found: 157.1489.



***(R)*-O-(2-methylallyl)-*N*-propyl-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-2-yl)hydroxylamine (3.52)** (table 3.20) Synthesized according to general procedure A, using 80 mg of hydroxylamine **3.41**. All reagents and solvents were scaled down accordingly. Reaction was heated at 120 °C for a period of 20 h. The crude oil was purified by column chromatography (100% hexane → 5% EtOAc/hexane) followed by a second column chromatography (50% hexane/

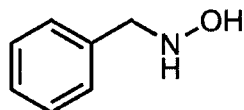
50% toluene) and isolated as a clear, colorless oil (64 mg, 49% yield). TLC  $R_f$  0.39 (5% EtOAc/hexane); NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.19 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.28 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.15 (dt,  $J = 8.69, 1.34$  Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (d,  $J = 8.69$  Hz, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H), 0.93, (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 78  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  149.9, 147.6, 147.1, 126.3, 126.1, 121.8, 120.8, 112.1, 79.3, 70.2, 59.9, 48.1, 46.5, 44.6, 34.7, 20.6, 20.1, 12.1; IR (film): 3073, 3021, 2965, 2872, 1655, 1469, 1459, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 271.1936 Found: 223.1906.



***N*-cyclohexyl-*N*-(2-methylallyl)hydroxylamine.** The general procedure B with 1.98 mmol (300 mg) of cyclohexylhydroxylamine hydrochloride, with 2.08 mmol (332 mg) of DBU, 5.94 mmol (580  $\mu\text{L}$ ) of 3-chloro-methylpropene, 6.7 mL THF and 1.3 mL DMF. Stirred at reflux for 2 hours. The crude was purified by a short column chromatography (20% EtOAc/80% hexane), and isolated as a colorless oil (170 mg, 51% yield). TLC  $R_f$  0.56 (20% EtOAc/hexane); NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54 (br, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.54 (tt,  $J = 10.87, 3.48$  Hz, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.39-1.08 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.7, 113.4, 65.0, 62.4, 28.6, 26.2, 25.4, 21.2; IR (film): 3596, 3444, 3254, 3076, 2922, 2854, 2668, 1651, 1451, 1373, 896  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$ : 169.1467 Found: 169.1480.

## Hydroxylamine Synthesis

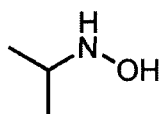
**General Procedure C for Oxime Reduction to Hydroxylamines.** Procedure modified from original, as reported by House<sup>61</sup>. To a round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was added 1.0 equivalent of oxime, diluted in methanol so that the concentration of oxime is 1M. A minimum amount of methyl orange indicator was added, followed by 1.2 equivalents of sodium cyanoborohydride. Contents were capped with a rubber septum and flushed with argon. The reaction was monitored using the indicator such that when a yellow color was observed, a 1:1 solution of methanol and hydrochloric acid was added dropwise to main a pink reaction mixture. After approximately half an hour of the reaction remaining pink, and verification using TLC, the reactions were deemed complete. To quench the reaction, a 25% sodium hydroxide solution in water was added dropwise until the solution was basified to pH 8. Dilution with water and extraction three times with dichloromethane, drying over anhydrous sodium sulphate and concentration under reduced pressure furnished the product.



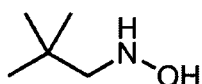
**N-Benzyl Hydroxylamine.** General procedure C performed on 8.83 mmol of oxime. Isolated 0.83 g (81% yield) as white, fluffy powder after column chromatography (100% EtOAc). TLC  $R_f$  0.2 (100% EtOAc). NMR data was found to be in good agreement with that available from Sigma-Aldrich.

---

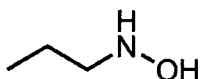
1. House, H. O.; Lee, L F. *J Org. Chem.* **1976**, *41*, 863



**N-Isopropyl Hydroxylamine.** General procedure C performed on 68.4 mmol of oxime. Isolated 2.36 g (46% yield) of a white solid after purification by column chromatography (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). TLC R<sub>f</sub> 0.35 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 6.10 (s, 1H), 2.98 (sept., J = 6.3 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 52.8, 19.7; IR (film): 3250, 3109, 2965, 2918, 1520, 1466, 1430, 1370, 1340, 1313, 1204, 1157, 1043, 973, 918, 886, 820 cm<sup>-1</sup>; Exact mass calcd for C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>NO [M]<sup>+</sup>: 75.0684 Found: 75.0696

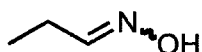


**Neopentylhydroxylamine.** General procedure C performed on 29.67 mmol of oxime. Isolated 2.20 g (72% yield) of yellow crystals. TLC R<sub>f</sub> 0.28 (40% EtOAc/hexane). Product was directly used for methallylation.

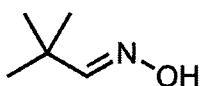


**n-propylhydroxylamine.** Prepared directly from the oxime solution. Oxime mass was estimated to be 10 g (136.82 mmol). Isolated 4g (38% yield; from aldehyde) as a colorless oil. *N*-propylhydroxylamine decomposed rapidly at room temperature<sup>62</sup>.

**General Procedure D for Oxime Production from Aldehydes.** Procedure modified from original, as reported by Stockman and Fuchs<sup>63</sup>. The aldehyde (1 equiv.) was diluted in the appropriate solvent to 0.5 M in a round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar. Hydroxylamine hydrochloride salt (1.1 equiv.) and sodium acetate (3 equiv.) were added. The flask was covered with a rubber septum and purged with argon for 10 minutes. The reaction was stirred at the appropriate temperature and time, monitored by TLC. Upon completion, the reaction was diluted with ether. The solution was extracted with three portion of water. The organic phase was wash with brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure.



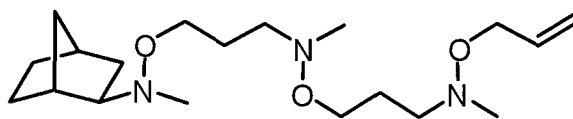
**Propionaldehyde Oxime.** General procedure D with 138.60 mmol (10 mL) of propionaldehyde, 151.10 mmol (10.5 g) of hydroxylamine hydrochloride, 410.83 mmol (33.7 g) of sodium acetate and 280 mL of methanol. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. Sodium acetate was filtered off under reduced pressure. The filtered solution was directly used for reduction. No further purification was done.



**Neopentyl Oxime.** General procedure D with 46.05 mmol (5 mL) of neopenthal, 50.65 mmol (3.52 g) of hydroxylamine hydrochloride, 138.12 mmol (11.33 g) of sodium acetate and a mixture of 84 mL of methanol with 9 mL of acetonitrile. The reaction was stirred 18 hours at 40 °C. Isolated 3 g (64% yield) of a colorless oil.

---

3. Karatholuvhu, M.S.; Sinclair, A.; Newton, A.F.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R.A.; Fuchs, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656

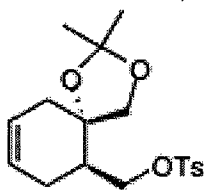


**Oligomer (3.25)** Isolated from crudes mixtures. NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  5.93-5.85 (m, 1 H), 5.23-5.18 (m, 1 H), 5.13-5.10 (m, 1 H), 4.11-4.07 (m, 2 H), 3.65-3.59 (m, 4 H), 2.62-2.54 (m, 4 H), 2.52-2.44 (m, 6 H), 2.37 (br, 3 H), 2.32-2.28 (m, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 1.69-1.61 (m, 4 H), 1.51-1.36 (m, 4 H), 1.31-1.25 (m, 1 H), 1.09-0.95 (m, 4 H); NMR  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  135.5, 116.7, 73.8, 73.2, 70.9, 70.5, 58.3, 45.9, 45.8, 36.9, 36.8, 35.4, 29.0, 27.4, 27.3. IR (film) 3079, 2955, 2869, 2793, 1440, 1034  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI): Exact mass calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 355.2835. Not found. Exact mass calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$ : 298.2500. Found: 298.2463.

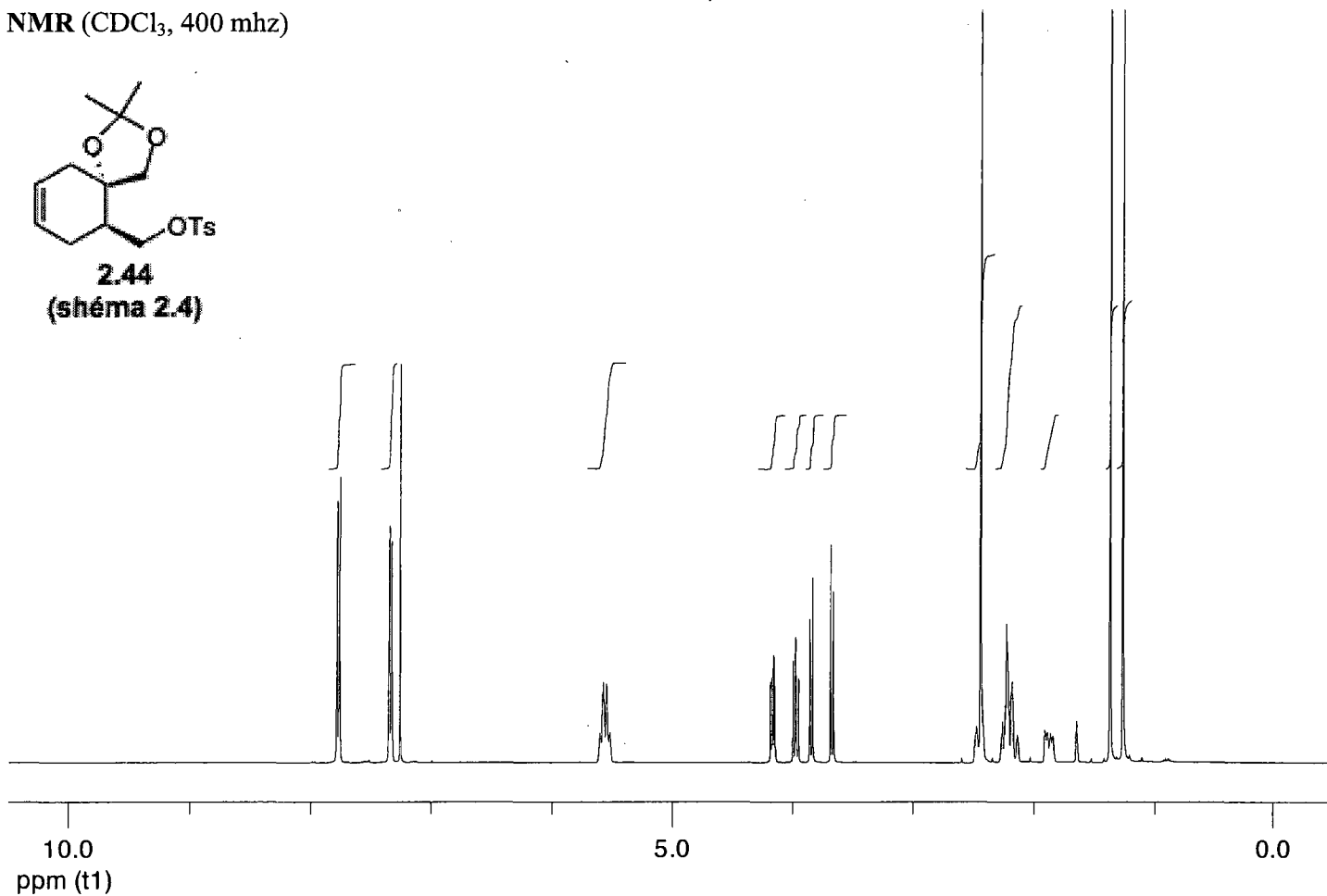
# **Annexe**

## **Spectre RMN**

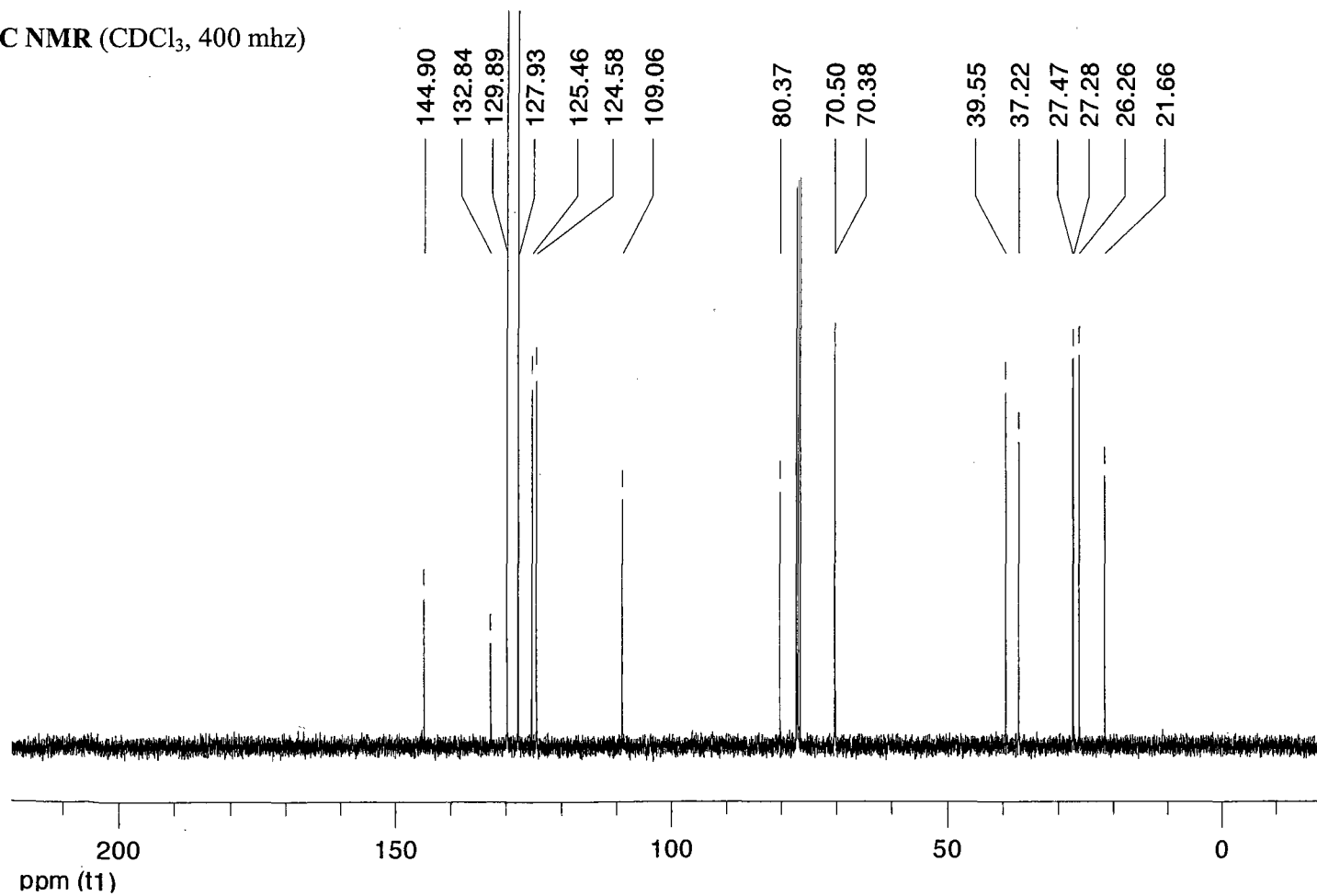
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 mhz)



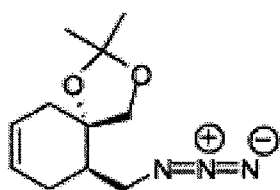
**2.44**  
(shéma 2.4)



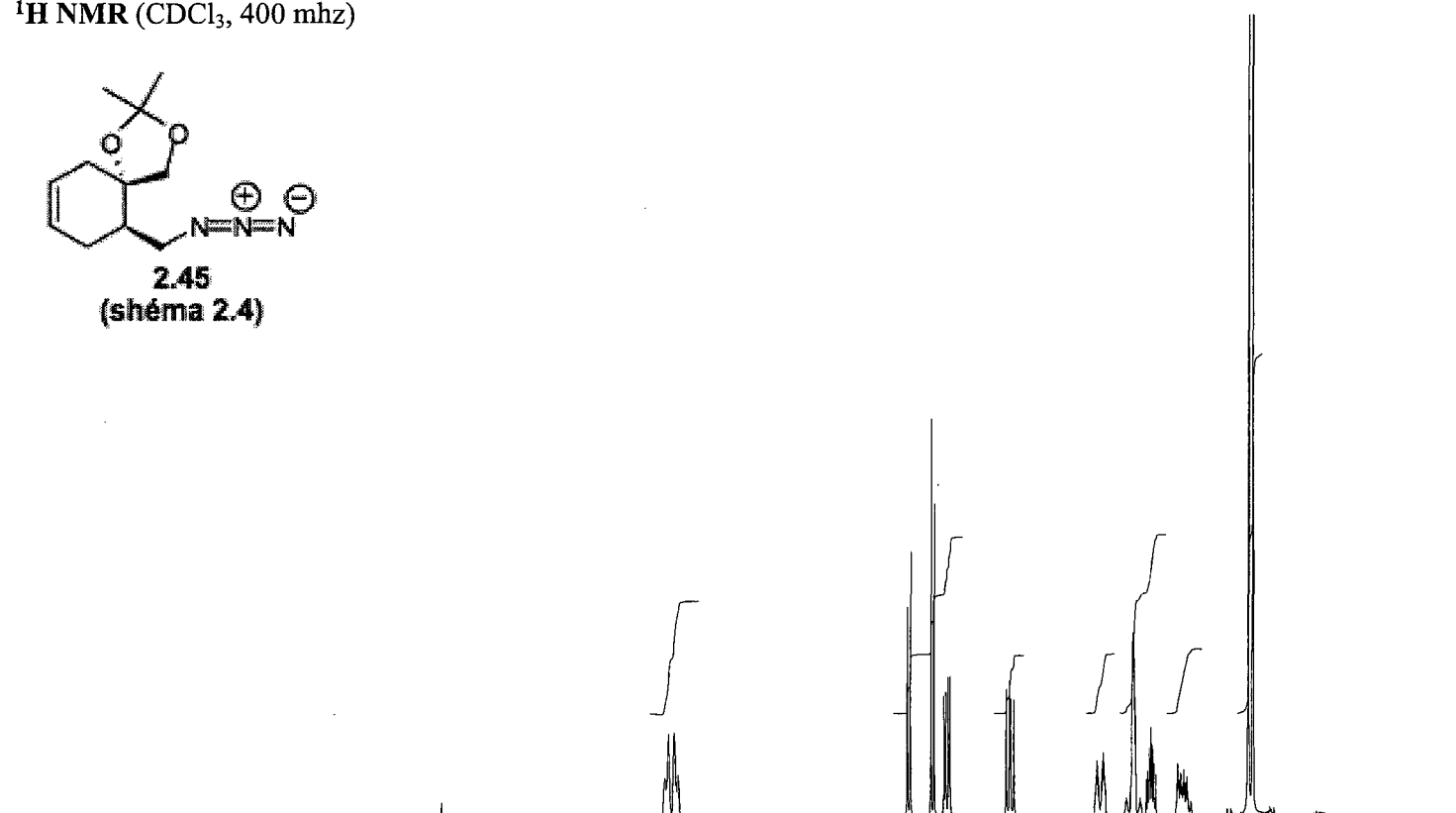
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 mhz)



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 mhz)



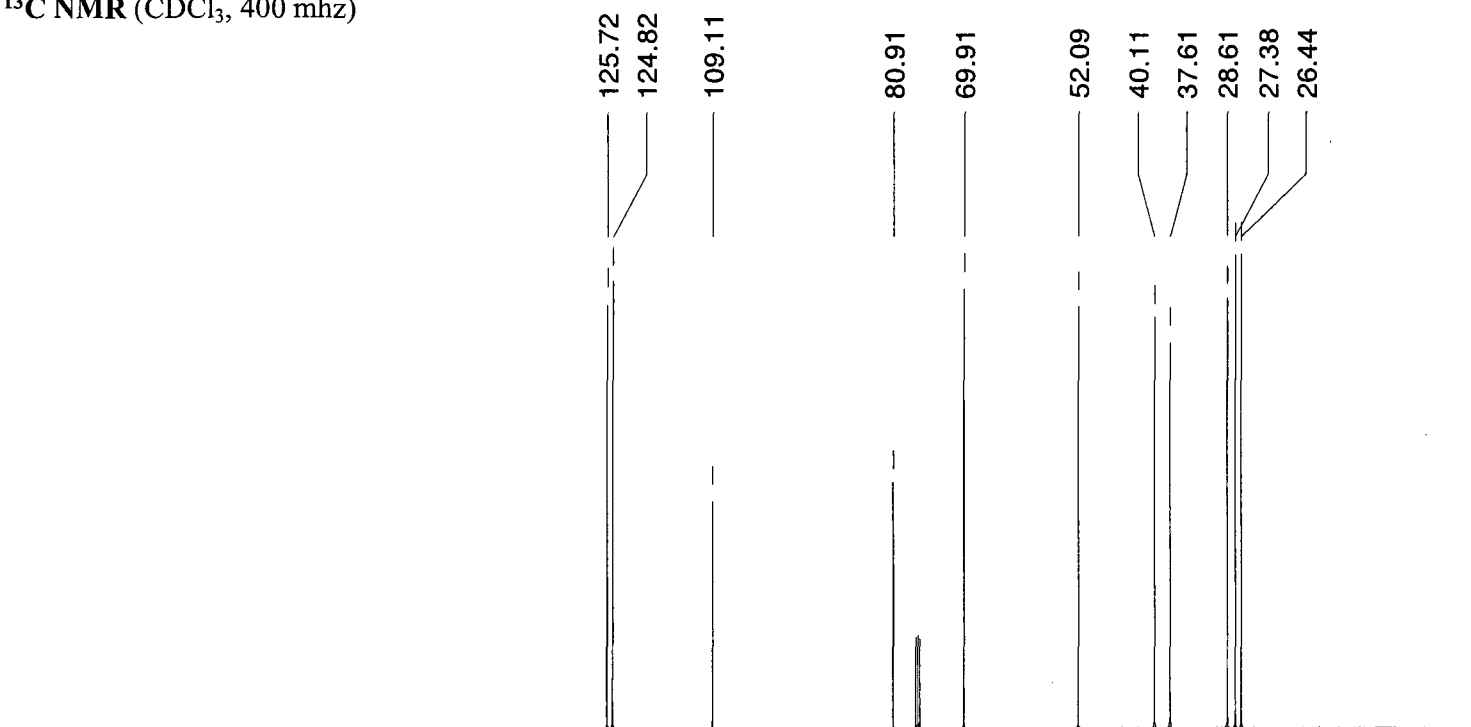
**2.45**  
**(shéma 2.4)**



10.0 5.0 0.0  
ppm (t1)

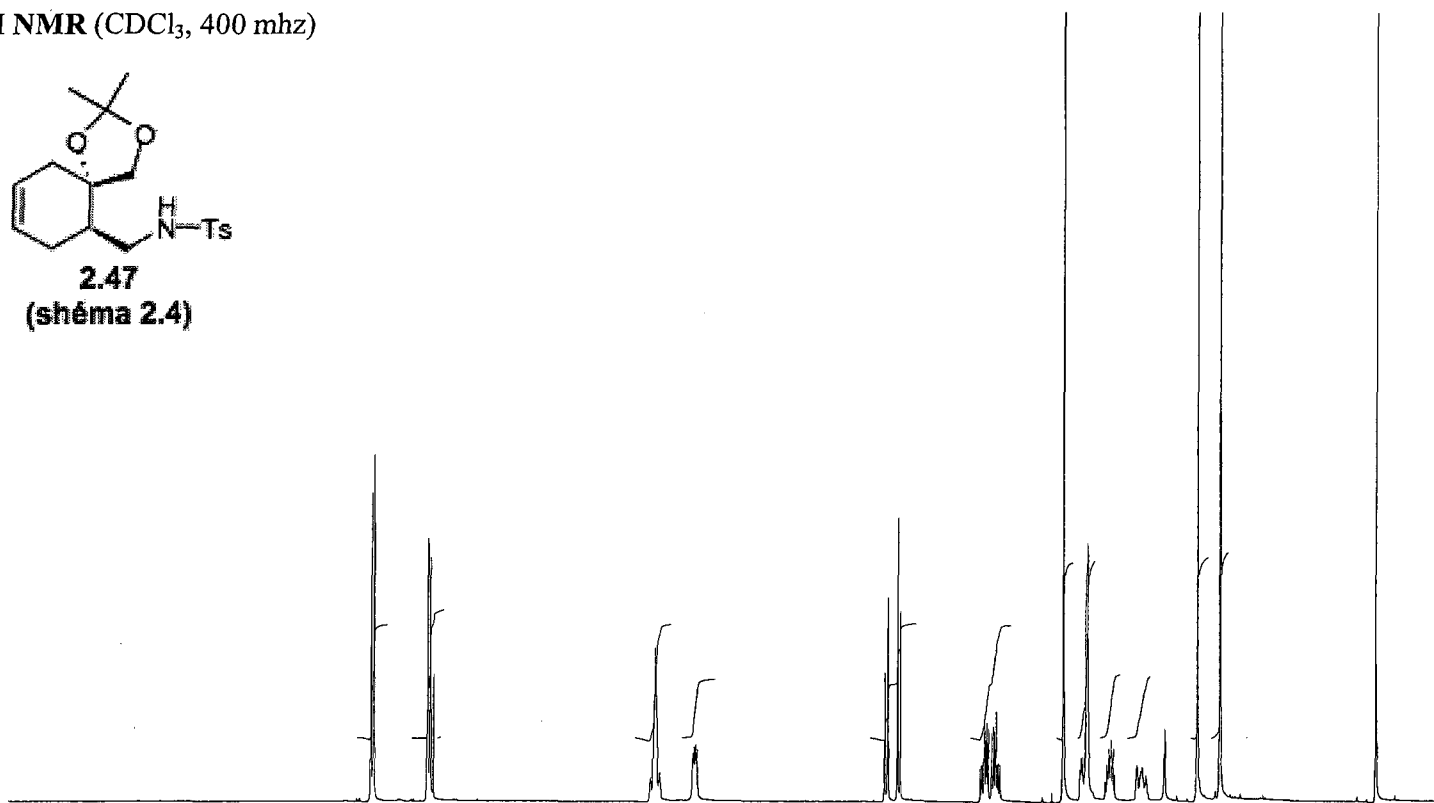
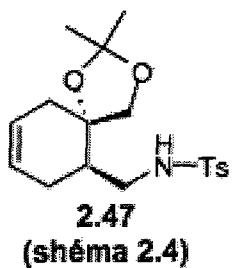
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 mhz)

125.72 124.82 109.11 80.91 69.91 52.09 40.11 37.61 28.61 27.38 26.44



200 150 100 50 0  
ppm (f1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 mhz)



10.0  
ppm (f1)

5.0

0.0

<sup>13</sup>C NMR  
(CDCl<sub>3</sub>, 400 mhz)

143.377

136.998

129.693

127.080

125.968

125.143

109.342

82.521

68.817

44.043

39.927

38.611

29.398

27.549

26.291

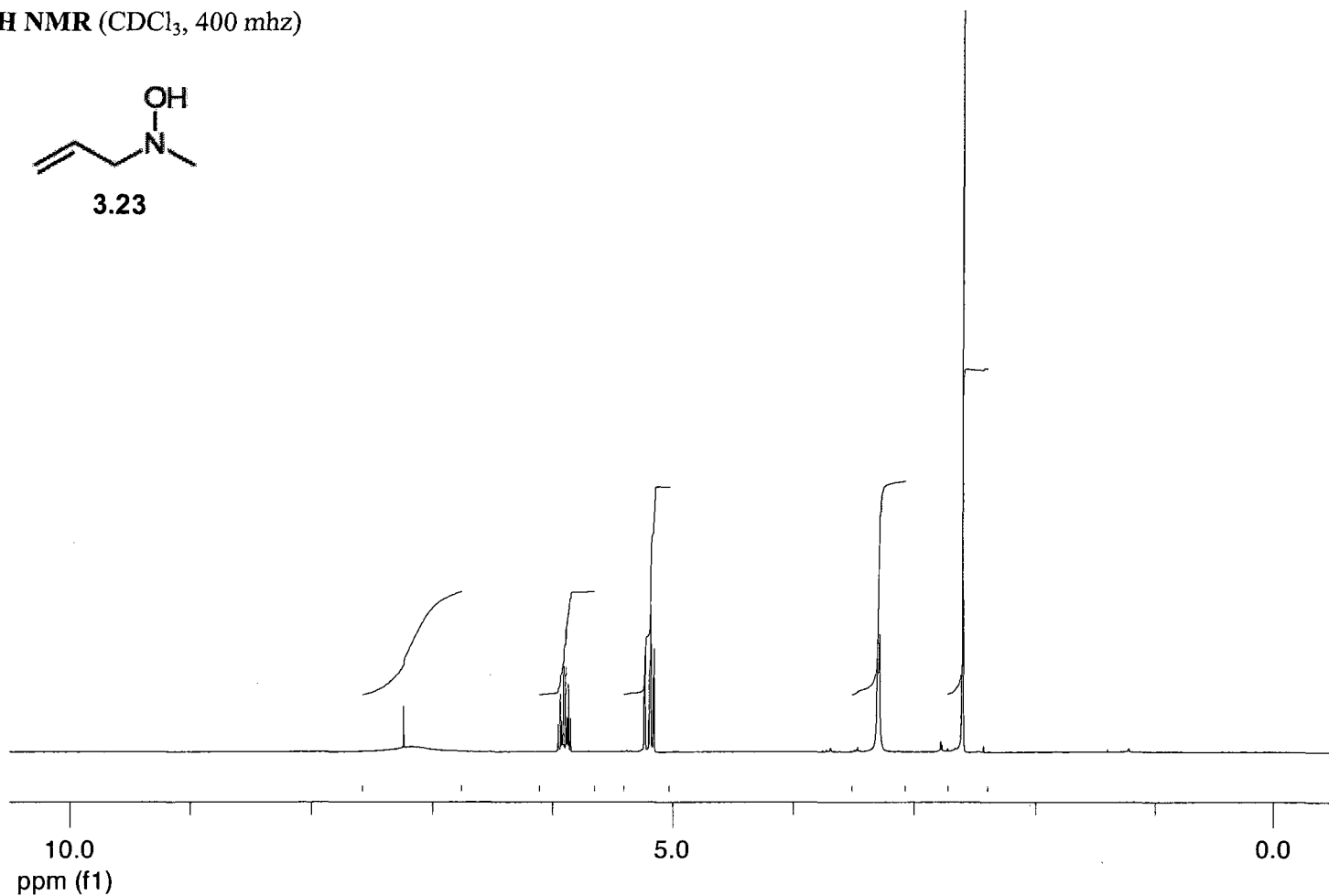
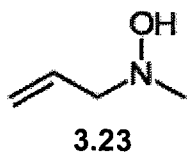
21.547

150  
ppm (t1)

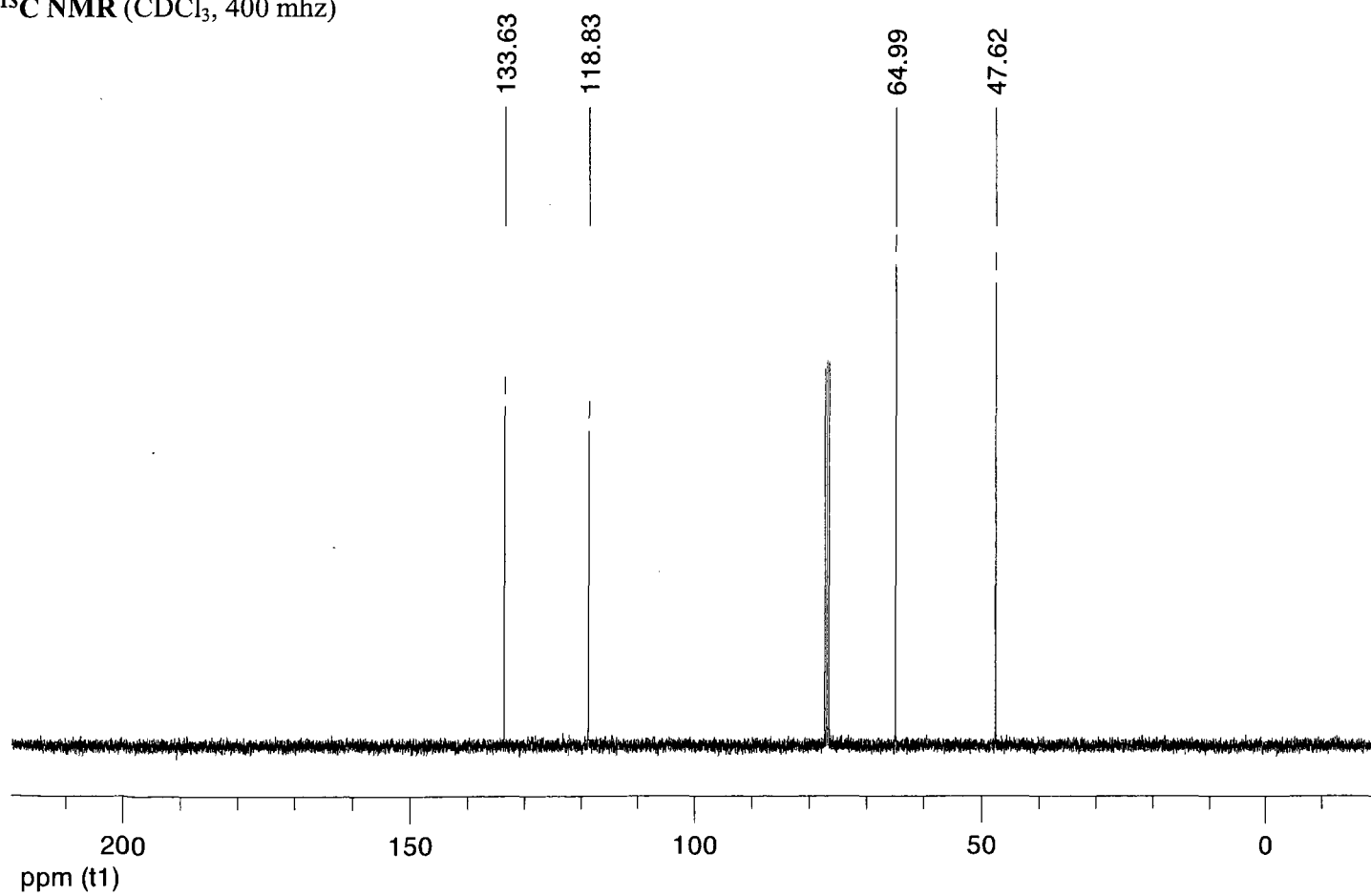
100

50

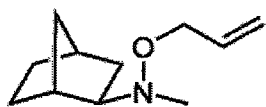
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 mhz)



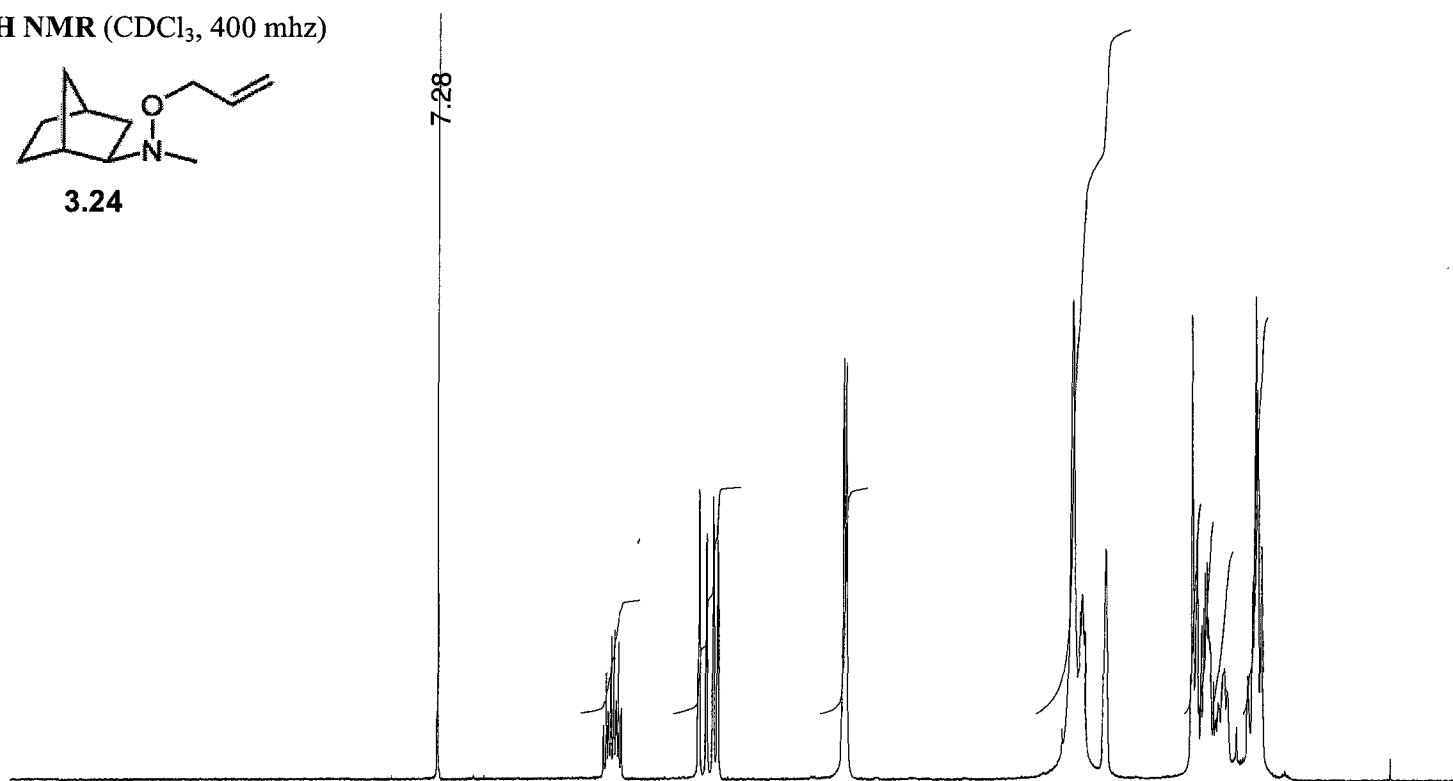
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 mhz)



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 mhz)



3.24

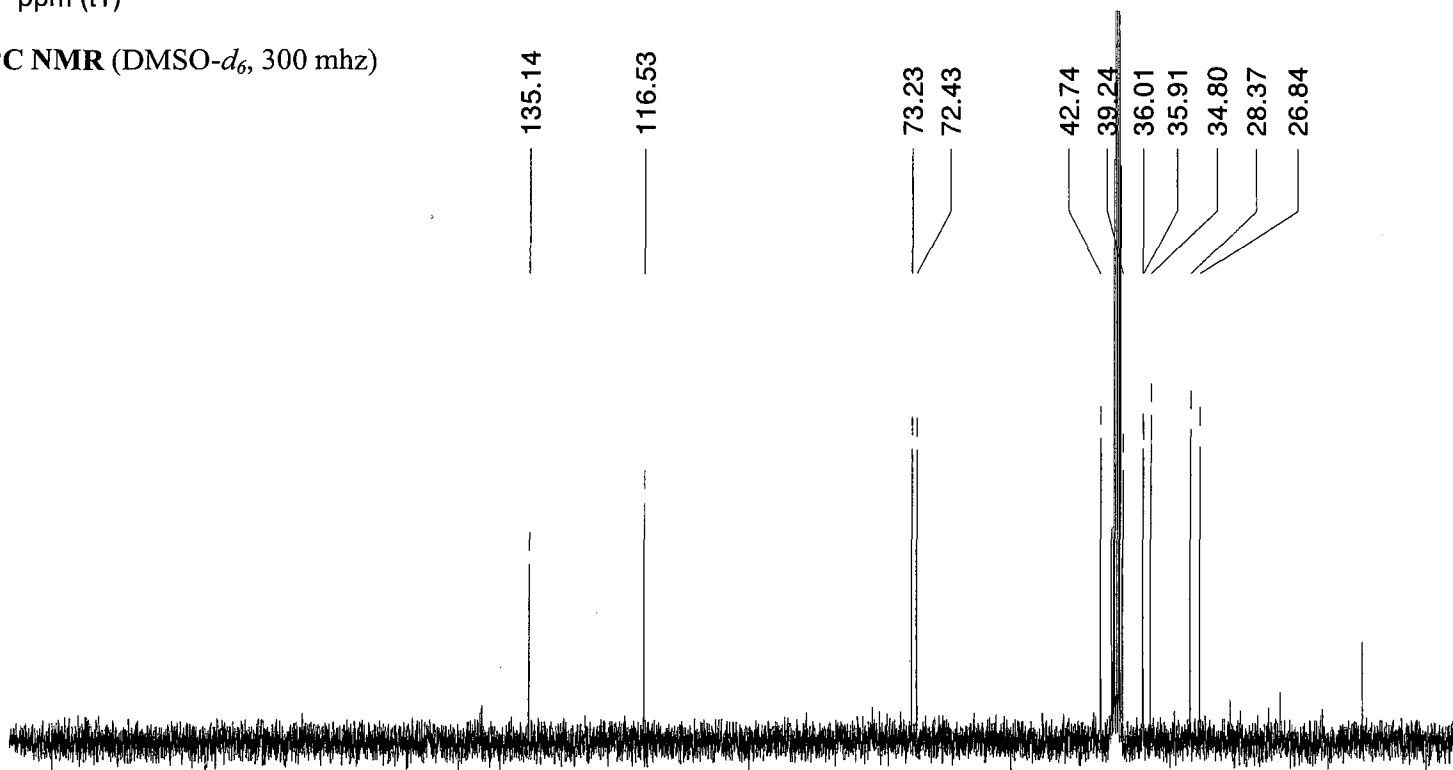


10.0  
ppm (t1)

5.0

0.0

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 mhz)



200

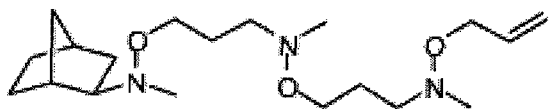
150

100

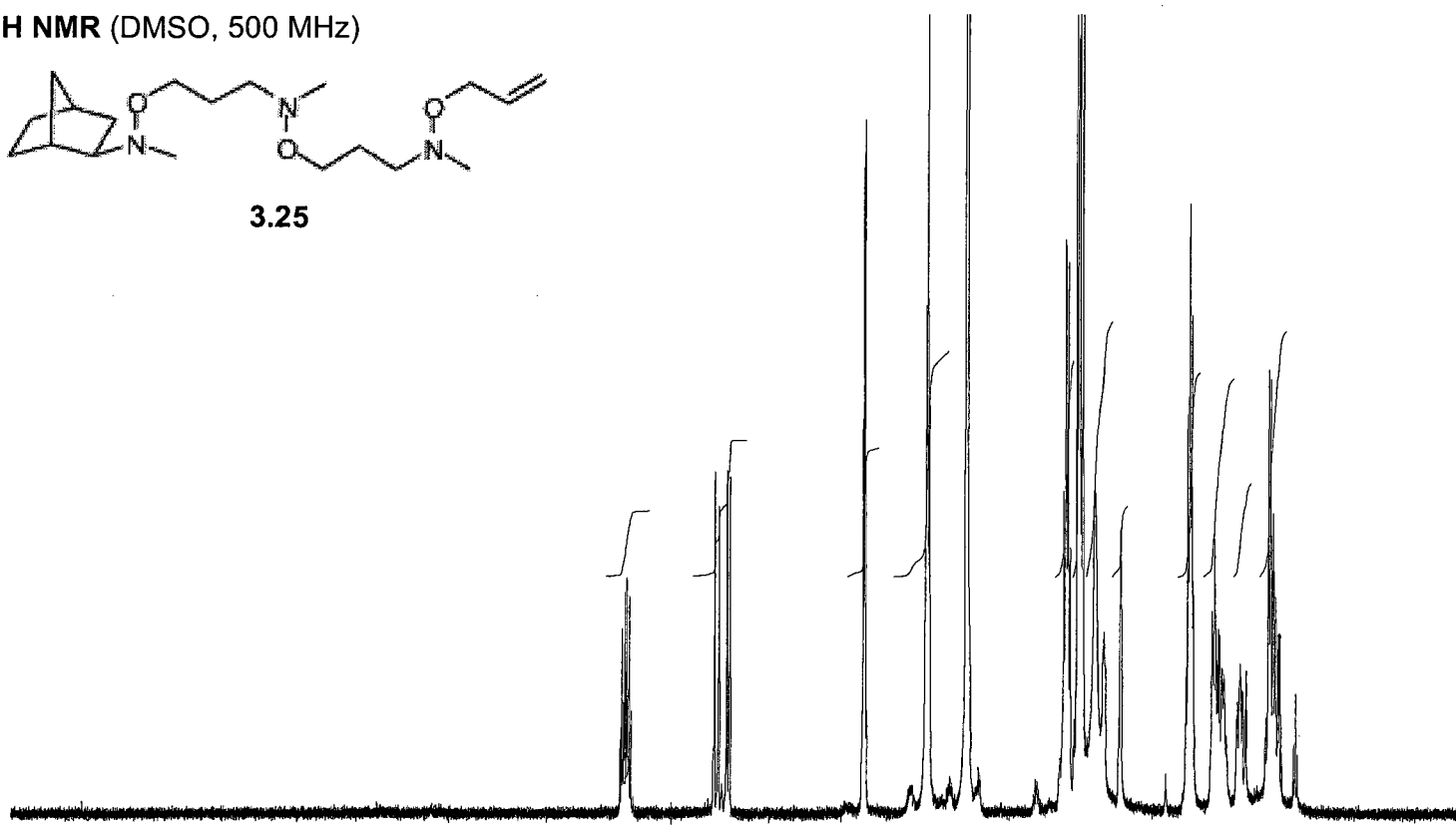
50

0

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)



3.25

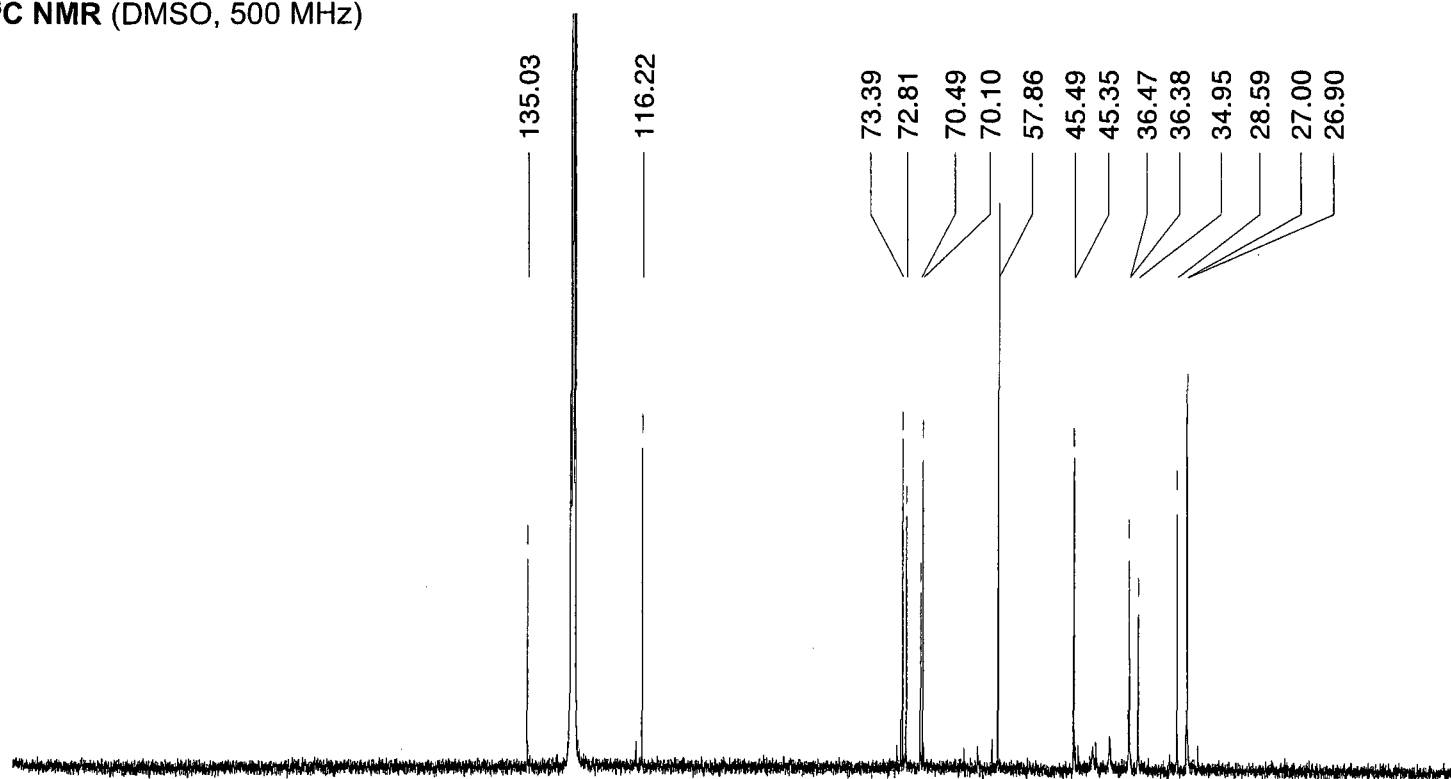


10.0  
ppm (t1)

5.0

0.0

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 500 MHz)



135.03

116.22

73.39

72.81

70.49

70.10

57.86

45.49

45.35

36.47

36.38

34.95

28.59

27.00

26.90

200  
ppm (t1)

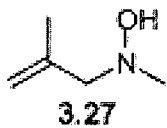
150

100

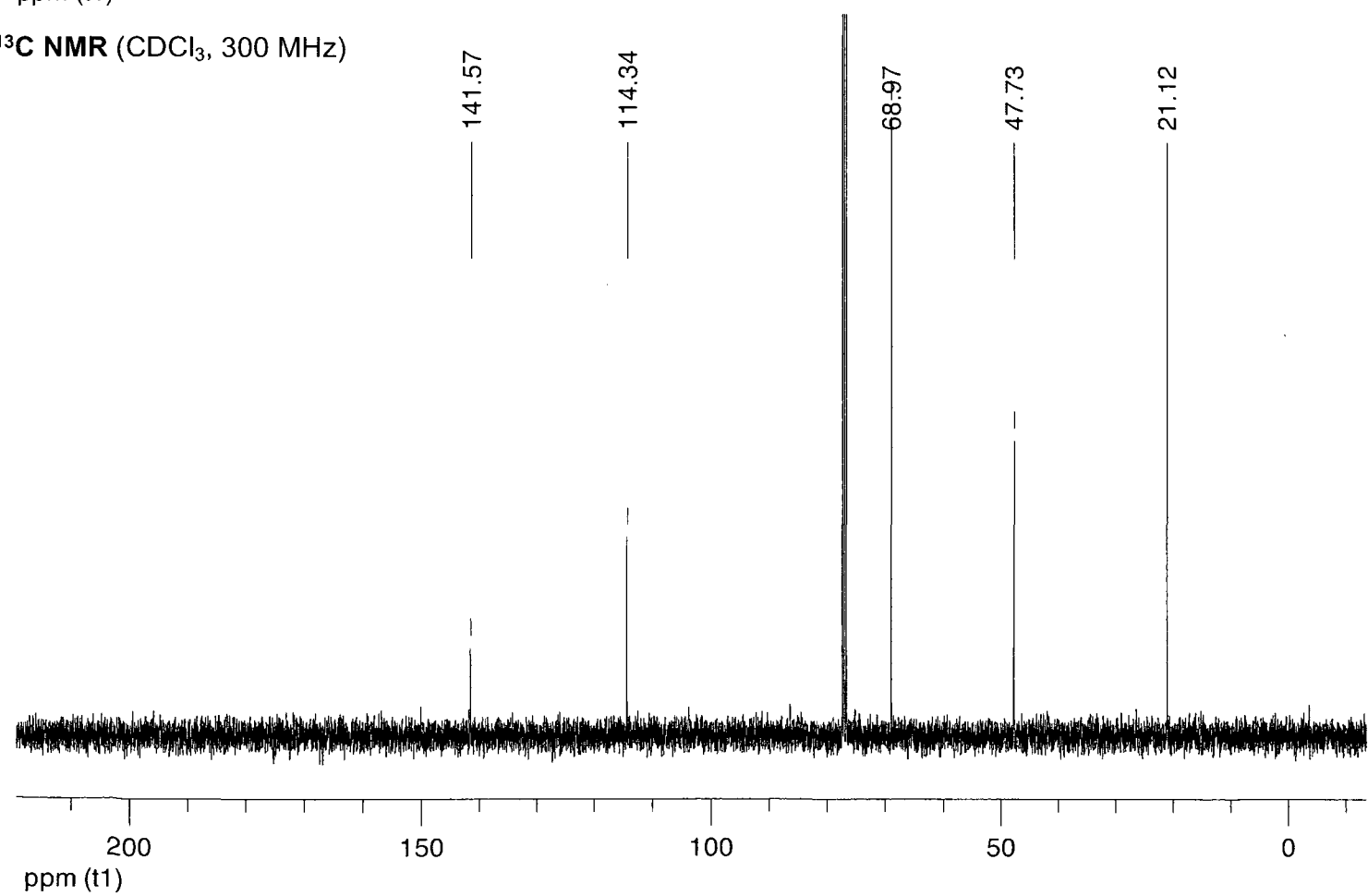
50

0

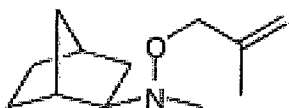
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

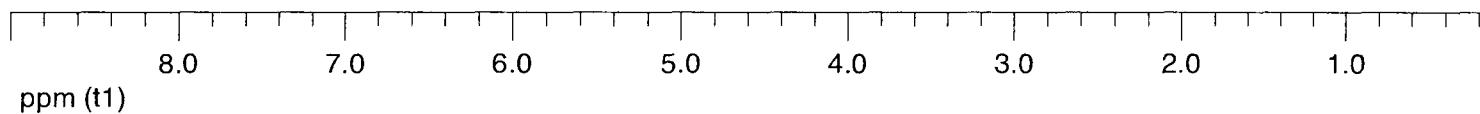
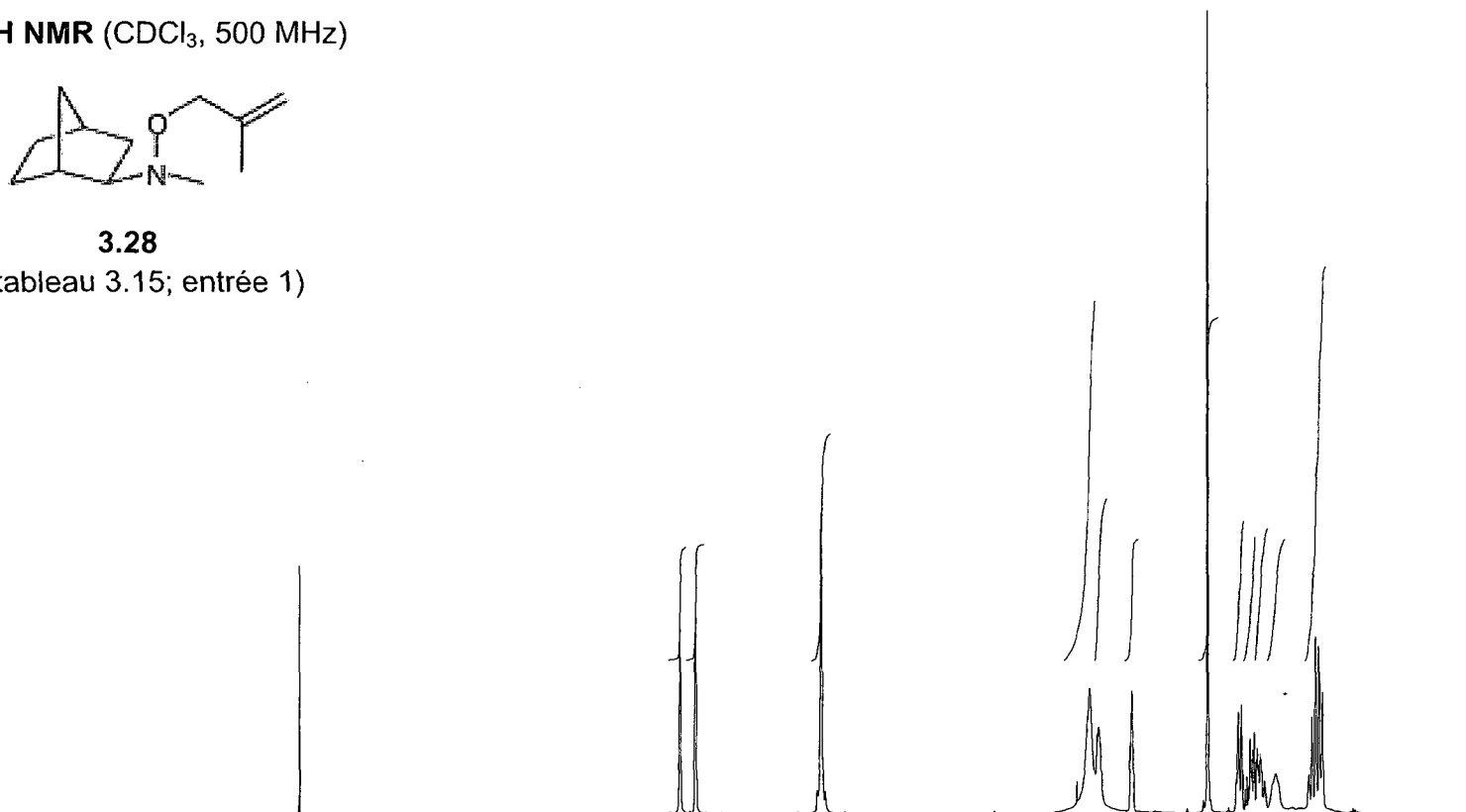


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

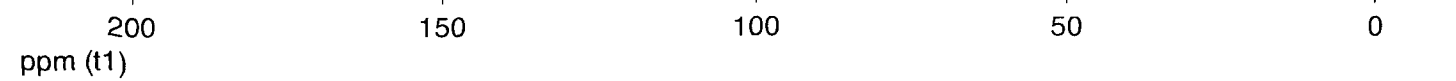
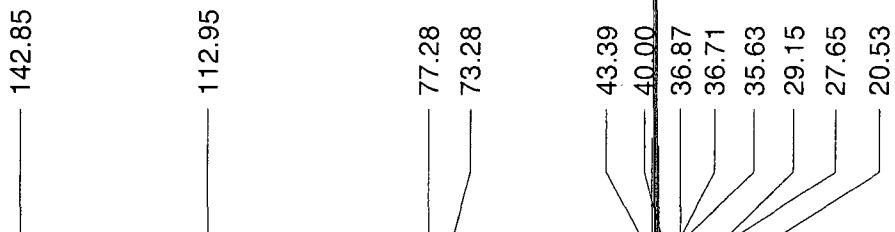


**3.28**

(tableau 3.15; entrée 1)



<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 300 MHz)

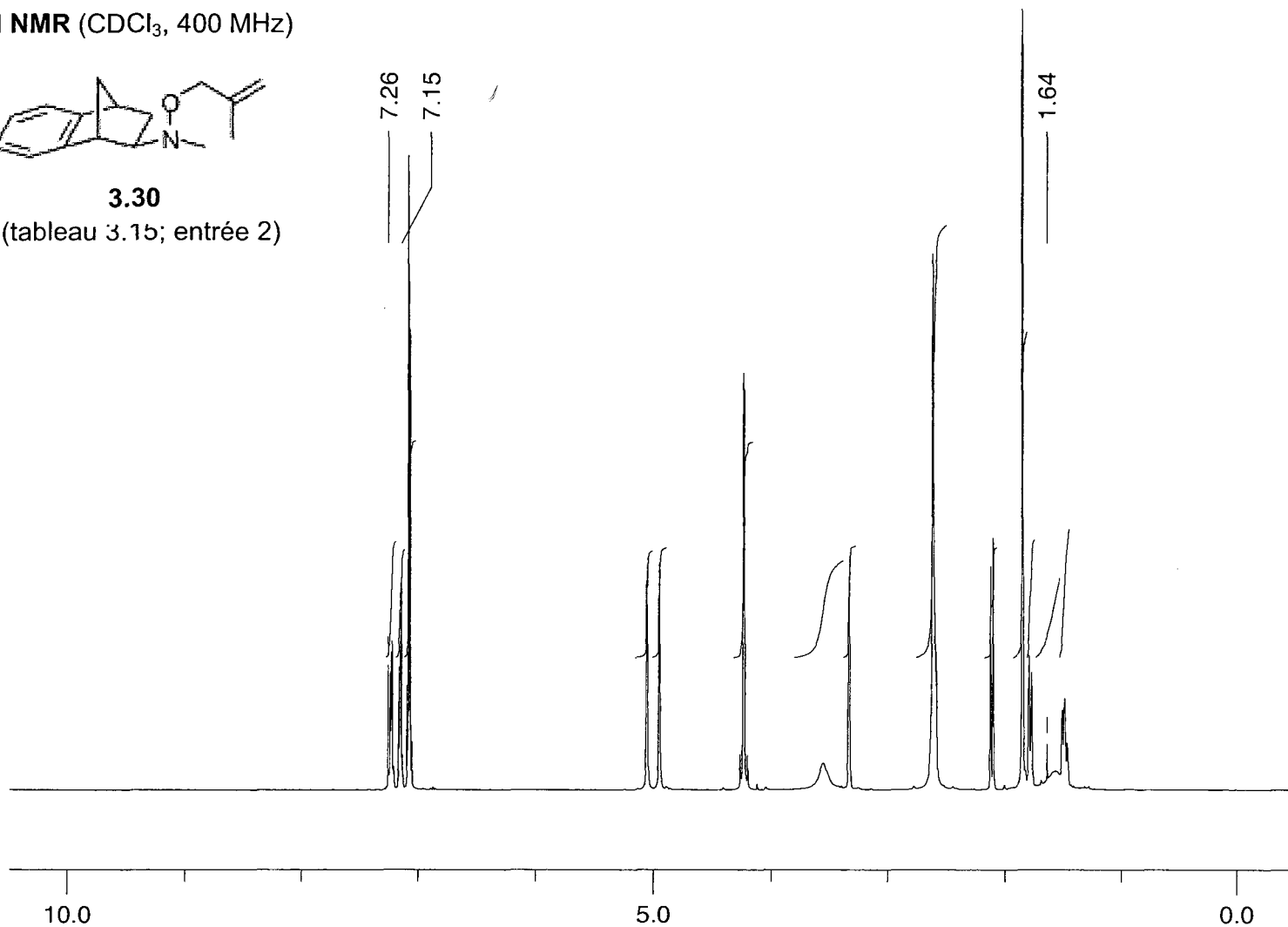


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

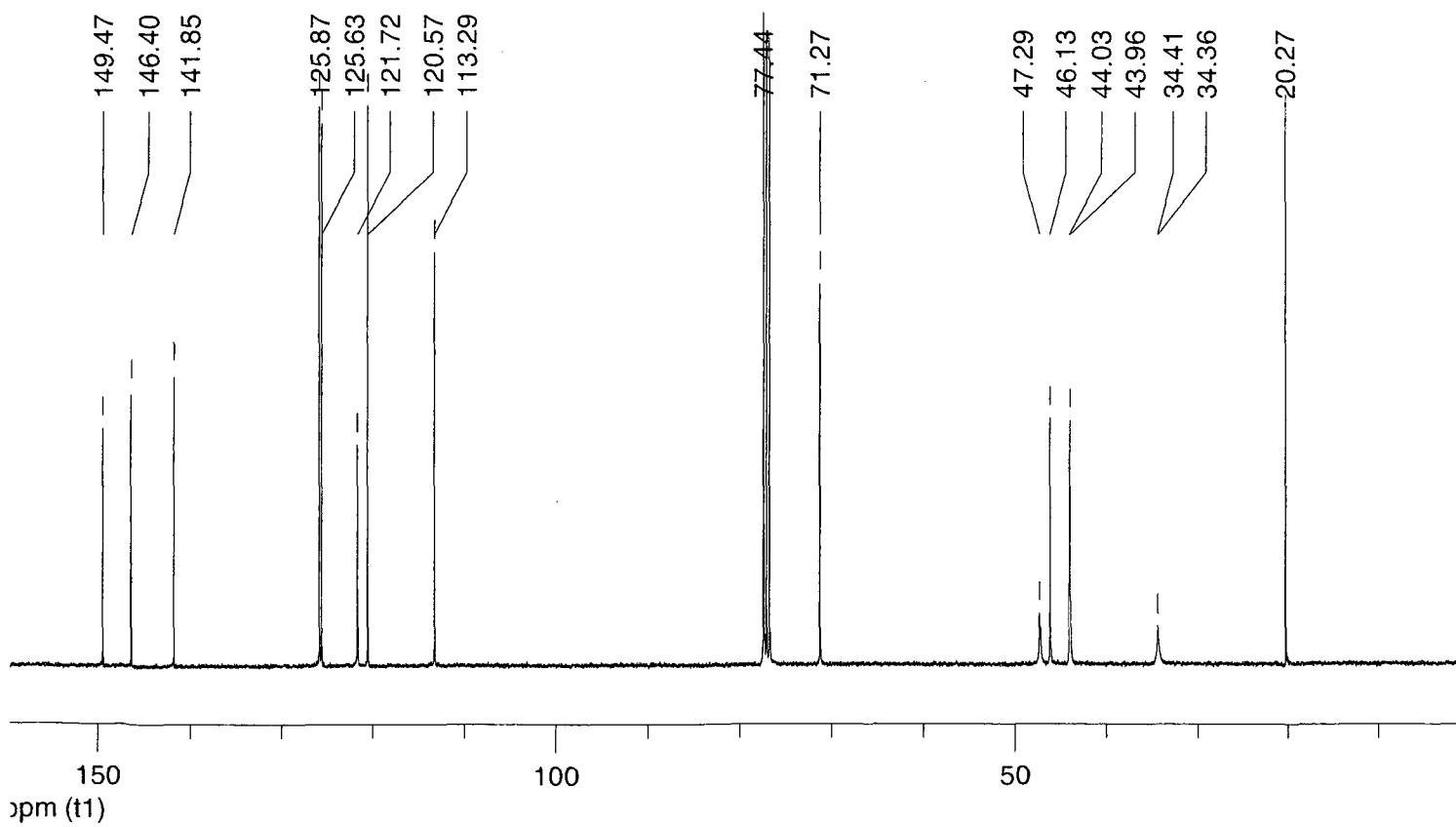


**3.30**

(tableau 3.15; entrée 2)



10.0  
ppm (t1) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

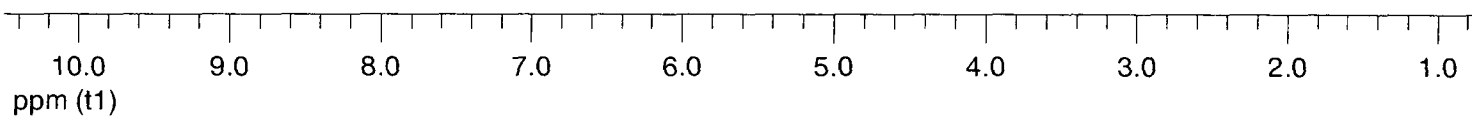
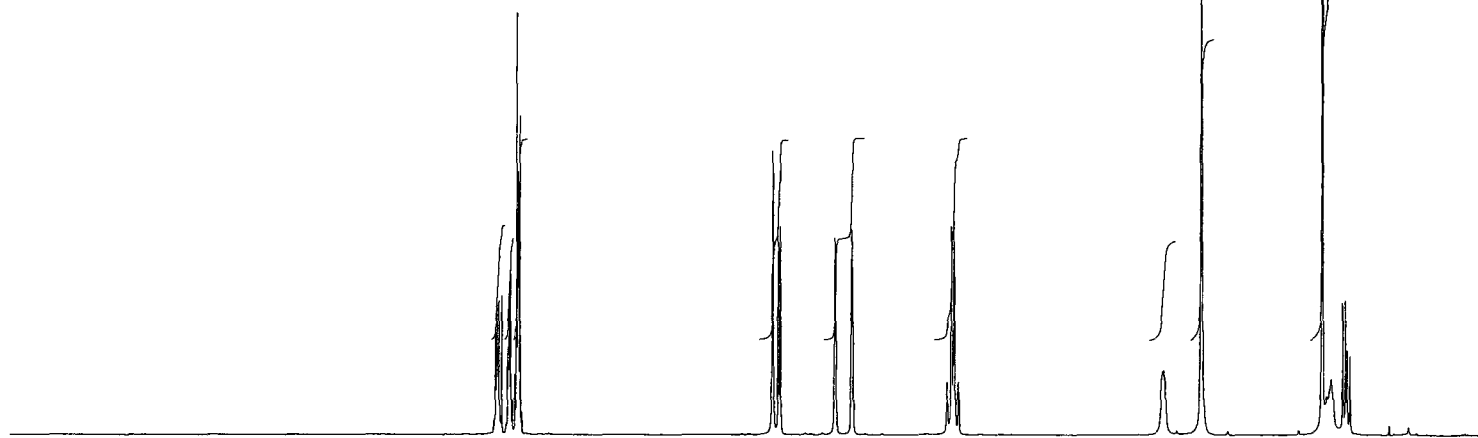


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

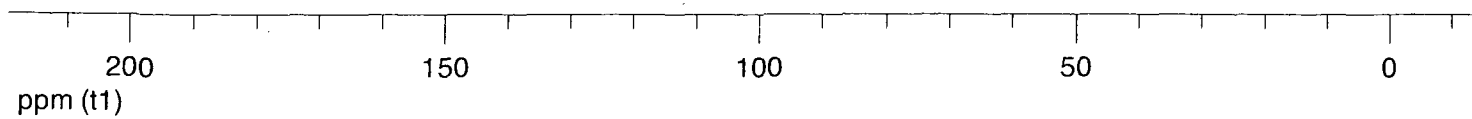
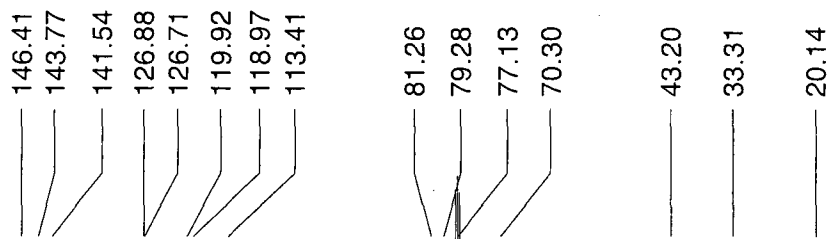


3.32

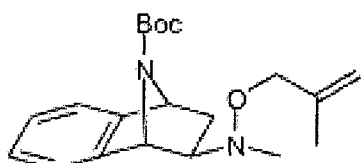
(tableau 3.15; entrée 3)



<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

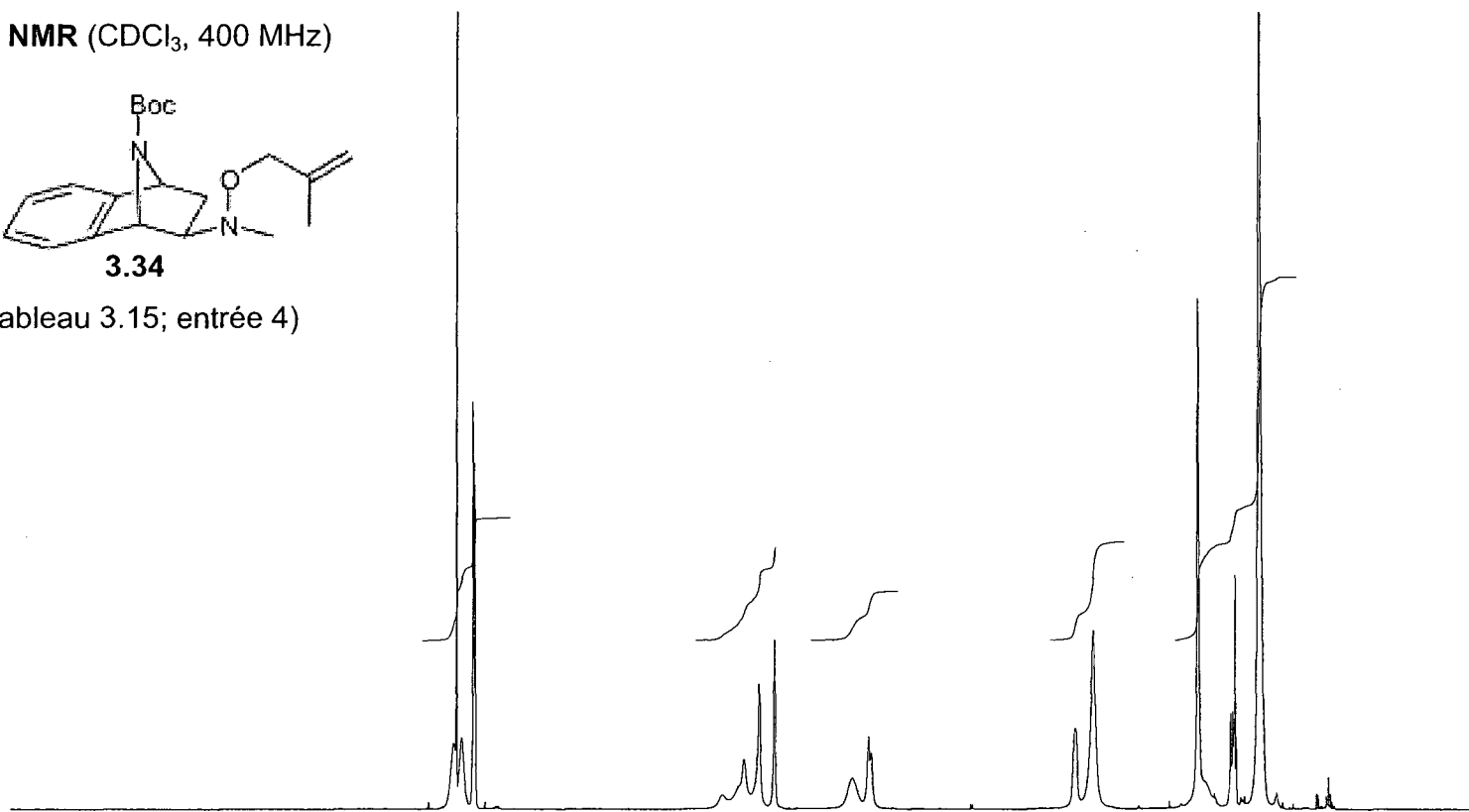


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



3.34

(tableau 3.15; entrée 4)



10.0  
ppm (t1)

5.0

0.0

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

153.80  
145.91  
143.34  
141.73  
126.56  
126.29  
120.06  
119.59  
112.46  
78.96  
76.09  
71.21  
63.35  
60.27  
42.99  
33.04  
28.00  
19.69



ppm (t1)

200

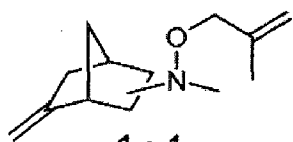
150

100

50

0

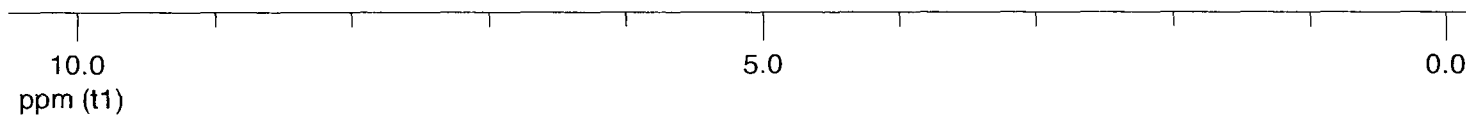
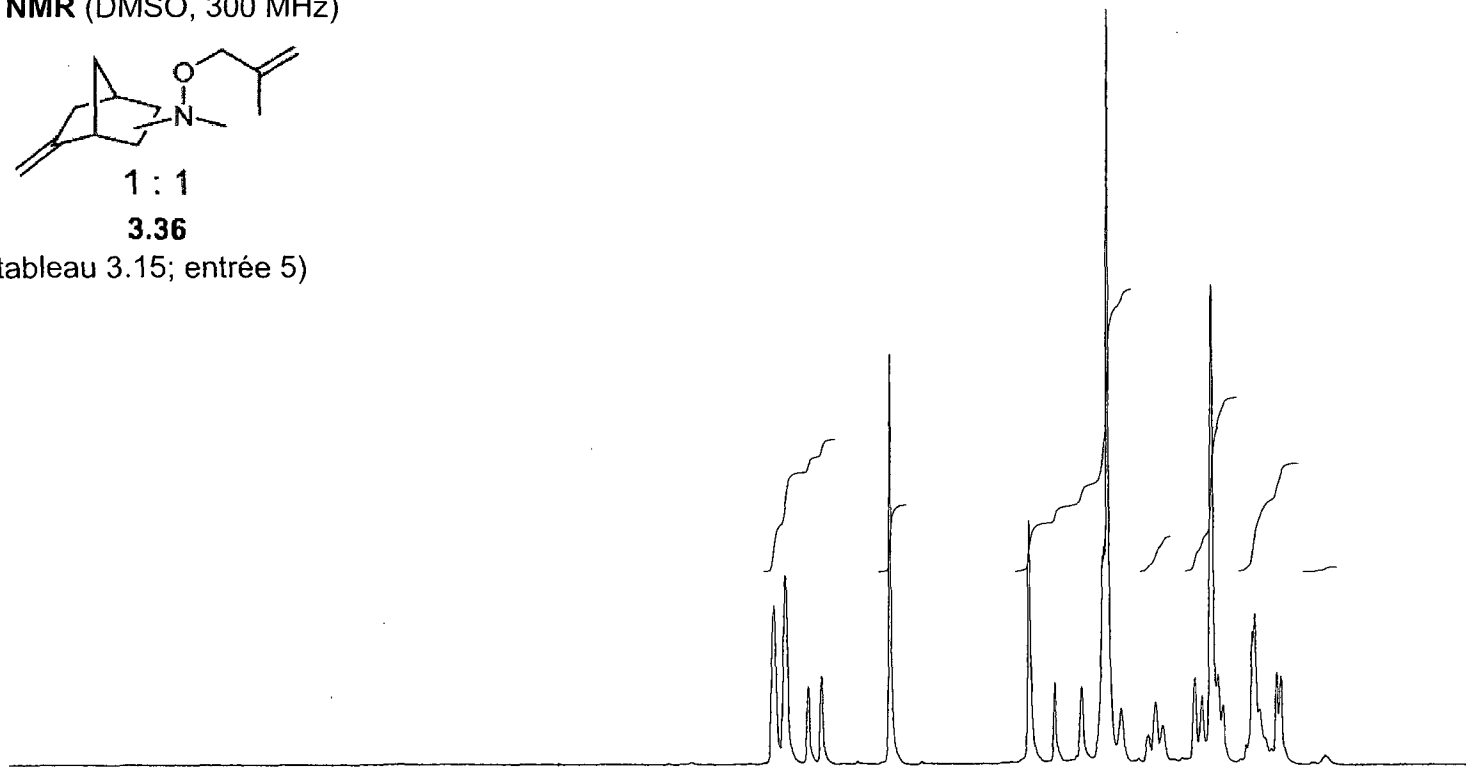
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)



1 : 1

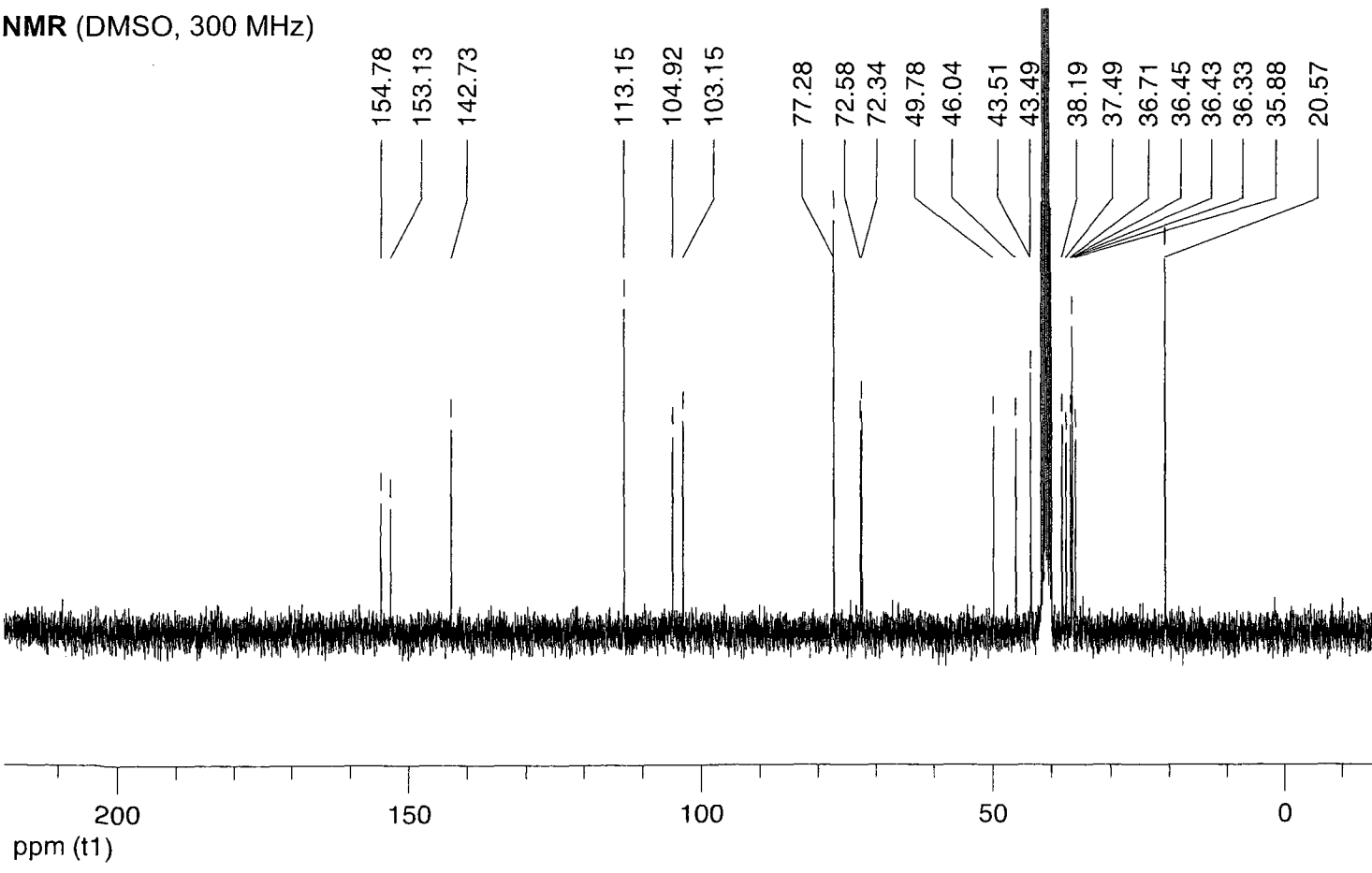
3.36

(tableau 3.15; entrée 5)

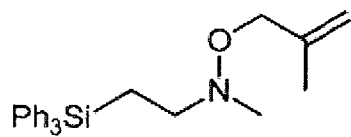


<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 300 MHz)

154.78  
153.13  
142.73  
113.15  
104.92  
103.15  
77.28  
72.58  
72.34  
49.78  
46.04  
43.51  
43.49  
38.19  
37.49  
36.71  
36.45  
36.43  
36.33  
35.88  
20.57

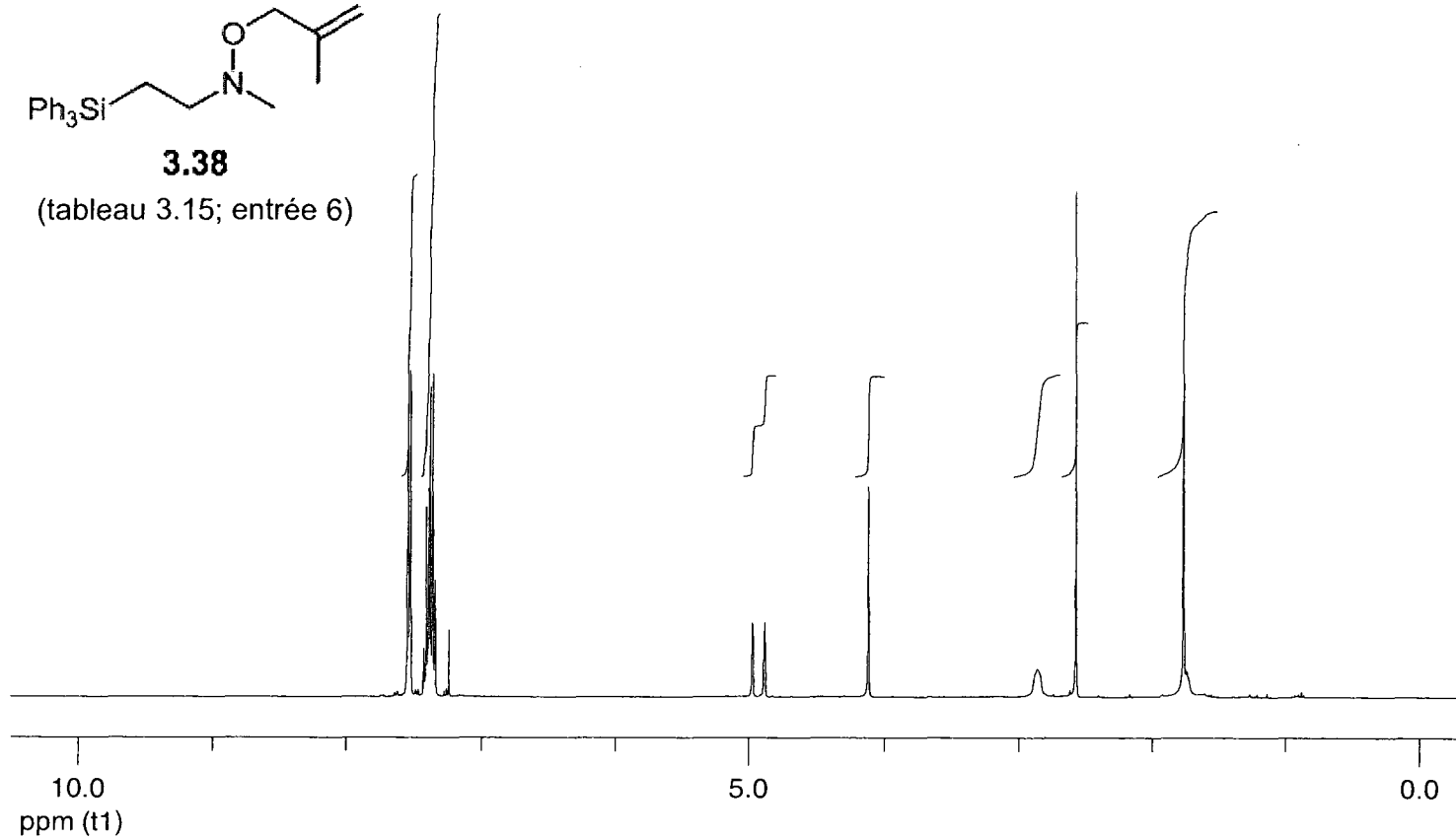


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



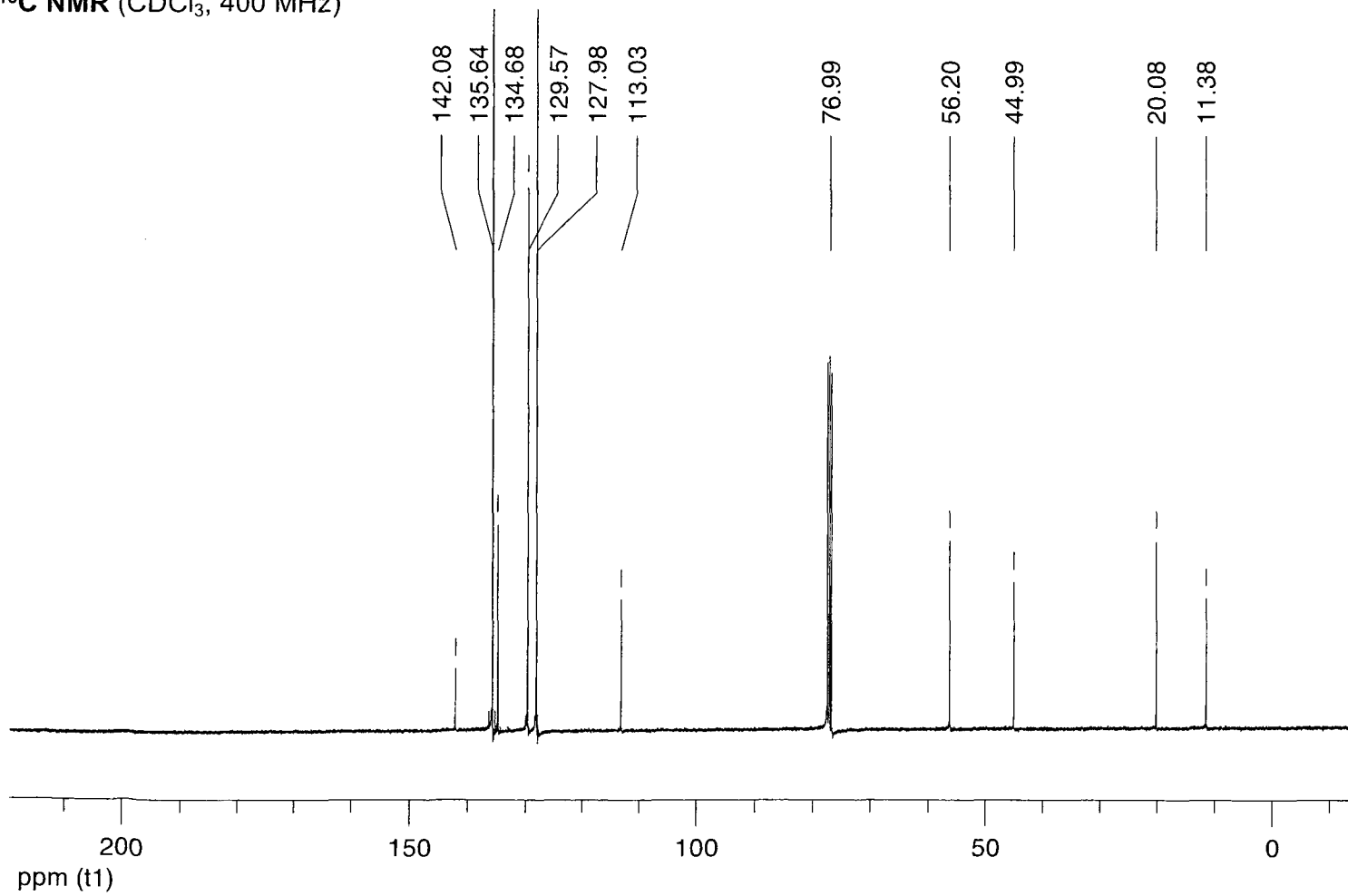
**3.38**

(tableau 3.15; entrée 6)

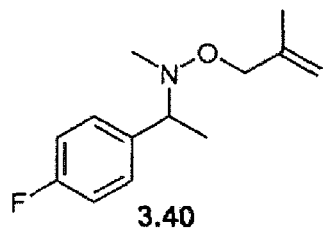


$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

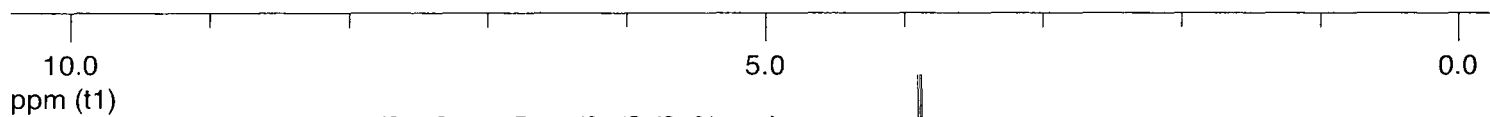
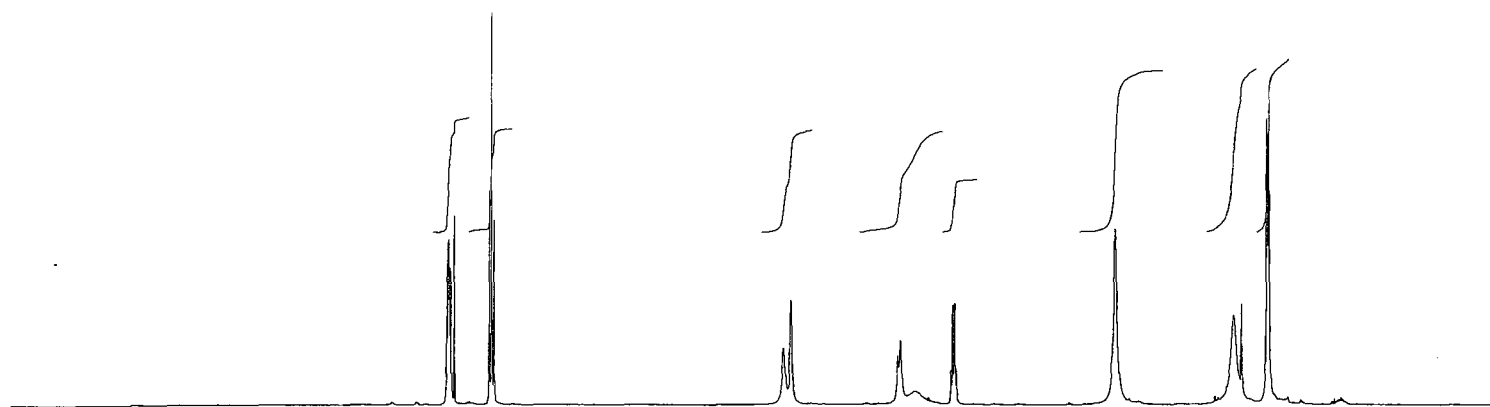
142.08  
135.64  
134.68  
129.57  
127.98  
113.03  
76.99  
56.20  
44.99  
20.08  
11.38



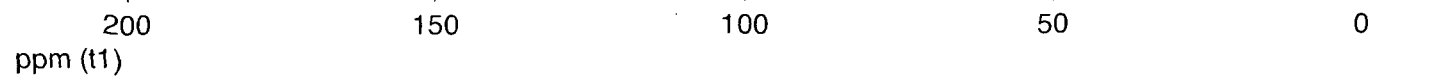
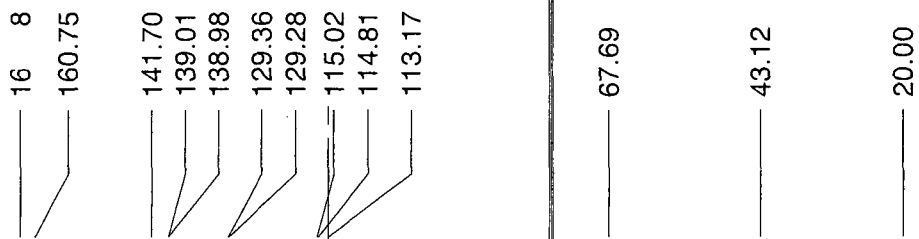
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)



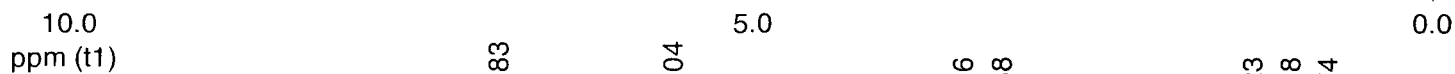
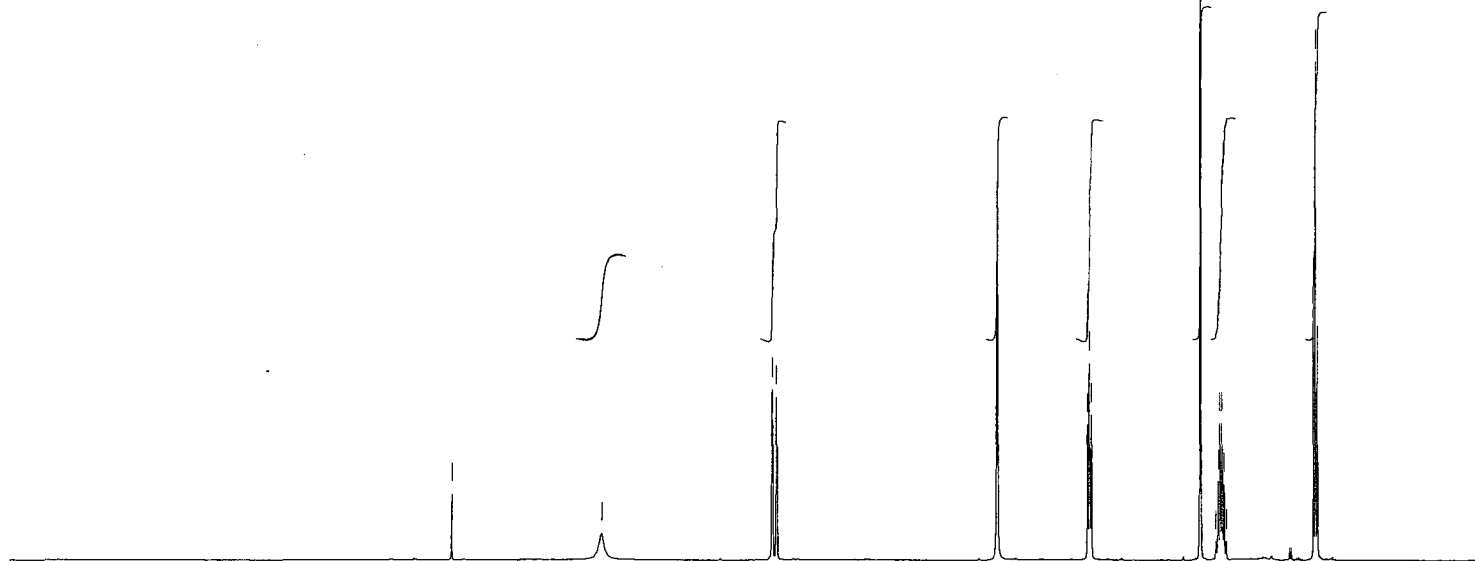
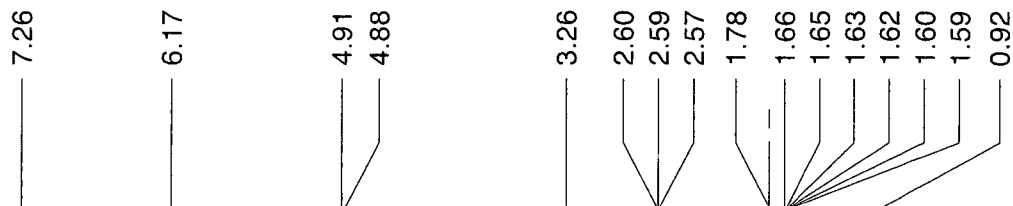
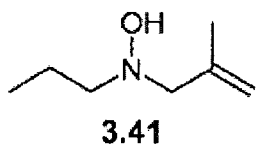
(tableau 3.15; entrée 7)



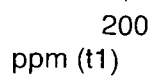
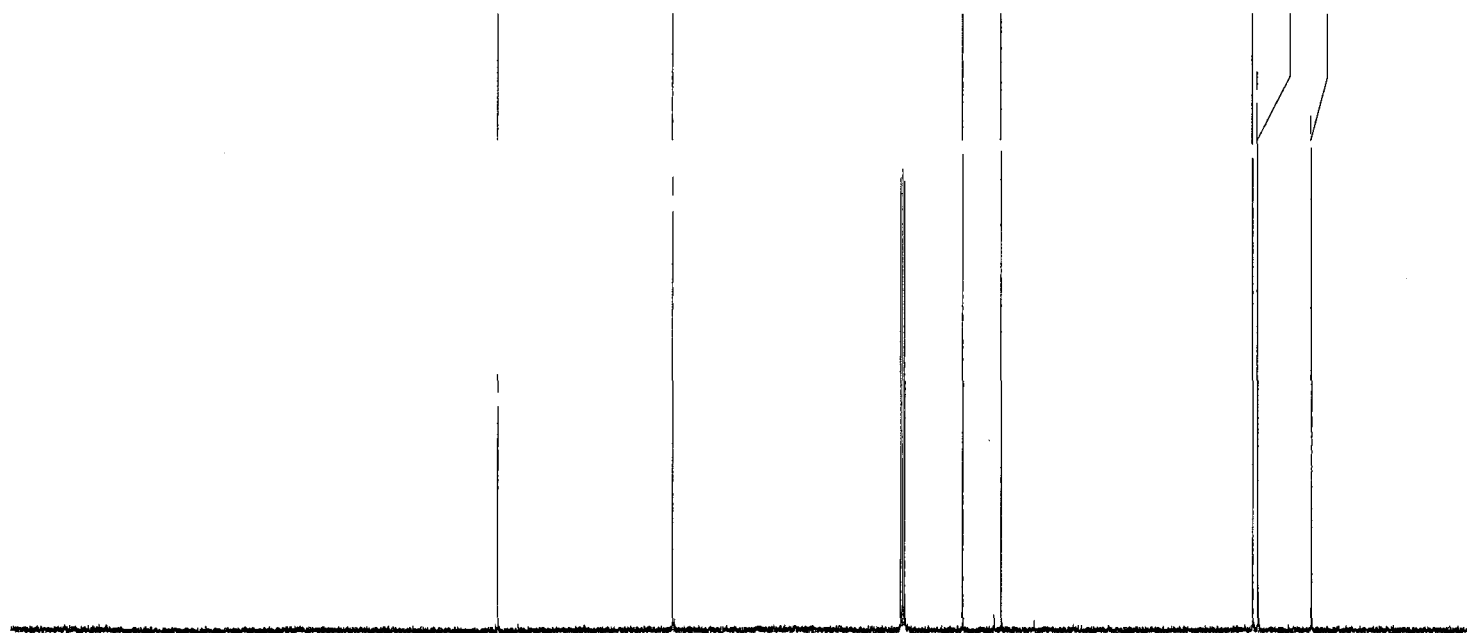
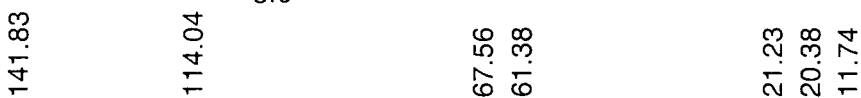
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



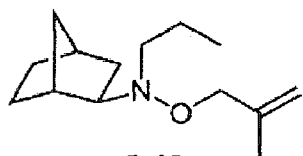
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)



<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



**3.42**

(tableau 3.19; entrée 2)

7.26

4.96

4.86

1.76

0.91

10.0  
ppm (t1)

5.0

0.0

<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz)

142.47

111.88

79.41

71.79

58.96

40.21

37.19

37.10

35.54

29.27

27.88

20.76

20.10

12.21

200  
ppm (t1)

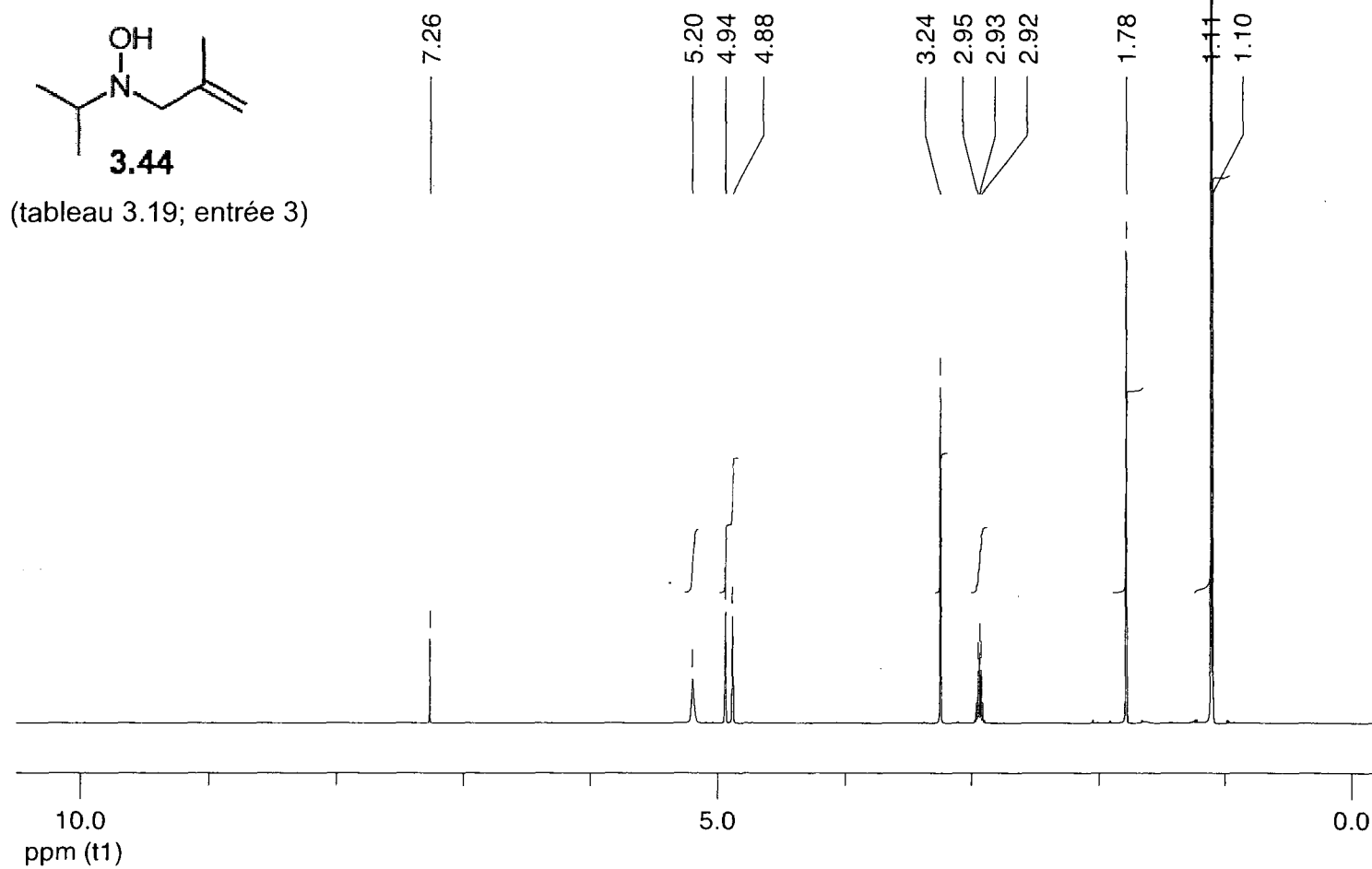
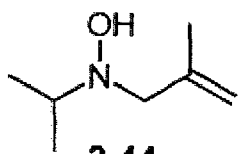
150

100

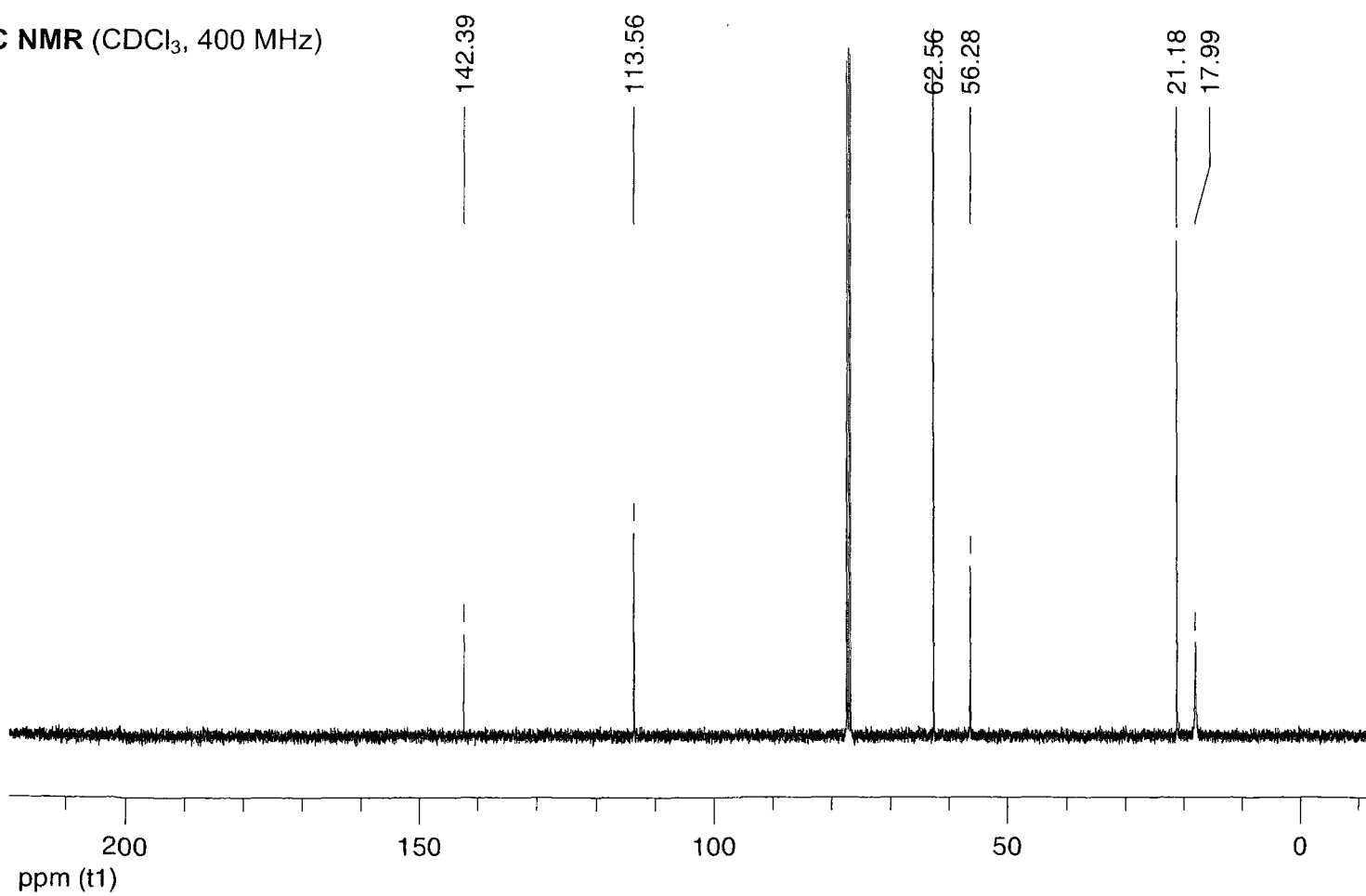
50

0

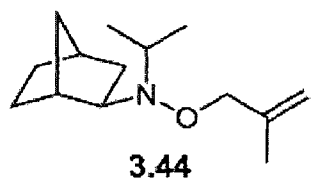
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)



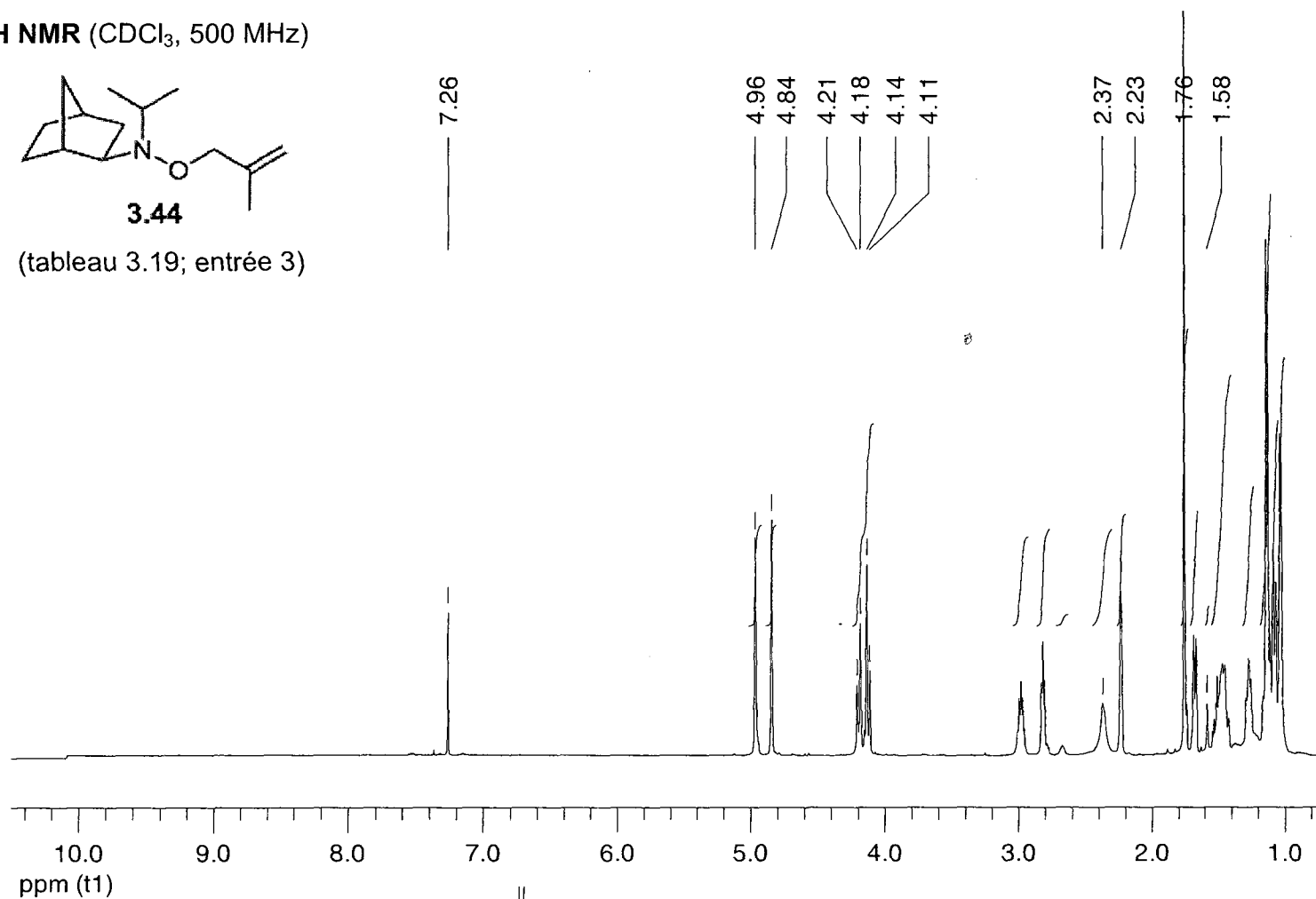
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



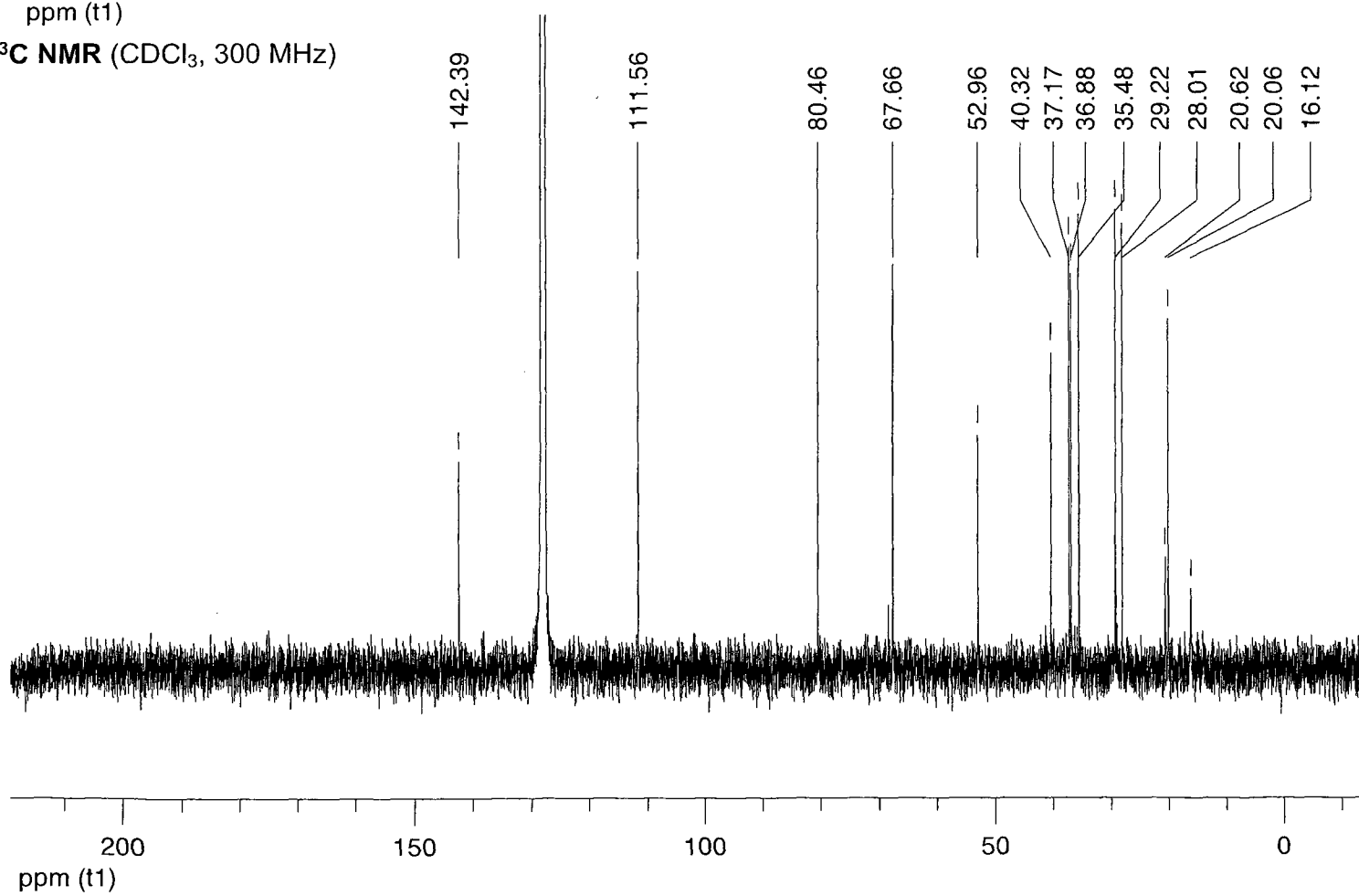
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)



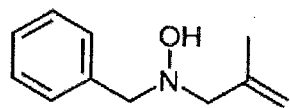
(tableau 3.19; entrée 3)



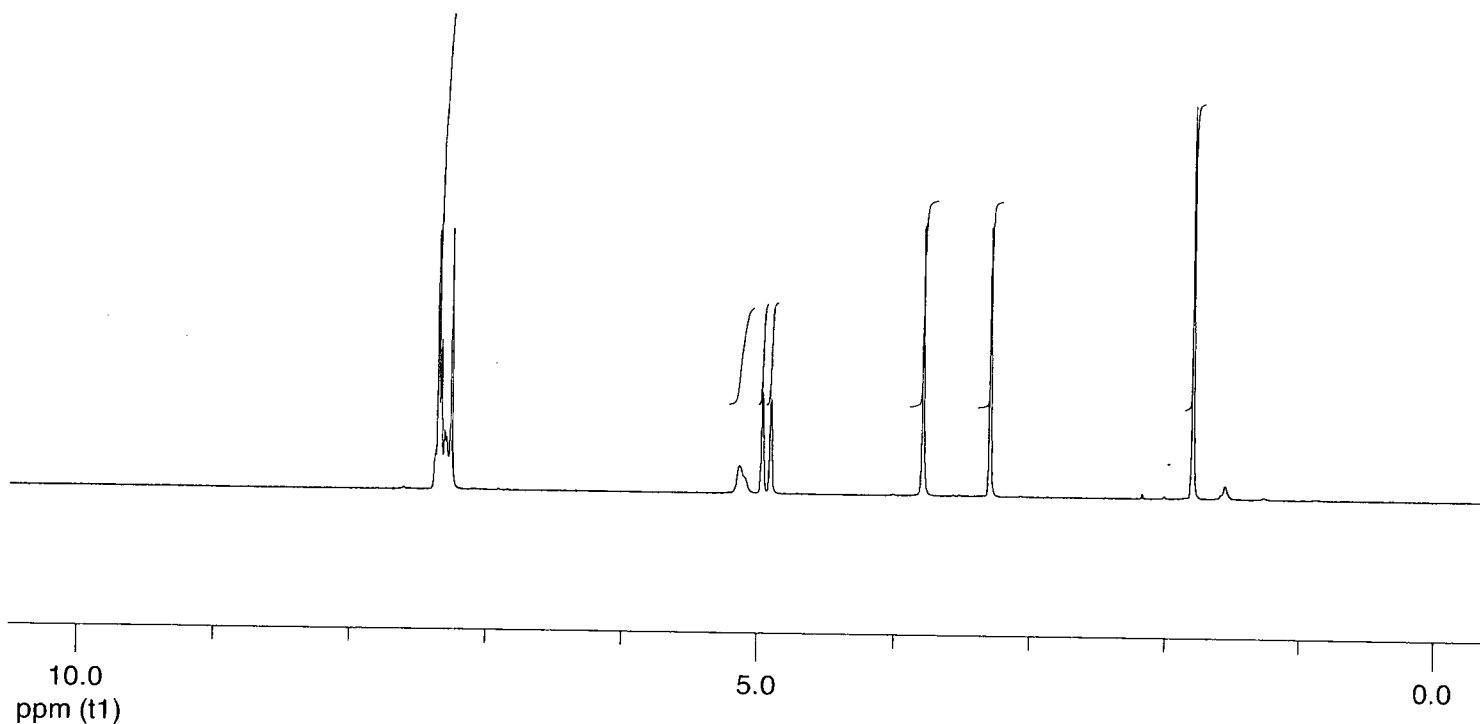
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



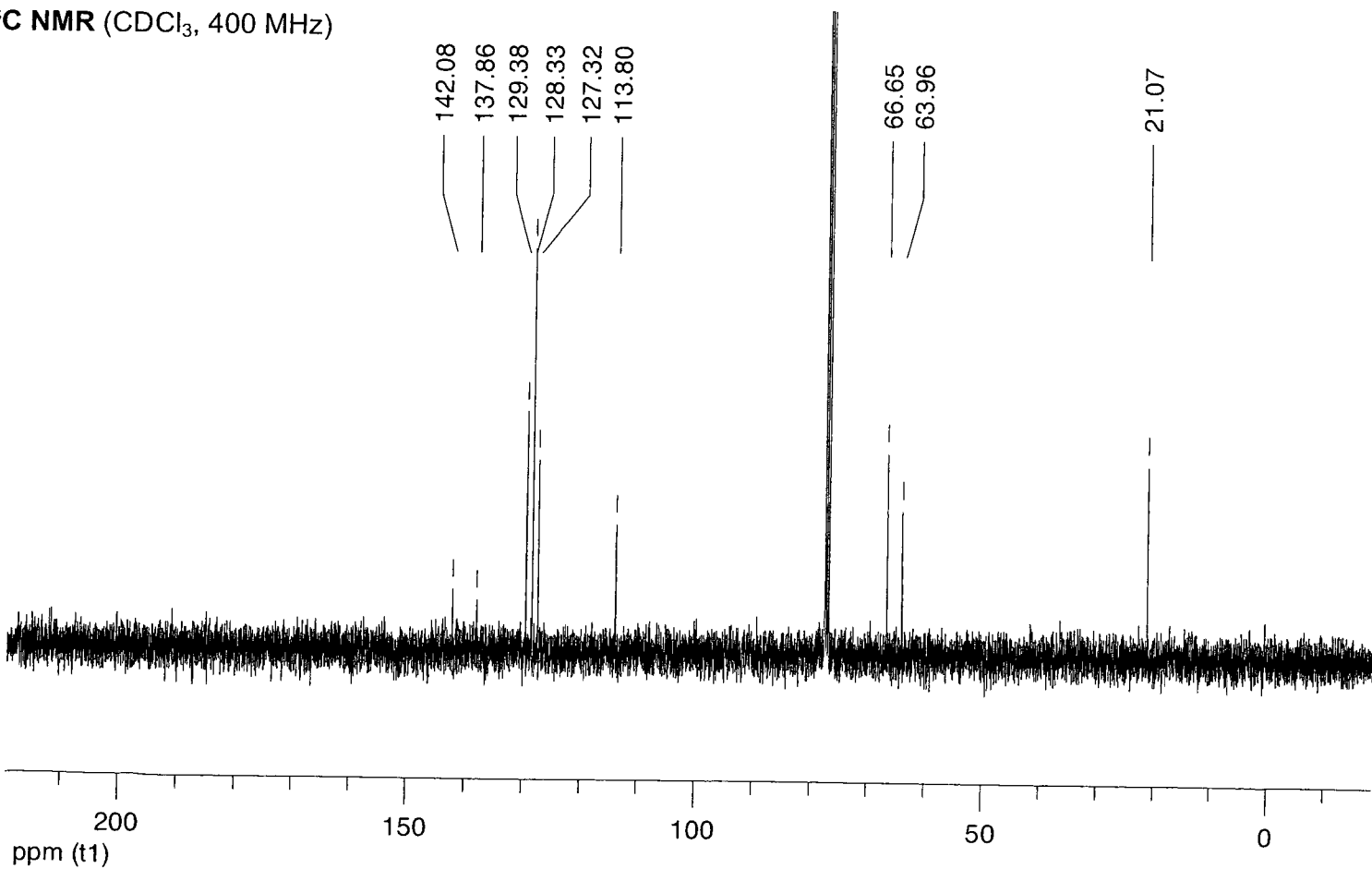
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



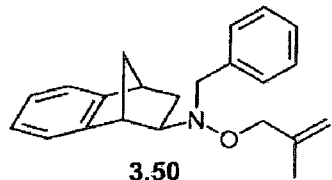
3.46



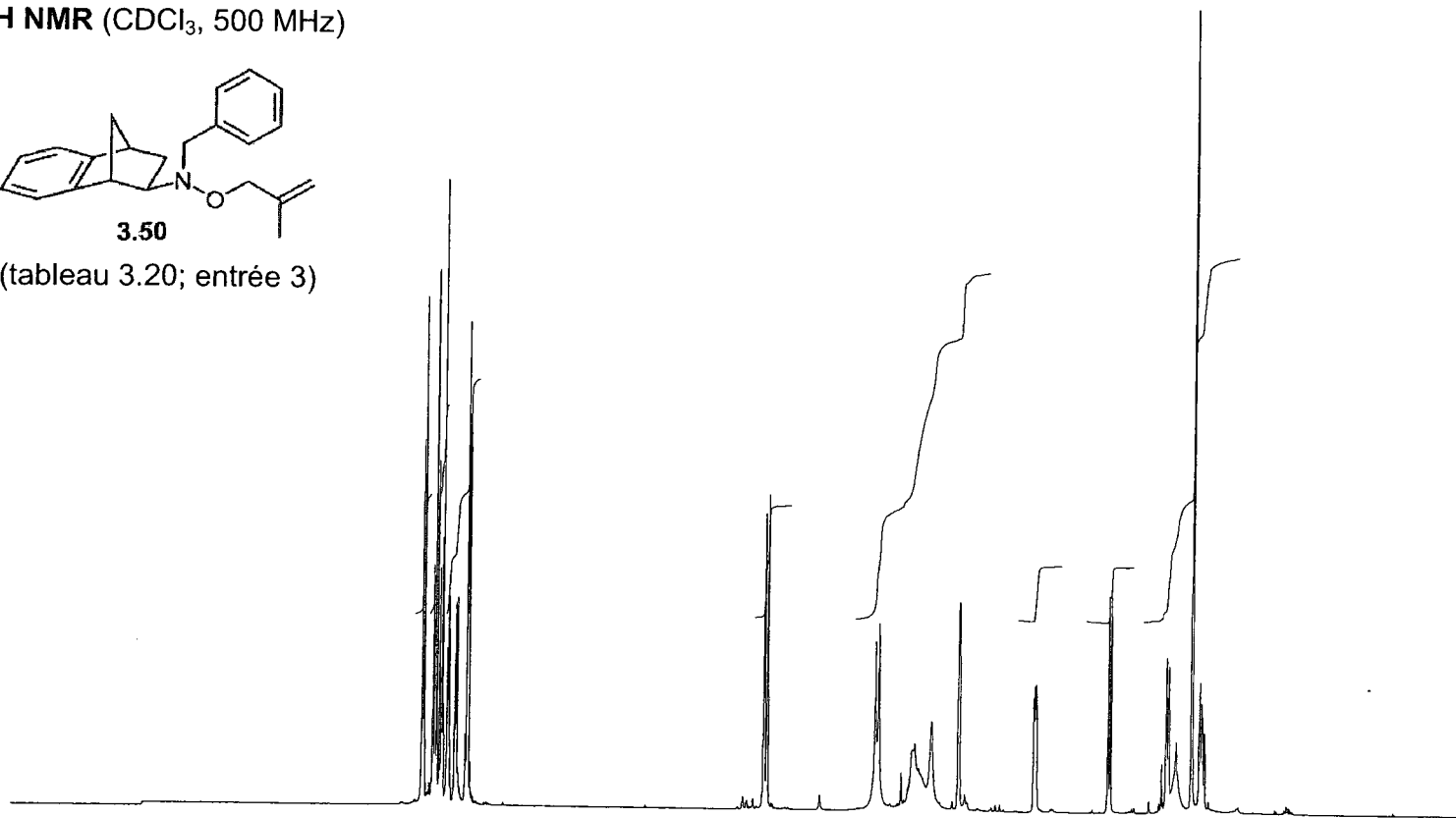
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)



(tableau 3.20; entrée 3)



10.0  
ppm (t1)

5.0

0.0

<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz)

149.80  
146.90  
142.09  
138.80  
130.32  
129.25  
127.36  
126.31  
126.12  
121.87  
120.84  
112.46  
78.94  
70.28  
62.17  
48.07  
46.55  
44.65  
34.89  
20.05



200  
ppm (t1)

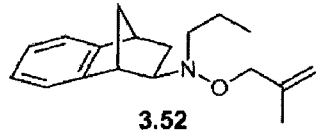
150

100

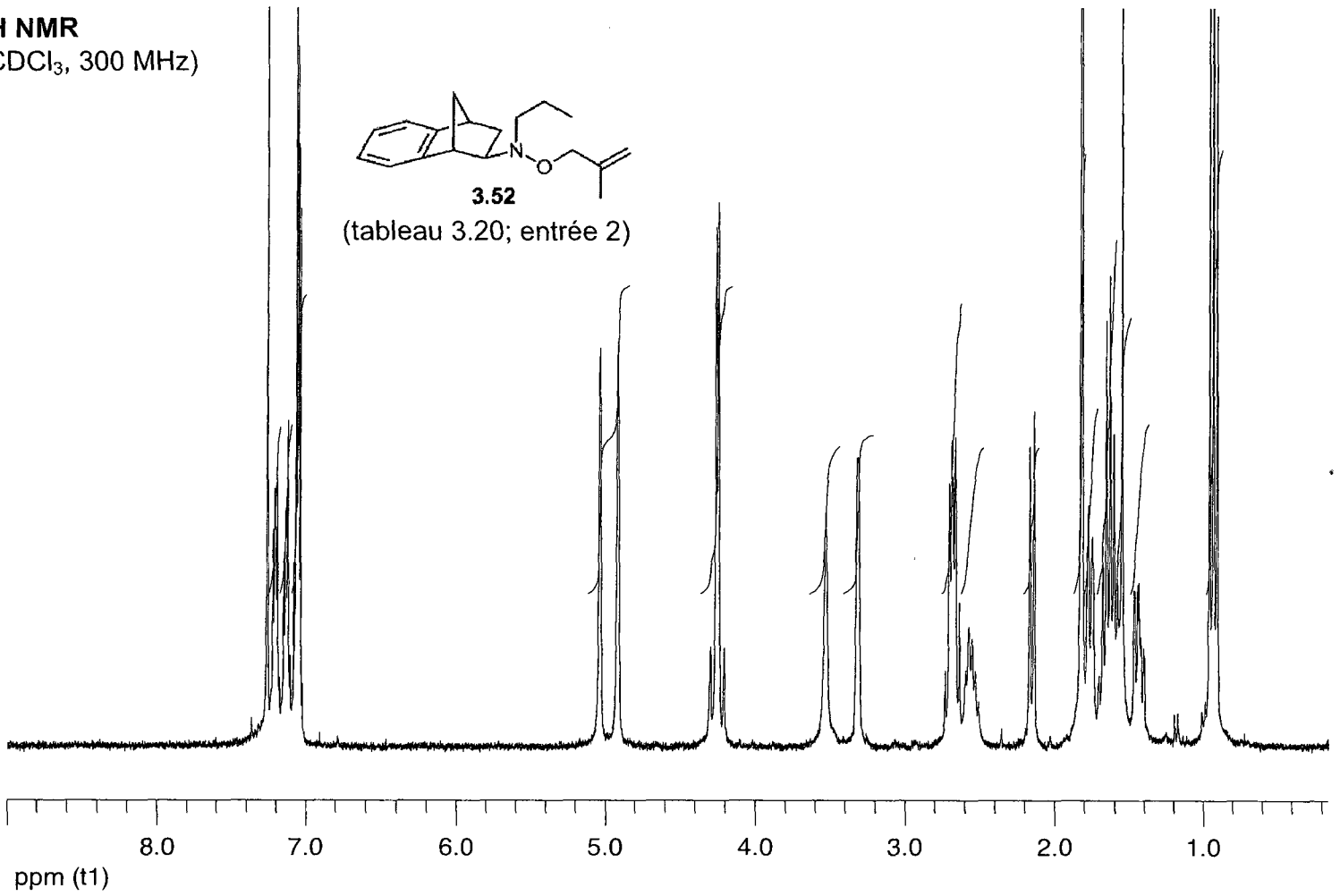
50

0

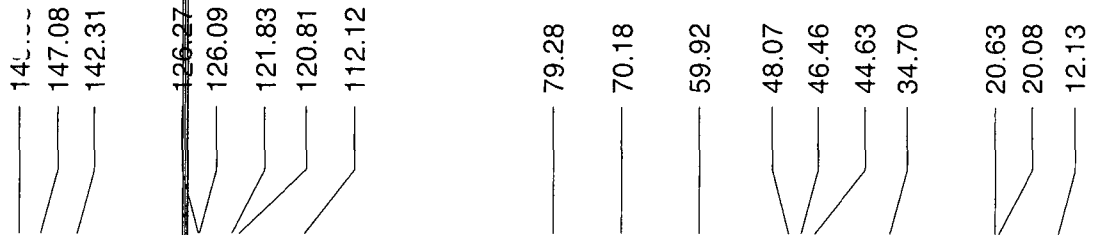
**<sup>1</sup>H NMR**  
(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



(tableau 3.20; entrée 2)



**<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz)**



ppm (t1)