

Table des matières

Résumé.....	i
Remerciements.....	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux.....	vii
Liste de schémas	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations.....	xi
1 Introduction générale	1
1.1 Importance de la chiralité	2
1.2 Obtention de composés énantiopurs	3
1.3 Objet de la thèse.....	6
2 Les colchicinoïdes.....	7
2.1 Préambule	7
2.1.1 Les allocolchicinoïdes.....	8
2.1.2 Synthèses des allocolchicinoïdes précédemment rapportées.....	8
2.1.3 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche	17
3 Analyse rétrosynthétique	20
3.1 Plan de rétrosynthèse	20
4 Couplage croisé de Suzuki-Miyaura.....	23
4.1 Préambule	23
4.1.1 Cycle catalytique.....	24
4.1.2 Amélioration des conditions réactionnelles	25
4.2 Résultats et discussion	26
4.2.1 Préambule	26
4.3 Objectifs spécifiques.....	28
4.4 Synthèse des acides <i>o</i> -(aminométhyl)phénylboroniques	29
4.5 Structure des acides <i>o</i> -(aminométhyl)phénylboroniques.....	30
4.5.1 Étude par résonance magnétique nucléaire du ^{11}B	30
4.5.2 Étude cristallographique aux rayons-X.....	31
4.6 Étude de la réactivité des acides boroniques 27-30 lors du couplage de Suzuki-Miyaura.....	34
4.6.1 Choix des substrats et des conditions expérimentales	34
4.6.2 Résultats	35
4.6.3 Optimisation des conditions réactionnelles pour des substrats encombrés ..	37
4.7 Conclusion	43
5 Synthèse de diamines chirales pour la réaction de lithiation-substitution.....	45
5.1 Préambule	45
5.2 Les diamines comme ligands chiraux.....	45
5.3 La (-)-spartéine comme source de chiralité	46
5.3.1 Les analogues à la spartéine.....	47
5.4 Problématique	51
5.5 Objectifs spécifiques.....	52
5.6 Design des ligands chiraux et hypothèse rétrosynthétique	52
5.6.1 Modélisation moléculaire	53

5.7	Synthèse des ligands chiraux	58
5.7.1	Préambule	58
5.7.2	Stratégie générale de synthèse	64
5.7.3	Autres stratégies de synthèse	78
6	Développement d'une méthode d'évaluation des ligands par extraction des picrates	81
6.1	Préambule	81
6.2	Essais préliminaires	82
6.3	Application de la méthode pour les métaux utiles en synthèse organique	83
6.4	Optimisation des conditions expérimentales	84
7	Évaluation préliminaire des ligands en synthèse énantiosélective par l'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde	89
7.1	Préambule	89
7.2	Résultats	90
7.2.1	Détermination des conditions expérimentales optimales	90
7.2.2	Évaluation des ligands chiraux	91
8	Évaluation préliminaire des ligands en synthèse énantiosélective dans la réaction de lithiation-substitution	93
8.1	Préambule	93
8.2	Résultats	94
9	Études de cyclisation <i>7-exo-tet</i> par lithiation-substitution	97
9.1	Préambule	97
9.2	Résultats	99
9.3	Conclusion	104
	Conclusion générale	105
	Partie expérimentale	107
1	Remarques générales	107
2	Synthèse	110
2.1	Procédure générale pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura	110
2.2	Synthèse des acides boroniques et leurs précurseurs	111
2.3	Synthèse de biphenyles et leurs précurseurs	114
2.4	Synthèse des dipeptides sur support solide	127
2.4.1	Fixation du premier acide aminé	127
2.4.2	Détermination du taux de substitution	127
2.4.3	Acétylation des sites non-substitués	128
2.4.4	Déprotection de la fonction amine du dernier acide aminé fixé	128
2.4.5	Couplage et déprotection du second acide aminé	128
2.4.6	Synthèse des dicétopipérazines par clivage cyclidatif	129
2.4.7	Réduction des dicétopipérazines	155
2.4.8	Méthylation des pipérazines	156
2.5	Méthylation des acides aminés	168
2.6	Addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde	169
2.7	Réaction de lithiation-substitution et préparation des réactifs	170
2.8	Synthèse des précurseurs halogénés pour la réaction de cyclisation	172
2.9	Réaction de fermeture de cycle <i>7-exo-tet</i>	175
3	Tests d'extraction des picrates	176
3.1	Titrage de l'acide picrique	176
3.2	Tests préliminaires d'extraction des picrates	176

3.3 Tests d'extraction des picrates optimisés.....	176
Bibliographie	178
Annexe 1 : Structure cristallographique du composé 27	185
Annexe 2 : Structure cristallographique du composé 29	196

Liste des tableaux

Tableau 1: Déplacements chimiques des acides boroniques 27-30 en RMN ^{11}B dans le CDCl_3	31
Tableau 2: Données cristallographiques des composés 27 et 29	32
Tableau 3: Résultats des couplages de Suzuki-Miyaura.....	35
Tableau 4 : Distance azote-lithium et angle dièdre obtenus par modélisation moléculaire des composés modèles 68 , 92 et 93	56
Tableau 5 : Préparation de dicétopipérazines à l'aide du support solide	62
Tableau 6 : Dicétopipérazines synthétisées et rendements de synthèse	68
Tableau 7 : Résumé des tentatives pour la réduction des dicétopipérazines	74
Tableau 8 : <i>N,N'</i> -diméthylpipérazines synthétisées et rendements de synthèse.....	76
Tableau 9 : Essai de clivage cyclidatif à l'aide de micro-ondes pour c[L-Leu-L-Leu] 94 .	78
Tableau 10 : Acides aminés <i>N</i> -méthylés synthétisés et rendements de synthèse	79
Tableau 11 : Résultats des extractions pour l'éther-15-couronne-5 et la (-)-spartéine à $2,4 \times 10^{-4}$ M envers différents picrates en utilisant les hydroxydes de métaux avec 10 mL de solution.....	83
Tableau 12 : Résultats des extractions pour la (-)-spartéine à différentes concentrations envers les picrates en utilisant les nitrates de métaux avec 10 mL de solution	84
Tableau 13: Résultats des extractions pour la (-)-spartéine, le c[L-Pro-L-Pro]R 92 et la quinuclidine à différentes concentrations envers les picrates en utilisant les nitrates de métaux avec 1 mL de solutions.....	85
Tableau 14 : Résultats des tests d'extraction des picrates selon les conditions optimisées à 7×10^{-4} M.....	86
Tableau 15 : Résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction d'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde.....	90
Tableau 16 : Résultats de l'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde avec les ligands synthétisés.....	91
Tableau 17 : Résultats antérieurs obtenus pour la réaction de lithiation-substitution dans la synthèse de la <i>N</i> -Boc-phénylglycine 67	94
Tableau 18 : Résultats des études de lithiation-substitution pour différents ligands.....	95

Liste de schémas

Schéma 1 : Couplage croisé de Suzuki-Miyaura démontrant l'influence de l'encombrement stérique des substrats	18
Schéma 2 : Synthèse de biphenyles emcombrés par couplage de Meyers.....	19
Schéma 3 : Synthèse des acides <i>o</i> -(aminométhyl)phénylboroniques	30
Schéma 4 : Optimisation des conditions réactionnelles pour le couplage de Suzuki-Miyaura	39
Schéma 5 : Synthèse de l'halogénure 57	41
Schéma 6 : Synthèse de l'ester boronique 60	42
Schéma 7 : Conditions expérimentales de couplage Suzuki-Miyaura pour la synthèse d'un précurseur de l'allocolchicine 66	43
Schéma 8 : Premier exemple d'utilisation du complexe BuLi•(-)-spartéine	46
Schéma 9 : Réaction de lithiation-substitution asymétrique développée par Hoppe	47
Schéma 10 : Cycle catalytique proposé par O'Brien pour la déprotonation énantiomérisélective avec échange de ligands.....	50
Schéma 11 : Synthèse en parallèle de dicétopipérazines	59
Schéma 12 : Synthèse de dicétopipérazine par la réaction de Ugi.....	60
Schéma 13 : Synthèse de dicétopipérazines par micro-ondes (MW).....	61
Schéma 14 : Stratégie pour la préparation de dicétopipérazines sur support solide	61
Schéma 15 : Synthèse d'un dipeptide sur résine oxime	65
Schéma 16 : Conditions expérimentales de synthèse de dipeptides optimisée	67
Schéma 17 : Conditions optimisées pour la réduction et la méthylation des ligands chiraux	76
Schéma 18 : Syntèse du <i>N</i> -Boc- <i>N</i> -TMS-benzylamine 189	94
Schéma 19 : Synthèse de l'halogénure 191 et tentative de cyclisation à partir de celui-ci	100
Schéma 20 : Synthèse du précurseur 196 pour la réaction de cyclisation 7- <i>exo</i> -tet	102
Schéma 21 : Tentative de cyclisation à partir du précurseur 196	103

Liste des figures

Figure 1: Exemples de produits naturels synthétisés depuis 1828.....	1
Figure 2: Énantiomères d'un acide α -aminé.....	2
Figure 3: Images miroir (énantiomères) de la thalidomide	3
Figure 4: Exemple de classique d'un racémate de la phényléthylamine	3
Figure 5: Induction asymétrique lors de l'addition d'un organomagnésien en α d'un centre chiral	4
Figure 6: Exemple d'utilisation de catalyseurs chiraux pour la synthèse asymétrique : époxydation asymétrique de Sharpless	5
Figure 7: Structure générale des colchicinoïdes et des allocolchicinoïdes provenant du colchique d'automne.....	7
Figure 8: Hémisynthèse d'allocolchicinoïdes.....	9
Figure 9: Schéma rétrosynthétique de la première synthèse totale d'allocolchicinoïde en 1951 par Rapoport.	10
Figure 10: Rétrosynthèse de la <i>N</i> -acétylcolchicinol 2 par Sawyer et Macdonald.	11
Figure 11: Rétrosynthèse d'allocolchicinoïdes par DeShong et Seganish.	11
Figure 12: Rétrosynthèse de l'allocolchicine 9 par Wulff.....	12
Figure 13: Rétrosynthèse de la (<i>S</i>)- <i>N</i> -acétylcolchinol 3 par Green et Djurdjevic.	13
Figure 14: Rétrosynthèse de la (<i>S</i>)- <i>N</i> -acétylcolchinol 2 par Léonard.	13
Figure 15: Rétrosynthèse de l'allocolchicine 9 par Fagnou et Leblanc.	14
Figure 16: Méthode d'introduction du centre stéréogénique dans la synthèse totale de la (<i>S</i>)- <i>N</i> -acétylcolchinol 2 par le groupe de Kocienski.	15
Figure 17: Mécanisme de cyclisation oxydatif proposé par Kocienski.	16
Figure 18 : Couplage de Suzuki-Miyaura envisagé par Barberis pour la formation du système bicyclique.	17
Figure 19 : Rétrosynthèse envisagée par Barberis pour la synthèse d'un composé modèle analogue à l'allocolchicine.	18
Figure 20: Plan de rétrosynthèse d'allocolchicinoïdes	21
Figure 21: Conditions expérimentales originales pour la formation de liaison aryle-aryl développées par Suzuki et Miyaura en 1981.	24
Figure 22 : Version améliorée du cycle catalytique proposé par Suzuki.....	24
Figure 23: Rétrosynthèse des <i>o</i> -aminométhylbiphényles et structure des acides <i>o</i> -aminométhylphényles boroniques 24 et 26	26
Figure 24: Exemples de molécules bioactives possédant le motif <i>o</i> -aminométhylbiphényle.	27
Figure 25: Acides boroniques utilisés pour l'étude du couplage de Suzuki-Miyaura.....	28
Figure 26: Délocalisation des électrons par résonance causée par l'ajout d'un groupement Boc.	28
Figure 27: Structure (droite) et structure cristalline aux rayons-X (gauche) de l'acide <i>o</i> -((<i>N</i> -méthylamino)méthyl) phénylboronique 27 . Ellipsoïdes tracés au niveau de probabilité de 50%.	33
Figure 28 : Structure (droite) et structure cristalline aux rayons-X (gauche) de l' <i>o</i> -((<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)méthyl) phénylboronique 29 . Ellipsoïdes tracés au niveau de probabilité de 50%.	34
Figure 29: Halogénures choisis pour l'étude du couplage de Suzuki-Miyaura.....	34

Figure 30: Substrats nécessaires à la synthèse de composés modèles et pour les études de cyclisation	38
Figure 31 : Isomères (-) et (+) de la spartéine 68	46
Figure 32 : Spartéine et analogues de la spartéine développés par le groupe de Beak.....	48
Figure 33 : Design rationnel d'analogues à la (+)-spartéine par O'Brien.....	49
Figure 34 : Analogues à la (+)-spartéine.....	49
Figure 35: Diamines vicinales les plus utilisées en synthèse asymétrique	51
Figure 36 : Ligands chiraux proposés	52
Figure 37 : Plan de rétrosynthèse des ligands chiraux	53
Figure 38: Modèles utilisés pour les études de modélisation moléculaire.....	55
Figure 39 : Superposition des conformations de plus basse énergie des modèles étudiés ..	56
Figure 40 : Étude de modélisation moléculaire de la (-)-spartéine 68 sans (a et b) et avec (c et d) présence de lithium.....	57
Figure 41 : Étude de modélisation moléculaire de la c[L-Pro-L-Pro]R 92 sans (a et b) et avec (c et d) présence de lithium	57
Figure 42 : Comparaison de l'encombrement stérique causé par les chaînes latérales de a) c[L-Leu-L-Leu] 94 et de b) c[L-Leu-D-Leu] 96	77
Figure 43 : Illustration des étapes de l'extraction des picrates	81
Figure 44 : Exemples de composés lithiés tétraédriques stables	93
Figure 45 : Rétrosynthèse d'hexahydroazépine par cyclisation 7- <i>exo</i> -tet à partir de la D-sérine par Nicolaou.	97
Figure 46 : Rétrosynthèse d'hydroxyphénylazépanones par cyclisation 7- <i>exo</i> -tet	98
Figure 47 : Synthèse de dérivés de la <i>N</i> -Boc-pyrrolidine par lithiation-substitution intramoléculaire par Beak	98

Liste des abréviations

AIBN	azobisisobutyronitrile
Ala	alanine
Aq.	aqueuse
Ar	aromatique
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl4-methylphenol
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bzl	benzoyl
CG	chromatographie en phase gazeuse
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
dba	dibenzylidèneacétone
DIC	diisopropylcarbodiimide
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
E	énergie
Équiv.	équivalent
Et	éthyle
GC-MS	chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse
Gly	Glycine
HATU	hexafluorophosphate de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
HBTU	hexafluorophosphate de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
Hfe	homophénylalanine
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
HOAt	<i>N</i> -hydroxy-9-azabenzotriazole
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
LC-MS	Chromatographie en phase liquide couplé a une spectromètre de masse
Leu	leucine
Lys	lysine
M	molaire ou métal
Me	méthyle
Met	méthionine
MHz	mégahertz
Ms	mésyl
MMFF	Merck Molecular Force Field
mmol	millimole
MOE	Molecular Operating Environment
MW	micro-ondes
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide

Org	organique
OTf	trifluorométhanesulfonate
Phe	phénylalanine
Phg	phénylglycine
Pic	picrate
Piv	pivaloyle
ppm	partie par million
Pr	propyle
Pro	proline
R	réduit
Rdm	rendement
Ref.	références
RM	réduit et méthylé
RMN	résonance magnétique nucléaire
Ser	sérine
S-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphényle
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMSCl	chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TMEDA	N, N, N, N'-tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TMSOTf	trifluorométhasulfonate de triméthylsilyle
t.p.	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Tyr	tyrosine
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
Val	Valine
Z	benzyloxycarbonyle

1 Introduction générale

La synthèse chimique est la science qui permet la construction de molécules à partir d'atomes et, dans la plupart des cas, de molécules plus simples. Celle-ci comporte plusieurs sphères, dont la synthèse organique et inorganique, l'hémisynthèse et la synthèse totale. Cette dernière peut être définie comme étant la synthèse chimique de molécules, généralement de produits naturels, à partir de produits de départ relativement simples. La synthèse organique rationnelle est une science relativement récente et le début de son histoire remonte à seulement 200 ans environ. Ce n'est qu'en 1828 que le jeune chimiste allemand Friedrich Wöhler réussit à synthétiser de l'urée¹, une molécule « organique », terme qui, à cette époque, définissait une molécule produite par le monde vivant. Depuis ce temps, la complexité des molécules synthétisées n'a cessé de croître : acide acétique (Kolbe, 1845)², glucose (Fisher, 1890)³, α -terpinéol (Perkin, 1904)⁴, quinine (Woodward et Doering, 1944)⁵, vitamine B₁₂ (Woodward et Eschenmoser, 1973)⁶, résinifératoxine (Wender, 1997)⁷, vancomycine (Nicolaou et Evans)⁸⁻¹¹ et l'okaramine N (Corey, 2003).¹² Quelques exemples sont présentés à la **Figure 1**. Cette complexité provient non seulement de l'augmentation du nombre d'atomes d'une molécule à l'autre, mais aussi de la présence d'un ou plusieurs centres stéréogéniques.

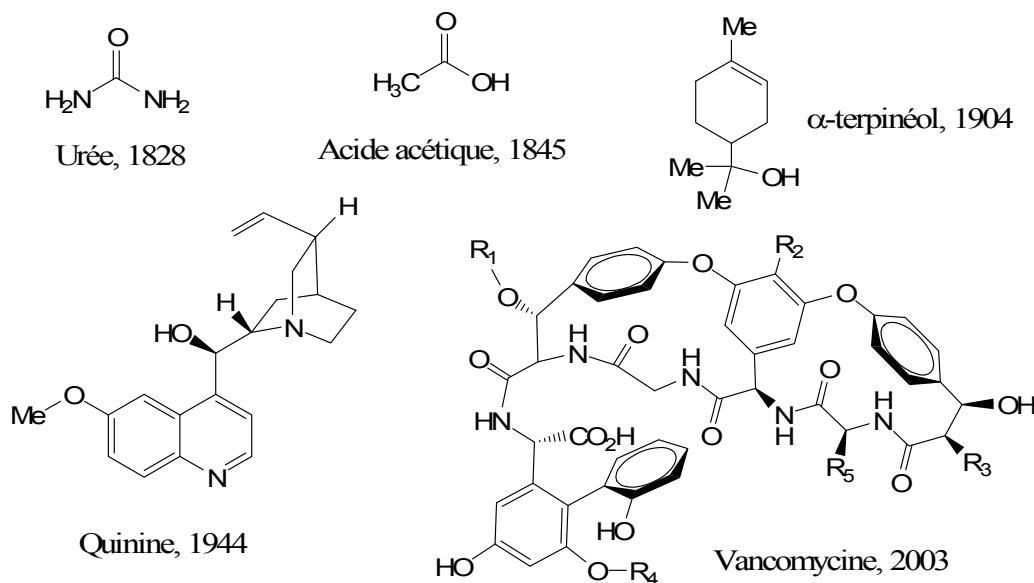


Figure 1: Exemples de produits naturels synthétisés depuis 1828

1.1 Importance de la chiralité

Deux molécules possédant des structures images miroir l'une de l'autre, non superposables sont nommées énantiomères (**Figure 2**). Cette propriété fut découverte par Pasteur à la fin des années 1840 grâce au dédoublement du tartrate de sodium et d'ammonium.

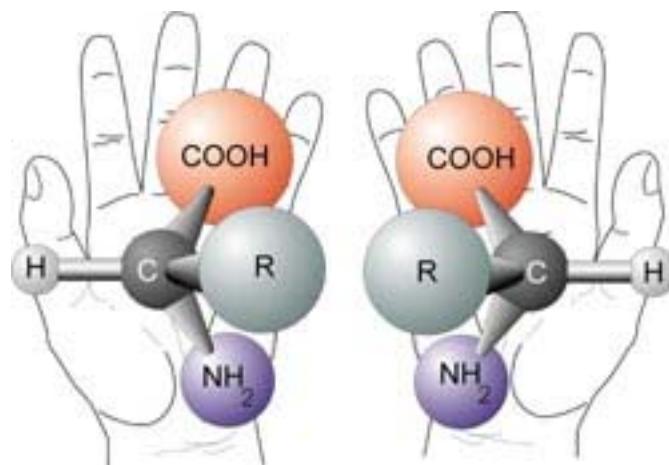


Figure 2: Énantiomères d'un acide α -aminé.

On reconnaît, depuis longtemps, l'importance de cette stéréoisomérie, car les activités biologiques de deux énantiomères peuvent être différentes. Le premier exemple recensé est attribué à Piutti qui, en 1894, démontre que la D-asparagine avait un goût sucré tandis que la L-asparagine était insipide. Un exemple retentissant de l'importance de la chiralité en chimie organique est sans aucun doute le drame déclenché par l'administration de thalidomide racémique aux femmes enceintes dans les années 60 (**Figure 3**). Des études pharmacologiques plus approfondies ont démontré que l'activité tératogène menant à de nombreuses malformations chez les nouveau-nés était essentiellement reliée à l'énanthiomère S. Enfin, les molécules naturelles étant pour la plupart chirales, leur activité physiologique ou pharmacologique dépend principalement des récepteurs qui sont eux-mêmes chiraux. Aujourd'hui, la communauté scientifique reconnaît l'importance de la chiralité, ce qui mène au développement de nouvelles stratégies de synthèse énantiomériste comme le démontre l'abondante littérature sur le sujet.

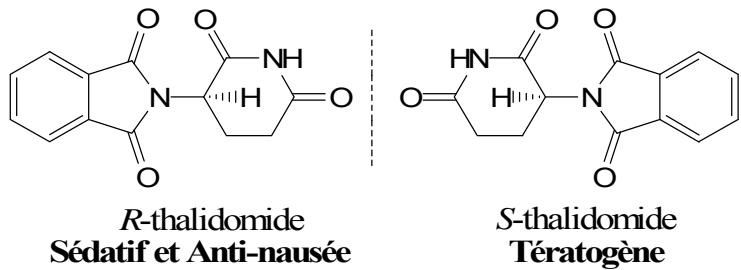


Figure 3: Images miroir (énanteriomères) de la thalidomide.

1.2 Obtention de composés énantiopurs

Les composés énantiopurs peuvent être obtenus à l'aide de différentes stratégies. Dans plusieurs cas, les transformations chimiques en synthèse organique fournissent des mélanges racémiques. Cependant, par résolution il est possible d'isoler un seul des énanteriomères. En résolution classique, le mélange racémique est combiné à une molécule chirale énantiopure afin de former un sel diastéréomérique comme le démontre la **Figure 4**. Les propriétés des diastéréoisomères étant différentes, ceux-ci peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles comme la chromatographie ou la recristallisation.

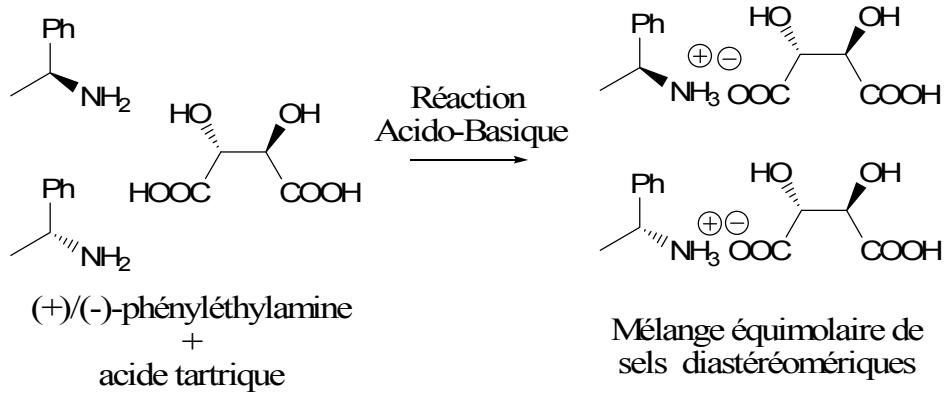


Figure 4: Exemple de résolution d'un racémate de la phényléthylamine

La résolution cinétique est aussi fréquemment utilisé, par exemple en employant des enzymes capables de reconnaître et de transformer un seul énanteriomère d'un racémate. L'emploi d'un réactif chiral énantiopur peut se faire en résolution cinétique si la vitesse de

réaction du réactif avec chaque énantiomère d'un racémate est suffisamment différente. Finalement, la résolution par chromatographie sur phase stationnaire chirale est une autre méthode utilisée relativement récente. Les cyclodextrines sont fréquemment utilisées comme phase stationnaire.

Plusieurs autres méthodes sont employées pour l'obtention de composés chiraux. L'approche chiron (**chiral, synthon**) est une méthode définie dans les années 80 par Hanessian.¹³ L'objectif de cette approche consiste à employer un substrat chiral énantiopur, la plupart du temps naturel, lequel subit des transformations hautement stéréosélectives menant au composé stéréogénique désiré. Il est à noter que l'existence d'un centre asymétrique dans une molécule peut déterminer une préférence stéréochimique pour un centre stéréogénique nouvellement formé. La **Figure 5** présente un cas typique; la présence d'un carbone stéréogénique adjacent à une fonction carbonyle.¹⁴

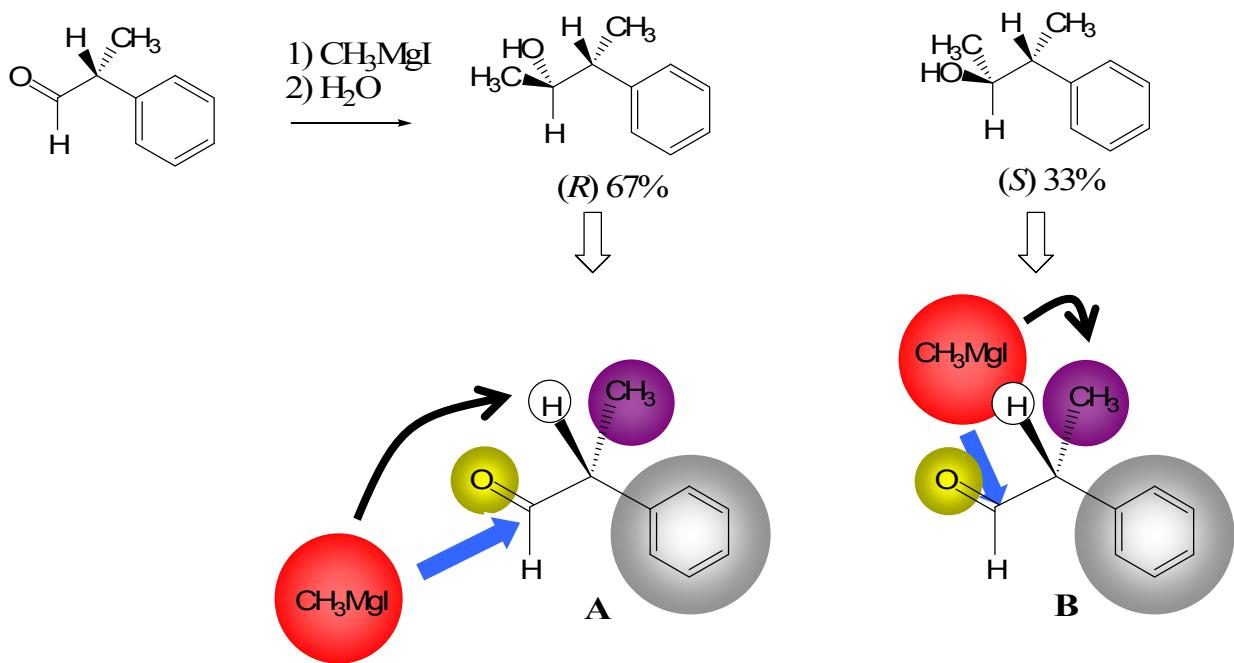


Figure 5: Induction asymétrique lors de l'addition d'un organomagnésien en α d'un centre chiral

L'attaque de l'organomagnésien sur le groupe carbonyle peut se faire par la face avant (*Re*) (**A**) ou la face arrière (*Si*) (**B**). L'interaction de l'organomagnésien avec le méthyle (**B**) en α lors de l'attaque sur le carbonyle mène au produit de configuration *S*,

minoritaire. Au contraire, le faible encombrement stérique causé par l'atome d'hydrogène (petit) permet l'obtention préférentielle du diastéréoisomère **1**. Dans plusieurs cas, la diastéréosélectivité peut être prédite par des modèles d'état de transition : Cram, Felkin-Anh et Cram-chélate.

La dernière méthode, qui est l'une des plus importantes, consiste en la conversion d'un précurseur achiral en un produit chiral. Ce type de synthèse se nomme synthèse asymétrique. Biologiquement, la synthèse asymétrique peut être effectuée au moyen d'enzymes. Chimiquement, celle-ci s'effectue soit en utilisant des auxiliaires chiraux (alkylation diastéréosélective d'Evans)¹⁵, des réactifs chiraux (allylation d'aldéhydes par les crotylboranes, accessibles à partir du Ipc_2BOMe)¹⁶, des ligands chiraux (déprotonation énantiospécifique à l'aide de la spartéine)¹⁷ ou des catalyseurs chiraux (époxydation énantiospécifique de Sharpless).¹⁸ La **Figure 6** présente ce dernier cas. Le substrat est un alcool allylique et l'oxydant est l'hydroperoxyde de tertiobutyle. Ces composés sont tous les deux achiraux. La reconnaissance des faces énantiotopiques de la double liaison nécessite un catalyseur chiral formé par le tétraisopropoxyde de titane en présence d'un ester de l'acide tartrique non racémique.

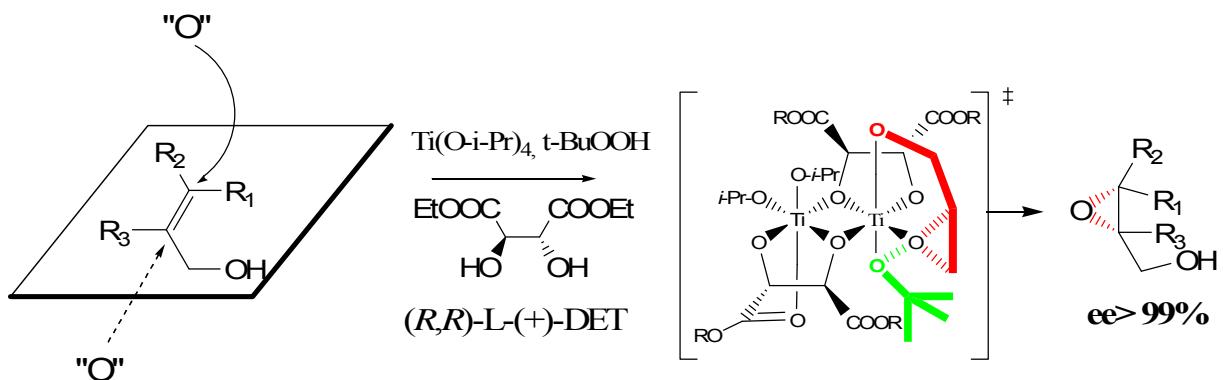


Figure 6: Exemple d'utilisation de catalyseurs chiraux pour la synthèse asymétrique : époxydation asymétrique de Sharpless

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique est une branche très importante de la chimie organique. De plus, la synthèse totale de produits naturels a plusieurs utilités en chimie organique et pharmaceutique. Elle peut donner accès

à des produits démontrant une activité biologique intéressante, de même qu'à des analogues non naturels dans le but d'étudier une relation structure-activité ou d'en améliorer les propriétés. Elle est en soi un défi pour les chimistes organiciens face à la construction de structures naturelles et souvent fort complexes. La synthèse nécessite souvent le développement de nouvelles méthodologies. L'inverse est aussi possible; on peut vouloir appliquer une méthodologie à la synthèse d'une famille de produits naturels présentant une ou des structures compatibles à cette méthodologie. Dans ce cas on veut démontrer l'utilité de méthodologies dans le cadre d'une synthèse totale.

1.3 Objet de la thèse

Les travaux de recherche présentés dans cette thèse traiteront principalement des progrès réalisés vers la synthèse totale de membres de la famille d'allocolchicinoïdes, produits naturels ayant des propriétés biologiques intéressantes, du développement d'une nouvelle génération de ligands chiraux pour la synthèse énantiosélective, ainsi que du développement de nouvelles méthodologies de synthèse mises en oeuvre au cours de ce projet. Auparavant, une revue de la littérature sera présentée afin de mettre en contexte le projet ainsi que les travaux antérieurs sur le sujet réalisés dans notre groupe de recherche.

2 Les colchicinoïdes

2.1 Préambule



Figure 7: Structure générale des colchicinoïdes et des allocolchicinoïdes provenant du colchique d'automne.

Les colchicinoïdes forment une famille de composés regroupant, entre autres, la colchicine et les allocolchicinoïdes (**Figure 7**). La colchicine est un alcaloïde tricyclique extrait, au départ, des graines de la fleur des colchiques (plantes du genre *Colchicum*), principalement le colchique d'automne. Celle-ci est l'un des plus vieux produits naturels connus.¹⁹ Elle a été isolée en 1820 par les chimistes français Pelletier et Caventou puis cristallisée pour la première fois par Houdé en 1884. Les propriétés antitumorales de ce composé sont connues depuis plusieurs décennies. La première indication décrivant l'inhibition de croissance des cellules cancéreuses lors de traitement à la colchicine remonte à 1932 par Dominici.²⁰ Son activité antitumorale peut être expliquée par la suppression du processus de division cellulaire au stade métaphase causée par l'inhibition de la polymérisation des tubulines. Chaque molécule de colchicine se fixe à une molécule de tubuline et empêche sa polymérisation en microtubules. L'intérêt pour ce type de composé s'est surtout développé à la suite d'observations faites par Amoroso en 1935 face à la régression des tumeurs chez les souris et les chiens lors de l'injection de colchicine.²¹

Cependant, l'espoir de voir un jour ce composé comme agent chimiothérapeutique efficace s'est rapidement estompé étant donné son importante toxicité ($LD_{50} = 1.6 \text{ mg/kg}$ chez le rat). Toutefois, un développement important en chimiothérapie fut la découverte des allocolchicinoïdes, où le cycle tropolone est remplacé par un cycle benzénique (cycle C, **Figure 7**).

2.1.1 Les allocolchicinoïdes

Les allocolchicinoïdes sont une famille de composés comportant un système tricyclique à 6, 7 et 6 carbones respectivement où le cycle A est hautement oxygéné. Plusieurs membres de cette famille se sont avérés actifs contre différentes lignées cellulaires cancéreuses agissant selon le même mode d'action que la colchicine, c'est-à-dire en inhibant la polymérisation et l'assemblage des tubulines, provoquant ainsi l'arrêt de la mitose.²²⁻²⁴ Par ailleurs, un intérêt particulier est porté à quelques membres de cette famille depuis la découverte de leur activité envers certaines lignées cancéreuses résistantes. On dénote quelques exemples dans la littérature incluant l'éther *N*-acétylcolchicinol méthylique **3**, qui se lie aux tubulines encore plus fortement que la colchicine elle-même,²⁵⁻²⁷ et l'éther 7-déamino-7-oxocolchicinol méthylique **5**.²⁸ Finallement, AstraZeneca s'attarde présentement au développement du composé ZD6126 **6**, une prodrogue transformée *in vivo* en *N*-acéthylcolchicinol **2**.²⁹ Des essais cliniques présentement en cours démontrent que le composé **6** induit sélectivement la mort des cellules cancéreuses à des doses tolérées par les modèles animaux.

2.1.2 Synthèses des allocolchicinoïdes précédemment rapportées

2.1.2.1 Hémisynthèse

Étant donné l'abondance naturelle de la colchicine dans le colchique d'automne, les allocolchicinoïdes peuvent être obtenus par hémisynthèse à partir de ce composé (**Figure 8**). Par exemple, la *N*-acétylcolchicinol **2** peut être obtenue par traitement de la colchicine **1** avec du peroxyde d'hydrogène 30%. Par la suite, une *O*-méthylation dans des conditions standards permet d'obtenir l'éther *N*-acétylcolchicinol méthylique **3** avec un rendement total de 33%.^{28,30,31} En 1997, le composé **3** a été obtenu en 2 étapes avec un rendement total

de 40% par une photooxygénation de la colchicine suivie d'un réarrangement à l'aide de la triphénylphosphine.³²

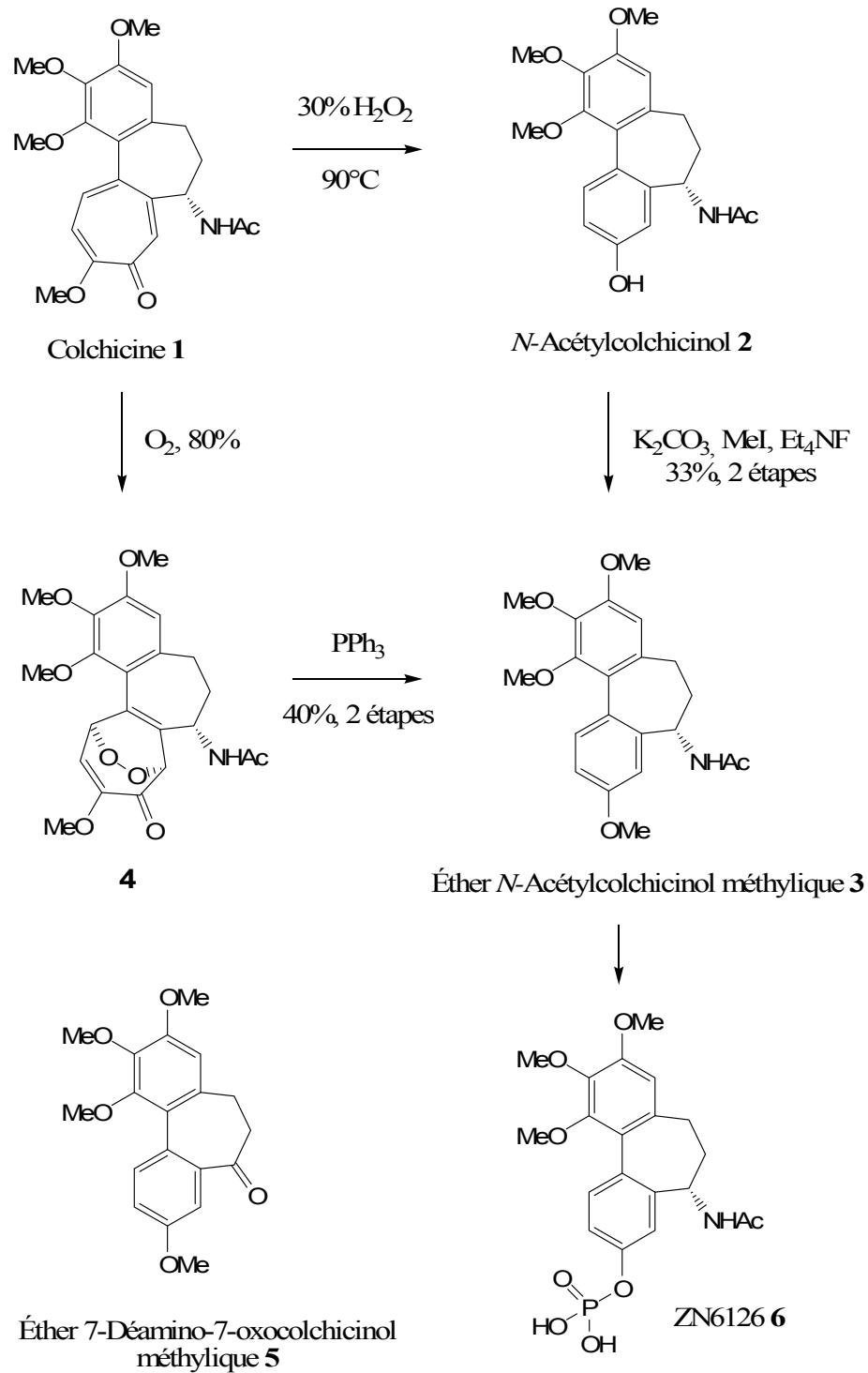


Figure 8: Hémisynthèse d'allocolchicinoïdes

2.1.2.2 Synthèses totales

2.1.2.2.1 Synthèse totale racémique

Depuis la découverte d'activités antimitotique et anticancéreuse de plusieurs allocolchicinoïdes, mais surtout depuis qu'il a été démontré que ceux-ci possédaient une activité envers l'inhibition des tubulines plus grande que celle obtenue pour la colchicine, un engouement s'est développé pour la synthèse totale de ce type de composé.

La première synthèse racémique remonte à 1951, lorsque Rapoport effectue la synthèse de l'éther *N*-acétylcolchicinol méthylique **3** à partir de l'acide phénanthroïque **7** en 17 étapes pour un rendement global de 17%.³³ Cette synthèse nécessite la fission oxydative du cycle B, pour ensuite permettre la construction du cycle à 7 par une condensation de Dieckmann (**Figure 9**).

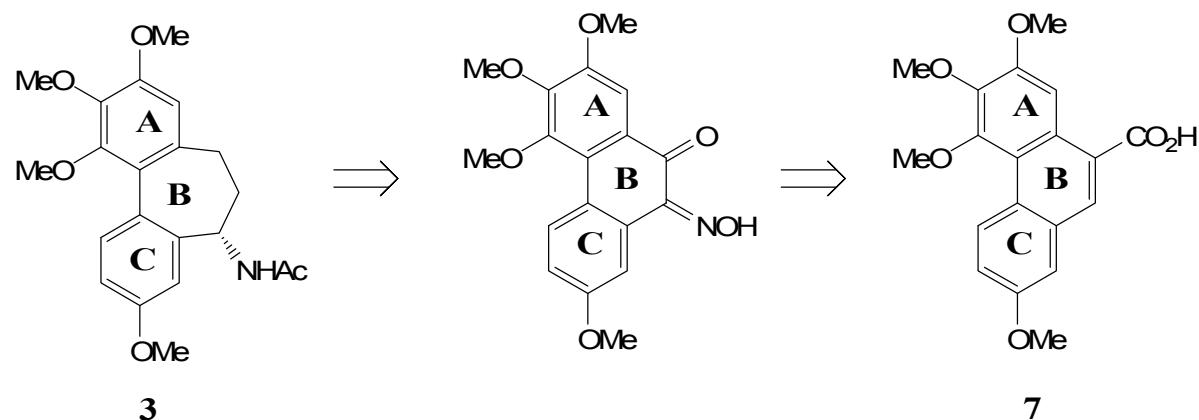


Figure 9: Schéma rétrosynthétique de la première synthèse totale d'allocolchicinoïde en 1951 par Rapoport.³³

Plus récemment, Sawyer et Macdonald rapportent la synthèse racémique de la *N*-acétylcolchicinol **2** ayant comme étape clé un couplage oxydatif non phénolique en présence de thallium (III) (**Figure 10**). Cette synthèse comporte 7 étapes à partir de l'acide 3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propanoïque **8**.

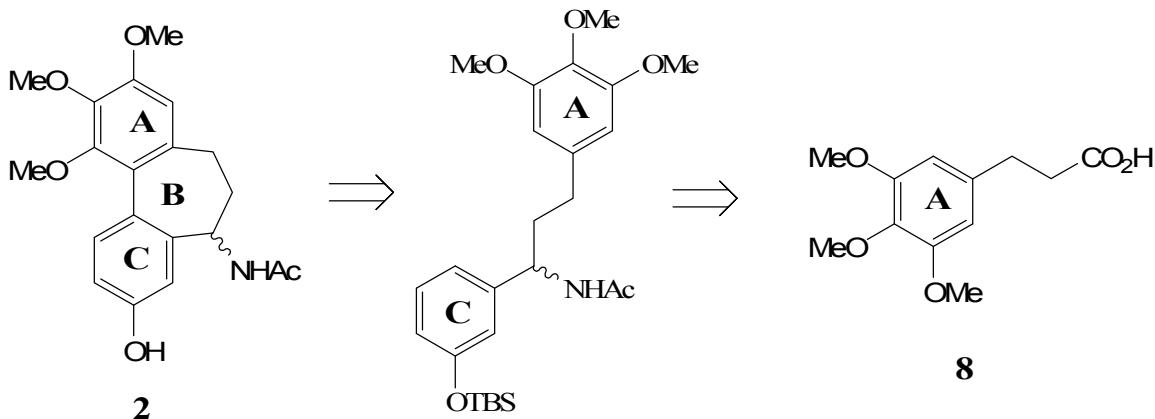


Figure 10: Rétrosynthèse de la *N*-acétylcolchicinol **2** par Sawyer et Macdonald.³⁴

En 2006, DeShong et Seganish publient une synthèse totale d'allocolchicinoïdes racémiques faisant intervenir un couplage au siloxane catalysé au palladium afin d'introduire le groupement biphenyle (**Figure 11**).³⁵ Par la suite, une réaction d'expansion de cycle phénanthrolique est utilisée pour former le squelette carboné des allocolchicinoïdes.

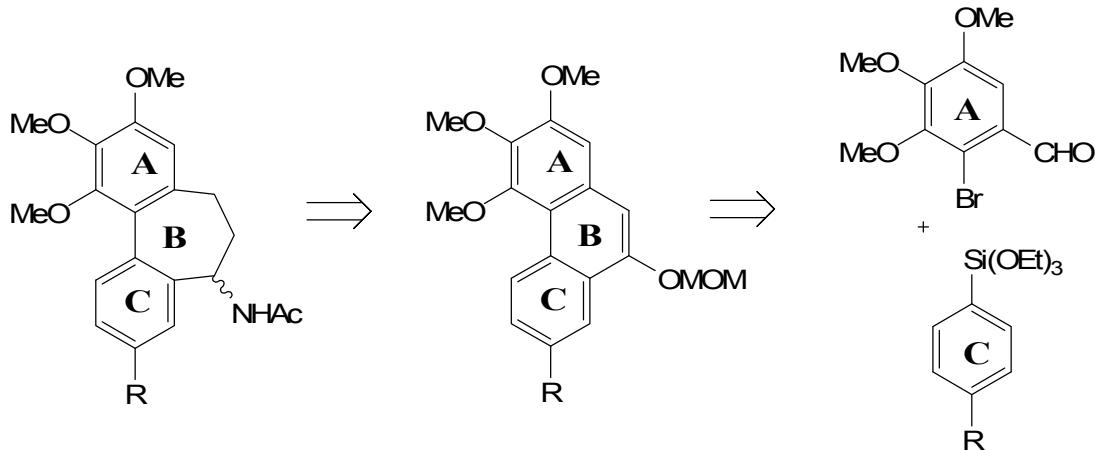


Figure 11: Rétrosynthèse d'allocolchicinoïdes par DeShong et Seganish.³⁵

2.1.2.2.2 Synthèse totale asymétrique

Pour la synthèse totale asymétrique d'allocolchicinoïdes, deux stratégies ont été employées pour l'obtention de composés énantiopurs depuis les 5 dernières années. La

première consiste à introduire la chiralité désirée au niveau du carbone 7 après avoir mis en place le système tricyclique à 6, 7 et 6 carbones, soit les cycles A, B et C respectivement. Le groupe de Wulff est le premier à publier la synthèse totale énantiomérisée de la (-)-(7*S*)-allocolchicine **9** en utilisant cette stratégie.³⁶ Depuis quelques années, cette méthode a été optimisée pour la synthèse de plusieurs allocolchicinoïdes.³⁶⁻³⁸ Les réactions clés permettant l'obtention du système tricyclique sont une réaction de Diels-Alder régiosélective suivie d'une aromatisation (**Figure 12**). Par la suite, une réduction énantiomérisée, suivie d'une réaction de Mitsunobu permet l'obtention de la configuration désirée avec d'excellents excès énantiomériques.

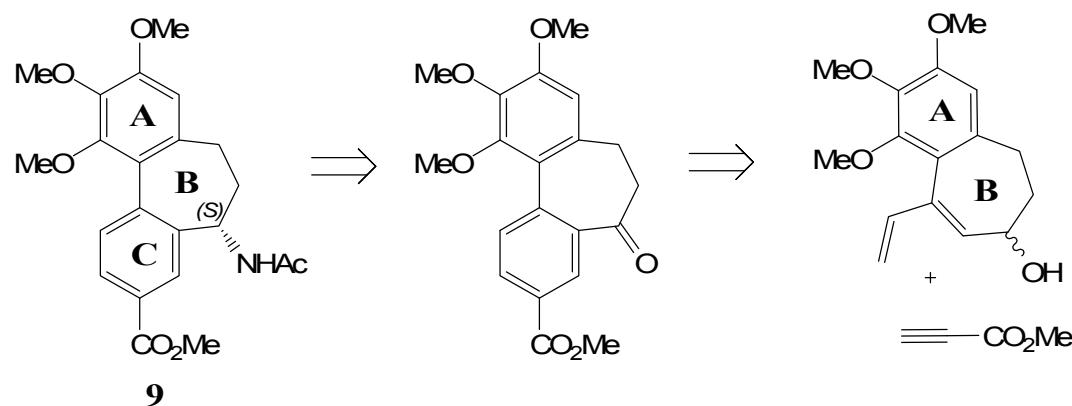


Figure 12: Rétrosynthèse de l'allocolchicine **9** par Wulff.³⁶

La même stratégie est utilisée par Green et Djurdjevic pour la synthèse totale de la (*S*)-*N*-acétylcolchinol **3** (**Figure 13**). Premièrement, le groupement biphenyle est introduit par un couplage de Suzuki-Miyaura.³⁹ Par contre, le squelette carboné est construit via une réaction de Nicholas intramoléculaire en présence d'un acide de Lewis afin d'obtenir le complexe dibenzocycloheptyne **10**. Celui-ci subit une décomplexation réductrice par une technique d'hydrosilylation-désilylation. Une séquence réactionnelle d'hydroboration/oxydation suivi d'une oxydation sous des conditions de Swern permet d'obtenir la cétone correspondante. Finalement, la même séquence réactionnelle que celle développée par Wulff est appliquée pour l'obtention du centre stéréogénique.

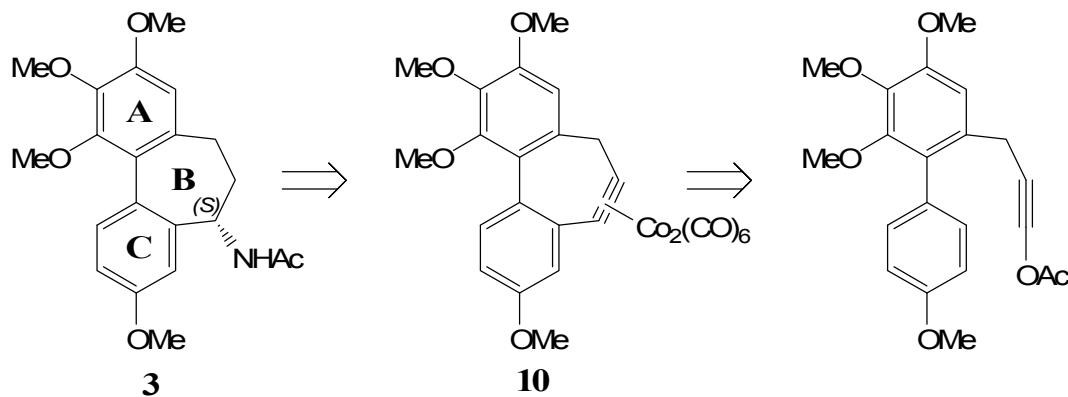


Figure 13: Rétrosynthèse de la (*S*)-*N*-acétylcolchicine **3** par Green et Djurdjevic.³⁹

Finalement, le troisième groupe utilisant cette stratégie est celui de Léonard (**Figure 14**).⁴⁰ Un couplage modifié de Ziegler-Ullmann au cuivre a été développé comme étape clé dans la synthèse totale de la (*S*)-*N*-acétylcolchicine **2** afin d'introduire le groupement biphenyle. L'induction asymétrique a été réalisée par une hydrogénéation de l'énamide **11** en utilisant un catalyseur de ruthénium.

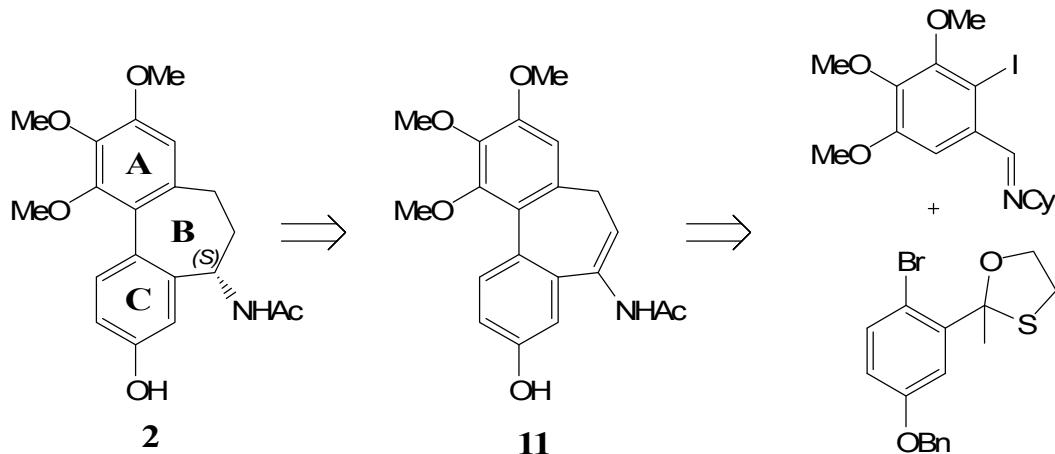


Figure 14: Rétrosynthèse de la (*S*)-*N*-acétylcolchicine **2** par Léonard.⁴⁰

La deuxième stratégie pour la synthèse totale d'allocolchicinoïdes consiste à introduire le centre chirale préalable et, subséquemment, former le système tricyclique. Cette approche a été choisie par Fagnou et Leblanc pour la synthèse totale de l'allocolchicine (**Figure 15**).⁴¹ Une réduction asymétrique de la cétone suivie d'une

réaction de Mitsunobu permet d'introduire la configuration désirée au niveau du carbone 7. Parmi les méthodes examinées pour la réduction asymétrique, celle donnant les meilleurs résultats est la combinaison du (*S*)-pinène et du 9-BBN comme réducteur chiral, suivi d'un traitement à l'hydroxyde de sodium et au peroxyde d'hydrogène. L'étape clé de cyclisation est réalisée par arylation directe catalysée au palladium à partir du chlorure **12**.

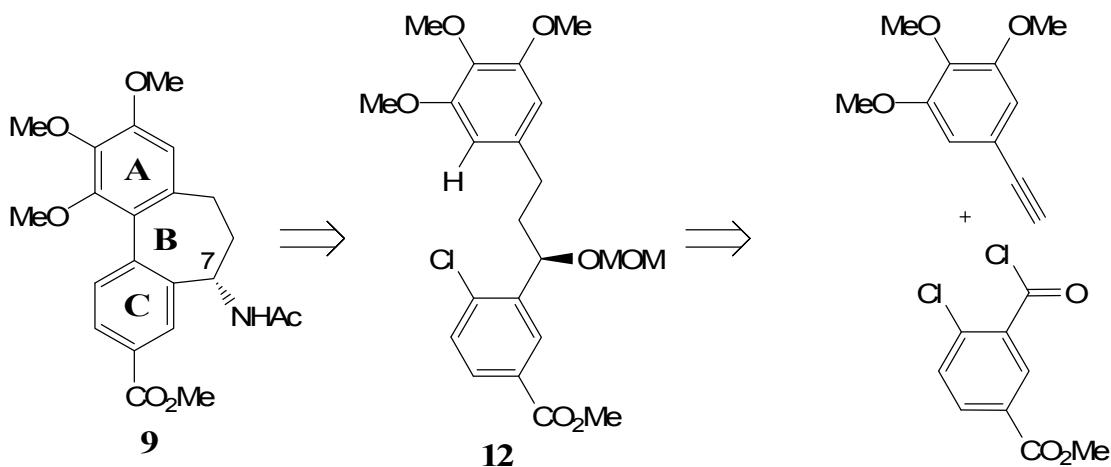


Figure 15: Rétrosynthèse de l'alallocolchicine **9** par Fagnou et Leblanc.⁴¹

Les travaux de recherche effectués par le groupe de Kocienski pour la synthèse de la (*S*)-*N*-acétylcolchinol **2** sont notoires.⁴² Ceux-ci utilisent la même stratégie décrite précédemment, c'est-à-dire par la formation du centre chiral en premier lieu. Par ailleurs, l'installation du centre stéréogénique est décrite selon trois méthodes menant toutes à l'amine **13** avec de bons excès énantiomériques (>88% ee) (Figure 16). Dans la voie A, l'hydrogénéation asymétrique par transfert d'hydrure développé par Noyori utilise un catalyseur de ruthénium chiral. Pour ce qui est de la voie B, une addition nucléophile à un *N*-sulfinyl imine est employée en utilisant un organomagnésien. Une hydrolyse acide permet par la suite d'éliminer le groupe *t*-butylsulfinyle. Finalement, une métallation asymétrique suivie d'un réarrangement 1,2 de type Matteson est employée dans la voie C afin de produire un boronate énantiopur. Un traitement de ce dernier avec du peroxyde d'hydrogène dans des conditions basiques douces permet la formation de l'alcool correspondant. Dans tous les cas, la fonction acétamide ayant la stéréochimie désirée est

obtenue par une substitution nucléophile à l'aide de l'azoture de sodium, une hydrogénéation catalytique et finalement, une acétylation classique.

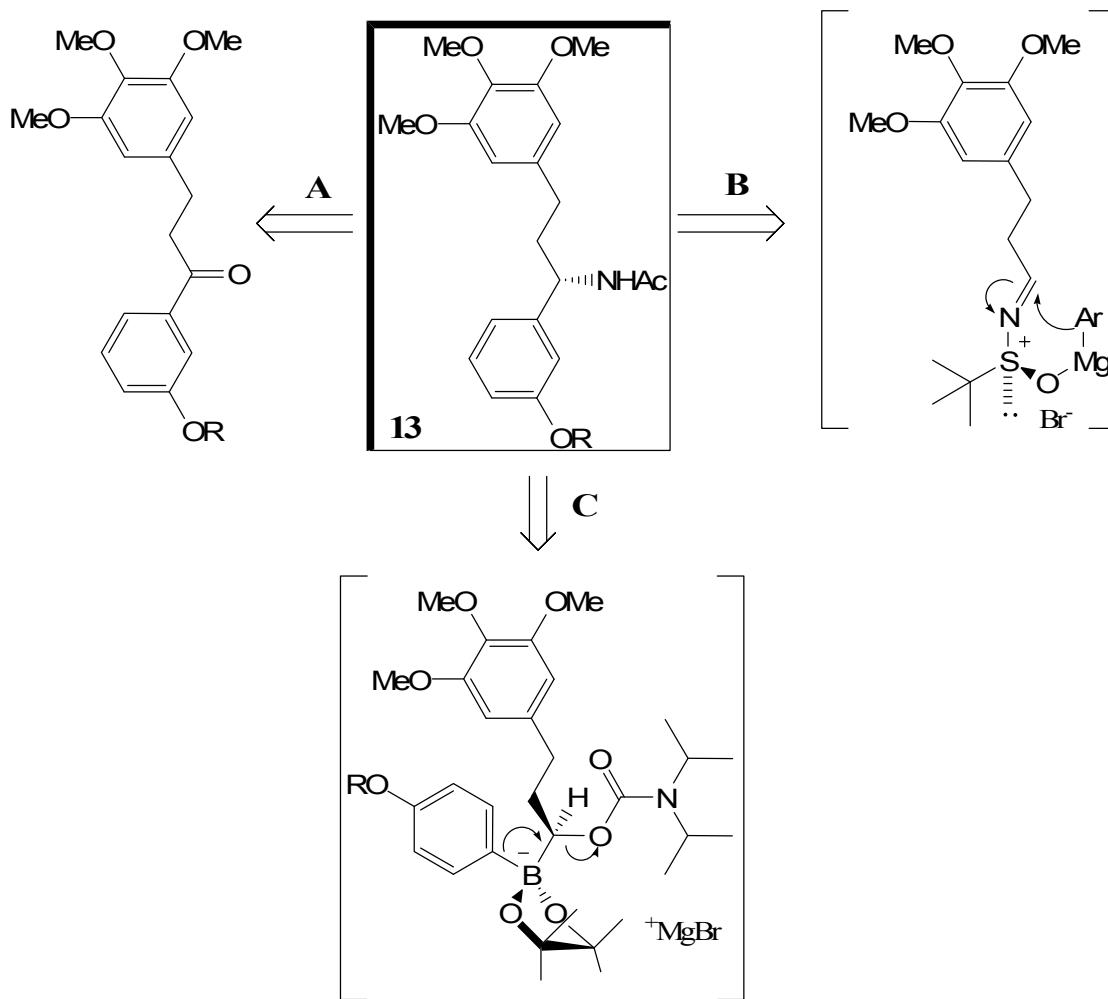


Figure 16: Méthode d'introduction du centre stéréogénique dans la synthèse totale de la (*S*)-*N*-acetylcolchinol **2** par le groupe de Kocienski.⁴²

Par ailleurs, l'étape clé de la séquence est la cyclisation oxydative de l'acétamide utilisant une source d'iode (III) hypervalent activée par un acide de Lewis. Selon les auteurs, le mécanisme de cette réaction suit une voie non phénolique où la première étape nécessite la formation du complexe **14** impliquant le système aromatique plus riche en électrons comme le démontre la **Figure 17**. Ensuite, il y a formation du radical cation **15** par le transfert d'un électron. Finalement, le transfert du doublet d'électrons de l'atome

d'oxygène de l'éther silylé et la réaromatisation des biphenyles mènent à la molécule **16** qui conduit, après déprotection de l'alcool, à la (*S*)-*N*-acétylcolchinol protégée.

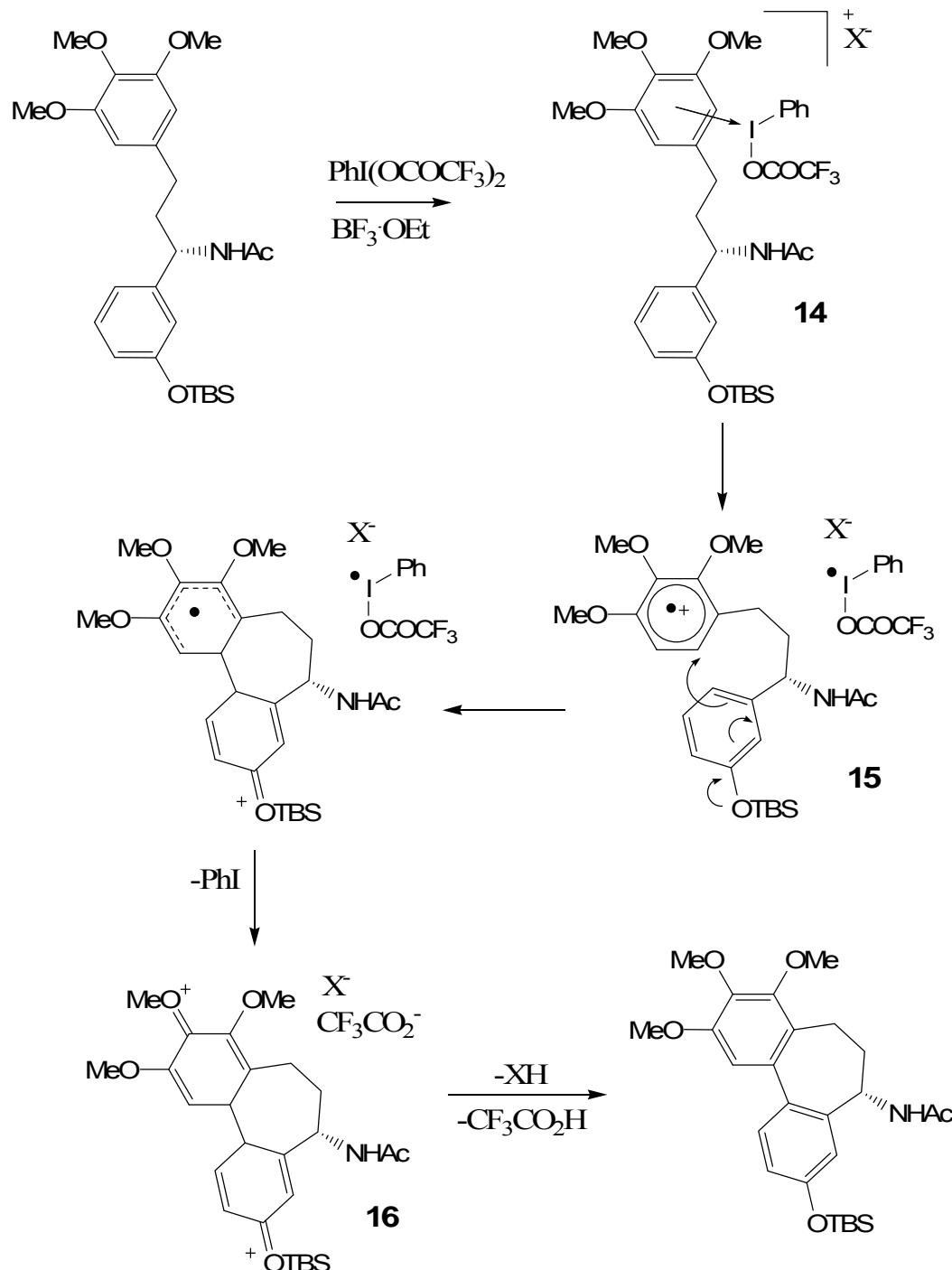


Figure 17: Mécanisme de cyclisation oxydatif proposé par Kocienski.⁴²

2.1.3 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

Des études antérieures pour la synthèse d'allocalcicinoïdes réalisées par M. Barberis sont présentées dans sa thèse.⁴³ Ces études prévoient la formation du système bicyclique via un couplage de Suzuki-Miyaura comme le démontre la **Figure 18**.

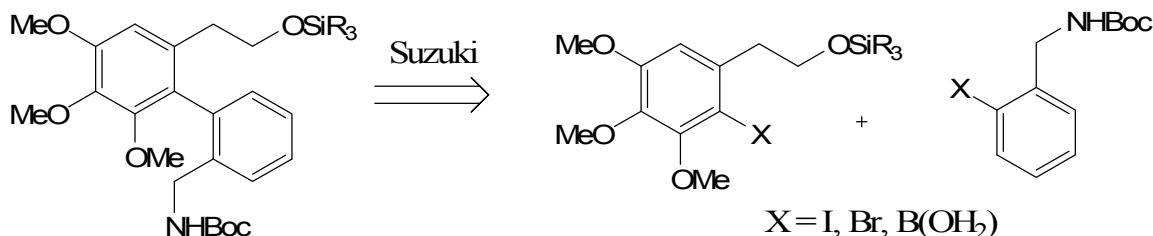
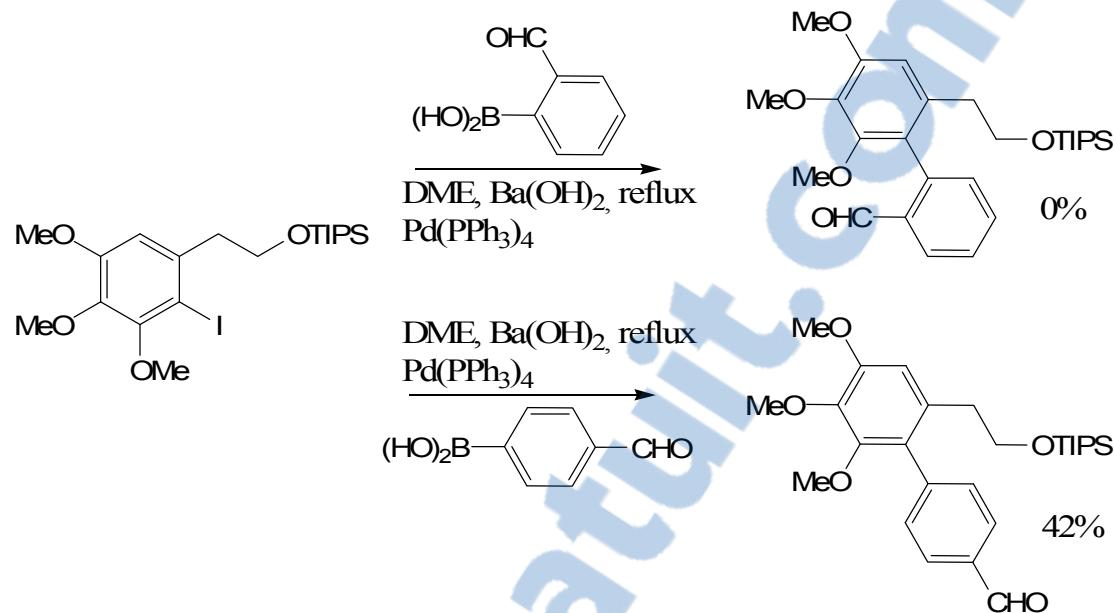


Figure 18 : Couplage de Suzuki-Miyaura envisagé par Barberis pour la formation du système bicyclique.

Premièrement, les deux halogénures ont pu être obtenus soit sous forme d'iodure ou de bromure. Cependant, toutes les tentatives de transmétallation afin d'obtenir les organoboranes correspondant ont échouées. Afin de déterminer l'efficacité du couplage de Suzuki-Miyaura et de ne pas perdre le bénéfice des produits synthétisés, des couplages de Suzuki-Miyaura ont été tentés avec deux acides boroniques disponibles et sont présentés au **Schéma 1**. Les résultats ont démontré que l'encombrement stérique était un facteur à prendre en considération pour ce type de réaction étant donné que le produit possédant l'aldéhyde en ortho n'a pu être synthétisé. L'utilisation du couplage de Suzuki-Miyaura a donc été abandonnée.

Schéma 1 : Couplage croisé de Suzuki-Miyaura démontrant l'influence de l'encombrement stérique des substrats.



Étant donné l'impossibilité de générer un système biphenylique dans des conditions usuelles de Suzuki-Miyaura, une autre stratégie de couplage aromatique-aromatique a été employée. Le couplage de Meyers permet la substitution nucléophile aromatique en utilisant un organomagnésien préparé *in situ*. Une étude modèle a donc été menée pour la synthèse d'un analogue de l'allocolchicine possédant un système tricyclique (6,6,6) en utilisant cette réaction comme étape clé. Finalement, une cyclisation *6-exo-tet* peut permettre la fermeture de cycle comme le démontre la **Figure 19**.

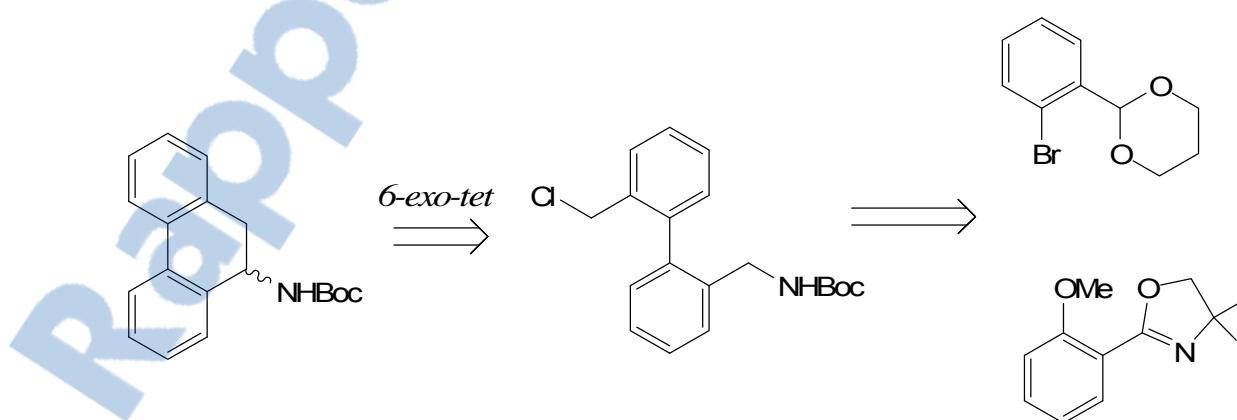
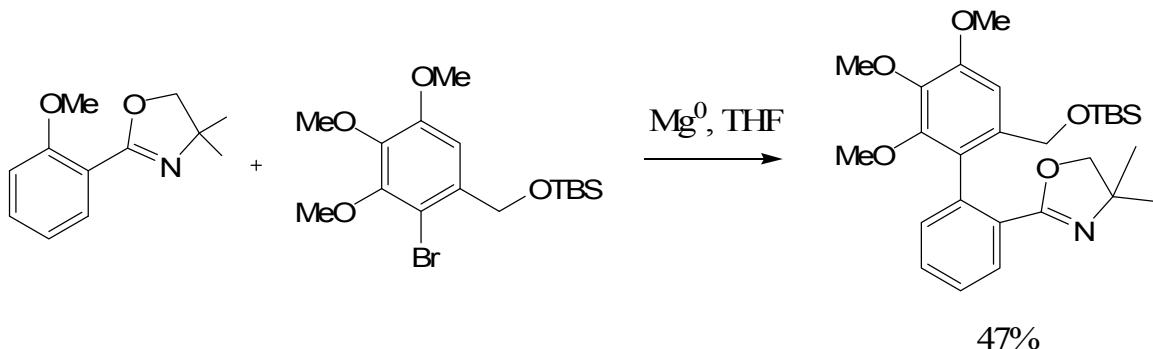


Figure 19 : Rétrosynthèse envisagée par Barberis pour la synthèse d'un composé modèle analogue à l'allocolchicine.

Contrairement au couplage de Suzuki-Miyaura, le couplage de Meyers permet de générer le biphenyle désiré avec des rendement de plus de 95%. L'oxazoline peut être transformée en nitrile puis réduit en amine tandis que l'acétal mène à l'alcool par un traitement acide et une réduction de l'aldéhyde. L'amine primaire est protégée sous forme de Boc et l'alcool est substitué par un chlorure. Finalement, le carbamate secondaire est protégé sous forme de silyle. Même si les règles de Balwin indiquent la possibilité d'une fermeture de cycle *6-exo-tet*, aucun produit désiré n'est observé dans les conditions de cyclisations utilisées. Des contraintes stériques empêchent probablement la cyclisation d'avoir lieu.

Finalement, afin de déterminer si un encombrement stérique plus important pouvait nuire au couplage de Meyers, d'autre substrats ont été essayés, ceux-ci menant à des composés substitués en *ortho* et en *ortho', ortho'*. Un rendement décevant de moins de 50% a été obtenu avec les substrats présentés au **Schéma 2**.

Schéma 2 : Synthèse de biphenyles emcombrés par couplage de Meyers.



3 Analyse rétrosynthétique

3.1 Plan de rétrosynthèse

Afin d'exploiter des résultats novateurs obtenus dans le laboratoire Voyer⁴⁴⁻⁴⁸, les membres de la famille d'allocolchicinoïdes ont été choisis comme cible. De plus, ceux-ci possèdent des propriétés biologiques très intéressantes, comme il a été décrit précédemment. Le schéma rétrosynthétique est présenté à la **Figure 20**. Il a été envisagé que le système tricyclique à 6, 7 et 6 carbones des allocolchicinoïdes **17** peut être obtenu par une fermeture de cycle énantiomérisélective de type *7-exo-tet* via une réaction de lithiation-substitution. Cette réaction impliquant la formation d'un carbanion benzylique configurationnellement stable a été récemment développée dans nos laboratoires en utilisant un complexe ligand chiral•*s*-BuLi comme source de chiralité.⁴⁵⁻⁴⁸ Le composé aminométhylbiphényle **18** peut, quant à lui, être obtenu par un couplage croisé de Suzuki-Miyaura catalysé au palladium entre un halogénure benzénique **19** et un acide ou ester *o*-aminométhyle boronique **20**. Contrairement au composé modèle proposé par Barberis, un carbone est ajouté à la chaîne latérale du cycle portant le groupe sortant. En plus de fournir des analogues plus fidèle aux allocolchicinoïdes que ceux proposés par Barberis, la cyclisation de **18** pourra en être facilitée. Finalement, le synthon **19** peut provenir de différents acides trialkyloxyphényles acétiques **21** tandis que le synthon **20** peut être obtenu à partir d'acide bromométhylbenzoïque **22** ou du bromobenzylamine **23** commercial.

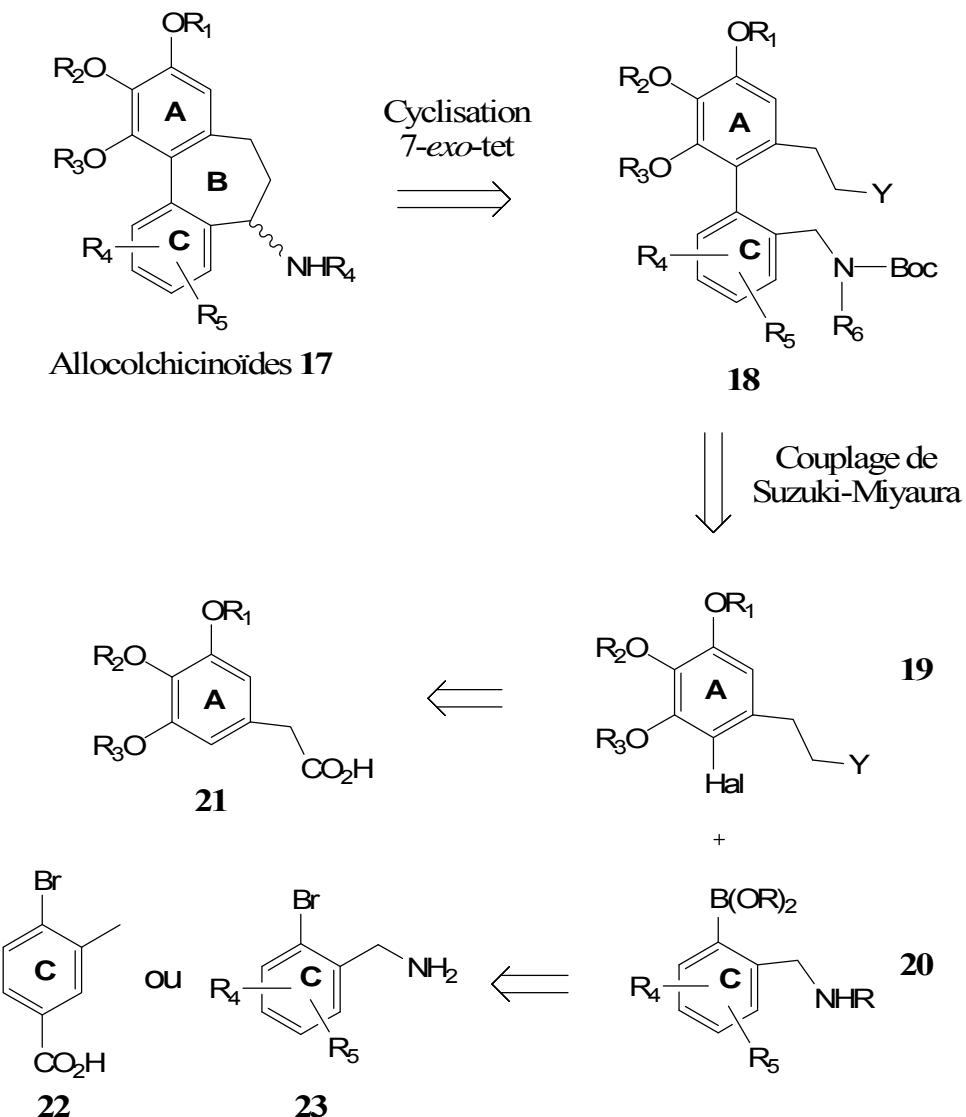


Figure 20: Plan de rétrosynthèse d'allocolchicinoïdes

Cette rétrosynthèse d'allocolchicinoïdes présente deux étapes clés : la fermeture de cycle *7-exo-tet* ainsi que le couplage de Suzuki-Miyaura. Premièrement, il est à noter que la cyclisation énantiomélective représente une étape délicate et non triviale de la synthèse. Étant donné la structure du composé à cycliser, le peu d'exemples impliquant ce type de composés ainsi que l'utilisation d'une base forte pour parvenir à notre but, des réactions secondaires sont à prévoir. Dans ce contexte, afin d'induire la chiralité désirée, une nouvelle génération de ligands chiraux devra être développée et investiguée dans une réaction modèle du même type. Deuxièmement, la littérature concernant le couplage croisé

de Suzuki-Miyaura en utilisant des acides *o*-(aminométhyl)phénylboronique est déficiente. Très peu d'exemples sont recensés pour ce type de substrats. Il s'avérait donc intéressant d'explorer la réactivité de ce type de molécules dans une réaction de couplage. Il en sera donc question dans le prochain chapitre.

4 Couplage croisé de Suzuki-Miyaura

4.1 Préambule

La formation de liaison aryle-aryle est l'un des outils les plus importants en chimie organique moderne. On retrouve cette liaison dans plusieurs produits naturels et biologiquement actifs. Depuis la découverte du couplage au cuivre, couplage de Ullmann initialement rapporté en 1901⁴⁹, plusieurs autres méthodes très efficaces ont été développées. On ne peut passer sous silence le couplage de Kumada⁵⁰ utilisant des réactifs de Grignard catalysé au nickel, ou celui de Stille⁵¹ utilisant des organoétains et catalysé au palladium. Une excellente revue de la littérature a d'ailleurs été récemment publiée à ce sujet.⁵² Cependant, la réaction la plus utilisée pour la formation de système aromatique-aromatique depuis quelques années est sans doute le couplage de Suzuki-Miyaura catalysé par le palladium.

L'utilisation du couplage de Suzuki-Miyaura pour la formation de liaison aryle-aryle en synthèse totale comporte plusieurs avantages.⁵³ Premièrement, étant donné la faible différence d'électronégativité du bore (2,0) avec le carbone comparativement aux autres métaux (lithium et magnésium par exemple) celui-ci tolère une très grande variété de groupes fonctionnels. De plus, contrairement au couplage de Stille qui utilise des organoétains, on dénote une très faible toxicité des réactifs et des produits secondaires. Les acides et esters boroniques peuvent également être aisément préparés et plusieurs d'entre eux sont disponibles commercialement. Finalement, des conditions anhydres ne sont pas nécessaires et les sous-produits de réaction peuvent être séparés facilement.

La première publication concernant la synthèse de biphenyles catalysée au palladium(0) en utilisant un acide boronique comme nucléophile et un halogénure remonte à 1981.⁵⁴ Suzuki et Miyaura effectuèrent la synthèse de biphenyles substitués à partir de l'acide phénylboronique et de différents dérivés du bromobenzène en conditions biphasiques, c'est-à-dire en utilisant une base aqueuse en quantité stoechiométrique et un solvant non miscible (**Figure 21**).

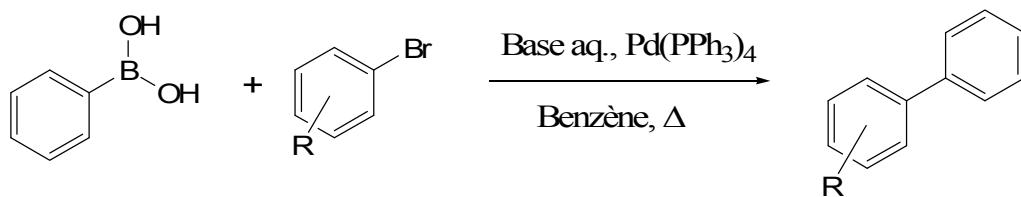


Figure 21: Conditions expérimentales originales pour la formation de liaison aryle-aryle développées par Suzuki et Miyaura en 1981.⁵⁴

4.1.1 Cycle catalytique

Suzuki a publié en 1999 une version plus détaillée du cycle catalytique (**Figure 22**).⁵⁵ La première étape est l'addition oxydante de l'halogénure sur le Pd⁰ pour ainsi former le complexe organométallique de Pd^{II} (**III**). La réaction avec la base mène à l'intermédiaire **IV**, lequel forme l'espèce organopalladium **VIII** par une transmétallation avec le boronate **VI**. Contrairement à la plupart des autres couplages organocatalysés, l'espèce organométallique **V** doit préalablement être activée sous forme « ate » pour que cette étape ait lieu. Finalement, le produit de couplage **IX** est obtenu par une élimination réductrice, ce qui a pour conséquence de régénérer le Pd⁰ qui est réintroduit dans le cycle catalytique.

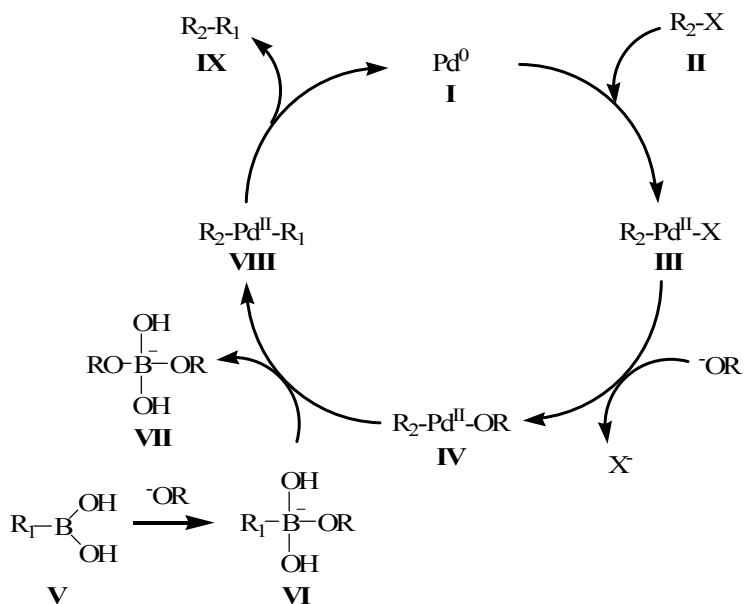


Figure 22 : Version améliorée du cycle catalytique proposé par Suzuki.⁵⁵

4.1.2 Amélioration des conditions réactionnelles

La modification des conditions réactionnelles du couplage de Suzuki-Miyaura a toujours suscité un certain intérêt, plus spécifiquement afin d'augmenter l'efficacité des couplages lors de l'utilisation d'espèces aromatiques stériquement encombrées.⁵⁶ Depuis les travaux de recherche effectuées par M. Barberis, plusieurs paramètres ont été étudiés. Premièrement, le groupe de Anderson^{57,58} a développé une méthodologie permettant le couplage à température ambiante. L'utilisation du TiOH dans le DMA a donné des résultats comparables à ceux obtenus à 100 °C. Ensuite, l'utilisation d'halogénures aromatiques peut limiter l'usage du couplage de Suzuki-Miyaura en synthèse en raison de leur coût, leur stabilité ainsi que leur accessibilité. Afin de contrer ceci, d'autres groupes sortants ont été développés. Les groupes trifluorométhanesulfonates (triflate, OTf)⁵⁹ préparés à partir de phénols et les sels de diazonium⁶⁰ préparés à partir d'anilines sont deux exemples. De plus, l'ordre de réactivité de ces produits permet des transformations régiosélectives : Ar-N₂ > Ar-I > Ar-Br ≈ Ar-OTf > Ar-Cl. Finalement, une des plus grandes améliorations apportées à la méthodologie de Suzuki-Miyaura est sans doute le développement de nouveaux ligands. Malgré la grande versatilité du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (Pd(PPh₃)₄), celui-ci est sensible à l'air et à la lumière et mène souvent à la formation de plusieurs sous-produits indésirables. Afin de faciliter l'addition oxydante sur le palladium (0), des ligands riches en électrons ont été étudiés, particulièrement par les groupes de Fu⁶¹ et Buchwald.⁶² Ce dernier a aussi contribué de façon significative à la synthèse de biphenyles stériquement encombrés, en développant des ligands phosphines encombrés facilitant l'élimination réductrice.^{63,64} Toutes ces nouvelles conditions permettent maintenant d'utiliser des substrats possédant des groupements fonctionnels moins stables, encombrés et peu réactifs avec d'excellents rendements. Cependant, l'utilisation d'acide *o*-(aminométhyl)phénylboronique menant à la synthèse d'*o*-aminométhylbiphenyles correspondants, motif présent dans les allocolchicinoïdes, reste un problème d'envergure.

4.2 Résultats et discussion

4.2.1 Préambule

Notre plan de rétrosynthèse prévoit l'utilisation du couplage de Suzuki-Miyaura pour la construction du motif biphenylique. Par contre, avant d'entreprendre la synthèse totale, des études sur des composés modèles plus simples ont été effectuées. Les résultats préliminaires obtenus avec différents halogénures **25** ainsi que différents acides *o*-aminométhylboroniques se sont avérés décevants. Le composé **24** peut toutefois exister sous la forme du composé **26**, ou la paire d'électrons libres de l'atome d'azote peut s'associer avec l'orbitale *p* vide de l'atome de bore, créant ainsi une nouvelle liaison dative intramoléculaire (**Figure 23**).⁶⁵ Dans ce cas, le bore qui est habituellement dans une hybridation de type *sp*², adopte un caractère tétrahédrique de type *sp*³. Ce type de composé a d'ailleurs été largement étudié par plusieurs groupes,⁶⁶⁻⁷⁰ car il est fréquemment incorporé à des récepteurs synthétiques pour la reconnaissance de glucides et de diols.⁷⁰ De plus, il est à noter que très peu d'exemples de couplage de Suzuki ont été rapportés avec ce type de substrat.⁷¹⁻⁷⁵

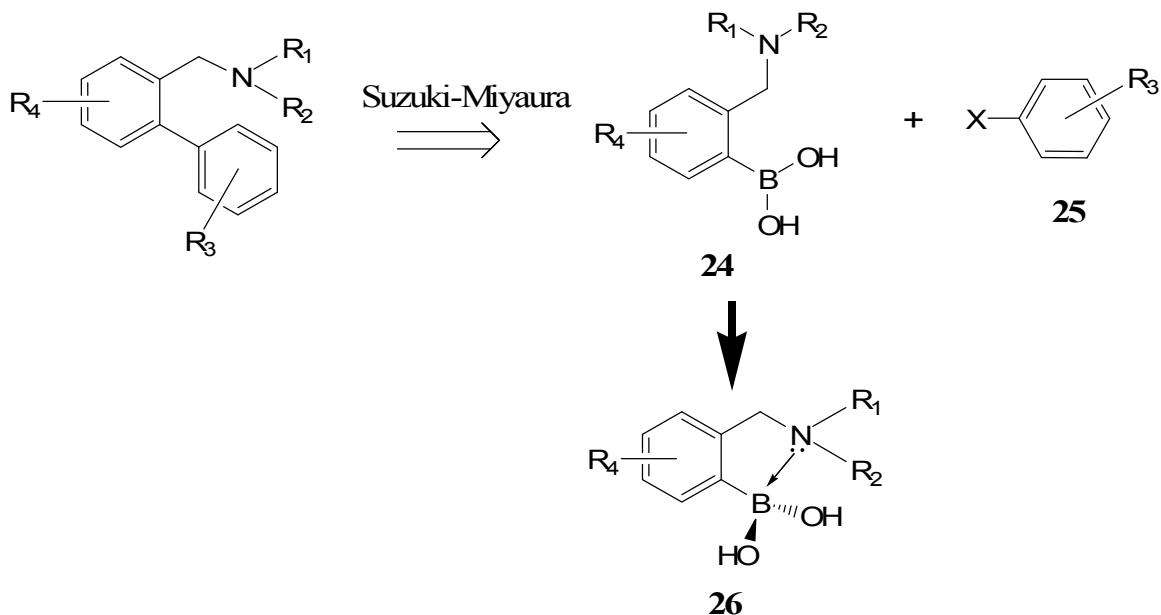


Figure 23: Rétrosynthèse des *o*-aminométhylbiphényles et structure des acides *o*-aminométhylphényles boroniques **24** et **26**

Par ailleurs, le motif *o*-aminométhylbiphényle suscite aussi un intérêt particulier en chimie bioorganique et médicinale, car on le retrouve dans plusieurs composés autres que les colchicinaïdes ayant une activité biologique. Les antibiotiques de type glycopeptidique comme la vancomycine, les polyamines (activité antitumorale et antiparasitaire), les 2-biphénylalkylamines (analgesique), les tébuquines (activité antimalariale) et l'anisomycine (activité anti-infectieuse) sont quelques exemples représentés à la **Figure 24**.

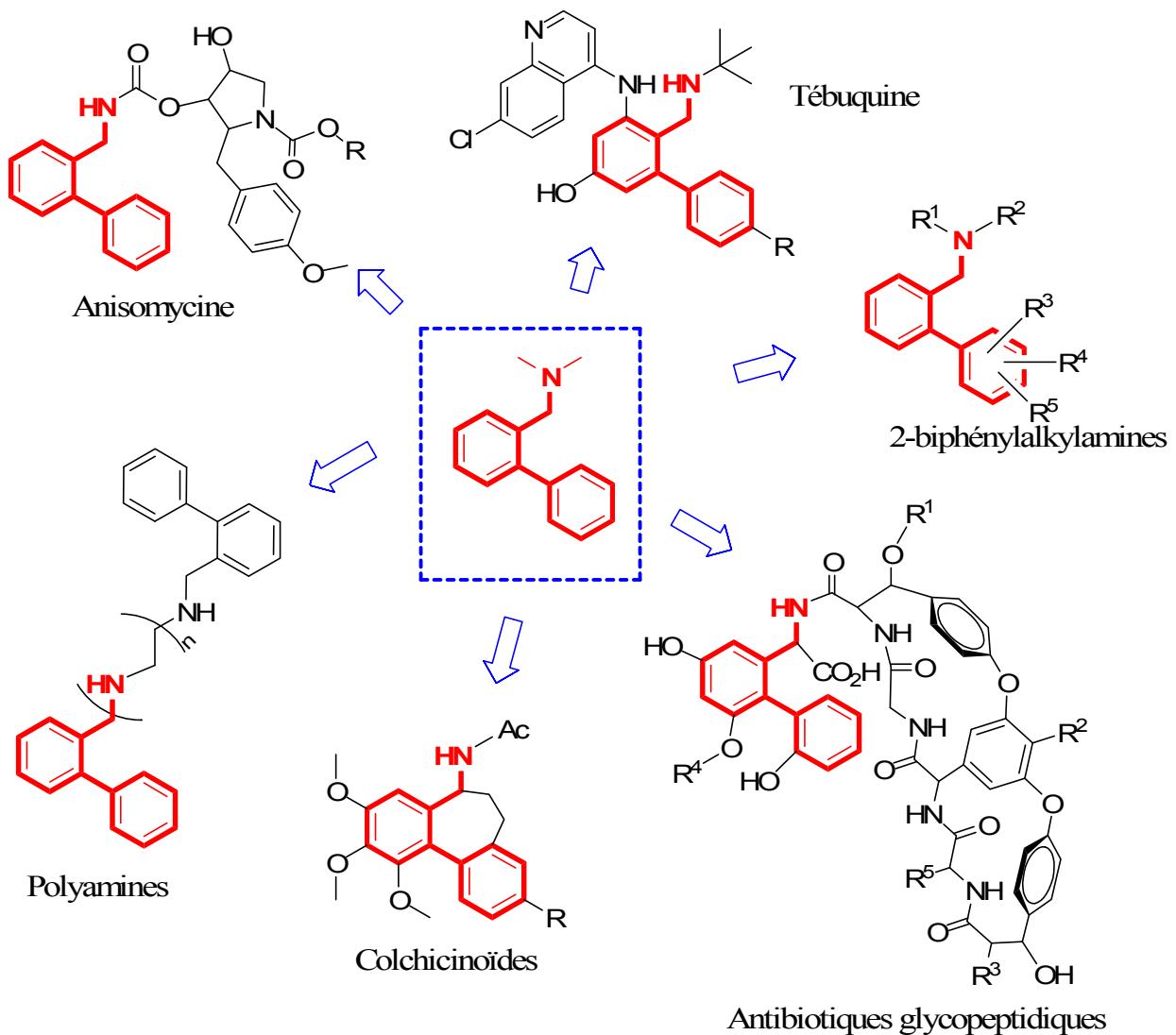


Figure 24: Exemples de molécules bioactives possédant le motif *o*-aminométhylbiphényle.

4.3 Objectifs spécifiques

Les objectifs de cette section sont au nombre de quatre. Le premier consiste à synthétiser différents acides *o*-(aminométhyl)phénylboronique **27** à **30**, soit l'acide *o*-((méthylamino)méthyl)phénylboronique **27**, l'acide *o*-(*N,N*-diméthylaminométhyl) phénylboronique **28**, l'acide *o*-((*tert*-butoxycarbonyl)aminométhyl)phénylboronique **29**, et l'acide *o*-((*tert*-butoxycarbonyl(*N*-méthyl)aminométhyl) phénylboronique **30**. Ceux-ci sont présentés dans à la **Figure 25**.

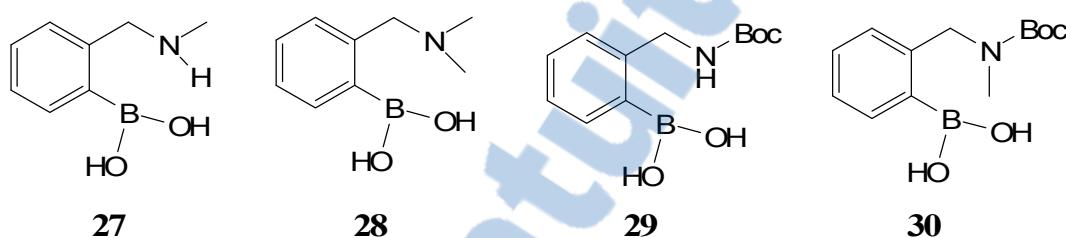


Figure 25: Acides boroniques utilisés pour l'étude du couplage de Suzuki-Miyaura

Les autres objectifs sont de confirmer la présence ou l'absence de liaison dative intramoléculaire, de déterminer l'influence de l'association de la paire d'électrons libres de l'azote avec l'orbitale *p* vide du bore sur le couplage de Suzuki-Miyaura et, finalement, d'optimiser les conditions réactionnelles pour les substrats encombrés pour d'éventuelles synthèses totales d'allocolchicinoïdes. L'hypothèse de départ émise était que l'ajout du groupement *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) dans le cas du composé **29** et **30** permettrait la délocalisation de la paire d'électrons libres sur le carbonyle, ainsi, celle-ci ne serait plus en mesure d'interagir adéquatement avec l'orbitale *p* vide du bore (**Figure 26**).

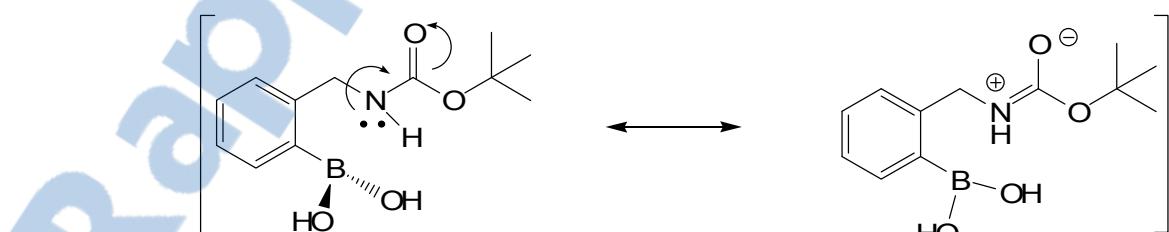
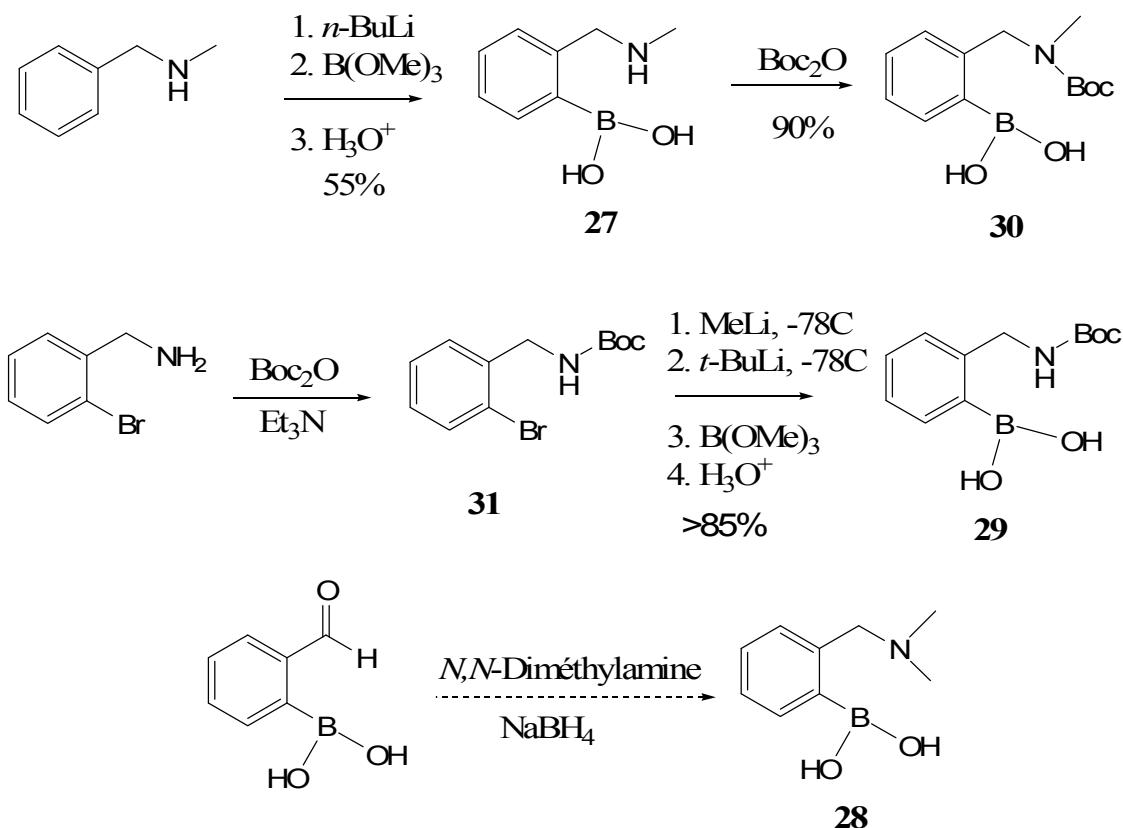


Figure 26: Délocalisation des électrons par résonance causée par l'ajout d'un groupement Boc.

4.4 Synthèse des acides *o*-(aminométhyl)phénylboroniques

L'importance accordée aux acides et aux esters boroniques comme intermédiaires synthétiques depuis quelques années a grandement contribué aux développements de nouvelles méthodes efficaces de production d'organoboranes. Un intérêt particulier est la synthèse d'acide phénylboroniques substitués. Une des premières méthodes et probablement la moins dispendieuse et la plus commune, a été utilisée (**Schéma 3**). Celle-ci consiste au piégeage d'un intermédiaire organométallique à l'aide d'un alkylborate électrophile à basse température. Premièrement, le composé **27** est obtenu par orthométallation directe avec le *n*-BuLi à partir du *N*-méthylbenzylamine en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylénédiamine (TMEDA). L'organolithien correspondant est alors piégé avec le triméthylborate. Finalement, l'hydrolyse en milieu acide mène au produit désiré avec un rendement de 55%.^{68,76} En traitant le composé **27** avec du di-*tert*-butyldicarbonate (Boc₂O), l'acide boronique **30** est obtenu par une réaction d'addition-élimination avec un très bon rendement. Le processus inverse est employé pour obtenir le composé **29**.⁷² Premièrement, le 2-bromobenzylamine est protégé par un groupement Boc menant quantitativement au carbamate correspondant. Par la suite, une séquence d'échange halogène-métal, transmétallation puis hydrolyse donne le composé **29** avec un rendement de plus de 85% pour les deux étapes. Le composé **28** est disponible commercialement. Cependant, il peut être formé par amination réductive à partir de l'aldéhyde correspondant à l'aide du *N,N*-diméthylamine, suivie du traitement au borohydrure de sodium. Il est à noter que le composé **27** peut aussi être obtenu par cette voie en utilisant la méthylamine comme nucléophile.⁶⁷

Schéma 3: Synthèse des acides *o*-(aminométhyl)phénylboroniques



4.5 Structure des acides *o*-(aminométhyl)phénylboroniques

4.5.1 Étude par résonance magnétique nucléaire du ^{11}B

Les interactions entre le bore et l'azote (liaison N-B) peuvent être évaluées par RMN du bore 11, isotope présent à plus de 80% possédant un spin nucléaire de $3/2$.⁷⁷⁻⁸¹ Les signaux en RMN d'un bore trigonal de type sp^2 non coordonné et ceux de type tétraédrique sp^3 coordonné avec une amine sont approximativement de 30 et 15 ppm respectivement.⁷⁷⁻⁸¹ Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1: Déplacements chimiques des acides boroniques **27-30** en RMN ^{11}B dans le CDCl_3

Composés	RMN ^{11}B (δ/ppm , 400 MHz)
27	14,3
28	10,2 ^a ; 24,3
29	29,0
30	30,3

^aSignal majoritaire

Premièrement, les signaux en RMN du ^{11}B des acides *o*-((*N*-méthylamino)méthyl)phénylboronique **27** et *o*-((*N,N*-diméthylamino)méthyl)phénylboronique **28** indiquent que les atomes de bore sont tétracoordinés en solution. Le composé **27** donne un signal à 14,3 ppm, tandis que deux signaux sont présents pour l'acide boronique **28**, soit à 10,2 et 24,3 ppm. Ce dernier signal, de plus faible amplitude, peut être attribué à la présence d'un bore trigonal sans liaison N-B dative. De plus, la structure cristalline aux rayons-X de ce composé rapportée par Norrild et Sotofte révèle effectivement que ce composé cristallise sous forme de boroxine, c'est-à-dire d'anhydride trimérique cyclique où seulement deux liaisons intramoléculaires N-B sont présentes.⁶⁹ Celles-ci sont d'environ 1,75 Å. L'hybridation du troisième atome de bore de la structure est de type sp^2 et est assignée au signal à 24,3 ppm. Au contraire, aucune liaison intramoléculaire n'est observée par RMN dans le cas des acides *o*-((*tert*-butoxycarbonylamino)méthyl) phénylboronique **29**, et de l'acide *o*-((*tert*-butoxycarbonyl(*N*-méthyl)amino)méthyl)phénylboronique **30** présentant des signaux à 29,0 et 30,3 ppm respectivement.

4.5.2 Étude cristallographique aux rayons-X

Afin de confirmer la structure des acides boroniques, des données cristallographiques de **27** et **29** ont été obtenues de cristaux formés à partir de solution concentrée dans le chloroforme deutéré (CDCl_3). Les données cristallographiques sont présentées au **Tableau 2**, tandis que les longueurs de liaisons, angles et angles de torsion le

sont en annexe. Un rapport complet de chaque structure cristallographique est aussi en annexe.

Tableau 2: Données cristallographiques des composés **27** et **29**

	27	29
Formule empirique	C ₂₄ H ₃₀ B ₃ N ₃ O ₃ , C ₈ H ₁₂ BNO ₂	C ₁₂ H ₁₈ BNO ₄
Masse moléculaire	725,30	251,08
Température	200 K	200 K
Système cristallin	Triclinique	Monoclinique
Groupe	P-1	P2(1)/c
Volume	1857,2 Å ³	1358,2 Å ³
Z	2	4
Dimensions	0,10 x 0,02 x 0,01 mm ³	0,36 x 0,34 x 0,16 mm ³
A	11.381 Å	11.6622(13) Å
B	13.177(2) Å	11.5471(13) Å
C	14.368(4) Å	10.0912(11) Å
A	107.665°	90°
B	98.324°	91,1°
Γ	109.767°	90°

Premièrement, la structure **27** co-cristallise sous forme de boroxine, c'est-à-dire d'anhydride cyclique trimérique, où il y a aussi présence du monomère (**Figure 27**). Au meilleur de notre connaissance, aucun système de cristallisation de ce type n'a été rapporté. Par contre, le motif anhydride trimérique seul est souvent rencontré pour ce type de composé.^{69,80,82} À l'intérieur de la forme cyclique et celle monomérique, les atomes de bore sont tétraédriques et coordinés avec chacun des atomes d'azote pour former une liaison dative. La longueur de la liaison dative B-N est d'environ 1,75 Å pour ce qui est de l'acide boronique [B(4)-N(4); 1,733 Å] et dans deux des trois interactions B-N pour l'anhydride [B(2)-N(2) ; 1,777 Å et B(3)-N(3) ; 1,758 Å]. Cependant, dans la dernière interaction B-N, la force de cette interaction est mise en évidence par la longueur de dimension inférieure de la liaison [B(1)-N(1); 1,669 Å], laquelle est comparable à l'adduit diéthanolamine de l'acide phénylboronique.⁸³ Dans tous les cas, l'hybridation des atomes de bore est de type *sp*³, comme le démontrent les angles des liaisons X-B-X (X = O ou C) d'environ 110°. Les angles N-B-C sont cependant de 95° approximativement, probablement en raison de la forte tension du cycle à 5 membres. Par ailleurs, la différence quant au nombre de liaisons

datives lorsque cette structure est comparée à celle obtenue par le groupe de Sotofte⁶⁹, peut être expliquée par l'encombrement stérique causé par le méthyle versus un hydrogène seul. Des liaisons hydrogènes sont aussi présentes entre les boroxines, mais ne sont pas représentées sur la figure (voir annexe).

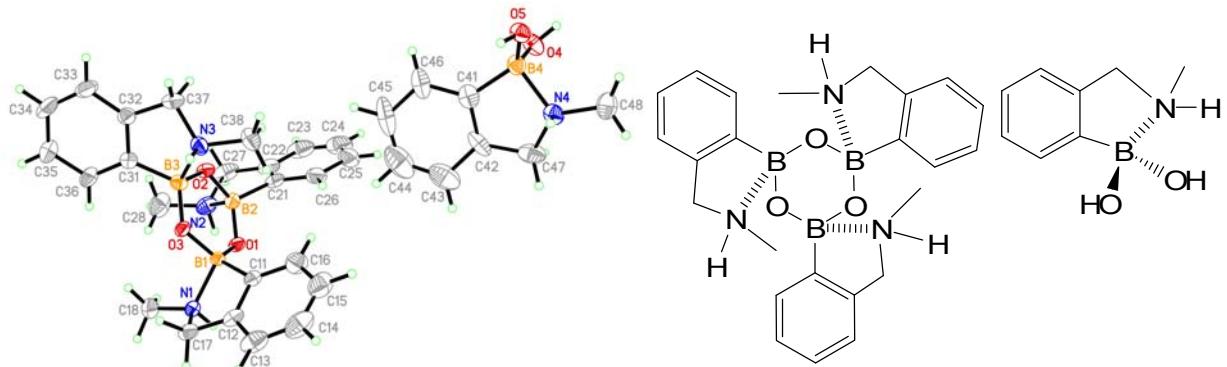


Figure 27: Structure (droite) et structure cristalline aux rayons-X (gauche) de l'acide *o*-((*N*-méthylamino)méthyl) phénylboronique **27**. Ellipsoïdes tracés au niveau de probabilité de 50%.

Par ailleurs, la liaison dative n'est pas observée dans la structure cristalline de l'acide boronique **29** (**Figure 28**). Comme il est démontré par la liaison C(1)-N(1) relativement courte (1,331 Å), la paire d'électrons libre de l'azote est impliquée dans une double liaison partielle avec le carbonyle du carbamate et est incapable de coordiner l'atome de bore. De plus, le composé **29** cristallise sous forme de dimère stabilisé par un système de liaisons hydrogènes [H(3A)-O(4); 1,994 Å] entre les acides boroniques où l'atome de bore est trigonal. Finalement, une liaison hydrogène intramoléculaire est observable entre le groupe B-OH et le carbamate C=O [O(1A)-H(4A); 1,948 Å]. Les angles X-B-X démontrent une hybridation de type sp^2 pour tous les atomes de bore et sont d'environ 120°. Finalement, il a été impossible d'obtenir des cristaux de qualité suffisante pour l'analyse du composé **30**. Cependant, à la lumière des résultats obtenus avec le composé **29** et les données RMN recueillies, il est raisonnable de croire que l'atome de bore n'est impliqué dans aucune liaison dative.

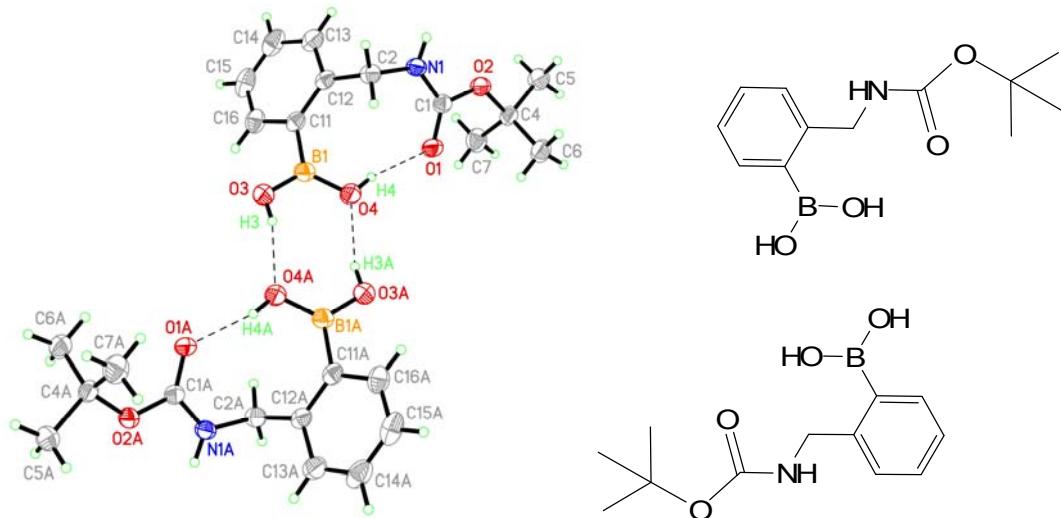


Figure 28 : Structure (droite) et structure cristalline aux rayons-X (gauche) de l' *o*-((*tert*-butoxycarbonylamino)méthyl) phénylboronique **29**. Ellipsoïdes tracés au niveau de probabilité de 50%.

4.6 Étude de la réactivité des acides boroniques 27-30 lors du couplage de Suzuki-Miyaura

4.6.1 Choix des substrats et des conditions expérimentales

Afin d'étudier le comportement des différents acides boroniques synthétisés et de déterminer l'influence des liaisons datives intramoléculaires, quatre substrats ont été sélectionnés. Ceux-ci sont présentés à la **Figure 29**. Premièrement, afin de comparer l'influence du groupe partant, le bromo- et l'iодobenzène ont été choisis (**32** et **33**). De plus, un système aromatique pauvre en électrons possédant un groupement électroattracteur en *para*, le *p*-nitrobromobenzène **34**, et un antipode possédant un groupement électrodonneur en *para*, le *p*-méthoxybromobenzène **35** complètent la liste.

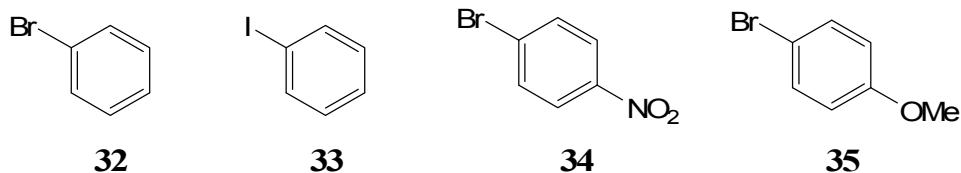


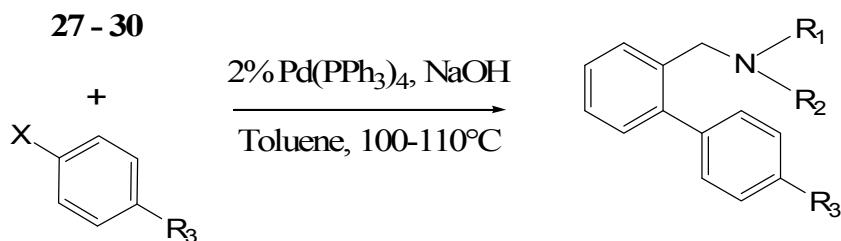
Figure 29: Halogénures choisis pour l'étude du couplage de Suzuki-Miyaura

Pour cette étude et pour ne pas biaiser les résultats, les réactifs ont été placés dans des conditions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura classique, c'est à dire en utilisant 2% de palladium tétrakis(triphénilphosphine) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), comme source de palladium (0), l'hydroxyde de sodium 5N comme base aqueuse, le toluène comme solvant et ce, à une température de 100 °C jusqu'à ce que l'halogénure ait réagi entièrement. Les réactions ont été suivies par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC-MS). Finalement, la purification de tous les produits a été effectuée par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

4.6.2 Résultats

Rappelons que malgré le fait que des progrès significatifs ont été accomplis depuis les conditions originales développées par Suzuki et Miyaura, et l'importance du motif *o*-aminométhylbiphényle, il y a très peu d'exemples de couplage aryle-aryle menant à ces dérivés.^{72,84} Dans la plupart des cas, le motif aminométhylbiphényle est obtenu par synthèse multi-étape, par exemple, un couplage carbone-carbone suivie d'une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$,⁸⁵ une amination réductive⁸⁵ et/ou une réduction⁸⁶ du groupe fonctionnel correspondant. De plus, seulement quelques publications décrivent la tolérance du groupement fonctionnel amine des systèmes catalytiques existants.^{61,87-93} Les résultats obtenus sont présentés au **Tableau 3**.

Tableau 3: Résultats des couplages de Suzuki-Miyaura



Entrée	Substrat	R^1	R^2	R^3	X	Produit	Rendement (%)
1	27	CH_3	H	H	Br	36	25
2	27	CH_3	H	H	I	36	37

3	27	CH ₃	H	NO ₂	Br	37	75
4	27	CH ₃	H	OMe	Br	38	23 ^a
5	28	CH ₃	CH ₃	H	Br	39	63
6	28	CH ₃	CH ₃	H	I	39	65
7	28	CH ₃	CH ₃	NO ₂	Br	40	76
8	28	CH ₃	CH ₃	OMe	Br	41	48
9	29	H	Boc	H	Br	42	98
10	29	H	Boc	H	I	42	96
11	29	H	Boc	NO ₂	Br	43	94
12	29	H	Boc	OMe	Br	44	94
13	30	CH ₃	Boc	H	Br	45	97
14	30	CH ₃	Boc	H	I	45	99
15	30	CH ₃	Boc	NO ₂	Br	46	97
16	30	CH ₃	Boc	OMe	Br	47	97

^a Pureté de 75% par HPLC analytique

Premièrement, il est bien établi que les systèmes aromatiques riches en électrons, spécifiquement lorsque les groupements électrodonneurs sont en position *para*, sont généralement moins susceptibles à l'addition oxydante, étape importante du cycle catalytique.⁹⁴ Comme prévu, des vitesses de réaction plus lentes avec les substrats possédant un groupement méthoxy (entrées 4 et 8) sont observables (confirmées par GC-MS), ce qui mène à des rendements plus faibles en utilisant les acides boroniques **27** et **28**. Les analyses au GC-MS montrent que la consommation du produit de départ n'est pas complète, même après un temps de réaction prolongé, c'est-à-dire de plus de 48 heures. La formation de sous-produits de déboronation et la perte du groupement méthoxy sont observables, probablement en raison du temps de réaction prolongé. Au contraire, le

groupement électroattracteur nitro favorise l'addition oxydante et mène à des rendements supérieurs (entrées 3 et 7). Dans ces cas, des sous-produits de déboronation sont formés, mais aucune perte du groupement nitro n'est observée. Ensuite, l'utilisation de l'iodure en remplacement du bromure accélère la réaction, ce qui mène à de meilleurs rendements (entrée 2 et 6). Par ailleurs, lorsque l'acide boronique **29** ou **30** est utilisé, les réactions sont beaucoup plus rapides (< 1h) et aucune différence significative n'est observée face aux différents dérivés halogénés en ce qui concerne les rendements. Dans tous les cas, les rendements sont supérieurs à 94% (entrées 9 à 16).

La comparaison entre les résultats obtenus pour les acides boroniques **27-28**, possédant une liaison dative intramoléculaire, et **29-30** n'en possédant pas, illustre clairement l'influence de la liaison dative N-B. Une augmentation des rendements ainsi que de la vitesse de réaction non négligeable sont remarquées lorsque la paire d'électrons libres de l'azote ne peut pas s'associer à l'orbitale *p* vide de l'atome de bore. En effet, la présence de ce type de liaison intramoléculaire diminue le caractère acide de Lewis du bore, ce qui diminue, par le fait même, son électrophilicité. La participation anchimérique du groupe aminométhyle pour les composés du type **27** et **28**, augmente le pK_a de 8-9 à 11-12 environ,⁶⁵ ce qui semble avoir des conséquences néfastes sur l'étape d'activation lors du cycle catalytique proposé par Suzuki-Miyaura et empêcherait la transmétallation. Malgré que le rôle de la base lors de l'étape d'activation soit incertain,⁹⁵ l'étape de transmétallation est connue pour être facilitée par un anion boronate tétracoordiné.⁵³ Les tentatives d'activation avec une source de fluor (CsF) reconnue pour former la plus forte liaison avec le bore, n'ont pas donné de meilleurs rendements. Finalement, la différence de rendements entre les substrats **27** et **28** envers le même halogénure (entrées 1 vs 5 et 2 vs 6) peut être attribuée à la présence de certains atomes de bore sp^2 non coordiné tel qu'observée par RMN ¹¹B ainsi que dans la structure cristallographique aux rayons X⁶⁹ du composé **28**.

4.6.3 Optimisation des conditions réactionnelles pour des substrats encombrés

Ayant pour objectif la synthèse de membres de la famille des allocolchicina, une optimisation des conditions réactionnelles pour les substrats encombrés était de mise.

Auparavant, les études préliminaires de cyclisation *7-exo-tet* nécessitaient la synthèse de composés modèles. Ceux-ci sont présentés à la **Figure 30**.

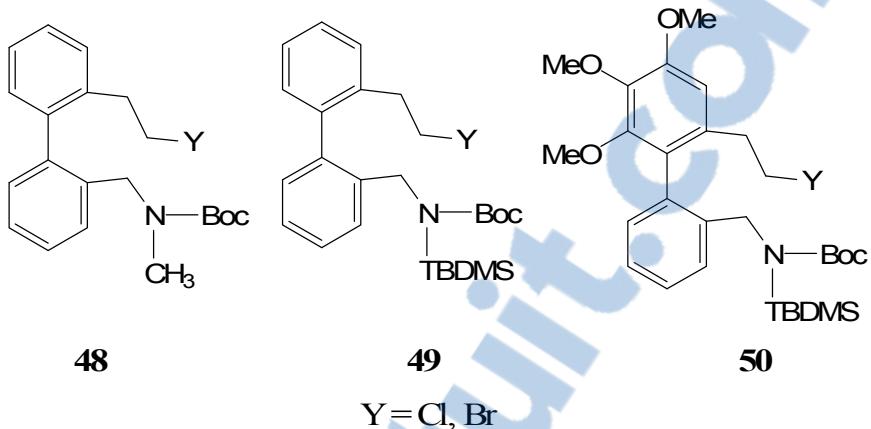
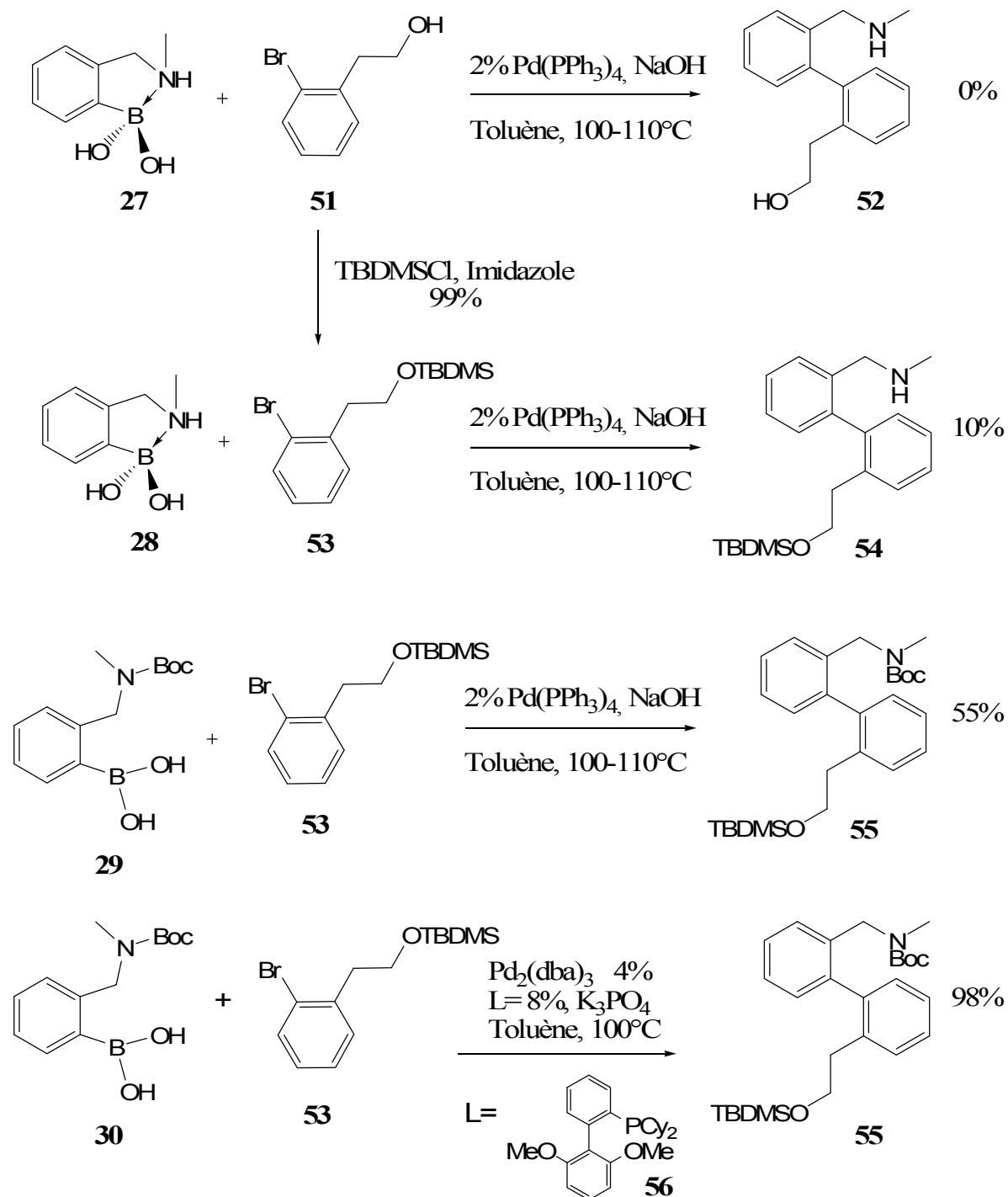


Figure 30: Substrats nécessaires à la synthèse de composés modèles et pour les études de cyclisation.

La première réaction entreprise fut celle entre l'acide *o*-((*N*-méthylamino)méthyl) phénylboronique **28** et l'alcool 2-bromophényle **51** menant à l'alcool biphenylique correspondant **52** comme le démontre le **Schéma 4**. Aucune réaction n'a été observée en utilisant les conditions standards, c'est-à-dire 2% de palladium tétrakis(triphénylphosphine) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), l'hydroxyde de sodium et le toluène et ce à une température 100 °C pendant plus de 24 heures. L'alcool **51** peut être protégé sous forme d'éther silylé **53** en utilisant le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle et l'imidazole comme base, et ce, quantitativement. Dans les mêmes conditions réactionnelles exposées précédemment, ce substrat mène à l'éther biphenylique silylé **54** avec un rendement médiocre de 10%. De plus, un rendement de 55% du biphenyle **55** est obtenu en utilisant l'acide *o*-((*tert*-butoxycarbonylamino)méthyl) phénylboronique **29** comme nucléophile en présence du même halogénure **53**. Ce même biphenyle **55** peut cependant être obtenu quantitativement en utilisant les mêmes substrats, mais en appliquant les conditions expérimentales développées par Buchwald.⁶⁴ Le système catalytique utilisé s'avère très efficace : 4% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ($\text{dba} = \text{dibenzylidèneacétone}$), du phosphate de potassium tribasique (K_3PO_4), et surtout 8% de ligand : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyle (*S*-Phos) **56**. Étant donné son universalité, ce ligand riche en électrons et stériquement encombré suscite un intérêt

particulier depuis sa découverte, particulièrement en ce qui concerne la synthèse de biphenyles encombrés.^{64,94}

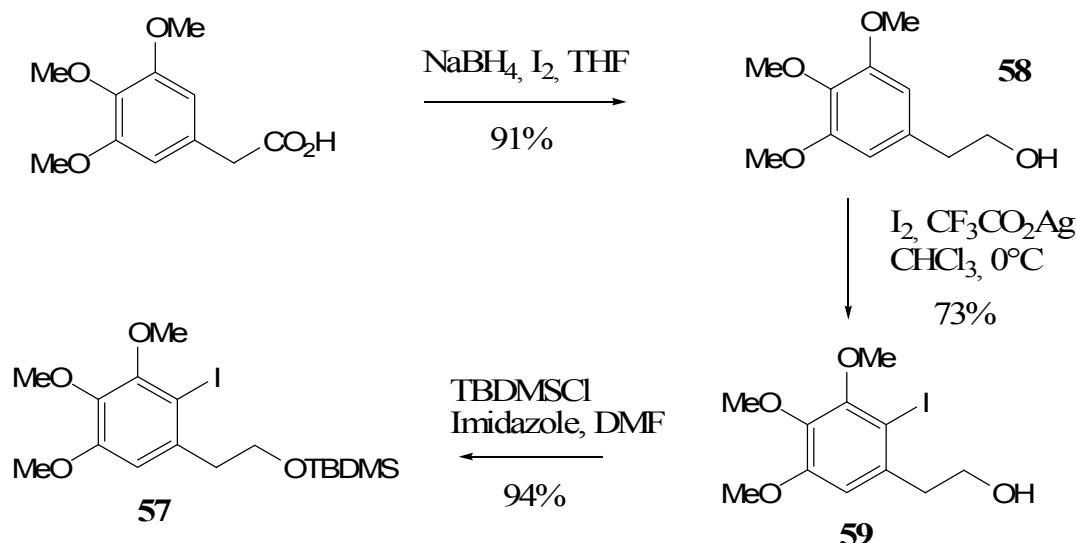
Schéma 4: Optimisation des conditions réactionnelles pour le couplage de Suzuki-Miyaura



Des études mécanistiques par le groupe de Buchwald ont démontré que le remplacement des hydrogènes en *ortho* par des groupements méthoxy sur le cycle ne portant pas le groupement phosphanyl était important pour l'activité catalytique. Ceci est principalement dû à deux effets : la prévention de cyclométallation menant à des palladacycle et l'augmentation de l'encombrement stérique.⁶⁴ Buchwald suggère aussi que la paire d'électrons libres peut interagir avec le palladium et ainsi augmenter la densité électronique du ligand. Ces facteurs sont donc importants afin de faciliter la transmétallation,⁶¹ le processus d'addition oxydante,⁹⁶ ainsi que l'élimination réductrice.

Par la suite, un défi considérable afin de valider l'efficacité de la méthode consistait à effectuer le couplage de Suzuki-Miyaura avec des substrats contenant de larges substituant en *ortho* et en *ortho*, *ortho'* en prévision de la synthèse d'allocolchicinoïdes. La première étape consiste donc à synthétiser l'halogénure **57** qui pourra ensuite être utilisé pour la synthèse totale de plusieurs allocolchicinoïdes (**Schéma 5**). En premier lieu, la réduction de l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylacétique commercial est réalisée par le diborane formé *in situ* par combinaison du borohydrure de sodium et de l'iode dans le tétrahydrofurane avec un rendement de 91%.⁹⁷ L'iodination de l'alcool obtenu **58** est effectuée en utilisant de l'iode en présence de sel de trifluoroacétate d'argent dans le chloroforme menant à l'halogénure **59** et dans un rendement de 73%. Comme il a été démontré précédemment, l'alcool doit être silylé pour le couplage de Suzuki-Miyaura. Cette étape est réalisée avec 94% de rendement dans des conditions standards par traitement au TBDMSCl et à l'imidazole dans le diméthylformamide.⁹⁸

Schéma 5 : Synthèse de l’halogénure **57**

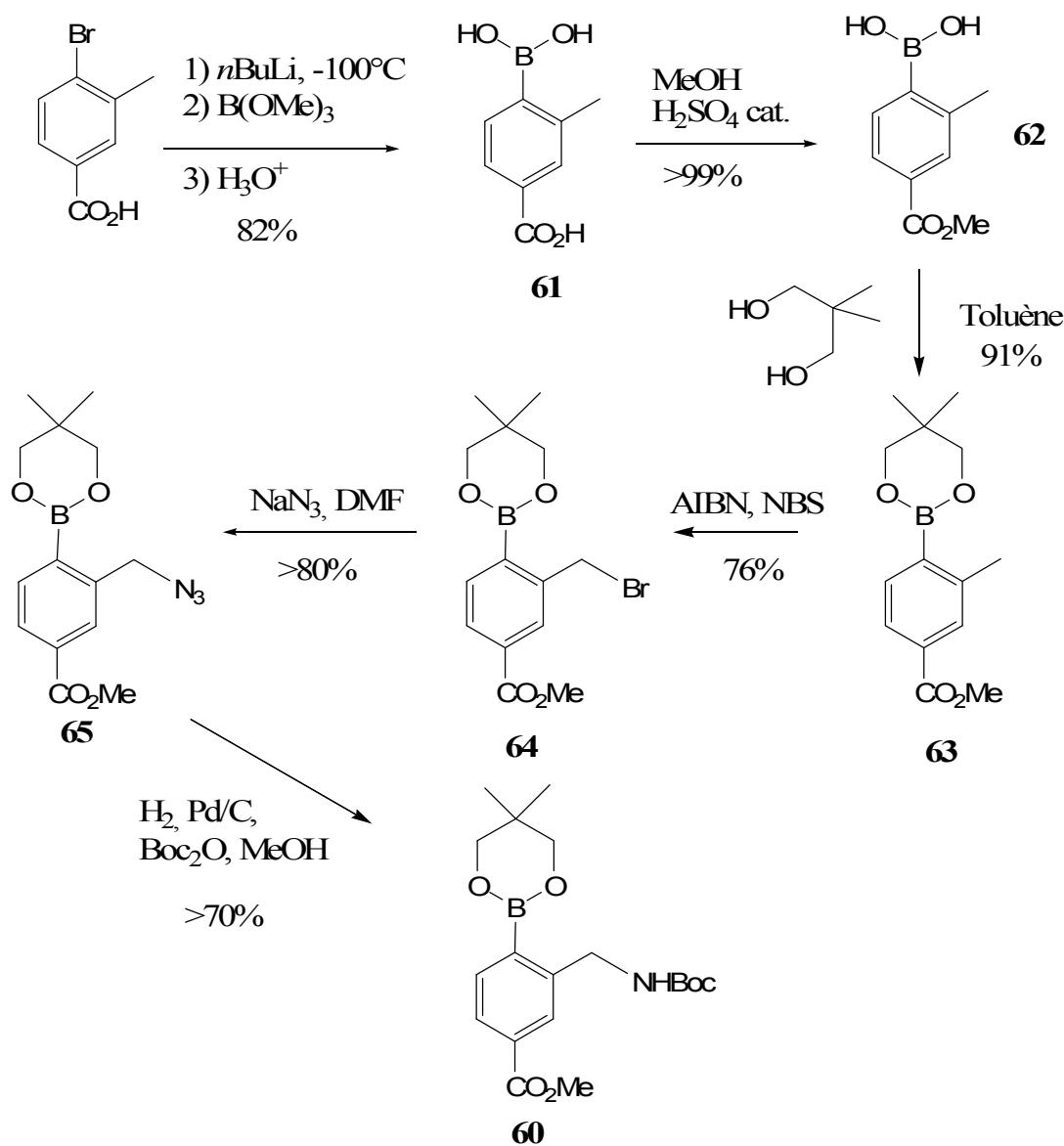


Finalement, étant donné que les acides phénylboroniques pauvres en électrons sont moins nucléophiles, ceux-ci subissent l’étape de transmétallation à une vitesse plus faible que les systèmes aromatiques neutres ou riches en électrons.⁹⁴ De plus, ils sont sujets à des réactions d’homocouplage^{99,100} et de protodéboronation.¹⁰¹ Pour ces raisons, il s’avérait intéressant de valider la méthodologie de couplage en synthétisant un précurseur dans la synthèse totale de l’allocolchicine : l’ester boronique **60**.

La synthèse de ce dernier à partir de l’acide 4-bromo-3-méthylbenzoïque commercial (**Schéma 6**) débute par un échange halogène-métal à l’aide du *n*-BuLi, suivit d’une transmétallation au triméthylborate, puis d’une hydrolyse en milieu acide pour former l’acide boronique **61** avec un rendement de 82%. Après purification par chromatographie sur colonne, l’ester méthylique **62** est obtenu quantitativement par estérification à l’aide du méthanol en présence d’acide sulfurique comme catalyseur. L’acide boronique est alors protégé par traitement au 2,2-diméthyl-1,3-propanediol dans le toluène à reflux. L’ester boronique **63** est obtenu avec un rendement de 91% après purification. La bromation du groupement méthyle en *ortho* s’effectue par une réaction radicalaire en utilisant l’AIBN comme initiateur et le *N*-bromosuccinimide (NBS) en tant qu’électrophile dans le tétrachlorure de carbone. L’halogénure **64** est isolé avec un rendement de 76%.⁷⁰ Une substitution nucléophile de type S_N2 dans le DMF permet

d'obtenir l'azoture benzylique correspondant **65** avec un rendement supérieur à 80%. Finalement, deux réactions en un seul pot avec un rendement brut de plus de 70% permettent la réduction de l'azoture par le palladium sur charbon en présence d'hydrogène, et la protection de l'amine formée sous forme de carbamate **60** par le di-*tert*-butyloxocarbonyl (Boc_2O).

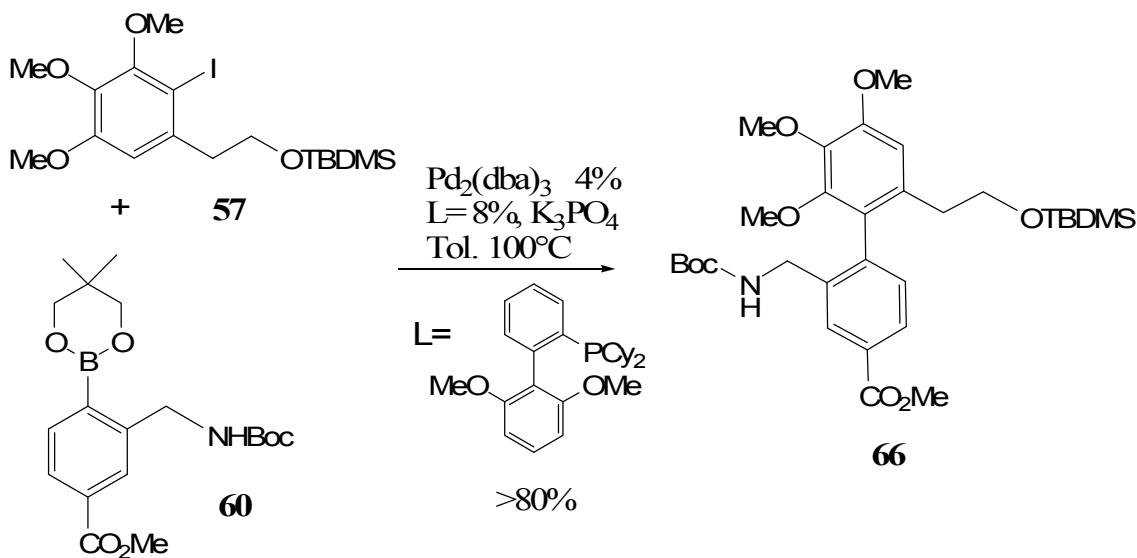
Schéma 6: Synthèse de l'ester boronique **60**



Ayant le précurseur **60** en main, les conditions réactionnelles de Suzuki-Miyaura développées pour les substrats encombrés ont été appliquées en présence de l'iode **57**

comme le démontre le **Schéma 7**. Le produit de couplage **66** est obtenu avec un rendement brut de plus de 80% et une pureté de plus de 90%, déterminée par RMN. Ce produit de couplage ainsi que le produit de couplage **55** obtenu précédemment serviront de substrats de départ dans l'investigation de la réaction de fermeture de cycle *7-exo-tet*. Il est à noter que cette réaction de couplage n'a été effectuée qu'une seule fois et que les conditions ne sont pas optimisées.

Schéma 7: Conditions expérimentales de couplage Suzuki-Miyaura pour la synthèse d'un précurseur de l'allocolchicine **66**



4.7 Conclusion

En résumé, la synthèse de plusieurs substrats pour le couplage de Suzuki-Miyaura a été réalisée. Il a été démontré que les acides *o*-aminométhylphénylboronique adéquatement protégés sont des synthons très utiles pour la préparation d'*o*-aminométhylbiphényles fonctionnalisés. En prenant en considération la facilité de préparation des acides boroniques par lithiation, la méthodologie permet l'accès à des intermédiaires très intéressants en synthèse et en chimie thérapeutique. Par ailleurs, la présence de liaison dative N-B a été étudiée par RMN du ¹¹B et par cristallographie. L'influence de liaison dative N-B intramoléculaire a aussi été démontrée lors de couplages de Suzuki-Miyaura dans la synthèse de biphényles fonctionnalisés. Les acides boroniques **29** et **30** dont lesquels la

paire d'électrons libre de l'azote est incapable de former une liaison dative avec l'orbitale *p* vide de l'atome de bore mènent à d'excellents rendements. Par contre, les analogues **27** et **28**, où la liaison dative est observée, mènent à des rendements de couplage moyens ou médiocres. Il est probable, dans le dernier cas, que l'étape d'activation ne soit pas efficace, menant à une étape de transmétallation plus lente lors du cycle catalytique. Par ailleurs, cette étude a permis d'effectuer la synthèse d'*o*-aminométhylbiphényles encombrés, précurseurs de l'allocolchicine **9** et d'autres allocolchicinoïdes. Ces précurseurs ont été utilisés afin d'investiguer la réaction de fermeture de cycle et les résultats seront présentés au chapitre 9.

5 Synthèse de diamines chirales pour la réaction de lithiation-substitution

5.1 Préambule

Notre rétrosynthèse d'allocolchicinoïdes fait intervenir, comme deuxième étape clé, une réaction de lithiation-substitution asymétrique menant à une fermeture de cycle *7-exo*-tet. Cette réaction a été développée dans nos laboratoires pour la formation d'acides α -aminés énantioenrichis à partir de benzylamine adéquatement protégée, et du complexe *s*-butyllithium•(-)-spartéine comme source de chiralité.⁴⁵⁻⁴⁸ Il a aussi été démontré que différents électrophiles peuvent être utilisés menant à plusieurs analogues. Il s'avère donc intéressant d'utiliser cette réaction pour la synthèse totale d'allocolchicinoïdes à partir de précurseurs possédant un groupement électrophile intramoléculaire. Auparavant, afin d'augmenter l'efficacité de cette réaction, la synthèse d'une nouvelle génération de ligands chiraux dans le but de remplacer la spartéine sera démontrée.

5.2 Les diamines comme ligands chiraux

Parmi les nouvelles méthodologies de synthèse énantiomélective, plusieurs nécessitent la participation de ligands chiraux couplés à des métaux alcalins et de transition. Les ligands chiraux utilisés afin d'induire un caractère asymétrique à une molécule prochirale organique proviennent souvent de produits naturels.¹³ Les diamines chirales dans ce type de synthèse possèdent un potentiel intéressant, car leur utilisation est reliée à une vaste gamme de réactions chimiques : alkylation,¹⁰²⁻¹⁰⁸ aldol,¹⁰⁹ Diels-Alder,¹¹⁰ déprotonation énantiomélective,⁴⁵ réduction,¹¹¹ époxydation¹¹² et plusieurs autres.¹¹³ La source de chiralité la plus manifeste provient sans aucun doute de la (-)-spartéine,¹¹⁴ qui possède un axe de symétrie C₁ et qui est fréquemment utilisée en présence de butyllithium comme base chirale.

5.3 La (-)-spartéine comme source de chiralité

La (-)-spartéine **68** est un alcaloïde de la famille des lupins qui est extrait de certaines plantes papillionacées comme le *Scotch Broom*. Son antipode (+) est aussi naturellement disponible (**Figure 31**), cependant son extraction à des fins pratiques est impossible. De plus, une seule synthèse totale asymétrique de la (+)-spartéine est rapportée à ce jour, celle-ci comporte 18 étapes à partir de la norbornadione.¹¹⁵ La (-)-spartéine est commercialement disponible et peut être, dans la plupart des cas, récupérée du mélange réactionnel par extraction.

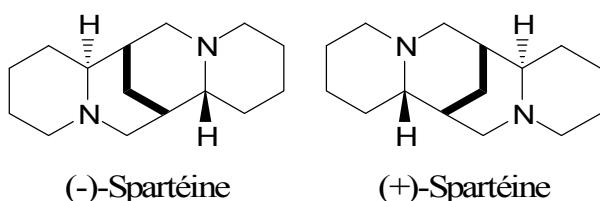
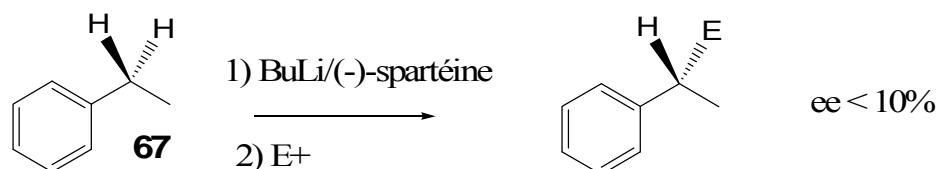


Figure 31 : Isomères (-) et (+) de la spartéine **68**

Le premier exemple démontrant l'utilité du complexe BuLi•(-)-spartéine remonte à 1971 lorsque le groupe de Noyori effectue la synthèse de différents composés à partir d'éthylbenzène **67** avec des excès énantiomériques (ee) de moins de 10% (**Schéma 8**).¹¹⁶

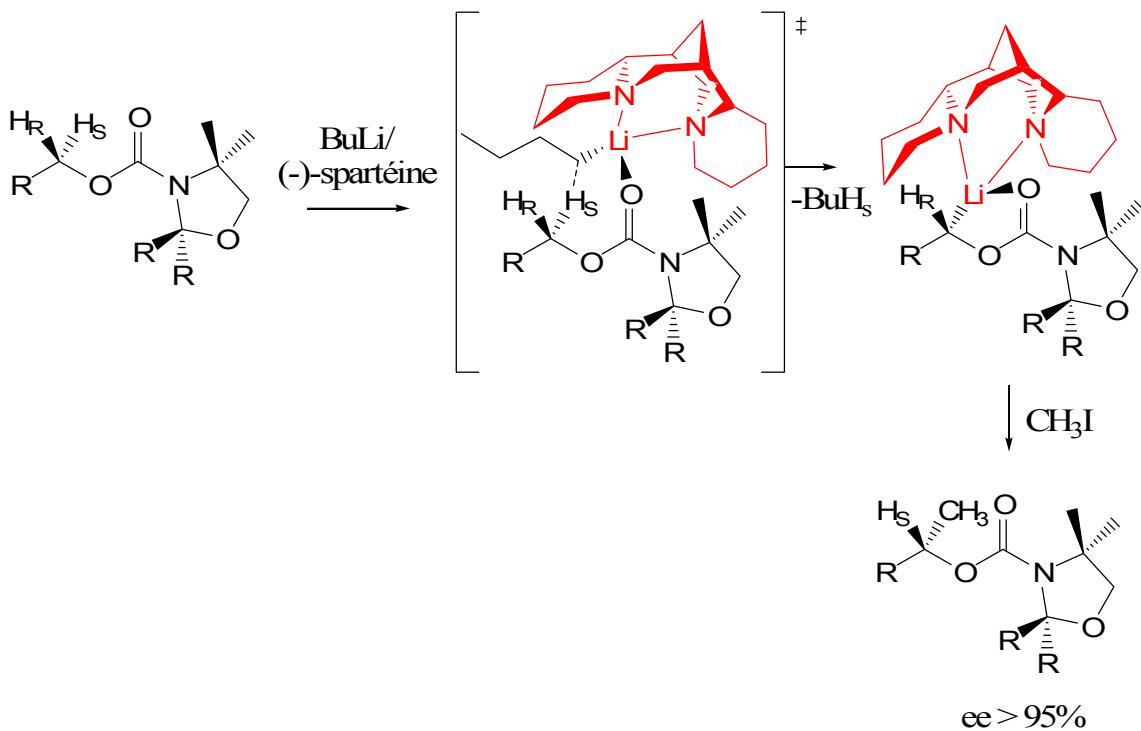
Schéma 8 : Premier exemple d'utilisation du complexe BuLi•(-)-spartéine



Un intérêt particulier est porté à la (-)-spartéine lorsque Hoppe démontre que le complexe *sec*-butyllithium•(-)-spartéine induit de forts excès énantiomériques dans des réactions de lithiation-substitution.¹¹⁷ Ce complexe permet la déprotonation énantiosélective d'alkyles prochiraux via un état de transition cyclique à 7 membres comme le montre le **Schéma 9**. Par la suite, l'espèce électrophile introduite vient occuper la

position topochimique du lithium menant à d'excellents excès énantiomériques dans plusieurs cas.

Schéma 9 : Réaction de lithiation-substitution asymétrique développée par Hoppe



Malgré la versatilité de la spartéine, l'utilisation de ce ligand comme ligand chiral comporte certaines limitations qui lui sont intrinsèques. À part le fait de ne pas pouvoir complexer efficacement différents métaux, sa disponibilité restreinte à un seul énantiomère représente un handicap majeur. De plus, les rendements et les excès énantiomériques, par exemple dans diverses réactions de lithiation-substitution et d'addition de diéthylzinc, restent à améliorer. Par ailleurs, des études mécanistiques ont démontré que l'effet stérique du complexe diamine/organolithien lors de l'étape de déprotonation est un facteur important.¹¹⁷

5.3.1 Les analogues à la spartéine

Pour remédier à ces problèmes, plusieurs analogues à la spartéine ont été investigués par divers groupes de recherche. Les travaux de Beak sont les précurseurs dans

ce domaine.^{17,118} L'utilisation de l'isospartéine **69**, l'analogue structural de la spartéine de symétrie C₂, réduit la vitesse de déprotonation et diminue l'énanthiosélectivité dans la réaction de lithiation substitution à partir de la *N*-Boc-pyrrolidine. Des résultats semblables sont aussi observés avec l'utilisation de bispidines **70-71**, cependant, le sens de l'induction est inverse à celui obtenu avec la (-)-spartéine. Enfin, une série de ligands non-bispidines **73-75** a aussi étudiée (**Figure 32**). Les résultats les plus manifestes sont ceux obtenus en utilisant le ligand **74** générant des rendements de 63% et des ee de 72% pour la lithiation-substitution de la *N*-Boc-pyrrolidine à l'aide chlorure de triméthylsilyle. Il est à noter que la diamine vicinale **72** est un excellent ligand pour cette réaction, mais fournit essentiellement un produit racémique. Ce composé peut toutefois s'avérer un bon composé en tête de série pour le design de nouveaux ligands.

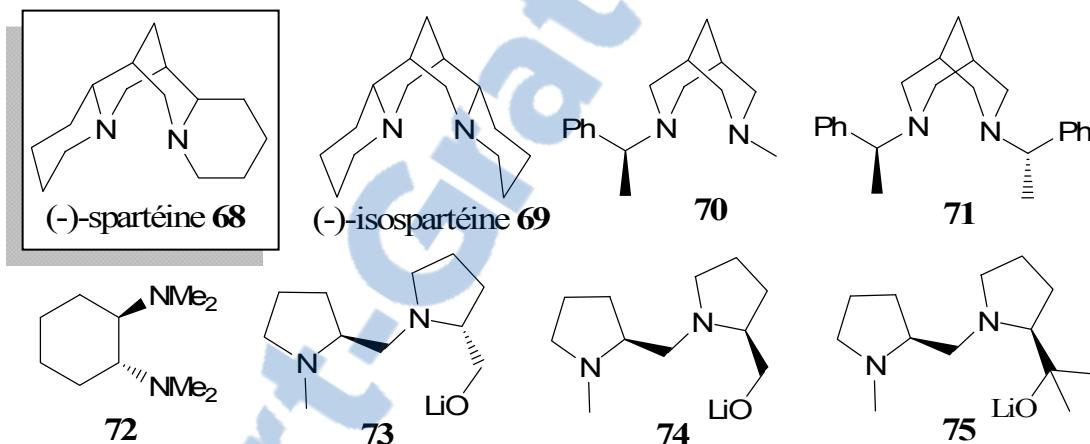


Figure 32 : Spartéine et analogues de la spartéine développés par le groupe de Beak.¹⁷

Par ailleurs, les travaux de O'Brien réalisés depuis 1995 sont notoires. Celui-ci a effectué le design rationnel et la synthèse de diamines chirales à partir de la spartéine (**Figure 33**).¹¹⁹ Ces travaux ont permis d'évaluer l'importance du pont ainsi que des cycles présents dans la spartéine en synthétisant plusieurs analogues.

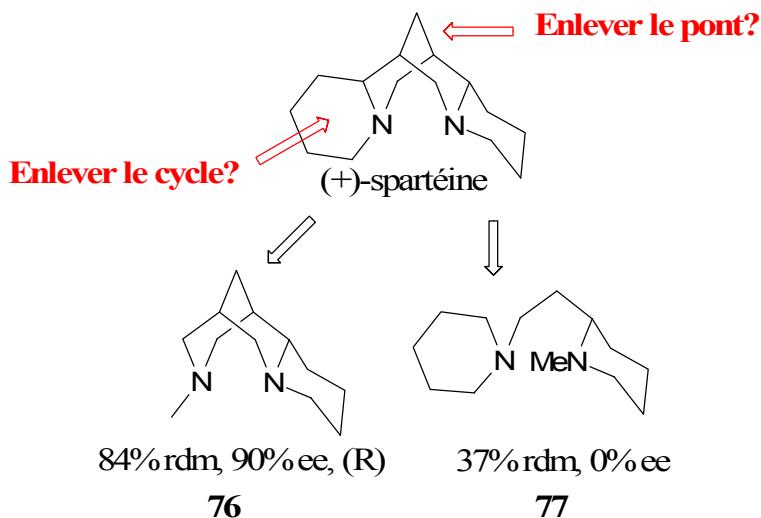


Figure 33 : Design rationnel d'analogues à la (+)-sparteine par O'Brien.¹¹⁹

Les résultats démontrent que la présence du motif bispidine et de 3 des 4 cycles sont des facteurs essentiels à l'obtention de bons excès énantiomériques. L'hémisynthèse d'un analogue de la (+)-sparteine **76** est démontrée avec de très bons rendements. Celle-ci est réalisée en trois étapes à partir de la (-)-cystisine. Les résultats obtenus avec ce ligand pour la réaction de lithiation-substitution de la *N*-Boc-pyrrolidine s'avèrent intéressants (80% rdt, 90% ee). Cependant, le composé de départ pour la synthèse de **76** est excessivement dispendieux (122,20\$ pour 25mg). Celui-ci peut être obtenu par extraction à partir des graines de *Laburnum anagyroïde*. En utilisant la même approche synthétique, d'autres analogues de la sparteine (**78-87**, Figure 34) ont été préparés par O'Brien,¹²⁰⁻¹²² Kann^{123,124} et Wilkinson¹²⁵ et évalués dans différentes réactions énantiosélectives .

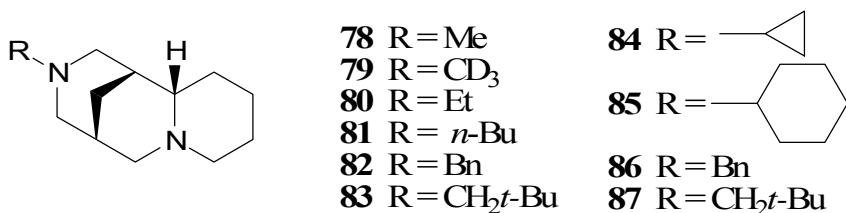
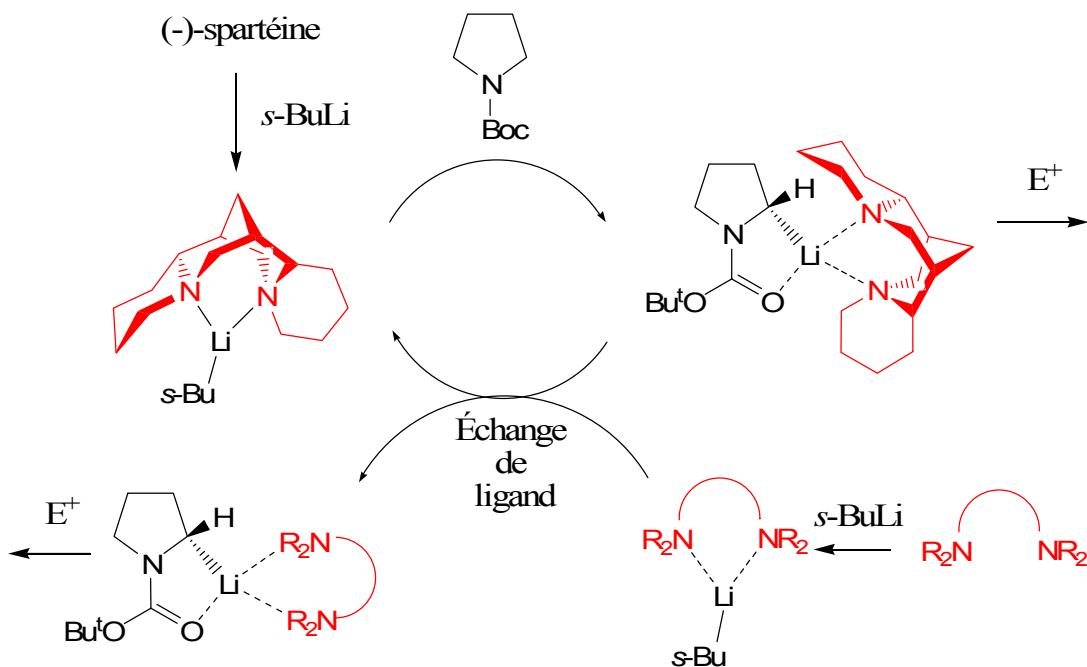


Figure 34 : Analogues à la (+)-sparteine

Plusieurs groupes se sont aussi attardés à la synthèse totale d'analogues de la (+) et de la (-)-spartéine à partir de produits commerciaux moins dispendieux.^{119,126-129} Leur synthèse est cependant laborieuse dans certains cas, compte plusieurs étapes et mène souvent à des mélanges racémiques. Une excellente revue de littérature a été publiée récemment à ce sujet.¹³⁰ La meilleure méthode pour la préparation de l'analogue de la (+)-spartéine **76** reste à partir de la (-)-cystinine, tandis que pour son antipode, la résolution du racémate de **76** s'avère le meilleur choix. Finalement, lors de l'évaluation des ligands, dans tous les cas le composé **76** ainsi que la (-)-spartéine remportent la palme.¹³⁰

Le développement d'un système catalytique en 2005 par le groupe de O'Brien dans une réaction de lithiation-substitution en utilisant des quantités sous-stoéchiométriques de ligands chiraux est une étape importante pour ce type de réaction.¹³¹ L'ajout d'un second ligand achiral, dont la déprotonation par le complexe *s*-BuLi•Ligand achiral est beaucoup plus lente que le *s*-BuLi•Ligand chiral, permet le recyclage efficace du ligand chiral. Le système catalytique développé est présenté au **Schéma 10**. Celui-ci nécessite 0,2 équivalent de ligand chiral et mène à des excès énantiomériques de plus de 90%.

Schéma 10 : Cycle catalytique proposé par O'Brien pour la déprotonation énantiométrique avec échange de ligands¹³¹



5.4 Problématique

Afin de remplacer la spartéine, plusieurs groupes se sont tournés vers les diamines vicinales. Un des exemples les plus récents a été publié par le groupe de O'Brien. Le ligand le plus efficace (**88**) pour la réaction de lithiation-substitution est inspiré de la diamine vicinale **72** popularisée par Beak. Par contre, malgré la grande diversité d'applications des diamines chirales comme ligands en synthèse asymétrique, seulement quelques composés possèdent des utilités significatives. Dans la plupart des cas, ceux-ci sont constitués de diamines vicinales (**Figure 35**). Plusieurs comptes-rendus sont disponibles sur ce sujet.¹³² Les 1,2-diamines chirales énantiomériquement pures sont de plus en plus exploitées en synthèse organique stéréosélective comme ligands chiraux. L'emplacement des atomes électrodonneurs à l'intérieur du ligand semble très important afin d'optimiser l'efficacité d'une diamine pour la complexation des métaux. À cet égard, il est préférable que l'orientation des doublets d'électrons libres des atomes d'azote converge dans la même direction comme dans le cas de la spartéine. À la lumière de ces informations, il est alors justifié d'élaborer une nouvelle génération de ligands chiraux cycliques, qui serait constituée de diamines vicinales capables d'induire un haut degré d'asymétrie, facilement synthétisables et permettant d'obtenir chacun des isomères possibles de façon sélective. De plus, de tels ligands pourront être investigués dans une grande variété de réactions utiles en synthèse organique.

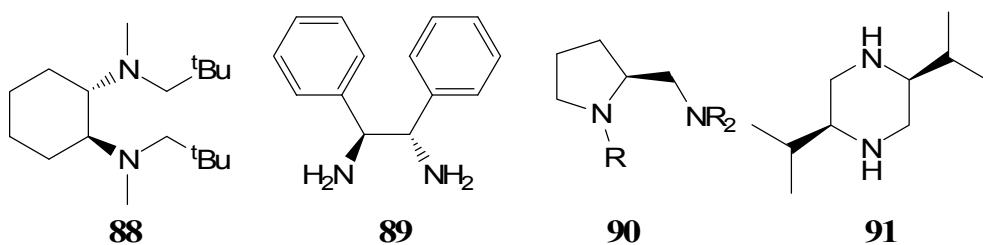


Figure 35: Diamines vicinales les plus utilisées en synthèse asymétrique

5.5 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de cette section sont au nombre de 2. Premièrement, faire le design de diamines chirales pouvant être utilisées comme ligands chiraux et ensuite, développer une voie permettant la synthèse efficace en parallèle d'un très grand nombre de diamines chirales.

5.6 Design des ligands chiraux et hypothèse rétrosynthétique

Les hétérocycles à 6 membres que sont les pipérazines (**Figure 36**) représentent un choix judicieux étant donné l'emplacement des atomes d'azote dans la molécule. Ces hétérocycles correspondent de près à un analogue d'une diazocine contenue dans la spartéine. De plus, on peut concevoir l'obtention d'une banque de différentes pipérazines de symétrie C_2 . Dans la majorité des scénarios pour un contrôle stéréochimique absolu, la présence d'un axe de symétrie C_2 permet de réduire considérablement le nombre possible d'états de transition en compétition. Aucune prédiction ne peut être émise pour le design rationnel, cependant, dans plusieurs cas, les ligands ou auxiliaires chiraux possédant un élément de symétrie C_2 offrent de meilleures performances par rapport à ceux ne possédant aucune symétrie.^{133,134}

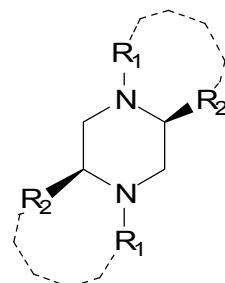


Figure 36 : Ligands chiraux proposés

De manière rétrosynthétique, chacun des stéréoisomères d'une pipérazine donnée peut être obtenu à partir de différentes 2,5-dicétopipérazines substituées en positions 3 et 6, comme le démontre la **Figure 37**. Ces dipeptides cycliques, connus de la communauté scientifique pour leurs propriétés physiologiques et/ou pharmacologiques intéressantes, peuvent être synthétisés par la condensation de deux acides α -aminés naturels ou non naturels, ce qui permet d'envisager une variété impressionnante de diamines chirales. Cette approche comporte des avantages : la disponibilité de plusieurs acides α -aminés pouvant mener à des milliers de composés, la possibilité de synthétiser des ligands tri-, et

pentacycliques rigides et la possibilité d'obtenir des ligands de symétrie C_2 facilement. Finalement, afin de valider nos hypothèses, des études en modélisation moléculaire ont été préalablement effectuées.

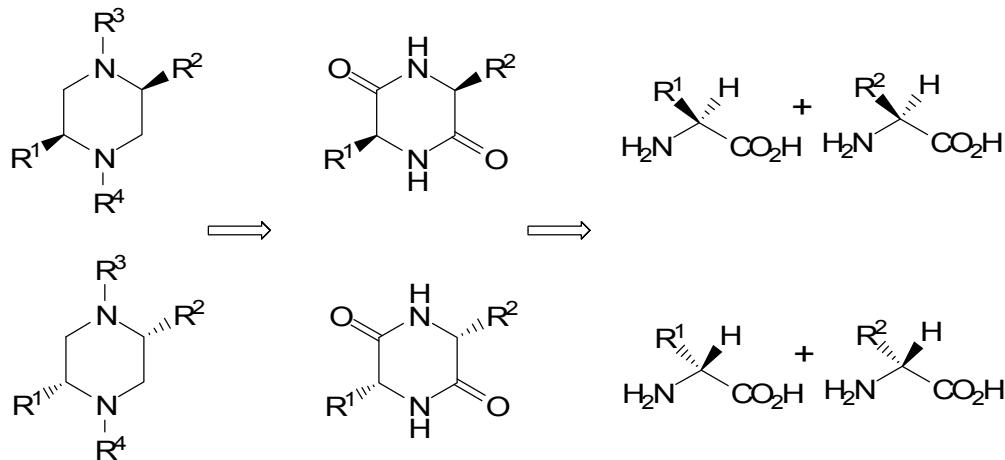


Figure 37 : Plan de rétrosynthèse des ligands chiraux

5.6.1 Modélisation moléculaire

5.6.1.1 Préambule

La détermination et l'analyse de la structure 3D des molécules sont primordiales en chimie organique, biologie, pharmacologie et en chimie médicinale. Les récents développements en informatique, en chimie théorique et bioinformatique permettent la prédiction, l'étude et le design des structures moléculaires *in silico*. Afin d'appuyer le design des ligands chiraux et de comparer la structure de la spartéine avec des ligands modèles, la modélisation moléculaire s'est avérée un choix judicieux. La modélisation moléculaire est un outil informatique permettant au chimiste organicien de prévoir le comportement et la conformation des molécules dans un système ou de comparer plusieurs molécules entre elles. La modélisation amène la compréhension des phénomènes, principalement à l'échelle moléculaire.

Il existe principalement deux méthodes de calculs en modélisation : la mécanique moléculaire, plus simple et plus rapide, et la chimie quantique, qui demande un temps de calcul beaucoup plus long et complexe ainsi que des ordinateurs très performants. De plus,

la mécanique moléculaire est fondée sur des méthodes de calcul paramétrisées d'après des résultats expérimentaux d'un ensemble de molécules donc empirique. En fait, les études en mécanique moléculaire font appel à un système constitué d'un modèle mathématique permettant de calculer l'énergie (E) et d'un jeu de paramètres. L'ensemble du modèle mathématique et des paramètres constituent le champ de force. Le traitement des molécules se fait selon le modèle « balle-et-ressort » qui obéit aux lois de la mécanique classique. Les données empiriques sont utilisées comme paramètres dans les équations de mécanique moléculaire. La chimie quantique est basée principalement sur l'équation de Schrödinger et de tout ce qui en découle (électrons, fonctions d'ondes, protons, interactions). Pour ces raisons, nous avons choisi d'opter pour des études en mécanique moléculaire en utilisant le logiciel MOE.

5.6.1.2 Choix du champ de force et de la méthode de calcul de l'énergie

Premièrement, pour effectuer les calculs de modélisation, et déterminer les conformations de plus basse énergie à l'aide du logiciel MOE, il faut sélectionner un champ de force. Ce champ consiste en une fonction mathématique (**Équation 1**) utilisée pour modéliser chaque terme énergétique (E) contribuant à l'énergie totale de la molécule :

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{déformation}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{liens H}}$$

Équation 1 : Calcul de l'énergie totale d'une molécule

Le champ de force choisi est le « Merck Molecular Force Field » (MMFF) développé par les laboratoires de recherche Merck.¹³⁵ Ce champ est basé sur le MM2, conçu pour les petites molécules organiques.¹³⁶

Deuxièmement, afin de générer des conformations et effectuer des calculs, la méthode de recherche conformationnelle stochastique a été sélectionnée. Cette méthode génère de nouvelles conformations moléculaires en perturbant aléatoirement la position de chaque atome dans la molécule par de petites variations, typiquement moins de deux angströms, suivies par une minimisation d'énergie. C'est une méthode rapide et puissante qui permet d'obtenir des conformations d'énergie minimum locale. Cependant, afin de

repérer les minimums globaux, plusieurs calculs doivent être effectués et comparés entre eux.

5.6.1.3 Résultats de la modélisation moléculaire

Les études de modélisation moléculaire ont été effectuées en utilisant les trois modèles présentés à la **Figure 38**: la (-)-spartéine **68**, la c[L-Pro-L-Pro]R **92** et la c[L-Leu-L-Leu]R **93**. Il est à noter que la lettre « R » représente les composés réduit tandis que les lettres « RM » représentent les composés réduit et méthylés.

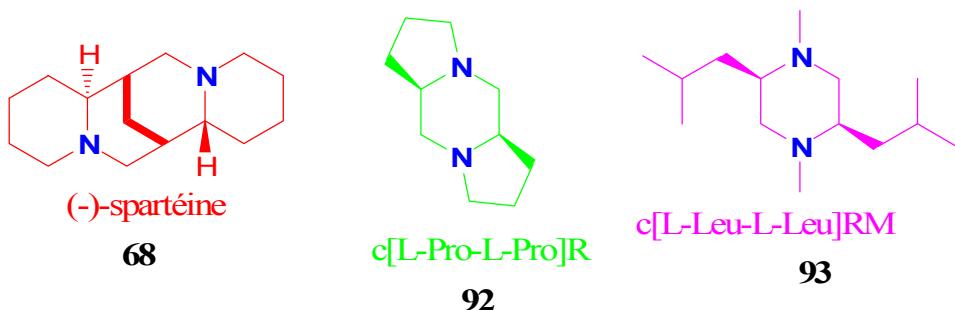


Figure 38: Modèles utilisés pour les études de modélisation moléculaire

La **Figure 39** démontre une superposition des conformations de plus basse énergie en présence d'un atome de lithium pour chaque modèle. Il est à noter que la conformation représentée est celle déterminée à partir de 20 calculs de minimisations énergétiques. De plus, afin d'augmenter la validité des résultats, l'inversion chirale a été omise. Les autres paramètres sont présentés dans la partie expérimentale.

Premièrement, dans les deux composés modèles, les atomes d'azote électrodonneurs représentés en bleu sont superposables à ceux de la (-)-spartéine. Pour ce qui est de la distance entre l'azote et le lithium, une plus grande distance est observée dans le cas c[L-Pro-L-Pro]R **92**, de l'ordre de 2,5 % environ, ce qui laisse supposer une coordination moins forte avec le métal. Par ailleurs, dans les deux composés modèles, l'angle de liaison formé par l'azote, le lithium et l'azote est de moins de 10% inférieur à celui obtenu avec la (-)-spartéine, pouvant démontrer que la paire d'électrons libres est orientée dans la même direction permettant une complexation adéquate avec le métal.

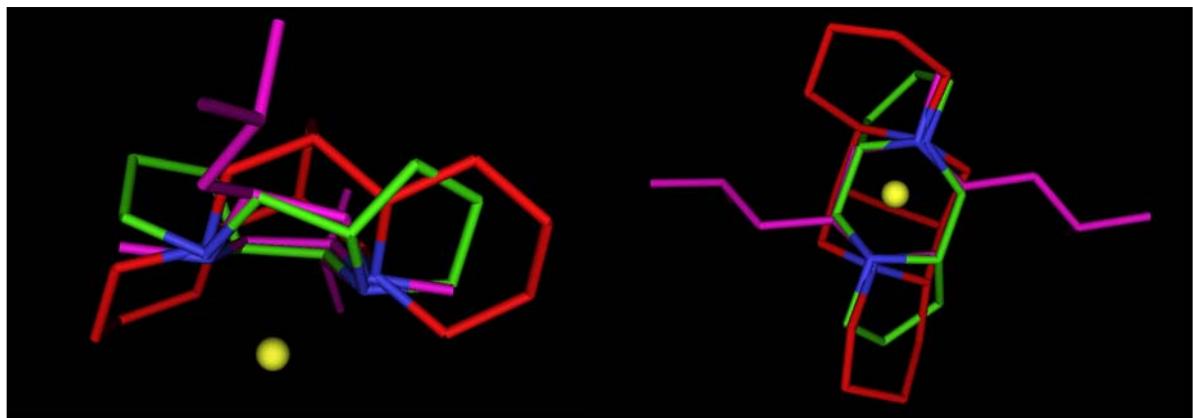


Figure 39 : Superposition des conformations de plus basse énergie des modèles étudiés

Tableau 4 : Distance azote-lithium et angle dièdre obtenus par modélisation moléculaire des composés modèles **68**, **92** et **93**

Composés	Distance N-Li (Å)	Angle N-Li-N (°)
(-) -sparteine 68	1,90	92,1
c[L-Pro-L-Pro]R 92	2,06	82,2
c[L-Leu-L-Leu]RM 93	1,95	83,3

La dernière étude réalisée par modélisation moléculaire permettait de vérifier si, à la lueur des résultats obtenus précédemment, les composés modèles peuvent lier efficacement le lithium comme ligand bidentate tout comme la (-)-sparteine. Les résultats pour la sparteine sont présentés à la **Figure 40** et sont en accord avec ceux de la littérature.¹³⁷ Comme prévu, lorsqu'aucun métal n'est présent, la sparteine présente deux conformations de plus basse énergie (**Figure 40 a et b**). Les deux conformères diffèrent significativement dans le positionnement des deux atomes d'azote : dans la **Figure 40a**, les paires d'électrons libres sont orientées dans la même direction menant à un ligand bidentate, tandis que dans la figure 40b, les atomes électrodonateurs peuvent agir indépendamment dans la coordination avec un métal. Dans ces conditions, cette dernière conformation est favorisée. Cependant, lors de l'ajout d'un cation lithium au système, la conformation favorisée est en faveur du complexe bidentate (**Figure 40c**). La structure de plusieurs complexes organolithium•(-)-sparteine a été déterminée par analyse aux rayons X et démontre bien dans tous les cas un complexe η_2 -ligand.¹³⁸

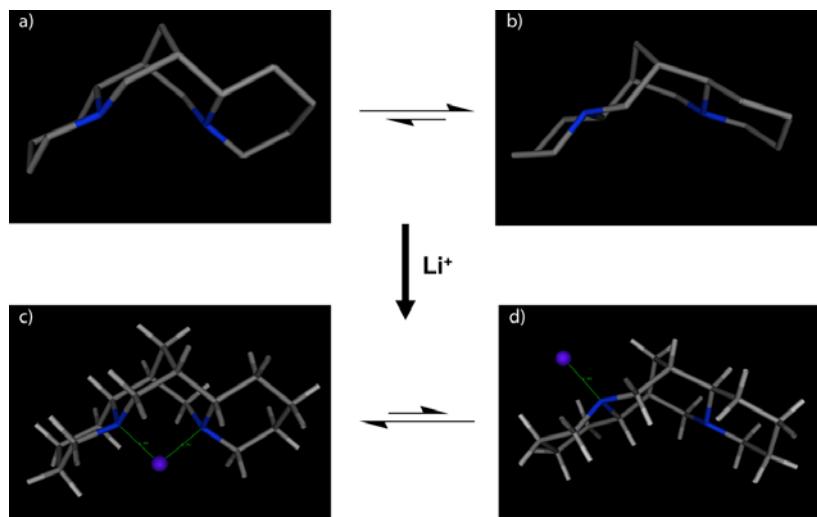


Figure 40 : Étude de modélisation moléculaire de la (-)-sparteine **68** sans (a et b) et avec (c et d) présence de lithium

Les mêmes études ont été réalisées avec le ligand c[L-Pro-L-Pro]R **92** (**Figure 41**). Des conclusions semblables peuvent être tirées. Cependant, les deux conformations de plus basse énergie en absence et en présence de lithium présentent de plus faibles différences énergétiques. Ceci pourrait laisser croire que ce ligand agirait préférentiellement comme ligand bidentate sans écarter la possibilité d'agir à titre de ligand monodentate.

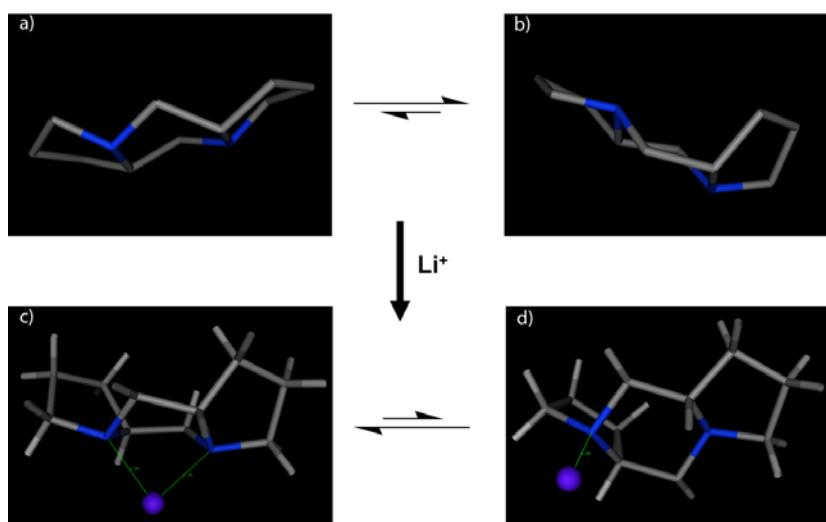


Figure 41 : Étude de modélisation moléculaire de la c[L-Pro-L-Pro]R **92** sans (a et b) et avec (c et d) présence de lithium

Pour conclure, les études de modélisation moléculaire et la comparaison des résultats obtenus avec la (-)-spartéine **68** et ceux des ligands modèles **92** et **93** démontrent que ces ligands possèdent les caractéristiques nécessaires à la complexation de métaux comme le lithium. Il est donc plausible d'envisager la synthèse d'une banque de pipérazines chirales pouvant remplacer la (-)-spartéine dans différentes réactions chimiques.

5.7 Synthèse des ligands chiraux

5.7.1 Préambule

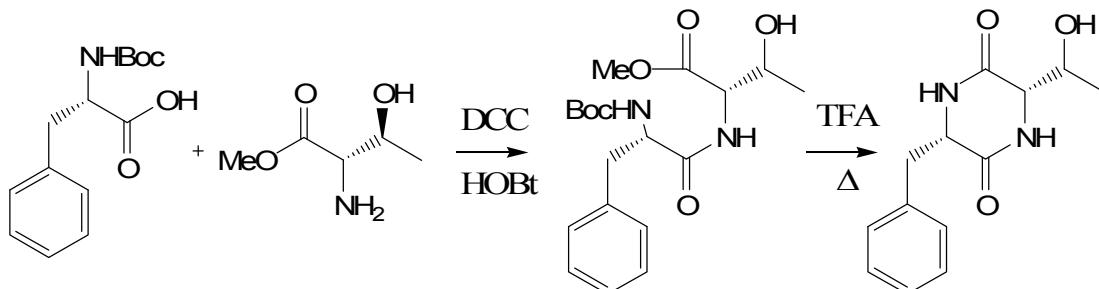
Étant donné que la rétrosynthèse fait intervenir la formation de 2,5-dicétopipérazines comme intermédiaires clés, une brève revue de la littérature sera décrite. Les dicétopipérazines sont les plus petits peptides cycliques et proviennent généralement du repliement de dipeptides linéaires. Ceux-ci présentent des structures fréquemment rencontrées dans la nature. Par leurs grandes activités pharmacologiques, les molécules possédant un motif 2,5-dicétopipérazine suscitent un intérêt continu depuis de nombreuses années. C'est pour cette raison qu'il existe plusieurs synthèses en solution ou sur support solide. Les synthèses présentées ont été sélectionnées parmi les méthodes de synthèse classiques et modernes.

Premièrement, voici brièvement les méthodes connues depuis plusieurs années. La plupart des dicétopipérazines homogènes, c'est-à-dire provenant de deux acides α -aminés identiques, peuvent être préparées par chauffage de l'ester méthylique d'un acide α -aminé dans un tube scellé. Cette méthode est effective pour plusieurs acides aminés non protégés, mais il reste préférable d'utiliser des groupements protecteurs en chaîne latérale pour certains afin d'éviter la formation de produits secondaires. Une des techniques les plus anciennes pour la synthèse de dicétopipérazines non symétriques consiste à traiter l'ester dipeptidique avec de l'ammoniaque méthanolique. Ces conditions fortement basiques mènent souvent à de l'épimérisation.¹³⁹ Une autre procédure moins susceptible de causer l'épimérisation est la déprotection de l'ester *N*-Boc-dipeptidique par l'acide formique suivie d'un reflux du sel formé dans un mélange de 2-butanol/toluène.¹⁴⁰ Le chauffage à reflux du sel dipeptidique déprotégé au *N* et *C*-terminaux dans le phénol ou le naphtol est aussi une

méthode efficace de production de dicétopipérazines.^{141,142} Dans plusieurs cas, un simple reflux de l'ester méthylique du dipeptide dans un solvant possédant un point d'ébullition faible comme le méthanol est efficace.¹⁴³ L'ajout d'une quantité catalytique d'acide acétique permet l'utilisation de l'ester benzylique ou éthylique dans le 2-butanol et est efficace dans plusieurs cas.¹⁴⁴ Il est aussi possible d'obtenir les dicétopipérazines par une méthode de déprotection/cyclisation à partir de l'ester méthylique dipeptidique protégé par un groupement benzyloxycarbonyl (Z) en utilisant l'hydrogénéation catalytique à haute température.¹⁴⁵ Par ailleurs, pour obtenir des dicétopipérazines non symétriques, l'ajout de l'ester méthylique d'un acide aminé à une solution contenant un deuxième acide aminé sous forme de *N*-carboxyanhydride le permet.¹⁴⁶

Récemment, des méthodes plus douces et plus complexes permettant la synthèse de dicétopipérazines hautement fonctionnalisées ont été développées. Seuls les exemples les plus pertinents de 2000 à aujourd'hui seront présentés. La synthèse en solution reste un incontournable en chimie organique, car celle-ci permet d'exploiter une large gamme de réactions chimiques pour parvenir au but visé. Celle-ci a récemment été grandement exploitée dans la synthèse de dicétopipérazines chirales. Une librairie de composés a été obtenue par synthèse en parallèle et testée pour trouver des inhibiteurs de protéase à la cystéine.¹⁴⁷ Le dipeptide est obtenu par couplage au DCC/HOBt, tandis que le clivage et la déprotection s'effectuent à l'aide de l'acide trifluoroacétique en chauffant, comme le démontre le **Schéma 11**.

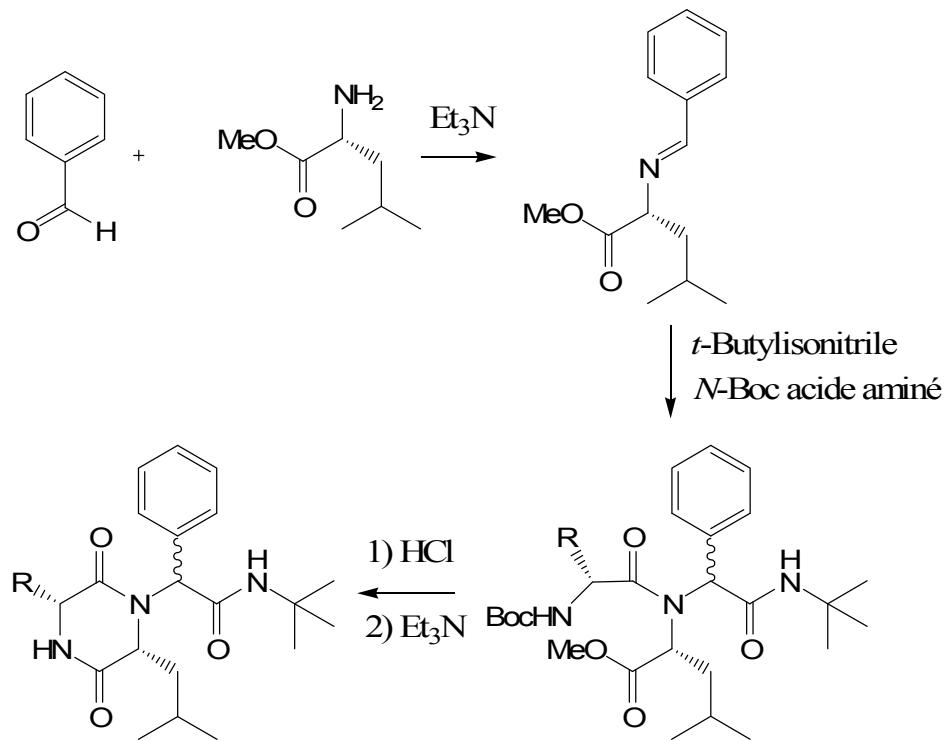
Schéma 11 : Synthèse en parallèle de dicétopipérazines¹⁴⁷



La réaction de Ugi a aussi permis d'obtenir différentes dicétopipérazines.¹⁴⁸ Cette réaction multicomposante permet la substitution au niveau de l'amine secondaire menant au précurseur désiré. La synthèse illustrée au **Schéma 12** ne permet cependant pas de contrôler

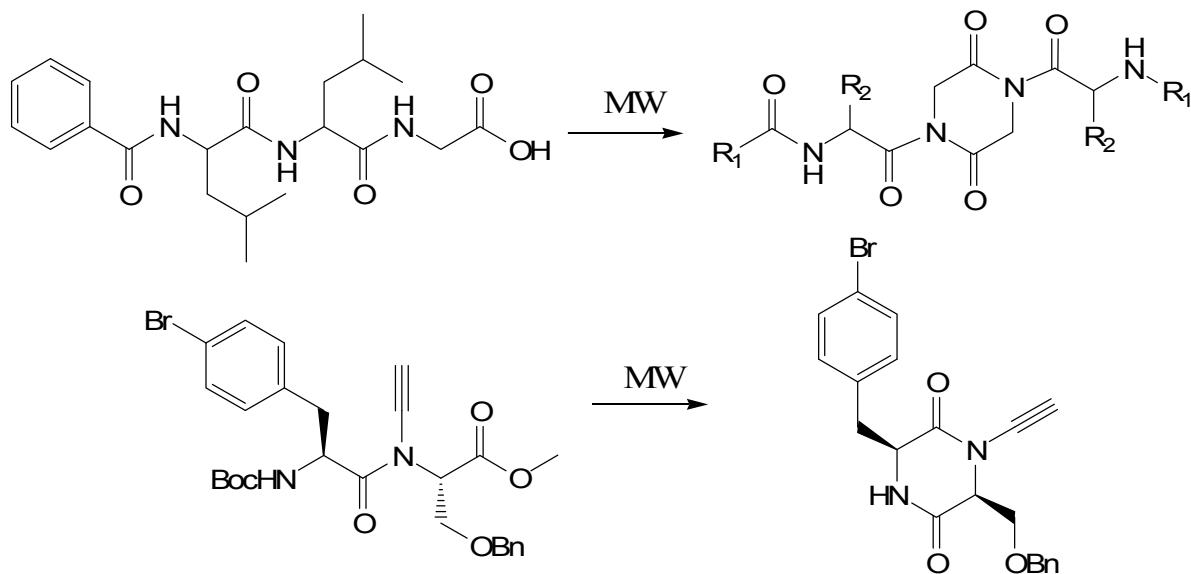
le stéréocentre en α de l'amine tertiaire. La déprotection et la cyclisation sont effectuées en deux étapes par la suite.

Schéma 12 : Synthèse de dicétopipérazine par la réaction de Ugi¹⁴⁸



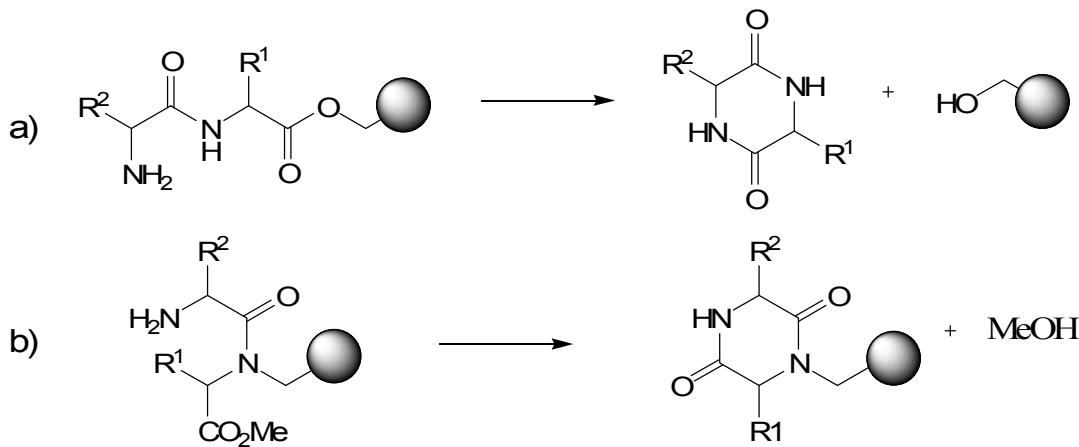
L'utilisation de micro-ondes s'est avérée un outil efficace dans la synthèse de plusieurs dicétopipérazines. Ceux-ci ont facilité la synthèse en solution de pseudopeptides et de dicétopipérazines chirales tétrasubstituées¹⁴⁹⁻¹⁵¹ comme le démontre le **Schéma 13**. Des rendements élevés et des temps de réaction excessivement courts de moins de 20 minutes sont au nombre des avantages.

Schéma 13 : Synthèse de dicétopipérazines par micro-ondes (MW)¹⁴⁹⁻¹⁵¹



Finalement, la méthode la plus utilisée de nos jours pour la synthèse de dicétopipérazines est la synthèse sur support solide. La production de dicétopipérazines est, à l'origine, une réaction secondaire lors de la synthèse peptidique, durant la déprotection du second acide aminé. La première stratégie d'obtention de dicétopipérazines sur support solide provient de l'optimisation des conditions réactionnelles lors de la synthèse peptidique (**Schéma 14a**). La seconde stratégie implique l'acylation d'un premier acide aminé lié à la résine par un second acide aminé *N*-protégé (**Schéma 14b**). La déprotection de cette amine mène généralement à la formation de la dicétopipérazine désirée. La molécule peut alors être clivée du support solide lors d'une étape ultérieure.

Schéma 14 : Stratégie pour la préparation de dicétopipérazines sur support solide



La première stratégie offre plusieurs avantages. Étant donné que le clivage du support survient seulement lors de la cyclisation, la plupart des sous-produits indésirables restent sur la résine, ce qui mène à des dicétopipérazines d'une très grande pureté. Il existe un très grand nombre de méthodologies développées sur support solide en utilisant différents types de résines, différentes stratégies de couplage peptidique, différents groupes protecteurs, ainsi que différents types de clivage. Plusieurs d'entre elles sont présentées dans le **Tableau 5**. La plupart des nouvelles méthodologies ne sont que des variantes de celles présentées.

Tableau 5 : Préparation de dicétopipérazines à l'aide du support solide

Entrée	Départ	Conditions	Produit	Réf.
1		DIEA (2,2 éq.) AcOH (5 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 16h		152
2		AcOH (1,25 M) PhMe, 90 °C		153
3		AcOH (0,1 M) CH ₂ Cl ₂ , 25 °C		154
4		AcOH/PhMe 1:99 ou Et3N/PhMe 4:96, 20 °C, 12 h		155
5		Isobutylamine (2 M, 40 éq.) DMSO, 20 °C, 21 h		156

6		1. TFA, 3 h 2. PhMe, 110 °C, 5 h		157
7		Piperidine/THF 5:95 20 °C, 21 h		158
8		NH4OAc, AcOH PhMe, Δ		159
9		Et3N/PhMe 4:96, 20 °C, 12 h		155
10		AcOH (2 M), iPrOH 50 °C, 18 h		160
11		Piperidine/DMF 1:4, 20 °C, 3x1 min., 3x5 min.		161
12		DMF, KCN (cat.) 55 °C, 12 h		162
13		DIEA/CH2Cl2 1:9 3x10 min.		163
14		MW, 30 min. 120 °C		150

5.7.2 Stratégie générale de synthèse

Globalement, notre approche consiste à obtenir les dicétopipérazines par voie de synthèse sur support solide. Par la suite, une réduction en solution dans des conditions douces permet de convertir les fonctions amides en fonctions amines secondaires. Une étape ultérieure pourrait conduire à l'obtention de diamines tertiaires par *N*-alkylation ou amination réductrice.

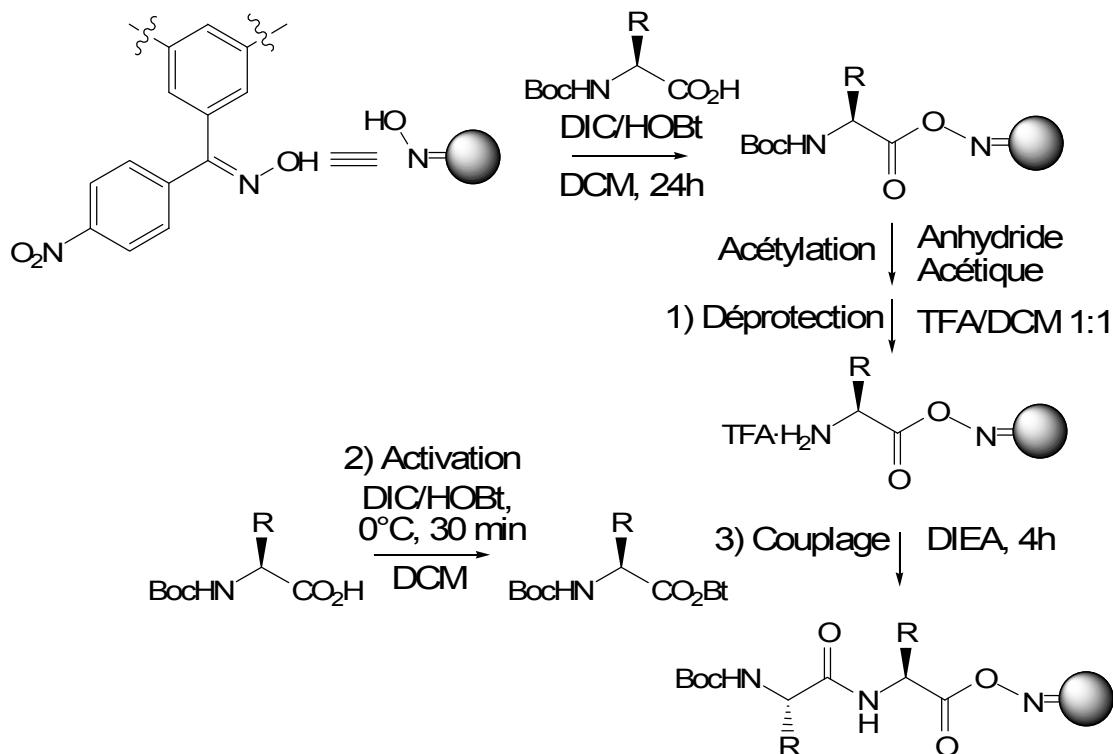
5.7.2.1 Travaux préliminaires de synthèse sur support solide des dicétopipérazines

Le support solide utilisé pour la synthèse des diamines chirales sera la résine de Kaiser (résine oxime). La stratégie de synthèse employée tire profit des avantages de l'utilisation du support solide : rapidité et efficacité, synthèse en parallèle, rendements élevés et purification simple. En plus du fait que notre laboratoire possède une grande expertise avec ce type de résine, celle-ci possède plusieurs avantages incontournables : facilement synthétisable, coût de production faible et rendements élevés de synthèse. Toutefois, le choix s'est arrêté sur cette résine, car elle peut être clivée par un déplacement nucléophile dans des conditions relativement douces, ce qui permet d'effectuer des clivages cyclidatifs. La synthèse sur support solide permet donc d'optimiser l'ensemble des étapes de synthèse par des rendements élevés (95 à 100%) tout en simplifiant les étapes de purification par de simples lavages. Étant donné la stabilité de l'ester d'oxime en condition acide, ceci permet de travailler en stratégie Boc, c'est-à-dire en utilisant un *tert*-butyloxycarbonyle pour la protection de l'amine. Ce groupement protecteur peut être éliminé en milieu acide fort.

Comme il est démontré dans le **Schéma 15**, la synthèse de la chaîne dipeptidique débute par l'activation de la fonction acide du premier acide aminé, à l'aide d'un agent de condensation, le diisopropylcarbodiimide (DIC). Après activation, le mélange réactionnel est introduit dans une ampoule à synthèse peptidique en présence de la résine oxime. L'acide activé est couplé à la fonction oxime de la résine. La réaction de couplage est d'environ 24 heures en raison de la faible nucléophilicité de la fonction oxime. Les excès de réactifs et les produits secondaires indésirables sont éliminés par une succession de lavages avec les solvants appropriés. Par la suite, les sites oxime de la résine n'ayant pas

réagi sont acétylés en utilisant l'anhydride acétique. La fonction amine du premier acide aminé est alors déprotégée par élimination du groupement Boc avec dégagement de gaz carbonique et d'isobutylène en milieu acide à l'aide d'une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) à 50% dans le dichlorométhane (CH_2Cl_2). Le taux de substitution de la résine par un acide aminé peut donc être déterminé via le test de Kaiser quantitatif à la ninhydrine et se situe entre 0,3 et 0,4 mmol par gramme de résine. Lorsque le taux obtenu n'est pas satisfaisant, le processus de couplage est répété. Ce taux est aussi utilisé comme point de repère afin de déterminer les quantités de réactifs nécessaires lors des étapes de synthèse subséquentes.

Schéma 15 : Synthèse d'un dipeptide sur résine oxime



Le deuxième acide aminé est ensuite couplé. Celui-ci est préalablement activé au DIC et estérifié avec l'hydroxybenzotriazole (HOBt). L'ester de benzotriazole est formé dans le but de limiter la racémisation et les réactions secondaires. De plus, la réaction désirée est plus rapide lorsque le résidu est sous cette forme. Le couplage peptidique s'effectue en présence de diisopropyléthylamine (DIEA), une base faible peu nucléophile,

afin de neutraliser le sel de trifluoroacétate d'ammonium produit lors de la réaction de déprotection du groupement Boc. Dans l'intention de limiter la racémisation et le clivage prématûré de la résine, la réaction de couplage dure au maximum 4 heures. Si la réaction est incomplète, il est préférable de recommencer le processus plutôt que d'augmenter le temps de réaction, étant donné les conditions du milieu réactionnel. Le taux de succès du couplage est évalué par le test de Kaiser qualitatif à la ninhydrine. Celui-ci permet de détecter la présence d'amines libres n'ayant pas réagi. Si la quantité d'amines libres est importante, il est justifié de refaire un couplage additionnel ou d'effectuer une réaction d'acétylation.

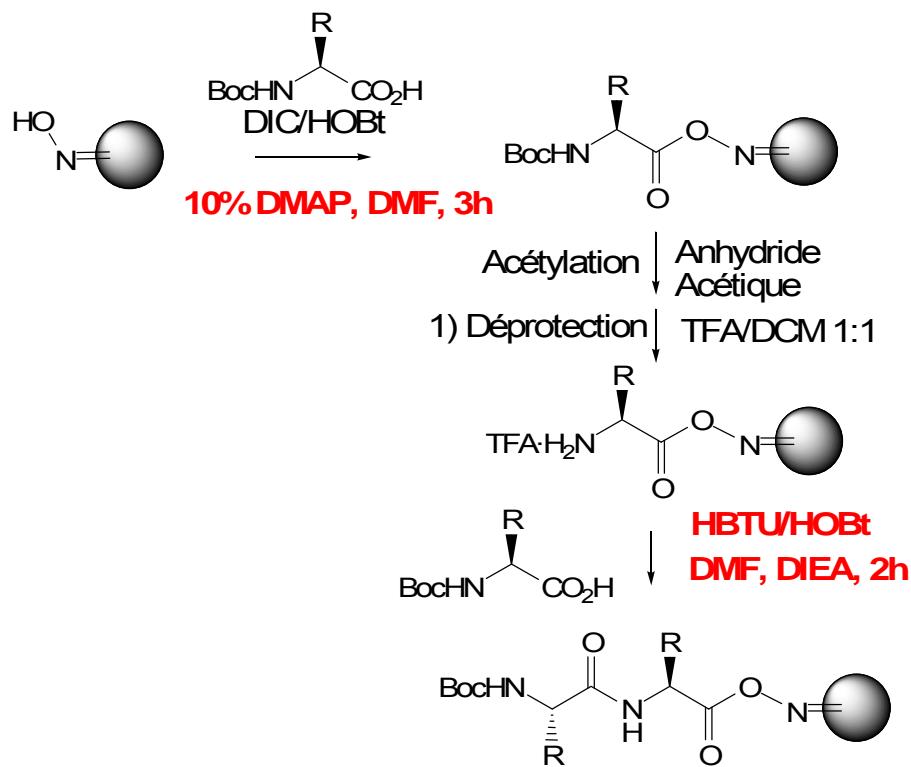
5.7.2.2 Optimisation des conditions réactionnelles

La stratégie de synthèse initiale mène aux produits désirés, cependant, celle-ci comporte quelques lacunes. Premièrement, le temps de couplage du premier acide aminé (24 heures) est beaucoup trop long pour le développement d'une banque contenant plusieurs composés. De plus, le taux de substitution faible obtenu lors de ce couplage oblige à travailler avec de grandes quantités de résine afin d'avoir suffisamment de produits pour les étapes subséquentes de synthèse. Par ailleurs, afin d'éviter l'épimérisation, l'activation du second acide aminé doit être faite à 0 °C pendant 30 minutes, ce qui augmente considérablement les manipulations. Finalement, le temps de couplage de cet acide aminé est aussi trop long. Il est alors impossible dans ces conditions d'effectuer plus d'un couplage par jour, ce qui est un inconvénient majeur.

Afin d'optimiser la synthèse, une modification des conditions réactionnelles pour chaque étape a été entreprise. La nouvelle stratégie de synthèse est présentée au **Schéma 16**. Premièrement, lors du premier couplage, du 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) en quantité catalytique est ajouté. En plus de diminuer considérablement le temps de réaction à moins de 3 heures, celui-ci permet d'atteindre un taux de substitution d'environ 0,7 mmol/g. Il faut toutefois noter que le DMAP peut agir à titre de base ($pK_a = 9,7$) et provoquer la racémisation au niveau du centre chiral. Ce phénomène est observé lors de l'utilisation de la phénylglycine. Par contre, contrairement aux autres acides aminés, le proton se situe en position benzylique, et est plus susceptible à l'isomérisation. Les deux diastéréoisomères obtenus lors du clivage cyclidatif sont facilement observables en RMN

proton et carbone. Les conditions préliminaires menaient aussi à de la racémisation, mais de plus faible envergure. Par ailleurs, l'activation et le couplage du second acide aminé peuvent se faire *in situ* par le HBTU. Cet agent de couplage combiné au HOBT ne nécessite aucune activation préalable à 0 °C de l'acide aminé. Finalement, le temps de couplage est d'au plus deux heures. Par contre, il n'a pas été possible de synthétiser la série des c[Pro-Pro] de cette manière. Une combinaison des deux stratégies doit être utilisée, c'est-à-dire l'utilisation du DMAP pendant 24 heures pour le premier couplage et DIC/HOBT pour le second.

Schéma 16 : Conditions expérimentales de synthèse de dipeptides optimisée

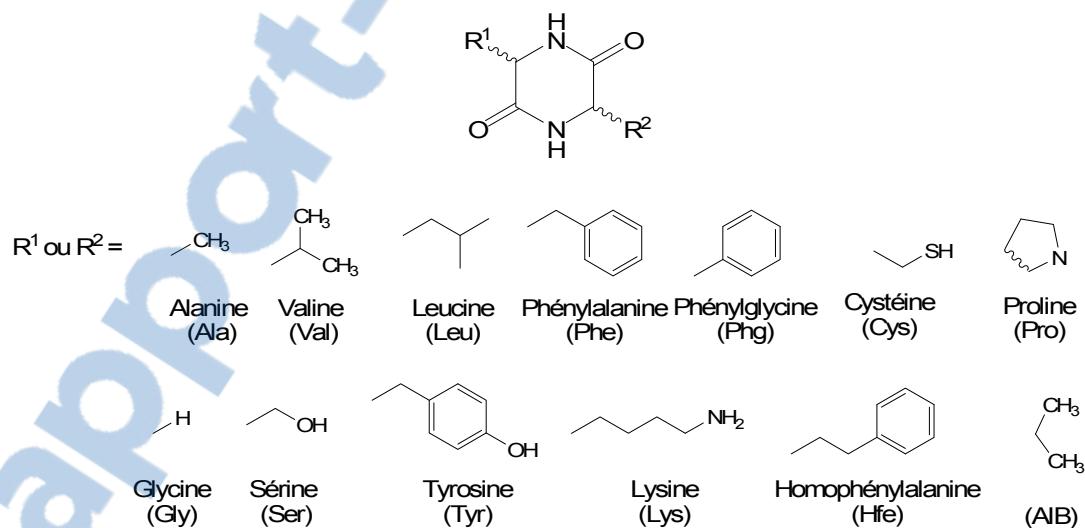


5.7.2.3 Déprotection et clivage cyclidatif

Par la suite, la déprotection de l'amine terminale et sa neutralisation permettent d'effectuer un clivage et une cyclisation du dipeptide pour l'obtention d'une 2,5-dicétopipérazine. Le clivage cyclidatif est une étape clé de la synthèse et se divise en 2 parties. Premièrement, la déprotection du groupement Boc se fait dans des conditions mentionnées précédemment à l'aide du TFA. Après séchage de la résine, celle-ci est

gonflée au CH₂Cl₂, puis 5 équivalents d'acide acétique glacial (AcOH) sont ajoutés dans l'ampoule. L'ampoule est vigoureusement agitée pendant 2 minutes, puis 2,5 équivalents de DIEA sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 à 24 heures à l'aide d'un agitateur mécanique. Une fois la réaction terminée, de l'amberlite IR-120 est introduit afin de piéger le DIEA. Le filtrat ainsi que les liquides de lavage sont évaporés à sec. Les nouvelles conditions ont permis la synthèse de plus de 60 dicétopipérazines présentées dans le **Tableau 6** à partir de 13 acides aminés de configuration L et/ou D. Les rendements sont supérieurs à 90% dans tous les cas où les deux acides aminés sont de configurations identiques. Par contre, ceux-ci diminuent lorsque les configurations sont inversées ou qu'un des deux acides aminés est une proline. Ceci est probablement relié au décrochage prématué des dipeptides lors de la déprotection de l'amine. Ceci peut aussi survenir en présence d'acides aminés N-méthylés ou de glycine.^{154,164} Par ailleurs, les conditions expérimentales n'ont pas permis le clivage efficace des c[Pro-Pro]. L'utilisation de 50 équivalents de Et₃N ainsi que de 1 équivalent de DMAP le permet. Par contre, une colonne chromatographique sur gel de silice est nécessaire afin de se débarrasser de la DMAP.

Tableau 6 : Dicétopipérazines synthétisées et rendements de synthèse



Entrée	R ¹	R ²	Produits	Nu.	Rdm (%) ¹
1	L-Leu	L-Leu	c[L-Leu-L-Leu]	94	>90
2	D-Leu	D-Leu	c[D-Leu-D-Leu]	95	>90

3	L-Leu	D-Leu	c[L-Leu-D-Leu]	96	>75
4	L-Phe	L-Phe	c[L-Phe-L-Phe]	97	>90
5	D-Phe	D-Phe	c[D-Phe-D-Phe]	98	>90
6	L-Pro	L-Pro	c[L-Pro-L-Pro]	99	>50
7	D-Pro	D-Pro	c[D-Pro-D-Pro]	100	>50
8	L-Pro	D-Pro	c[L-Pro-D-Pro]	101	>40
9	L-Val	L-Val	c[L-Val-L-Val]	102	>90
10	D-Val	D-Val	c[D-Val-D-Val]	103	>90
11	L-Ala	L-Ala	c[L-Ala-L-Ala]	104	>90
12	D-Ala	D-Ala	c[D-Ala-D-Ala]	105	>90
13	L-Ser(Bzl)	L-Ser(Bzl)	c[L-Ser(Bzl)-L-Ser(Bzl)]	106	>90
14	D-Ser(Bzl)	D-Ser(Bzl)	c[D-Ser(Bzl)-D-Ser(Bzl)]	107	>90
15	L-Tyr(Bzl)	L-Tyr(Bzl)	c[L-Tyr(Bzl)-L-Tyr(Bzl)]	108	>90
16	D-Tyr(Bzl)	D-Tyr(Bzl)	c[D-Tyr(Bzl)-D-Tyr(Bzl)]	109	>90
17	L-Phe	L-Phe(NO ₂)	c[L-Phe-L-Phe(NO ₂)]	110	>90
18	L-Val	L-Ala	c[L-Val-L-Ala]	111	>90
19	D-Val	D-Ala	c[D-Val-D-Ala]	112	>90
20	L-Phe	L-Ala	c[L-Phe-L-Ala]	113	>90
21	D-Phe	D-Ala	c[D-Phe-D-Ala]	114	>90
22	L-Leu	L-Ala	c[L-Leu-L-Ala]	115	>90
23	D-Leu	D-Ala	c[D-Leu-D-Ala]	116	>90
24	L-Ser(Bzl)	L-Ala	c[L-Ser(Bzl)-L-Ala]	117	>90
25	D-Ser(Bzl)	D-Ala	c[D-Ser(Bzl)-D-Ala]	118	>90
26	L-Tyr(Bzl)	L-Ala	c[L-Tyr(Bzl)-L-Ala]	119	>90
27	D-Tyr(Bzl)	D-Ala	c[D-Tyr(Bzl)-D-Ala]	120	>90
28	L-Leu	L-Val	c[L-Leu-L-Val]	121	>90
29	D-Leu	D-Val	c[D-Leu-D-Val]	122	>90

30	L-Ser(Bzl)	L-Val	c[L-Ser(Bzl)-L-Val]	123	>90
31	D-Ser(Bzl)	D-Val	c[D-Ser(Bzl)-D-Val]	124	>90
32	L-Tyr(Bzl)	L-Val	c[L-Tyr(Bzl)-L-Val]	125	>90
33	D-Tyr(Bzl)	D-Val	c[D-Tyr(Bzl)-D-Val]	126	>90
34	L-Phe	L-Val	c[L-Phe-L-Val]	127	>90
35	D-Phe	D-Val	c[D-Phe-D-Val]	128	>90
36	L-Ser(Bzl)	L-Leu	c[L-Ser(Bzl)-L-Leu]	129	>90
37	D-Ser(Bzl)	D-Leu	c[D-Ser(Bzl)-D-Leu]	130	>90
38	L-Tyr(Bzl)	L-Leu	c[L-Tyr(Bzl)-L-Leu]	131	>90
39	D-Tyr(Bzl)	D-Leu	c[D-Tyr(Bzl)-D-Leu]	132	>90
40	L-Phe	L-Leu	c[L-Phe-L-Leu]	133	>90
41	D-Phe	D-Leu	c[D-Phe-D-Leu]	134	>90
42	L-Ser(Bzl)	L-Tyr(Bzl)	c[L-Ser(Bzl)-L-Tyr(Bzl)]	135	>90
43	D-Ser(Bzl)	D-Tyr(Bzl)	c[D-Ser(Bzl)-D-Tyr(Bzl)]	136	>90
44	L-Phe	L-Ser(Bzl)	c[L-Phe-L-Ser(Bzl)]	137	>90
45	D-Phe	D-Ser(Bzl)	c[D-Phe-D-Ser(Bzl)]	138	>90
46	L-Phg	L-Leu	c[L-Phg-L-Leu]	139	>90*
47	L-Leu	L-Phe(NO ₂)	c[L-Leu-L-Phe(NO ₂)]	140	>90*
48	L-Phe	L-Tyr(Bzl)	c[L-Phe-L-Tyr(Bzl)]	141	>90%
49	D-Phe	D-Tyr(Bzl)	c[D-Phe-D-Tyr(Bzl)]	142	>90%
50	L-Leu	L-Cys(Bzl)	c[L-Leu-L-Cys(Bzl)]	143	>90
51	L-Ala	D-Phg	c[L-Ala-D-Phg]	144	>75
52	L-Val	D-Phe	c[L-Val-D-Phe]	145	>75
53	AIB	L-Phe	c[AIB-L-Phe]	146	>75
54	L-Ser(Bzl)	D-Phe	c[L-(Ser(Bzl))-D-Phe]	147	>75
55	L-Val	D-Phg	c[L-Val-D-Phg]	148	>75*
56	D-Val	L-Lys(Bzl)	c[D-Val-L-Lys(Bzl)]	149	>75

57	Gly	L-Ser(Bzl)	c[Gly-L-Ser(Bzl)]	150	>90
58	D-Phe	L-Phg	c[D-Phe-L-Phg]	151	>75*
59	D-Leu	L-Phe	c[D-Leu-L-Phe]	152	>75
60	L-Pro	D-Leu	c[L-Pro-D-Leu]	153	<5
61	D-Leu	L-Cys(Bzl)	c[D-Leu-L-Cys(Bzl)]	154	>75
62	L-Leu	L-Pro	c[L-Leu-L-Pro]	155	<5
63	D-Leu	L-Val	c[D-Leu-L-Val]	156	>75

* Épimérisation, ¹Rendements sous-évalués par le test de Kaiser à la ninhidrine.

5.7.2.4 Réduction des dicétopipérazines

La réduction des dicétopipérazines en pipérazine consiste à réduire deux fonctions amides en fonctions amines. Parmi les méthodes de réduction efficaces recensées dans la littérature, l'hydrure d'aluminium et de lithium¹⁶⁵ (LiAlH_4) ainsi que le borane¹⁶⁶ (BH_3) semblent être des réactifs de choix pour accomplir cette tâche. Toutefois, il est à noter que, de manière générale, le BH_3 s'avère un réactif plus sélectif et plus doux, réduisant aussi certains esters et acides carboxyliques. Par ailleurs, le LiAlH_4 est un réactif moins sélectif et transforme les esters, les acides carboxyliques et les cétones en alcools et les composés nitrés en amines. Afin de trouver l'agent réducteur le plus universel et efficace, ces agents réducteurs ainsi que d'autres ont été investigués avec trois dicétopipérazines : c[L-Leu-L-Leu] **94**, c[L-Phe-L-Phe] **97** et c[L-Leu-L-Phe] **147**.

Pour débuter, des résultats préliminaires intéressants avaient été obtenus antérieurement dans notre laboratoire en utilisant le monochloroalane (AlH_2Cl). Ce réducteur est généré de manière *in situ* avec le trichlorure d'aluminium (AlCl_3) et le LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane (THF) à -78°C.¹⁶⁷ Cependant, ce réactif ne permet pas la réduction efficace de toutes les dicétopipérazines et les résultats ne sont pas reproductibles. Par exemple, des rendements de 17 à 71% sont obtenus pour la réduction de c[L-Leu-L-Leu] **94**. De plus, les étapes de parachèvement sont longues et fastidieuses (voir Partie expérimentale). Plusieurs problèmes reliés à la polarité de certaines pipérazines ont été observés. Par exemple, l'extraction du produit final doit se faire à l'aide d'un mélange

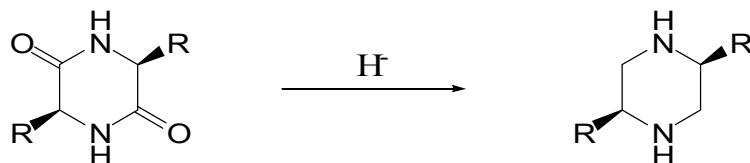
dichlorométhane/méthanol à reflux pendant deux heures. Même dans ces conditions, l'extraction des pipérazines les plus polaires, c'est-à-dire celles provenant d'acides aminés à chaîne latérale hydrophobe et courte, reste un problème. Des modifications apportées au protocole ne permettent pas l'obtention de meilleurs résultats.

Quelques exemples démontrent qu'il est possible de réduire les dicétopipérazines à l'aide du borane.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Jung rapporte la réduction de différents cyclodipeptides avec des rendements de 35 à 89%.¹⁷¹ Par exemple, des rendements de 72 à 89% sont obtenus avec les dérivés de la tyrosine, tandis que les rendements chutent entre 35 et 60% en utilisant les dipeptides plus lipophiles c[L-Ala-L-Ala] et c[L-Phe-L-Phe]. Pour notre part, l'utilisation du complexe borane/tétrahydrofurane pour la réduction des dicétopipérazines s'est avérée peu concluante. Dans plusieurs cas, lorsque les dicétopipérazines sont très polaires ou lipophiles le produit de réduction désiré n'est pas observé par GC-MS ou chromatographie sur couche mince (ccm). Le produit de monoréduction est souvent présent en grande quantité même lorsque 30 équivalents d'agent réducteur sont utilisés et après plus de 72 heures de réaction. De plus, étant donné l'affinité du bore pour l'azote, l'hydrolyse du complexe organométallique doit se faire dans des conditions non désirables pouvant mener à des produits secondaires (épimérisation), c'est-à-dire en utilisant du HCl ou du NaOH 1M à reflux pendant une heure. Finalement, des conditions optimisées ont permis d'obtenir un rendement de 64% pour la c[L-Leu-L-Leu]R et seulement 47% pour la c[L-Phe-L-Phe]R.

L'utilisation du LiAlH₄ comme source d'hydrure a aussi été essayée. Quelques exemples de réductions de dicétopipérazines sont décrits dans la littérature avec des rendements variant de 20 à 84 %. Par exemple, Falorni a fait la synthèse d'une banque d'acides 5-alkylpipérazine carboxyliques.¹⁷² Des rendements de 48 à 65 % ont été obtenus. De notre côté, malgré les bons taux de conversion de produit de départ en produit final déterminé par GC-MS, plusieurs problèmes ont été rencontrés en utilisant la procédure usuelle de parachèvement lors de l'emploi du LiAlH₄ (voir section expérimentale). Premièrement, les ccm révélaient plusieurs produits secondaires indésirables. De plus, étant donné la faible solubilité de plusieurs pipérazines dans les solvants organiques, les séquences de lavage et de filtration sur Célite© causent beaucoup de perte. Pour pallier ce problème, une méthode de parachèvement développée par Hall pour la réduction d'amide

sur support solide a été modifiée et utilisée.¹⁷³ Celle-ci fait intervenir du sulfate de sodium décahydraté afin de mettre fin à la réaction. Par la suite, après un reflux de dix minutes, une simple filtration permet d'obtenir un produit d'une pureté suffisante pour poursuivre la synthèse. Cependant, une forte proportion de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol (BHT) est retrouvée comme impureté, produit servant à la stabilisation du LiAlH₄. Une colonne chromatographique sur gel de silice est nécessaire, soit après cette étape ou après celle de méthylation, pour enlever ce produit indésirable. Cette méthodologie a été appliquée pour la synthèse de toutes les pipérazines. Des rendements de 46 à 95 % ont été obtenus. En général, les dicétopipérazines synthétisées à partir d'acides aminés aromatiques donnent les meilleurs rendements et puretés tandis que ceux possédant une chaîne latérale hydrophobe courte mènent à de moins bons rendements. Les rendements pour chaque pipérazine synthétisés ne sont pas disponibles, car, dans plusieurs cas, l'étape de méthylation a été effectuée directement.

D'autres méthodes de réduction ont aussi été investiguées: NaBH₄, NaBH₄/I₂, NaBH₄/TiCl₄¹⁷⁴, et DIBAL. Dans la plupart des cas, le produit de départ et celui de monoréduction sont obtenus majoritairement. Ces réactifs se sont avérés non généraux et les résultats, non reproductibles. De plus, plusieurs produits secondaires sont visibles par ccm. Ces réactifs ont été évalués de manière qualitative, donc aucun rendement n'a été calculé. Un résumé des essais est présenté **Tableau 7**.

Tableau 7 : Résumé des tentatives pour la réduction des dicétopipérazines

Entrée	Réducteur	Produit majoritaire	Commentaires
1	AlH ₂ Cl	Pipérazine, Mélange	Non reproductible, complexe
2	BH ₃ •THF	Monoréduction	Méthode propre, incomplète, non universelle
3	LiAlH ₄	Pipérazine	Bons résultats avec Na ₂ SO ₄ •10H ₂ O
4	NaBH ₄	Départ	Non efficace
5	NaBH ₄ /I ₂	Départ	Non efficace
6	NaBH ₄ /TiCl ₄	Mélange	Plusieurs produits secondaires
7	DIBAL	Mélange	Plusieurs produits secondaires

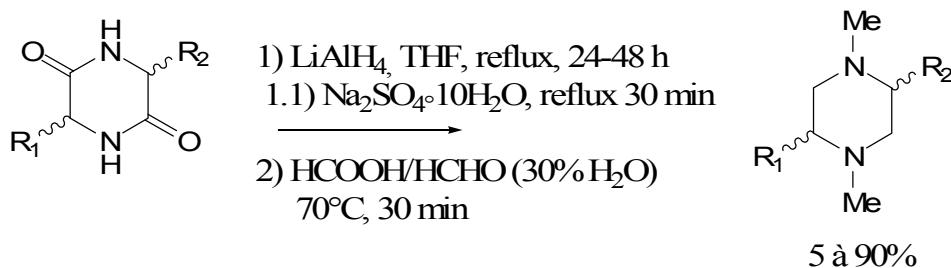
5.7.2.5 Méthylation des pipérazines

A priori, la méthode la plus simple pour alkyler l'atome d'azote d'une amine consiste à la faire réagir avec un dérivé halogéné. Parmi les méthodes d'alkylation, celle-ci est la plus simple, la plus efficace et la plus utilisée de nos jours. La méthode d'alkylation des pipérazines en *N,N'*-diméthylpipérazines envisagée prévoyait l'utilisation de conditions classiques de *N*-alkylation, c'est-à-dire l'hydrure de sodium et l'iodométhane. Les résultats ont toutefois été décevants. Des rendements de moins de 50% ont été obtenus lors de tous les essais. Dans tous les cas, le produit de monoalkylation est majoritaire, et ce même après plus de 50 heures de réaction. De plus, pour cette réaction, il est impossible d'utiliser un excès de réactif afin d'éviter la formation d'amine quaternaire. Par ailleurs, des conditions anhydres sont nécessaires, ce qui nécessite une grande pureté des produits de départ.

Une autre technique plus douce et sélective a été investiguée : l'amination réductrice à partie d'aldéhyde. Cette méthode passe par la formation d'une imine suivie de

son hydrogénéation *in situ*. Le triacétoxyborohydrure de sodium ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) a été employé comme agent réducteur en présence de formaldéhyde.¹⁷⁵ Celui-ci est préférable au cyanoborohydrure de sodium étant donné sa faible toxicité. D'excellents rendements sont obtenus pour la diméthylation du c[L-Leu-L-Leu]R (91%) tandis que de piètres rendements le sont pour c[L-Phe-L-Phe]R (<30%). Ceci peut être expliqué en partie par la faible solubilité de ce dernier dans le THF.

La méthode la plus générale s'est avérée être une méthode découverte au début du siècle dernier, c'est-à-dire la méthylation d'Eschweiler-Clark.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Celle-ci fait intervenir un excès d'acide formique en présence de formaldéhyde pour conduire au produit de N-méthylation désiré sans possibilité de formation d'amine quaternaire. Cette réaction est très rapide, c'est-à-dire moins de 30 minutes à 70 °C. L'acide formique agit à titre de source d'hydrure permettant de réduire l'imine préalablement formée. Des rendements bruts de plus de 80% sont obtenus dans tous les cas. Ceux-ci ne démontrent aucune impureté majoritaire par RMN. Par contre, lorsque la température dépasse les 70 °C, plusieurs produits secondaires sont formés. Dans ces conditions, aucune épimérisation n'est observée. Les N,N'-diméthylpipérazines synthétisées sont présentées au Tableau 8. Les rendements sont ceux obtenus pour les deux dernières étapes, soit la réduction et la méthylation, après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice réalisée après une ou l'autre des étapes. Le **Schéma 17** présente les conditions réactionnelles optimisées pour les réactions de réduction et de méthylation.

Schéma 17 : Conditions optimisées pour la réduction et la méthylation des ligands chiraux**Tableau 8 :** *N,N'*-diméthylpipérazines synthétisées et rendements de synthèse.

Entrée	Ligands	Nu.	Rdm (%)	Entrée	Ligands	Nu.	Rdm (%)
1	c[L-Phe-L-Phe]RM	157	87	16	c[D-Val-D-Tyr(Bzl)]RM	170	33
2	c[D-Phe-D-Phe]RM	158	84	17	c[D-Val-D-Ser(Bzl)]RM	171	25
3	c[L-Phe-L-Ala]RM	159	84	18	c[D-Leu-D-Tyr(Bzl)]RM	172	17
4	c[L-Pro-L-Pro]R	92	60	19	c[D-Phe-D-Ala]RM	173	16
5	c[L-Leu-L-Tyr(Bzl)]RM	160	nd	20	c[D-Val-D-Leu]RM	174	15
6	c[D-Pro-D-Pro]R	161	64	21	c[L-Leu-D-Leu]RM	175	15
7	c[D-Phe-L-Phe]RM	162	59	22	c[D-Val-D-Leu]RM	176	12
8	c[L-Phe-L-Tyr(Bzl)]RM	163	57	23	c[D-Tyr(Bzl)-D-Tyr(Bzl)]RM	177	11
9	c[L-Ser(Bzl)-L-Phe]RM	164	50	24	c[L-Leu-L-Ala]RM	178	<5
10	c[D-Val-D-Ser(Bzl)]RM	165	nd	25	c[D-Leu-D-Ala]RM	179	<5
11	c[L-Leu-L-Phe]RM	93	45	26	c[L-Hfe-L-Leu]RM	180	nd
12	c[D-Leu-D-Leu]RM	166	43	27	c[L-Pro-D-Pro]RM	181	nd
13	c[L-Leu-L-Leu]RM	167	41	28	c[L-Ala-L-Val]RM	182	nd
14	c[D-Phe-D-Tyr(Bzl)]RM	168	40	29	c[D-Ala-D-Val]RM	183	nd
15	c[D-Hfe-D-Leu]RM	169	35				

Il est à noter que les meilleurs rendements sont obtenus dans les cas où les deux acides aminés sont de même configurations, soit L-L ou D-D. Dans tous les cas, lorsque la

configuration des acides aminés est différente, les rendements chutent considérablement. Par exemple, le rendement global pour la c[L-Phe-L-Phe]RM **157** est de 87%, tandis que celui pour la c[D-Phe-L-Phe]RM **162** est de 59%. Il en est de même avec la série des leucines (entrées 10, 11 et 19). Ceci peut être provoqué par l'encombrement stérique causé par l'une des chaînes latérales. La représentation spatiale de la conformation de plus basse énergie de c[L-Leu-L-Leu] **94** et de c[L-Leu-D-Leu] **96** démontre bien cet encombrement, tant au niveau du carbonyle qu'au niveau de l'azote (**Figure 42**). Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Goodman.¹⁷⁹

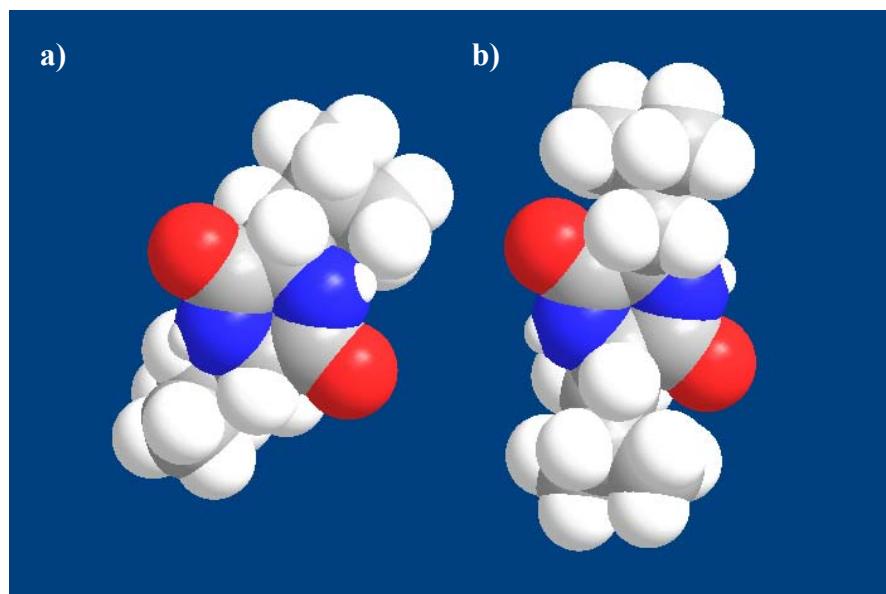


Figure 42 : Comparaison de l'encombrement stérique causé par les chaînes latérales de a) c[L-Leu-L-Leu] **94** et de b) c[L-Leu-D-Leu] **96**

Lorsque les acides aminés sont comparés, l'utilisation de phénylalanine mène toujours à de meilleurs rendements, tandis que l'utilisation de deux acides aminés ayant un groupement aromatique en chaîne latérale, comme la tyrosine protégée par un groupement benzyle ou la sérine avec le même groupe protecteur, mène à des rendements moyens. La déprotection partielle des groupements protecteurs peut être à l'origine des faibles rendements lors de l'une ou l'autre des transformations ainsi que l'encombrement stérique des chaînes latérales plus volumineuses. Il en est de même lorsqu'un des deux acides aminés est la leucine qui possède une chaîne latérale hydrophobe. Finalement, la faible solubilité de ces pipérazines peut être à l'origine des faibles rendements obtenus lorsque

deux acides aminés hydrophobes à chaînes courtes sont combinés. De plus, étant donné la très grande polarité de ces molécules, des pertes considérables sont attribuables aux séquences de lavage et de purification sur gel de silice.

5.7.3 Autres stratégies de synthèse

L'irradiation des milieux réactionnels par les micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique. Les premières synthèses organiques réalisées dans un four domestique furent décrites en 1986 par Gedye et Giguere.^{180,181} Aujourd'hui le nombre de publications dans ce domaine ne cesse d'augmenter exponentiellement étant donné l'efficacité de cette technique. L'étape de synthèse qui demande le plus de temps est le clivage cyclidatif; c'est pour cette raison que des tests de clivage à l'aide de micro-ondes ont été effectués afin d'obtenir la c[L-Leu-L-Leu] **94**. Les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites pour la cyclisation sans micro-ondes ont été utilisées. Les résultats sont présentés au **Tableau 9**.

Tableau 9 : Essai de clivage cyclidatif à l'aide de micro-ondes pour c[L-Leu-L-Leu] **94**

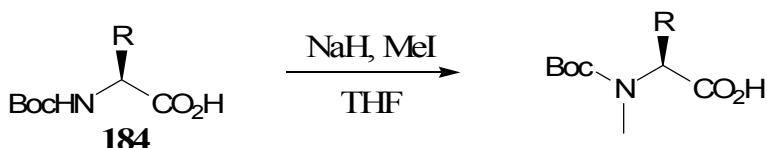
Entrée	Temps (min)	Température (°C)	Rendement (%)	Pureté (RMN)
1	11	100	0	-
2	1	125	0	-
3	1	150	<5	>80
4	1	175	>90	>95
5	5	170	>90	>95

Un temps d'une minute, à une température de 175 °C, donne les mêmes résultats que les conditions optimisées sans micro-ondes nécessitant 24 heures, avec une excellente pureté (entrée 4). Au contraire, même après un temps de chauffage prolongé, les rendements sont presque nuls en dessous de 150 °C (entrée 1 à 3).

Par ailleurs, une autre stratégie de synthèse prévoyait l'utilisation d'acides aminés *N*-méthylés avant l'introduction sur support solide. Ceci avait pour objectifs de faciliter la

réduction ainsi que d'éliminer une étape de synthèse ultérieure en solution. La méthylation des acides aminés protégés par un groupement Boc a été réalisée selon la méthode décrite par Benoiton en utilisant l'hydrure de sodium et l'iodométhane dans le THF. Les résultats sont présentés au **Tableau 10**.

Tableau 10 : Acides aminés *N*-méthylés synthétisés et rendements de synthèse



Entrée	Acide aminé	Numéro	Rendement (%)
1	Valine	185	92
2	Leucine	186	82
3	Phénylalanine	187	96

De bon taux de substitution sont obtenus pour le premier couplage des acides aminés *N*-méthylés en utilisant les mêmes conditions que celles décrites précédemment (0,4-0,5 mmol/g). Cependant, le deuxième couplage n'a pas donné les résultats escomptés même avec des conditions spécifiquement développées pour les acides aminés possédant une amine tertiaire encombrée (HATU, HOAT).¹⁸² De plus, l'analyse des spectres RMN lors du clivage des dipeptides à l'aide de la *n*-propylamine démontre un produit contenant plusieurs impuretés. Finalement, aucun produit désiré n'est retrouvé lors du clivage cyclidatif, même avec les conditions développées pour la proline (Et₃N, DMAP). Cette stratégie a donc été abandonnée.

Pour conclure, une librairie de plus de 60 dicétopipérazines a été synthétisée par synthèse sur support solide à partir d'acides α -aminés commerciaux en utilisant la résine oxime. De plus, une méthodologie de synthèse menant à plus de 25 nouvelles diamines chirales analogues à la spartéine a été développée. Auparavant, des études en modélisation moléculaire ont permis de valider le design de ces ligands chiraux constitués du motif *N,N'*-diméthylpipérazine. Le clivage cyclidatif à l'aide de micro-ondes s'est avéré très efficace

pour la c[L-Leu-L-Leu]. Cependant, la non-disponibilité de l'appareil n'a pas permis d'effectuer des essais pour les autres dicétopipérazines. Par ailleurs, la stratégie d'utilisation d'acides aminés *N*-méthylés n'a pas donné les résultats voulus. Le couplage difficile du second acide aminé ainsi que les difficultés de cyclisation sont la cause des problèmes. Finalement, les ligands synthétisés pourront être testés par extraction des picrates afin de déterminer leur affinité envers certains métaux alcalins et de transition.

6 Développement d'une méthode d'évaluation des ligands par extraction des picrates

6.1 Préambule

La méthodologie de synthèse développée permet la synthèse en parallèle, efficace et rapide d'une très grande quantité de ligands chiraux. Afin de connaître la capacité des diamines chirales à complexer différents métaux, un test d'extraction des picrates peut être réalisé. Le développement de ce test permet la mise au point d'une méthode efficace et rapide de sélection des ligands, afin de cibler les candidats potentiels et déterminer les meilleures combinaisons ligands-métaux. Cette étape est extrêmement importante, car elle permet d'identifier rapidement les ligands pouvant être investigués dans les réactions envisagées, entre autres celle de lithiation-substitution.

Le test d'extraction des picrates a été développé par Pederson en 1967.¹⁸³ Par la suite, cette technique a été améliorée par Cram à la fin des années 70 pour l'affinité des éthers-couronne envers les métaux alcalins et de transition.¹⁸⁴ Depuis les années 2000, quelques exemples sont disponibles avec les métaux lourds et de transition comme le Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} et le Pb^{2+} .¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ Aujourd'hui, la préparation des picrates se fait *in situ* à partir des nitrates de métaux, ce qui évite les manipulations de ces sels qui sont extrêmement explosifs sous forme solide. La **Figure 43** illustre les principales étapes de cette technique.

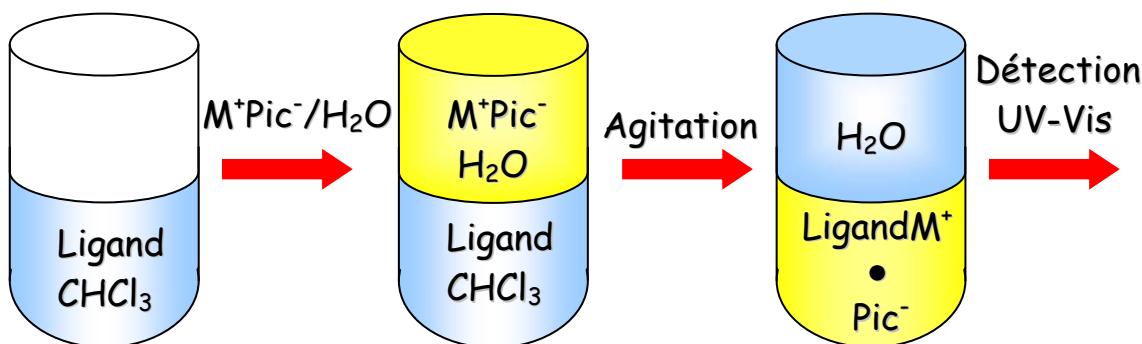


Figure 43 : Illustration des étapes de l'extraction des picrates

Premièrement, le ligand est dissous dans une phase organique; le chloroforme. Le picrate du métal désiré est alors introduit. Après une période donnée d'agitation, si le ligand possède une affinité envers le métal, celui-ci est entraîné avec son contre-ion picrate dans la phase organique. Celle-ci deviendra alors colorée et la phase aqueuse presque incolore. En absence de ligand ou si le ligand n'est pas efficace pour le métal, la presque totalité des picrates demeure dans la phase aqueuse et la phase organique reste incolore. Finalement, le changement de coloration de la phase aqueuse peut être observé par spectroscopie UV-Visible. Le pourcentage d'extraction peut être calculé par les formules suivantes, dans les cas où si le coefficient d'extinction molaire (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$) est connu, où A est l'absorbance et E est l'extraction exprimée en pourcentage.

$$[\text{Pic-}]_{\text{org}} = A_{365} / 1 \cdot \epsilon$$

$$\%E = [\text{Pic-}]_{\text{org}} / [\text{Pic-}]_{\text{tot}}$$

Équation 2 : Calcul du pourcentage d'extraction si ϵ est connu

$$\%E = (A_{\text{blanc}} - A_{\text{après}}) / A_{\text{blanc}} \cdot 100$$

Équation 3 : Calcul du pourcentage d'extraction si ϵ est inconnu

6.2 Essais préliminaires

Afin de mettre la méthode au point et de valider les résultats, des études ont été préalablement effectuées avec l'éther-15-couronne-5 et la (-)-spartéine. Premièrement, pour déterminer la concentration exacte d'acide picrique, une solution de celui-ci est titrée avec de l'hydroxyde de sodium en présence de phénolphtaléine. Par la suite, des solutions de picrates sont préparées en mélangeant une solution aqueuse de 7×10^{-5} M d'acide picrique avec une solution de 0,01 M d'hydroxyde des métaux suivant : sodium, potassium, lithium, barium, césium, magnésium et calcium. Les essais préliminaires ont été réalisés selon la procédure décrite dans le mémoire de Johanne Roby. Une solution (10 mL) de $2,4 \times 10^{-4}$ M de ligand sont agités 30 minutes en présence d'un volume équivalent de solution de picrate décrite précédemment. La solution est ensuite centrifugée, filtrée et analysée en

spectroscopie UV-Vis dans des cuvettes de 1 mL. Les extractions sont effectuées en triplicata. Le **Tableau 11** présente les résultats pour les phases aqueuses et organiques.

Tableau 11 : Résultats des extractions pour l'éther-15-couronne-5 et la (-)-spartéine à $2,4 \times 10^{-4}$ M envers différents picrates en utilisant les hydroxydes de métaux avec 10 mL de solution

Entrée	Picrate	% d'extraction			
		Éther-15-couronne-5		(-)-Spartéine	
		Aqueuse	Organique	Aqueuse	Organique
1	Li(Pic)	8%	1%	11%	8%
2	Na(Pic)	23%	25%	4%	7%
3	K(Pic)	15%	12%	9%	7%
4	Cs(Pic)	2%	3%	1%	9%
5	Mg(Pic) ₂	-27%	3%	13%	46%
6	Ca(Pic) ₂	-26%	7%	-22%	12%
7	Ba(Pic) ₂	-22%	13%	-20%	22%
8	-	0%	0%	0%	0%

Les résultats obtenus pour l'éther-couronne envers les métaux monovalents sont en accord avec les résultats de la littérature. Cependant, les résultats de la phase aqueuse pour les métaux divalents sont faussés (entrées 5 à 7), car des solutions troubles sont obtenues et les hydroxydes de métaux sont peu solubles, même pour certains blancs. Les résultats obtenus pour la (-)-spartéine sont encourageants et démontrent une affinité envers les métaux et une sélectivité pour le magnésium. Cependant, cette méthode est longue, demande beaucoup de ligands et est non applicable en parallèle.

6.3 Application de la méthode pour les métaux utiles en synthèse organique

Pour permettre d'appliquer la méthode aux métaux utiles en synthèse organique, l'utilisation de nitrate de métaux est plus adéquate. Les mêmes conditions que celles décrites précédemment ont été appliquées en utilisant le Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Li^+ , Ni^{2+} et

Cu^{2+} . Par contre, les solutions de picrates sont préparées en mélangeant une solution aqueuse de 7×10^{-5} M d'acide picrique avec une solution de 0,01 M de nitrate de métaux. Cette fois-ci, trois concentrations de (-)-spartéine ont été investiguées, soit $1,75 \times 10^{-4}$ M, 7×10^{-5} M, 7×10^{-6} M, et les résultats sont présentés au **Tableau 12**.

Tableau 12 : Résultats des extractions pour la (-)-spartéine à différentes concentrations envers les picrates en utilisant les nitrates de métaux avec 10 mL de solution

Entrée	Picrate	% d'extraction		
		$1,75 \times 10^{-4}$ M	7×10^{-5} M	7×10^{-6} M
1	$\text{Zn}(\text{Pic})_2$	95%	56%	3%
2	$\text{Mn}(\text{Pic})_2$	95%	52%	1%
3	$\text{Li}(\text{Pic})$	96%	60%	6%
4	$\text{Mg}(\text{Pic})_2$	97%	54%	3%
5	$\text{Ni}(\text{Pic})_2$	93,%	55%	2%
6	$\text{Cu}(\text{Pic})_2$	96%	50%	3%

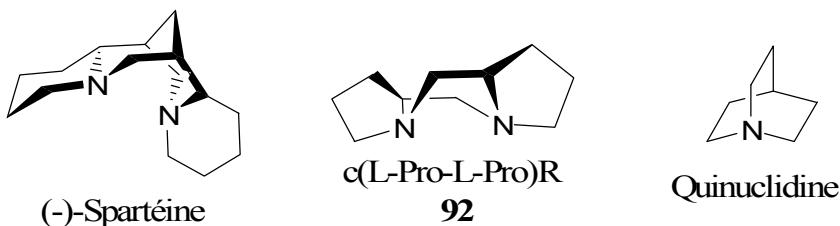
Ces nouvelles conditions sont très efficaces. Le pourcentage d'extraction est proportionnel à la concentration dans tous les cas. De plus, aucune extraction n'est obtenue avec les blancs comparativement à la dernière méthode. Malgré la grande affinité à la concentration la plus élevée, la (-)-spartéine ne démontre aucune sélectivité pour les métaux choisis. Malgré les améliorations considérables, ces conditions expérimentales demandent une trop grande quantité de ligands pour être retenues, et les temps d'analyse sont encore trop longs. Par exemple, les tests complets pour un seul ligand demandent environ 8 heures de travail.

6.4 Optimisation des conditions expérimentales

Pour valider la méthode et pour vérifier l'influence du volume de solution utilisée, d'autres études ont été faites avec, cette fois, la quinuclidine, qui ne possède qu'un site de complexation sur chaque molécule, la (-)-spartéine et le c[L-Pro-L-Pro]R **92**. Les conditions expérimentales précédentes ont été reprises, cependant, seulement 1 mL de solution de picrate et de ligand a été utilisé. De plus, l'analyse a été effectuée avec 500 μL .

Les résultats obtenus pour deux concentrations différentes soit $1,75 \times 10^{-4}$ M et 7×10^{-5} M sont présentés au **Tableau 13**.

Tableau 13: Résultats des extractions pour la (-)-spartéine, le c[L-Pro-L-Pro]R **92** et la quinuclidine à différentes concentrations envers les picrates en utilisant les nitrates de métaux avec 1 mL de solutions



Entrée	Picrate	% d'extraction					
		$1,75 \times 10^{-4}$ M			7×10^{-5} M		
		(-)Spart.	92	Quin.	(-)Spart.	92	Quin.
1	Zn(Pic) ₂	98%	78%	30%	67%	15%	-4%
2	Mn(Pic) ₂	96%	68%	30%	67%	15%	2%
3	Li(Pic)	96%	61%	11%	66%	15%	-1%
4	Mg(Pic) ₂	94%	64%	23%	68%	17%	0%
5	Ni(Pic) ₂	95%	65%	27%	67%	15%	-0%
6	Cu(Pic) ₂	95%	72%	31%	62%	13%	-1%

Les résultats démontrent que ces conditions sont adéquates pour différencier l'efficacité des ligands lorsque la concentration de ligand est de 7×10^{-5} M. Comme on pouvait s'y attendre, la quinuclidine complexe moins efficacement tous les métaux et ce, indépendamment de la concentration. À la concentration la plus faible, aucune différence n'est observée avec la solution témoin. Les pourcentages d'extraction les plus élevés sont obtenus avec la (-)-spartéine. Cependant, aucune sélectivité n'est remarquée. Au contraire, une sélectivité envers le zinc pour le c[L-Pro-L-Pro]R **92** est observée. L'affinité envers le lithium est la plus faible. Le pourcentage d'extraction pour la c[L-Pro-L-Pro]R **92** est d'environ 50 % de moins que ceux obtenu pour la (-)-spartéine à 7×10^{-5} M. Il est à noter qu'à toutes les concentrations, pratiquement tous les picrates sont extraits par la (-)-spartéine, ce qui peut expliquer l'utilité de ce ligand dans de nombreuses transformations

éenantiosélectives. Finalement, les quantités de ligand par analyse ont diminué d'un facteur 10, donc très peu de ligand est nécessaire pour chaque extraction.

Malgré les avantages, ces conditions ne sont pas optimales. Premièrement, il est très difficile de retirer 500 µL de solution pour l'analyse spectroscopique. Un certain volume est fréquemment prélevé dans la phase organique ce qui peut fausser les résultats. D'autre part, aucune amélioration n'est apportée en ce qui concerne le temps d'analyse des échantillons.

Cependant, l'utilisation de plaques à 96 puits a permis de pallier à ce problème. Seulement 250 µL de la phase aqueuse sont introduits dans chaque puit ce qui diminue les chances de contamination par la phase organique. Par la suite, la plaque est introduite dans le lecteur optique pour déterminer les valeurs d'absorbance. La lecture des plaques prend environ 1 minute et permet l'analyse de 12 ligands en triplicata. Ce système est très performant et permet l'analyse de 144 échantillons en moins de 10 minutes. Les résultats sont aussi très reproductibles. 22 Ligands ont été testés avec les conditions d'extraction optimisées. Les résultats sont présentés au **Tableau 14** à une concentration de 7×10^{-4} M.

Tableau 14 : Résultats des tests d'extraction des picrates selon les conditions optimisées à 7×10^{-4} M

Entrée	Ligands	% d'extraction					
		Zn(Pic) ₂	Mn(Pic) ₂	Li(Pic)	Cu(Pic) ₂	Ni(Pic) ₂	Mg(Pic) ₂
1	c[L-Leu-L-Tyr(Bzl)]RM	89	92	83	94	84	85
2	c[D-Leu-L-Tyr(Bzl)]RM	88	84	40	94	60	50
3	c[D-Val-D-Ser(Bzl)]RM	78	72	39	90	50	47
4	c[L-Ser(Bzl)-D-Val]RM	64	33	21	93	25	22
5	c[L-Ser(Bzl)-L-Phe]RM	70	61	32	90	43	38
6	c[D-Phe-D-Phe]RM	97	96	98	96	95	95
7	c[D-Phe-L-Phe]RM	65	31	8	95	18	25
8	c[D-Leu-D-Phe]RM	96	88	55	95	70	66
9	c[L-Leu-L-Phe]RM	86	82	46	93	63	57
10	c[L-Leu-D-Phe]RM	80	45	14	96	42	22
11	c[D-Hfe-D-Leu]RM	91	74	40	97	64	57
12	c[D-Leu-D-Leu]RM	68	61	40	84	50	42
13	c[L-Leu-D-Leu]RM	17	0	8	21	0	2
14	c[L-Phe-L-Tyr(Bzl)]RM	81	56	28	97	45	33

15	c[D-Tyr(Bzl)-D-Tyr(Bzl)]RM	84	69	54	97	67	66
16	c[D-Val-D-Tyr(Bzl)]RM	88	71	36	95	57	52
17	c[L-Val-D-Tyr(Bzl)]RM	75	55	44	95	41	37
18	c[D-Phe-D-Ala]RM	49	27	17	79	18	29
19	c[D-Val-D-Leu]RM	4	2	-1	4	0	0
20	c[L-Phe-L-Ser(Bzl)]	0	0	0	2	0	-1
21	c[L-Leu-L-Val]	5	0	4	2	0	1

Les résultats permettent d'identifier les facteurs influençant l'extraction des métaux en général. Premièrement, les ligands de symétrie C₂ et les ligands provenant de deux acides aminés de même configuration favorisent l'extraction, de même que la combinaison de deux acides aminés ayant une chaîne latérale aromatique (Phe, Tyr et Hfe). Par exemple, le pourcentage d'extraction du Zn²⁺ pour c[D-Phe-D-Phe]RM **158** est de 97% tandis qu'il chute à 65% pour c[D-Phe-L-Phe]RM **162**. Il en est de même pour la série provenant des leucines. La présence d'un acide aminé aromatique et d'un acide aminé ayant une chaîne latérale hydrophobe longue (Leu), favorise aussi l'extraction (entrées 1, 8, 9 et 11) par exemple c[Leu-Tyr(Bzl)]RM **160**. La présence d'un acide aminé hydrophile protégé par un groupement benzyle (Ser) ainsi que ceux hydrophobes à chaîne moyenne (Val) mènent généralement à des extractions peu efficaces. Les ligands provenant de la combinaison d'un acide aminé aromatique avec un acide aminé hydrophobe à chaîne moyenne (Val) ainsi que celles provenant d'acide aminé hydrophile protégé et d'un autre hydrophobe à chaîne courte ou moyenne mènent aussi à des affinités moyennes avec les picrates métalliques. Finalement, les facteurs qui défavorisent l'extraction sont la présence de deux chaînes hydrophobes moyennes comme c[Val-Leu] ainsi qu'une symétrie C₁, c'est-à-dire la présence de deux acides aminés de configuration inverse. Par ailleurs, aucune extraction n'est observée pour les dicétopipérazines (non réduites et non méthylées) (entrées 21 et 22). Indépendamment de la concentration, l'ordre de l'extraction pour tous les ligands est le suivant : Cu²⁺ > Zn²⁺ > Mn²⁺ > Mg²⁺ > Li⁺. Le cuivre s'avère le métal ayant le plus d'affinité pour les ligands, suivi de près par le zinc, tandis que le lithium en a le moins. L'ordre est inversé par rapport à la (-)-spartéine, qui démontre une plus grande affinité envers le lithium. Cependant, la différence entre chaque métal n'est pas aussi prononcée. En général, le pourcentage d'extraction est plus grand avec ce ligand comparativement aux

N,N'-diméthylpipérazines. Finalement, les meilleurs ligands sont ceux provenant de deux phénylalanines de même configuration qui possèdent un pouvoir d'extraction aussi grand que la (-)-spartéine.

Pour conclure, une méthode d'évaluation des ligands a été élaborée, inspirée de celle décrite par Cram pour l'extraction des métaux par les éthers-couronne. Celle-ci s'avère efficace, rapide et reproductible. Par exemple, les tests et l'analyse de 144 échantillons sont facilement réalisables en moins de 4 heures. Les facteurs structuraux influençant l'extraction ont aussi été déterminés, ce qui permettra d'orienter les travaux futurs. Les réactions impliquant les meilleures combinaisons peuvent être tentées.

7 Évaluation préliminaire des ligands en synthèse énantiosélective par l'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde

7.1 Préambule

Étant donné la grande affinité des ligands synthétisés pour le zinc, ceux-ci ont été évalués dans une réaction asymétrique importante et d'intérêt fondamental, l'addition d'organozinciques sur des aldéhydes. Les composés organozinciques sont connus depuis plusieurs années. Le premier composé organométallique à être découvert fut le diéthylzinc en 1849 par Frankland. Cependant, à cause de sa faible nucléophilicité, ce composé seul n'est employé que rarement en synthèse organique moderne, car il est inerte envers les aldéhydes à la température ambiante. Toutefois, des méthodes récentes augmentant la nucléophilicité des organozinciques ont été développées. Celles-ci incluent entre autres l'utilisation de ligands bidentats.¹⁸⁹ Ces ligands permettent de perturber la géométrie de l'organozincique par coordination, suivi du remplacement d'un groupement alkyle par un atome électronégatif provenant du ligand. Cela a pour effet, non seulement d'augmenter la nucléophilicité de l'alkyle en question, mais aussi le caractère acide de Lewis de l'atome de zinc.¹⁹⁰ Le complexe de zinc généré *in situ* devient alors plus réactif envers les aldéhydes.

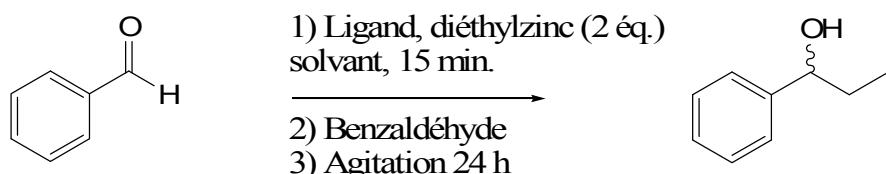
À part le fait que les ligands chiraux synthétisés possèdent une grande affinité pour le zinc, cette réaction comporte plusieurs avantages. Premièrement, dans la plupart des cas, des quantités catalytiques de ligand suffisent. De plus, cette réaction a déjà été étudiée avec la (-)-spartéine comme source de chiralité.^{191,192} Aussi, les deux énantiomères du 1-phényl-1-propanol sont disponibles commercialement et la réaction peut être suivie par CG ou HPLC en utilisant une colonne chirale. Par contre, le temps de réaction est relativement long, soit de 24 à 72 heures.

7.2 Résultats

7.2.1 Détermination des conditions expérimentales optimales

Afin de déterminer les conditions expérimentales optimales, 3 facteurs ont été pris en considération : l'effet du solvant, l'effet du ligand et l'effet de la température. La (-)-spartéine a été utilisée comme ligand afin de permettre la comparaison avec ceux rapportés dans la littérature. Les résultats sont présentés au **Tableau 15**.

Tableau 15 : Résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction d'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde



Entrée	Ligand	Ligand (% mol.)	Solvant	T (°C)	Conversion (%)	Ee (%)
1	(-) -spartéine	10	Toluène	20	100	8 (R)
2	(-) -spartéine	10	Cyclohexane	20	100	3 (R)
3	(-) -spartéine	10	CH ₂ Cl ₂	20	100	3 (R)
4	TMEDA	10	Toluène	20	100	0
5	(-) -spartéine	2,5	Toluène	20	80	8 (R)
6	(-) -spartéine	10	Toluène	20	100	8 (R)
7	(-) -spartéine	50	Toluène	20	94	9 (R)
8	(-) -spartéine	10	Toluène	0	94	9 (R)
9	aucun	-	Toluène	20	0	0

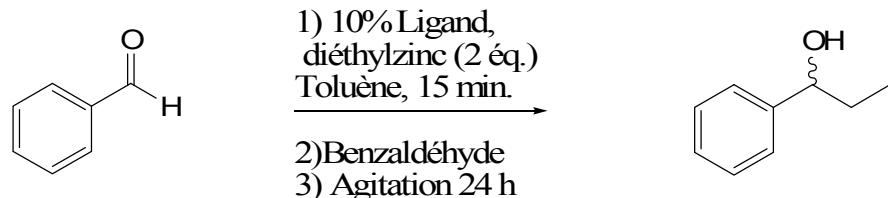
Premièrement, lorsque la benzaldéhyde est traitée avec le diéthylzinc dans le toluène à température ambiante en présence de 10% de (-)-spartéine le (R)-1-phényl-1-propan-1-ol est obtenu avec un taux de conversion quantitatif et un excès énantiomérique (ee) de 8%. Les mêmes taux de conversion sont obtenus en changeant le solvant (entrées 2 et 3). Cependant l'utilisation du cyclohexane ou du dichlorométhane (CH₂Cl₂) fait diminuer l'excès énantiomérique (ee). Par ailleurs, dans ces mêmes conditions, l'utilisation de la TMEDA mène à un produit racémique comme on s'y en attendait (entrée 4). Aucune augmentation appréciable de l'excès énantiomérique n'est observée en changeant la

quantité de ligand ou en diminuant la température du milieu réactionnel. Par contre, une diminution (entrée 5) ou une augmentation (entrée 7) de la quantité de catalyseur ainsi qu'une diminution de la température mènent à un taux de conversion plus faible.

7.2.2 Évaluation des ligands chiraux

Les conditions expérimentales optimales déterminées préalablement soit 10% de ligand dans le toluène à température ambiante, ont été utilisées afin d'évaluer quelques *N,N'*-diméthylpipérazines synthétisées. Les résultats sont présentés au **Tableau 16**.

Tableau 16 : Résultats de l'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde avec les ligands synthétisés



Entrée	Ligands	Nu.	Temps (h)	Conversion (%)	Ee (%)
1	c[L-Pro-L-Pro]R	92	<24	100	0
2	c[D-Val-D-Ser(Bzl)]RM	171	48	82	0
3	c[L-Ser(Bzl)-L-Phe]RM	164	48	91	0
4	c[L-Tyr(Bzl)-L-Leu]RM	165	48	94	0
5	c[D-Val-D-Tyr(Bzl)]RM	170	36	55	0
6	c[L-Leu-L-Phe]RM	165	36	62	0
7	c[L-Phe-L-Phe]RM	157	36	97	7 (<i>R</i>)
8	c[L-Phe-L-Tyr(Bzl)]RM	163	36	97	5 (<i>R</i>)
9	c[D-Phe-D-Ala]RM	173	36	95	0
10	c[L-Ser(Bzl)-D-Val]RM	171	36	90	3 (<i>S</i>)

Les taux de conversion obtenus se situent entre 55 et 100% et les ee entre 0 et 7%. Cependant, faute de quantité suffisante de ligands, il est à noter que les expériences n'ont été réalisées qu'à une seule reprise. Le ligand le plus réactif est sans aucun doute le c[L-Pro-L-Pro]R **92** (entrée 1). En utilisant ce ligand, l'éthylation de la benzaldéhyde s'effectue avec un taux de conversion de 100% et ce, en moins de 24 heures. Aucune sélectivité n'est

cependant observée. De très bons taux de conversion sont aussi obtenus avec c[D-Phe-D-Ala]RM **173**, c[L-Tyr(Bzl)-L-Leu]RM **165** et c[L-Ser(Bzl)-L-Phe]RM **164** mais en plus de 36 heures, ce qui démontre une réactivité plus faible. Dans ces cas, un produit racémique est obtenu. Par ailleurs, les meilleurs ee sont obtenus avec c[L-Phe-L-Phe]RM **157** et c[L-Phe-L-Tyr(Bzl)]RM **163** avec 7 et 5% respectivement et d'excellents taux de conversion (entrées 7 et 8). Il est à noter que ces derniers figurent aussi parmi les meilleurs candidats lors des essais d'extraction des picrates envers le zinc. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec la (-)-spartéine, tant au niveau extraction, taux de conversion, ee et sens de l'induction.

Lors de toutes les expériences effectuées, l'alcool benzylique est présent entre 0 et 5 %. Celui-ci est produit par réduction de la benzaldéhyde à l'aide d'hydrure. Dans leurs études sur les organozinciques, Ridley et Coates ont proposé qu'une élimination d'hydrure en β provenant du diéthylzinc mènerait à ce composé en libérant de l'éthylène.¹⁹³ Étant donné les faibles proportions d'alcool produit même pour les composés menant à de faibles taux de conversion, aucune hypothèse ne peut être émise. Par contre, une explication peut être avancée pour la conversion rapide et efficace lors de l'utilisation du c[L-Pro-L-Pro]R **92** comparativement aux autres ligands : celui-ci est le seul composé n'ayant pas subi la réaction d'Eschweiler-Clarke. La présence de trace d'eau ou d'une autre impureté en quantité faible, mais non négligeable, provenant de la méthylation peut sans doute nuire à la réaction. Il faut aussi noter que la plupart des *N,N'*-diméthylpipérazines semblent se dégrader rapidement. C'est le cas, entre autres, du composé c[L-Leu-L-Leu]RM qui prend la forme d'une huile rougeâtre lorsque laissé à l'air libre.

Pour conclure, 10 ligands ont été évalués dans la réaction d'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde. Le composé du c[L-Pro-L-Pro]R **92** s'avère un catalyseur efficace mais n'induit aucune énantiomélectivité. De plus, le ligand c[L-Phe-L-Phe]RM **157** donne des résultats comparables à ceux obtenus pour la (-)-spartéine. Il sera donc fort intéressant d'utiliser ce ligand dans une réaction de lithiation-substitution où la (-)-spartéine mène à d'excellents ee.

8 Évaluation préliminaire des ligands en synthèse énantiosélective dans la réaction de lithiation-substitution

8.1 Préambule

L'utilisation de ligands chiraux capables de complexer efficacement les réactifs organolithiens est un thème très présent en synthèse organométallique asymétrique depuis la découverte de ce phénomène par Hoppe.¹¹⁷ La déprotonation énantiosélective suivit d'une substitution électrophile de plusieurs substrats a été entreprise avec succès. Les carbamates¹⁹⁴, les pivanilides¹⁹⁵, les pyrrolidines¹⁷, les piperidines¹⁹⁶ et les allylaminés¹⁹⁷ sont quelques exemples présentés à la **Figure 44**.

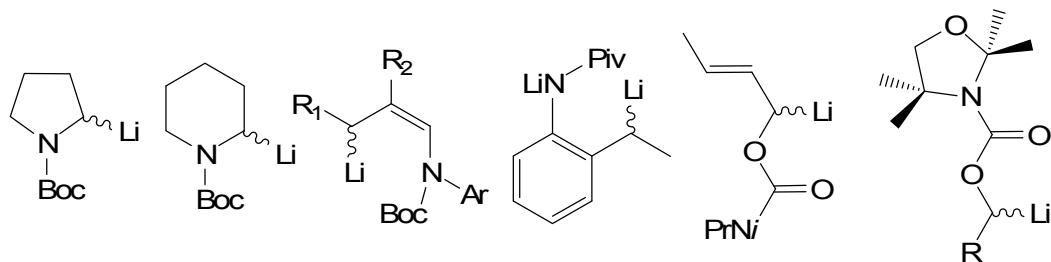
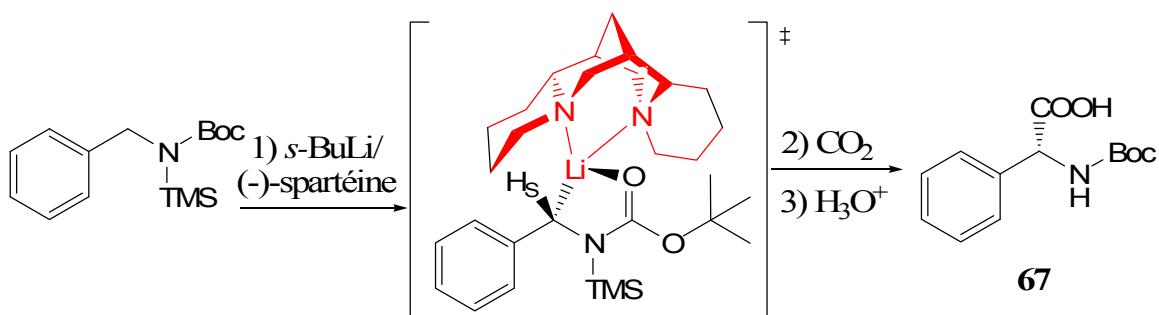


Figure 44 : Exemples de composés lithiés tétraédriques stables

Notre groupe de recherche a précédemment rapporté la synthèse énantiosélective de la *N*-Boc-phénylglycine **67**.⁴⁵ La stratégie de synthèse implique la protection temporaire du carbamate par un groupement silylé. Le traitement de la benzylamine protégée avec le complexe *s*-BuLi•(-)-spartéine à -78 °C dans l'éther, l'hexane, le toluène ou le THF suivit par l'addition de CO₂ mène au composé désiré avec des excès énantiomériques entre 14 et 68% et des rendements entre 10 et 86%. Les réactions ont été effectuées soit en préformant le complexe chiral et en le canulant par la suite, soit en le formant *in situ*. Les meilleurs rendements ont été obtenus *in situ*, tandis que l'influence de la formation du complexe sur les ees est négligeable. Finalement, l'énantiomère *R* est toujours prédominant. Un résumé des résultats est présenté au **Tableau 17**.

Tableau 17 : Résultats antérieurs obtenus pour la réaction de lithiation-substitution dans la synthèse de la *N*-Boc-phénylglycine **67**.⁴⁵



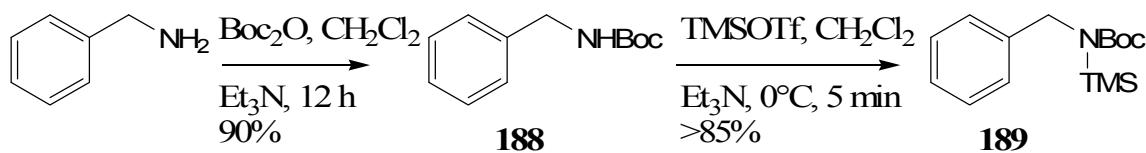
Entrée	Solvants	Pré-formé		<i>In situ</i>	
		Rdm %	Ee % (<i>R</i>)	Rdm %	Ee % (<i>R</i>)
1	Et ₂ O	86	32	49	52
2	Hexane	10	68	37	40
3	Toluène	11	59	52	60
4	THF	12	-	18	14

Par ailleurs, la synthèse de *N*-Boc-phénolsarcosine énantioenrichie est aussi possible en utilisant cette méthodologie.⁴⁴ Dans ce cas, les excès énantiomériques peuvent atteindre 78% tandis que les rendements se situent entre 48 et 82%.

8.2 Résultats

Premièrement, la stratégie de synthèse implique la double protection de benzylamine par un groupement *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) et un groupement triméthylsilyle (TMS) menant au composé **189**, comme le démontre le Schéma 18. Ce composé servira, entre autres, de composé modèle pour tester les ligands en prévision de la réaction de fermeture de cycle énantiospécifique 7-*exo*-tet par une réaction de lithiation-substitution intramoléculaire présentée au chapitre suivant.

Schéma 18 : Syntèse du *N*-Boc-*N*-TMS-benzylamine **189**



Le groupement Boc est introduit dans les conditions usuelles pour conduire à l'amine protégée **188** avec un rendement de 90%. Pour éliminer le proton acide, une silylation est effectuée en présence de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) et de la triéthylamine (Et_3N) pendant 5 minutes à 0 °C. Une colonne chromatographique permet d'obtenir un produit pur avec un rendement de plus de 85%. Il est à noter que le produit diprotégé **189** se dégrade rapidement à l'air pour reformer le produit de désilylation **188**. Finalement, afin de vérifier l'efficacité des ligands synthétisés, des études préliminaires de lithiation substitution ont été entreprises selon le protocole permettant l'obtention des meilleurs ee décrits précédemment, c'est-à-dire la formation du complexe $s\text{-BuLi}\bullet\text{Ligand}$ *in situ* dans le toluène ou dans l'hexane. Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (voir partie expérimentale). Les résultats sont présentés au **Tableau 18**.

Tableau 18 : Résultats des études de lithiation-substitution pour différents ligands

Entrée	Ligands	Solvants	<i>In situ</i>	
			Rdm %	Ee % (R)
1	(-) -spartéine	Et_2O	62	25
2	(-) -spartéine	Hexane	46	77
3	(-) -spartéine	Toluène	40	40
4	c[L-Leu-L-Phe]RM	Hexane	30	21
5	c[L-Phe-L-Phe]RM	Hexane	38	0
6	c[L-Tyr-L-Tyr]RM	Toluène	86	0
7	c[L-Tyr-L-Phe]RM	Toluène	66	0
8	c[L-Leu-L-Phe]RM	Toluène	71	0
9	c[L-Phe-L-Phe]RM	Toluène	68	0
10	c[L-Leu-L-Leu]RM	Toluène	57	0
11	c[L-Pro-L-Pro]R	Toluène	43	0

Les résultats obtenus avec la (-)-spartéine correspondent plus ou moins à ceux obtenus précédemment (entrées 1 à 3). Contrairement aux études précédentes, les ee de plus grandes valeurs sont obtenus dans l'hexane et les meilleurs rendements le sont en utilisant l'éther comme solvant. Ce dernier mène cependant à de faibles ee. Il faut cependant mentionner que cette réaction est très sensible aux conditions expérimentales et les résultats peuvent varier. Pour ce qui est des résultats avec les *N,N'*-diméthylpipérazines chirales,

seulement la c[L-Leu-L-Phe]RM induit des ee, et ce, dans l'hexane (entrée 4). Un rendement de 30% est cependant obtenu. L'excès énantiomérique est de 21% en faveur de l'isomère *R*, comme avec la (-)-spartéine. L'hexane s'avérait donc un solvant de choix. Cependant, étant donnée l'insolubilité de la plupart des ligands à -78 °C, les études ont été poursuivies dans le toluène (entrée 6 à 11). Des rendements entre 38 et 86 % et un mélange racémique sont obtenus dans ces conditions pour tous les ligands. Les résultats démontrent que la déprotonation énantiosélective est sensible au milieu réactionnel et que l'encombrement stérique causé par les chaînes latérales semble être un facteur influençant la sélectivité. Par exemple, la présence d'un groupement aromatique plus volumineux mène à des rendements semblables, mais a une influence néfaste sur l'induction asymétrique (entrée 4 vs 5). Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer les faibles énantiosélectivités. Premièrement, dans ces conditions ces ligands seraient inefficaces pour la complexation de l'espèce organométallique. Cette hypothèse va toutefois à l'encontre des résultats des tests d'extraction des picrates. Deuxièmement, ces ligands pourraient agir comme ligands monodentates comme l'a démontré la faible différence énergétique lors des études de modélisation moléculaire, ce qui augmenterait possiblement le nombre d'états de transition provenant de la plus grande flexibilité du système.¹⁹⁸ Les ligands bidentates, contrairement aux ligands monodentates, sont reconnus pour être plus efficaces dans la transmission de leur chiralité aux métaux.¹⁹⁹

Pour conclure, aucun ligand investigué n'a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la (-)-spartéine dans les conditions réactionnelles décrites. Par contre, un ligand, la c[L-Leu-L-Phe]RM, permet une induction asymétrique. Pour obtenir de meilleurs résultats avec ce ligand, de nouvelles conditions expérimentales devront être développées. De plus, il serait envisageable de tester d'autres ligands chiraux synthétisés par exemple ceux provenant d'acides aminés à chaîne latérale plus courte permettant de réduire l'encombrement stérique et ainsi faciliter la complexation et l'approche du site électrophile. Par ailleurs, afin de finaliser la synthèse d'allocolchicinoïdes, des études de cyclisation en utilisant cette méthodologie seront présentées au chapitre suivant.

9 Études de cyclisation 7-*exo*-tet par lithiation-substitution

9.1 Préambule

Selon les règles émises par Baldwin, la cyclisation 7-*exo*-tet est favorisée.²⁰⁰ Cette réaction est l'une des étapes clés notre synthèse d'allocolchicinoïdes comme il est démontré à la **Figure 20**. À part ceux rapportés par Baldwin dans l'étude initiale,²⁰⁰ il existe seulement quelques exemples concernant cette fermeture pour la synthèse totale de produits naturels cycliques dans la littérature. Premièrement, Nicolaou emploie cette stratégie comme réaction clé dans la synthèse totale du balanol et de quelques analogues.^{201,202} Le fragment hexahydroazépine, intermédiaire dans la synthèse totale du balanol, est préparé via une cyclisation 7-*exo*-tet de l'aminomésylate correspondant avec des rendements supérieurs à 80%. Auparavant, ce dernier est obtenu en 11 étapes à partir de la D-sérine comme le démontre la **Figure 45**.

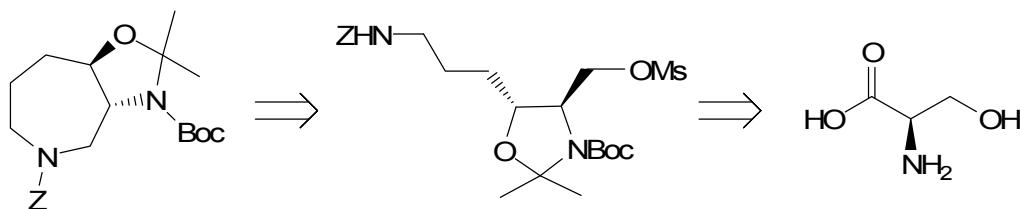


Figure 45 : Rétrosynthèse d'hexahydroazépine par cyclisation 7-*exo*-tet à partir de la D-sérine par Nicolaou.^{201,202}

Finalement, la préparation efficace d'hydroxyphényloxazépanones énantiopures en deux étapes a été rapportée en 2005 à partir d'aminoéthanol et d'époxyde.²⁰³ La rétrosynthèse est présentée à la **Figure 46**. Le catalyseur le plus efficace pour la fermeture de cycle de l'intermédiaire époxyde correspondant est le triflate de scandium et mène à des rendements entre 73 et 97%.

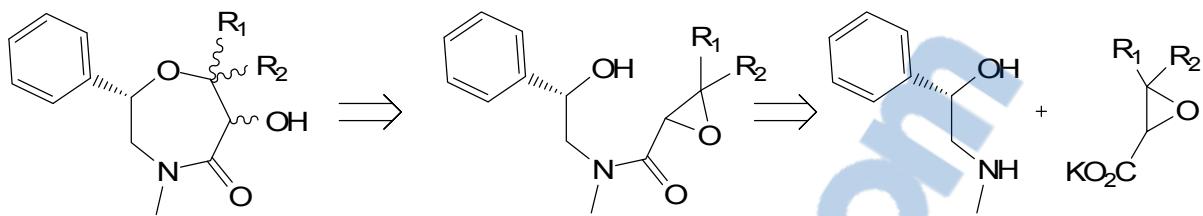


Figure 46 : Rétrosynthèse d'hydroxyphénylazépanones par cyclisation 7-*exo*-tet²⁰³

Par ailleurs, au meilleur de nos connaissances, un seul exemple illustrant une réaction de lithiation-substitution intramoléculaire a été publié à ce jour. Il s'agit d'une cyclisation 5-*exo*-tet menant à plusieurs dérivés de la 2-phényl-N-Boc-pyrrolidine à partir du chlorure correspondant.²⁰⁴ La déprotonation asymétrique à l'aide du complexe *s*-BuLi•(-)-spartéine permet d'obtenir un produit énantioenrichi avec des rendements de 21 à 75% et des ee de 84 à 96%. La **Figure 47** présente cette synthèse.

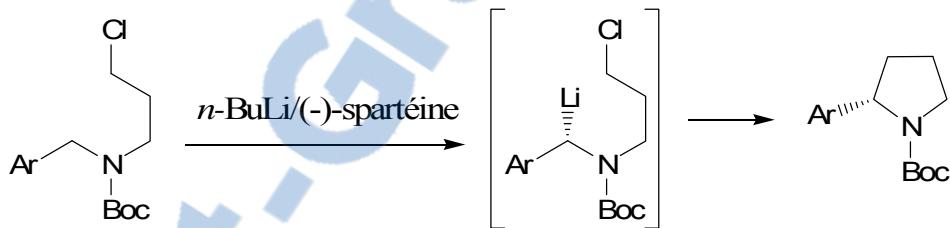


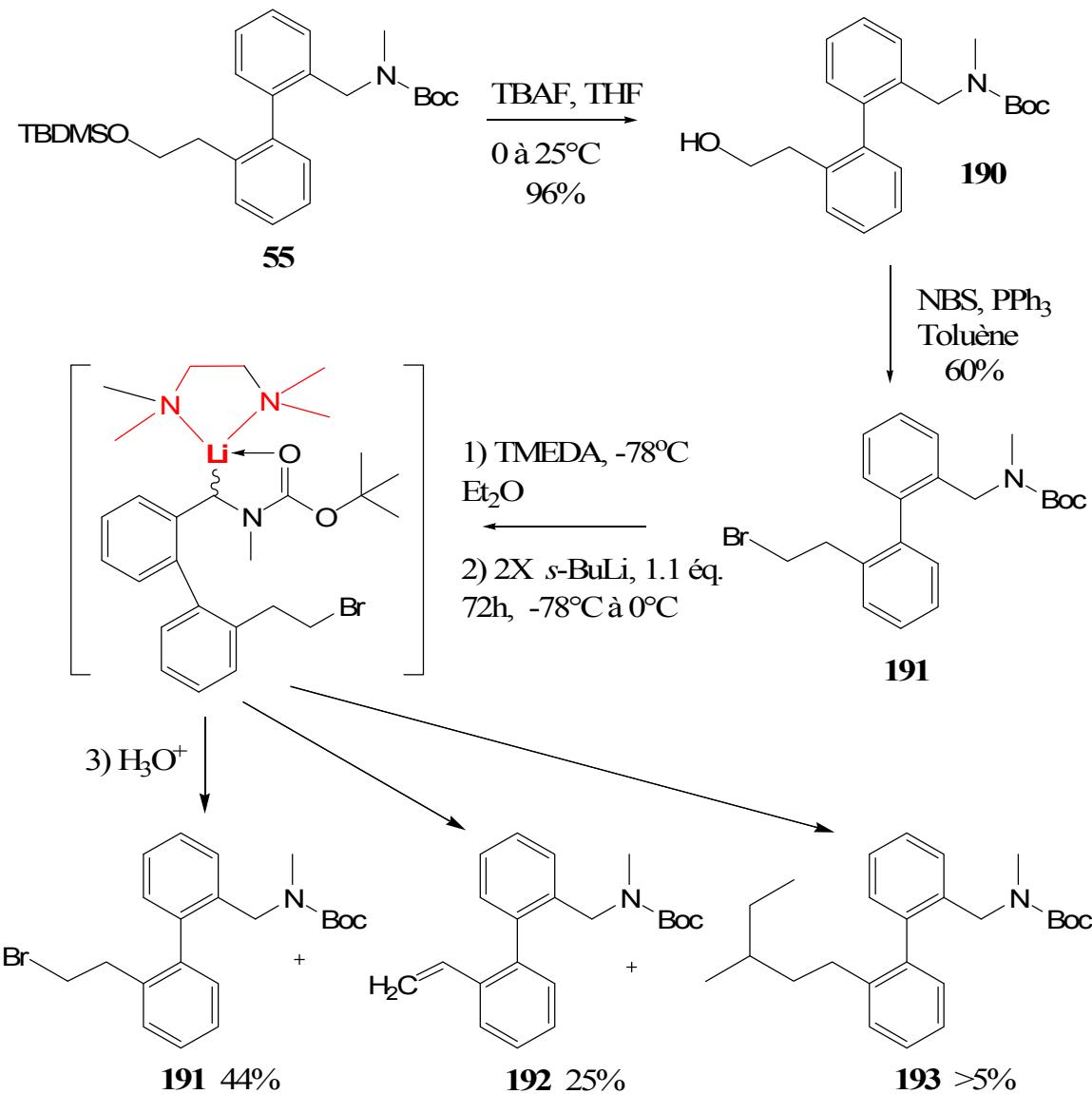
Figure 47 : Synthèse de dérivés de la N-Boc-pyrrolidine par lithiation-substitution intramoléculaire par Beak.²⁰⁴

Les travaux novateurs de Beak pour la réaction de lithiation-substitution intramoléculaire asymétrique ainsi que les récents exemples de cyclisation 7-*exo*-tet permettent de croire qu'il est possible de synthétiser différents analogues d'allocolchicinoïdes par la stratégie décrite précédemment. De plus, si la (-)-spartéine s'avère inefficace, les ligands chiraux synthétisés pourront éventuellement être utilisés dans cette réaction.

9.2 Résultats

Avant d'étudier la réaction de cyclisation, la synthèse de précurseurs **B**, **C** et **D** tels que présentés à la **Figure 30** était nécessaire. Celle-ci peut être entreprise avec les intermédiaires biphenyliques synthétisés par couplage de Suzuki-Miyaura et présentés au chapitre 4. Premièrement, comme il a déjà été démontré qu'il est possible de former des organolithiens stables à partir de *N*-Boc-*N*-méthylbenzylamine et que la synthèse de l'halogénure biphenylique correspondant **191** est plus simple, cette stratégie a d'abord été employée. Celle-ci est présentée au **Schéma 19**. Premièrement, l'éther silylé **55** obtenu par couplage de Suzuki selon les conditions développées par Buchwald est déprotégé quantitativement en présence de fluorure de trétrabutylammonium (TBAF). La substitution de l'alcool **190** formé est par la suite effectuée avec le *N*-bromosuccinimide (NBS) et de la triphénylphosphine (PPh_3) dans le toluène. Un rendement de 60% en bromure **191** est obtenu après chromatographie sur colonne. Le substrat est alors mis dans des conditions permettant la cyclisation, c'est-à-dire en présence de TMEDA à -78 °C, suivi de l'ajout de *s*-BuLi. La réaction est alors suivie par HPLC-MS. Après 12h à cette température, le chromatogramme n'indique aucun produit de cyclisation. La température est augmentée à 0 °C pour 24 h. Pendant cette période, un produit ayant la masse moléculaire du produit désiré se forme en quantité appréciable. Afin d'accélérer la réaction, un équivalent de *s*-BuLi est additionné au milieu réactionnel. Après 12 h supplémentaires, le chromatogramme et une chromatographie sur couche mince indiquent la présence de trois produits. La purification de ces produits par chromatographie sur colonne permet l'analyse et l'identification des produits (**Schéma 19**). 44% Du mélange est le substrat de départ n'ayant pas réagi. Le second produit (**192**) est issu d'une réaction d'élimination 1,2 de l'halogénure à plus de 25%. Le troisième produit (**193**) provient d'une substitution nucléophile sur le carbone secondaire portant le brome par l'organolithien. Cette substitution est probablement causée par l'ajout de *s*-BuLi supplémentaire.

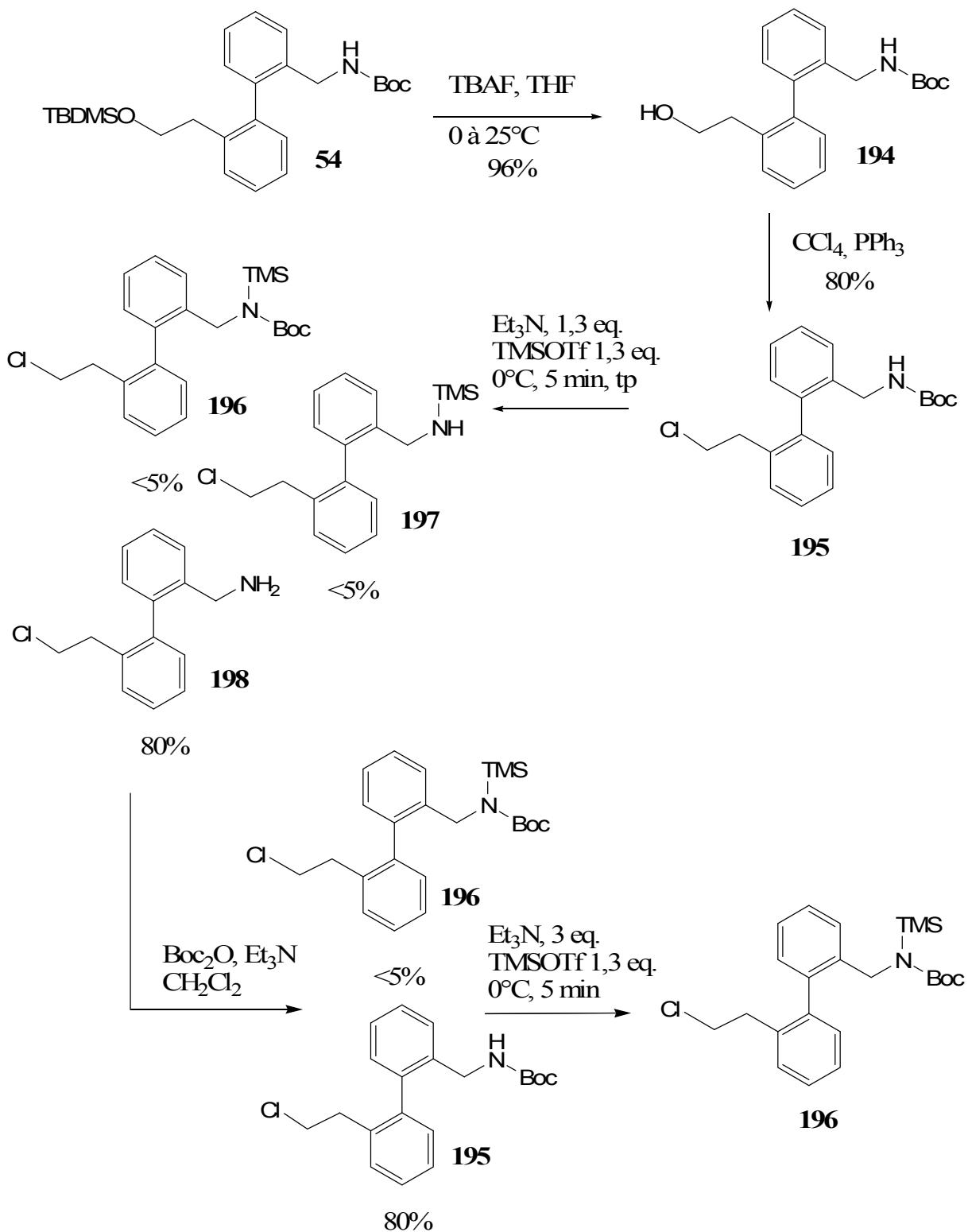
Schéma 19 : Synthèse de l'halogénure **191** et tentative de cyclisation à partir de celui-ci



Une deuxième stratégie a été tentée afin de former le cycle à 7 membres en protégeant temporairement l'amine par un groupement silyle. Cette stratégie s'est avérée efficace dans la synthèse énantiomére sélective de phénylglycine.⁴⁸ La synthèse du précurseur est présentée au **Schéma 20**. Premièrement, l'éther silyle **54** obtenu par couplage de Suzuki-Miyaura est déprotégé quantitativement en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Dans ce cas-ci, afin de diminuer la vitesse de la réaction d'élimination indésirable, un chlorure est utilisé comme groupe sortant. De la triphénylphosphine en présence de

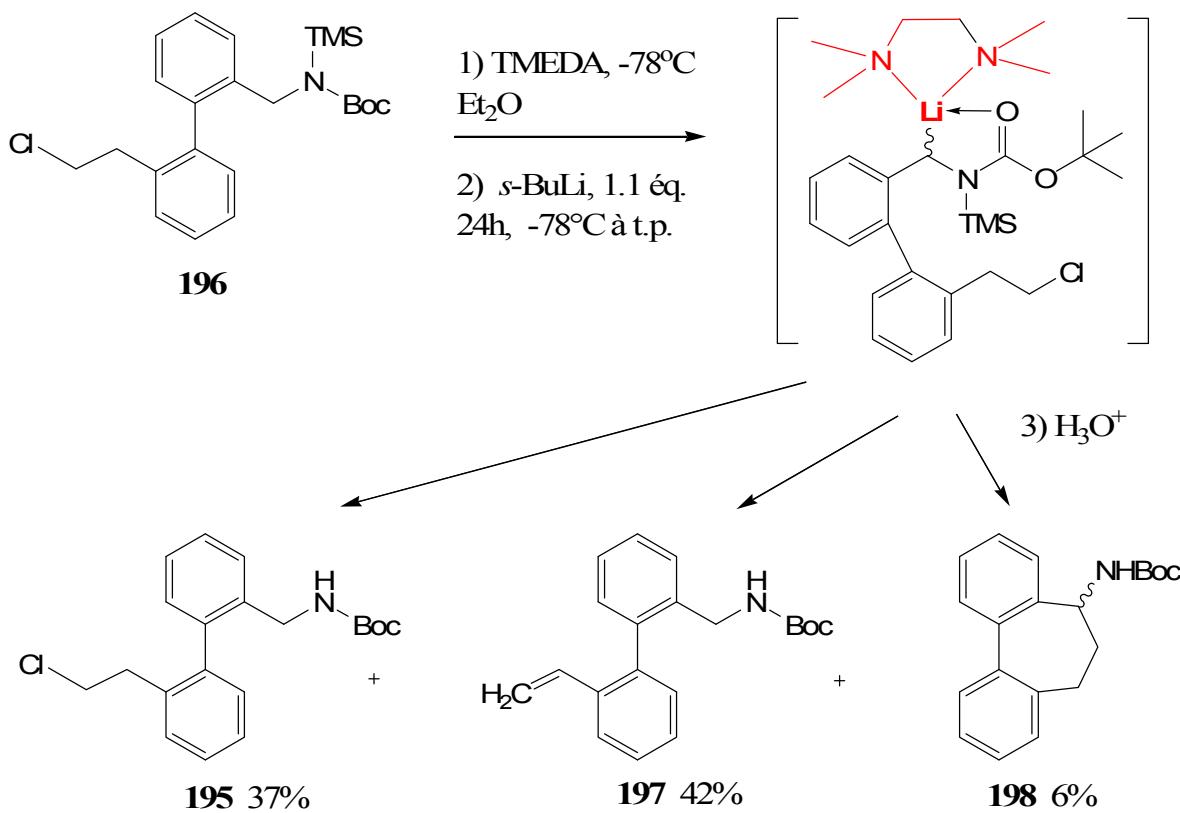
tétrachlorure de carbone permet d'effectuer la substitution pour former le chlorure **195** désiré avec un rendement de 80%. La protection de l'amine du carbamate se fait par le triméthylsilyltrifluorométhanesulfonate (TMSOTf) en présence de 1,3 équivalents de triéthylamine. Ces conditions réactionnelles mènent à un mélange de trois produits (**196**, **197**, **198**). Le produit désiré (**196**) est obtenu avec moins de 5% de rendement tandis que le produit majoritaire **198** comptant pour près de 80% est celui où le groupement Boc n'est plus présent. Le dernier produit semble être celui où l'amine ne porte que le groupement silylé **197**. La présence d'acide triflique et/ou la formation de celui-ci peuvent expliquer les réactions secondaires indésirables. Les amines sont alors reprotégées lorsque ce mélange est traité avec du Boc₂O et de la triéthylamine. Les deux produits majoritairement obtenus (**195**, **196**) sont mis en présence de TMSOTf, mais cette fois-ci, trois équivalents de triéthylamine sont additionnés. Le produit diprotégé **196** est alors obtenu majoritairement. Étant donné la sensibilité de ce type de composé, démontrée au chapitre 7, ce produit est utilisé sans aucune purification.

Schéma 20 : Synthèse du précurseur **196** pour la réaction de cyclisation *7-exo-tet*



L’halogénure **196** est alors placé dans les conditions de cyclisation décrites précédemment. Après trois heures à -78 °C, on laisse le milieu revenir à la température ambiante pendant 24 heures. Les analyses à l’aide du LC-MS permettent d’identifier trois produits majoritaires après l’arrêt de la réaction qui sont présentées au Schéma 21. Le produit présent à plus de 40% est le produit d’élimination **197**. Le produit de départ **196** est aussi retrouvé à près de 40%. Par ailleurs, un troisième (**198**) produit présent à environ 5% possède la masse moléculaire exacte du composé de cyclisation désiré. Une chromatographie sur colonne a permis d’isoler le produit d’élimination **197** ainsi que le produit de départ **195** sans toutefois permettre de récolter celui désiré (**198**). Il serait intéressant de répéter l’expérience en maintenant la température à -78 °C plus longtemps. La formation du produit d’élimination semble être favorisée à des températures élevées (>0 °C).

Schéma 21 : Tentative de cyclisation à partir du précurseur **196**



9.3 Conclusion

Deux précurseurs pour la réaction de cyclisation ont été synthétisés avec succès. Même si les études antérieures laissaient croire à la bonne marche de la réaction de cyclisation intramoléculaire *7-exo-tet* par lithiation-substitution, les conditions expérimentales tentées se sont toutefois avérées peu concluantes. Dans tous les cas, une réaction d'élimination est favorisée au détriment de la cyclisation étant donné l'acidité du proton en position benzylique. Lorsqu'un groupement silylé est utilisé à la place du méthyle pour la protection de l'amine, le produit de cyclisation semble se former comme le démontre les analyses LC-MS. Cependant, ce produit n'a pu être isolé et caractérisé en détails. D'autres conditions réactionnelles devront être investiguées pour favoriser la réaction désirée. Finalement, la préparation d'une plus grande quantité de substrats modèles permettra d'optimiser les conditions de cyclisation.

Conclusion générale

Premièrement, la synthèse d'acides *o*-(aminométhyl)phénylboroniques a été réalisée. Des études RMN et cristallographiques ont permis d'indiquer la présence ou l'absence de liaisons datives intramoléculaires. Ces substrats ont été étudiés dans des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura avec différents halogénures afin d'étudier le comportement des acides boroniques synthétisés et de déterminer l'influence des liaisons datives intramoléculaires. Il s'avère que la présence de telles liaisons ralentit la vitesse de réaction, ce qui a des conséquences néfastes sur les rendements de couplage. Douze *o*-aminométhylbiphényles ont été synthétisés selon la méthodologie développée. De plus, les conditions réactionnelles ont été optimisées afin de permettre la synthèse à partir de substrats encombrés vers la synthèse totale d'allocolchicinoïdes. Des rendements de couplage de plus de 80% ont été obtenus pour les substrats synthétisés.

Afin de remplacer la (-)-spartéine dans diverses réactions asymétriques, une nouvelle génération de ligands chiraux a été développée. Ces ligands sont en fait des *N,N'*-diméthylpipérazines synthétisées à partir d'acides aminés commercialement disponibles. Une nouvelle voie de synthèse a été développée. La stratégie utilisée passe par la formation de dipeptides sur support solide, suivie d'un clivage cyclidatif menant à des dicétopipérazines. Des étapes subséquentes de réduction et de méthylation permettent d'obtenir les ligands. Auparavant, des études en modélisation moléculaire ont permis de valider le design et la conception de ces ligands en comparant leur structure avec celle de la (-)-spartéine.

Par la suite, une méthode d'évaluation de l'affinité des ligands envers certains métaux utiles en synthèse organique a été développée. Celle-ci est inspirée de la méthode d'extraction des picrates permettant l'évaluation de l'habileté de complexation des éthers couronnes. La méthodologie est rapide, efficace et reproductible. Celle-ci permet l'évaluation et l'analyse de plus de 150 échantillons en quelques heures seulement. Les meilleures combinaisons ligands/métaux ont été déterminées. Contrairement à la (-)-spartéine, les ligands synthétisés ont une affinité plus grande pour le zinc et le cuivre tandis que celle pour le lithium est la plus faible.

Étant donné la grande affinité des ligands pour le zinc, ceux-ci ont été investigués dans une réaction d'addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde. Même si le taux de conversion est quantitatif dans certains cas, les ee obtenus sont faibles ou nuls. Le composé **160** s'avère un catalyseur efficace, mais n'induit aucune chiralité. De plus, le ligand c[L-Phe-L-Phe]RM **157** donne des résultats comparables à ceux obtenus pour la (-)-spartéine.

Quelques ligands ont aussi été évalués en synthèse énantiosélective dans la réaction de lithiation-substitution pour la synthèse de *N*-Boc-phénylglycine. Aucun ligand investigué n'a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la (-)-spartéine dans les conditions réactionnelles étudiées. Cependant, le composé **165** mène à un ee de 21 %, ce qui est encourageant malgré les faibles rendements. Une optimisation des conditions réactionnelles avec ce ligand permettrait sans doute d'obtenir de meilleurs résultats.

Finalement, afin de finaliser la synthèse d'allocolchicinoïdes, des études de cyclisation en utilisant cette méthodologie ont été effectuées. Des études de cyclisation du même type réalisées par d'autres groupes de recherche permettaient de penser que cette réaction pouvait être efficace pour parvenir à notre objectif. Cependant, aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé en utilisant deux substrats de départ différents. Le produit majoritaire dans tous les cas provient d'une réaction indésirable d'élimination. Par contre, lors de la dernière tentative, les analyses semblent indiquer la présence, en faible quantité, du produit désiré. Ceci s'avère donc très intéressant pour les études ultérieures.

Partie expérimentale

1 Remarques générales

Les solvants et réactifs ont été traités ou purifiés de la façon suivante :

- AIBN, recristallisé deux fois dans le méthanol
- Dichlorométhane (CH_2Cl_2), filtré sur « VAC Solvent purifier system » ou distillé
- Diméthylformamide (DMF), dégazé à l'azote
- Diisopropyléthylamine (DIEA), distillée sur KOH
- Eau, distillée, déionisée et filtrée sur membrane 0,45 μm
- Éther diéthylique distillé sur Na/benzophénone
- Tétrahydrofurane (THF), distillé sur Na/benzophénone
- Hexane, distillé sur Na
- Toluène, filtré sur « VAC Solvent purifier system »
- Diisopropyléthylamine (DIEA), distillée sur KOH
- (-)-Spartéine, distillée sur KOH sous pression réduite
- Triéthylamine (Et_3N), distillée sur KOH

Les solvants suivants utilisés directement :

- Méthanol, qualité spectroscopique (Omnisolv®, EM Science)
- Acetonitrile (ACN), qualité spectroscopique (Optima, Fisher)
- Éther de pétrole, réactif ACS (BDH)
- Acétone, réactif ACS (BDH)
- Chloroforme, CHROMASOLV® Plus, stabilisé avec de l'amylène (Aldrich)

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ^1H), du carbone (RMN ^{13}C) et du bore (RMN ^{11}B) ont été enregistrés avec un appareil Varian Innova 400. Les déplacements chimiques sont rapportés en parties par million (ppm). Le standard interne est le pic résiduel du solvant en RMN ^1H et en RMN ^{13}C et le $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ en RMN ^{11}B . Les abréviations suivantes ont été utilisées dans l'interprétation des spectres :

CDCl_3 : Chloroforme deutéré

δ : déplacement chimique

s : singulet

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

dd : doublet de doublets

m : multiplet ou massif

J : constante de couplage

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés à l'aide d'un appareil LC/MS (spectromètre de masse « Time-of-flight » 6210, Agilent Technologie et LC Agilent Technologies 1200 series). Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Gallenkamp de design enregistré #889339. Les analyses HPLC ont été réalisées avec un appareil de chromatographie liquide à haute performance Hewlett Packard HP 1050 muni d'un détecteur spectroscopique à diodes en réseau et à l'aide d'une colonne à phase inverse Vydac (C-18 analytique 0,46 cm x 25 cm). Tous les éluants ont été additionnés de 0,1% d'acide trifluoroacétique. Tous les solvants ont été dégazés et les gradients suivants ont été utilisés: A (89.9% $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA) et B (9.9% $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA) \rightarrow C (99.9% $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA) en 35 min.

Les analyses GC-MS ont été effectuées avec un chromatographe HP 5890 series II et un spectromètre de masse HP 5989A (Colonne: HP-5) selon les conditions suivantes : température du détecteur: 250 °C, température de l'injecteur : 280 °C, split 100 :1, He = 1

mL min^{-1} , température initiale: 80 °C, taux d'augmentation de la température : 10 °C min⁻¹, température finale: 300 °C, temps final: 30 min.

Les excès énantiomériques pour la synthèse du 1-phényl-1-propanol ont été déterminés par GC (température du détecteur FID: 250 °C, température de l'injecteur : 230 °C, split 100 :1, 125 °C en 20 min, $\text{H}_2 = 0,9 \text{ mL min}^{-1}$) en utilisant une colonne chirale (SUPELCO β -DEX 120, 30 m x 0,25 mm, 0,25 µm). Les temps de rétention sont de 15,77 min pour le (*R*)-1-phényl-1-propanol et de 16,47 min pour le (*S*)-1-phényl-1-propanol.

Les excès énantiomériques pour la synthèse de la phénylglycine ont été déterminés par HPLC en utilisant une colonne chirale (ChiralPAK OJ-H 250 x 4,6 mm, 5 µm) selon les conditions suivantes : hexane : *i*-propanol (90 :10) à 0,5 mL min⁻¹. Les temps de rétention sont de 14,3 min pour la Boc-L-phénylglycine et de 18,5 min pour la Boc-D-phénylglycine.

Les mesures spectrophotométriques ont été réalisées sur un spectrophotomètre UV-visible Hewlett Parkard HP 8452-A.

Les chromatographies éclair sur colonne ont été réalisées en utilisant un gel de silice de maille 230-400 (Silicycle) comme adsorbant et une pression positive d'azote. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice de 0,25 mm d'épaisseur (Merck 60 F₂₅₄). Les composés ont été détectés à l'aide d'une exposition à la lumière ultraviolette ou aux révélateurs suivants : ninhydrine, acide phosphomolybdique, ou nitrate d'ammonium cérique ou I₂.

Les acides aminés ont été achetés chez Advanced Chemtech, Novabiochem ou chez Matrix Innovation. Tous les autres produits chimiques sont de source Aldrich, Frontier Scientific, Fisher ou VWR et utilisés sans purification.

Les autres abréviations utilisées sont :

IC : ionisation chimique

IE : ionisation par impact électronique

ESI : ionisation par électrospray

M^+ : ion moléculaire

SM : Spectre de masse

P_f : point de fusion

Rdt : rendement

R_t : temps de rétention

2 Synthèse

2.1 Procédure générale pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

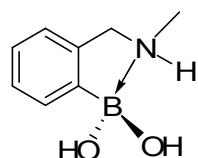
A- Un tube de Schlenk contenant un barreau magnétique est flambé sous vide à l'aide d'une torche et mise sous atmosphère inerte. Après que celui-ci soit refroidi, le $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%) et l'halogénure aromatique (1 éq.) sont introduits dans le tube. Celui-ci est mis sous vide et ensuite rempli d'azote ou d'argon. Le processus est répété trois fois. Par la suite, le toluène est ajouté à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité à t.p. pour 15 min. Les dérivés d'acide phénylboronique et le NaOH (5N, 1 mL) sont ajoutés et le tube Schlenk est mis sous vide et ensuite rempli d'azote ou d'argon. Le processus est répété trois fois. La réaction est agitée à 100-110 °C avec un bain d'huile jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'halogénure (déterminé par GC-MS). Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'éther diéthylique, filtré sur une couche de Celite © et évaporé. Le mélange est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/acétate d'éthyle).

B- Un tube de Schlenk contenant un barreau magnétique est flambé sous vide à l'aide d'une torche et mise sous atmosphère inerte. Après que celui-ci soit refroidi, le $Pd_2(dba)_3$ (4 mol. %), l'halogénure aromatique (1 éq.), l'acide boronique (1,5 éq.), le K_3PO_4 broyé (4 éq.) et le S-Phos (8 mol. %) sont introduits dans le tube. Celui-ci est mis sous vide et ensuite rempli d'azote ou d'argon. Le processus est répété trois fois. Par la suite, le toluène est ajouté à l'aide d'une seringue. La réaction est agitée

à 100-110 °C avec un bain d'huile jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'halogénure (déterminé par GC-MS). Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'éther diéthylique, filtré sur une couche de Celite © et évaporé. Le mélange est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/acétate d'éthyle).

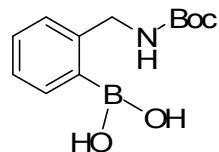
2.2 Synthèse des acides boroniques et leurs précurseurs

Acide 2-(*N*-méthyl-aminométhyl)phénylboronique (27)



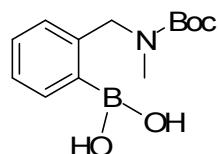
La TMEDA (182 mmol; 27,4 mL) et la *N*-méthylbenzylamine (823 mmol; 10,6 mL) sont dissous dans 200 mL d'éther diéthylique dans un ballon tricol préalablement mis dans des conditions anhydres. Une solution de *n*-butyllithium (72,6 mL; 2,5 M dans l'hexane, 181,5 mmol) est ajoutée goutte à goutte à -78 °C et la réaction est portée à reflux pour 4h. La suspension résultante est réchauffée à 0 °C et canulée dans un ballon contenant du triméthylborate (28,1 mL; 2478 mmol) dissous dans 100 mL d'éther diéthylique vigoureusement agité à -78 °C. Par la suite, le mélange réactionnel est laissé à t.p. pendant 24h. Le solvant est évaporé et le produit obtenu est suspendu dans 50 mL de CH₂Cl₂ et filtré. Le solvant est à nouveau évaporé et l'huile brune obtenue est distillée sous pression réduite. L'ester boronique sous forme d'huile transparente est hydrolysé avec 20 mL d'eau en présence de 50 mL de toluène. Le toluène est évaporé et, après lyophilisation, un solide blanc est obtenu (6,80 mL, 50%): P_f = 189-191 °C. **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,10 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 142,5; 131,5; 127,7; 127,1; 55,5; 33,0; IR (Film): 3331, 3004, 2992, 1447, 1368, 1295, 1209, 1188, 732; HPLC (R_t, %): 4.96 min, >99%; SM (ESI, *m/z*) calc. pour C₈H₁₂BNO₂(M+H)⁺ 166,0; obtenu 166,0.

Acide 2-(*N*-*t*-butoxycarbonyl)aminométhyl)phénylboronique (29)



De la *N*-Boc-2-bromobenzylamine (4,0 g; 14 mmol) est dissoute dans le THF sous argon ou azote et refroidie -78 °C dans un ballon préalablement flambé. Trois cycles de purge à l'azote (ou à l'argon) sont effectués. Une solution de MeLi (9,62 mL; 1.6 M dans l'éther diéthylique, 15,4 mmol) est ajoutée et, après 1h, une solution de *tert*-BuLi (17,3 mL; 1,7 M dans le pentane, 29,4 mmol) est ajoutée. Après une autre heure, le triméthylborate (6,36 mL; 56 mmol) est introduit à -78 °C. Après un réchauffement à t.p., le mélange est traité avec de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 6 et extrait avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée avec du MgSO₄. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle (35 : 65)). Une mousse solide jaune pâle est obtenue après co-évaporation à l'éther (3,24 g; 92%): P_f = 190-192 °C. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,33 (s, 9H), 4,23 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,13 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 149,0; 131,6; 131,1; 127,1; 123,0; 82,5; 51,0; 28,6; IR (Film): 3319, 2978, 1681, 1380, 1254, 1167, 726; HPLC (R_t, %): 13.86 min, >99%; SM (ESI, *m/z*) calc. pour C₁₂H₁₈BNO₄ (M+H)⁺ 252,6; obtenu 252,6.

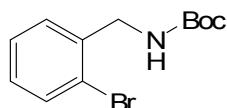
Acide 2-(*N*-*t*-butoxycarbonyl-*N*-méthyl)aminométhyl)phénylboronique (30)



L'acide 2-((méthylamino)*N*-méthyl)phénylboronique (1,5 g; 9.0 mmol) est dissout dans le CH₂Cl₂ et traité avec du Boc₂O (2,24 g; 10.3 mmol). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à t.p. Le produit brut obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle (40 : 60)). Une mousse solide

jaune pâle est obtenue après co-évaporation à l'éther (1,8 g; 75%): $P_f = 118\text{-}120 \ ^\circ\text{C}$ **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 1,36$ (s, 9H), 2,69 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,02 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,11 (s, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 157,1$; 142,2; 135,1; 130,2; 128,6; 127,2; 81,2; 53,3; 28,6; IR (Film) : 3381, 2977, 1674, 1487, 1391, 1367, 1250, 1148, 732; HPLC (R_t , %): 14,94 min, >99%; SM (ESI, m/z) calc. pour C₁₃H₂₀BNO₄(M+H)⁺ 266,1; obtenu 266,4.

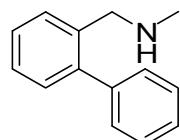
N-t-Boc-2-bromobenzyle (31)



À une suspension de 2-bromobenzylamine•HCl (4,44 g; 19,95 mmol) dans 125 mL de CH₂Cl₂ anhydre sous N₂, est additionnée de la Et₃N (6,12 mL; 43,9 mmol). La réaction est refroidie à 0 °C et est traitée avec du Boc₂O (4,8g, 22 mmol). La réaction est agitée à t.p. pendant 12 h et diluée avec 175 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec de l'eau (2 x 75 mL), du NH₄Cl saturé, du Na₂CO₃ et du NaCl saturé. Après séchage sur Na₂SO₄, filtration et évaporation du solvant, une huile transparente est obtenue. Une filtration à chaud est effectuée avec de l'hexane. Après le refroidissement de la solution, un solide blanc est filtré. (4,43g; 70%) **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 4,37 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 5,10 (br, 1H), 7,12 (t, $J=7,7$ Hz 1H), 7,27 (t, $J=7,7$ Hz 1H), 7,36 (d, $J=7,7$ Hz, 1H) 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28,6$; 45,1; 79,9; 123,7; 127,9; 129,2; 129,9; 132,9; 138,2; 156,0; SM (ESI, m/z) calc. pour C₁₂H₁₆BrNO₂(M+H)⁺ 287,2; obtenu 287,3.

2.3 Synthèse de biphenyles et leurs précurseurs

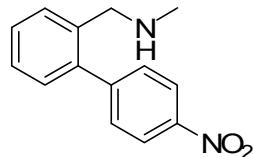
N-Méthyl-2-aminométhylbiphenyle (36)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solide jaune pâle: P_f = 56-58 °C. **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 7,15 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,23-7,42 (m, 7H), 7,49 (d, J= 7,4 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 142,3; 141,3; 136,3; 130,4; 129,4; 129,3; 128,5; 127,9; 127,5; 127,4; 53,2; 36,0; IR (Film): 3323, 3057, 2932, 2843, 2789, 1478, 1449, 1007, 763, 701; HPLC (R_t, %): 10.01 min, >99%; GC-MS (R_t): 9.53 min; SM (ESI, m/z) calc. pour C₁₄H₁₅N (M+H)⁺ 198,3; obtenu 198,2.

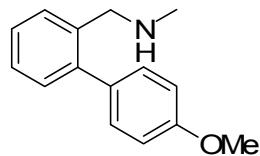
N-Méthyl-4'-nitro-2-aminométhylbiphenyle (37)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solide jaune: P_f = 59-61 °C **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 7,25 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,35 Hz, 1H), 7,41 (t, J=7,35 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,27 (d, J=8,6 Hz, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 148,2; 147,3; 140,0; 136,7; 130,5; 130,0; 129,8; 129,0; 127,7; 123,7; 53,0; 36,1; IR (Film): 3332, 2939, 2845, 2791, 1596, 1515, 1347, 1106, 855, 747; HPLC (R_t, %): 10.48 min, >99%; GC-MS (R_t): 14.90 min; SM (ESI, m/z) calc. Pour C₁₄H₁₄N₂O₂ (M+H)⁺ 243,3; obtenu 243,0.

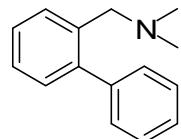
N-Méthyl-4'-méthoxy-2-aminométhylbiphényle (38)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Huile jaune pâle. **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 6,96 (d, J=8,74 Hz, 2H), 7,22-7,35 (m, 5H), 7,46 (d, J=7,35 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,1; 142,0; 133,4; 132,2; 130,8; 130,5; 130,3; 127,7; 128,7; 114,0; 61,2; 55,5; 45,5; IR (Film): 3331, 2957, 2932, 2836, 1730, 1610, 1515, 1245, 1178, 1119, 835, 729; HPLC (R_t, %): 10.40 min, >75%; GC-MS (R_t): 12.60 min; SM (ESI, *m/z*) calc. pour C₁₅H₁₇NO (M+H)⁺ 228,3; obtenu 228,2.

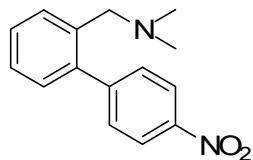
2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)biphényle (39)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Huile incolore. **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,23 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 7,31-7,50 (m, 8H), 7,64 (d, J=7,38 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 142,7; 141,7; 136,3; 130,3; 130,1; 129,9; 128,2; 127,6; 127,1; 127,1; 61,0; 45,5; IR (Film): 3023, 2941, 2814, 2766, 1478, 1455, 1042, 762, 701; HPLC (R_t, %): 10.13 min, >99%; GC-MS (R_t): 9.36 min; SM (ESI, *m/z*) calc. pour C₁₅H₁₇N (M+H)⁺ 212,3; obtenu 212,3.

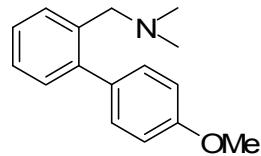
4'-nitro-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)biphényle (40)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solide jaune pâle: $P_f = 32\text{-}33 \text{ }^\circ\text{C}$ **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,15$ (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 7,26 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,27 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 148,7; 147,4; 140,6; 136,6; 130,9; 130,8; 130,0; 128,5; 127,5; 123,3; 61,5; 45,3$; IR (Film): 2973, 2942, 2816, 2768, 1596, 1517, 1348, 855, 751; HPLC (R_t , %): 10.57 min, >99%; GC-MS (R_t): 14.90 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 257,3; obtenu 257,2.

4'-méthoxy-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)biphényle (41)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Huile incolore. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,19$ (s, 6H), 3,38 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,99 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,24-7,37 (m, 5H), 7,55 (d, $J=7,3$ Hz, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,9; 142,4; 136,5; 134,1; 130,9; 130,4; 130,2; 127,2; 127,0; 113,6; 61,2; 55,5; 45,5$; IR (Film): 2940, 2814, 2766, 1611, 1515, 1480, 1245, 1177, 1038, 834, 764; HPLC (R_t , %): 10.60 min, >99%; GC-MS (R_t): 12.30 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 242,3; obtenu 242,2

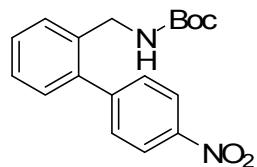
N-t-Boc-2-aminométhylbiphényle (42)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solide blanc: $P_f = 100\text{-}101\text{ }^\circ\text{C}$ **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9H), 4,28 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 4,64 (br, 1H), 7,23-7,48 (m, 8H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156,0; 141,8;$ 141,0; 136,4; 130,4; 129,3; 128,6; 128,6; 128,4; 128,0; 127,5; 79,6; 42,7; 28,6; IR (Film): 3347, 3060, 2976, 2930, 1702, 1507, 1365, 1249, 1169, 750, 703; HPLC (R_t , %): 20,67 min, >99%; GC-MS (R_t): 14,62 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 284,4; obtenu 284,3.

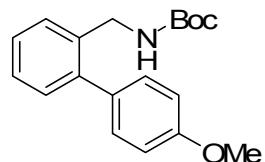
N-t-Boc-(4'-nitro)-2-aminométhylbyphényle (43)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solid blanc: $P_f = 154\text{-}156\text{ }^\circ\text{C}$ **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,41$ (s, 9H), 4,65 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 4,65 (br, 1H), 7,23 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 4H), 8,29 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 147,8; 147,4; 139,50; 136,2;$ 130,3; 130,0; 129,1; 128,8; 127,9; 123,8; 79,6; 42,6; 28,6; IR (Film): 3340, 2979, 2934, 1689, 1511, 1350, 178, 750; HPLC (R_t , %): 20,13 min; GC-MS (R_t): 19,33 min, >99%; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 329,4; obtenu 329,4.

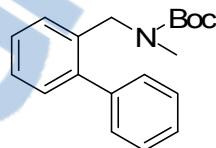
N-t-Boc-(4'-méthoxy)-2-aminométhylbyphényle (44)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solide blanc: $P_f = 65\text{-}66 \text{ }^\circ\text{C}$. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,29 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 4,66 (br, 1H), 6,96 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,20-7,37 (m, 5H), 7,44 (d, $J=7,1$ Hz, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,1; 156,0; 141,5; 136,5; 133,3; 130,5; 130,4; 128,4; 127,7; 127,4; 114,0; 79,6; 55,6; 42,7; 28,6$; IR (Film): 3349, 2975, 2932, 1701, 1515, 1244, 1172, 722; HPLC (R_t , %): 20,45 min, >99%; GC-MS (R_t): 17,23 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ($M+\text{H}$) $^+$ 314,4; obtenu 314,3.

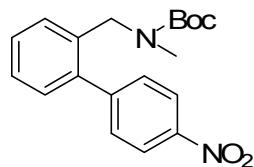
N-t-Boc-N-méthyl-2-aminométhylbiphenyle (45)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Huile incolore. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 4,5H), 1,50 (s, 4,5H), 2,65 (s, 1,5H), 2,73 (s, 1,5H), 4,41 (s, 1H), 4,49 (s, 1H) 7,24-7,40 (m, 9H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $t=50 \text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 156,2; 141,9; 141,2; 135,6; 130,2; 129,4; 128,5; 127,9; 127,4; 127,2; 127,1; 79,7; (50,5; 49,7); 34,2; 28,7$; IR (Film): 3060, 2975, 2930, 1693, 1478, 1451, 1391, 1146, 751; HPLC (R_t , %): 23,17 min, >99%; GC-MS (R_t): 14,68 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ($M+\text{H}$) $^+$ 298,4; obtenu 298,4.

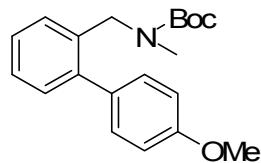
N-t-Boc-N-méthyl-(4'-nitro)-2-aminométhylbiphenyle (46)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Solide blanc: $P_f = 78\text{-}79 \text{ }^\circ\text{C}$. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 2,61 (s, 1,5H), 2,71 (s, 1,5H), 4,36 (s, 1H), 4,43 (s, 1H) 7,21 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,29-7,50 (m, 5H), 8,28 (d, $J=8,3$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $t=50 \text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 156,1; 148,0; 147,3; 139,5; 135,4; 130,2; 130,0; 129,1; 128,2; 127,5; 123,8; 80,1; (50,4; 49,9); 34,2; 28,6$; IR (Film): 3065, 2976, 2930, 1692, 1597, 1478, 1391, 1148, 855, 751; HPLC (R_t , %): 22.09 min, >99%; GC-MS (R_t): 19.84 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 343,4; obtenu 343,3.

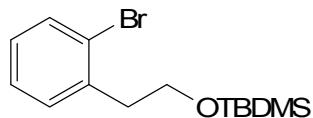
N-t-Boc-N-méthyl-(4'-méthoxy)-2-aminométhylbiphenyle (47)



Couplage de Suzuki, procédure A.

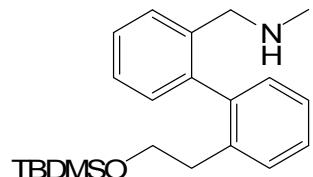
Solide blanc: $P_f = 59\text{-}61 \text{ }^\circ\text{C}$. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,42$ (s, 4,5H), 1,46 (s, 4,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,72 (s, 1,5H), 4,39 (s, 1H), 4,46 (s, 1H) 6,95 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,20-7,34 (m, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $t=50 \text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 159,1; 156,4; 141,5; 135,6; 133,5; 130,4; 127,6; 126,9; 127,0; 114,0; 79,7; (55,5; 55,6); (50,5; 49,7); 34,3; 28,6$; IR (Film): 2932, 2974, 1693, 1479, 1391, 1244, 1146, 1117, 762; HPLC (R_t , %): 22.70 min, >99%; GC-MS (R_t): 17.26 min; SM (ESI, m/z) calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 328,4; obtenu 328,4.

(2-bromophénéthoxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane (53)



Du TBDMSCl (2 g, 9,9 mmol) et de l'imidazole (1,7 g, 24,8 mmol) sont dissous dans 5 mL de DMF dans un ballon de 50 mL. L'alcool **51** est ensuite ajouté et la réaction est agitée pendant 4h. Du CH₂Cl₂ est ajouté et la phase organique est lavée trois fois à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis filtrée. Une huile transparente est obtenue après évaporation du solvant (3,1g, 99%). **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,00 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 2,98 (t, J=7,0 Hz, 12H), 3,84 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H) 7,53 (d, J=7,9 Hz, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = -5,2; 18,6; 26,2; 39,9; 62,8; 124,9; 127,4; 128,2; 132,0; 139,9; 138,6; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₂₃BrOSi (M+H)⁺ 315,0779; obtenu 315,0678.

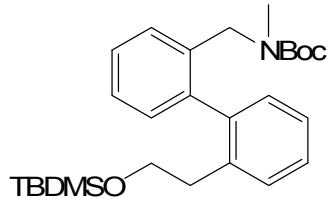
(6'-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)biphényl-2-yl)-N-méthylméthanamine (54)



Couplage de Suzuki, procédure A.

Huile transparente (<10%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,11 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 4H) 3,56-3,63 (m, 2H), 3,98-4,20 (m, 2H), 7,09 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,20-7,39 (m, 6H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ = -5,2; 18,5; 26,2; 28,6; 37,0; 64,0; 79,5; 126,4; 127,2; 127,9; 128,0; 128,3; 129,8; 130,2; 130,4; 136,7; 136,9; 140,5; 140,6; 155,9; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₂H₃₃NOSi (M+H)⁺ 356,2409; obtenu 356,2328.

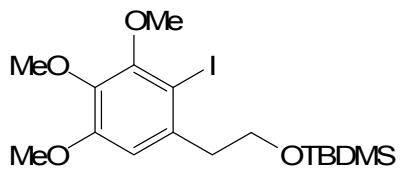
tert-butyl(6'-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)biphényl-2-yl)méthyl(méthyl)carbamate (55)



Couplage de Suzuki, procédure A (rdt = 55%) et B (rdt = 98%).

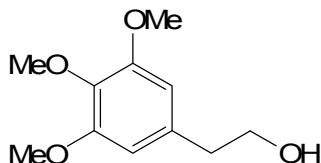
Huile transparente **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO, t=75 °C): δ = 0,15 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 4H), 3,55 (t, J=7,2, 2H), 3,97 (d, J=15,9 1H), 4,02 (d, J=15,9 1H), 7,02 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,14-7,37 (m, 6H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= -5,2; 18,5; 26,1; 28,6; 34,3; 37,0; ; 64,0; 79,4; 126,9; 127,2; 127,9; 128,0; 128,3; 129,8; 130,2; 130,4; 136,7; 136,9; 140,5; 140,7; 155,9; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₇H₄₁NO₃Si (M+H)⁺ 456,2933; obtenu 456,2943.

tert-butyl(2-iodo-3,4,5-triméthoxyphénéthoxy)diméthylsilane (57)



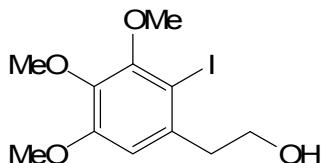
Du TBDMSCl (1 éq.) et de l'imidazole (2,5 éq.) sont dissous dans le DMF. L'alcool **59** est ensuite ajouté et la réaction est agitée pendant 1h. Du CH₂Cl₂ est ajouté et la phase organique est lavée trois fois à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis filtrée. Une chromatographie sur colonne sur gel de silice (hexane: acétate d'éthyle, 95:5) permet d'obtenir une huile transparente. (94%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 2,97(t, J=7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= -5,1; 18,5; 26,2; 44,3; 56,2; 60,9; 61,2; 62,9; 88,4; 110,4; 137,7; 140,8; 153,2; 153,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₇H₂₉IO₄Si (M+H)⁺ 453,0958; obtenu 453,0982.

2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanol (58)



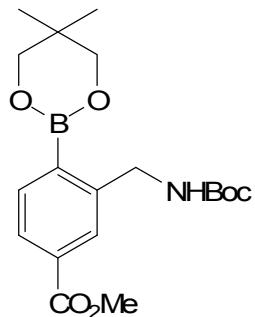
Sous atmosphère inerte, dans un ballon préalablement porté à l'étuve, sont introduits le NaBH₄ (1,1 éq.) et du THF. Une solution contenant l'acide dans le THF est introduite goutte à goutte. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, une solution d'I₂ dans le THF est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à t.p. pendant 1h puis une solution de HCl 3N est ajoutée lentement. La solution est extraite avec de l'éther diéthylique (3 fois), puis la combinaison des phases organiques est lavée avec une solution de NaOH 1N (3 fois). La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (hexane: acétate d'éthyle, 50:50). Une huile transparente est obtenue. (91%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,80 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,85 (t, J=6,4 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= 39,7; 56,2; 61,0; 63,6; 106,0; 134,8; 136,5; 153,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₁H₁₆O₄ (M+H)⁺ 213,1126; obtenu 213,1135.

2-(2-iodo-3,4,5-triméthoxyphényl)éthanol (59)



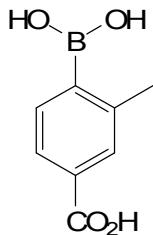
L'alcool **58** est dissous dans le CHCl₃ et porté à 0 °C. Le CF₃CO₂Ag et l'I₂ sont introduits en une seule portion. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 15 min, celui-ci est filtré sur Célite © et lavée avec une solution de Na₂SO₃ saturée. La phase organique est séchée à l'aide du MgSO₄, filtrée et évaporée. Une chromatographie sur colonne sur gel de silice (hexane: acétate d'éthyle, 50:50) permet d'obtenir un solide blanc. (73%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,84-3,89 (m, 11H), 6,70 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ=44,1; 56,4; 61,2; 62,4; 88,5; 110,0; 137,1; 140,9; 153,3; 153,7; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₁H₁₅IO₄ (M+H)⁺ 339,0093; obtenu 339,0099.

Benzoate de méthyl 3-((*tert*-butoxycarbonylamino)méthyl)-4-(5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) (60)



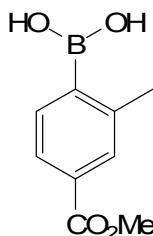
L'azoture **65** (1 éq.) est dissous dans un minimum de méthanol et versé dans une ampoule à hydrogénéation. Du palladium sur charbon activé (10% Pd/c; 0,1 éq. de Pd)) est ajouté délicatement au milieu réactionnel. Celui-ci est déposé directement dans le solvant avec une spatule. Le système est purgé trois fois avec de l'hydrogène. On agite mécaniquement pendant 3 à 4 heures sous une pression de 40 psi. À la fin, le contenu de l'ampoule est filtré sur Celite. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour l'obtention d'une huile. (>70%) **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 3,80 (s, 4H) 3,90 (s, 3H) 4,50 (s, 3H), 5,20 (br, 1H), 7,77-7,92 (m, 2H), 7,99 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 20,1; 28,4; 31,9; 44,9; 52,3; 72,7; 127,7; 129,6; 130,9; 135,0; 135,6; 145,0; 156,9; 167,4 ; **SMHR** (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BNO}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 378.2087; obtenu 378,2102.

Acide 4-borono-3-méthylbenzoïque (61)



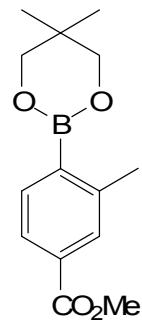
Sous atmosphère inerte, dans un ballon tricol préalablement mis à l'étuve, le bromure aromatique (1 éq.) est dissous dans le THF. Le mélange réactionnel est refroidi à -100 °C (bain d'azote liquide, hexane). Une solution de *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane, 3 éq.) est ajoutée goutte à goutte à une vitesse telle que la température ne dépasse pas -90 °C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 30 min et le B(OMe)₃ (5 éq.) est introduit goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h et le bain est par la suite retiré. La solution est agitée 5h à t.p. et versée lentement dans une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 fois). Une chromatographie sur colonne sur gel de silice (hexane: éther diéthylique, 80:20) permet d'obtenir un solide blanc. (82%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,40 (s, 3H), 7,45 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,60-7,71 (m, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ=22,0; 126,5; 130,5; 130,6; 170,0; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₈H₉BO₄ (M+H)⁺ 181.0672; obtenu 181,0695.

Acide 4-(méthoxycarbonyl)-2-méthylphénylboronique (62)



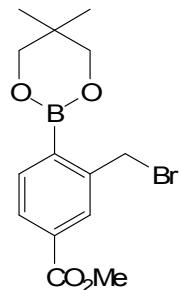
L'acide carboxylique **61** est dissous dans le méthanol dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, puis quelques gouttes d'acide sulfurique concentré sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 16h. Le solvant est évaporé et un solide blanc rosé est obtenu quantitativement. **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,84 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8,23 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= 23,2; 52,6; 126,3; 131,5; 133,5; 137,4; 146,6; 167,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₉H₁₁BO₄ (M+H)⁺ 195.0828; obtenu 195,0856.

4-(5,5-Diméthyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-méthyle benzoate de méthyle (63)



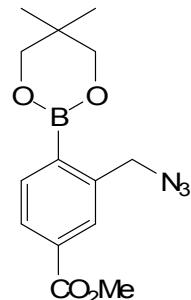
Le 2,2-diméthyl-1,3-propanediol (1,1 éq.) et l'acide boronique **62** (1 éq.) sont dissous dans le toluène dans un ballon tricol équipé d'un appareil de Dean-Stark. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20h. Le solvant est évaporé et une chromatographie sur colonne sur gel de silice (CH_2Cl_2) permet d'obtenir un solide blanc. (91%) **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,75-7,82 (m, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 21,9; 22,2; 31,7; 52,0; 72,4; 125,6; 130,6; 131,1; 134,8; 144,0; 167,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 263,1454; obtenu 263,1455.

3-(Bromométhyl)-4-(5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) benzoate de méthyle (64)



L’AIBN est recristallisé deux fois dans le MeOH avant son utilisation. L’ester boronique **63** (1 éq.), le NBS (1,1 éq.) et l’AIBN (0,3 éq.) sont dissous dans le CCl₄ dans un ballon tricol surmonté d’un réfrigérant. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 16h. Le solvant est évaporé et une chromatographie sur colonne sur gel de silice (CH₂Cl₂) permet d’obtenir une huile transparente. (76%) **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,07 (s, 6H), 3,82 (s, 4H) 3,92 (s, 3H) 4,93 (2, 3H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,01 (d, J=1,6 Hz, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 22,2; 32,0; 33,8; 52,4; 72,7; 128,5; 131,1; 132,0; 135,97; 144,1; 166,9 ; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₁₈BBrO₄ (M+H)⁺ 341,0559; obtenu 341,0578.

3-(Azidométhyl)-4-(5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) benzoate de méthyle (65)



Le bromure **64** (1 éq.) est dissous à t.p. dans un minimum de DMF. Le NaN₃ (3 éq.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pendant 2 à 3h. Par la suite, de l’eau est ajoutée puis trois extractions avec de l’acétate d’éthyle sont effectuées. Les phases organiques combinées sont séchées avec du MgSO₄, filtrées et évaporées. (>80%) **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (s, 6H), 3,81 (s, 4H) 3,92 (s, 3H) 4,68 (2, 3H), 7,93-7,98 (m, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 22,1; 32,0; 52,4; 54,1; 72,7; 128,5; 130,3; 132,1; 135,9; 141,5; 167,1 ; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₁₈BN₃O₄ (M+H)⁺ 304.1468; obtenu 304,1470.

2.4 Synthèse des dipeptides sur support solide

2.4.1 Fixation du premier acide aminé

La résine oxime (5 g), est introduite dans une ampoule munie d'un verre fritté à une extrémité et d'un bouchon en téflon. La résine est gonflée au CH₂Cl₂ (100 mL), puis lavée avec ce même solvant (2 x 100 mL). Le premier acide aminé (3 éq.) est dissous dans le DMF. Le HOBt est introduit et la solution est agitée quelques minutes à 0 °C. Le DIC (3 éq.), DIEA (6 éq.) et le DMAP (0,1 éq.) sont ajoutés. Ce mélange est ajouté à la résine et agité mécaniquement pendant 3h. Le contenu de l'ampoule est ensuite filtré par succion. La résine est agitée successivement en présence des solvants suivants : DMF (3 x 100 mL) ; méthanol (3 x 100 mL) ; DMF (3 x 100 mL) ; méthanol (3 x 100 mL). Puis elle est séchée sous pression réduite.

2.4.2 Détermination du taux de substitution

Le test quantitatif de Kaiser à la ninhydrine est utilisé. Dans un tube Isolab® contenant 25 mg de la résine, on ajoute une solution de TFA/CH₂Cl₂ 1:1 et on agite pendant 30 minutes à 25°C. Après filtration, on procède au lavage de la résine décrit précédemment. La résine est lavée 2 fois avec une solution DIEA/CH₂Cl₂ 1:10, et séchée sur la pompe. On pèse avec précision 2 fois 5 mg de résine qui sont déposés dans des éprouvettes. À chaque éprouvette on ajoute : 40 µL d'une solution 5% ninhydrine/éthanol, 50 µL d'une solution phénol/éthanol 400% (v/v) et 100 µL d'une solution KCN/pyridine. Les éprouvettes sont chauffées pendant 10 minutes à 100°C. Par la suite, on ajoute 1 mL d'éthanol 60%, les éprouvettes sont agitées au Vortex et le tout est filtré. La résine est lavée 2X avec une solution de chlorure de triéthylammonium et on jauge le filtrat à 25 mL avec de l'éthanol 60%. L'absorbance est observée à 570 nm en faisant le zéro avec la solution témoin et le taux est calculé avec l'équation suivante :

$$\# \text{ mmol d'amine} = \text{Abs.} \times 25 \text{ mL} / 15750 \mu\text{L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \times 1 \text{ cm}$$

$$\text{Taux de substitution} = \text{mmol d'amine} / \text{masse de résine}$$

2.4.3 Acétylation des sites non-substitués

La résine est gonflée au DMF (100 mL), puis lavée avec ce même solvant (2 x 100 mL). On introduit dans l'ampoule un mélange anhydride acétique-DMF 1 :1 (80 mL) et de la DIEA (1,0 mL, 5,8 mmol). On place sous agitation mécanique pendant 1 h. À la fin, le contenu de l'ampoule est filtré par succion. La résine est lavée selon la procédure décrite précédemment.

2.4.4 Déprotection de la fonction amine du dernier acide aminé fixé

La résine est gonflée au CH₂Cl₂ (100 mL) puis lavée avec ce même solvant (2 x 100 mL). Nous introduisons dans l'ampoule un mélange TFA-CH₂Cl₂ 1 :1 (80 mL) et mettons sous agitation mécanique pendant quelques secondes. Après filtration, cette étape est répétée pendant mais l'agitation dure 30 min. Le contenu de l'ampoule est ensuite filtré par succion et la résine est lavée selon la procédure décrite précédemment. Finalement, la résine est lavée avec une solution à 10% de DIEA dans le CH₂Cl₂.

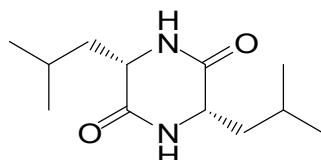
2.4.5 Couplage et déprotection du second acide aminé

La résine est gonflée au CH₂Cl₂ (100 mL), puis lavée avec ce même solvant (2 x 200 mL). Le second acide aminé est introduit (3 éq.) dans le DMF. Le HBTU (3 éq.) et le HOBT (3 éq.) sont ajoutés à 0 °C. Cette solution est introduite dans l'ampoule et de la DIEA (6 éq.) est ajoutée. Ce mélange est agité mécaniquement pendant 3h. Le contenu de l'ampoule est ensuite filtré par succion. La résine est agitée successivement en présence des solvants suivants : DMF (3 x 100 mL) ; méthanol (3 x 100 mL) ; DMF (3 x 100 mL) ; méthanol (3 x 100 mL) puis elle est séchée sous pression réduite. Le test qualitatif de Kaiser à la ninhydrine est utilisé pour vérifier l'efficacité du couplage. Pour les cas où le test est négatif, nous reprenons à l'étape de couplage. La fonction amine du dernier acide aminé fixé est déprotégée selon la procédure décrite précédemment. Cependant, aucun lavage à la DIEA n'est effectué.

2.4.6 Synthèse des dicétopipérazines par clivage cyclidatif

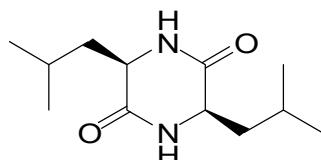
Après séchage de la résine, celle-ci est gonflée au CH₂Cl₂, puis 5 équivalents d'acide acétique glacial (AcOH) sont ajoutés dans l'ampoule. L'ampoule est vigoureusement agitée pendant 2 minutes, puis 2,5 équivalents de DIEA sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 à 24 heures à l'aide d'un agitateur mécanique. Une fois la réaction terminée, le filtrat est récupéré et la résine est lavée plusieurs fois au CH₂Cl₂ et au MeOH. Le filtrat ainsi que les liquides de lavage sont évaporés à sec. Le produit est dissous dans le CH₂Cl₂ en ajoutant un peu de MeOH pour solubiliser complètement le produit. De l'Amberlite IR-120 est introduit afin de trapper le DIEA. La suspension est agitée quelques minutes et filtrée. Le solvant est évaporé pour donner un solide blanc dans tous les cas. Si la dicétopipérazine est peu soluble dans le MeOH, le produit est trituré avec un minimum d'éther diéthylique, puis filtré. Le processus peut être répété.

(3*S*,6*S*)-3,6-diisobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-Leu-L-Leu] 94



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,81 (d, *J*=6,5 Hz, 6H), 0,84 (d, *J*=6,5 Hz, 6H), 1,35-1,45 (m, 2H) 1,49-1,57 (m, 2H) 1,70-1,81 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H) 8,14 (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 22,3; 23,7; 24,3; 44,3; 53,3; 169,2 ; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₂H₂₂N₂O₂ (M+H)⁺ 227,1759; obtenu 227,1762.

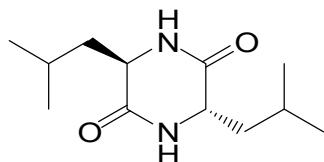
(3*R*,6*R*)-3,6-diisobutylpipérazine-2,5-dione, c[D-Leu-D-Leu] 95



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,81 (d, *J*=6,5 Hz, 6H), 0,84 (d, *J*=6,5 Hz, 6H), 1,35-1,45 (m, 2H) 1,49-1,57 (m, 2H) 1,70-1,81 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H) 8,14 (s,

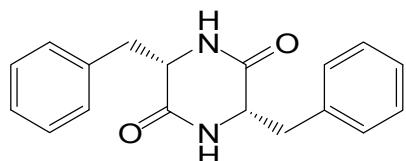
2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 22,3; 23,7; 24,3; 44,3; 53,3; 169,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₂H₂₂N₂O₂ (M+H)⁺ 227,1759; obtenu 227,1757.

(3*R*,6*S*)-3,6-diisobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-Leu-D-Leu] 96



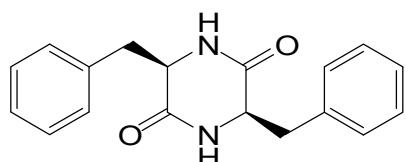
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 0,81 (d, *J*=6,3 Hz, 6H), 0,83 (d, *J*=6,3 Hz, 6H), 1,40-1,59 (m, 4H), 1,69-1,83 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H) 8,0 (s, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 22,6; 23,5; 24,2; 42,0; 53,1; 169,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₂H₂₂N₂O₂ (M+H)⁺ 227,1759; obtenu 227,1762.

(3*S*,6*S*)-3,6-dibenzylpipérazine-2,5-dione, c[L-Phe-L-Phe] 97



Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 2,18 (dd; *J*=14,1 et 6,1 Hz, 2H), 2,52 (dd; *J*=13,6 et 4,9 Hz, 2H), 3,89-3,95 (m, 2H), 6,96-7,01 (m, 4H), 7,13-7,26 (m, 6H) 8,03 (s, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 40,0; 56,1; 127,2; 128,9; 130,5; 137,2; 166,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₈H₁₈N₂O₂ (M+H)⁺ 295,1446; obtenu 295,1445.

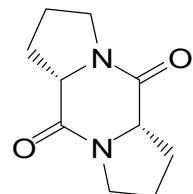
(3*R*,6*R*)-3,6-dibenzylpipérazine-2,5-dione, c[D-Phe-D-Phe] 98



Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 2,18 (dd; *J*=14,1 et 6,1 Hz, 2H), 2,52 (dd; *J*=13,6 et 4,9 Hz, 2H), 3,89-3,95 (m, 2H), 6,96-7,01 (m, 4H), 7,13-7,26 (m, 6H) 8,03 (s,

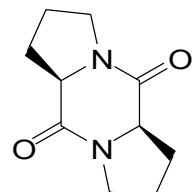
2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 40,0; 56,1; 127,2; 128,9; 130,5; 137,2; 166,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₈H₁₈N₂O₂ (M+H)⁺ 295,1446; obtenu 295,1450.

c[L-Pro-L-Pro] 99

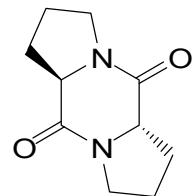


Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,86-1,95 (m; 2H), 1,97-2,07 (m; 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 2,26-2,35 (m, 4H), 3,46-3,56 (m, 2H), 4,13-4,19 (t, J =7,9 Hz, 2H) ; **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 23,6; 27,9; 45,4; 60,8; 166,6; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₀H₁₄N₂O₂ (M+H)⁺ 195,1133; obtenu 195,1157.

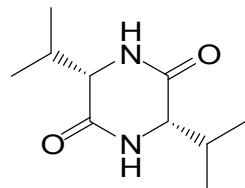
c[D-Pro-D-Pro] 100



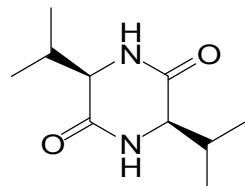
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 1,86-1,95 (m; 2H), 1,97-2,07 (m; 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 2,26-2,35 (m, 4H), 3,46-3,56 (m, 2H), 4,13-4,19 (t, J =7,9 Hz, 2H) ; **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 23,6; 27,9; 45,4; 60,8; 166,6; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₀H₁₄N₂O₂ (M+H)⁺ 195,1133; obtenu 195,1154.

c[D-Pro-L-Pro] 101

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 1,70\text{-}1,84$ (m; 2H), $1,85\text{-}1,99$ (m; 2H), $1,99\text{-}2,01$ (m, 2H), $2,40\text{-}2,49$ (m, 2H), $3,28\text{-}3,37$ (m, 2H), $3,95\text{-}4,03$ (m, 4H) ; **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 23,5; 27,8; 45,4; 60,7; 166,6$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{10}H_{14}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 195,1133; obtenu 195,1121.

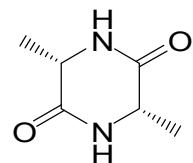
(3S,6S)-3,6-diisopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Val-L-Val] 102

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,79$ (d, $J=6,9$ Hz, 6H), $0,91$ (d, $J=6,9$ Hz, 6H), $2,06\text{-}2,19$ (m, 2H), $3,61\text{-}3,66$ (m, 2H), $7,90$ (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 17,9; 19,3; 31,7; 59,8; 168,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{10}H_{18}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 199,1446; obtenu 199,1447.

(3R,6R)-3,6-diisopropylpipérazine-2,5-dione, c[D-Val-D-Val] 103

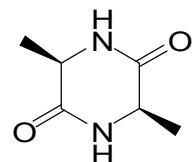
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,79$ (d, $J=6,9$ Hz, 6H), $0,91$ (d, $J=6,9$ Hz, 6H), $2,06\text{-}2,19$ (m, 2H), $3,61\text{-}3,66$ (m, 2H), $7,90$ (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 17,9; 19,3; 31,7; 59,8; 168,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{10}H_{18}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 199,1446; obtenu 199,1451.

(3S,6S)-3,6-diméthylpipérazine-2,5-dione, c[L-Ala-L-Ala] 104



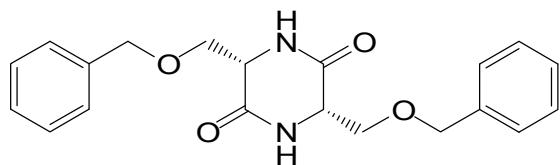
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 1,19 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 3,79-3,89 (m, 2H), 8,04 (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ = 19,2; 50,4; 169,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₆H₁₀N₂O₂ (M+H)⁺ 143,0820; obtenu 143,0822.

(3R,6R)-3,6-diméthylpipérazine-2,5-dione, c[D-Ala-D-Ala] 105



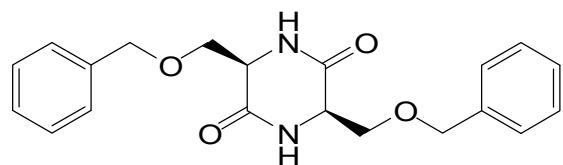
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 1,19 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 3,79-3,89 (m, 2H), 8,04 (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ = 19,2; 50,4; 169,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₆H₁₀N₂O₂ (M+H)⁺ 143,0820; obtenu 143,0819.

(3S,6S)-3,6-bis(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Ser(Bzl)-L-Ser(Bzl)] 106



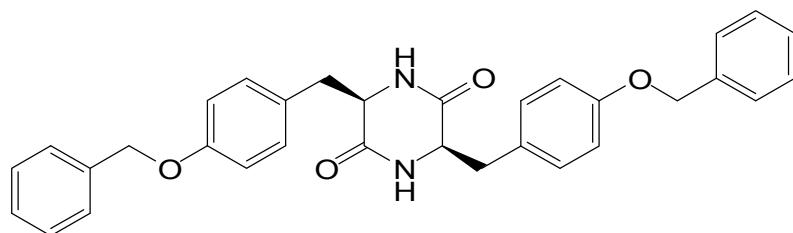
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 3,51 (dd; $J=9,7$ et 3,2 Hz, 2H), 3,62 (dd; $J=9,7$ et 3,2 Hz, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H) 4,32 (s, 4H), 7,21-7,30 (m, 10H) 8,21 (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ = 55,9; 72,5; 72,9; 128,1; 128,2; 128,9; 138,6; 166,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₀H₂₂N₂O₄ (M+H)⁺ 355,1657; obtenu 355,1662.

(3*R*,6*R*)-3,6-bis(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Ser(Bzl)-L-Ser(Bzl)] 107

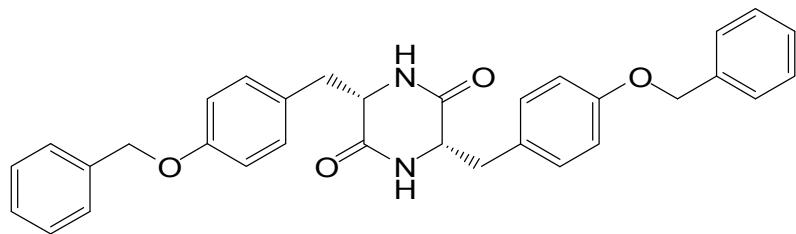


Solide blanc **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 3,51$ (dd; $J=9,7$ et $3,2$ Hz, 2H), $3,62$ (dd; $J=9,7$ et $3,2$ Hz, 2H), $3,88$ - $3,93$ (m, 2H) $4,32$ (s, 4H), $7,21$ - $7,30$ (m, 10H) $8,21$ (s, 2H); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 55,9$; $72,5$; $72,9$; $128,1$; $128,2$; $128,9$; $138,6$; $166,2$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{20}H_{22}N_2O_4$ ($M+H$)⁺ $355,1657$; obtenu $355,1659$.

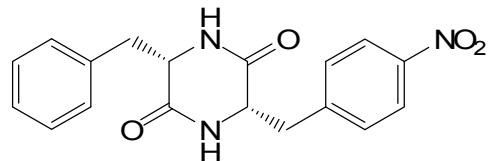
(3*S*,6*S*)-3,6-bis(4-(benzyloxy)benzyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Tyr(Bzl)-L-Tyr(Bzl)] 108



Solide blanc **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,13$ (dd; $J=13,9$ et $6,0$ Hz, 2H), $2,47$ (dd; $J=9,7$ et $4,7$ Hz, 2H), $3,83$ - $3,89$ (m, 2H), $4,99$ (s, 4H), $6,87$ (d; $J=9,3$ Hz 2H), $6,89$ (d; $J=9,3$ Hz 2H), $7,21$ - $7,33$ (m, 10H), $7,83$ (s, 2H); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 39,2$; $56,2$; $67,8$; $115,2$; $128,1$; $128,4$; $129,0$; $129,3$; $131,5$; $137,8$; $157,80$; $167,0$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{32}H_{30}N_2O_4$ ($M+H$)⁺ $507,2283$; obtenu $507,2288$.

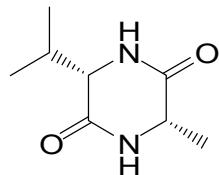
(3*S*,6*S*)-3,6-bis(4-(benzyloxy)benzyl)pipérazine-2,5-dione, c[D-Tyr(Bzl)-D-Tyr(Bzl)]**109**

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,13$ (dd; $J=13,9$ et $6,0$ Hz, 2H), $2,47$ (dd; $J=9,7$ et $4,7$ Hz, 2H), $3,83$ - $3,89$ (m, 2H), $4,99$ (s, 4H), $6,87$ (d; $J=9,3$ Hz 2H), $6,89$ (d; $J=9,3$ Hz 2H), $7,21$ - $7,33$ (m, 10H), $7,83$ (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 39,2$; $56,2$; $67,8$; $115,2$; $128,1$; $128,4$; $129,0$; $129,3$; $131,5$; $137,8$; $157,80$; $167,0$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{32}H_{30}N_2O_4$ ($M+H$)⁺ $507,2283$; obtenu $507,2283$.

(3*S*,6*S*)-3-benzyl-6-(4-nitrobenzyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Leu-L-Phe(NO₂)] **110**

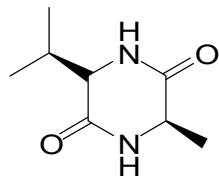
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,16$ (dd; $J=13,5$ et $6,5$ Hz, 1H), $2,48$ (dd; $J=13,5$ et $5,3$ Hz, 1H), $2,66$ (dd; $J=13,8$ et $5,1$ Hz, 1H), $2,79$ (dd; $J=13,6$ et $4,0$ Hz, 1H), $3,95$ - $4,01$ (m, 1H), $4,07$ - $4,12$ (m, 1H), $7,02$ (d, $J=7,4$, 2H), $7,07$ - $7,23$ (m, 5H) $7,97$ - $8,03$ (m, 3H), $8,13$ (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 38,8$; $39,4$; $55,5$; $55,9$; $123,8$; $127,1$; $128,7$; $130,8$; $131,5$; $136,4$; $145,7$; $166,6$; $166,7$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{18}H_{17}N_3O_4$ ($M+H$)⁺ $340,1297$; obtenu $340,1300$.

(3*S*,6*S*)-3-isopropyl-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[L-Val-L-Ala] 111



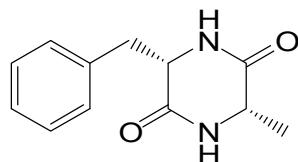
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,78$ (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,05-2,14 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 17,5; 19,1; 20,7; 31,7; 60,0; 167,3, 169,4$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 171,1133; obtenu 171,1133.

(3*R*,6*R*)-3-isopropyl-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[D-Val-D-Ala] 112



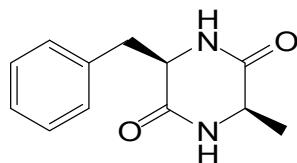
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,78$ (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,05-2,14 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 17,5; 19,1; 20,7; 31,7; 60,0; 167,3, 169,4$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 171,1133; obtenu 171,1139.

(3*S*,6*S*)-3-benzyl-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[L-Phe-L-Ala] 113



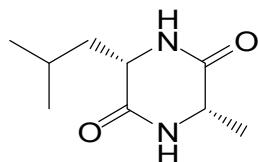
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,40$ (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 2,80 (dd, $J=13,7$ et 4,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=13,5$ et 5,6 Hz, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 20,4; 39,0; 50,4; 56,0; 127,4; 128,7; 131,0; 136,6; 166,5; 168,4$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 219,1133; obtenu 219,1139.

(3*R*,6*R*)-3-benzyl-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[D-Phe-D-Ala] 114



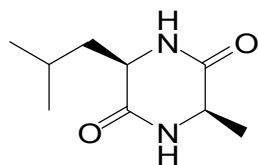
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,40$ (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 2,80 (dd, $J=13,7$ et 4,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=13,5$ et 5,6 Hz, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 20,4; 39,0; 50,4; 56,0; 127,4; 128,7; 131,0; 136,6; 166,5; 168,4$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 219,1133; obtenu 219,1138.

(3*S*,6*S*)-3-isobutyl-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[L-Leu-L-Ala] 115



Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,80$ (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,71-1,74 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 20,2; 22,5; 23,6; 24,3; 43,2; 50,5; 53,2; 169,0, 169,5$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 185,1290; obtenu 185,1301.

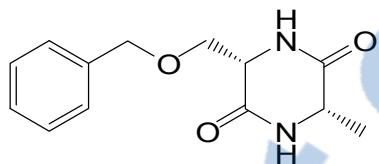
(3*R*,6*R*)-3-isobutyl-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[D-Leu-D-Ala] 116



Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,80$ (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,71-1,74 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz,

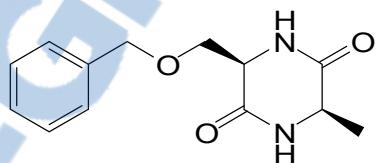
DMSO): $\delta = 20,2; 22,5; 23,6; 24,3; 43,2; 50,5; 53,2; 169,0, 169,5$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_9H_{16}N_2O_2 (M+H)^+$ 185,1290; obtenu 185,1292.

(3*S*,6*S*)-3-(benzyloxyméthyl)-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[L-Ser(Bzl)-L-Ala] 117



Solide blanc **RMN 1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 1,20$ (d, $J=6,9$, 3H), 3,46-3,92 (m, 5H), 4,38-4,41 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 5H) 8.03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 19,1; 50,8; 56,0; 71,2; 73,2; 128,2; 128,2; 128,9; 138,6; 166,2; 169,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{13}H_{16}N_2O_3 (M+H)^+$ 249,1239; obtenu 249,1247.

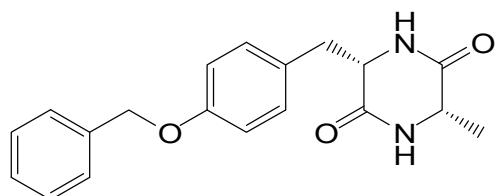
(3*R*,6*R*)-3-(benzyloxyméthyl)-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[D-Ser(Bzl)-D-Ala] 118



Solide blanc **RMN 1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 1,20$ (d, $J=6,9$, 3H), 3,46-3,92 (m, 5H), 4,38-4,41 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 5H) 8.03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 19,1; 50,8; 56,0; 71,2; 73,2; 128,2; 128,2; 128,9; 138,6; 166,2; 169,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{13}H_{16}N_2O_3 (M+H)^+$ 249,1239; obtenu 249,1240.

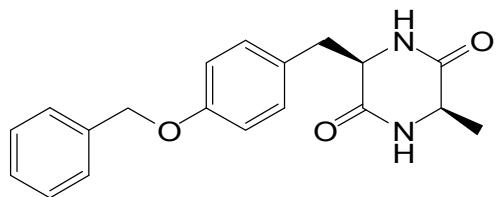
(3*S*,6*S*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[L-Tyr(Bzl)-L-Ala]

119



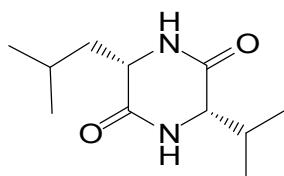
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,44 (d; $J=7,2$ Hz, 3H), 2,73 (dd; $J=13,3$ et 4,9 Hz, 1H), 3,01 (dd; $J=13,8$ et 3,5 Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H) 4,04-4,08 (m, 1H), 5,03(s, 2H), 6,84-6,92 (m, 3H), 6,98-7,02 (m, 2H) 7,44 (d; $J=1,8$ Hz, 1H) 10H), 8,01 (d; $J=1,9$ Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ =20,4; 38,1; 50,4; 56,1; 69,3; 115,2; 128,1; 128,3; 128,8; 129,0; 132,0; 137,9; 157,8; 166,6; 168,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₉H₂₀N₂O₃ (M+H)⁺ 325,1552; obtenu 325,1557.

(3R,6R)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-méthylpipérazine-2,5-dione, c[D-Tyr(Bzl)-D-Ala] 120



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,44 (d; $J=7,2$ Hz, 3H), 2,73 (dd; $J=13,3$ et 4,9 Hz, 1H), 3,01 (dd; $J=13,8$ et 3,5 Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H) 4,04-4,08 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,84-6,92 (m, 3H), 6,98-7,02 (m, 2H) 7,44 (d; $J=1,8$ Hz, 1H), 8,01 (d; $J=1,9$ Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ =0,4; 38,1; 50,4; 56,1; 69,3; 115,2; 128,1; 128,3; 128,8; 129,0; 132,0; 137,9; 157,8; 166,6; 168,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₉H₂₀N₂O₃ (M+H)⁺ 325,1552; obtenu 325,1553.

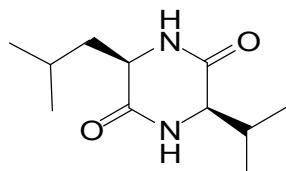
(3S,6S)-3-isobutyl-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Leu-L-Val] 121



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,79 (d, $J=3,0$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J=3,0$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ = 18,0; 19,4; 22,4; 23,8; 24,2; 32,1; 44,6;

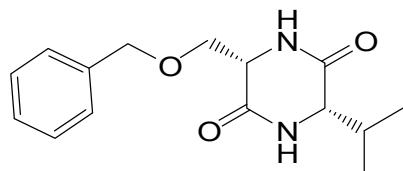
53,0; 60,1; 167,5, 169,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{11}H_{20}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 213,1603; obtenu 213,1608.

(3*R*,6*R*)-3-isobutyl-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[D-Leu-D-Val] 122

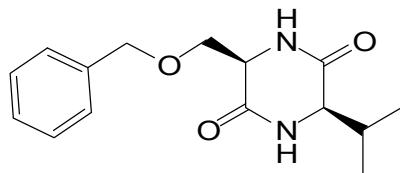


Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,79$ (d, $J=3,0$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J=3,0$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 18,0; 19,4; 22,4; 23,8; 24,2; 32,1; 44,6; 53,0; 60,1; 167,5, 169,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{11}H_{20}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 213,1603; obtenu 213,1601.

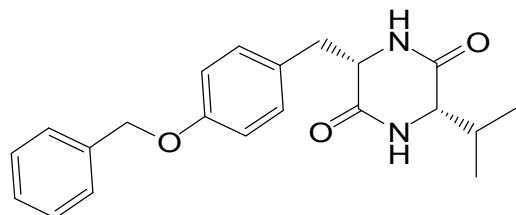
(3*S*,6*S*)-3-(benzyloxyméthyl)-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Ser(Bzl)-L-Val] 123



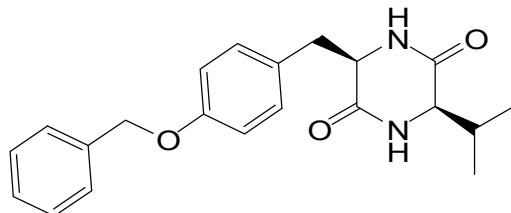
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,78$ (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,53 (dd; $J=9,7$ et 2,8 Hz, 1H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,76 (dd; $J=9,7$ et 2,8 Hz, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,45 (dd; $J=15,5$ et 29,3 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 8,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 17,3; 18,9; 55,6; 60,0; 71,8; 73,0; 127,9; 128,1; 128,9; 138,8; 167,4; 168,3$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{15}H_{20}N_2O_3$ ($M+H$)⁺ 277,1552; obtenu 277,1561.

(3*R*,6*R*)-3-(benzyloxyméthyl)-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[D-Ser(Bzl)-D-Val]**124**

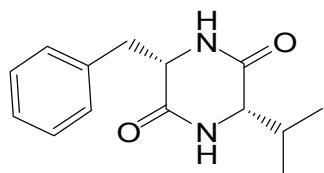
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,78 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,89 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,53 (dd; *J*=9,7 et 2,8 Hz, 1H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,76 (dd; *J*=9,7 et 2,8 Hz, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,45 (dd; *J*=15,5 et 29,3 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 8,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 17,3; 18,9; 55,6; 60,0; 71,8; 73,0; 127,9; 128,1; 128,9; 138,8; 167,4; 168,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₅H₂₀N₂O₃ (M+H)⁺ 277,1552; obtenu 277,1567.

(3*S*,6*S*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Tyr(Bzl)-L-Val]**125**

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,22 (d, *J*=7 Hz, 3H), 0,60 (d, *J*=7 Hz, 3H), 1,59-1,71 (m, 1H), 2,75 (dd; *J*=14,0 et 4,8 Hz, 1H), 3,03 (dd; *J*=14,0 et 4,8 Hz, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,83 (d; *J*=8,5 Hz, 2H), 7,03 (d; *J*=8,5 Hz, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 7,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 16,9; 18,9; 31,7; 37,6; 55,8; 59,8; 69,7; 115,0; 128,0; 128,3; 129,0; 129,1; 131,9; 137,9; 157,9; 167,1; 167,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₁H₂₄N₂O₃ (M+H)⁺ 353,1865; obtenu 353,1865.

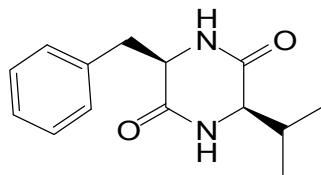
(3*R*,6*R*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[D-Tyr(Bzl)-D-Val]**126**

Solide blanc **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,22$ (d, $J=7$ Hz, 3H), 0,60 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1,59-1,71 (m, 1H), 2,75 (dd; $J=14,0$ et 4,8 Hz, 1H), 3,03 (dd; $J=14,0$ et 4,8 Hz, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,83 (d; $J=8,5$ Hz, 2H), 7,03 (d; $J=8,5$ Hz, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 7,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 16,9$; 18,9; 31,7; 37,6; 55,8; 59,8; 69,7; 115,0; 128,0; 128,3; 129,0; 129,1; 131,9; 137,9; 157,9; 167,1; 167,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{21}H_{24}N_2O_3$ ($M+H$)⁺ 353.1865; obtenu 353,1867.

(3*S*,6*S*)-3-benzyl-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Phe-L-Val] 127

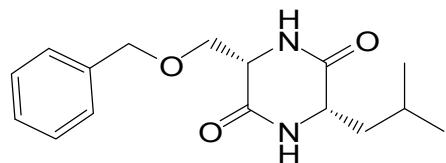
Solide blanc **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,19$ (d, $J=7$ Hz, 3H), 0,59 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,81 (dd; $J=13,8$ et 4,7 Hz, 1H), 3,10 (dd; $J=13,8$ et 4,7 Hz, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 16,8$; 18,9; 31,7; 38,4; 55,7; 59,8; 127,1; 128,6; 131,0; 137,0; 167,1; 167,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{14}H_{18}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 247.1446; obtenu 247,1449.

(3*R*,6*R*)-3-benzyl-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[D-Phe-D-Val] 128



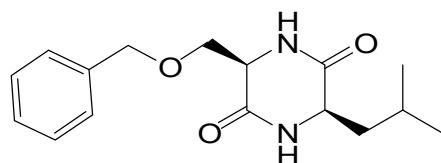
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,19$ (d, $J=7$ Hz, 3H), 0,59 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,81 (dd; $J=13,8$ et 4,7 Hz, 1H), 3,10 (dd; $J=13,8$ et 4,7 Hz, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 16,8$; 18,9; 31,7; 38,4; 55,7; 59,8; 127,1; 128,6; 131,0; 137,0; 167,1; 167,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₁₈N₂O₂ (M+H)⁺ 247,1446; obtenu 247,1459.

(3*S*,6*S*)-3-(benzyloxyméthyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-Ser(Bzl)-L-Leu] 129



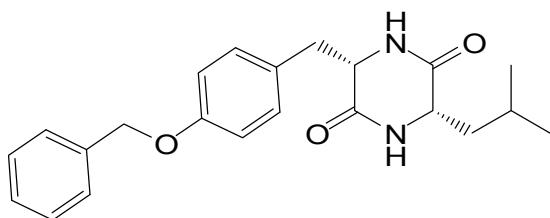
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,64$ (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,70 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,37-1,51 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 1H), 3,49 (dd; $J=9,9$ et 2,7 Hz, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,73 (dd; $J=9,4$ et 3,2 Hz, 2H), 3,86-3,89 (m, 1H) 4,42 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 5H) 8,04 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=2,8$ Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 22,2$; 23,6; 23,8; 45,0; 53,3; 56,1; 128,2; 128,3; 128,8; 138,6; 166,3; 168,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₆H₂₂N₂O₃ (M+H)⁺ 291,1708; obtenu 291,1701.

(3*R*,6*R*)-3-(benzyloxyméthyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[D-Ser(Bzl)-D-Leu] 130

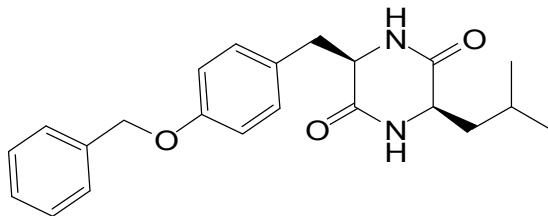


Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,64 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,70 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,37-1,51 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 1H), 3,49 (dd; *J*=9,9 et 2,7 Hz, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,73 (dd; *J*=9,4 et 3,2 Hz, 2H), 3,86-3,89 (m, 1H) 4,42 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 5H) 8,04 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*=2,8 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ=22,2; 23,6; 23,8; 45,0; 53,3; 56,1; 128,2; 128,3; 128,8; 138,6; 166,3; 168,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₆H₂₂N₂O₃ (M+H)⁺ 291,1708; obtenu 291,1709.

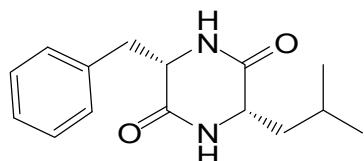
(3*S*,6*S*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-Tyr(Bzl)-L-Leu] 131



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,08-0,15 (m, 1H), 0,58 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,60 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,70-0,77 (m, 1H), 1,32-1,45 (m, 1H), 2,71 (dd; *J*=13,6 et 4,9 Hz, 1H), 3,03 (dd; *J*=13,6 et 4,9 Hz, 2H), 3,38-3,42 (m, 1H) 4,04-4,08 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,87 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 8,04 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=2,2 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 21,8; 23,4; 23,6; 38,3; 52,9; 56,3; 69,9; 115,0; 128,3; 128,5; 128,8; 129,0; 132,0; 137,8; 158,2, 166,8; 168,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₂H₂₆N₂O₃ (M+H)⁺ 367,2021; obtenu 367,2026.

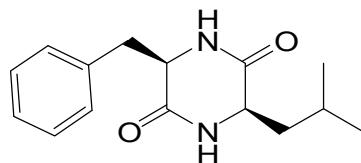
(3*R*,6*R*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[D-Tyr(Bzl)-D-Leu]**132**

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,08-0,15 (m, 1H), 0,58 (d, J =6,7 Hz, 3H), 0,60 (d, J =6,7 Hz, 3H), 0,70-0,77 (m, 1H), 1,32-1,45 (m, 1H), 2,71 (dd; J =13,6 et 4,9 Hz, 1H), 3,03 (dd; J =13,6 et 4,9 Hz, 2H), 3,38-3,42 (m, 1H) 4,04-4,08 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,87 (d, J =8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J =8,6 Hz, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 8,04 (d, J =2,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J =2,2 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ = 21,8; 23,4; 23,6; 38,3; 52,9; 56,3; 69,9; 115,0; 128,3; 128,5; 128,8; 129,0; 132,0; 137,8; 158,2; 166,8; 168,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₂H₂₆N₂O₃ (M+H)⁺ 367,2021; obtenu 367,2022.

(3*S*,6*S*)-3-benzyl-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-Phe-L-Leu] 133

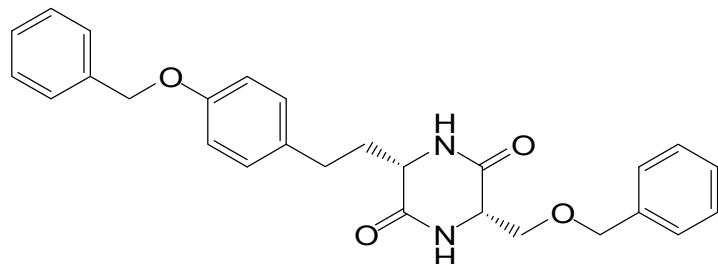
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,01-0,08 (m, 1H), 0,54 (d, J =6,6 Hz, 3H), 0,58 (d, J =6,6 Hz, 3H), 0,65-0,83 (m, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 3,08 (dd; J =13,6 et 3,7 Hz, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H) 4,09-4,15 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ = 22,0; 23,5; 23,5; 39,1; 44,3; 52,9; 56,1; 127,4; 128,7; 131,1; 136,7; 166,8; 168,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₅H₂₀N₂O₂ (M+H)⁺ 261,1603; obtenu 261,1608.

(3*R*,6*R*)-3-benzyl-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[D-Phe-D-Leu] 134



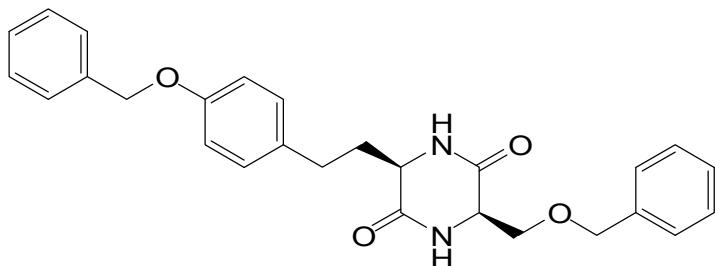
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 0,01-0,08 (m, 1H), 0,54 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,58 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,65-0,83 (m, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 3,08 (dd; *J*=13,6 et 3,7 Hz, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H) 4,09-4,15 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ= 22,0; 23,5; 23,5; 39,1; 44,3; 52,9; 56,1; 127,4; 128,7; 131,1; 136,7; 166,8; 168,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₅H₂₀N₂O₂ (M+H)⁺ 261,1603; obtenu 261,1607.

(3*S*,6*S*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Tyr(Bzl)-L-Ser(Bzl)] 135



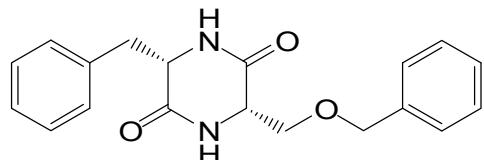
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 2,59 (dd; *J*=9,8 et 6,3 Hz, 1H), 2,78 (dd; *J*=13,8 et 4,8 Hz, 1H), 2,96 (dd; *J*=13,6 et 5,5 Hz, 1H), 3,24 (dd; *J*=9,8 et 3,2 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H) 3,98-4,03 (m, 1H), 4,26 (dd, *J*=26,5 et 12,2 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,85 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,18-7,38 (m, 10H), 8,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO): δ= 39,1; 55,6; 56,2; 69,8; 72,2; 72,8; 115,1; 128,2; 128,2; 128,2; 128,5; 128,9; 129,1; 129,2; 131,7; 137,8; 138,6; 157,9; 165,7; 167,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₆H₂₆N₂O₄ (M+H)⁺ 431,1970; obtenu 431,1974.

(3*R*,6*R*)-3-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[D-Tyr(Bzl)-D-Ser(Bzl)] 136

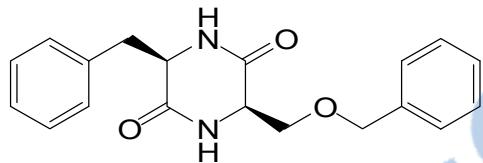


Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,59$ (dd; $J=9,8$ et $6,3$ Hz, 1H), 2,78 (dd; $J=13,8$ et $4,8$ Hz, 1H), 2,96 (dd; $J=13,6$ et $5,5$ Hz, 1H), 3,24 (dd; $J=9,8$ et $3,2$ Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H) 3,98-4,03 (m, 1H), 4,26 (dd, $J=26,5$ et $12,2$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,85 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,18-7,38 (m, 10H), 8,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 339,1$; 55,6; 56,2; 69,8; 72,2; 72,8; 115,1; 128,2; 128,2; 128,5; 128,9; 129,1; 129,2; 131,7; 137,8; 138,6; 157,9; 165,7; 167,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 431,1970; obtenu 431,1975.

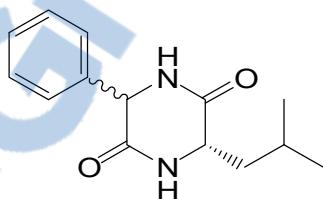
(3*S*,6*S*)-3-benzyl-6-(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Phe-L-Ser(Bzl)] 137



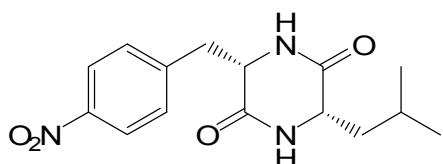
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,59$ (dd; $J=9,7$ et $6,4$ Hz, 1H), 2,86 (dd; $J=13,9$ et $5,0$ Hz, 1H), 3,0 (dd; $J=13,5$ et $5,7$ Hz, 1H), 3,23 (dd; $J=9,6$ et $3,0$ Hz, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H) 4,02-4,08 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 7,03 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,13-7,32 (m, 8H), 8,07 (s, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 40,1$; 55,6; 56,1; 72,2; 72,8; 127,2; 128,2; 128,3; 128,8; 128,9; 130,7; 137,1; 138,6; 165,7; 167,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325,1552; obtenu 325,1555.

(3*R*,6*R*)-3-benzyl-6-(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[D-Phe-D-Ser(Bzl)] 138

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,59$ (dd; $J=9,7$ et $6,4$ Hz, 1H), $2,86$ (dd; $J=13,9$ et $5,0$ Hz, 1H), $3,0$ (dd; $J=13,5$ et $5,7$ Hz, 1H), $3,23$ (dd; $J=9,6$ et $3,0$ Hz, 1H), $3,76$ - $3,81$ (m, 1H) $4,02$ - $4,08$ (m, 1H), $4,26$ (s, 2H), $7,03$ (d, $J=6,9$ Hz, 2H), $7,13$ - $7,32$ (m, 8H), $8,07$ (s, 2H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 40,1$; $55,6$; $56,1$; $72,2$; $72,8$; $127,2$; $128,2$; $128,3$; $128,8$; $128,9$; $130,7$; $137,1$; $138,6$; $165,7$; $167,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{19}H_{20}N_2O_3$ ($M+H$)⁺ $325,1552$; obtenu $325,1552$.

(S)-3-isobutyl-6-phenylpipérazine-2,5-dione, c[Phg-L-Leu] 139

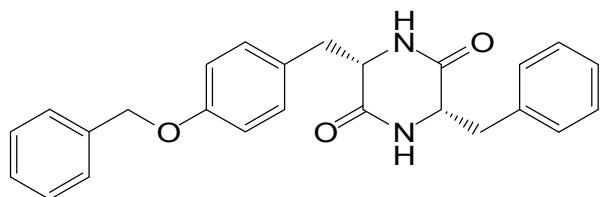
Solide blanc (épimère majoritaire) **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,75$ (d, $J=6,3$ Hz, 3H), $0,77$ (d, $J=6,3$ Hz, 3H), $1,22$ - $1,31$ (m, 1H), $1,39$ - $1,49$ (m, 1H), $1,63$ - $1,73$ (m, 1H), $3,68$ - $3,75$ (m, 1H) $7,24$ - $7,39$ (m, 5H), $8,36$ (s, 1H), $8,57$ (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 22,2$; $23,7$; $24,2$; $44,8$; $53,5$; $58,6$; $127,2$; $128,4$; $129,0$; $139,4$; $166,7$; $169,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{14}H_{18}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ $247,1446$; obtenu $247,1451$.

(3*S*,6*S*)-3-isobutyl-6-(4-nitrobenzyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Phe(NO₂)-L-Leu] 140

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,16$ - $0,25$ (m, 1H), $0,48$ (d, $J=6,5$ Hz, 3H), $0,55$ (d, $J=6,5$ Hz, 3H), $0,76$ - $0,84$ (m, 1H), $1,29$ - $1,39$ (m, 1H), $2,95$ (dd; $J=12,9$ et $5,1$ Hz,

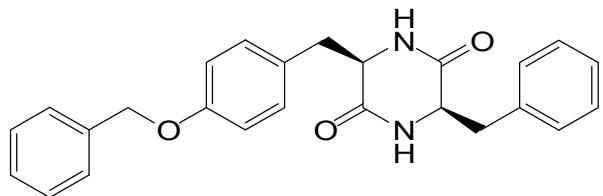
1H), 3,21 (dd; $J=13,4$ et 4,0 Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,11-8,17 (m, 4H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta=22,1; 23,3; 23,5; 38,7; 44,3; 52,8; 55,7; 123,7; 132,3; 145,3; 147,3; 166,4; 168,1$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 306,1453; obtenu 306,1456.

(3*S*,6*S*)-3-benzyl-6-(4-(benzyloxy)benzyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-Tyr(Bzl)-L-Phe]
141

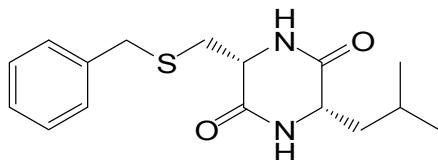


Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta=2,14$ (dd; $J=13,8$ et 6,1 Hz, 1H), 2,22 (dd; $J=13,8$ et 6,1 Hz, 1H), 2,48-2,57 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 1H) 3,90-3,95 (m, 1H), 5,00 (s, 2H) 6,84-6,92 (m, 4H), 6,99 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,12-7,35 (m, 8H), 7,84 (m, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta=39,1; 42,4; 56,1; 56,2; 69,8; 115,2; 127,1; 128,1; 128,4; 128,9; 129,0; 129,3; 130,5; 131,5; 137,3; 137,8; 157,8; 166,9; 166,9$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401,1865; obtenu 401,1865.

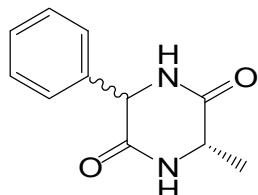
(3*R*,6*R*)-3-benzyl-6-(4-(benzyloxy)benzyl)pipérazine-2,5-dione, c[D-Tyr(Bzl)-D-Phe]
142



Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta=2,14$ (dd; $J=13,8$ et 6,1 Hz, 1H), 2,22 (dd; $J=13,8$ et 6,1 Hz, 1H), 2,48-2,57 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 1H) 3,90-3,95 (m, 1H), 5,00 (s, 2H) 6,84-6,92 (m, 4H), 6,99 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,12-7,35 (m, 8H), 7,84 (m, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta=39,1; 42,4; 56,1; 56,2; 69,8; 115,2; 127,1; 128,1; 128,4; 128,9; 129,0; 129,3; 130,5; 131,5; 137,3; 137,8; 157,8; 166,9; 166,9$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401,1865; obtenu 401,1869.

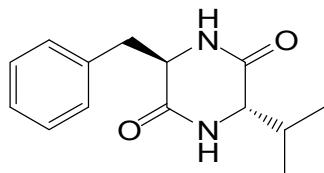
(3*R*,6*S*)-3-(benzylthiométhyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-Cys(Bzl)-L-Leu]**143**

Solide blanc **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,82$ (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,70 (dd; $J=13,9$ et 4,1 Hz, 1H), 2,90 (dd; $J=13,9$ et 4,1 Hz, 1H), 3,70 (d, $J=12,8$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J=12,8$ Hz, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H), 8,04 (s 1H), 8,30 (s, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 22,7; 23,5; 24,1; 35,4; 36,8; 42,9; 53,5; 54,9; 127,5; 129,0; 129,6; 139,2; 167,4; 169,2$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{16}H_{22}N_2O_2S$ ($M+H$)⁺ 307,1468; obtenu 307,1488.

(*S*)-3-méthyl-6-phénylpipérazine-2,5-dione, c[Phg-L-Ala] 144

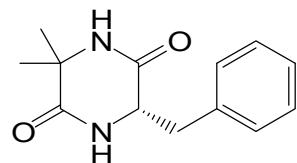
Solide blanc (deux épimères) **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO): $\delta = 1,41$ (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 4,06 (ddd; $J=13,5; 6,9$ et 1,0 Hz, 1H), 4,11 (ddd; $J=13,5; 6,9$ et 1,0 Hz, 1H), 5,04 (2, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO): $\delta = 17,6; 19,8; 50,0; 50,9; 51,0; 58,9; 59,5; 126,7; 126,9; 128,3; 128,3; 128,6; 128,8; 137,7; 138,1; 167,6; 168,3; 170,2; 170,4$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{11}H_{12}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ 205,0977; obtenu 205,0980.

(3*R*,6*S*)-3-benzyl-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Val-D-Phe] 145



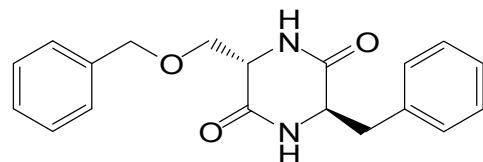
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,20 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,59 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H), 2,81 (dd; *J*=13,6 et 4,8 Hz, 1H), 3,10 (dd; *J*=13,4 et 4,3 Hz, 1H) 3,46-3,49 (m, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 16,8; 18,9; 31,7; 38,4; 55,7; 59,8; 127,1; 128,6; 131,0; 137,0; 167,1; 167,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₁₈N₂O₂ (M+H)⁺ 247,1446; obtenu 247,1448.

(*S*)-6-benzyl-3,3-diméthylpipérazine-2,5-dione, c[AIB-L-Phe] 146



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,51 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,88 (dd; *J*=13,2 et 3,5 Hz, 1H), 3,18 (dd; *J*=13,2 et 3,5 Hz, 1H) 4,24 (s, 1H), 7,35-7,53 (m, 5H), 8,08 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ=27,1; 27,7; 38,7; 55,1; 56,1; 127,1; 127,4; 130,9; 136,5; 167,7; 171,6; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₃H₁₆N₂O₂ (M+H)⁺ 233,1290; obtenu 233,1294.

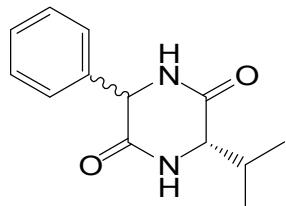
(3*R*,6*S*)-3-benzyl-6-(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[L-(Ser(Bzl)-D-Phe] 147



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 2,83 (dd; *J*=13,8 et 4,7 Hz, 1H), 3,10 (dd; *J*=13,8 et 4,7 Hz, 1H), 3,39 (dd; *J*=9,6 et 2,6 Hz, 1H), 3,63 (dd; *J*=9,6 et 2,6 Hz, 1H), 3,88-

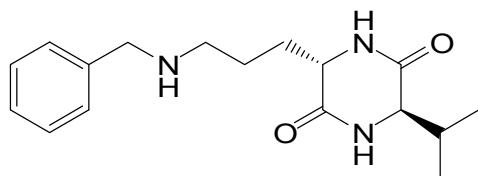
3,95 (m, 1H) 4,08-4,12 (m, 1H), 4,39 (dd; $J=4,4$ et $12,3$ Hz, 1H), 7,12-7,31 (m, 10H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta=38,4; 55,5; 55,6; 71,4; 73,1; 127,2; 127,9; 128,6; 128,7; 128,9; 130,5; 136,8; 138,8; 166,8; 166,9$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325,1552; obtenu 325,1557.

(S)-3-isopropyl-6-phénylpipérazine-2,5-dione, c[Phg-L-Val] 148



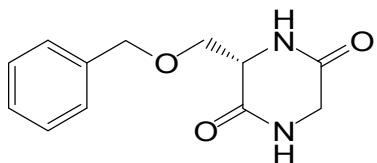
Solide blanc (épimère majoritaire) **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta=0,86$ (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 2,18-2,28 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H); 8,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta=17,8; 18,8; 32,2; 50,0; 59,0; 59,9; 127,5; 128,0; 129,0; 128,8; 139,6; 167,6; 167,7$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 233,1290; obtenu 233,1299.

(3*S*,6*R*)-3-(2-(benzylamino)ethyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[D-Val-L-Lys(Bzl)] 149



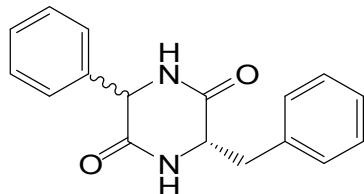
Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta=0,78$ (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,26-1,38 (m, 2H), 1,53-1,73 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,17-7,37 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,04 (s, 1H); SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 304,2025; obtenu 304,2068.

(S)-3-(benzyloxyméthyl)pipérazine-2,5-dione, c[Gly-L-Ser(Bzl)] 150



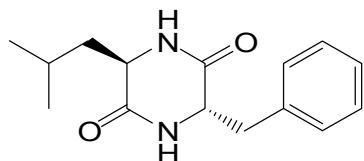
Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 3,48-3,86 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 7,20-7,33 (m, 5H), 8,03 (s, 1H), 8,13 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 41,5; 52,7; 69,2; 73,1; 127,8; 128,1; 128,9; 130,5; 138,8; 167,0; 167,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₂H₁₄N₂O₃ (M+H)⁺ 235.1082; obtenu 235,1084.

(S)-3-benzyl-6-phénylpipérazine-2,5-dione, c[Phg-D-Phe] 151



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 2,87-3,28 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 7,08-7,36 (m, 10H), 8,24 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 38,6; 55,7; 59,0; 127,4; 128,0; 128,5; 128,7; 129,0; 130,9; 136,7; 139,6; 166,8; 167,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₇H₁₆N₂O₂ (M+H)⁺ 281.1290; obtenu 281,1297.

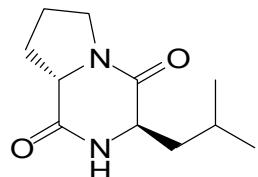
(3*S*,6*R*)-3-benzyl-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[D-Leu-L-Phe] 152



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,01-0,1 (m, 1H), 0,54 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,58 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,65-0,74 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 1H), 2,78 (dd; J=13,5 et 4,6 Hz, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H) 3,38-3,45 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,20 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 22,0; 23,5; 23,5; 39,0;

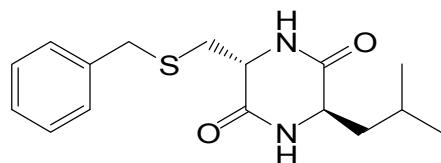
44,3; 52,9; 56,1; 127,4; 128,7; 131,0; 136,7; 165,8; 166,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{15}H_{20}N_2O_2 (M+H)^+$ 261,1603; obtenu 261,1608.

(3*R*,8*S*)-3-isobutyl-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione, c[L-Pro-D-Leu] 153

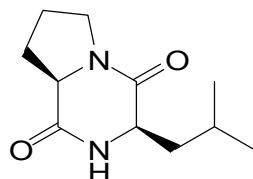


Solide blanc, **RMN** 1H (400 MHz, DMSO): pas assez de produit et impur. SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{11}H_{18}N_2O_2 (M+H)^+$ 211,1446; obtenu 211,1454.

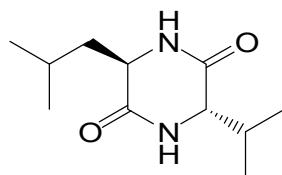
(3*S*,6*R*)-3-(benzylthiométhyl)-6-isobutylpipérazine-2,5-dione, c[L-(Cys(Bzl)-D-Leu] 154



Solide blanc **RMN** 1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 0,82$ (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,70 (dd; $J=13,9$ et 4,1 Hz, 1H), 2,90 (dd; $J=13,9$ et 4,1 Hz, 1H), 3,70 (d, $J=12,8$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J=12,8$ Hz, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H), 8,04 (s 1H), 8,30 (s, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta = 22,7; 23,5; 24,1; 35,4; 36,8; 42,9; 53,5; 54,9; 127,5; 129,1; 129,6; 139,2; 167,4; 169,2$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{16}H_{22}N_2O_2S (M+H)^+$ 307,1480; obtenu 307,1488.

(3*R*,8*R*)-3-isobutyl-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione, c[L-Pro-L-Leu] 155

Solide blanc, **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): pas assez de produit et impur. SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₁H₁₈N₂O₂ (M+H)⁺ 211,1446; obtenu 211,1452.

(3*R*,6*S*)-3-isobutyl-6-isopropylpipérazine-2,5-dione, c[L-Val-D-Leu] 156

Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO): δ = 0,78-0,83 (m, 9H), 0,9 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,44-1,59 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO): δ= 17,5; 19,0; 22,7; 23,5; 24,1; 31,9; 42,4; 53,0; 59,9; 168,1, 169,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₁H₂₀N₂O₂ (M+H)⁺ 213,1603; obtenu 213,1607..

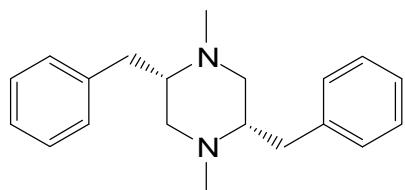
2.4.7 Réduction des dicétopipérazines

Dans un tricol préalablement flambé et sous atmosphère inerte (azote ou argon). La dicétopipérazine est suspendue dans le THF et la solution est portée à 0 °C. Une solution de LiAlH₄ (1M ou 2M dans le THF) est ensuite introduite goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à reflux jusqu'à disparition complète du produit de départ et du produit de monoréduction (déterminée par HPLC-MS ou GC-MS). Finalement, le mélange réactionnel est refroidi à 0 °C et du Na₂SO₄•10H₂O est introduit jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution de gaz. La suspension est portée à reflux pendant 15 à 20 min. Après le retour à t.p. du milieu réactionnel, celui-ci est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite.

2.4.8 Méthylation des pipérazines

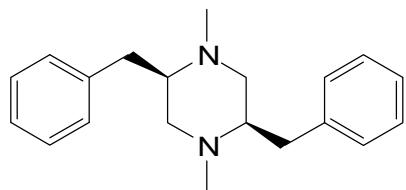
La pipérazine est suspendue dans l'acide formique (50 éq.) et agitée quelques minutes. Une solution de formaldéhyde (37% dans l'eau) est introduite et le mélange réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 20 min. Après avoir laissé la solution revenir à t.p., de l'acétate d'éthyle est ajouté. Une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée lentement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus formation de gaz. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Une chromatographie sur colonne sur gel de silice peut être effectuée si la pureté du produit n'est pas suffisante à cette étape ou après l'étape de réduction précédente. Dépendamment de la polarité de la molécule obtenue, un mélange de CH₂Cl₂, MeOH et de AcOH est utilisé comme éluant dans des proportions pouvant atteindre 80 : 10 : 10 respectivement. Pour les molécules les moins polaires, l'ajout de l'acide acétique n'est pas nécessaire.

(2S,5S)-2,5-dibenzyl-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Phe-L-Phe]RM 157



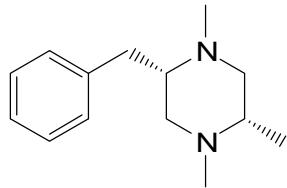
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,24 (dd; *J*=11,6 et 3,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,46-2,53 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,76 (dd; *J*=13,8 et 10,1 Hz, 2H), 2,98 (dd; *J*=13,0 et 6,7 Hz, 2H), 7,19-7,24 (m, 6H), 7,27-7,32 (m, 4H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 33,1; 43,0; 55,8; 63,1; 128,1; 128,6; 129,66; 129,7; 140,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₀H₂₆N₂ (M+H)⁺ 295,2174; obtenu 295,2173.

(2*R*,5*R*)-2,5-dibenzyl-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Phe-D-Phe]RM 158



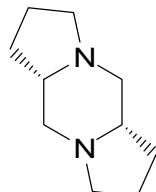
Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,24$ (dd; $J=11,6$ et $3,1$ Hz, 2H), $2,36$ (s, 6H), $2,46$ - $2,53$ (m, 2H), $2,54$ - $2,62$ (m, 2H), $2,76$ (dd; $J=13,8$ et $10,1$ Hz, 2H), $2,98$ (dd; $J=13,0$ et $6,7$ Hz, 2H), $7,19$ - $7,24$ (m, 6H), $7,27$ - $7,32$ (m, 4H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 33,1$; $43,0$; $55,8$; $63,1$; $128,1$; $128,6$; $129,6$; $129,7$; $140,5$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $295,2174$; obtenu $295,2177$.

(2*S*,5*S*)-2-benzyl-1,4,5-triméthylpipérazine, c[L-Phe-L-Ala]RM 159



Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,05$ (d, $J=6,3$, 3H), $2,14$ (dd; $J=11,5$ et $3,3$ Hz, 2H), $2,17$ (s, 3H), $2,27$ - $2,35$ (m, 1H), $3,2$ (s, 3H), $2,44$ - $2,50$ (m, 3H), $2,66$ - $2,75$ (m, 1H), $2,83$ - $2,91$ (m, 2H), $7,13$ - $7,19$ (m, 3H), $7,23$ - $7,29$ (m, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15,3$; $31,2$; $43,8$; $42,9$; $56,2$; $56,9$; $57,9$; $62,8$; $126,0$; $128,5$; $129,6$; $140,9$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $219,1861$; obtenu $219,1867$.

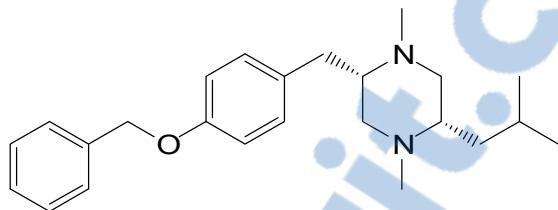
c[L-Pro-L-Pro]R 92



Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,59$ - $1,76$ (m, 6H), $1,83$ - $1,96$ (m, 2H), $2,47$ - $2,57$ (m, 4H), $2,63$ - $2,67$ (m, 4H), $2,87$ - $2,93$ (m, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,0$;

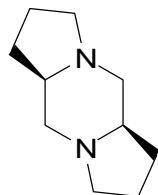
26,9; 53,4; 54,7; 61,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{10}H_{18}N_2$ ($M+H$)⁺ 167,1548; obtenu 167,1579.

(2*S*,5*S*)-2-(4-(benzyloxy)benzyl)-5-isobutyl-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Leu-L-Tyr(Bzl)]RM 160



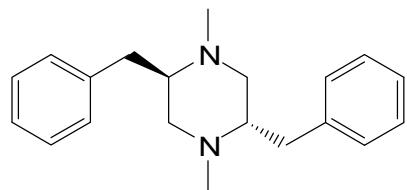
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,30-1,46 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 1H), 2,16 (dd; *J*=11,7 et 3,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,69 (dd; *J*=13,4 et 9,9 Hz, 1H), 2,89 (dd; *J*=13,1 et 3,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,90 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,30-7,46 (m, 5H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 22,3; 24,2; 25,9; 36,3; 42,7; 43,2; 56,0; 56,6; 59,7; 62,9; 70,3; 114,9; 127,7; 128,2; 128,8; 130,5; 133,2; 137,4; 157,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{24}H_{34}N_2O$ ($M+H$)⁺ 367,2749; obtenu 367,2752.

c[L-Pro-L-Pro]R 161



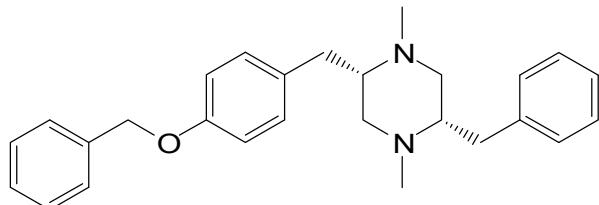
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,59-1,76 (m, 6H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 4H), 2,63-2,67 (m, 4H), 2,87-2,93 (m, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ=22,0; 26,9; 53,4; 54,7; 61,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $C_{10}H_{18}N_2$ ($M+H$)⁺ 167,1548; obtenu 167,1546.

(2*R*,5*S*)-2,5-dibenzyl-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Phe-L-Phe]RM 162



Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,26$ (dd; $J=11,8$ et $3,0$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,42-2,51 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,83 (dd; $J=13,2$ et $9,8$ Hz, 2H), 3,01 (dd; $J=13,1$ et $6,9$ Hz, 2H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,23-7,33 (m, 4H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 32,1; 43,2; 56,8; 63,3; 128,1; 128,5; 129,6; 129,7; 140,5$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 295,2174; obtenu HRMS (ESI-TOF, m/z) calculé pour 295,2181.

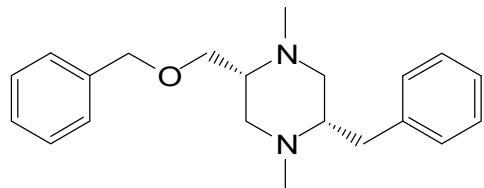
(2*S*,5*S*)-2-benzyl-5-(4-(benzyloxy)benzyl)-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Phe-L-Tyr(Bzl)]RM 163



Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,20-2,28$ (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,44-2,63 (m, 4H), 2,65-2,81 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,91 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,19-7,47 (m, 10H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 34,2; 43,0; 43,1; 55,6; 55,9; 63,0; 63,2; 70,3; 114,9; 126,1; 127,8; 128,2; 128,6; 128,8; 129,7; 130,5; 132,6; 137,4; 140,5; 157,4$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401,2592; obtenu 401,2593.

**(2S,5R)-2-benzyl-5-(benzyloxyméthyl)-1,4-diméthylpipérazine,
Ser(Bzl)]RM 164**

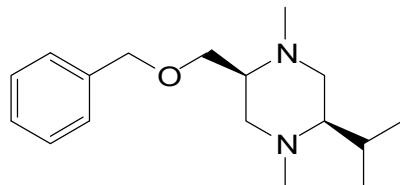
c[L-Phe-L-



Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,21$ (dd; $J=11,8$ et $2,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,54-2,79 (m, 5H), 2,94 (dd; $J=13,2$ et $3,6$ Hz, 1H), 3,54 (dd; $J=8,8$ et $5,9$ Hz, 1H), 3,73 (dd; $J=9,5$ et $4,4$ Hz, 1H), 4,54 (dd; $J=15,8$ et $12,0$ Hz, 2H) 7,11-7,42 (m, 10H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta=32,5$; 43,3; 43,3; 55,0; 56,2; 61,0; 62,6; 69,3; 73,5; 126,1; 127,8; 128,5; 128,6; 138,7; 140,5; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325,2279; obtenu 325,2286.

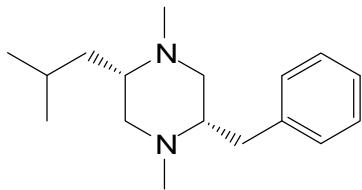
**(2S,5R)-2-(benzyloxyméthyl)-5-isopropyl-1,4-diméthylpipérazine,
Ser(Bzl)]RM 165**

c[D-Val-D-



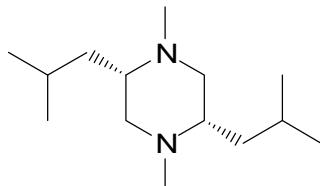
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,84$ (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,03-2,46 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,68 (dd; $J=9,3$ et $6,4$ Hz, 1H), 3,8 (dd; $J=8,7$ et $4,7$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 7,23-7,36 (m, 5H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta=15,9$; 19,9; 27,0; 42,9; 43,5; 48,2; 57,9; 58,7; 66,5; 66,7; 73,4; 127,7; 127,8; 128,6; 138,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 277,2279; obtenu 277,2276.

(2S,5S)-2-benzyl-5-isobutyl-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Leu-L-Phe]RM 93



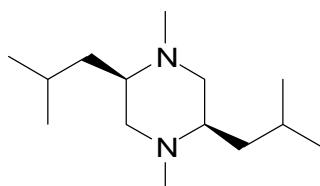
Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,89$ (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,31-1,46 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 4H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 6H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,71-2,80 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,3; 24,2; 25,9; 32,3; 37,2; 42,6; 43,1; 56,0; 56,3; 59,7; 62,7; 126,0; 128,5; 129,6; 140,5$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 261,2330; obtenu 261,2333.

(2S,5S)-2,5-diisobutyl-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Leu-D-Leu]RM 166



Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,87$ (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,31-1,41 (m, 4H), 1,49-1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,29-2,50 (m, 6H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,2; 24,2; 26,0; 36,2; 42,8; 56,8; 59,2$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 227,2487; obtenu 227,2486.

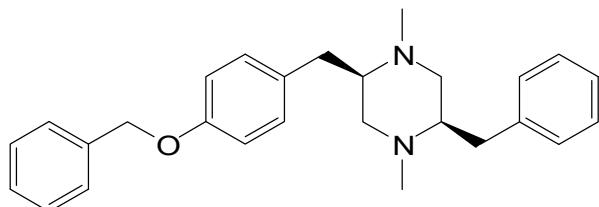
(2R,5R)-2,5-diisobutyl-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Leu-L-Leu]RM 167



Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,87$ (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,31-1,41 (m, 4H), 1,49-1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,29-2,50 (m, 6H); **RMN ^{13}C**

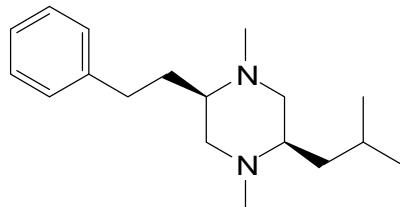
(100 MHz, CDCl₃): δ = 22,2; 24,2; 26,0; 36,2; 42,8; 56,8; 59,2; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₃₀N₂ (M+H)⁺ 227,2487; obtenu 227,2490.

(2*R*,5*R*)-2-benzyl-5-(4-(benzyloxy)benzyl)-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Phe-D-Tyr(Bzl)]RM 168



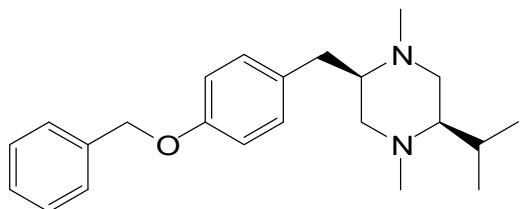
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,20-2,28 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,44-2,63 (m, 4H), 2,65-2,81 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,19-7,47 (m, 10H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ=34,2; 43,0; 43,1; 55,6; 55,9; 63,0; 63,2; 70,3; 114,9; 126,1; 127,8; 128,2; 128,6; 128,8; 129,7; 130,5; 132,6; 137,4; 140,5; 157,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₇H₃₂N₂O (M+H)⁺ 2401,2592; obtenu 401,2590.

(2*R*,5*R*)-2-isobutyl-1,4-diméthyl-5-phénéthylpipérazine, c[D-Hfe-D-Leu]RM 169



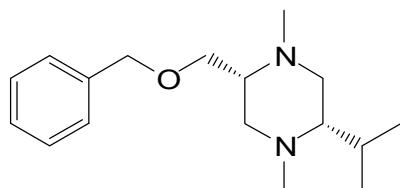
Huile transparente **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (d, J=6,5 Hz; 3H), 0,94 (d, J=6,5 Hz; 3H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) 2,34 (s, 3H), 2,40-2,56 (m, 6H), 2,59-2,76 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 22,2; 24,1; 25,9; 32,6; 32,6; 42,6; 42,6; 55,4; 56,5; 59,1; 60,5; 126,1; 128,5; 128,6; 142,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₈H₃₀N₂ (M+H)⁺ 275,2487; obtenu 275,2487

(2*R*,5*R*)-2-(4-(benzyloxy)benzyl)-5-isopropyl-1,4-diméthylpipérazine, **c[D-Val-D-Tyr(Bzl)]RM 170**



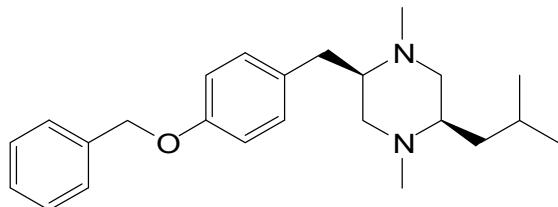
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,93$ (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 5H), 2,42-2,59 (m, 5H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,91 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,30-7,47 (m, 5H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15,6; 19,8; 27,1; 27,9; 42,6; 43,0; 47,6; 57,6; 61,7; 66,7; 70,3; 115,0; 127,7; 128,2; 128,8; 130,6; 133,4; 137,4; 157,3$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} (\text{M}+\text{H})^+$ 353,2592; obtenu 353,2601.

(2*R*,5*S*)-2-(benzyloxyméthyl)-5-isopropyl-1,4-diméthylpipérazine, **c[L-Val-L-Ser(Bzl)]RM 171**



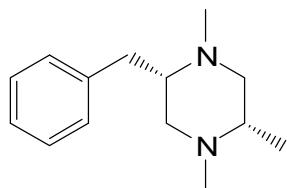
Solide blanc **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,84$ (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,03-2,46 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,68 (dd; $J=9,3$ et 6,4 Hz, 1H), 3,8 (dd; $J=8,7$ et 4,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 7,23-7,36 (m, 5H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15,9; 19,9; 27,0; 42,9; 43,5; 48,2; 57,9; 58,7; 66,5; 66,7; 73,4; 127,7; 127,8; 128,6; 138,8$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} (\text{M}+\text{H})^+$ 277,2279; obtenu 277,2274.

(2*R*,5*R*)-2-(4-(benzyloxy)benzyl)-5-isobutyl-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Leu-D-Tyr(Bzl)]RM 172



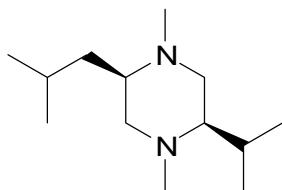
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,30-1,46 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 1H), 2,16 (dd; *J*=11,7 et 3,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,69 (dd; *J*=13,4 et 9,9 Hz, 1H), 2,89 (dd; *J*=13,1 et 3,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,90 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,30-7,46 (m, 5H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 22,3; 24,2; 25,9; 36,3; 42,7; 43,2; 56,0; 56,6; 59,7; 62,9; 70,3; 114,9; 127,7; 128,2; 128,8; 130,5; 133,2; 137,4; 157,3; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₄H₃₄N₂O (M+H)⁺ 367,2749; obtenu 367,2752.

(2*R*,5*R*)-2-benzyl-1,4,5-triméthylpipérazine, c[D-Phe-D-Ala]RM 173



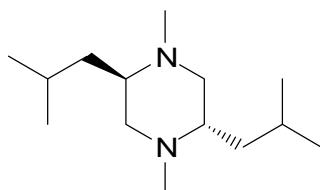
Solide blanc **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (d, *J*=6,3 Hz, 3H), 2,14 (dd; *J*=11,5 et 3,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,27-2,35 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,44-2,50 (m, 3H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ= 15,3; 31,2; 43,8; 42,9; 56,2; 56,9; 57,9; 62,8; 126,0; 128,5; 129,6; 140,9; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₄H₂₂N₂ (M+H)⁺ 219,1861; obtenu 219,1867.

(2*R*,5*R*)-2-isobutyl-5-isopropyl-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Val-D-Leu]RM 174



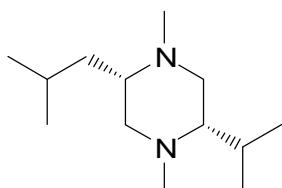
Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,86$ (d, $J=3,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J=3,8$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,45-1,67 (m, 2H), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 3H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19,9; 21,4; 22,2; 24,9; 27,0; 34,5; 42,5; 43,0; 47,5; 56,1; 57,2; 58,9; 66,6$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 213,2330; obtenu 213,2339.

(2*S*,5*R*)-2,5-diisobutyl-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Leu-D-Leu]RM 175



Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,88$ (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,13-1,21 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (dd; $J=12,3$ et 10,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,96 (dd; $J=11,6$ et 2,6 Hz, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,8; 23,3; 24,6; 42,5; 43,8; 53,3; 54,0$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 227,2487; obtenu 227,2482.

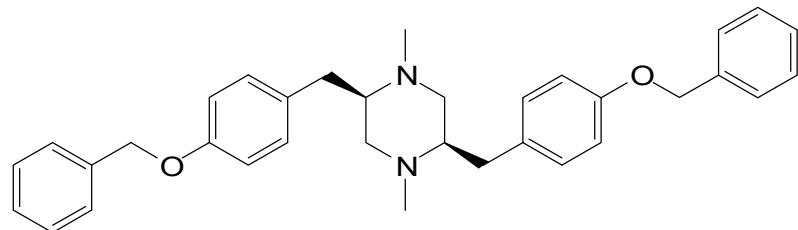
(2*S*,5*S*)-2-isobutyl-5-isopropyl-1,4-diméthylpipérazine, c[L-Val-L-Leu]RM 176



Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,86$ (d, $J=3,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J=3,8$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,45-1,67 (m,

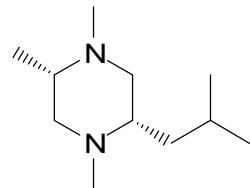
2H), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19,9; 21,4; 22,2; 24,9; 27,0; 34,5; 42,5; 43,0; 47,5; 56,1; 57,2; 58,9; 66,6$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 213,2330; obtenu 213,2332.

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-(benzyloxy)benzyl)-1,4-diméthylpipérazine, c[D-Tyr(Bzl)-D-Tyr(Bzl)]RM 177



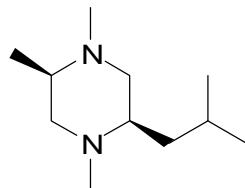
Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,23 (dd; $J=11,6$ et 2,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,44-2,58 (m, 4H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,91 (dd; $J=13,1$ et 3,2 Hz, 2H), 2,89 (dd; $J=13,1$ et 3,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 4H), 6,90 (d, $J=8,3$ Hz, 4H), 7,12 (d, $J=8,3$ Hz, 4H), 7,30-7,46 (m, 10H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta=32,2; 43,0; 55,7; 63,1; 114,9; 127,8; 128,2; 128,8; 130,5; 132,7; 137,4; 157,3$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 507,3011; obtenu 507,3015.

(2*S*,5*S*)-2-isobutyl-1,4,5-triméthylpipérazine, c[L-Ala-L-Leu]RM 178



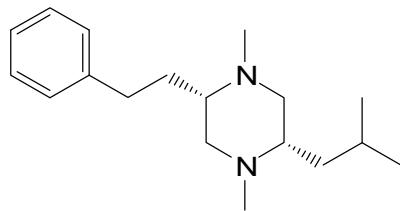
Huile transparente **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,88$ (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,45-1,67 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,39-2,57 (s, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta= 16,4; 22,8; 22,9; 23,2; 41,0; 41,2; 43,7; 57,4; 58,7; 60,0; 62,2$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 185,2017; obtenu 185,2020.

(2*R*,5*R*)-2-isobutyl-1,4,5-triméthylpipérazine, c[D-Ala-D-Leu]RM 179



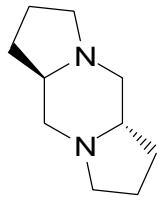
Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,88$ (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,45-1,67 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,39-2,57 (s, 6H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16,4; 22,8; 22,9; 23,2; 41,0; 41,2; 43,7; 57,4; 58,7; 60,0; 62,2;$ MHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 185,2017; obtenu 185,2019.

(2*S*,5*S*)-2-isobutyl-1,4-diméthyl-5-phenethylpipérazine, c[L-Hfe-L-Leu]RM 180



Huile transparente **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,89$ (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) 2,34 (s, 3H), 2,40-2,56 (m, 6H), 2,59-2,76 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,2; 24,1; 25,9; 32,6; 32,6; 42,6; 42,6; 55,4; 56,5; 59,1; 60,5; 126,1; 128,5; 128,62; 142,4;$ SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 275,2487; obtenu 275,2493.

c[L-Pro-D-Pro]R 181

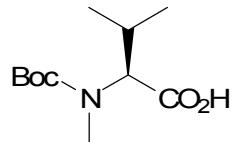


Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,34\text{-}1,47$ (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,10-2,23 (m, 4H), 3,04 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,14-3,19 (m, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta=22,1; 27,3; 53,1; 56,4; 62,7$; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 167,1548; obtenu 167,1579.

2.5 Méthylation des acides aminés

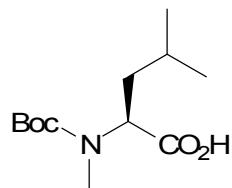
L'acide aminé protégé par un groupement Boc est dissous dans le THF et la solution est portée à 0 °C sous azote. Le MeI (8 éq.) est ajouté et la solution est agitée quelques minutes. Le NaH est ajouté (60% dans l'huile, 5 éq.) par petites portions. La réaction est agitée 24h à t.p., puis de la glace est ajoutée. Le THF est évaporé et la phase aqueuse lavée à l'éther diéthylique (3 fois). La phase aqueuse est acidifiée à pH 2-3 à 0 °C et extraite à l'éther diéthylique (3 fois). Les phases organiques sont finalement lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO_4 puis évaporées. Une chromatographie sur colonne sur gel de silice permet de purifier le produit si cela est nécessaire (éther diéthylique : heptane)

N-Boc-*N*-méthyl valine (185)



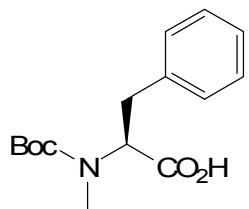
Solide blanc **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,75$ (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,86 (d, $J=2,8$ Hz, 0,5H), 4,15 (d, $J=2,8$ Hz, 0,5H), 12,53 (s, 1H); SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$ ($\text{M}-(t\text{-butyl})+\text{H}$) $^+$ 175,0844; obtenu 175,0846.

N-Boc-N-méthyl leucine (186)



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃, T=50 °C): δ = 0,80-0,89 (m, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,40-2,42 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,29-4,61 (m, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= 21,7; 23,6; 25,2; 28,6; (30,8; 31,1); (37,7; 38,2); (56,2; 57,4); 79,6; 173,7; (155,6; 156,4); SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₈H₁₄NO₄ (M-(*t*-butyl)+H)⁺ 189,1001; obtenu 189,1005.

N-Boc-N-méthyl phénylalanine (187)



Solide blanc **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,32 (s, 4,5H), 1,37 (s, 4,5H), 2,70 (s, 1,5H), 2,97-3,10 (m, 1H), 3,26-3,39 (m, 1H), 4,58-4,66 (m, 0,5H), 4,93-4,99 (m, 0,5H), 7,14-7,32 (m, 5H), 11,41 (s, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= 28,3; 28,5; 35,0; 35,5; 60,1; 61,8; 80,7; 81,1; 126,8; 127,0; 128,7; 128,8; 129,1; 129,2; 137,4; 137,8; 155,5; 156,4; 176,0; 176,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₁H₁₂NO₄ (M-(*t*-butyl)+H)⁺ 223,0844; obtenu 223,0846.

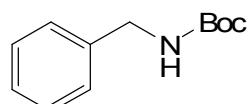
2.6 Addition de diéthylzinc sur la benzaldéhyde

Sous azote, dans un ballon préalablement séché à l'étuve, le ligand est dissous dans de solvant désiré. Une solution de diéthylzinc (1M dans l'hexane, 2 éq.) est ajoutée goutte à goutte puis le mélange réactionnel est agité 15 min. La solution est refroidie à 0 °C et la benzaldéhyde est ajoutée en une seule portion. La réaction est suivie par GC équipé d'une

colonne chirale. Pour les analyses, 25 µL du mélange réactionnel sont ajoutés à 0,5 mL de toluène et 0,5mL d'une solution de HCl 1N. Après agitation, 1 µL de la phase organique est injecté. La réaction est arrêtée après 72h ou lorsque le produit de départ n'est plus présent.

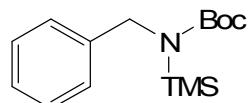
2.7 Réaction de lithiation-substitution et préparation des réactifs

N-t-Boc-benzylamine (188)



La benzylamine (10 g; 48mmol) et la Et₃N (55 mmol) sont dissoutes dans le CH₂Cl₂ (0,5 M) et la solution est portée à 0 °C. Une solution de Boc₂O (0,5 M dans le CH₂Cl₂) est ajoutée goutte à goutte au mélange. Le mélange réactionnel est agité pendant 3h à t.p., puis lavé successivement avec une solution de HCl 0,5 N (3 fois), et une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et évaporée. Le solide blanc est purifié par recristallisation dans l'hexane. (10,5 g ; 100%) **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,47 (s, 9H); 4,31 (d, J=5,2 Hz; 2H); 4,85 (s, 1H); 7,22-7,38 (m, 5H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ=28,3; 44,6; 79,3; 127,2; 128,5; 139,0; 155,8; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₈H₈NO₂ (M-(*t*-butyl)+H)⁺ 151,0633; obtenu 151,0634.

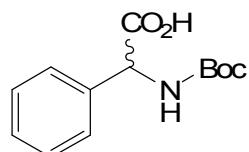
N-t-Boc-N-TMS-benzylamine (189)



Sous atmosphère inerte, le dérivé carbamate (1 éq.; 0,5 M) et la Et₃N (1,1 éq.) sont dissous dans le CH₂Cl₂. Le mélange réactionnel est refroidi à 0 °C et le TBDMsOTf (1,1 éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 5 min, puis une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée. La phase organique est rapidement lavée deux fois avec cette même solution, séchée sur MgSO₄ puis évaporée. L'huile résiduelle obtenue est chromatographiée sur silice neutralisée avec 1% de Et₃N (hexane : acétate d'éthyle (95 :5)).

Le produit pur est obtenu sous forme d'huile transparente (92%). Celui-ci est mis rapidement sous atmosphère d'azote, car il se dégrade rapidement. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,22$ (s, 9H), 1,47 (s, 9H); 4,40 (s, 2H); 7,15-7,23 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta=1,0$; 28,7; 47,9; 80,5; 126,5; 126,7; 128,5; 158,7; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Si}(\text{M}-\text{(t-butyl)}+\text{H})^+$ 223,1028; obtenu 224,1217.

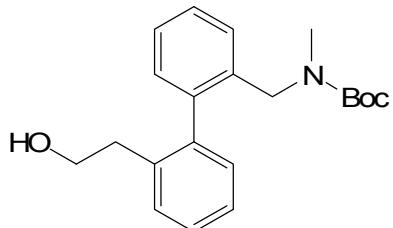
N-t-Boc-phénylglycine (67)



Sous atmosphère inerte, dans un ballon préalablement mis à l'étuve, le substrat **189** (1 éq., 0,25 M) ainsi que le ligand sont dissous dans le solvant et le mélange est refroidi à -78 °C. Le *s*-BuLi (1,1 éq.) est introduit goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 3h. Du CO₂ est bullé dans la solution pendant 20 min à cette température et 10 min. supplémentaires à t.p. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution de HCl 2N. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques combinées sont extraites 3 fois avec une solution de NaOH 1N. À 0 °C, la solution est acidifiée avec du HCl 2N. La phase acqueuse est ensuite extraite trois fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, et filtrées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit acide précipite dans l'hexane et peut être purifié par recristallisation dans ce solvant. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9H); 5,12 (dd; $J=5,0$ et 7,0 Hz, 1H), 5,36 (dd; $J=5,0$ et 7,0 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta=28,0$; 57,5; 80,5; 127,2; 128,5; 138,5; 155,0; 173,4; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4(\text{M}-\text{(t-butyl)}+\text{H})^+$ 195,0531; obtenu 196,0618.

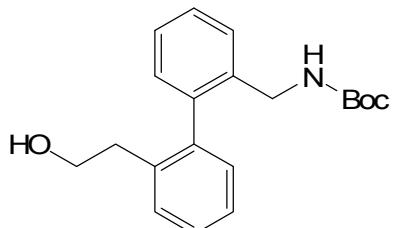
2.8 Synthèse des précurseurs halogénés pour la réaction de cyclisation

2-(*N*-Méthyl, *N*-*t*-Boc-aminométhyl)-2'-(2-hydroxyéthyl)biphényle (190)



Sous atmosphère inerte, dans un ballon préalablement porté à l'étuve, l'éther silyle **55** est dissous dans le THF. La solution est portée à 0 °C. Une solution de TBAF (1 M dans le THF, 1,4 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à t.p. jusqu'à ce que le produit de départ ait été entièrement consommé (1 à 2h). Du CH₂Cl₂ est ajouté puis la réaction est arrêtée avec de l'eau. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO₄ puis filtrée. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue. (97%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃, t=55 °C): δ = 1,31 (s, 9H); 2,32-2,42 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,02 (dd; J=24,7 et 16,0 Hz, 1H), 4,34 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,23-7,38 (m, 4H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= 28,6; 36,4; 50,5; 51,4; 63,4; 80,1; 126,5; 126,9; 128,0; 128,0; 129,9; 130,2; 132,3; 132,4; 135,8; 140,7; 140,7; 156,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₇H₁₉NO₃ (M-(*t*-butyl)+H)⁺ 286,1443; obtenu 286,1449.

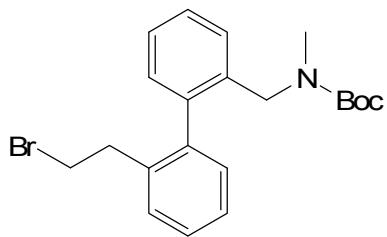
2- (*N*-*t*-Boc-aminométhyl)-2'-(2-hydroxyéthyl)biphényle (194)



Le même protocole que pour l'alcool **190** est appliqué au départ de **54**. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue. (96%) **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ

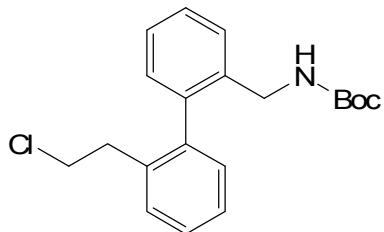
= 1,40 (s, 9H); 2,52-2,77 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,95-4,15 (m, 2H), 4,90-5,01 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,21-7,45 (m, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ =28,6; 36,4; 42,6; 62,7; 79,7; 126,5; 127,2; 127,8; 128,0; 129,8; 130,0; 130,5; 136,7; 140,0; 140,5; 140,7; 156,1; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}-(t\text{-butyl})+\text{H}$) $^+$ 272,1286; obtenu 272,1249.

2-(*N*-Méthyl, *N*-*t*-Boc-aminométhyl)-2'-(2-bromoéthyl)biphényle (191)



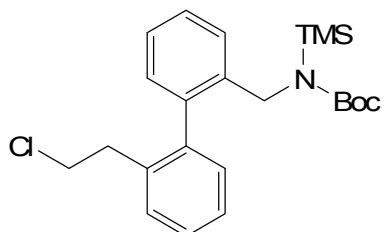
À une solution d'alcool **190** (1 éq.) dissous dans le toluène est introduit de la PPh_3 (1,12 éq.). La solution est portée à 0 °C et le NBS (1,05 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à t.p. pendant 12h. Le solvant est évaporé et le bromure obtenu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (hexane: acétate d'éthyle, (75:25)). Une huile transparente est obtenue. (60%) %) **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO , $t=75$ °C): δ = 1,31 (s, 9H); 2,58 (s, 3H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 4,03 (dd; $J=26,7$ et 16,4 Hz, 1H), 7,06 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,24-7,41 (m, 5H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ =28,5; 32,3; 34,5; 36,7; 49,8; 79,9; 126,6; 127,0; 128,0; 129,8; 130,0; 135,7; 136,8; 140,4; 135,8; 140,7; 140,7; 154,6; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ ($\text{M}-(t\text{-butyl})+\text{H}$) $^+$ 348,0599; obtenu 348,0535

2-(N-t-Boc-aminométhyl)-2'-(2-chloroéthyl)biphényle (195)



L'alcool **194** est dissous dans le CCl₄ et la solution est portée à 0 °C. De la PPh₃ est introduite par petites portions et le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 24h. Celui-ci est refroidi à t.p. et 1 mL d'éther diéthylique est ajouté afin de faire précipiter l'oxyde de triphénylphosphine formé. La suspension est filtrée et le processus est répété plusieurs fois. Après évaporation du solvant, le chlorure est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther diéthylique: hexane, 50:50) et une huile transparente est obtenue. Cette huile cristallise à l'air sous forme de solide blanc. (62%) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H); 2,74-2,85 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,51 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,95-4,13 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,26-7,48 (m, 7H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ=28,6; 36,6; 42,6; 44,3; 70,6; 127,2; 127,4; 128,2; 128,2; 128,3; 130,0, 130,1; 136,0; 136,9; 140,0; 140,5; 155,9; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₆H₁₆CINO₂ (M-(*t*-butyl)+H)⁺ 290,0947; obtenu 290,0920.

2-(N-TMS, N-t-Boc-aminométhyl)-2'-(2-chloroéthyl)biphényle (196)



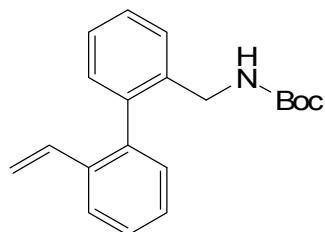
Sous atmosphère inerte, le dérivé carbamate **195** (1 éq.; 0,5M) et la Et₃N (1,1 éq.) sont dissous dans le CH₂Cl₂. Le mélange réactionnel est refroidi à 0 °C et le TMSOTf (1,1éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 5 min, puis une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée. La phase organique est *rapidement* lavée deux fois

avec cette même solution, séchée sur MgSO₄ puis évaporée. L'huile résiduelle obtenue est utilisée rapidement sans aucune purification. **RMN** ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,18 (s, 9H), 1,50 (s, 9H); 2,73-2,55 (m, 2H), 3,50 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,24-7,52 (m, 6H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ=0,8; 28,7; 36,6; 44,1; 44,3; 70,6; 127,1; 127,1; 128,0; 128,1; 128,4; 129,9; 130,1; 130,2; 135,9; 139,8; 140,3; 140,7; 155,9; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₂₃H₃₂ClNO₂Si (M+H)⁺ 418,1969; obtenu 418,1879.

2.9 Réaction de fermeture de cycle 7-*exo*-tet

Sous atmosphère inerte, dans un ballon préalablement mis à l'étuve, le substrat **196** ou **191** (1 éq., 0,25 M) ainsi que le TMEDA (1,1 éq.) sont dissous dans le toluène et le mélange est refroidi à -78 °C. Le *s*-BuLi (1,1 éq.) est introduit goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C de 3 à 48h et la réaction est suivie par LC-MS. Le mélange réactionnel est réchauffé à t.p. et une solution de HCl 2N est ajoutée. Le produit est extrait avec de l'éther diéthylique ou de l'acétate d'éthyle, séché sur MgSO₄, filtré et le solvant est évaporé.

2-(*N*-*t*-Boc-aminométhyl)-2'-(2-vinyl)biphényle (**197**)



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H); 4,05 (d, J=6,0 Hz, 2H), 5,14 (d, J=10,9 Hz, 1H), 5,67 (d, J=17,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, J=17,3 et 11,2 1H), 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,28-7,47 (m, 5H), 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃): δ= 28,7; 42,6; 79,6; 115,4; 125,3; 127,3; 127,9; 128,1; 129,7; 130,0; 130,3; 135,1; 136,2; 137,3; 139,6; 156,0; SMHR (ESI-TOF, m/z) calc. pour C₁₆H₁₅NO₂ (M-(*t*-butyl)+H)⁺ 254,1181; obtenu 254,1181.

3 Tests d'extraction des picrates

3.1 Titrage de l'acide picrique

Pour déterminer la concentration exacte d'acide picrique, celui-ci est titré selon ce protocole : une solution de NaOH 0,01 N est préparée à partir d'une solution certifiée de 1N. Une solution d'environ 0,007 M d'acide picrique est préparée en dissolvant 0,246 g d'acide dans 100 mL d'eau. Exactement 2,00 mL sont introduits dans un vial muni d'un agitateur magnétique en présence de deux gouttes de phénolphthaléine. Le titrage s'effectue avec une burette de 10 mL remplie de la solution d'acide picrique. L'expérience est répétée trois fois.

3.2 Tests préliminaires d'extraction des picrates

Des solutions de picrates sont préparées en mélangeant une solution aqueuse de 7×10^{-5} M d'acide picrique avec une solution de 0,01 M d'hydroxyde des métaux suivant : sodium, potassium, lithium, baryum, césium, magnésium et calcium. 10 ml d'une solution de $2,4 \times 10^{-4}$ M de ligand sont agités 30 minutes en présence d'un volume équivalent d'une solution de picrate préparée précédemment dans des tubes à centrifugation. La solution est ensuite centrifugée, filtrée et analysée en spectroscopie dans des cuvettes de 1 ml. Les extractions sont effectuées en triplicata.

3.3 Tests d'extraction des picrates optimisés

La capacité d'extraction des ligands a été investiguée en phase liquide-liquide en utilisant les picrates de métaux suivants comme substrats : Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Li^+ , Ni^{2+} et Cu^{2+} . Les picrates ont été préparés en mélangeant les nitrates des métaux (0,01 M) et de l'acide picrique (7×10^{-5} M) dans de l'eau déionisée. La solution est agitée pendant deux heures à t.p. Les solutions de ligands ont été préparées dans le $CHCl_3$ stabilisé avec de l'amylène (sans alcool). 1 mL de solution de picrate de métal et 1mL de solution de ligand sont mélangés dans des vials. Les vials sont fermés hermétiquement et placés dans un support en polystyrène. Les supports sont placés sur un agitateur mécanique à mouvement rotatif et agité pendant 2h à t.p. Finalement, 250 μ L de la phase aqueuse sont extraits et placés dans un puit d'une plaque à 96 puits. L'absorbance est mesurée à la longueur d'onde

maximum (≈ 350 nm) par un lecteur optique 96 puits. Pour chaque combinaison de ligand-métal, les tests sont répétés trois fois et la moyenne des valeurs calculée. En absence de ligand (blanc), aucune extraction n'est détectée. Le pourcentage d'extraction est calculé par la formule suivante :

$$\%E = (A_{\text{blanc}} - A_{\text{après}})/A_{\text{blanc}} \times 100$$

Bibliographie

- (1) Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- (2) Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, *54*, 145.
- (3) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799.
- (4) Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 654-671.
- (5) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- (6) Eschenmoser, A.; Wintner, C. E. *Science* **1977**, *196*, 1410-1426.
- (7) Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976-12977.
- (8) Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708-2714.
- (9) Nicolaou, K. C.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Li, H.; Ramanjulu, J. M.; Takayanagi, M.; Koumbis, A. E.; Bando, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714-2716.
- (10) Nicolaou, K. C.; Takayanagi, M.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Koumbis, A. E.; Bando, T.; Ramanjulu, J. M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1998**, *37*, 2717-2719.
- (11) Evans, D. A.; Wood, M. R.; Trotter, B. W.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700-2704.
- (12) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5628-5629.
- (13) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Product: The Chiron Approach*, Pergamon Press ed.: New-York, 1983.
- (14) Maruoka, K.; Itoh, T.; Sakurai, M.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588-3597.
- (15) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- (16) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16-24.
- (17) Kerrick, S. T.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708-9710.
- (18) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- (19) Capraro, H.-G.; A., B. *The Alkaloids*; Academic Press: New York, 1984; Vol. 23.
- (20) Cook, J. W.; Loudon, J. D. *Alkaloids* **1952**, *2*, 261-329.
- (21) Amoroso, E. C. *Nature* **1935**, *135*, 266-267.
- (22) Perez-Ramirez, B.; Gorbunoff, M. J.; Timasheff, S. N. *Biochemistry-US* **1998**, *37*, 1646-1661.
- (23) Buttner, F.; Bergemann, S.; Guenard, D.; Gust, R.; Seitz, G.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3497-3511.
- (24) Nakagawa-Goto, K.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Wu, C. C.; Bastow, K. F.; Brossi, A.; Ohta, S.; Lee, K. H. *Heterocycles* **2005**, *65*, 541-550.
- (25) Shi, Q.; Chen, K.; Brossi, A.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; McPhail, A. T.; Lee, K. H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1023-1037.
- (26) Shi, Q.; Chen, K.; Chen, X.; Brossi, A.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; McPhail, A. T.; Tropsha, A.; Lee, K. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4018-4025.
- (27) Bergemann, S.; Brecht, R.; Buttner, F.; Guenard, D.; Gust, R.; Seitz, G.; Stubbs, M. T.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1269-1281.

- (28) Guan, J.; Zhu, X. K.; Brossi, A.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E.; McPhail, A. T.; Lee, K. H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 217-228.
- (29) Micheletti, G.; Poli, M.; Borsotti, P.; Martinelli, M.; Imberti, B.; Taraboletti, G.; Giavazzi, R. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 1534-1537.
- (30) Iorio, M. A. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2207-2211.
- (31) Cech, J.; Santavy, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1949**, *14*, 532-539.
- (32) Brecht, R.; Haenel, F.; Seitz, G.; Frenzen, G.; Pilz, A.; Massa, W.; Wocadlo, S. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 851-857.
- (33) Rapoport, H.; Williams, A. R.; Cisney, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1414-1421.
- (34) Sawyer, J. S.; Macdonald, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4839-4842.
- (35) Seganish, W. M.; DeShong, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3951-3954.
- (36) Vorogushin, A. V.; Predeus, A. V.; Wulff, W. D.; Hansen, H. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826-5831.
- (37) Vorogushin, A. V.; Wulff, W. D.; Hansen, H. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9618-9623.
- (38) Vorogushin, A. V.; Wulff, W. D.; Hansen, H. J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 949-968.
- (39) Djurdjevic, S.; Green, J. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5505-5508.
- (40) Broady, S. D.; Golden, M. D.; Leonard, J.; Muir, J. C.; Maudet, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4627-4630.
- (41) Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849-2852.
- (42) Besong, G.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Sliwinski, E.; Boyle, F. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2193-2207.
- (43) Barberis, C., Thèse, Département de Chimie, Faculté des Sciences et de Génie, **1999**, 305
- (44) Voyer, N.; Roby, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6627-6630.
- (45) Voyer, N.; Roby, J.; Chenard, S.; Barberis, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6505-6508.
- (46) Barberis, C.; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6807-6810.
- (47) Barberis, C.; Voyer, N. *Synlett.* **1999**, 1106-1108.
- (48) Barberis, C.; Voyer, N.; Roby, J.; Chenard, S.; Tremblay, M.; Labrie, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2965-2972.
- (49) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174-2185.
- (50) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- (51) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-523.
- (52) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- (53) Martin, A. R.; Yang, Y. H. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221-230.
- (54) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- (55) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- (56) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222.
- (57) Anderson, J. C.; Namli, H. *Synlett.* **1995**, 765-766.
- (58) Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123-15134.
- (59) Huth, A.; Beetz, I.; Schumann, I. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6679-6682.
- (60) Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J. P.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857-3860.

- (61) Littke, A. F.; Dai, C. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- (62) Tomori, H.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334-5341.
- (63) Yin, J. J.; Rainka, M. P.; Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162-1163.
- (64) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.
- (65) Wulff, G. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 2093-2102.
- (66) Wright, A. T.; Zhong, Z. L.; Anslyn, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5679-5682.
- (67) Swamy, K. M. K.; Lee, Y. J.; Lee, H. N.; Chun, J.; Kim, Y.; Kim, S. J.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8626-8628.
- (68) Secor, K. E.; Glass, T. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3727-3730.
- (69) Norrild, J. C.; Sotofte, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 303-311.
- (70) Stones, D.; Manku, S.; Lu, X. S.; Hall, D. G. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 92-100.
- (71) Pontillo, J.; Guo, Z. Q.; Wu, D. P.; Struthers, R. S.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4363-4366.
- (72) Peukert, S.; Brendel, J.; Pirard, B.; Bruggemann, A.; Below, P.; Kleemann, H. W.; Hemmerle, H.; Schmidt, W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 486-498.
- (73) Jin, Y. G.; Kim, J.; Park, S. H.; Lee, K.; Suh, H. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 795-801.
- (74) Shevyakov, S. V.; Davydova, O. I.; Pershin, D. G.; Krasavin, M.; Kravchenko, D. V.; Kiselyov, A.; Tkachenko, S. E.; Ivachtchenko, A. V. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 735-741.
- (75) Joncour, A.; Decor, A.; Thoret, S.; Chiaroni, A.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4149-4152.
- (76) Gravel, M.; Thompson, K. A.; Zak, M.; Berube, C.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3-15.
- (77) Noth, H.; Wrackmey. *Chem. Ber. Recl.* **1974**, *107*, 3070-3088.
- (78) Burgemeister, T.; Grobeinsler, R.; Grotstollen, R.; Mannschreck, A.; Wulff, G. *Chem. Ber. Recl.* **1981**, *114*, 3403-3411.
- (79) Wulff, G.; Lauer, M.; Bohnke, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 741-742.
- (80) Zhu, L.; Shabbir, S. H.; Gray, M.; Lynch, V. M.; Sorey, S.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1222-1232.
- (81) Wiskur, S. L.; Lavigne, J. J.; Ait-Haddou, H.; Lynch, V.; Chiu, Y. H.; Canary, J. W.; Anslyn, E. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1311-1314.
- (82) Giles, R. L.; Howard, J. A. K.; Patrick, L. G. F.; Probert, M. R.; Smith, G. E.; Whiting, A. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 257-262.
- (83) Rettig, S. J.; Trotter, J. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1393-1401.
- (84) Zheng, N.; Armstrong, J. D.; Eng, K. K.; Keller, J.; Liu, T.; Purick, R.; Lynch, J.; Hartner, F. W.; Volante, R. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3435-3446.
- (85) Quan, M. L.; Han, Q.; Fevig, J. M.; Lam, P. Y. S.; Bai, S.; Knabb, R. M.; Luetgen, J. M.; Wong, P. C.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1795-1798.
- (86) Nicolaou, K. C.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Brase, S.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Rubsam, F. *Chem. Commun.* **1997**, 1899-1900.
- (87) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407-1409.

- (88) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161-168.
- (89) Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Correa, M.; Zorzan, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4080-4086.
- (90) Wu, Y. G.; Li, J.; Fu, Y. Q.; Bo, Z. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3485-3487.
- (91) Tao, B.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4330-4335.
- (92) Thompson, A. E.; Hughes, G.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Parry, P. R.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 388-390.
- (93) Maj, A. M.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2657-2663.
- (94) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
- (95) Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.
- (96) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663.
- (97) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.
- (98) Corey, E. J.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
- (99) Wong, M. S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4087-4089.
- (100) Koza, D. J.; Carita, E. *Synthesis* **2002**, 2183-2186.
- (101) Kuivila, H. G.; Mangravi.Ja; Reuwer, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2666.
- (102) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455-1460.
- (103) Colombo, L.; Gennari, C.; Poli, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2725-2727.
- (104) Tomioka, K.; Nakajima, M.; Koga, K. *Chem. Lett.* **1987**, 65-68.
- (105) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233-5236.
- (106) Soai, K.; Niwa, S.; Watanabe, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 927-928.
- (107) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645-5648.
- (108) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691-5700.
- (109) Kobayashi, S.; Uchiyo, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247-4252.
- (110) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493-5495.
- (111) Sato, T.; Goto, Y.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4111-4112.
- (112) Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309-2320.
- (113) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2581-2627.
- (114) Schutz, T. *Synlett* **2003**, 901-902.
- (115) Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aube, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577-2579.
- (116) Nozaki, H.; Aratani, T.; Toraya, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4097.
- (117) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1422-1424.
- (118) Gallagher, D. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092-7093.

- (119) Hermet, J. P. R.; Porter, D. W.; Dearden, M. J.; Harrison, J. R.; Koplin, T.; O'Brien, P.; Parmene, J.; Tyurin, V.; Whitwood, A. C.; Gilday, J.; Smith, N. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3977-3988.
- (120) Dearden, M. J.; McGrath, M. J.; O'Brien, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5789-5792.
- (121) O'Brien, P.; Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Hermet, J. P. R.; McGrath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15480-15489.
- (122) Genet, C.; McGrath, M. J.; O'Brien, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1376-1382.
- (123) Johansson, M. J.; Schwartz, L. O.; Amedjkouh, M.; Kann, N. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1894-1896.
- (124) Johansson, M. J.; Schwartz, L.; Amedjkouh, M.; Kann, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3531-3538.
- (125) Wilkinson, J. A.; Rossington, S. B.; Ducki, S.; Leonard, J.; Hussain, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3011-3013.
- (126) Harrison, J. R.; O'Brien, P.; Porter, D. W.; Smith, N. M. *Chem. Commun.* **2001**, 1202-1203.
- (127) Danieli, B.; Lesma, G.; Passarella, D.; Piacenti, P.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Virdis, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7155-7158.
- (128) Danieli, B.; Lesma, G.; Passarella, D.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7121-7123.
- (129) Hermet, J. P. R.; Viterisi, A.; Wright, J. M.; McGrath, M. J.; O'Brien, P.; Whitwood, A. C.; Gilday, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3614-3622.
- (130) O'Brien, P. *Chem. Commun.* **2008**, 655-667.
- (131) McGrath, M. J.; O'Brien, P. *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 16378-16379.
- (132) Kizirian, J. C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140-205.
- (133) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.
- (134) Pfaltz, A.; Drury, W. J. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5723-5726.
- (135) Halgren, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7827-7843.
- (136) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127-8134.
- (137) Wiberg, K. B.; Bailey, W. F. *J. Mol. Struct.* **2000**, *556*, 239-244.
- (138) Gallagher, D. J.; Kerrick, S. T.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5872-5873.
- (139) Rosenmund, P.; Kaiser, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 162.
- (140) Nitecki, D. E.; Halpern, B.; Westley, J. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 864.
- (141) Kopple, K. D.; Ghazaria, Hg. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 862.
- (142) Lichtenstein, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 560-563.
- (143) Ueda, T.; Saito, M.; Kato, T.; Izumiya, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 568-572.
- (144) Suzuki, K.; Sasaki, Y.; Endo, N.; Mihara, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 233-237.
- (145) Iyer, M. S.; Lipton, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2061-2062.
- (146) Oya, M.; Katakai, R.; Nakai, H.; Iwakura, Y. *Chem. Lett.* **1973**, 1143-1144.
- (147) Zeng, Y. B.; Li, Q. S.; Hanzlik, R. P.; Aube, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3034-3038.
- (148) Sollis, S. L. *J Org Chem* **2005**, *70*, 4735-4740.
- (149) Tullberg, M.; Grotli, M.; Luthman, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 195-199.
- (150) Tullberg, M.; Luthman, K.; Grotli, M. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 915-922.
- (151) Santagada, V.; Fiorino, F.; Perissutti, E.; Severino, B.; Terracciano, S.; Cirino, G.; Caliendo, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1145-1148.

- (152) Smith, R. A.; Bobko, M. A.; Lee, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2369-2374.
- (153) Kowalski, J.; Lipton, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5839-5840.
- (154) Gisin, B. F.; Merrifie.Rb. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3102.
- (155) Szardenings, A. K.; Burkoth, T. S.; Lu, H. H.; Tien, D. W.; Campbell, D. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573-6593.
- (156) Scott, B. O.; Siegmund, A. C.; Marlowe, C. K.; Pei, Y.; Spear, K. L. *Mol. Diversity* **1995**, *1*, 125-134.
- (157) Gordon, D. W.; Steele, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 47-50.
- (158) van Loevezijn, A.; van Maarseveen, J. H.; Stegman, K.; Visser, G. M.; Koomen, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4737-4740.
- (159) Li, W. R.; Peng, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7373-7376.
- (160) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Shao, X.; Chen, J. J.; Colson, A. O.; Grieb, A. L.; Russell, A. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2615-2617.
- (161) del Fresno, M.; Alsina, J.; Royo, M.; Barany, G.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2639-2642.
- (162) Bianco, A.; Furrer, J.; Limal, D.; Guichard, G.; Elbayed, K.; Raya, J.; Piotto, M.; Briand, J. P. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 681-690.
- (163) Teixido, M.; Zurita, E.; Malakoutikhah, M.; Tarrago, T.; Giralt, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11802-11813.
- (164) Fields, G. B.; Noble, R. L. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1990**, *35*, 161-214.
- (165) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738-3740.
- (166) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3566.
- (167) Ojima, I.; Zhao, M. Z.; Yamato, T.; Nakahashi, K.; Yamashita, M.; Abe, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263-5277.
- (168) Chu, D. T. W.; Nordeen, C. W.; Hardy, D. J.; Swanson, R. N.; Giardina, W. J.; Pernet, A. G.; Plattner, J. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 168-174.
- (169) Zlotos, D. P.; Trankle, C.; Abdelrahman, A.; Gundisch, D.; Radacki, K.; Braunschweig, H.; Mohr, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1481-1485.
- (170) Kawasaki, T.; Ohno, K.; Enoki, H.; Umemoto, Y.; Sakamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4245-4248.
- (171) Jung, M. E.; Rohloff, J. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4909-4913.
- (172) Falorni, M.; Giacomelli, G.; Satta, M.; Cossu, S. *Synthesis* **1994**, 391-395.
- (173) Kopac, D. S.; Hall, D. G. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 251-254.
- (174) Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Hibino, S. *Synthesis* **1980**, 695-697.
- (175) AbdelMagid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
- (176) Eschweiler, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 880.
- (177) Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weisshaus, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571-4587.
- (178) Ohta, A.; Okuwaki, Y.; Komaru, T.; Hisatome, M.; Yoshida, Y.; Aizawa, J.; Nakano, Y.; Shibata, H.; Miyazaki, T.; Watanabe, T. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2691-2701.
- (179) Radding, W.; Donzel, B.; Ueyama, N.; Goodman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5999-6005.
- (180) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282.

- (181) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.
- (182) Biron, E.; Chatterjee, J.; Kessler, H. *J. Pept. Sci.* **2006**, 12, 213-219.
- (183) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.
- (184) Moore, S. S.; Tarnowski, T. L.; Newcomb, M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6398-6405.
- (185) Oshima, S.; Hirayama, N.; Kubono, K.; Kokusen, H.; Honjo, T. *Talanta* **2003**, 59, 867-874.
- (186) Garcia, M. M. R.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Malinowska, E.; Pietrzak, M.; Wojciechowska, D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11299-11306.
- (187) Bilgin, A.; Ertem, B.; Gok, Y. *B. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1549-1555.
- (188) Alp, H.; Biyikoglu, Z.; Ocak, M.; Ocak, U.; Kantekin, H.; Dilber, G. *Sep. Sci. Technol.* **2007**, 42, 835-845.
- (189) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833-856.
- (190) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 49-69.
- (191) Johansson, A.; Wingstrand, E.; Hakansson, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3846-3853.
- (192) Mottevalli, M.; Obrien, P.; Robinson, A. J.; Walsh, J. R.; Wyatt, P. B.; Jones, A. C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 461, 5-7.
- (193) Coates, G. E.; Ridley, D. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1064.
- (194) Paulsen, H.; Graeve, C.; Hoppe, D. *Synthesis* **1996**, 141.
- (195) Basu, A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1575-1576.
- (196) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1109-1117.
- (197) Kim, D. D.; Lee, S. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5376-5386.
- (198) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539-11540.
- (199) Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 1447-1447.
- (200) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- (201) Nicolaou, K. C.; Koide, K.; Bunnage, M. E. *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 454-466.
- (202) Nicolaou, K. C.; Bunnage, M. E.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8402-8403.
- (203) Becker, C. W.; Dembofsky, B. T.; Hall, J. E.; Jacobs, R. T.; Pivonka, D. E.; Ohnmacht, C. J. *Synthesis* **2005**, 2549-2561.
- (204) Wu, S. D.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 715-721.

Annexe 1 : Structure cristallographique du composé 27

Table 1. Crystal data and structure refinement for 27.

Identification code	nvo0021
Empirical formula	C ₃₃ H ₄₃ B ₄ Cl ₃ N ₄ O ₅
Moiety formula	C ₂₄ H ₃₀ B ₃ N ₃ O ₃ , C ₈ H ₁₂ BNO ₂ , CHCl ₃
Formula weight	725.30
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 11.381(2) Å α= 107.665(3)°. b = 13.177(2) Å β= 98.324(4)°. c = 14.368(4) Å γ = 109.767(2)°.
Volume	1857.2(7) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.297 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.292 mm ⁻¹
F(000)	760
Crystal size	0.10 x 0.02 x 0.01 mm ³
θ range for data collection	1.77 to 23.00°.
Index ranges	-12<=h<=12, -14<=k<=14, -15<=l<=15
Reflections collected	15935
Independent reflections	5184 [R(int) = 0.0985]
Observed Reflections	2377 [I>2σ(I)]
Completeness to θ = 23.00°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9971 and 0.9514
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5184 / 150 / 511
Goodness-of-fit on F ²	0.866
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0552, wR2 = 0.0850
R indices (all data)	R1 = 0.1641, wR2 = 0.1037
Largest diff. peak and hole	0.174 and -0.214 e.Å ⁻³

EXPERIMENTAL

Data Collection

A Colorless Plate crystal having approximate dimensions of 0.10 x 0.02 x 0.01 mm was mounted on a glass fiber using Paratone N hydrocarbon oil. Measurements were made at 200(2) K on a Bruker APEX II area detector diffractometer equipped with graphite monochromated MoK α radiation. Frames corresponding to an arbitrary hemisphere of data were collected using ω scans of 0.5° counted for a total of 112 seconds per frame.

An orientation matrix corresponding to cell constants listed in Table 1 was obtained from a least-squares refinement using the measured positions of 993 centered reflections in the range $2.49^\circ < \theta < 18.21^\circ$. The program used for retrieving cell parameters and data collection was APEX 2 (Bruker, 2005b).

Data Reduction

Data were integrated using the program SAINT (Bruker, 2003). The data were corrected for Lorentz and polarization effects. Face-indexed absorption correction was performed using the SADABS (Sheldrick, 2004) program.

Structure Solution and Refinement

The structure was solved and refined using SHELXS-97 and SHELXL-97 (Sheldrick, 1997). All non-H atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized positions. Neutral atom scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography (1992). All calculations and drawings were performed using the SHELXTL package (Bruker, 2001). The final model was checked either for missed symmetry or voids in the crystal structure using the PLATON software (Spek 1990, 2005). None was found.

Note du cristallographe

Cristal qui ne diffracte pas du tout au grands angles => j'ai du couper les données au delà de $2\theta = 46^\circ$ (résolution de 0.91 Å). La revue Acta Crystallographica (celle qui gène le programme checkcif) demande une résolution minimum de 0.85 Å ($2\theta = 50^\circ$), donc le programme checkcif indique qu'il y a une erreur à ce niveau (Alerte A, nécessite une justification de la part de l'auteur) et il s'agit de répondre simplement que le cristal obtenu était petit et ne diffracte pas du tout aux grands angles. Outre ce fait, le facteur d'accord est bon et les erreurs sur les distances (et angles) sont très raisonnables. Le composé cristallise avec une molécule de chloroforme désordonnée sur trois positions (nommées A, B et C). Les taux d'occupation sont respectivement 0.45, 0.30 et 0.25 pour les positions A, B et C (voir tableau 2). La formule pour l'unité asymétrique est alors $C_{24}H_{30}B_3N_3O_3$, $C_8H_{12}BNO_2$, $CHCl_3$.

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 27. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
O(1)	1	6248(2)	1273(2)	5120(2)	29(1)
O(2)	1	8058(2)	2875(2)	5060(2)	31(1)
O(3)	1	6204(2)	1685(2)	3578(2)	29(1)
B(1)	1	5490(4)	1112(4)	4158(3)	26(1)
B(2)	1	7512(5)	2177(4)	5597(4)	29(1)
B(3)	1	7439(4)	2640(4)	4036(4)	30(1)
N(1)	1	4831(3)	-309(3)	3441(2)	33(1)
N(2)	1	8584(3)	1492(3)	5769(3)	45(1)
N(3)	1	7228(3)	3921(3)	4109(2)	35(1)
C(11)	1	4106(4)	1220(4)	4107(3)	34(1)
C(12)	1	3185(4)	370(4)	3231(3)	39(1)
C(13)	1	1940(4)	315(4)	2930(4)	57(1)
C(14)	1	1601(5)	1128(5)	3563(5)	68(2)
C(15)	1	2474(5)	1960(5)	4473(4)	64(2)
C(16)	1	3714(4)	2002(4)	4737(3)	52(1)
C(17)	1	3705(4)	-466(4)	2659(3)	43(1)
C(18)	1	5684(4)	-828(4)	3005(3)	51(1)
C(21)	1	7822(4)	2879(4)	6789(3)	36(1)
C(22)	1	8917(4)	2912(4)	7372(4)	49(1)
C(23)	1	9345(5)	3493(5)	8440(4)	71(2)
C(24)	1	8625(6)	4034(5)	8890(4)	82(2)
C(25)	1	7524(6)	4025(4)	8346(4)	71(2)
C(26)	1	7130(4)	3446(4)	7295(3)	51(1)
C(27)	1	9592(4)	2298(4)	6744(4)	59(1)
C(28)	1	9131(4)	1140(4)	4915(4)	67(2)
C(31)	1	8410(4)	2803(4)	3337(3)	31(1)
C(32)	1	8983(4)	3937(4)	3399(3)	35(1)

C(33)	1	9906(4)	4287(4)	2901(3)	52(1)
C(34)	1	10281(4)	3466(5)	2323(4)	58(1)
C(35)	1	9721(4)	2316(4)	2224(3)	51(1)
C(36)	1	8797(4)	1991(4)	2740(3)	42(1)
C(37)	1	8472(4)	4730(3)	4049(3)	42(1)
C(38)	1	6787(4)	4452(3)	4977(3)	49(1)
O(4)	1	5446(3)	8770(2)	10062(2)	44(1)
O(5)	1	4542(3)	9132(2)	8642(2)	37(1)
B(4)	1	4634(5)	8286(4)	9045(4)	38(1)
N(4)	1	3081(3)	7501(3)	9073(2)	39(1)
C(41)	1	4806(4)	7165(4)	8348(3)	44(1)
C(42)	1	3909(5)	6136(4)	8342(3)	50(1)
C(43)	1	3876(6)	5043(5)	7794(4)	80(2)
C(44)	1	4773(7)	5017(6)	7271(5)	95(2)
C(45)	1	5687(6)	6005(7)	7243(4)	88(2)
C(46)	1	5699(5)	7082(5)	7793(3)	61(2)
C(47)	1	3022(4)	6333(4)	8985(3)	56(1)
C(48)	1	2654(4)	8075(4)	9932(3)	63(2)
C(1A)	0.45	7420(9)	7839(7)	565(6)	63(3)
Cl(1A)	0.45	7941(12)	8471(11)	1905(6)	144(6)
Cl(2A)	0.45	6680(7)	6359(5)	237(5)	96(2)
Cl(3A)	0.45	8772(7)	8230(6)	64(5)	117(3)
C(1B)	0.30	7730(20)	8159(12)	548(12)	81(10)
Cl(1B)	0.30	8048(12)	8569(11)	1868(6)	38(2)
Cl(2B)	0.30	7465(9)	6699(7)	-61(6)	112(3)
Cl(3B)	0.30	8996(9)	9057(7)	256(8)	141(4)
C(1C)	0.25	7420(9)	7839(7)	565(6)	63(3)
Cl(1C)	0.25	8392(10)	7494(10)	-196(7)	93(3)
Cl(2C)	0.25	6350(13)	6517(9)	614(10)	144(6)
Cl(3C)	0.25	8300(19)	8864(14)	1755(9)	82(6)

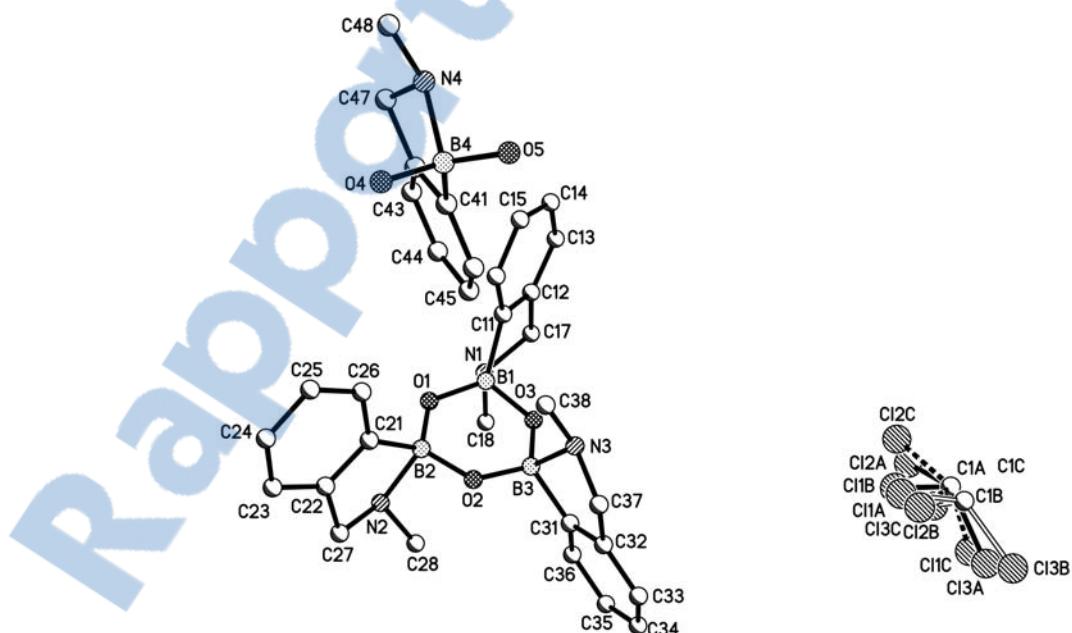


Figure 1. A view of the asymmetric unit in the $C_{33}H_{43}B_4Cl_3N_4O_5$ compound showing the numbering scheme adopted. Hydrogen atoms were omitted for clarity.

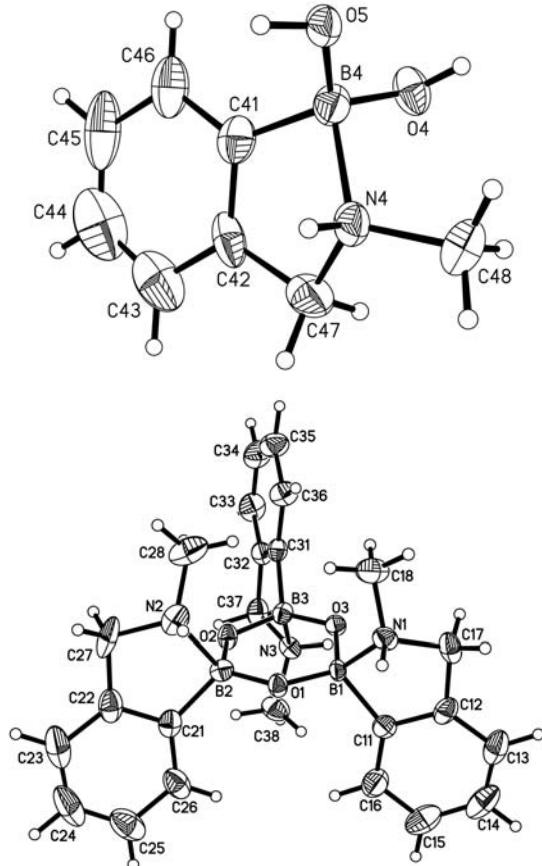


Figure 2. ORTEP view of the $C_{24}H_{30}B_3N_3O_3$ compound (upper) and $C_8H_{12}BNO_2$ compound (lower), showing the numbering scheme adopted. Anisotropic atomic displacement ellipsoids for the non-hydrogen atoms are shown at the 40% probability level. Hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size.

Table 3a. Bond lengths [\AA] for 27.

O(1)-B(2)	1.421(5)	C(12)-C(13)	1.390(5)
O(1)-B(1)	1.433(5)	C(12)-C(17)	1.507(5)
O(2)-B(2)	1.418(5)	C(13)-C(14)	1.383(6)
O(2)-B(3)	1.426(5)	C(14)-C(15)	1.384(6)
O(3)-B(3)	1.423(5)	C(15)-C(16)	1.385(5)
O(3)-B(1)	1.445(5)	C(21)-C(22)	1.378(5)
B(1)-C(11)	1.622(5)	C(21)-C(26)	1.393(5)
B(1)-N(1)	1.669(5)	C(22)-C(23)	1.412(6)
B(2)-C(21)	1.598(6)	C(22)-C(27)	1.495(6)
B(2)-N(2)	1.778(5)	C(23)-C(24)	1.367(7)
B(3)-C(31)	1.603(6)	C(24)-C(25)	1.373(7)
B(3)-N(3)	1.758(5)	C(25)-C(26)	1.391(6)
N(1)-C(18)	1.472(4)	C(31)-C(32)	1.383(5)
N(1)-C(17)	1.487(4)	C(31)-C(36)	1.394(5)
N(2)-C(28)	1.476(5)	C(32)-C(33)	1.384(5)
N(2)-C(27)	1.488(5)	C(32)-C(37)	1.510(5)
N(3)-C(38)	1.478(4)	C(33)-C(34)	1.383(6)
N(3)-C(37)	1.490(4)	C(34)-C(35)	1.382(6)
C(11)-C(12)	1.381(5)	C(35)-C(36)	1.398(5)
C(11)-C(16)	1.394(5)	O(4)-B(4)	1.428(5)

O(5)-B(4)	1.430(5)	C(43)-C(44)	1.356(7)
B(4)-C(41)	1.606(6)	C(44)-C(45)	1.381(7)
B(4)-N(4)	1.733(5)	C(45)-C(46)	1.394(6)
N(4)-C(48)	1.478(4)	C(1A)-Cl(2A)	1.718(10)
N(4)-C(47)	1.483(5)	C(1A)-Cl(1A)	1.765(9)
C(41)-C(42)	1.391(6)	C(1A)-Cl(3A)	1.777(9)
C(41)-C(46)	1.391(5)	C(1B)-Cl(3B)	1.726(14)
C(42)-C(43)	1.400(6)	C(1B)-Cl(1B)	1.751(14)
C(42)-C(47)	1.497(5)	C(1B)-Cl(2B)	1.753(14)

Table 3b. Bond angles [°] for 27.

B(2)-O(1)-B(1)	121.8(3)	C(21)-C(22)-C(23)	122.5(5)
B(2)-O(2)-B(3)	122.6(3)	C(21)-C(22)-C(27)	112.3(4)
B(3)-O(3)-B(1)	122.3(3)	C(23)-C(22)-C(27)	125.1(5)
O(1)-B(1)-O(3)	115.4(3)	C(24)-C(23)-C(22)	117.4(5)
O(1)-B(1)-C(11)	118.0(3)	C(23)-C(24)-C(25)	122.5(5)
O(3)-B(1)-C(11)	112.0(3)	C(24)-C(25)-C(26)	118.6(5)
O(1)-B(1)-N(1)	108.0(3)	C(25)-C(26)-C(21)	121.8(5)
O(3)-B(1)-N(1)	106.0(3)	N(2)-C(27)-C(22)	105.0(3)
C(11)-B(1)-N(1)	94.5(3)	C(32)-C(31)-C(36)	117.2(4)
O(2)-B(2)-O(1)	118.1(3)	C(32)-C(31)-B(3)	113.3(4)
O(2)-B(2)-C(21)	114.2(4)	C(36)-C(31)-B(3)	129.3(4)
O(1)-B(2)-C(21)	115.8(3)	C(31)-C(32)-C(33)	123.0(4)
O(2)-B(2)-N(2)	104.2(3)	C(31)-C(32)-C(37)	112.4(4)
O(1)-B(2)-N(2)	106.6(3)	C(33)-C(32)-C(37)	124.6(4)
C(21)-B(2)-N(2)	93.5(3)	C(34)-C(33)-C(32)	118.5(4)
O(3)-B(3)-O(2)	116.6(4)	C(35)-C(34)-C(33)	120.6(4)
O(3)-B(3)-C(31)	116.8(3)	C(34)-C(35)-C(36)	119.5(4)
O(2)-B(3)-C(31)	114.2(3)	C(31)-C(36)-C(35)	121.0(4)
O(3)-B(3)-N(3)	108.2(3)	N(3)-C(37)-C(32)	104.3(3)
O(2)-B(3)-N(3)	103.6(3)	O(4)-B(4)-O(5)	114.3(4)
C(31)-B(3)-N(3)	93.4(3)	O(4)-B(4)-C(41)	112.1(4)
C(18)-N(1)-C(17)	113.0(3)	O(5)-B(4)-C(41)	119.6(4)
C(18)-N(1)-B(1)	117.8(3)	O(4)-B(4)-N(4)	106.7(3)
C(17)-N(1)-B(1)	104.6(3)	O(5)-B(4)-N(4)	106.5(3)
C(28)-N(2)-C(27)	113.4(3)	C(41)-B(4)-N(4)	94.7(3)
C(28)-N(2)-B(2)	116.0(3)	C(48)-N(4)-C(47)	114.7(3)
C(27)-N(2)-B(2)	105.6(3)	C(48)-N(4)-B(4)	115.6(3)
C(38)-N(3)-C(37)	113.3(3)	C(47)-N(4)-B(4)	106.0(3)
C(38)-N(3)-B(3)	116.7(3)	C(42)-C(41)-C(46)	117.7(5)
C(37)-N(3)-B(3)	105.8(3)	C(42)-C(41)-B(4)	111.7(4)
C(12)-C(11)-C(16)	117.0(4)	C(46)-C(41)-B(4)	130.6(5)
C(12)-C(11)-B(1)	110.1(4)	C(41)-C(42)-C(43)	122.2(5)
C(16)-C(11)-B(1)	132.9(4)	C(41)-C(42)-C(47)	113.0(4)
C(11)-C(12)-C(13)	123.1(4)	C(43)-C(42)-C(47)	124.8(5)
C(11)-C(12)-C(17)	111.5(4)	C(44)-C(43)-C(42)	117.5(6)
C(13)-C(12)-C(17)	125.3(4)	C(43)-C(44)-C(45)	123.2(6)
C(14)-C(13)-C(12)	118.0(5)	C(44)-C(45)-C(46)	118.2(6)
C(13)-C(14)-C(15)	120.8(5)	C(41)-C(46)-C(45)	121.2(5)
C(14)-C(15)-C(16)	119.6(5)	N(4)-C(47)-C(42)	104.0(3)
C(15)-C(16)-C(11)	121.4(4)	Cl(2A)-C(1A)-Cl(1A)	106.6(7)
N(1)-C(17)-C(12)	103.6(3)	Cl(2A)-C(1A)-Cl(3A)	111.9(5)
C(22)-C(21)-C(26)	117.2(4)	Cl(1A)-C(1A)-Cl(3A)	109.9(7)
C(22)-C(21)-B(2)	114.4(4)	Cl(3B)-C(1B)-Cl(1B)	109.8(11)
C(26)-C(21)-B(2)	128.4(4)	Cl(3B)-C(1B)-Cl(2B)	110.3(10)

Cl(1B)-C(1B)-Cl(2B) 111.7(10)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Torsion angles [°] for 27.

B(2)-O(1)-B(1)-O(3)	17.1(5)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.2(7)
B(2)-O(1)-B(1)-C(11)	-119.1(4)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-2.8(6)
B(2)-O(1)-B(1)-N(1)	135.5(3)	B(1)-C(11)-C(16)-C(15)	174.4(4)
B(3)-O(3)-B(1)-O(1)	-20.7(5)	C(18)-N(1)-C(17)-C(12)	-166.1(3)
B(3)-O(3)-B(1)-C(11)	118.1(4)	B(1)-N(1)-C(17)-C(12)	-36.7(4)
B(3)-O(3)-B(1)-N(1)	-140.1(3)	C(11)-C(12)-C(17)-N(1)	20.1(4)
B(3)-O(2)-B(2)-O(1)	-5.6(5)	C(13)-C(12)-C(17)-N(1)	-160.1(4)
B(3)-O(2)-B(2)-C(21)	-147.1(4)	O(2)-B(2)-C(21)-C(22)	-92.1(4)
B(3)-O(2)-B(2)-N(2)	112.4(4)	O(1)-B(2)-C(21)-C(22)	125.5(4)
B(1)-O(1)-B(2)-O(2)	-4.8(5)	N(2)-B(2)-C(21)-C(22)	15.2(4)
B(1)-O(1)-B(2)-C(21)	136.1(4)	O(2)-B(2)-C(21)-C(26)	88.1(5)
B(1)-O(1)-B(2)-N(2)	-121.5(3)	O(1)-B(2)-C(21)-C(26)	-54.3(6)
B(1)-O(3)-B(3)-O(2)	11.3(5)	N(2)-B(2)-C(21)-C(26)	-164.6(4)
B(1)-O(3)-B(3)-C(31)	151.4(3)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.2(6)
B(1)-O(3)-B(3)-N(3)	-104.9(4)	B(2)-C(21)-C(22)-C(23)	179.9(4)
B(2)-O(2)-B(3)-O(3)	2.4(5)	C(26)-C(21)-C(22)-C(27)	-178.8(4)
B(2)-O(2)-B(3)-C(31)	-138.8(4)	B(2)-C(21)-C(22)-C(27)	1.4(5)
B(2)-O(2)-B(3)-N(3)	121.1(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.1(7)
O(1)-B(1)-N(1)-C(18)	-74.6(4)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	178.4(4)
O(3)-B(1)-N(1)-C(18)	49.6(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.1(8)
C(11)-B(1)-N(1)-C(18)	164.1(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.2(8)
O(1)-B(1)-N(1)-C(17)	158.9(3)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.0(7)
O(3)-B(1)-N(1)-C(17)	-76.9(3)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.2(6)
C(11)-B(1)-N(1)-C(17)	37.6(3)	B(2)-C(21)-C(26)-C(25)	180.0(4)
O(2)-B(2)-N(2)-C(28)	-37.3(4)	C(28)-N(2)-C(27)-C(22)	157.9(3)
O(1)-B(2)-N(2)-C(28)	88.3(4)	B(2)-N(2)-C(27)-C(22)	29.8(4)
C(21)-B(2)-N(2)-C(28)	-153.4(3)	C(21)-C(22)-C(27)-N(2)	-21.3(5)
O(2)-B(2)-N(2)-C(27)	89.2(4)	C(23)-C(22)-C(27)-N(2)	160.3(4)
O(1)-B(2)-N(2)-C(27)	-145.2(3)	O(3)-B(3)-C(31)-C(32)	133.3(4)
C(21)-B(2)-N(2)-C(27)	-26.9(4)	O(2)-B(3)-C(31)-C(32)	-85.6(4)
O(3)-B(3)-N(3)-C(38)	82.3(4)	N(3)-B(3)-C(31)-C(32)	20.9(4)
O(2)-B(3)-N(3)-C(38)	-42.1(4)	O(3)-B(3)-C(31)-C(36)	-50.8(6)
C(31)-B(3)-N(3)-C(38)	-158.0(3)	O(2)-B(3)-C(31)-C(36)	90.3(5)
O(3)-B(3)-N(3)-C(37)	-150.6(3)	N(3)-B(3)-C(31)-C(36)	-163.2(4)
O(2)-B(3)-N(3)-C(37)	85.0(3)	C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	0.0(6)
C(31)-B(3)-N(3)-C(37)	-30.9(3)	B(3)-C(31)-C(32)-C(33)	176.4(4)
O(1)-B(1)-C(11)-C(12)	-139.3(4)	C(36)-C(31)-C(32)-C(37)	179.0(3)
O(3)-B(1)-C(11)-C(12)	83.0(4)	B(3)-C(31)-C(32)-C(37)	-4.5(5)
N(1)-B(1)-C(11)-C(12)	-26.2(4)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.6(6)
O(1)-B(1)-C(11)-C(16)	43.4(6)	C(37)-C(32)-C(33)-C(34)	-179.5(4)
O(3)-B(1)-C(11)-C(16)	-94.3(5)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	1.6(7)
N(1)-B(1)-C(11)-C(16)	156.4(4)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-2.0(7)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	4.2(6)	C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	-0.4(6)
B(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-173.6(4)	B(3)-C(31)-C(36)-C(35)	-176.2(4)
C(16)-C(11)-C(12)-C(17)	-175.9(4)	C(34)-C(35)-C(36)-C(31)	1.4(6)
B(1)-C(11)-C(12)-C(17)	6.3(5)	C(38)-N(3)-C(37)-C(32)	159.9(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.5(6)	B(3)-N(3)-C(37)-C(32)	30.8(4)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	177.7(4)	C(31)-C(32)-C(37)-N(3)	-18.1(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.8(7)	C(33)-C(32)-C(37)-N(3)	160.9(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	2.0(8)	O(4)-B(4)-N(4)-C(48)	43.3(5)

O(5)-B(4)-N(4)-C(48)	-79.2(4)
C(41)-B(4)-N(4)-C(48)	158.0(3)
O(4)-B(4)-N(4)-C(47)	-84.9(4)
O(5)-B(4)-N(4)-C(47)	152.5(3)
C(41)-B(4)-N(4)-C(47)	29.8(4)
O(4)-B(4)-C(41)-C(42)	92.7(5)
O(5)-B(4)-C(41)-C(42)	-129.5(4)
N(4)-B(4)-C(41)-C(42)	-17.4(4)
O(4)-B(4)-C(41)-C(46)	-85.9(5)
O(5)-B(4)-C(41)-C(46)	52.0(7)
N(4)-B(4)-C(41)-C(46)	164.0(4)
C(46)-C(41)-C(42)-C(43)	-0.7(6)
B(4)-C(41)-C(42)-C(43)	-179.5(4)
C(46)-C(41)-C(42)-C(47)	178.5(4)
B(4)-C(41)-C(42)-C(47)	-0.3(5)
C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	1.0(7)
C(47)-C(42)-C(43)-C(44)	-178.1(5)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-1.3(9)
C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	1.2(9)
C(42)-C(41)-C(46)-C(45)	0.6(6)
B(4)-C(41)-C(46)-C(45)	179.1(4)
C(44)-C(45)-C(46)-C(41)	-0.8(7)
C(48)-N(4)-C(47)-C(42)	-160.5(3)
B(4)-N(4)-C(47)-C(42)	-31.8(4)
C(41)-C(42)-C(47)-N(4)	21.5(5)
C(43)-C(42)-C(47)-N(4)	-159.3(4)

Table 5. Hydrogen bonds for 27 [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(1)-H(1)...O(1)#1	0.93	2.02	2.944(4)	169.6
O(4)-H(4)...O(5)#2	0.84	1.99	2.820(3)	170.1
O(5)-H(5)...O(3)#3	0.84	2.10	2.927(3)	170.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y,-z+1 #2 -x+1,-y+2,-z+2 #3 -x+1,-y+1,-z+1

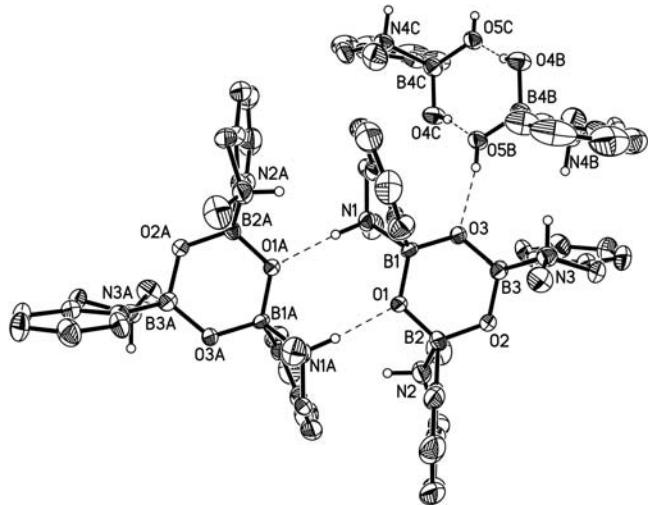


Figure 3. Hydrogen bonding pattern in the C₃₃ H₄₃ B₄ Cl₃ N₄ O₅ compound. Ellipsoids are drawn at the 40% probability level. Hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size. The symmetry transformation used to generate the equivalent atoms are A: -x+1,-y,-z+1; B: -x+1,-y+1,-z+1; C: x, y-1, z-1.

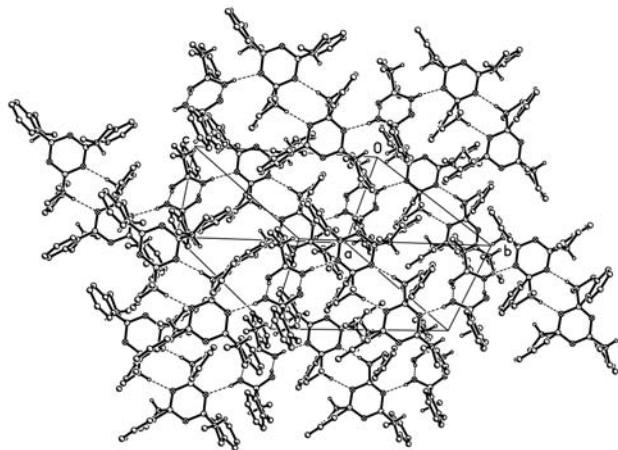


Figure 4. Packing diagram for the C₃₃ H₄₃ B₄ Cl₃ N₄ O₅ compound showing the hydrogen-bonding network. Molecules of CHCl₃ were omitted for clarity.

Table 6. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 27. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	24(2)	33(2)	24(2)	12(1)	4(1)	3(1)

O(2)	27(2)	30(2)	31(2)	14(1)	2(1)	4(1)
O(3)	26(2)	32(2)	25(2)	13(1)	9(1)	6(1)
B(1)	20(3)	28(3)	20(3)	6(2)	1(2)	3(2)
B(2)	33(3)	29(3)	34(3)	17(3)	12(3)	17(3)
B(3)	27(3)	25(3)	34(3)	10(3)	5(3)	11(3)
N(1)	35(2)	33(2)	30(2)	12(2)	14(2)	8(2)
N(2)	38(2)	48(3)	56(3)	31(2)	13(2)	17(2)
N(3)	41(2)	33(2)	28(2)	8(2)	8(2)	15(2)
C(11)	32(3)	31(3)	36(3)	14(2)	13(2)	6(2)
C(12)	27(3)	44(3)	48(3)	26(3)	12(3)	8(3)
C(13)	35(3)	73(4)	59(4)	40(3)	3(3)	11(3)
C(14)	41(4)	88(5)	101(5)	59(4)	24(4)	34(4)
C(15)	55(4)	63(4)	99(5)	41(4)	35(3)	36(3)
C(16)	39(3)	55(4)	58(3)	19(3)	10(3)	20(3)
C(17)	41(3)	47(3)	25(3)	18(2)	5(2)	-4(3)
C(18)	53(3)	47(3)	54(3)	15(3)	27(3)	22(3)
C(21)	30(3)	36(3)	40(3)	22(2)	7(3)	3(2)
C(22)	38(3)	49(3)	46(3)	25(3)	1(3)	1(3)
C(23)	58(4)	74(4)	49(4)	33(3)	-9(3)	-11(3)
C(24)	84(5)	71(5)	36(4)	13(3)	0(4)	-19(4)
C(25)	83(4)	51(4)	49(4)	5(3)	22(3)	4(3)
C(26)	55(3)	40(3)	36(3)	10(3)	8(3)	-2(3)
C(27)	27(3)	71(4)	79(4)	50(3)	-6(3)	10(3)
C(28)	63(4)	78(4)	93(4)	46(3)	41(3)	47(3)
C(31)	30(3)	32(3)	31(3)	14(2)	4(2)	13(2)
C(32)	34(3)	35(3)	31(3)	12(2)	6(2)	10(2)
C(33)	45(3)	44(3)	57(3)	25(3)	16(3)	2(3)
C(34)	38(3)	69(4)	67(4)	37(3)	25(3)	9(3)
C(35)	51(3)	64(4)	53(3)	30(3)	28(3)	28(3)
C(36)	46(3)	48(3)	48(3)	31(3)	23(3)	21(3)
C(37)	36(3)	32(3)	47(3)	17(2)	4(2)	2(2)
C(38)	65(3)	44(3)	44(3)	12(2)	18(3)	30(3)
O(4)	55(2)	41(2)	33(2)	8(2)	1(2)	25(2)
O(5)	49(2)	33(2)	25(2)	10(1)	8(2)	14(2)
B(4)	44(3)	39(4)	33(3)	15(3)	13(3)	19(3)
N(4)	49(2)	39(2)	25(2)	11(2)	8(2)	16(2)
C(41)	53(3)	55(4)	31(3)	20(3)	7(3)	29(3)
C(42)	82(4)	39(4)	30(3)	5(3)	2(3)	37(3)
C(43)	94(5)	59(4)	69(4)	14(3)	-9(4)	33(4)
C(44)	111(4)	86(4)	88(4)	11(3)	-1(3)	70(4)
C(45)	105(5)	140(6)	42(3)	11(4)	19(4)	97(5)
C(46)	70(4)	84(5)	41(3)	13(3)	15(3)	53(3)
C(47)	76(4)	38(3)	43(3)	23(3)	5(3)	9(3)
C(48)	74(4)	73(4)	47(3)	23(3)	34(3)	30(3)
C(1A)	61(5)	68(5)	60(6)	15(4)	5(4)	40(4)
Cl(1A)	146(8)	176(9)	106(7)	24(5)	8(5)	98(6)
Cl(2A)	132(5)	62(3)	82(4)	9(3)	-2(3)	54(4)
Cl(3A)	106(5)	150(7)	111(5)	49(5)	52(4)	63(5)
C(1B)	80(13)	82(13)	79(14)	20(9)	14(9)	42(9)
Cl(1B)	35(5)	55(5)	27(4)	1(4)	4(3)	38(4)
Cl(2B)	130(7)	84(6)	101(5)	7(4)	-7(5)	60(5)
Cl(3B)	106(5)	123(7)	164(7)	32(6)	51(4)	26(5)
C(1C)	61(5)	68(5)	60(6)	15(4)	5(4)	40(4)
Cl(1C)	90(7)	118(8)	80(5)	18(6)	32(5)	68(6)
Cl(2C)	169(9)	119(9)	156(10)	71(7)	22(6)	67(6)
Cl(3C)	70(8)	75(8)	67(7)	-2(5)	-17(5)	32(5)

Table 7. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 27.

	Occ.	x	y	z	U(eq)
H(1)	1	4495	-699	3848	40
H(2)	1	8116	819	5864	54
H(3)	1	6597	3731	3522	42
H(13)	1	1340	-264	2309	68
H(14)	1	760	1114	3371	82
H(15)	1	2224	2500	4913	77
H(16)	1	4310	2577	5362	62
H(17A)	1	3043	-1278	2384	52
H(17B)	1	3984	-267	2092	52
H(18A)	1	5160	-1634	2534	76
H(18B)	1	6318	-817	3552	76
H(18C)	1	6141	-378	2638	76
H(23)	1	10104	3507	8829	85
H(24)	1	8897	4431	9607	98
H(25)	1	7040	4407	8680	85
H(26)	1	6369	3437	6913	61
H(27A)	1	10330	2861	6627	70
H(27B)	1	9922	1859	7085	70
H(28A)	1	9583	1821	4761	101
H(28B)	1	8427	550	4315	101
H(28C)	1	9745	815	5101	101
H(33)	1	10275	5073	2956	62
H(34)	1	10929	3694	1990	69
H(35)	1	9963	1751	1808	61
H(36)	1	8426	1204	2684	51
H(37A)	1	9089	5201	4733	50
H(37B)	1	8321	5261	3731	50
H(38A)	1	7409	4637	5614	74
H(38B)	1	5931	3903	4941	74
H(38C)	1	6727	5167	4950	74
H(4)	1	5393	9394	10386	66
H(5)	1	4280	8820	8004	55
H(4A)	1	2515	7395	8483	47
H(43)	1	3249	4347	7788	96
H(44)	1	4774	4283	6907	114
H(45)	1	6291	5953	6858	105
H(46)	1	6327	7772	7790	74
H(47A)	1	2126	5730	8654	67
H(47B)	1	3328	6322	9662	67
H(48A)	1	1735	7612	9837	94
H(48B)	1	2769	8855	9958	94
H(48C)	1	3174	8137	10569	94
H(1A)	0.45	6777	8122	309	75
H(1B)	0.30	6923	8258	293	97
H(1C)	0.25	6883	8160	228	75

Annexe 2 : Structure cristallographique du composé 29

Table 1. Crystal data and structure refinement for 29

Identification code	nvo001a	
Empirical formula	C12 H18 B N O4	
Moiety formula	C12 H18 B N O4	
Formula weight	251.08	
Temperature	200(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 11.6622(13) Å b = 11.5471(13) Å c = 10.0912(11) Å	α= 90°. β= 91.8530(10)°. γ = 90°.
Volume	1358.2(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.228 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹	
F(000)	536	
Crystal size	0.36 x 0.34 x 0.13 mm ³	
θ range for data collection	1.75 to 26.00°.	
Index ranges	-14<=h<=14, -14<=k<=14, -12<=l<=12	
Reflections collected	14387	
Independent reflections	2670 [R(int) = 0.0242]	
Observed Reflections	2288 [I>2σ(I)]	
Completeness to θ = 26.00°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9884 and 0.9583	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2670 / 0 / 166	
Goodness-of-fit on F ²	1.578	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0328, wR2 = 0.0931	
R indices (all data)	R1 = 0.0392, wR2 = 0.0965	
Largest diff. peak and hole	0.223 and -0.176 e.Å ⁻³	

EXPERIMENTAL

Data Collection

A Colorless Block crystal having approximate dimensions of 0.36 x 0.34 x 0.13 mm was mounted on a glass fiber using Paratone N hydrocarbon oil. Measurements were made at 200(2) K on a Bruker APEX II area detector diffractometer equipped with graphite monochromated MoK α radiation. Frames corresponding to an arbitrary hemisphere of data were collected using ω scans of 0.5° counted for a total of 10 seconds per frame.

An orientation matrix corresponding to cell constants listed in Table 1 was obtained from a least-squares refinement using the measured positions of 5670 centered reflections in the range $2.48^\circ < \theta < 27.74^\circ$. The program used for retrieving cell parameters and data collection was APEX 2 (Bruker, 2005b).

Data Reduction

Data were integrated using the program SAINT (Bruker, 2003). The data were corrected for Lorentz and polarization effects. A multiscan absorption correction was performed, using the SADABS (Sheldrick, 2004) program.

Structure Solution and Refinement

The structure was solved and refined using SHELXS-97 and SHELXL-97 (Sheldrick, 1997). All non-H atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized positions. Neutral atom scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography (1992). All calculations and drawings were performed using the SHELXTL package (Bruker, 2001). The final model was checked either for missed symmetry or voids in the crystal structure using the PLATON software (Spek 1990, 2005). None was found. This crystal structure gives a satisfactory check cif report.

Note du cristallographe:

Structure parfaite! Le check cif ne donne aucune erreur, ce qui est très rare. Notez l'arrangement intéressant des liaisons hydrogène (intra et intermoléculaires).

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 29. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2136(1)	1970(1)	1796(1)	35(1)
O(2)	959(1)	2965(1)	3161(1)	35(1)
O(3)	5333(1)	-820(1)	1562(1)	44(1)
O(4)	3963(1)	612(1)	1064(1)	46(1)
N(1)	2582(1)	2277(1)	3974(1)	30(1)
B(1)	4432(1)	-181(1)	1934(1)	33(1)
C(1)	1909(1)	2368(1)	2888(1)	28(1)
C(2)	3680(1)	1673(1)	4005(1)	30(1)
C(4)	-58(1)	3021(1)	2251(1)	30(1)
C(5)	-931(1)	3612(1)	3108(1)	41(1)
C(6)	192(1)	3757(1)	1057(1)	39(1)
C(7)	-448(1)	1813(1)	1873(1)	43(1)
C(11)	3935(1)	-447(1)	3334(1)	29(1)
C(12)	3572(1)	381(1)	4242(1)	28(1)
C(13)	3156(1)	25(1)	5456(1)	38(1)
C(14)	3067(1)	-1136(1)	5765(1)	47(1)
C(15)	3409(1)	-1961(1)	4879(1)	46(1)
C(16)	3855(1)	-1621(1)	3689(1)	38(1)

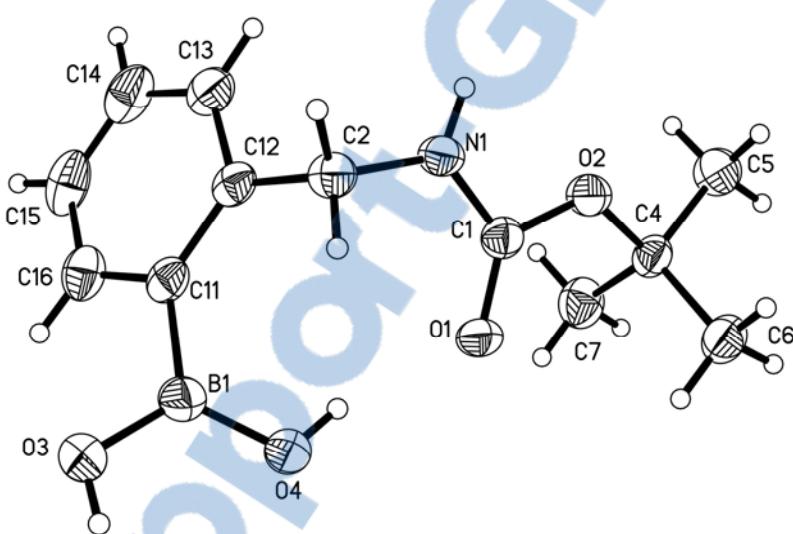


Figure 1. ORTEP view of the $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BN}_1\text{O}_4$ compound showing the numbering scheme adopted. Anisotropic atomic displacement ellipsoids for the non-hydrogen atoms are shown at the 50% probability level. Hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size.

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for 29.

O(1)-C(1)	1.2308(13)	N(1)-C(1)	1.3314(14)
O(2)-C(1)	1.3407(13)	N(1)-C(2)	1.4581(14)
O(2)-C(4)	1.4770(13)	B(1)-C(11)	1.5747(17)
O(3)-B(1)	1.3471(16)	C(2)-C(12)	1.5161(16)
O(4)-B(1)	1.3700(15)	C(4)-C(6)	1.5109(16)

C(4)-C(7)	1.5124(17)	O(2)-C(4)-C(6)	110.43(9)
C(4)-C(5)	1.5186(16)	O(2)-C(4)-C(7)	110.23(9)
C(11)-C(12)	1.3996(16)	C(6)-C(4)-C(7)	112.40(10)
C(11)-C(16)	1.4061(16)	O(2)-C(4)-C(5)	101.87(9)
C(12)-C(13)	1.3940(16)	C(6)-C(4)-C(5)	110.56(10)
C(13)-C(14)	1.3805(18)	C(7)-C(4)-C(5)	110.87(10)
C(14)-C(15)	1.375(2)	C(12)-C(11)-C(16)	117.91(11)
C(15)-C(16)	1.3814(18)	C(12)-C(11)-B(1)	125.60(10)
C(1)-O(2)-C(4)	123.16(8)	C(16)-C(11)-B(1)	116.49(10)
C(1)-N(1)-C(2)	123.34(9)	C(13)-C(12)-C(11)	119.66(11)
O(3)-B(1)-O(4)	119.11(11)	C(13)-C(12)-C(2)	117.51(10)
O(3)-B(1)-C(11)	117.16(10)	C(11)-C(12)-C(2)	122.71(10)
O(4)-B(1)-C(11)	123.65(10)	C(14)-C(13)-C(12)	121.08(12)
O(1)-C(1)-N(1)	124.69(10)	C(15)-C(14)-C(13)	120.02(12)
O(1)-C(1)-O(2)	125.40(10)	C(14)-C(15)-C(16)	119.58(12)
N(1)-C(1)-O(2)	109.91(9)	C(15)-C(16)-C(11)	121.71(12)
N(1)-C(2)-C(12)	113.36(9)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

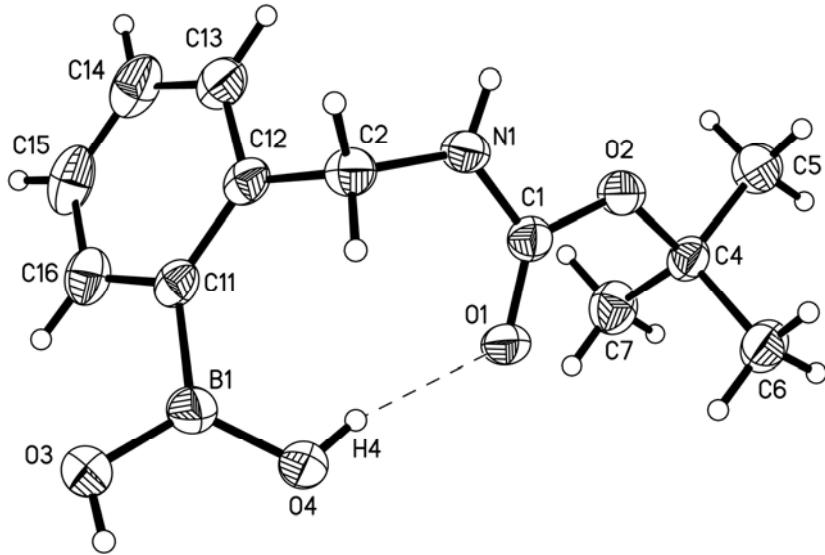


Figure 2. ORTEP view of the C₁₂H₁₈B₁N₁O₄ compound showing the intramolecular hydrogen bonding pattern. Anisotropic atomic displacement ellipsoids for the non-hydrogen atoms are shown at the 50% probability level. Hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size.

Table 4. Torsion angles [°] for 29.

C(2)-N(1)-C(1)-O(1)	-0.79(17)	O(4)-B(1)-C(11)-C(16)	135.60(12)
C(2)-N(1)-C(1)-O(2)	179.79(9)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.50(15)
C(4)-O(2)-C(1)-O(1)	13.05(16)	B(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-179.49(10)
C(4)-O(2)-C(1)-N(1)	-167.53(9)	C(16)-C(11)-C(12)-C(2)	176.37(10)
C(1)-N(1)-C(2)-C(12)	-85.48(13)	B(1)-C(11)-C(12)-C(2)	-3.62(16)
C(1)-O(2)-C(4)-C(6)	-71.62(13)	N(1)-C(2)-C(12)-C(13)	-64.31(13)
C(1)-O(2)-C(4)-C(7)	53.17(13)	N(1)-C(2)-C(12)-C(11)	119.73(10)
C(1)-O(2)-C(4)-C(5)	170.91(10)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.78(16)
O(3)-B(1)-C(11)-C(12)	139.03(11)	C(2)-C(12)-C(13)-C(14)	-177.87(11)
O(4)-B(1)-C(11)-C(16)	-44.42(17)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.11(18)
O(3)-B(1)-C(11)-C(16)	-40.96(15)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.84(19)

C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-2.14(18)	B(1)-C(11)-C(16)-C(15)	-178.56(10)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	1.45(16)		

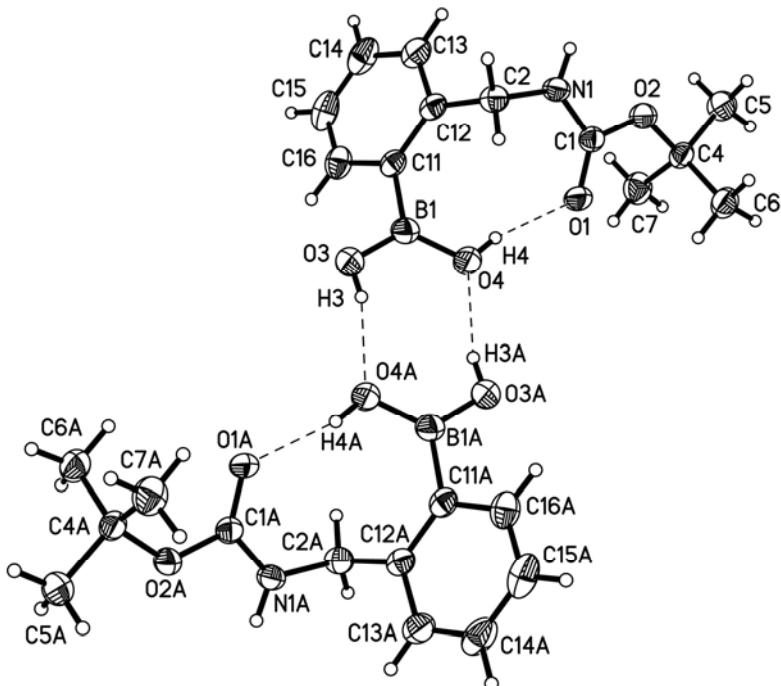


Figure 3. ORTEP view of the C₁₂H₁₈B₁N₁O₄ compound showing some of the intra and intermolecular hydrogen bonding pattern. Anisotropic atomic displacement ellipsoids for the non-hydrogen atoms are shown at the 50% probability level. Hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size. The symmetry transformations used to generate the equivalent atoms labelled A is -x+1,-y,-z.

Table 5. Hydrogen bonds for 29 [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
O(3)-H(3)...O(4) ^{#1}	0.84	1.99	2.8096(11)	163.5
O(4)-H(4)...O(1)	0.84	1.95	2.7649(11)	164.0
N(1)-H(1)...O(1) ^{#2}	0.88	2.19	3.0384(12)	163.2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y,-z #2 x,-y+1/2,z+1/2

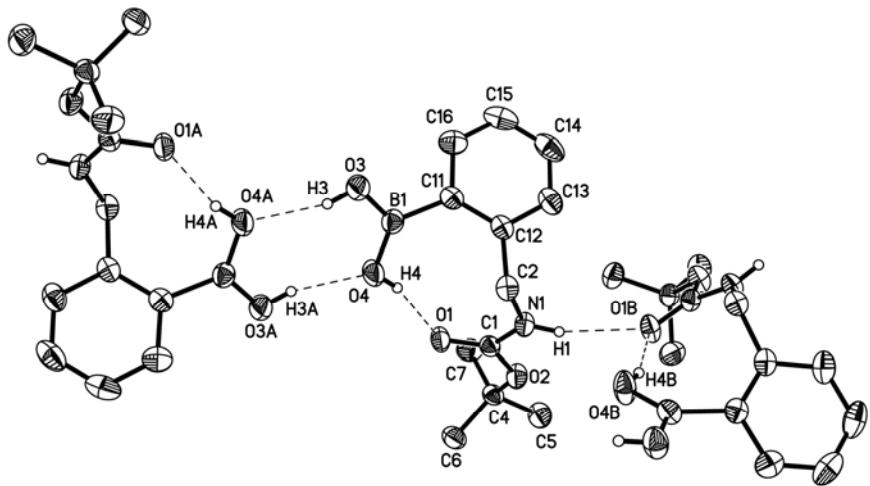


Figure 4. Hydrogen bonding pattern in the $C_{12}H_{18}BN_1O_4$ compound. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size. The symmetry transformations used to generate the atoms labelled A is $-x+1, -y, -z$. For atoms B: $x, -y+1/2, z+1/2$.

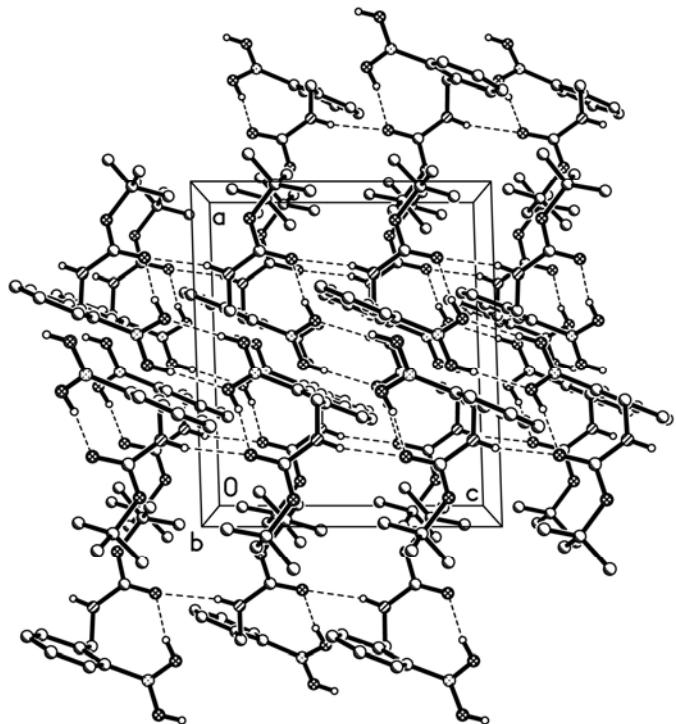


Figure 5. Packing diagram for the $C_{12}H_{18}BN_1O_4$ compound.

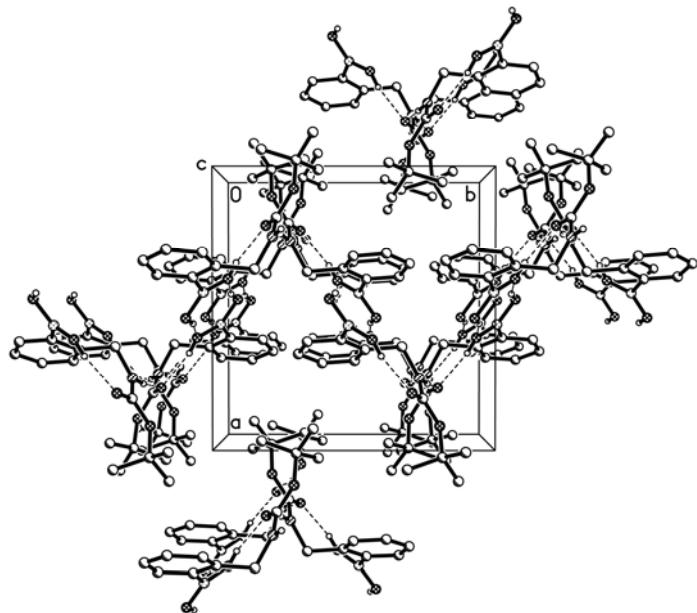


Figure 6. Packing diagram for the C₁₂ H₁₈ B N O₄ compound.

Table 6. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 29. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^{*} b^{*} U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	37(1)	47(1)	22(1)	0(1)	3(1)	12(1)
O(2)	30(1)	45(1)	28(1)	-4(1)	-2(1)	12(1)
O(3)	50(1)	48(1)	34(1)	3(1)	7(1)	18(1)
O(4)	50(1)	58(1)	30(1)	8(1)	11(1)	25(1)
N(1)	27(1)	37(1)	25(1)	-4(1)	0(1)	4(1)
B(1)	34(1)	36(1)	29(1)	-4(1)	-1(1)	3(1)
C(1)	28(1)	30(1)	26(1)	3(1)	4(1)	1(1)
C(2)	22(1)	38(1)	29(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
C(4)	28(1)	33(1)	28(1)	4(1)	-1(1)	4(1)
C(5)	33(1)	51(1)	39(1)	2(1)	5(1)	9(1)
C(6)	41(1)	40(1)	36(1)	9(1)	4(1)	5(1)
C(7)	46(1)	36(1)	47(1)	3(1)	-2(1)	-2(1)
C(11)	22(1)	35(1)	29(1)	2(1)	-5(1)	0(1)
C(12)	17(1)	39(1)	27(1)	3(1)	-2(1)	0(1)
C(13)	28(1)	55(1)	32(1)	8(1)	4(1)	7(1)
C(14)	31(1)	65(1)	45(1)	25(1)	6(1)	4(1)
C(15)	31(1)	44(1)	62(1)	23(1)	-4(1)	-3(1)
C(16)	30(1)	36(1)	46(1)	4(1)	-7(1)	0(1)

Table 7. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for 29.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	5526	-613	803	66
H(4)	3393	927	1403	68
H(1)	2352	2598	4710	36
H(2A)	4181	2010	4716	36
H(2B)	4056	1799	3151	36
H(5A)	-1096	3115	3865	61
H(5B)	-1639	3749	2582	61
H(5C)	-620	4353	3428	61
H(6A)	557	4481	1348	58
H(6B)	-527	3931	568	58
H(6C)	707	3336	479	58
H(7A)	114	1459	1296	64
H(7B)	-1195	1855	1401	64
H(7C)	-517	1344	2675	64
H(13)	2930	590	6080	46
H(14)	2769	-1364	6591	56
H(15)	3339	-2761	5084	55
H(16)	4114	-2195	3094	45