HAL
open science

Le silicium pour la production catalytique d'hydrogène et la synthèse d'amides

Eleonore Morisset

To cite this version:

Eleonore Morisset. Le silicium pour la production catalytique d'hydrogène et la synthèse d'amides. Chimie organique. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC233 . tel-02468972

HAL Id: tel-02468972

https://theses.hal.science/tel-02468972v1

Submitted on 6 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Le silicium pour la production catalytique d'hydrogène et la synthèse d'amides.

Présentée et soutenue par
Eleonore MORISSET

Thèse soutenue publiquement le 22/11/2019 devant le jury composé de		
M. GILLES DUJARDIN	Directeur de recherche au CNRS, Université Le Mans	Rapporteur du jury
Mme ESTELLE METAY	Chargé de recherche HDR, Université Lyon 1 Claude Bernard	Rapporteur du jury
Mme JOELLE VIDAL	Professeur des universités, Université Rennes 1	Président du jury
M. JÉRÔME BLANCHET	Chargé de recherche au CNRS, ENSICAEN	Directeur de thèse
M. JACQUES ROUDEN	Professeur des universités, ENSICAEN	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par JÉRÔME BLANCHET et JACQUES ROUDEN, Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen)

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ENSI CAEN ÉCOLE PUBLIQUE D'INGÉNIEURS CENTRE DE RECHERCHE

ed 508 NC Normande de Chimie

lcmt

Remerciements

En premier lieu je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse le Pr. Joëlle Vidal (ISCR, Rennes), le Dr. Estelle Métay (ICBMS, Villeurbanne) et le Dr. Gilles Dujardin (IMMM, Le Mans) de me faire l'honneur de juger mon travail de doctorat.

Je souhaite également remercier mes directeurs de thèse le Dr. Jérôme Blanchet et le Pr. Jacques Rouden pour m'avoir permis d'effectuer mon doctorat à leurs côtés au sein du LCMT. Sans eux, je n'aurai pas découvert la charmante ville de Caen ainsi que de formidables collègues. De la même façon je souhaite remercier l'ensemble des membres du LCMT, du secrétériat aux services analyses, pour leurs aides au quotidien. Une mention particulière au service RMN, qui malgré les galères garde toujours le sourir et résout les difficultés dans la bonne humeur, en chantant (TU TE CALMES !).

Par ailleurs je remercie chaudement les membres de mon équipe le Dr. Jérôme Baudoux et le Dr. Bénédicte Lepoittevin pour leur gentillesse, leur écoute et leur humour qui ont su rendre certaines journées au laboratoire un peu moins répétitives, avec beaucoup de plaisanteries et un peu de musique. De plus je remercie le Dr. Aurélien Chardon et le Dr. Charline Chardin, anciens doctorants à mes côtés, à qui je souhaite beaucoup de réussite pour l'avenir.

Je tiens à remercier très chaleureusement le Pr. Jean-Luc Renaud et le Dr. Sylvain Gaillard sans qui ces trois années n'auraient pas été les mêmes. Leur soutien, leur écoute, leur conseil et leur bienvieillance sont des qualités que je garderai longtemps en mémoire. De façon générale je tiens à remercier l'équipe JLR (Margaux, Alexis, Quentin, Abdoul, Léo et Gilbert) pour les fous-rires, les pains au chocolat (les kouing-amanns) et les débats ô combien animés, qui ont été au rendez-vous quotidiennement. En référence aux vendredis après-midis musicaux du labo, une grande chanteuse a dit : « Je ne vous oublie pas ».

Au LCMT il n'y a pas que le premier étage, j'ai donc une pensée évidente pour Thomas, Ronan et William avec qui j'ai débuté mon doctorat. Les pauses café du vendredi auront été pour la plupart riches en discussions très instructives (ou pas). Je remercie également Sami, Vincent, Stéphane et Jean-François pour leur sympathie et leur aide quand j'en avais besoin.

Je remercie l'ensemble des doctorants et post-doctorants que je n'ai pas cité mais avec qui j'aurai échangé conseils et astuces (Madjouline, Clément, Alexei, Nicolas…). Je remercie aussi les stagiaires qui ont passé de quelques jours à quelques mois dans l'équipe JR (Elise, Lucile, Aymeric, Jonathan…). Avec le recul, même si je ralais régulièrement pour le rangement, ça aura toujours été un plaisir de pouvoir échanger avec vous tous.

Je suis consciente de la chance que j'ai eu d'être entourée de la bienviellance et de la gentillesse des membres du LCMT, mais aussi de mes amis rouennais (mention spéciale à Manon et Antoine) et je peux maintenant le dire, de mes amis caennais. J'ai une pensée évidente pour Juliette mon accolyte de la L1 au M2. Qui aurait cru qu'on en arriverait là (« demain on va en thermo ») ?! Je vous souhaite à tous le meilleur.

Je remercie aussi Pierre pour les sorties sportives et cinéma caennaises, mais aussi pour avoir supporté mes « flemmingites aigües » occasionnelles. De plus, je te remercie Sabine pour m'avoir fait voir le jour pendant la rédaction avec nos sessions piscines et boxe qui auront été de vraies bulles d'air. De façon générale, merci pour votre gentillesse et vos attentions envers moi, c'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble.

Pour finir je remercie mes parents, mes frères et ma sœur (les Moriter's) qui auront été d'un soutien sans faille et présents quand j'en avais le plus besoin. Maman, merci pour tous les sacrifices faits pour moi et Emeline, nous n'en serions pas là sans toi (au fait je pense qu'on peut aller dire à M. Juno qu'il s'est trompé sur moi et mon avenir). Enfin je remercie Clément pour avoir réussi à me supporter ces trois dernières années (même un peu plus), pour m'avoir soutenue, écoutée, épaulée, encouragée et bien plus encore.

« Ce qui compte ne peut pas toujours être compté,
et ce qui peut être compté ne compte pas forcément. »

Albert Einstein

Abréviations et Acronymes

AIBN	Azobis*iso*butyronitrile
AN	Acceptor Number
Atm.	Atmosphère
BEMP	2-*tert*-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
Boc	*tert*-butylcarbamate
Bpy	2,2'-bipyridine
Bu	Butyle
Cbz	Benzylcarbamate
COMU	(1-cyano-2-éthoxy-2oxyéthylidènaminooxy)dimétylamino-morpholino-carbénium hexafluorophosphate
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	*N*,*N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DIC	*N,N'*-di*iso*propylcarbodiimide
DIPA	Di*iso*propylamine
DIPEA	*N*,*N*-di*iso*propyléthylamine
DMA	*N,N*-diméthylacétamide
DMAPO	*N*-oxyde de 4-(diméthylamino)pyridine
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Fmoc	Fluorénylméthyloxycarbonyle
HABt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HATU	1-[Bis(diméthylamino)méthylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate
Hex	Hexyle
HFIP	Hexafluoro*iso*propanol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	Hydroxybenzotriazole
NHC	Carbène *N*-hétérocyclique
Ac	Acétyle
Tf	Triflate
PMHS	Polyméthylhydroxysiloxane

ppm	Partie par million
quin	Quinone
rd	ratio diastéréoisomérique
Solv.	Solvant
t.a.	Température ambiante
TAME	Ether *t*-amylméthylique
TBAF	Fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TfOH	Acide trifluorométhane sulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TMDS	Tétraméthyldisiloxane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	Tétraméthylsilane

Sommaire

Introduction **5**

Chapitre 1 : Production catalytique d'hydrogène par couplage déshydrogénant **9**

I. Rappels bibliographiques 9

1. Méthodes actuelles de production d'hydrogène 9

1.1. Production d'hydrogène par vaporeformage du gaz naturel 9

1.2. L'électrolyse de l'eau 10

1.3. Production d'hydrogène à partir de la biomasse 11

2. Méthodes de stockage de l'hydrogène 12

2.1. Le stockage sous la forme de matériaux absorbants 12

2.2. Le stockage sous la forme d'hydrures 13

2.2.1. Les hydrures métalliques 13

2.2.2. Les hydrures chimiques 14

3. Production catalytique d'hydrogène faisant intervenir des hydrosilanes 14

3.1. Catalyse avec des métaux de transition 15

3.2. Catalyse avec des acides de Lewis 16

3.3. Catalyse avec des bases de Lewis 17

3.3.1. Activation des hydrosilanes catalysée par des bases ioniques 17

3.3.2. Activation intramoléculaire des hydrosilanes par une amine 19

3.3.3. Activation catalysée par des bases non ioniques 20

II. Résultats expérimentaux 22

1. Résultats préliminaires et mise au point des conditions opératoires 22

2. Etude de la réactivité des hydrosilanes 24

3. Etude de la réactivité des alcools et du phénol 27

4. Etude de l'efficacité des catalyseurs 28

5. Catalyse au DBU 31

6. Discussion autour du mécanisme 33

III. Conclusions et perspectives 39

IV. Partie expérimentale 40

1. General information 40

2. General procedure A for alcoolysis of phenylsilane (3a-g) 40

3. Experimental data for gas measurement 44

Chapitre 2 : Synthèse d'amides et de peptides utilisant les hydrosilanes **56**

I. Rappels bibliographiques 56

1. Généralités sur la synthèse d'amides 56
2. Utilisation d'agents activants en quantité stœchiométrique 57
2.1. Les halogénures d'acyle 58
2.2. Les agents de couplage 60
2.3. Utilisation d'alcynes et de dérivés 62
3. Le couplage peptidique catalysé 64
3.1. Catalyse métallique pour la synthèse de peptides 64
3.2. Utilisation de catalyseurs dérivés du bore 65
4. Les agents de couplage dérivés du silicium 70
4.1. Les silanes chlorés 70
4.2. Les organosilanes non chlorés 72
4.3. Les hydrosilanes 74
4 Résultats expérimentaux 76
1. La synthèse d'amides 76
1.1. Optimisation des conditions réactionnelles 76
1.2. Exemplification de la réaction pour la synthèse des amides 78
2. La synthèse de peptides 80
2.1. Optimisation des conditions réactionnelles 80
2.2. Applications à la synthèse de peptides 82
2.3. Cas des tripeptides 84
3. Synthèse d'amides de Weinreb 85
3.1. Rappels bibliographiques 85
3.2. Optimisation et synthèse des amides de Weinreb 86
4. Synthèse et étude de l'influence de phénylsilanes substitués 88
4.1. La synthèse des phénylsilanes substitués 88
4.2. Etude cinétique de la synthèse d'amides par l'utilisation hydrosilanes substitués 90
4.3. Cas particulier du N,N-diméthyl-1-(2-silylphényl)méthanamine 92
5. Considérations mécanistiques 93
Conclusions et perspectives 96
V. Partie expérimentale 97
1. General informations 97
Chapitre 3 : Nouvelle méthodologie pour l'acétylation d'amine *via* le tétraacétate de silicium 130
I. Etat de l'art sur l'acétylation des amines 130
1. Importance biologique de l'acétylation d'amide 131
2. Principales méthodologies pour l'acétylation d'amines 132
2.1. L'acide acétique et ses dérivés 132

2.2. Acétylation à partir des esters carboxyliques 133
2.2.1. Utilisation d'esters activés 133
2.2.2. Utilsation d'esters non activés 135
2.3. L'acétylation des amines par transamidation 137
2.3.1. Transamidation en version stœchiométrique 138
2.3.2. L'acétylation des amines par transamidation catalytique 140
2.4. Autres méthodes pour l'acétylation des amines 142
2.4.1. Acétylation à partir d'éthanol dans des conditions oxydantes 142
2.4.2. Les nitriles 143
2.4.3. Les cétones 144
2.4.4. Acétylation des amines par carbonylation 145
II. Résultats expérimentaux 146
1. Acétylation des amines avec l'acétate de silicium 146
1.1. Sélection du réactif 146
1.2. Etude des paramètres de la réaction avec la morpholine 148
1.3. Intérêt synthétique de la réaction 151
1.4. Etude de l'acétylation des α-aminoesters 154
2. Synthèse et utilisation d'acyloxysilanes 155
2.1. Rappels bibliographiques 155
2.2. Synthèse d'acyloxysilanes 157
III. Conclusion et perspectives 160
IV. Partie expérimentale 161
Conclusion générale 173

Introduction

Plus de 90 % de la croûte terrestre est composée de silicates, faisant ainsi du silicium le second élément le plus abondant de l'enveloppe de la Terre (environ 28 % en masse) après l'oxygène. Si le silicium partage avec le carbone une colonne du tableau périodique, sa plus faible électronégativité (δ_{Si} = 1,9 et δ_C = 2,55) et la présence d'orbitales vacantes *d* lui confèrent une réactivité spécifique se traduisant par une possible hypercoordination (penta et hexavalence, Schéma 1).

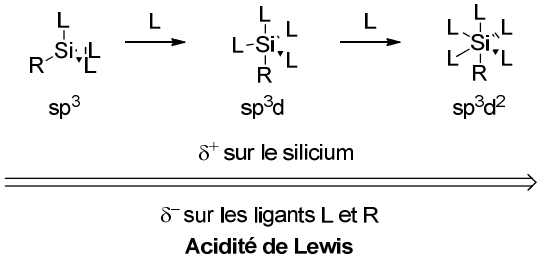


Schéma 1

Parmi les dérivés du silicium, les hydrosilanes se caractérisent par la présence d'au moins une liaison silicium-hydrogène. L'électronégativité de l'hydrogène étant supérieure à celle du silicium (δ_H = 2,20), celui-ci possède alors un caractère d'hydrure relativement faible. Dans ces conditions la liaison silicium-hydrogène peut être activée de nombreuses manières : métaux de transition, acides ou bases de Lewis.

Ces travaux de thèse reposent sur des thématiques variées et très actuelles telles que la production d'hydrogène ou la synthèse des amides (et des peptides en particulier). Dans le cadre de la transition écologique, le développement de méthodologies efficaces et durables pour la production d'hydrogène est un enjeu évident à la mise en place d'une économie basée sur l'hydrogène comme vecteur d'énergie. Par ailleurs, malgré la multitude de conditions décrites dans la littérature, la synthèse des amides reste un défi. En effet trouver des conditions douces, sélectives et respectueuses de l'environnement en employant éventuellement un catalyseur disponible et original sont des paramètres essentiels au développement de nouvelles méthodologies efficaces. Le dénominateur commun de ces travaux est l'utilisation de dérivés du silicium comme espèces chimiques pouvant apporter des solutions aux problématiques précédemment citées.

Dans le cadre de ce projet de thèse, l'activation d'hydrosilanes a été étudiée pour la production catalytique d'hydrogène. Pour mieux en comprendre les mécanismes, l'objectif de cette recherche est également de rationaliser la réactivité des catalyseurs par rapport à leurs structures.

Dans un deuxième temps, les hydrosilanes ont également été examinés dans le cadre de la synthèse de fonctions amides et plus spécifiquement pour le couplage peptidique. Une étude cinétique

avec des hydrosilanes dérivés du phénylsilane a également été réalisée afin de mieux en comprendre le mécanisme réactionnel.

La troisième partie de cette thèse repose sur l'utilisation de l'acétate de silicium. L'emploi de ce réactif est limité à une utilisation très spécifique notamment dans le cadre de la production de gel de silice. Ainsi une étude de la réactivité d'acétate de silicium a été réalisée dans le cadre de l'acétylation d'amine. La réactivité particulière de ce réactif a suscité un intérêt quant au développement d'autres acyloxysilanes, dont la synthèse a également été examinée.

Chapitre 1 : Production catalytique d'hydrogène par couplage déshydrogénant

Chapitre 1 : Production catalytique d'hydrogène par couplage déshydrogénant

I. Rappels bibliographiques

1. Méthodes actuelles de production d'hydrogène

Avec l'augmentation massive de la population, la demande énergétique n'a jamais été aussi forte. Aujourd'hui l'hydrogène est perçu comme une source énergétique incontournable, ayant un potentiel aussi important que le charbon au cours de la révolution industrielle du XIXe siècle.[1] L'hydrogène est à la fois l'élément le plus abondant dans l'univers et quasi inexistant sur terre à l'état naturel.[2] Actuellement, les méthodes de production d'hydrogène s'appuient principalement sur des ressources fossiles. En 2018, environ 85 % de la consommation d'énergie mondiale est produite à l'aide de moyens non renouvelables.[3] Toutefois les défis environnementaux actuels orientent la recherche vers le développement de technologies reposant sur des énergies renouvelables.

1.1. Production d'hydrogène par vaporeformage du gaz naturel

La production d'hydrogène à partir de ressources fossiles est largement dominée par le vaporeformage du gaz naturel avec 95 % de la production en 2014.[4] Cette technique consiste en une réaction endothermique entre le gaz naturel (principalement composé de méthane et de quelques hydrocarbures légers) et de la vapeur d'eau à une température élevée (comprise entre 700 et 850 °C), à une pression supérieure à 3,5 MPa.[5] Industriellement, le nickel est couramment utilisé comme catalyseur. La réaction se déroule selon les deux étapes décrites ci-dessous :

$$C_nH_m + nH_2O \rightarrow nCO + (n + \frac{m}{2})\ H_2$$

$$CO + H_2O \rightarrow CO_2 + H_2$$

Cette méthode permet des rendements supérieurs à 85 % dans les meilleurs cas (en fonction de la composition du gaz naturel), mais elle est coûteuse en énergie et fortement émettrice de CO_2, ce qui annule tous bénéfices environnementaux.

[1] Turner, J. A. *Science* **2004**, *305*, 972-974.
[2] da Silva Veras, T.; Mozer, T. S.; da Costa Rubim Messeder dos Santos, D.; da Silva César, A. *Int. J. Hydrogen Energy* **2017**, *42*, 2018-2033.
[3] Abdallaa, A. M.; Hossain, S.; Nisfindy, O. B.; Azad, A. T.; Dawood, M.; Azad, A. K. *Energy Convers. Manag.* **2018**, *165*, 602-627.
[4] Beeker, E. *Y'a-t-il une place pour l'hydrogène dans la transition énergétique ?* **2014**, Note d'analyse - France Stratégie.
[5] Khotari, R.; Buddhi, R.; Sawhley, R. L. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2008**, *12*, 553-563.

1.2. L'électrolyse de l'eau

Durant la dernière décennie, l'industrie s'est donc tournée vers d'autres technologies pour la production d'hydrogène, à partir de ressources renouvelables telles que l'eau ou la biomasse. La production d'hydrogène par fractionnement de l'eau peut être divisée en trois catégories : l'électrolyse, la thermolyse et la photo-électrolyse. Dans le cas de l'électrolyse de l'eau, un courant électrique traverse deux électrodes pour décomposer l'eau en hydrogène et en oxygène.

La thermolyse est un processus où seule la chaleur est utilisée pour décomposer l'eau. La température de décomposition de l'eau est de 2500 °C et il est difficile de trouver des matériaux résistants à cette température. Ainsi l'utilisation de réactifs spécifiques tels que le CuCl permet de diminuer la température de décomposition de l'eau à 550 °C, accompagnée généralement d'une augmentation de la pression.[6]

Enfin la photo-électrolyse consiste à utiliser des cellules photovoltaïques (cellules PV) qui fournissent l'énergie électrique nécessaire pour l'électrolyse de l'eau. Cette méthode est encore particulièrement coûteuse (environ 10,36 $\$.kg^{-1}$ d'H_2 produit).[3]

Les électrolyseurs à basse température actuellement commercialisés ont une efficacité allant 56 à 73 %.[7] Les systèmes alcalins sont les électrolyseurs les plus développés et les moins coûteux. Ils ont cependant le rendement le plus bas et les coûts en énergie électrique les plus élevés. Or l'électricité est le principal coût dans de la production d'hydrogène par électrolyse de l'eau. Ainsi des électrolyseurs à membrane échangeuse de protons (MEP) et à oxydes solides (Solid Oxide Electrolysis Cells, SOEC) ont été développés. Les électrolyseurs SOEC sont les plus efficaces du point de vue électrique, mais sont les moins développés du point de vue technologique. Les électrolyseurs MEP sont plus efficaces que les alcalins mais coûtent plus chers que ces derniers.

L'électrolyse de l'eau représente une source idéale d'hydrogène, mais cette approche est encore peu rependue (5 % du total).[3] Si l'électricité nécessaire à cette méthode était produite à partir de technologies à empreinte carbone proche de zéro, l'impact de l'électrolyse sur les émissions de gaz à effet de serre serait considérablement réduit. De plus de nombreuses barrières technologiques restent à franchir : le coût de l'investissement reste encore élevé pour le développement des électrolyseurs, causés par des matériaux coûteux, des systèmes relativement petits dont l'emploi est réduit aux batteries de voiture ou de vélo avec des rendements moyens. Tous ces paramètres constituent des obstacles à la diminution du coût élevé de l'hydrogène produit par l'électrolyse.

---

[6] Wang, Z. L.; Naterer, G. F.; Gabriel, K. S.; Gravelsins, R.; Daggupati, V. N. *Int. J. Hydrogen Energy* **2009**, *34*, 3267-3276.
[7] Holladay, J. D.; Hu, J.; King, D. L. *Catal. Today* **2009**, *139*, 244-260.

1.3. Production d'hydrogène à partir de la biomasse

Les efforts actuels tendent vers des alternatives basées sur l'utilisation de la biomasse. Cette matière première constitue l'unique source de carbone renouvelable susceptible de compenser les combustibles fossiles.[5]

La biomasse est une matière organique principalement d'origine végétale dans laquelle l'énergie de la lumière du soleil a été stockée dans des liaisons chimiques pendant la photosynthèse. Bien que du CO_2 soit émis lorsque la biomasse est utilisée pour la production d'énergie, cette quantité d'émissions gazeuses est égale à la quantité absorbée par les organismes durant leurs vies. Les méthodes thermochimique et biochimique sont les deux modes de production d'hydrogène à partir de biomasse.

Les méthodes thermochimiques correspondent aux procédés de combustion, de pyrolyse et de gazéification. La combustion produit des gaz à une température comprise entre 800 entre 1000 °C, tandis que le procédé de pyrolyse produit des gaz, des liquides et des solides. La gazéification est plus efficace que la combustion puisqu'elle permet la production de gaz avec une teneur en charbon et en goudron réduite.[8]

La combustion et la gazéification produisent un gaz de synthèse principalement constitué d'hydrogène mais également de méthane et de monoxyde de carbone. Ces mélanges peuvent ensuite être traités pour produire davantage d'hydrogène par reformage et par réaction du gaz à l'eau (Water Gas Shift, WGS).[9]

Les processus biologiques sont moins nocifs pour l'environnement et moins coûteux en énergie, car ils fonctionnent dans des conditions douces. Cependant les rendements en hydrogène sont faibles et dépendent de la matière première. Un procédé avec un rendement de 10 % permet la production d'un kilogramme d'hydrogène pour 2,13 $ environ. D'autre part, les procédés thermochimiques sont beaucoup plus rapides et permettent un rendement de 50 % pour un procédé de gazéification, avec un coût estimé entre 1,77 et 2,05 $ par kilogramme d'hydrogène formé.[10]

La production d'hydrogène à partir de biomasse est encore peu exploitée puisqu'elle nécessite une mise en œuvre particulièrement complexe et un investissement important. Cependant la tendance actuelle à vouloir valoriser la biomasse et en particulier les déchets, ainsi que l'intérêt pour l'énergie hydrogène, conduiront probablement au développement de cette filière.

---

[8] Abuadala, A.; Dincer, I. *Int. J. Energy Res.* **2012**, *36*, 415-455.
[9] La réaction de WGS correspond à la réaction entre du monoxyde de carbone et de la vapeur d'eau pour former de l'hydrogène et du dioxyde de carbone. Pour une revue sur la réaction du gaz à l'eau (WGS) : Ambrosi, A.; Denmark, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12164-12189.
[10] Nikolaidis, P.; Poullikkas, A. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, *67*, 597-611.

La molécule d'hydrogène est particulièrement énergétique : un kilogramme d'hydrogène renferme trois fois plus d'énergie que son équivalent en essence. Cependant la faible densité volumique de l'hydrogène (0,08988 $g.L^{-1}$) est un important paramètre limitant pour le développement du stockage et du transport à grande échelle. En effet pour produire autant d'énergie qu'un litre d'essence, environ 4,6 litres d'hydrogène comprimé à 700 bars sont nécessaires.[11] Des technologies alternatives à la compression ou au stockage cryogénique coûteux ont donc été étudiées. Elles consistent à stocker de l'hydrogène sous forme de matériaux nanostructurés (adsorption d'hydrogène moléculaire) et de matériaux à base d'hydrures, dont les compositions et les processus de fonctionnement seront brièvement présentés dans la section suivante.

2. Méthodes de stockage de l'hydrogène

2.1. Le stockage sous la forme de matériaux absorbants

L'une des principales méthodes de stockage de l'hydrogène est l'adsorption d'hydrogène à la surface de matériaux, qui exploitent les interactions de Van der Waals entre l'hydrogène moléculaire et un matériau poreux. En raison de la faiblesse de cette interaction, l'adsorption doit se pratiquer à des températures très basses (azote liquide, - 196 °C) sous des pressions élevées d'hydrogène (10-100 bars), variant en fonction de l'adsorbant et de l'application envisagée.[12] Pour que les matériaux d'adsorption soient efficaces, ils doivent avoir une grande surface spécifique et sont donc généralement très poreux.[13]

Plusieurs grandes familles de matériaux existent : des matériaux à base de carbone[14], des polymères poreux[15], des zéolithes[16] ou des structures organométalliques (Metal Organic Framework, MOF). Les MOFs sont une classe de matériaux applicable au stockage de l'hydrogène en raison de la multiplicité des designs possibles, de leur porosité permanente, du large volume de leur pore et de la grande capacité de stockage (jusqu'à 16 % en poids théorique). Parmi les nombreux matériaux MOFs dopés, ceux à base de zirconium se sont révélés être les meilleurs candidats pour le stockage de l'hydrogène. Par exemple le $(Zr_6O_4)(OH)_4(CO_2)_n$ présente une capacité volumétrique d'absorption de de 44,4 $g.L^{-1}$ à 65 bar et à 77 K.[17]

[11] Mori, D.; Hirose, K. *Int. J. Hydrogen Energy* **2009**, *34*, 4569-4574.
[12] Andersson, J.; Gronkvist, S. *Int. J. Hydrogen Energy* **2019**, *44*, 11901-11919.
[13] Langmi, H. W.; Ren, J.; North, B.; Mathe, M.; Bessarabov, D. *Electrochim. Acta* **2014**, *128*, 368-392.
[14] Xia, Y.; Yang, Z.; Zhu, Y. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 9365-9381.
[15] Germain, J.; Fréchet, J. M. J.; Svek, F. *Small* **2009**, *5*, 1098-1111.
[16] Weitkamp, J.; Fritz, M.; Ernst, S. *Int. J. Hydrogen Energy* **1995**, *20*, 967-970.
[17] Gomez-Gualdron, D. A.; Gutov, O. V.; Krungleviciute, V.; Borah, B.; Mondloch, J. E.; Hupp, J. T.; Yildirim, T.; Farha, O. K.; Snurr, R. K. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 5632-5639.

2.2. Le stockage sous la forme d'hydrures

Le deuxième mode de stockage d'hydrogène non mécanique est celui des hydrures. Comparativement à l'adsorption, les hydrures sont thermiquement plus stables (gain de sécurité), mais une quantité d'énergie importante doit être fournie pour libérer l'hydrogène.[12]

L'une des difficultés rencontrées avec ce type de stockage est le recyclage de l'hydrure comme dans le cas de $NaBH_4$ par exemple. Malgré l'intérêt de ce matériau qui dispose d'une capacité gravimétrique relativement élevée (10,8 % en masse), ses méthodes de recyclage sont considérées trop onéreuses pour une utilisation dans des systèmes embarqués.[18]

Malgré ces limitations, les hydrures peuvent stocker de grandes quantités d'hydrogène et méritent donc d'être pris en compte. De plus ce mode de stockage de l'hydrogène peut être très utile pour les systèmes qui ne peuvent pas se ravitailler tels que les fusées par exemple.[19]

2.2.1. Les hydrures métalliques

Les hydrures métalliques peuvent être regroupés en trois grandes classes : les hydrures métalliques élémentaires (exemple : LiH, MgH_2, $PdH_{0,6}$ ou TiH_2), les hydrures intermétalliques incorporant deux métaux dont un sans hydrure (exemple : $TiFeH_x$, $TiMn_2H_x$ et $LaNi_5H_x$) et les complexes métalliques d'hydrures (exemple : $LiBH_4$, $NaAlH_4$).

Depuis les travaux pionniers sur Mg_2Ni en 1968,[20] plusieurs alliages ont été étudiés : $LaNi_5$[21], TiFe, $ZrCr_2$ et des solutions solides composées de vanadium (1–10 bar, 0–100 °C).[22] Dans les années 1980, ces études ont conduit aux premières batteries Ni-MH employées ensuite dans des véhicules hybrides. En raison de leurs densités gravimétriques et volumétriques en hydrogène plus élevées, les hydrures métalliques et les complexes légers (alanates ou borohydrures) ont ensuite été étudiés pour des applications à grande échelle.[23] Les hydrures à base de magnésium et les borohydrures ont été particulièrement développés ces dernières années en raison de leur densité en hydrogène (7,6 % pour MgH_2 et 18,4 % pour $LiBH_4$), une température de déshydrogénation modérée et une forte abondance naturelle des métaux correspondants. Cependant la régénération de ces matériaux est encore difficile.

Pour la plupart des hydrures métalliques, les processus de stockage et de relargage sont assez simples. Durant l'hydrogénation, l'hydrogène est comprimé et subit une réaction exothermique pour former l'hydrure de métal. A l'inverse pendant la déshydrogénation, l'hydrure de métal subit une réaction endothermique à une température élevée et à une pression réduite pour relarguer l'hydrogène.

---

[18] Ouyang, L.; Zhong, H.; Li, H. W.; Zhu, M. *Inorganics* **2018**, *6*, 10-22.
[19] (*a*) Schlapbach, L.; Züttel, A. *Nature* **2001**, *414*, 353-358. (*b*) Mohtadi, R.; Orimo, S. *Nature Rev. Material* **2016**, *2*, 1-15.
[20] Reilly, J. J.; Wiswall, R. H. *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 2254-2256.
[21] Buschow, K. H.; Van Mal, H. H. *J. Less-Common Met.* **1972**, *29*, 203-210.
[22] Buschow, K.; Van der Goot, A. *J. Less-Common Met.* **1968**, *14*, 323-328.
[23] Pour une revue sur la stabilité des borohydrures et des alanates : George, L.; Saxena, S. K. *Int. J. Hydrogen Energy* **2010**, *35*, 5454-5470.

La majorité de la demande énergétique pour ce système de stockage basée sur la thermolyse correspond généralement à la chaleur nécessaire à la réaction de déshydrogénation. Le paramètre critique est alors l'enthalpie de déshydrogénation.

2.2.2. Les hydrures chimiques

Les hydrures chimiques sont composés d'éléments encore plus légers que les hydrures métalliques conventionnels avec donc une capacité gravimétrique de stockage d'hydrogène plus élevée.[24] Parmi les hydrures chimiques on trouve le borazane BH_3NH_3 ou l'acide formique qui a une densité énergétique de 4,4 % en masse.[3] L'ammoniac, le méthanol et les cycloalcanes[25] peuvent également être déshydrogénés en présence d'un catalyseur. Ces espèces chimiques sont particulièrement adaptées à une distribution à grande échelle mais cependant leur utilisation est difficilement réversible, et donc plutôt à usage unique.

Il existe actuellement une quantité importante de recherches sur la production d'hydrogène. Même si le vaporeformage reste actuellement la méthode la plus utilisée, le développement de méthodes ne reposant pas sur les ressources fossiles ne cesse d'augmenter.

Le développement de liquides organiques pour le stockage et la production d'hydrogène est une alternative en plein essor (Liquid Organic Hydrogen Carriers, LOHC).[24] Cette stratégie constitue une approche idéale qui consiste à produire l'hydrogène à proximité directe du lieu de consommation, éliminant les contraintes du stockage et de la distribution d'hydrogène. Idéalement cette méthode est réalisée dans des conditions chimiques neutres, à température proche de l'ambiante et sans générer de déchets toxiques.

Comparativement à une liaison carbone-hydrogène, la liaison silicium-hydrogène a une polarité inversée et est beaucoup plus faible ($E_{C\text{-}H}$ = 411 kJ.mol^{-1} et $E_{Si\text{-}H}$ = 318 kJ.mol^{-1}). Les hydrosilanes se caractérisent donc par une faible réactivité vis-à-vis de l'eau à température ambiante entraînant un dégagement d'hydrogène, permettant l'alimentation de moteurs ou de piles à combustible.

3. Production catalytique d'hydrogène faisant intervenir des hydrosilanes

Les hydrosilanes qui comportent des liaisons silicium-hydrogène se caractérisent par de multiples possibilités pour leur activation : les métaux de transitions, les acides ou les bases de Lewis.[26] Les différentes méthodes d'activation des hydrosilanes seront donc présentées dans la suite de cette section.

[24] Zhu, Q. Z.; Xu, Q. *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 478-512.
[25] Pour une revue sur le couplage déshydrogénant catalytique d'hydrures chimiques : Okada, Y.; Sasaki, E.; Watanabe, E.; Hyodo, S.; Nishijima, H. *Int. J. Hydrogen Energy* **2006**, *31*, 1348-1356.
[26] Pour une revue sur l'activation catalytique des hydrosilanes : Lukevics, E.; Dzintara, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *295*, 265-315.

3.1.Catalyse avec des métaux de transition

En 1954, l'utilisation du cuivre est décrite pour la première fois pour un couplage déshydrogénant entre le triéthylsilane et l'éthanol (autoclave à 200 °C, rendement de 88 %).[27] Depuis, l'hydrolyse ou alcoolyse de la liaison silicium-hydrogène a été développée à température ambiante avec différents métaux de transition. Ainsi l'utilisation de catalyseurs à base de ruthénium, rhénium, cuivre, fer, iridium, palladium ou encore de zinc est décrite dans la littérature.[28]

Dans le cadre de la production d'hydrogène, Abu-Omar est l'un des précurseurs de la catalyse au rhénium cationique **C-1** à température ambiante (Schéma 2).[29]

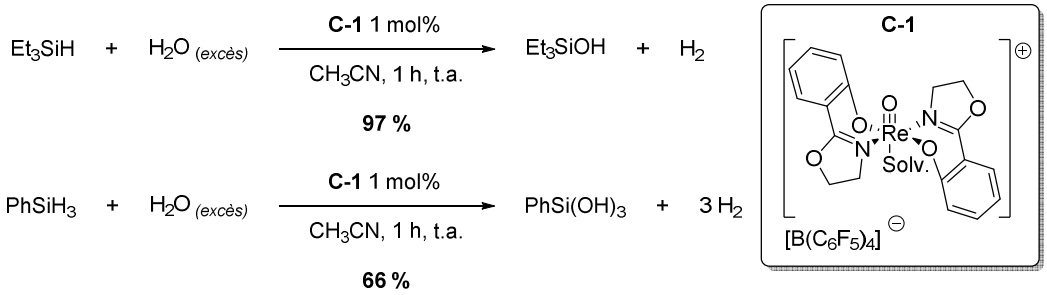


Schéma 2

Dans cette étude, les silanes primaires (ex : $PhSiH_3$) donnent un rendement plus faible que les silanes tertiaires (ex : Et_3SiH). Cependant, compte tenu des densités gravimétriques en hydrogène, un silane primaire reste plus pertinent pour la production d'hydrogène.

Grützmacher décrit ensuite la première utilisation d'un catalyseur au fer **C-2** pour la méthanolyse de $PhSiH_3$ (Schéma 3).[30] Il est intéressant de noter que le catalyseur peut être recyclé trois fois sans perte d'activité notable.

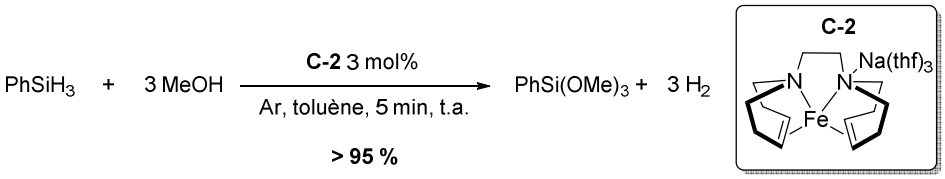


Schéma 3

[27] Dolgov, B. N.; Kharitonov, N. P.; Voronkov, M. G. *Zh. Obshch. Khim.* **1954**, *24*, 1178.
[28] [Ru] Choi, E.; Lee, C.; Na, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2369-2371. [Cu] Li, Z.; Xu, X.; Zhang, X. *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 1603-1606. Rendler, S.; Plefka, O.; Karatas, B.; Auer, G.; Fröhlich, R.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S.; Oestreich, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11512-11528. [Fe] Cardoso, J. M. S.; Lopes, R.; Royo, B. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *775*, 173-177. [Ir] Ventura-Espinosa, D.; Sabater, S.; Carretero-Cerdan, A.; Baya, M.; Mata, J. M. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2558-2566. [Pd] Li, Z.; Lin, S.; Ji, L.; Zhang, Z.; Zhang, X.; Ding, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1734-1737. [Zn] Sattler, W.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17462-17465.
[29] Ison, E. A.; Corbin, R. A.; Abu-Omar, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11938-11939.
[30] Lichtenberg, C.; Viciu, L.; Adelhardt, M.; Sutter, J.; Meyer, K.; de Bruin, B.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5766-5771.

En 2018, Mata décrit l'emploi d'un complexe d'iridium.[31] Son efficacité est illustrée par l'alcoolyse entre le méthanol et le 1,4-disilabutane (Schéma 4). Par ailleurs, une étude complète est réalisée avec sept hydrosilanes tels que le diméthylphénylsilane, le phénylsilane, l'hexylsilane, le triéthylsilane ou encore le diphénylsilane en présence de différents alcools (méthanol, éthanol, *n*-propylalcool, *n*-butylalcool et *iso*propanol).

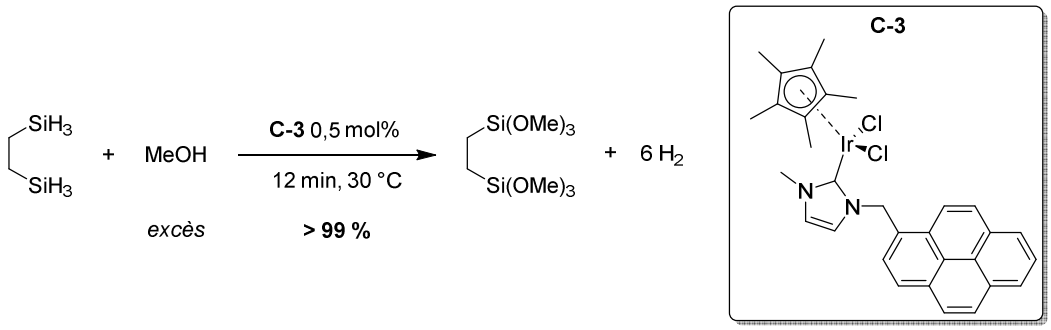


Schéma 4

Si des charges catalytiques très faibles sont atteintes, la disponibilité des complexes utilisés limite leur champ d'application. Dans ce contexte, afin d'éviter le recours aux métaux de transition, d'autres méthodes ont été développées.

3.2. Catalyse avec des acides de Lewis

En 1999, Piers décrit un rare exemple d'emploi d'acide de Lewis, le tris(pentafluorophényl)borane, comme catalyseur de l'alcoolyse hydrosilane à température ambiante (Schéma 5).[32]

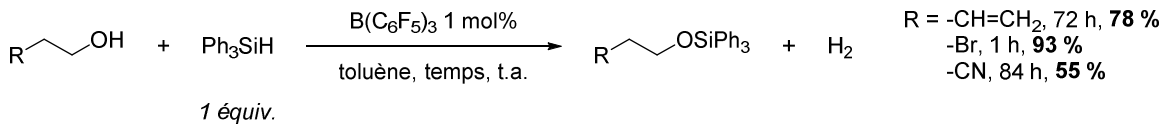


Schéma 5

Cette méthodologie tolère les esters, les halogènes, les alcynes, les alcènes et également les nitriles aux prix d'un ralentissement de la réaction. Contre-intuitivement, les alcools secondaires et tertiaires réagissent plus rapidement que les alcools primaires pourtant moins encombrés. D'après Piers, un équilibre initial entre l'alcool et $B(C_6F_5)_3$ forme une adduit, qui doit ensuite être dissocié pour permettre l'abstraction d'un hydrure par le borane (Schéma 6). L'adduit de Lewis avec un acide encombré étant plus stable dans le cas d'un alcool primaire que dans celui d'un alcool tertiaire, la concentration en borane libre est alors plus faible, ce qui se traduit par une cinétique plus lente.

[31] Ventura-Espinosa, D.; Sabater, S.; Carretero-Cerdan, A.; Baya, M.; Mata, J. M. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2558-2566.
[32] Blackwell, J. M.; Foster, K. L.; Beck, H. V.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4887-4892.

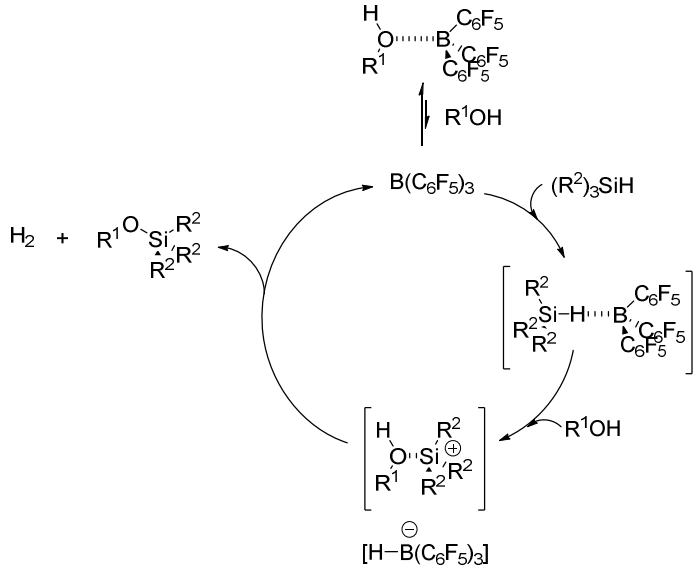


Schéma 6

En 2017, Ingleson développe un benzothiazolium original pour activer une liaison silicium-hydrogène (Schéma 7).[33] **C-4** représente une alternative innovante utilisant une paire de Lewis frustrée (FLP) qui est particulièrement facile à préparer. Par ailleurs les auteurs ne décrivent pas clairement le mécanisme de la réaction.

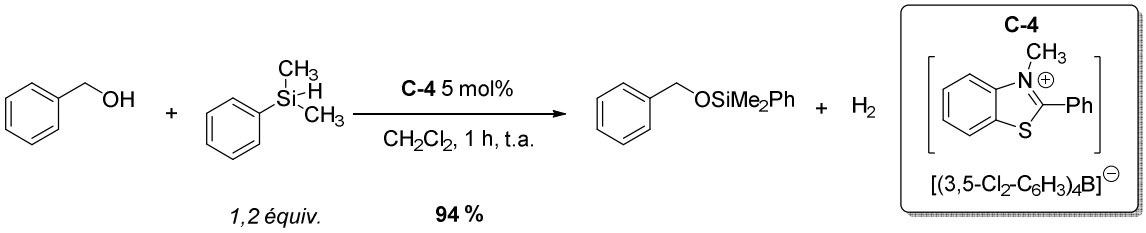


Schéma 7

Dans le cas de la silylation des alcools, la catalyse faisant intervenir des acides de Lewis est encore très peu répandue. De façon générale, les méthodologies décrites ne sont pas optimisées pour la production d'hydrogène. Dans cette dernière partie, l'utilisation des bases de Lewis qui est l'objet d'étude de ces travaux de thèse, sera exposée.

3.3. Catalyse avec des bases de Lewis

3.3.1. Activation des hydrosilanes catalysée par des bases ioniques

L'activation des hydrosilanes catalysée par des bases de Lewis ioniques est bien connue avec par exemple l'emploi de CsF ou KF pour l'hydrosilylation de fonctions carbonylées.[34] Suivant ce même

[33] Fasano, V.; Radcliffe, J. E.; Curless, L. C; Ingleson, M. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 187-193.
[34] Rendler, S.; Oestreich, M. Diverse Modes of Silane Activation for the Hydrosilylation of Carbonyl Compounds. In *Modern Reduction Methods,* Andersson, P. G.; Munslow, J. I., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008, 183-207.

mode d'activation, le *tert*-butylate de potassium est aussi employé pour la silylation d'hétérocycles[35] ou la coupure d'éther d'aryle.[36]

Brunel décrit en 2010 la silylation des alcools catalysée par le TBAF appliquée à la production douce d'hydrogène (Schéma 8).[37]

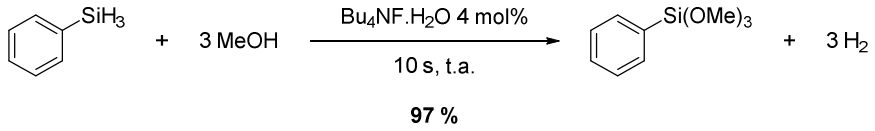


Schéma 8

Dans le même contexte, Kang décrit la méthanolyse d'hydrosilanes cycliques et linéaires catalysée par MeONa (Schéma 9).[38] Dans une autre publication, la mise au point d'un prototype de pile à combustible utilisant ce système catalytique est documentée.[39]

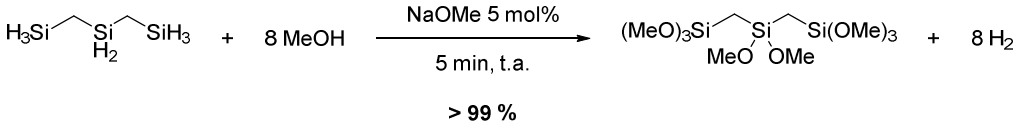


Schéma 9

Plus récemment, Grubbs a montré la silylation d'alcools primaires, secondaires et tertiaires en présence d'hydroxyde de sodium (10 mol%) pour la synthèse d'éthers silylés (Schéma 10).[40]

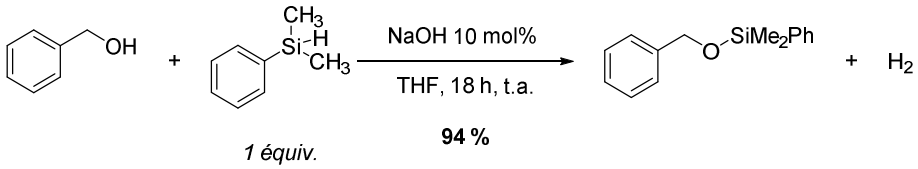


Schéma 10

Malgré la diversité structurelle des alcools testés, à l'exception des exemples présentés ci-dessus, les réactions ne sont pas réalisées à température ambiante (45-65 °C). De plus les cinétiques de réactions sont généralement assez lentes (18-24 heures).

---

[35] (*a*) Anton, A.; Toutov, A. A.; Liu, W. B.; Betz, K. N.; Fedorov, F.; Stoltz, B. M.; Grubbs, R. H. *Nature* **2015**, *518*, 80-84. (*b*) Banerjee, S.; Yang, Y. F.; Jenkins, I. D.; Liang, Y.; Toutov, A. A.; Liu, W. B.; Schuman, D. P.; Grubbs, R. B.; Stoltz, B. M.; Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Zare, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6880-6887.
[36] Fedorov, A.; Toutov, A. A.; Swisher, N. A.; Grubbs, R. H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1640-1645.
[37] Brunel, J. M. *Int. J. Hydrogen Energy* **2010**, *35*, 3401-3406.
[38] Han, W. S.; Kim, T. J.; Kim, S. K.; Kim, Y.; Kim, Y.; Nam, S. W.; Kang, S. O. *Int. J. Hydrogen Energy* **2011**, *36*, 12305-12312.
[39] Kim, Y.; Yoon, C. W.; Han, W. S.; Kang, S. O.; Nam, S. W. *J. Int. Hydrogen Energy* **2012**, *37*, 3319-3227.
[40] Toutov, A. A.; Betz, K. N.; Haibach, M. C.; Romine, A. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5776-5779.

D'un point de vue mécanistique, il est admis que le catalyseur s'additionne sur l'atome de silicium pour donner un intermédiaire pentacoordiné réatif.

Enfin, Pawluc décrit l'utilisation d'un borohydrure de sodium comme catalyseur pour l'alcoolyse des hydrosilanes (Schéma 11).[41] Une large gamme d'alcools et de silanes est testée, mais une absence de réactivité est observée pour des hydrosilanes tertiaires (Et_3SiH ou $tBuMe_2SiH$).

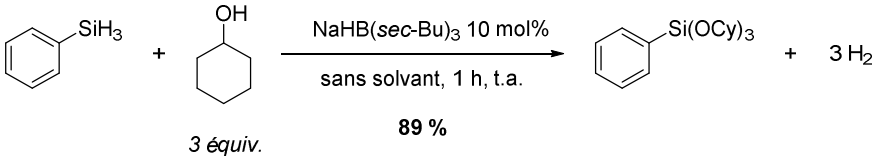


Schéma 11

Dans le cadre de l'activation de liaison silicium-hydrogène, l'efficacité des bases de Lewis ioniques a été montrée. Cependant dans le but de développer des conditions plus douces, avec des catalyseurs de plus grande variabilité moléculaire, les bases de Lewis non ioniques ont été envisagées.

3.3.2. Activation intramoléculaire des hydrosilanes par une amine

L'un des premiers exemples de coordination intramoléculaire silicium-azote a été montré par Frye en 1960 (Schéma 12a).[42] Corriu a étudié une série d'hydrosilanes munis d'une amine tertiaire et a ensuite examiné leur réactivité en présence d'alcools, d'acides carboxyliques, de cétones ou d'un aldéhyde.[43] En absence de la fonction amine, aucune silylation n'est observée même si de la triéthylamine est ajoutée au milieu réactionnel (Schéma 12b). Cet exemple suggère que l'hypercoordination intramoléculaire du silicium par une amine permet une activation efficace de la liaison silicium-hydrogène pour la silylation d'alcool.

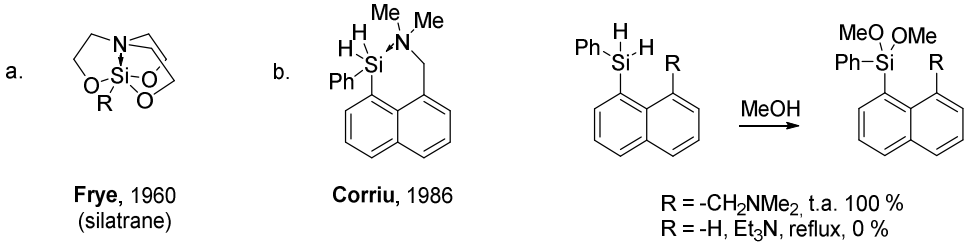


Schéma 12

Cependant la synthèse de ces silanes est longue en ne favorise donc pas leurs utilisations. En parallèle de cette méthodologie, le développement d'une catalyse employant des bases de Lewis non ioniques a aussi été décrit dans la littérature.

[41] Skrodzki, M.; Zaranek, M.; Witomska, S.; Pawluc, P. *Catalysts* **2018**, *8*, 618-625.
[42] (*a*) Frye, C. L.; Vogel, G. E.; Hall, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 996-997. (*b*) Frye, C. L.; Vincent, G. A.; Finzel, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6805-6811.
[43] Boyer, J.; Breliere, C.; Corriu, R. J. P.; Kpoton, A.; Poirier, M.; Royo, G. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *311*, C39.

3.3.3. Activation catalysée par des bases non ioniques

Dès 1951, Gilmann et Dunn étudient l'hydrolyse et l'alcoolyse du triphénylsilane dans la pipéridine sans préciser la nature du mécanisme (Schéma 13).[44]

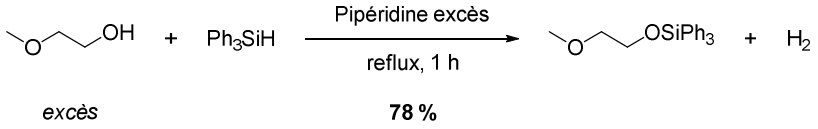


Schéma 13

Corriu a ensuite étudié la réactivité du 1-naphtylphénylfluorosilane en présence d'eau, d'alcool, d'amines et de thiols (Schéma 14a).[45] L'étude de différents nucléophiles pour promouvoir cette réaction a montré une efficacité supérieure de la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) et de la triéthylamine, suivi d'HMPA (hexaméthylhosphoramide) dans le cadre de l'alcoolyse de l'hydrosilane. Dans le cas du couplage déshydrogénant avec la benzylamine (Schéma 14b), l'amine joue le rôle du catalyseur en activant l'hydrosilane et de réactif pour le couplage déshydrogénant. La possibilité de coupler un thiol catalysé par la triéthylamine est également démontrée (Schéma 14c). Généralement, Corriu propose un intermédiaire activé pentacoordiné, suite à l'addition du nucléophile sur l'hydrosilane tétracoordiné.

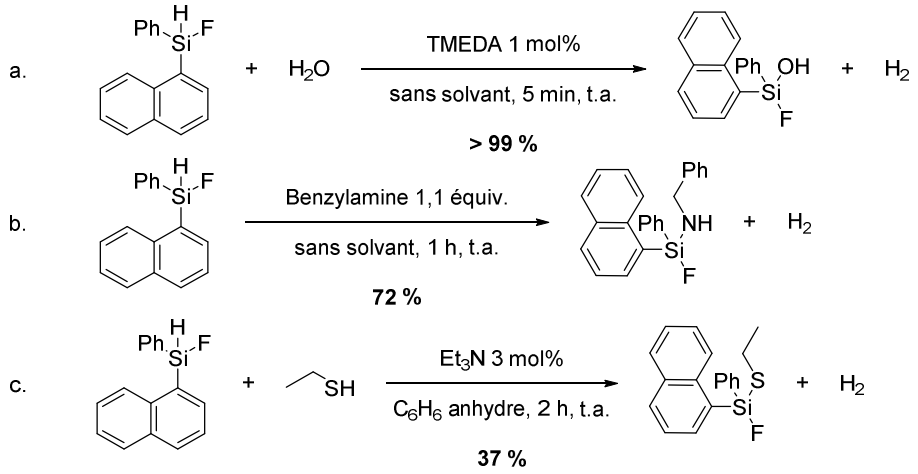


Schéma 14

Très récemment, Brunel a décrit l'hydrolyse des hydrosilanes catalysée par HMPA dans le cadre d'une étude sur la production d'hydrogène.[46] Il propose notamment cette réaction en présence de polyméthylhydrosiloxane (PMHS) en solution aqueuse basique (Schéma 15).

---

[44] (*a*) Gilman, H.; Dunn, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3404-3407. (*b*) Gilman, H.; Dunn, G. E.; Hartzfeld, H.; Smith, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1287-1288.
[45] Corriu, R. J. P.; Larcher, F.; Royo, G. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, 299-307.
[46] Brunel, J. M. *Int. J. Hydrogen Energy* **2017**, *42*, 23004-23009.

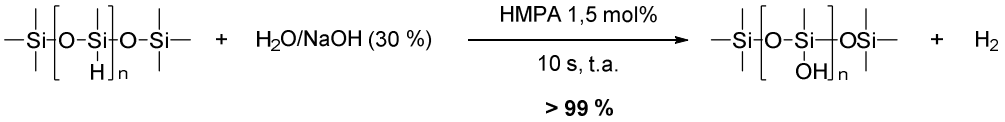


Schéma 15

L'un des points forts de cette méthode est l'utilisation du PMHS, qui est un sous-produit peu coûteux de l'industrie des polysiloxanes. Par ailleurs, des travaux de Grubbs décrivent l'utilisation de NaOH comme catalyseur en présence d'hydrosilanes secondaires et tertiaires, ce qui interroge sur l'apport du HMPA dans cette réaction.[40]

Si des progrès importants ont été réalisés pour la production catalytique d'hydrogène faisant intervenir des hydrosilanes, de nombreux point restent à améliorer :

- Trouver un système catalytique efficace pour le couplage déshydrogénant (conditions douces et faible charge catalytique). Idéalement, le catalyseur devrait être peu onéreux, disponible et stable.
- Le choix de l'hydrosilane est également important. Il devra posséder une densité gravimétrique élevée pour former un système efficace et écologique.
- Enfin il sera également important de rationaliser l'efficacité du catalyseur par une étude entre la structure et l'activité du système choisi, pour mieux comprendre le mécanisme réactionnel.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le commencement de ces travaux sur la silylation des alcools catalysée par une base de Lewis non ionique.

II. Résultats expérimentaux

1. Résultats préliminaires et mise au point des conditions opératoires

Dans un premier temps, il a été observé au laboratoire une réaction de silylation des alcools dans des conditions inhabituelles employant une base de Lewis non ionique. Jusqu'alors il semblait que seuls les travaux isolés de Corriu sur les silanes pentacoordinés par une amine tertiaire permettaient ce genre de réaction.[43] La synthèse de trialkoxysilanes catalysée par de la triéthylamine a donc été brièvement étudiée dans des conditions douces à température ambiante avec du phénylsilane (Schéma 16).

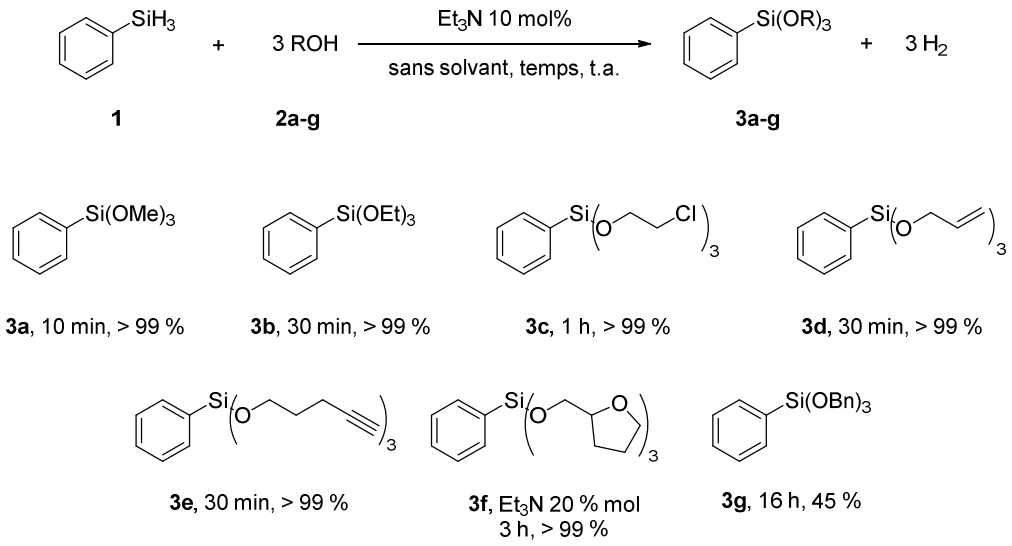


Schéma 16

Ces conditions réactionnelles permettent la silylation complète du méthanol en dix minutes à température ambiante (Schéma 16, **3a**). Lorsque l'éthanol est employé, le temps de réaction augmente à trente minutes pour une conversion complète (Schéma 16, **3b**). Ces conditions tolèrent des fonctions halogènes, alcènes et alcynes avec des rendements quantitatifs pour les alkoxysilanes dérivés du 2-chloroéthanol, de l'alcool allylique et du pent-4-ynol (Schéma 16, **3c**, **3d** et **3e**). En présence de 20 mol% de triéthylamine, l'alkoxysilane hétérocyclique **3f** est également obtenu après trois heures d'agitation (Schéma 16, **3f**). Enfin le dérivé de l'alcool benzylique est obtenu après purification avec un rendement de 45 % (Schéma 16, **3g**). La réaction n'étant pas complète après seize heures, une purification du produit a été réalisée par chromatographie sur gel de silice. Le rendement de 45 % est probablement dû à une dégradation partielle du trialkoxysilane au contact du gel de silice, diminuant inévitablement le rendement. Les autres alkoxysilanes sont obtenus avec une pureté suffisante ne nécessitant pas de purification particulière.

Le dégagement gazeux lié la synthèse de ces alkoxysilanes nous a conduit à nous intéresser à la production d'hydrogène. Dans un premier temps la silylation du méthanol par le phénylsilane a été

étudiée par spectroscopie RMN. L'analyse par RMN du proton de la cinétique de la réaction en présence d'un étalon interne a été difficile à exploiter. En effet, la disparition des signaux caractéristiques des hydrures du phénylsilane (δ = 4,23 ppm) rapportée au signal correspondant à l'apparition du triméthoxy(phényl)silane (δ = 3,50 ppm) donnait des résultats peu reproductibles d'une réaction à l'autre. En outre la RMN ne permet pas de distinguer le mono, le di et le tri-alkoxysilane de manière certaine.

Dans un deuxième temps, la mesure précise du volume d'hydrogène dégagé au cours de la réaction a donc été étudiée. Les expériences ont été réalisées avec une burette inversée et graduée de 50 mL permettant l'étude de réactions employant 0,5 mmol de phénylsilane (détails disponibles dans la partie expérimentale). Dans ces conditions le volume correspondant à une quantité théorique de 1,5 mmoles d'hydrogène est de 36,1 mL.[47]

Une première série de mesures a permis de mettre au point le suivi de la réaction. Les mesures décrites dans les prochaines parties ont été systématiquement doublées. De plus cette méthode d'analyse s'est avérée fiable et facile de mise en œuvre.[48] Un écart type moyen de ± 0,6 mL (1,55 % d'erreur) a été calculé pour la silylation du méthanol en présence de 10 mol% de triéthylamine (Schéma 17, Graphique 1). Pour plus de clarté, seule la moyenne des valeurs obtenues sera présentée par la suite.

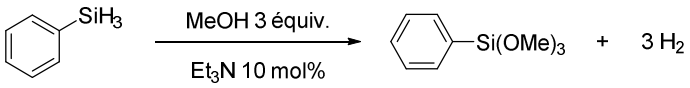
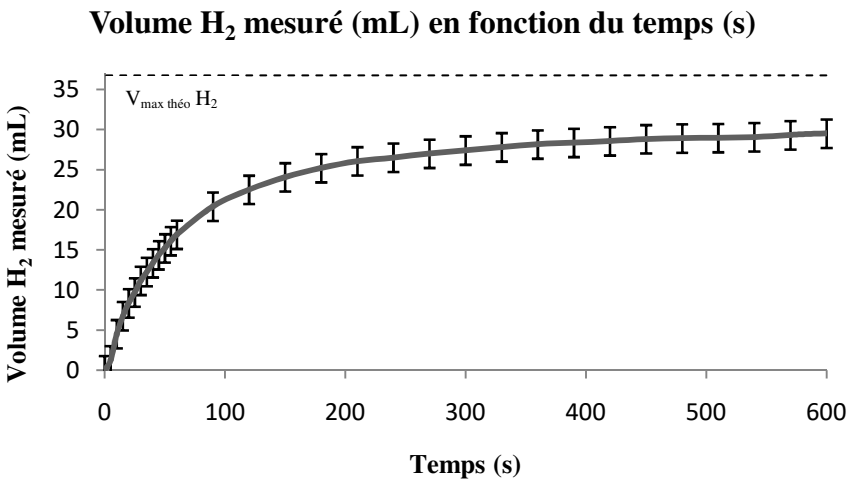


Schéma 17



Graphique 1

[47] Selon la loi des gaz parfaits à 20 °C (soit 293,15 K), pour une pression d'une atmosphère (soit 101325 Pa), on a : $PV(H_2) = n(H_2)RT \leftrightarrow V(H_2) = \frac{n(H_2)RT}{P} = \frac{1{,}5 \times 10^{-3} \times 8{,}314 \times (273{,}15+20)}{1{,}013 \times 10^5} = 3{,}608 \times 10^{-5}\ m^3 = 36{,}1\ mL.$

[48] Etanchéité du système vérifiée avant et après la réaction.

Une fois que la méthodologie a été mise au point avec une erreur de mesure acceptable, les paramètres de la réaction pouvaient être étudiés plus spécifiquement. Ainsi, c'est par l'examen de différents hydrosilanes qu'a débuté ces travaux.

2. Etude de la réactivité des hydrosilanes

Par convention, les hydrosilanes seront désignés ensuite de la façon suivante : un hydrosilane primaire désignera un trihydrosilane ($RSiH_3$), un hydrosilane tertiaire désignera un monohydrosilane (R_3SiH).

Initiallement, l'influence de la structure de l'hydrosilane sur la vitesse de la réaction a été étudiée. Pour cette première phase d'essais, c'est la triéthylamine qui a été choisi en présence de méthanol. Des tests préliminaires sur la stœchiométrie de l'alcool avec six et trois équivalents de méthanol ont montré une réaction complète en deux minutes et trois heures respectivement. Ainsi quatre équivalents de méthanol ont ensuite été utilisés pour une silylation complète en dix minutes. Sept hydrosilanes ont été testés dans ces conditions, regroupés dans trois graphiques en fonction de la nature de l'hydrosilane (Schéma 18).

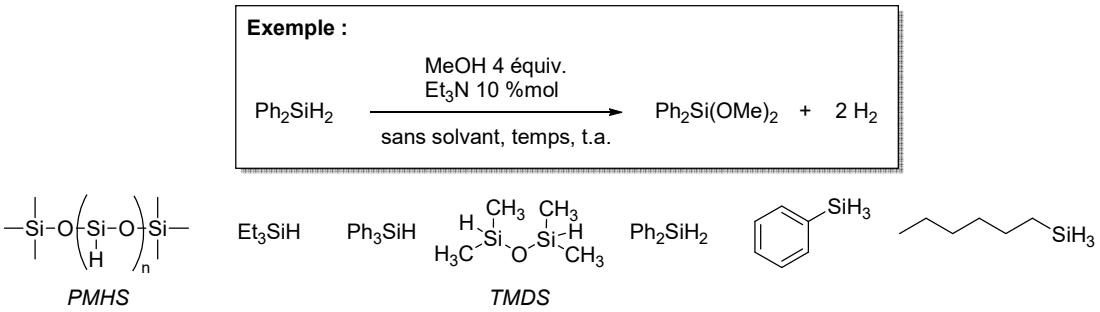
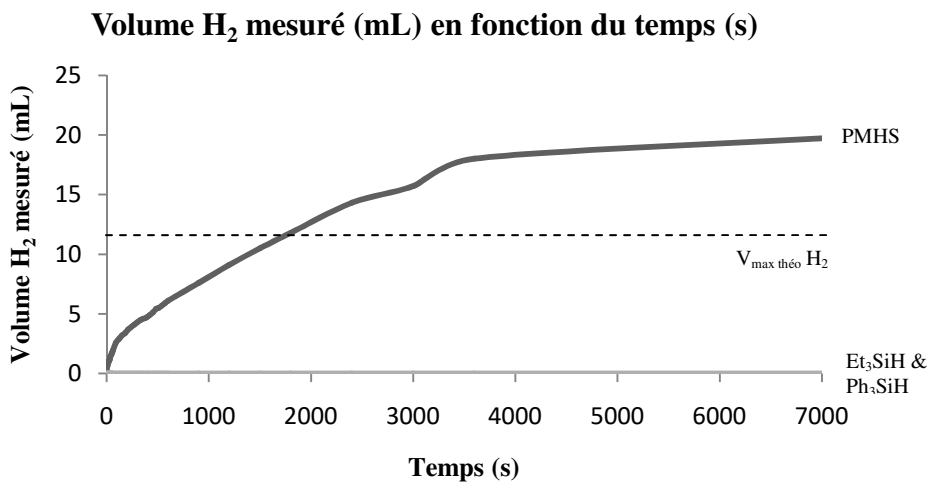


Schéma 18

Pour conserver la même stœchiométrie en hydrogène dans la réaction avec un hydrosilane tertiaire, 1,33 équivalent d'alcool a été introduit. Le volume théorique d'hydrogène produit est alors de 12,0 mL pour 0,5 millimole d'hydrosilane. Aucune réactivité n'a été observé pour le triéthylsilane ou le triphénylsilane dans ces conditions (Graphique 2). Un autre exemple d'hydrosilane tertiaire intéressant est le PMHS.[49] En effet ce polymère est un déchet de l'industrie du silicium, ce qui le rend disponible et peu cher. Un volume de 19 mL est atteint après une heure d'agitation, ce qui est supérieur au volume d'hydrogène théorique. Cette observation peut s'expliquer par la difficulté à évaluer précisément la quantité d'hydrure introduite, puisque les calculs de matière sont basés sur une moyenne en monomère au sein du polymère.[50]

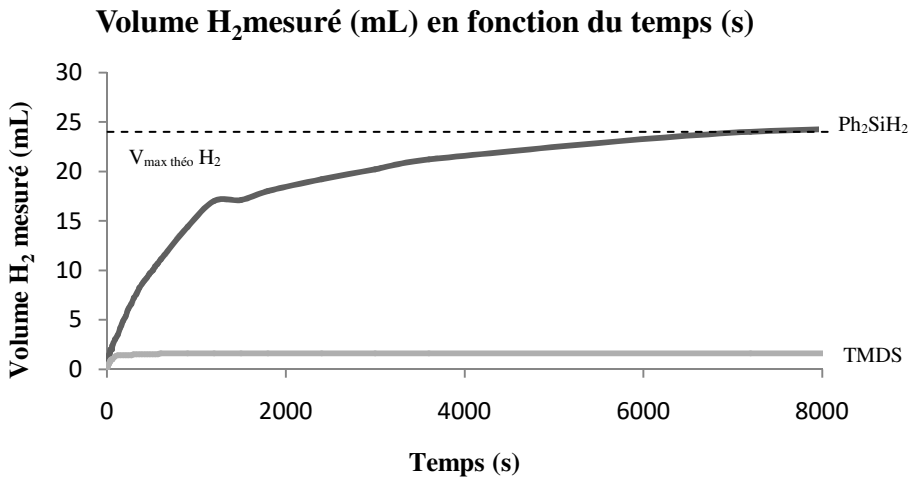
[49] Calcul masse introduite à partir de la $M_{monomère}$ = 31 g.mol^{-1}.
[50] Structure : $(CH_3)_3SiO[(CH_3)HSiO]_nSi(CH_3)_3$, masse moléculaire moyenne = 1700 – 3200 g.mol^{-1}.



Graphique 2

Dans les mêmes conditions que celles décrites en Schéma 18, le volume théorique d'hydrogène est de 24 mL pour les hydrosilanes secondaires. Le diphénylsilane produit 11 mL d'H_2 après dix minutes, soit environ 50 % de conversion, puis voit sa cinétique fortement ralentir (Graphique 3). Cette observation suggère donc que le premier hydrure de l'hydrosilane est plus réactif que le second. Ce manque de réactivité pourrait être expliqué par la substitution d'un des hydrures par un groupe méthoxy. Cette étape formerait un intermédiaire silylé moins réactif pour la seconde silylation, justifiant le ralentissement de la cinétique de réaction.

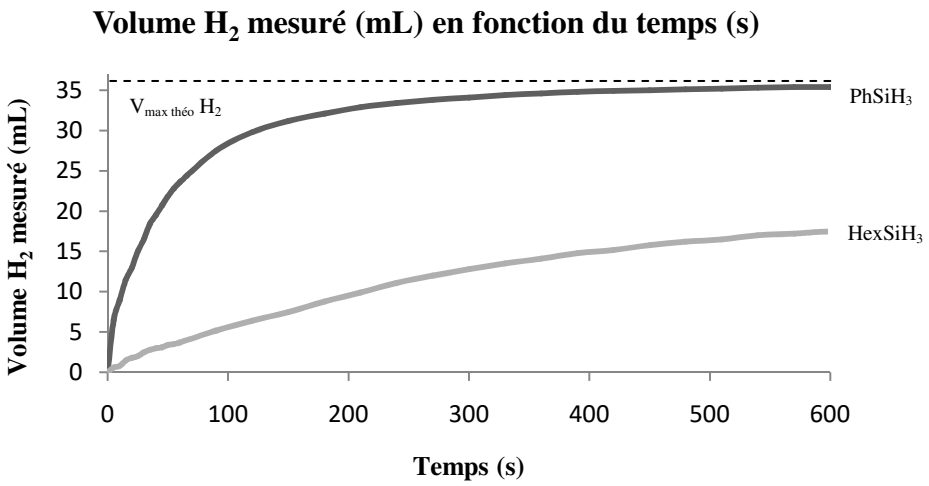
Le tétraméthyldisiloxane (TMDS) est un cas particulier, puisque sa structure comporte deux atomes de silicium portant chacun un hydrure (Schéma 18). Une réactivité minime stagnant autour de 1,6 mL d'hydrogène produit est observée pour cet hydrosilane (Graphique 3). Ce résultat peut être rapproché à l'absence de réactivité observée pour les hydrosilanes tertiaires présentés ci-dessus.



Graphique 3

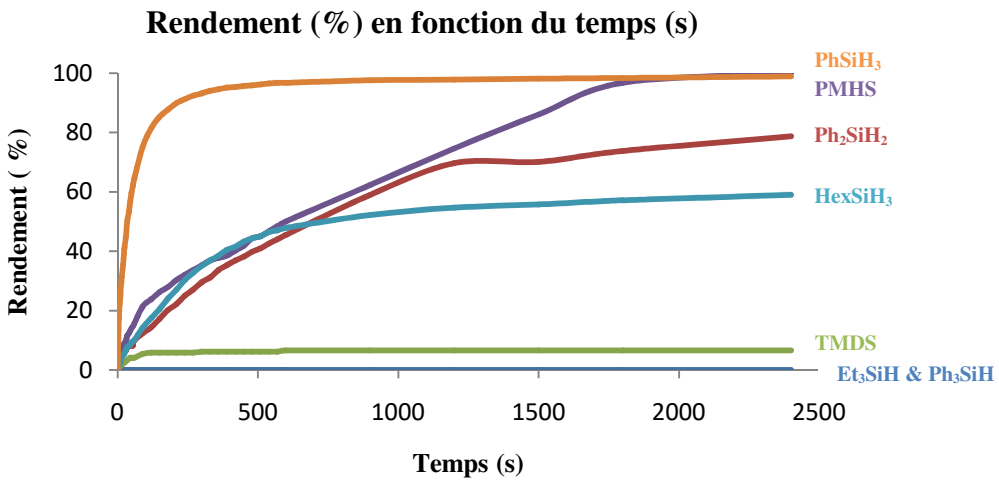
Pour finir deux hydrosilanes primaires ont été testés (Graphique 4). Il apparait très clairement que le phénylsilane possède la cinétique de réaction la plus favorable. En effet la réaction atteint 95 % de

rendement après seulement six minutes d'agitation. Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus avec l'hexylsilane. Cet hydrosilane est également muni de trois hydrures potentiellement réactifs. Cependant la réaction n'atteint que 60 % de conversion après plus de 40 minutes. Cette observation suggère qu'un groupe aromatique sur le silicium améliore la réactivité de l'hydrosilane par rapport à un groupe aliphatique. En effet le phényle est groupe électroattracteur (-I) alors qu'un hexyle qui est un groupe électrodonneur (+I). Ainsi le phényle appauvrit le silicium, ce qui augmente son caractère acide de Lewis. De plus l'encombrement stérique généré par un groupe hexyle est bien plus important que dans le cas d'un phényle.



Graphique 4

Les volumes théoriques d'hydrogène produient pour une conversion complète sont différents pour les hydrosilanes primaires, secondaires et tertiaires. Ainsi pour résumer dans un graphique l'ensemble des résultats décrits précédemment, les volumes d'hydrogène sont rapportés au rendement de la réaction (Graphique 5).



Graphique 5

Ces résultats montrent une tendance selon laquelle les silanes primaires sont plus réactifs que les secondaires, eux-mêmes plus réactifs que les tertiaires. On remarque une plus grande efficacité du diphénylsilane (en rouge) par rapport à l'hexylsilane (en bleu), qui est un hydrosilane primaire. Cette observation confirme l'intérêt d'un groupe phényle plutôt qu'un groupe alkyle sur l'hydrosilane qui augmente l'acidité de Lewis du silicium, améliorant ainsi sa réactivité.

Pour la suite de ces travaux, le phénylsilane a donc été sélectionné comme hydrosilane. Le $PhSiH_3$ est également un bon candidat car son pourcentage gravimétrique en masse (2,8 %) est plus élevé que dans les cas du PMHS (1,7 %) et du TMDS (1,5 %).[37,51] Toutefois, ces valeurs doivent être mises en perspective avec le pourcentage gravimétrique de composés tels que $NaBH_4$ (10,8 %). L'influence de la nature des alcools a donc ensuite été examinée.

3. Etude de la réactivité des alcools et du phénol

Pour la suite de cette étude, la réactivité de cinq alcools et d'un phénol a été examinée (Tableau 1). Les valeurs de pKa sont données dans le DMSO car les réactions ne sont pas réalisées dans l'eau. L'objectif initial consistait à observer la réactivité d'alcools possédant des acidités différentes pour tenter de rationaliser le mécanisme réactionnel.[52] Par exemple l'hexafluoro-2-propanol (HFIP) et le phénol ont été sélectionnés pour leurs faibles pKa de 17,9 et 18,0 respectivement. D'autre part le *tert*butanol et l'*iso*propanol ont été étudiés pour l'influence de l'encombrement stérique dans le cadre de cette réaction.

ROH	pKa (DMSO)
*Tert*butanol	32,2
*Iso*propanol	30,3
Ethanol	29,8
Méthanol	29,0
Phénol	18,0
HFIP	17,9

Tableau 1

Ainsi, c'est le phénol suivi de l'HFIP qui montrent les meilleures réactivité vis-à-vis du phénylsilane pour cette silylation (Schéma 19). Des conversions complètes en 30 et 45 secondes sont obtenues respectivement (Graphique 6). Les alcools qui sont les moins acides tels que l'*iso*propanol et le *tert*butanol ne régissent pas et aucun dégagement gazeux n'est détecté.

[51] Pourcentage gravimétrique en masse = $\frac{\sum M_{hydrogène}}{M_{totale\ du\ composé}} \times 100$ ou M est la masse molaire en g.mol^{-1}.

[52] (*a*) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295-3299. (*b*) Bordwell, F. G.; McCallum, R. J.; Olmstead, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1424-1427. (*c*) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

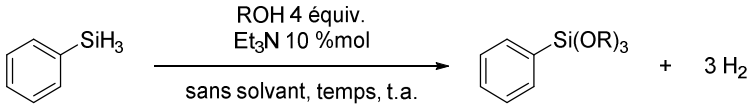
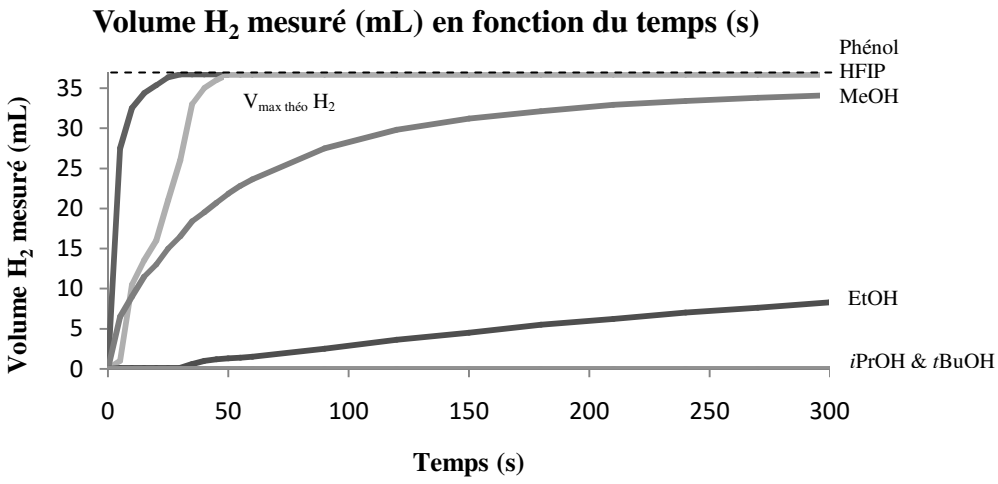


Schéma 19



Graphique 6

En dehors de l'acidité de Brønsted de l'alcool, l'encombrement stérique peut également jouer un rôle dans cette absence de réactivité. Toutefois l'HFIP atteint une conversion complète rapidement, alors que son encombrement stérique est supérieur à celui de l'*iso*propanol. Le pKa de l'*iso*propanol (30,3) étant très supérieur à celui de l'HFIP (17,9), il semblerait que l'acidité de l'alcool soit le caractère déterminant pour cette réaction. En revanche, l'éthanol et le méthanol qui suivent cette même tendance, ont des pKa assez proches de 29,8 et 29,0 respectivement. Or la cinétique de réaction est bien plus rapide avec le méthanol qu'avec l'éthanol. La rationalisation du comportement des alcools s'appuyant sur les pKa présente donc des limites. On peut toutefois noter que l'ordre d'efficacité des alcools testés est le même que celui décrit par Mata dans le cadre de la silylation des alcools catalysée à l'iridium.[31]

Pour la production d'hydrogène, l'utilisation de phénol ou d'HFIP n'est clairement pas satisfaisante. Dans ces conditions, l'objectif était de trouver un autre système catalytique qui améliorerait les cinétiques pour l'éthanol ou le méthanol. Ainsi la nature du catalyseur a été étudiée dans la suite de ces travaux.

4. Etude de l'efficacité des catalyseurs

Jusqu'ici seule la triéthylamine avait été utilisée pour étudier les différents paramètres de la réaction. Afin de déterminer une base de Lewis non ionique efficace pour la silylation d'alcool, dix bases azotées ont été testées pour cette étude (Schéma 20).

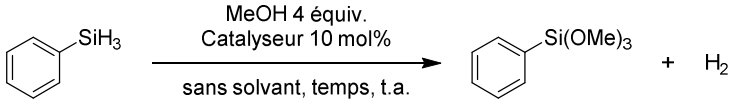
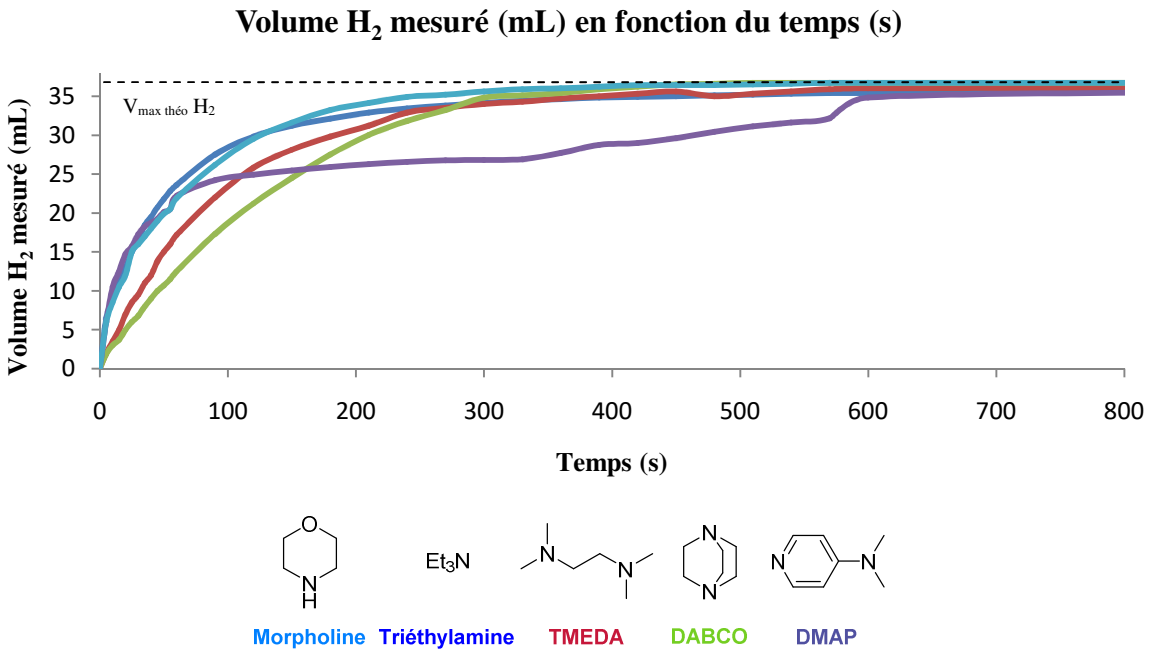


Schéma 20

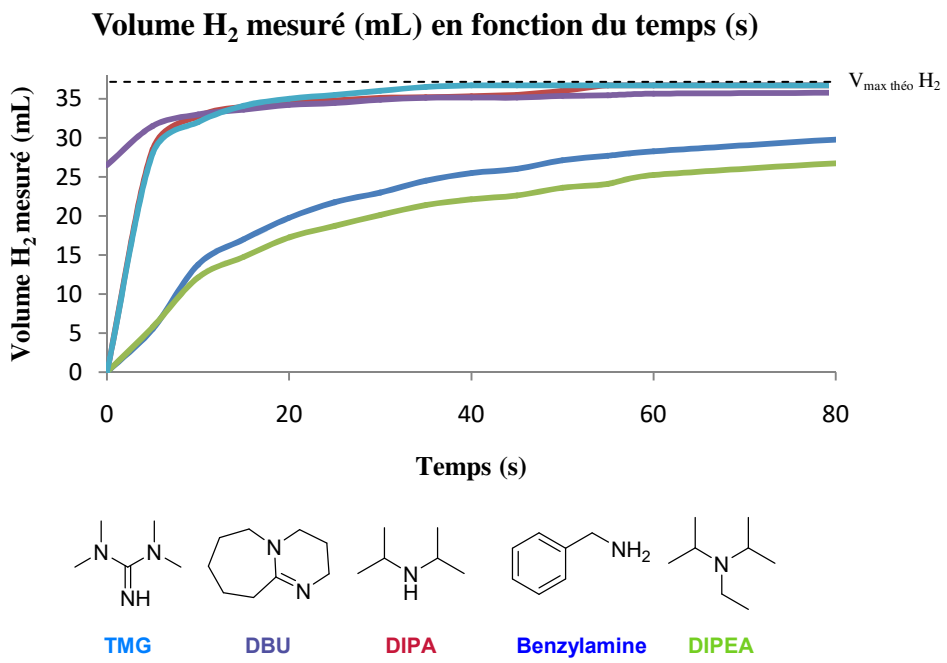
Dans un premier temps, cinq bases azotées ont été étudiées (Graphique 7). Pour plus de clarté, les temps de réactions exposées sont réduits à 800 secondes, ce qui permet déjà d'apercevoir une tendance.



Graphique 7

La morpholine et la triéthylamine présentent des cinétiques très proches. La morpholine est cependant plus efficace que la triéthylamine puisque la réaction est terminée en seulement six minutes contre dix minutes pour la triéthylamine. Ces deux catalyseurs sont suivis de la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) et du 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) qui atteignent des conversions complètes en sept minutes. Un cas particulier est l'emploi de la diméthylaminopyridine (DMAP) qui suit une cinétique identique de celle de la morpholine pendant la première minute, puis qui ralentie fortement et atteint finalement une conversion complète en 25 minutes.

D'autres bases azotées ont par la suite été testées et présentent une meilleure efficacité (Graphique 8).



Graphique 8

Les bases azotées qui montrent les meilleures activités sont la diisopropylamine (DIPA), le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) et la tétraméthylguanidine (TMG). La conversion avec ces catalyseurs est complète en moins de deux minutes. La benzylamine et la diisopropyléthylamine (DIPEA) se trouve à la suite de ces trois catalyseurs les plus efficaces. Il faut noter que la catalyse au DBU donne des résultats largement supérieurs par rapport aux autres bases testées, avec une réaction presque instantanée.

Afin de mieux différencier les catalyseurs les plus efficaces, la silylation d'alcool a été réalisé avec de l'éthanol (Schéma 21). En effet la cinétique de la réaction avec cet alcool est plus lente lorsque la triéthylamine est utilisée comme catalyseur. Les trois meilleurs catalyseurs précédemment testés dans la réaction de silylation avec le méthanol sont présentés avec la triéthylamine comme référence (Graphique 9).

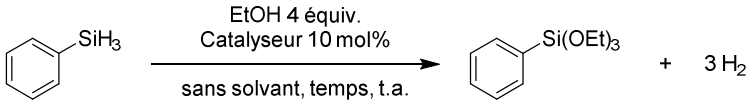
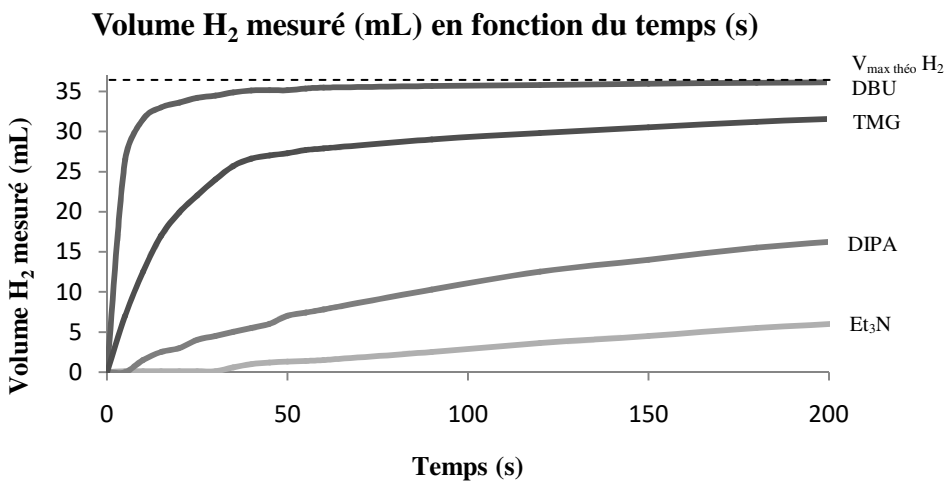


Schéma 21



Graphique 9

Une augmentation de la cinétique est très clairement visible notamment avec le DBU et la TMG. La DIPA possède une moins bonne efficacité catalytique pour la silylation de l'éthanol. D'après l'étude réalisée, c'est donc le DBU et la TMG qui sont les deux catalyseurs les plus efficaces parmi tous ceux testés, avec une prévalence du DBU.

Dans l'ensemble de cette étude, une absence complète de réactivité a parfois été observée comme dans le cas des alcools les plus encombrés (*iso*propanol et *tert*butanol). Pour tenter de définir les limites de ce système catalytique, le DBU a été employé pour ces cas plus difficiles. Cette bases azotées a donc été mise en présence d'alcools et de silanes ayant montrés une absence ou une faible réactivité avec la triéthylamine.

5. Catalyse au DBU

Pour rappel, lorsque des hydrosilanes tertiaires tels que le triéthylsilane et le triphénylsilane sont employés dans la silylation d'alcool aucune réactivité n'était observée avec la triéthylamine comme catalyseur. Nous nous sommes donc de nouveau intéressés à ces hydrosilanes en présence du DBU (Schéma 22). Le phénylsilane est ajouté sur le Graphique 10 comme valeur de référence et les résultats sont rapportés aux rendements de la réaction.

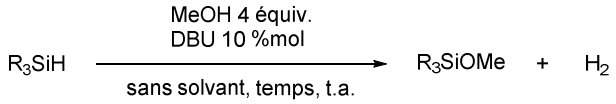
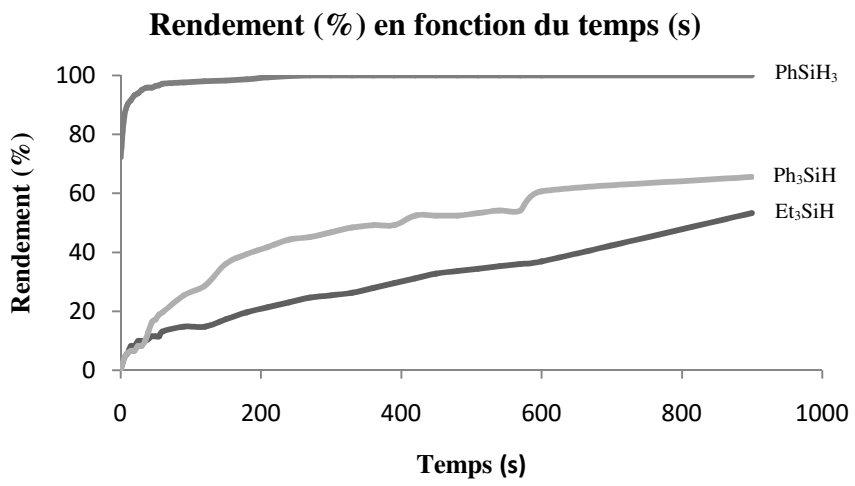


Schéma 22



Graphique 10

Lorsque le phénylsilane est employé comme hydrosilane, la conversion atteint 100 % en 150 secondes. Dans le cas du triphénylsilane et du triéthylsilane les rendements sont de 50 % pour six minutes et quinze minutes respectivement. La présence d'un groupe aromatique sur le silicium semble améliorer la cinétique de la réaction pour le triphénylsilane vis-à-vis du triéthylsilane. Cette observation a également été faite pour les hydrosilanes primaires entre le phénylsilane et l'hexylsilane. La présence d'un noyau aromatique sur le silicium augmente donc systématiquement la cinétique de la silylation d'alcool catalysée par des bases azotées.

Finalement malgré une efficacité moindre des hydrosilanes tertiaires, l'utilisation du DBU permet leurs activations en présence d'alcool pour conduire à la production d'hydrogène.

De la même façon, le *tert*butanol et l'*iso*propanol ne montraient pas d'activité avec le phénylsilane. Nous avons donc voulu savoir si ce manque d'activité pouvait être modifié par l'utilisation du DBU comme catalyseur (Schéma 23). Seul le cas de l'*iso*propanol a été de nouveau étudié. Cet alcool a donc été mis en présence de 10 mol% de DBU avec le phénylsilane et les résultats sont résumés sur le Graphique 11.

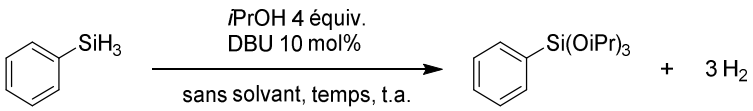
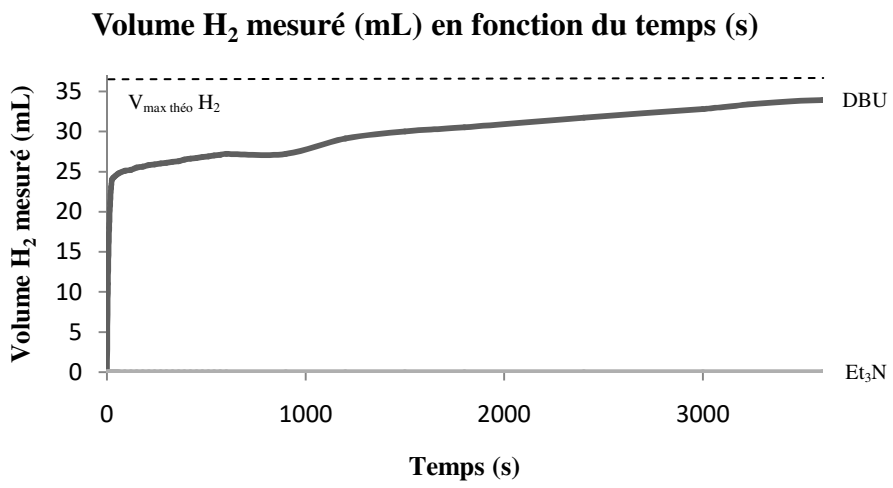


Schéma 23



Graphique 11

Dans cet exemple encore, on constate que l'utilisation du DBU comme catalyseur permet une réactivité de l'*iso*propanol vis-à-vis du phénylsilane. Pour rappel le volume théorique d'hydrogène produit pour l'alcoolyse de 0,5 millimoles de phénylsilane est de 36,1 mL. Après une heure de réaction, un volume de 34 mL est obtenu. Une conversion complète est atteinte après trois heures d'agitation. Il semblerait que deux hydrures réagissent très rapidement et qu'ensuite l'encombrement stérique autour du dernier hydrure limite l'accès à celui-ci

Cette étude a permis de montrer le rôle déterminant du catalyseur dans la silylation d'alcool. Le DBU permet l'accélération des cinétiques avec les hydrosilanes tertiaires et les alcools encombrés. Avec ces résultats prometteurs en mains, la dernière étape de ce projet de thèse était d'essayer de comprendre le mécanisme de la réaction.

6. Discussion autour du mécanisme

Dans un premier temps, la caractérisation du gaz produit lors du couplage déshydrogénant avec l'alcool était nécessaire pour s'assurer de la production d'hydrogène. Ainsi un prélèvement de gaz a été effectué à l'aide d'une seringue lors d'une réaction entre le méthanol et le phénylsilane catalysée par du DBU. Le gaz prélevé a été transféré par bullage dans du chloroforme deutérié et analysé par spectroscopie RMN du proton. Le spectre obtenu est présenté en Figure 1.

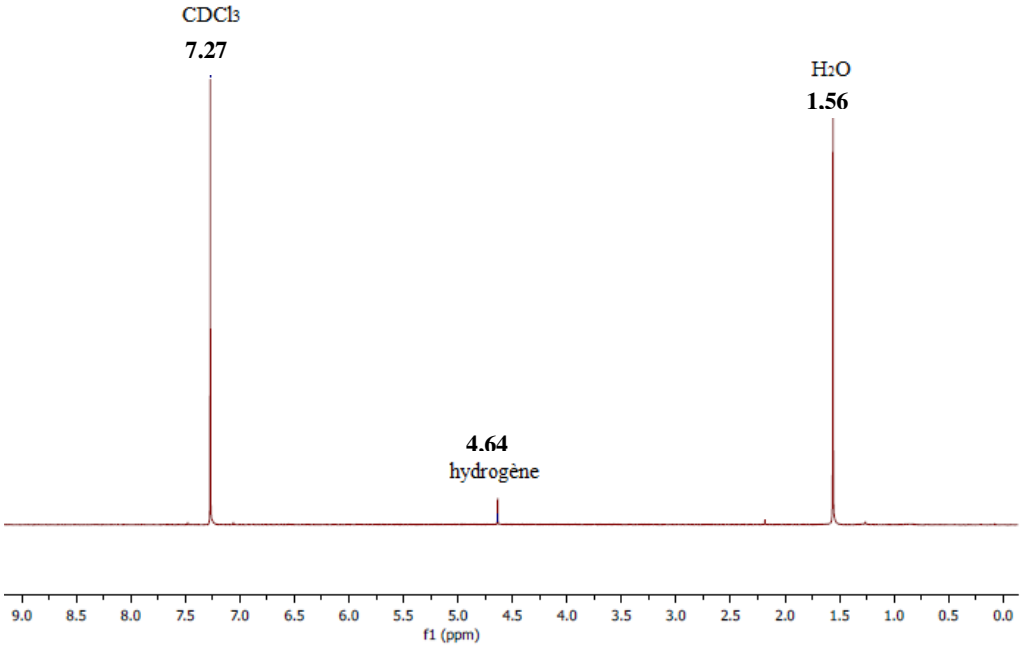


Figure 1

Le spectre réalisé montre la présence d'hydrogène à 4,64 ppm. Ce spectre confirme donc la formation d'hydrogène comme produit de la silylation d'alcool.

Suite à ces résultats, l'objectif était alors d'essayer de comprendre la réactivité des catalyseurs en fonction de leurs structures électroniques. Pour ce faire, deux paramètres principaux peuvent aider à caractériser les bases azotées utilisées : leurs caractéristiques thermodynamiques et cinétiques. Pour l'aspect thermodynamique, les valeurs de pKa renseignent le plus efficacement. Les valeurs décrites par Leito dans des solvants aprotiques ont été prises comme valeurs de référence (Tableau 2).[53] Pour la cinétique, c'est l'indice *N* de nucléophilie dans le dichlorométhane et l'acétonitrile décrit par Mayr qui renseigne sur les catalyseurs testés. Il faut noter que toutes les valeurs recherchées ne sont pas disponibles dans la littérature.

[53] Leito, I.; Kütt, A.; Kaljurand, I.; Rõõm, E. I.; Rodima, T.; Koppel, I. K. *Brønsted Acidity of Neutral and Cationic Acids in Nonaqueous Solvents: Recent Developments* **2007**, presented at the ACS Spring meeting, Chicago.

Amines	Valeur de pKa		Indice *N*	
	THF	Acétonitrile	Dichlorométhane	Acétonitrile
DBU	18,1	23,9[54]	-	15,29[55]
TMG	17,0	-	13,58[56]	-
DIPA	14,6	-	-	-
Triéthylamine	14,0	-	17,30[57]	17,10[57]
DMAP	17,9	-	15,80[58]	15,51[59]
TMEDA	13,4[60]	-	-	-
DIPEA	-	18,1	-	-
Benzylamine	16,9	-	-	14,29[61]
DABCO	-	18,3[62]	-	18,80[63]
Morpholine	-	16,6[62]	-	15,65[61]

Tableau 2

L'emploi d'un excès d'alcool correspond à l'utilisation d'un solvant polaire protique. Pour assurer le parallèle entre les valeurs des pKa dans le THF avec les conditions réactionnelles mises au point, des essais de silylation ont été réalisés dans le THF en présence du DBU, de la TMG et de la triéthylamine (Schéma 24, Graphique 12).

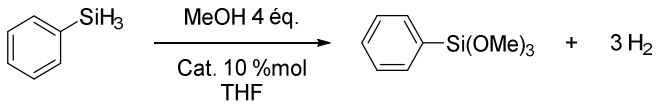
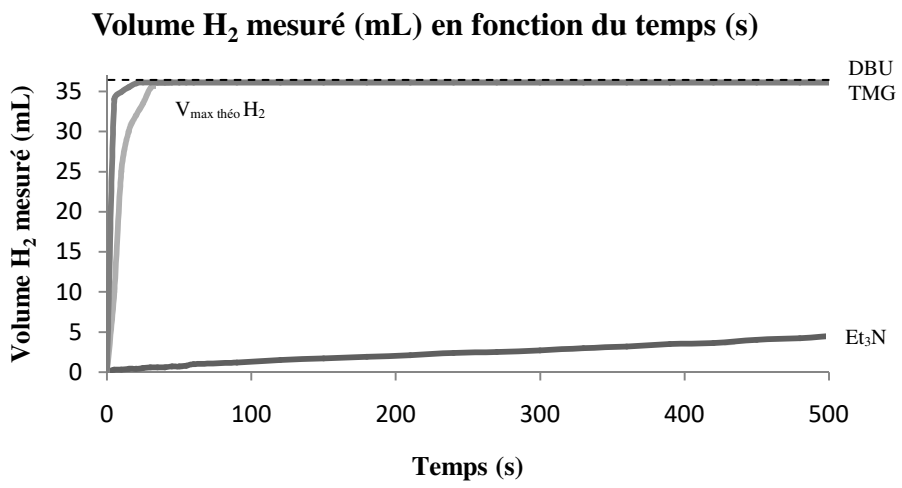


Schéma 24

[54] Kelly-Rowley, A. M.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3438-3447.
[55] Baidya, M.; Mayr, H. *Chem. Commun.* **2008**, *15*, 1792-1794.
[56] Maji, B.; Stephenson, D. S.; Mayr, H. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 993-999.
[57] Ammer, J.; Baidya, B.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 1029-1035.
[58] Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336-345.
[59] Nigst, T. A.; Ammer, J.; Mayr, H. *J. Phys. Chem.* **2012**, *116*, 8494-8499.
[60] Rõõm, E. I.; Kütt, A.; Kaljurand, I.; Koppel, I.; Leito, I.; Koppel, I. A.; Mishima, M.; Goto, K.; Miyahara, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, *7631-7643*.
[61] Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *36*, 6379-6385.
[62] Coetzee, J. F.; Padmanabhan, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5005-5010.
[63] Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.



Graphique 12

Avec cette dilution, un ralentissement des cinétiques est observé, cependant aucun changement de l'ordre des catalyseurs n'est à signaler.

D'un point de vue mécanistique deux chemins réactionnels sont envisageables. Le premier chemin réactionnel possible est l'addition simultanée de l'amine et de l'alcool sur l'hydrosilane, formant un silicium hexacoordiné qui augmenterait le caractère d'hydrure du phénylsilane (Schéma 25). Puis le dégagement d'une molécule d'hydrogène entre le proton de l'alcool et un hydrure aurait lieu.

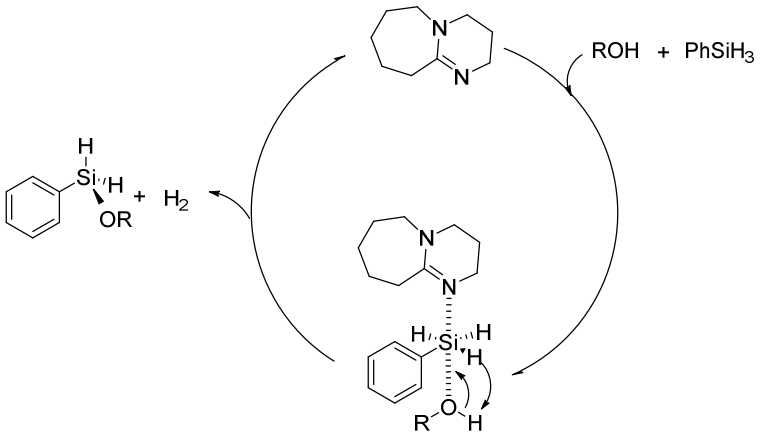


Schéma 25

Le second chemin réactionnel passerait par la formation d'un complexe entre l'alcool et l'hydrosilane suivie d'une déprotation de cet adduit par l'amine. L'hydrogène serait ensuite formé grâce au proton de l'ammonium et un hydrure de l'hydrosilane (Schéma 26).

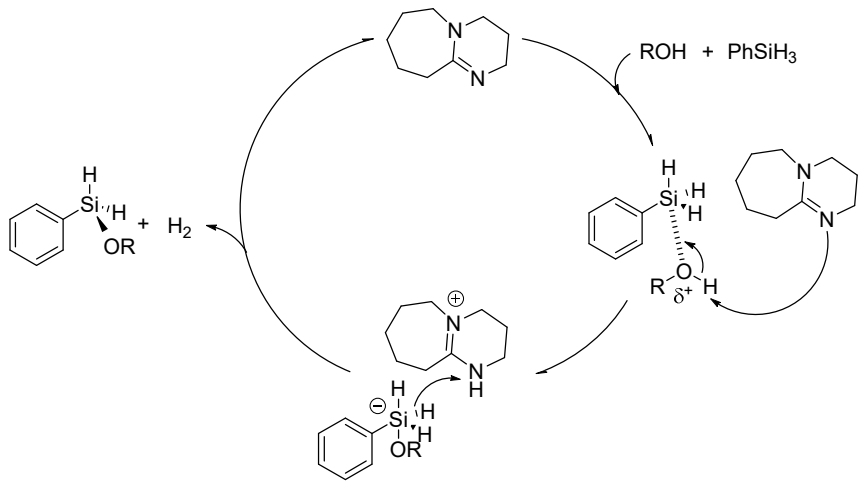


Schéma 26

Pour tenter de répondre à cette question, les indices *N* permettent de comparer les catalyseurs employés. La triéthylamine et le DBU ont des indices de 17,1 et 15,3 respectivement. Or le DBU est beaucoup efficace dans cette réaction comparativement à la triéthylamine. La seule conclusion possible est que le caractère nucléophile de la base azotée n'est pas le paramètre limitant de cette réaction.

D'autre part le DBU et la TMG possèdent les pKa les plus élevés avec 18,1 et 17,0 respectivement dans le THF. Or les cinétiques obtenues avec ces deux bases azotées sont les plus rapides. Cela suggère que la réaction serait donc principalement liée à la basicité du catalyseur. Dans le cas de la DMAP, son pKa est de 17,9 dans l'acétonitrile, soit une basicité proche de celle du DBU. Malgré cela, la DMAP fait partie des catalyseurs les moins efficaces dans l'étude réalisée. Ces observations suggèrent que la basicité n'est pas le seul paramètre à entrer en jeu dans le mécanisme réactionnel.

Dans un brevet, Brunel décrit la silylation du méthanol par le phénylsilane catalysée par des bases azotées (Schéma 27).[64] Pour obtenir des conversions complètes, des temps de réaction plus ou moins longs sont observés selon la nature de l'amine.

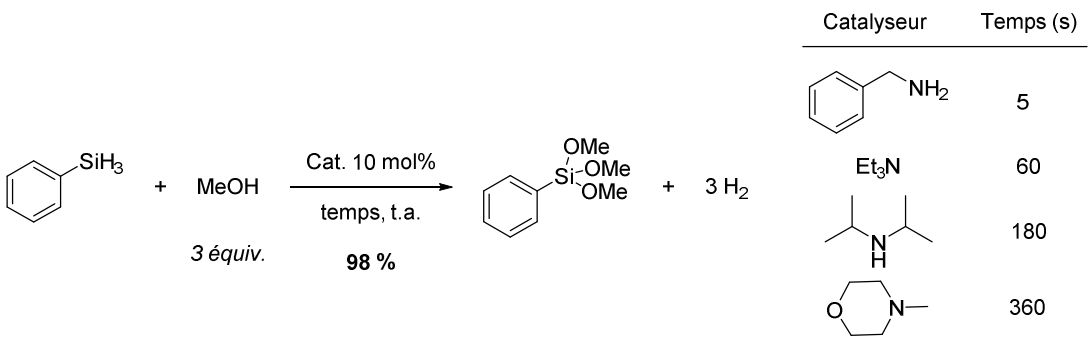


Schéma 27

[64] Brunel, J. M. Amino-catalyzed production of hydrogen from silylated derivatives as hydrogen carrier. WO2010/094785, 26 Août 2010.

La principale différence avec le mode opératoire mis au point est le léger excès d'alcool. Brunel décrit l'utilisation de 10 mol% de catalyseur en présence de trois équivalents de méthanol. Une conversion complète est ainsi obtenue en trente secondes avec la benzylamine. Dans une expérience similaire réalisée au laboratoire, 50 minutes d'agitation sont nécessaires pour une conversion de 100 %.

De plus une cinétique plus lente est observée avec la triéthylamine par rapport à la benzylamine. Or la benzylamine (pKa = 16,9) est plus basique que la triéthylamine (pKa = 14,0). D'autre part l'indice *N* de la triéthylamine est de 17,1 et de 14,3 pour la benzylamine. Dans cette étude, la cinétique des catalyseurs est donc en corrélation avec leurs indices *N* et non avec leurs basicités.

En conclusion, d'après l'étude réalisée au laboratoire le catalyseur aurait comme rôle principal de déprotoner l'alcool pour l'addition nucléophile de l'alcoolate sur l'hydrosilane (Schéma 26). Il n'est cependant pas totalement exclu que les deux mécanismes proposés rentrent en compétitions dans la silylation d'alcool.

III. Conclusions et perspectives

Il existe un nombre très important d'études concernant la production d'hydrogène. Cet enjeu énergétique actuel rencontre encore de nombreuses difficultés techniques et de coût pour la mise en place d'une économie hydrogène viable.

Au cours de ces travaux, la production d'hydrogène par silylation catalysée par des bases azotées non ioniques a été étudiée. Dans un premier temps la synthèse d'une série de sept trialkoxysilanes a montré une catalyse efficace par la triéthylamine.

Dans le cadre de la production d'hydrogène, un examen des paramètres de la réaction ainsi que la mesure de l'hydrogène produit, a permis de mettre en évidence l'activité catalytique intéressante de bases azotées qui n'avaient jamais été utilisées pour la silylation des alcools jusqu'alors. Le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) s'est avéré être le catalyseur le plus efficace pour cette réaction (Schéma 28).

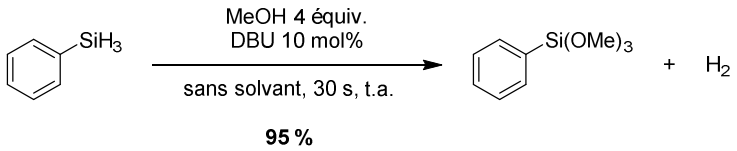


Schéma 28

Le DBU a une activité catalytique remarquable notamment dans le cas des hydrosilanes tertiaires. Ce catalyseur s'est aussi montré efficace lorsque des alcools encombrés étaient utilisés tels que l'*iso*propanol. Dans ces conditions la silylation fonctionne rapidement, à température ambiante et à pression atmosphérique. Ce point est primordial dans le cas d'une éventuelle application de cette méthodologie à des systèmes de production d'hydrogène embarqués.

Le mécanisme a également été discuté et il est difficile de conclure de façon précise. Cependant il semblerait que l'étape clé de la réaction soit la déprotonation de l'adduit formé entre l'alcool et l'hydrosilane à l'aide du catalyseur.

En conclusion, un équilibre entre la basicité et la nucléophilie incluant l'encombrement stérique doit probablement être atteint pour une catalyse efficace. Dans le cadre d'une production douce d'hydrogène, on peut alors se demander si l'objectif est d'améliorer la cinétique de la réaction en employant des bases plus fortes, ou si une production douce, régulière et contrôlée est préférable pour une alimentation continue de piles à combustible.

IV. Partie expérimentale

1. General information

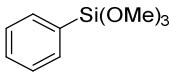
Commercially available compounds were purchased from Sigma-Aldrich and Alpha Aesar and were used without further purification. Solvents (methanol, ethanol, i*so*propanol, *tert*butanol, THF, CH_2Cl_2, CH_3CN, Et_2O, toluene) were used without further treatment. NMR experiments were performed in deuterated solvents. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR and ^{29}Si NMR spectra were recorded on an 400, 500 or 600 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to the residual solvent protons (^{1}H) or the solvent carbon (^{13}C) as internal standards. ^{1}H NMR datas are presented as follows: chemical shift in ppm (δ) (multiplicity, coupling constant, integration, type of H). The following abbreviations were used in reporting NMR data: s, singlet; *br.* s, broad singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quin, quintet; sext, sextuplet; dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplet; td, triplet of doublet; ddd, doublet of doublet of doublet; m, multiplet.

DEPT135 (dept polarization transfer with 135 degree read pulse to give XH, XH3 positive and XH2 negative with decoupling during acquisition) were used to assign the NMR peaks. Mass Spectra and high resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Q-Tof instrument were recorded using either electron impact (EI) or electrospray ionization (ESI) techniques.

2. General procedure A for alcoolysis of phenylsilane (3a-g)

In a two-necked flask, phenylsilane (108 mg, 1 mmol, 1 eq.) was placed. Alcohol (3 mmol, 3 eq.) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol, 10 mol%) were rapidly added and the solution was stirred at room temperature. Gaz evolution was then followed visually. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to give title compound without additional purification.

Trimethoxy(phenyl)silane (3a)[65]



$C_9H_{14}O_3Si$

MW: 198.29 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg, 1 mmol), methanol (121 µL, 3 mmol) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol), stirred for 10 minutes. The title compound was obtained as colourless oil (198 mg, 1 mmol, > 99 %).

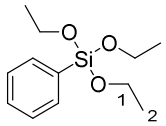
^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.32-7.24 (m, 3 H_{Ar}), 3.50 (s, 9 H_{OMe}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) **δ** 134.8 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 129.4 (Cq_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 50.9 (CH_3).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) **δ** - 54.4.

[65] Commercialy available

Triethoxy(phenyl)silane (3b)[66]



$C_{12}H_{20}O_3Si$

MW: 240.37 g.mol^{-1}

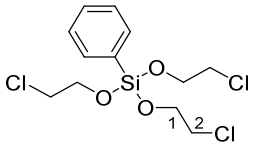
Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg), ethanol (175 µL, 3 mmol) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol), stirred for 30 minutes. The title compound was obtained as colourless oil (240 mg, 1 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.43-7.37 (m, 3 H_{Ar}), 3.89 (q, *J* = 4.0 Hz, 6 H_1), 1.26 (t, *J* = 4.0 Hz, 9 H_2).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 134.9 (CH_{Ar}), 134.2 (Cq_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 58.9 (CH_2), 18.4 (CH_3).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 57.6.

Tris(2-chloroethoxy)(phenyl)silane (3c)



$C_{12}H_{17}O_3SiCl_3$

MW: 343.70 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg), chloroethanol (198 µL, 3 mmol) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol), stirred 1 hour. The title compound was obtained as colourless oil (343 mg, 1 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.50-7.39 (m, 3 H_{Ar}), 4.09 (t, *J* = 4.0 Hz, 6 H_1), 3.64 (t, *J* = 4.0 Hz, 6 H_2).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.0 (CH_{Ar}), 134.8 (Cq_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 63.6 (CH_2), 44.9 (CH_2).

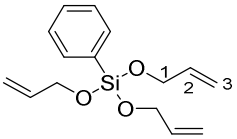
^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 53.8.

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{12}H_{17}O_3SiCl_3 + H^+$]: 343.0085; Found: 343.0090.

IR neat (cm^{-1}): 2960, 2875, 1430, 1304, 1092, 1043, 962, 923, 699, 661.

[66] Manoso, A. S.; Ahn, C.; Soheili, A.; Handy, C. J.; Correia, R.; Seganish, W. M.; DeShong, W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8305-8314.

Tris(allyloxy)(phenyl)silane (3d)



$C_{15}H_{20}O_3Si$

MW: 276.40 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg), propen-2-ol (204 µL, 3 mmol) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol) stirred for 30 minutes. The title compound was obtained as colourless oil (276 mg, 1 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2 H_{Ar}), 7.43 (dt, *J* = 26.6, 7.9 Hz, 3 H_{Ar}), 5.97 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 4.8 Hz, 3 H_2), 5.33 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 3 H_1), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 3 H_1), 4.37 (dt, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 6 H_3).

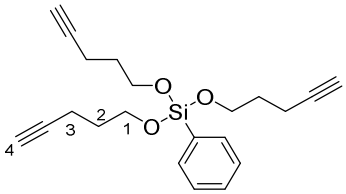
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 136.5 (CH_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 130.1 (Cq_{Ar}), 128.1 (CH), 115.0 (CH_2), 64.1 (CH_2).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 56.5.

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{15}H_{20}O_3Si + H^+$]: 277.1254; Found: 277.1263.

IR neat (cm^{-1}): 2922, 2869, 1430, 1423, 1127, 1068, 991, 916, 740, 698.

Tris(pent-4-yn-1-yloxy)(phenyl)silane (3e)



$C_{21}H_{26}O_3Si$

MW: 354.52 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg), 4-pentyn-1-ol (254 mg, 3 mmol) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol), stirred for 30 minutes. The title compound was obtained as colourless oil (354 mg, 1 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.62 (m, 2 H_{Ar}), 7.53-7.33 (m, 3 H_{Ar}), 3.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 6 H_1), 2.46-2.23 (m, 6 H_2), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 3 H_4), 1.89-1.71 (m, 6 H_3).

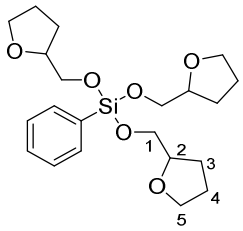
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 134.9 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 130.3 (Cq_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 84.0 (CH), 68.6 (Cq), 61.7 (CH_2), 31.5 (CH_2), 15.0 (CH_3).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 57.6.

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{21}H_{26}O_3Si + H^+$]: 355.1724; Found: 355.1728.

IR neat (cm^{-1}): 3296, 2954, 2881, 1430, 1128, 1093, 1052, 986, 823, 699.

Phenyltris((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)silane (3f)



$C_{21}H_{32}O_6Si$

MW: 408.57 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg), (tetrahydrofuran-2-yl)methanol (298 µL, 3 mmol) and triethylamine (27 µL, 0.02 mmol), stirred for 3 hours. The title compound was obtained as colourless oil (408 mg, 1 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.67 (m, 2 H_{Ar}), 7.39 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 3 H_{Ar}), 4.13-3.99 (m, 3 H_2), 3.92-3.67 (m, 12 $H_{4,5}$), 2.04-1.77 (m, 9 $H_{1,3}$), 1.77-1.60 (m, 3 H_1).

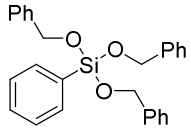
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.0 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 130.3 (Cq_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 79.1 (CH), 68.4 (CH_2), 65.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 25.8 (CH_2).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 57.9.

Espèce fragmentée HRMS (ESI) Calc. for [$C_{16}H_{22}O_4Si + H^+$]: 307.1360; Found: 307.1370.

IR neat (cm^{-1}): 2928, 2871, 1458, 1430, 1126, 997, 919, 848, 741, 700.

Tris(benzyloxy)(phenyl)silane (3g)[67]



$C_{27}H_{26}O_3Si$

MW: 426.17 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using phenylsilane (108 mg), benzyl alcohol (310 µL, 3 mmol) and triethylamine (13.9 µL, 0.01 mmol), stirred for 16 hours. The title compound was obtained as colourless oil (193 mg, 0.45 mmol, 45 %).

^{1}H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71-7.64 (m, 2 H_{Ar}), 7.47-7.16 (m, 18 H_{Ar}), 4.80 (s, 6 H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 140.2 (CH_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}), 130.9 (Cq_{Ar}), 130.0 (Cq_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 64.98 (CH_2).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 56.7.

[67] Ushimi, T.; Miyakubo, K.; Eguchi, T.; Ueda, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 423-425.

Experimental device for the measurement of a gas:

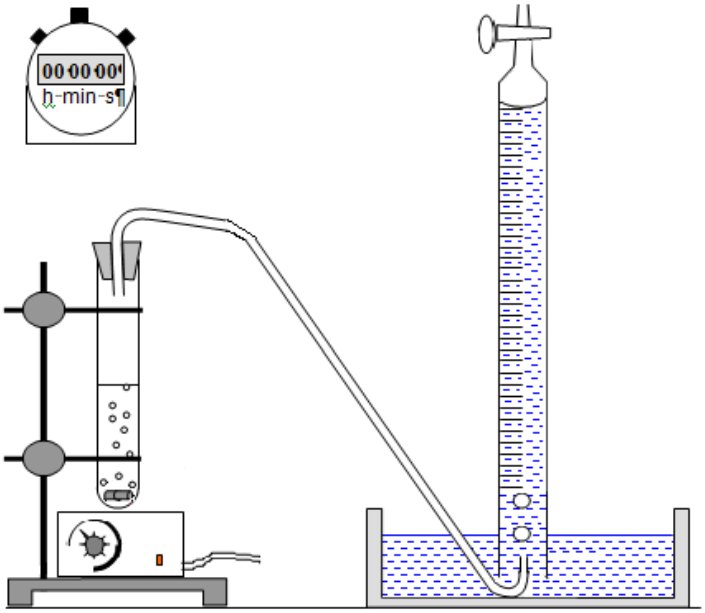


Figure 2

3. Experimental data for gas measurement

- **Graphical 1**

Protocol In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was placed. Methanol (60.8 µL, 1.5 mmol) and triethylamine (7 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)		Reaction time (s)	H_2 volume (mL)	
	Test n°1	Test n°2		Test n°1	Test n°2
0	0	0	300	26.6	28.2
5	2.5	0	330	27.1	28.5
10	5	4	360	27.4	28.9
15	6.5	7	390	27.6	29.1
20	8.2	8.5	420	27.8	29.3
25	9.4	10	450	28.1	29.5
30	10.8	11.5	480	28.1	29.7
35	12	12.5	510	28.1	29.8
40	13	13.7	540	28.1	30
45	14	14.7	570	28.5	30.1
50	14.9	15.5	600	28.8	30.2
55	15.5	16.7	900	29.6	31
60	16.5	17.3	1200	30	31.5
90	20	20.8	1500	30.2	31.7
120	22	23	1800	30.3	31.9
150	23.5	24.6	2400	30.9	32.1
180	24.5	25.9	3000	31	32.1

210	25.5	26.6	3600	31.2	32.2
240	25.8	27.2	7200	31.4	32.3
270	26.2	27.8	10800	32.7	32.5

- **Procedure for stoechiometric tests**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was placed. Methanol (1.5 or 3 mmol) and triethylamine (7 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	**H_2 volume (mL)**		**Reaction time (s)**	**H_2 volume (mL)**	
	3 eq.	**6 eq.**		**3 eq.**	**6 eq.**
0	0	0	270	27	36.1
5	1.3	5	300	27.4	36.1
10	4.5	10	330	27.8	36.1
15	6.8	20	360	28.2	36.1
20	8.4	23	390	28.4	36.1
25	9.7	26.3	420	28.6	36.1
30	11.2	28	450	28.8	36.1
35	12.3	30	480	28.9	36.1
40	13.4	31	510	29	36.1
45	14.4	32.5	540	29.1	36.1
50	15.2	33	570	29.3	36.1
55	16.1	34	600	29.5	36.1
60	16.9	34.5	900	30.3	36.1
90	20.4	36.1	1200	30.8	36.1
120	22.5	36.1	1500	30.9	36.1
150	24.1	36.1	1800	31.6	36.1
180	25.2	36.1	2400	31.9	36.1
210	26.1	36.1	3000	32.5	36.1
240	26.5	36.1	-	-	-

- **Graphical 2**

Protocol 1 In a round bottom flask, PMHS (30 mg, 0.5 mmol) was placed. Methanol (27 µL, 0.66 mmol) and triethylamine (7 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

MW PMHS $_{\mathbf{monomer}}$ **=** 31 g.mol^{-1}, **d =** 1.06 g.cm^{-1}

Reaction time (s)	**H_2 volume (mL) PMHS**	**Reaction time (s)**	**H_2 volume (mL) PMHS**
0	0	270	4.3
5	0.6	300	4.5
10	0.7	330	4.6
15	0.9	360	4.7
20	1.1	390	4.9
25	1.2	420	5.1

30	1.4	450	5.4
35	1.5	480	5.5
40	1.6	510	5.7
45	1.7	540	5.9
50	1.8	570	6.1
55	1.9	600	7.6
60	2.6	900	9.1
90	2.9	1200	10.5
120	3.2	1500	11.8
150	3.4	1800	14.3
180	3.7	2400	15.7
210	3.9	3000	18.1
240	4.1	3600	19

- **Graphical 3**

Protocol 1 In a round bottom flask, diphenylsilane (92.8 mg, 0.5 mmol) or TMDS (88.4 mg, 0.5 mmol) were placed. Methanol (54 µL, 1.33 mmol) and triethylamine (7 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	**H_2 volume (mL)**		**Reaction time (s)**	**H_2 volume (mL)**	
	TMDS	**Ph_2SiH_2**		**TMDS**	**Ph_2SiH_2**
0	0	0	270	1.4	6.6
5	0.2	1	300	1.5	7.2
10	0.3	1.1	330	1.5	7.6
15	0.4	1.2	360	1.5	8.2
20	0.5	1.3	390	1.5	8.6
25	0.6	1.5	420	1.5	9
30	0.7	1.6	450	1.5	9.3
35	0.8	1.8	480	1.5	9.7
40	0.9	2	510	1.5	10
45	1	2	540	1.5	10.4
50	1	2	570	1.5	10.7
55	1	2	600	1.6	11.1
60	1	2.4	900	1.6	14.4
90	1.3	3	1200	1.6	17
120	1.4	3.5	1500	1.6	17.1
150	1.4	4.2	1800	1.6	18
180	1.4	4.9	2400	1.6	19.2
210	1.4	5.4	3000	1.6	20.2
240	1.4	6.1	3600	1.6	21.2

- **Graphical 4**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) or hexylsilane (58 mg, 0.5 mmol) were placed. Methanol (81 µL, 2 mmol) and triethylamine (7 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)		Reaction time (s)	H_2 volume (mL)	
	$PhSiH_3$	$HexSiH_3$		$PhSiH_3$	$HexSiH_3$
0	0	0	240	33.4	11.1
5	6.5	0.6	270	33.8	12
10	9	0.8	300	34.1	12.8
15	11.5	1.5	330	34.4	13.5
20	13	1.8	360	34.6	14.1
25	15	2	390	34.8	14.8
30	16.5	2.5	420	34.9	15.2
35	18.4	2.8	450	35	15.8
40	19.5	3	480	35.1	16.2
45	20.7	3.1	510	35.2	16.5
50	21.8	3.4	540	35.3	17
55	22.8	3.5	570	35.4	17.2
60	23.6	3.7	600	35.4	17.5
90	27.5	5.2	900	35.7	19.1
120	29.8	6.4	1200	35.8	20
150	31.2	7.5	1500	35.9	20.4
180	32.1	8.8	1800	36	20.9
210	32.9	9.9	2400	36.1	21.6

- **Graphical 6**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) were placed. ROH (2 mmol) and triethylamine (7 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)			
	Phenol	HFIP	EtOH	*i*PrOH& *t*BuOH
0	0	0	0	0
5	27.5	1	0.1	0
10	32.5	10.5	0.1	0
15	34.4	13.5	0.1	0
20	35.5	16	0.1	0
25	36.1	21	0.1	0
30	36.1	26	0.1	0
35	36.1	33	0.6	0
40	36.1	35	1	0
45	36.1	36	1.2	0
50	36.1	36.1	1.3	0

55	36.1	36.1	1.4	0
60	36.1	36.1	1.5	0
90	36.1	36.1	2.5	0
120	36.1	36.1	3.6	0
150	36.1	36.1	4.5	0
180	36.1	36.1	5.5	0
210	36.1	36.1	6.2	0
240	36.1	36.1	7	0
270	36.1	36.1	7.6	0
300	36.1	36.1	8.3	0
330	36.1	36.1	9	0
360	36.1	36.1	9.4	0
390	36.1	36.1	9.9	0
420	36.1	36.1	10.4	0
450	36.1	36.1	10.7	0
480	36.1	36.1	11.2	0
510	36.1	36.1	11.4	0
540	36.1	36.1	12	0
570	36.1	36.1	12.4	0
600	36.1	36.1	12.9	0
900	36.1	36.1	16.1	0
1200	36.1	36.1	19	0
1500	36.1	36.1	21	0
1800	36.1	36.1	23	0
2400	36.1	36.1	26	0
3000	36.1	36.1	28.1	0
3600	36.1	36.1	29.6	0
7200	36.1	36.1	32	0
10800	36.1	36.1	34	0

- **Graphical 7**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was placed. Methanol (81 µL, 2 mmol) and catalyst (0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	**H_2 volume (mL)**				
	Et_3N	**TMEDA**	**DABCO**	**DMAP**	**Morpholine**
0	0	0	0	0	0
5	6.5	2	1.9	6	6
10	9	3.5	3	10.5	8.5
15	11.5	5	3.7	12.5	10.5
20	13	7	5	14.7	12
25	15	8.5	6	15.7	15
30	16.5	9.5	6.8	17.3	16

35	19.4	11	8	18.3	17
40	19.5	12	9	18.8	18
45	20.7	13.8	10	19.3	19
50	21.8	15	10.7	20.1	19.9
55	22.8	16	11.5	20.5	20.5
60	23.6	17.2	12.5	22.2	21.9
90	27.5	22	17.3	24.2	26.2
120	29.8	25.8	21.2	24.9	29.5
150	31.2	28.1	24.5	25.5	31.6
180	32.9	29.8	27.5	25.9	33.2
210	33.4	31.2	30	26.3	34.1
240	33.8	32.9	31.8	26.6	34.9
270	34.1	33.5	33.2	26.8	35.2
300	34.4	35	34.8	26.8	35.6
330	34.6	35.3	35.1	26.9	35.9
360	34.7	35.6	35.4	27.7	36
390	34.8	35.9	35.9	28.8	36.1
420	34.9	36	36.1	29	36.1
450	35	36.1	36.1	29.6	36.1
480	35.1	36.1	36.1	30.4	36.1
510	35.2	36.1	36.1	31.1	36.1
540	35.3	36.1	36.1	31.6	36.1
570	35.4	36.1	36.1	32.2	36.1
600	35.4	36.1	36.1	34.8	36.1
900	35.7	36.1	36.1	35.6	36.1
1200	35.8	36.1	36.1	35.9	36.1
1500	35.9	36.1	36.1	36.1	36.1
1800	36	36.1	36.1	36.1	36.1
2400	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
3000	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
3600	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
7200	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
10800	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1

- **Graphical 8**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was placed. Methanol (81 µL, 2 mmol) and catalyst (0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	**H_2 volume (mL)**				
	Benzylamine	**TMG**	**DBU**	**DIPA**	**DIPEA**
0	0	0	26.5	0	0
5	5.5	28	31.5	28.5	5.8
10	13.8	32	33	32.8	12.2

15	17	34.1	33.6	34	14.8
20	19.8	35	34.2	34.6	17.2
25	21.8	35.5	34.5	34.8	18.7
30	23	36	34.9	35.1	20.1
35	24.5	36.1	35.1	35.2	21.4
40	25.5	36.1	35.2	35.3	22.1
45	26	36.1	35.2	35.5	22.6
50	27.1	36.1	35.4	36	23.6
55	27.7	36.1	35.5	36.1	24.1
60	28.3	36.1	35.7	36.1	25.2
90	30.5	36.1	35.8	36.1	27.3
120	32	36.1	36	36.1	28.5
150	32.8	36.1	36.1	36.1	29.1
180	33.4	36.1	36.1	36.1	29.7
210	34.1	36.1	36.1	36.1	30.2
240	34.4	36.1	36.1	36.1	30.5
270	34.6	36.1	36.1	36.1	30.7
300	34.9	36.1	36.1	36.1	30.8
330	35	36.1	36.1	36.1	31
360	35.2	36.1	36.1	36.1	31.5
390	35.3	36.1	36.1	36.1	32
420	35.4	36.1	36.1	36.1	32.9
450	35.4	36.1	36.1	36.1	33.3
480	35.5	36.1	36.1	36.1	33.9
510	35.5	36.1	36.1	36.1	35.2
540	35.6	36.1	36.1	36.1	35.7
570	35.7	36.1	36.1	36.1	35.9
600	35.8	36.1	36.1	36.1	36
900	35.9	36.1	36.1	36.1	36.1
1200	36	36.1	36.1	36.1	36.1
1500	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
1800	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
2400	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
3000	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
3600	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
7200	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1
10800	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1

- **Graphical 9**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was placed. Ethanol (117 µL, 2 mmol) and catalyst (0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)			
	Triethylamine	**DBU**	**TMG**	**Diisopropylamine**
0	0	0	0	0
5	0.1	26.5	7	0
10	0.1	31.5	12.5	1.5
15	0.1	33	17	2.5
20	0.1	33.6	19.9	3
25	0.1	34.2	22	4
30	0.1	34.5	24	4.5
35	0.6	34.9	25.7	5
40	1	35.1	26.6	5.5
45	1.2	35.2	27	6
50	1.3	35.4	27.3	7
55	1.4	35.5	27.7	7.4
60	1.5	35.7	27.9	7.8
90	2.5	35.8	29	10.3
120	3.6	36	29.8	12.5
150	4.5	36.1	30.5	14
180	5.5	36.1	31.2	15.5
210	6.2	36.1	31.7	16.6
240	7	36.1	32.2	17.8
270	7.6	36.1	32.4	18.5
300	8.3	36.1	32.7	19.2
330	9	36.1	33	20
360	9.4	36.1	33.2	20.6
390	9.9	36.1	33.5	21.3
420	10.4	36.1	33.8	21.7
450	10.7	36.1	34	22.1
480	11.2	36.1	34.1	22.5
510	11.4	36.1	34.2	22.9
540	12	36.1	34.4	23.4
570	12.4	36.1	34.5	23.9
600	12.9	36.1	34.7	24
900	16.1	36.1	35.5	27.5
1200	19	36.1	36	29
1500	21	36.1	36.1	29.7
1800	23	36.1	36.1	30.5
2400	26	36.1	36.1	32.4
3000	28.1	36.1	36.1	34.5
3600	29.6	36.1	36.1	36.1
7200	32	36.1	36.1	36.1
10800	34	36.1	36.1	36.1

- **Graphical 10**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was placed. Methanol (81 µL, 2 mmol) and DBU (8 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Protocol 2 In a round bottom flask, triethylsilane or triphenylsilane (0.5 mmol) was placed. Methanol (27 µL, 0.66 mmol) and DBU (8 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)		
	Phenylsilane	Triethylsilane	Triphenylsilane
0	26.5	0	0
5	31.5	0.5	0.5
10	33	0.7	0.7
15	33.6	1	0.8
20	34.2	1	0.8
25	34.5	1.2	1
30	34.9	1.2	1
35	35.1	1.2	1.2
40	35.2	1.3	1.6
45	35.2	1.4	2
50	35.4	1.4	2.1
55	35.5	1.4	2.3
60	35.7	1.6	2.4
90	35.8	1.8	3.1
120	36	1.8	3.5
150	36.1	2.1	4.4
180	36.1	2.4	4.8
210	36.1	2.6	5.1
240	36.1	2.8	5.4
270	36.1	3	5.5
300	36.1	3.1	5.7
330	36.1	3.2	5.9
360	36.1	3.4	6
390	36.1	3.6	6
420	36.1	3.8	6.4
450	36.1	4	6.4
480	36.1	4.1	6.4
510	36.1	4.2	6.5
540	36.1	4.3	6.6
570	36.1	4.4	6.6
600	36.1	4.5	7.4
900	36.1	6.5	8

- **Graphical 11**

Protocol 1 In a round bottom flask, hydrosilane (0.5 mmol) was placed. *Iso*propanol (153.1 µL, 2 mmol) and DBU (7.6 µL, 0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)		Reaction time (s)	H_2 volume (mL)	
	DBU	Et_3N		DBU	Et_3N
0	0	0	300	26	0
5	11	0	330	26.1	0
10	18	0	360	26.2	0
15	21	0	390	26.3	0
20	23	0	420	26.5	0
25	24	0	450	26.7	0
30	24.2	0	480	26.8	0
35	24.3	0	510	26.9	0
40	24.4	0	540	27	0
45	24.4	0	570	27.1	0
50	24.5	0	600	27.2	0
55	24.6	0	900	27.2	0
60	24.7	0	1200	29.1	0
90	24.8	0	1500	30	0
120	25.1	0	1800	30.5	0
150	25.2	0	2400	31.7	0
180	25.5	0	3000	32.8	0
210	25.6	0	3600	33.9	0
240	25.8	0	7200	35.5	0
270	25.9	0	10800	36.1	0

- **Graphical 12**

Protocol 1 In a round bottom flask, phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) was diluted in THF (1 mL). Methanol (81 µL, 2 mmol) and catalyst (0.05 mmol) were rapidly added. Gaz evolution was then followed visually using a cruet.

Reaction time (s)	H_2 volume (mL)			Reaction time (s)	H_2 volume (mL)		
	Et_3N	DBU	TMG		Et_3N	DBU	TMG
0	0	0	0	270	2.4	36.1	36.1
5	0.3	34	10	300	2.5	36.1	36.1
10	0.3	34.9	25	330	2.7	36.1	36.1
15	0.4	35.5	30	360	3	36.1	36.1
20	0.4	36	32	390	3.2	36.1	36.1
25	0.5	36.1	33.5	420	3.5	36.1	36.1
30	0.6	36.1	35.4	450	3.6	36.1	36.1
35	0.6	36.1	35.7	480	4	36.1	36.1
40	0.6	36.1	35.9	510	4.2	36.1	36.1
45	0.6	36.1	36.1	540	4.6	36.1	36.1

50	0.7	36.1	36.1	570	5	36.1	36.1
55	0.7	36.1	36.1	600	5.5	36.1	36.1
60	0.8	36.1	36.1	900	7.5	36.1	36.1
90	1	36.1	36.1	1200	9.6	36.1	36.1
120	1.2	36.1	36.1	1500	22	36.1	36.1
150	1.5	36.1	36.1	1800	28	36.1	36.1
180	1.7	36.1	36.1	2400	30.2	36.1	36.1
210	1.9	36.1	36.1	3000	36.1	36.1	36.1
240	2.1	36.1	36.1	-	-	-	-

Chapitre 2 : Synthèse d'amides et de peptides utilisant les hydrosilanes

Chapitre 2 : Synthèse d'amides et de peptides utilisant les hydrosilanes

I. Rappels bibliographiques

1. Généralités sur la synthèse d'amides

Présente dans de nombreux produits naturels et polymères, la fonction amide est l'une des plus répandues et des plus utilisées dans tous les domaines de la chimie.[68] Dans les systèmes biologiques, cette fonction est une connexion vitale puisqu'elle est le lien entre les acides aminés formant les protéines.[69]

La fonction amide est en théorie obtenue par la condensation d'un acide carboxylique avec une amine. La réaction acide-base compétitive conduit à une paire d'ions carboxylate-ammonium thermodynamiquement stable, rendant cette réaction difficile. À haute température (150 °C), il est possible d'obtenir l'amide avec un rendement acceptable de 66 % (Schéma 29, conditions A).[70] Cependant, l'emploi de hautes températures limite son intérêt synthétique dans le cas de substrats fonctionnalisés. Dans ce même exemple, l'ajout d'un catalyseur dérivé du zirconium permet à la fois de diminuer la température à 110 °C et également d'améliorer le rendement à 85 % (Schéma 29, conditions B).

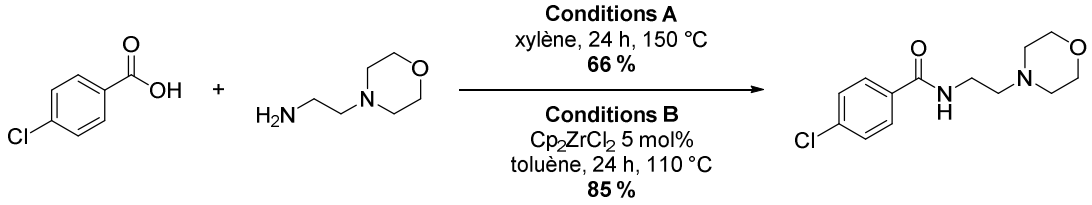


Schéma 29

Outre la condensation directe entre un acide carboxylique et une amine, l'emploi de chlorure d'acide ou d'anhydride est également largement décrit dans la littérature. D'autres méthodologies ont également été développées comme l'utilisation de conditions oxydantes pour la synthèse d'amide à partir d'un aldéhyde ou d'un alcool[71] avec des amines, ou par oxydation en α d'une amine en présence

[68] (*a*) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; Wiley-Interscience, New York, 2000. (*b*) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev*. **1997**, *97*, 2243-2266. (*c*) Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7453-7465. (*d*) Schwieter, K. E.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14160-14169.
[69] Wieland, T.; Bodanszky, M. *The World of Peptides: A Brief History of Peptide Chemistry*; Springer-Verlag, 1991.
[70] Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666-668.
[71] (*a*) Nova, A.; Balcells, D.; Schley, N. D.; Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H.; Eisenstein, O. *Organometallics* **2010**, *29*, 6548-6558. (*b*) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790-792.

de catalyseurs (Schéma 30).[72] D'autres méthodes permettent la synthèse d'amides telles que la réaction modifiée de Staudinger entre un iminophosphorane et un acide carboxylique[73], la réaction de Schmidt[74] ou le réarrangement de Beckmann.[75] L'utilisation de nitriles par réaction d'hydratation est également décrite.[76] Enfin il existe les réactions multicomposantes comme les réactions d'Ugi et de Passerini (Schéma 30).[77]

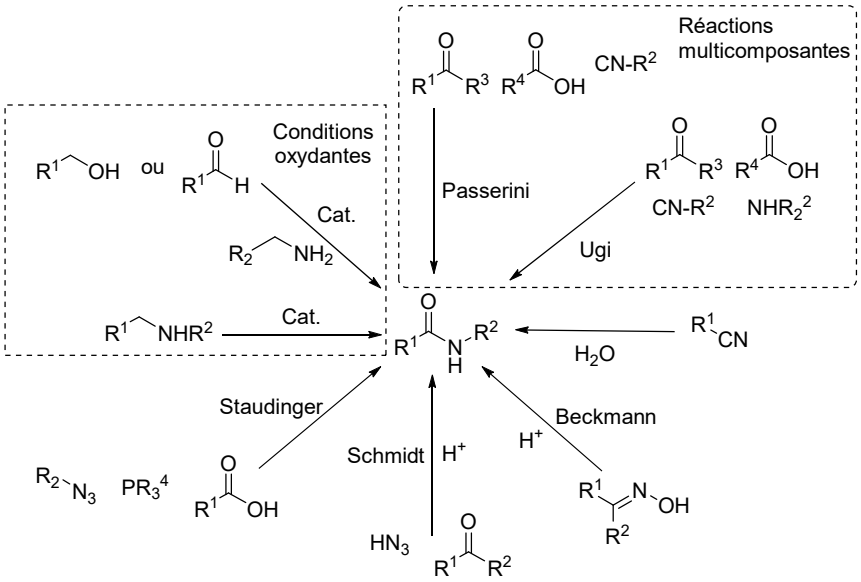


Schéma 30

Bien qu'il existe une abondance de méthodes pour la synthèse des amides, il y a eu ces dernières années une montée en puissance de protocoles en accord avec les douze principes de la chimie verte.[78] Ainsi la première partie de ce chapitre sera un rappel de l'état de l'art concernant la synthèse des amides en se concentrant plus spécifiquement sur la synthèse des peptides.

2. Utilisation d'agents activants en quantité stœchiométrique

L'approche la plus répandue pour la synthèse des amides est l'activation d'un acide carboxylique par la substitution du groupe hydroxyle avec un groupe électroattracteur. La stabilité de cet intermédiaire peut être importante dans le cas des esters activés ou moindre dans le cas des halogénures et azotures d'acyles ou dans celui des anhydrides.

[72] Nagaraaj, P.; Vijayakumar, V. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2570-2599.
[73] Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007-2010.
[74] Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965-8966.
[75] Gawley, R. E. *Org. React.* **1988**, *35*, 1-420.
[76] Ahmed, T. J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949-974.
[77] Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
[78] Pour des revues récentes, voir : (*a*) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602. (*b*) Ojeda-Porras, A.; Gamba-Sánchez, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11548-11555. (*c*) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J. S.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029-12122. (*d*) El-Faham, A.; Albericio, F. *Org. Process Rev. Dev.* **2018**, 22, 760-772. (*e*) Hollanders, K.; Maes, B. U. W.; Ballet, S. *Synthesis* **2019**, *51*, 2261-2277.

Dans le cadre de la synthèse peptidique, cette activation peut être source de racémisation selon les deux mécanismes décrits dans le Schéma 31. Ce phénomène est un vrai problème en synthèse peptidique car il y a dans ces conditions la formation d'un mélange de diastéréoisomères, qu'il faut ensuite pouvoir séparer du produit attendu. Ces deux mécanismes de racémisation sont catalysés par des bases. La voie A décrit la formation d'un énolate par déprotonation en α du carbonyle. Pour la voie B, la racémisation opère *via* la formation d'une oxazolone intermédiairement.[79]

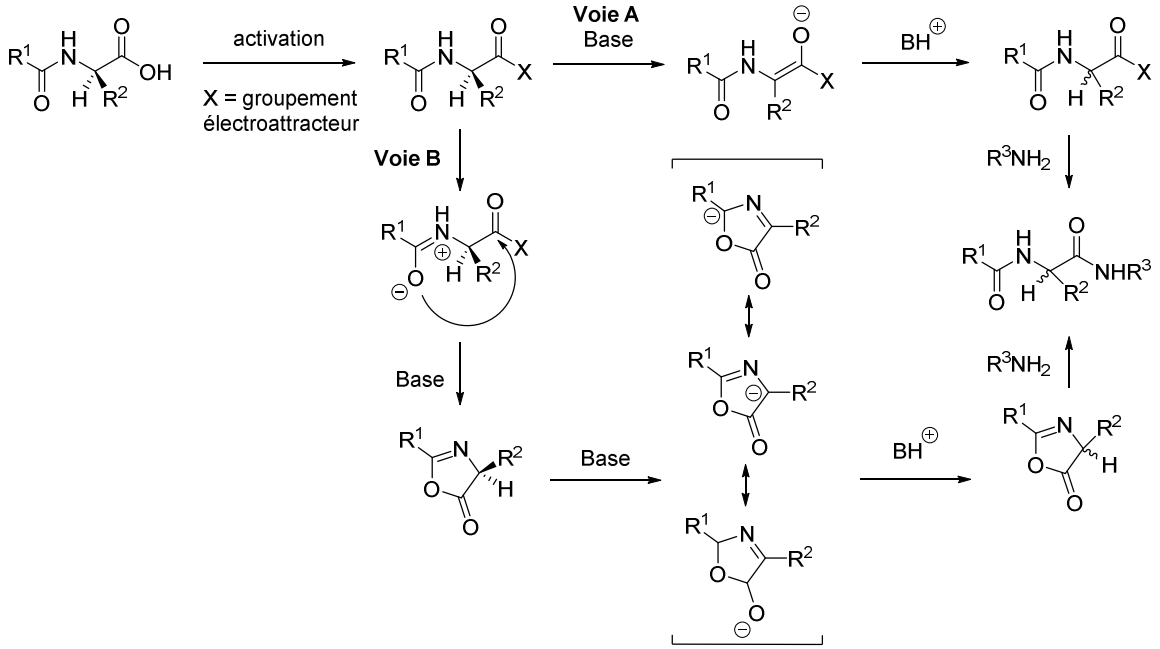


Schéma 31

Différents paramètres permettent le contrôle de la racémisation comme l'utilisation de carbamates encombrés (par exemple : *tert*-butoxycarbonyle, Boc) pour éviter la formation de l'oxazolone. L'emploi d'additifs comme le 1-hydroxybenzotriazole ou le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOBt et HABt) permettent égelement d'atténuer la racémisation et d'augmenter les rendements.[80]

Dans la suite de ce chapitre, les différentes méthodes d'activation de la fonction acide carboxylique des acides aminés par l'emploi de réactifs en quantité stœchiométrique sera détaillée.

2.1. Les halogénures d'acyle

En 1901 Fisher décrit la première synthèse de dipeptides dérivés de la glycine utilisant un chlorure d'acyle.[81] De façon générale, cette méthode consiste à employer le chlorure de thionyle ou le chlorure

[79] (*a*) Bondanszky, M.; Bodanszky, A. *Chem. Commun.* **1967**, 591-593. (*b*) de Castro, P. P.; Batista, G. M. F.; dos Santos, H. F.; Amarante, G. W. *ACS Omega* **2018**, *33*, 3507-3512. (*c*) Goodman, M.; McGahren, W. J. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2031-2050.
[80] (*a*) Koenig, W.; Geiger, R. *Chem. Ber*. **1970**, *103*, 788-798. (*b*) Koenig, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2024-2033. (*c*) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.
[81] Fischer, E.; Fourneau, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2688-2877.

d'oxalyle par exemple, pour générer le chlorure d'acide intermédiaire. Cette méthode est peu coûteuse, mais s'accompagne d'un dégagement de chlorure d'hydrogène qui nécessite la présence d'une base.[82]

Une publication récente décrit la synthèse de dipeptides à l'aide de chlorure cyanurique et catalysée par la formylpyrrolidine.[83] Ce réactif permet la synthèse de nombreux amides variés (rendements 39-92 %) et à l'avantage d'être moins cher que le chlorure de thionyle ou que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC).[84] Par ailleurs la *(S)*-benzyl-alanine et le *(S)*-valinate de méthyle forment un peptide avec un rendement de 39 % mais sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (Schéma 32).

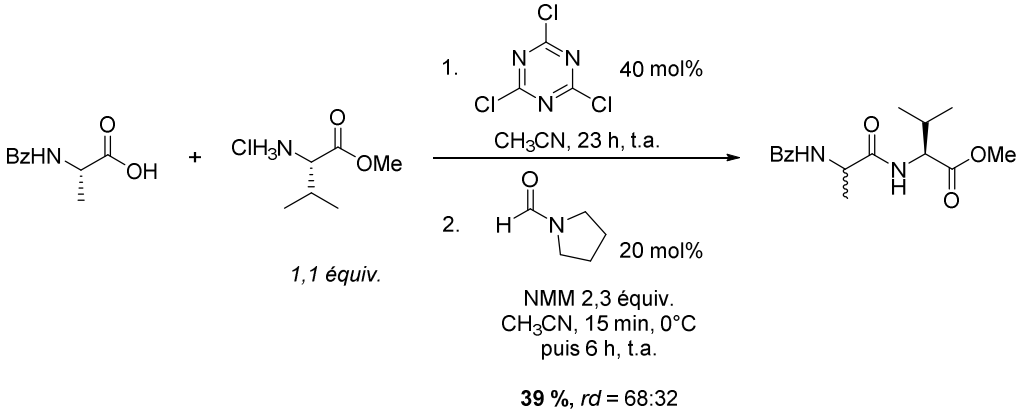


Schéma 32

L'intérêt de ce protocole est également limité par une incompatibilité avec le groupe carbamate de benzyle (Cbz). Les auteurs concluent donc que cette méthodologie est difficilement applicable à la synthèse peptidique.

Outre les travaux sur les chlorures d'acyle, les fluorures d'acyle ont également été étudiés. En effet des réactifs tels que le Deoxofluor® ou le DAST (Figure 3) permettent la formation d'intermédiaires fluorures d'acyle efficaces pour la synthèse des peptides.

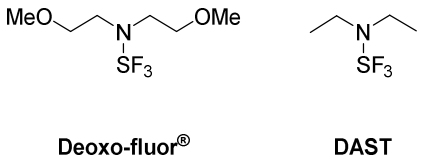


Figure 3

Dans une publication employant le Deoxo-fluor®, trois dipeptides sont obtenus avec des rendements supérieurs à 75 %, après six heures à température ambiante.[85] La pureté optique de ces

[82] Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
[83] Huy, P. H.; Mbouhom, C. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7399-7406.
[84] TCT = 2,8 €/mol; $SOCl_2$ = 10,1 €/mol; DCC = 24,8 €/mol.
[85] White, J. M.; Tunoori, A. R.; Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2573-2576.

dipeptides n'est cependant pas discutée. Le fluorure d'acyle est thermiquement stable et donc plus facile à manipuler que son homologue chloré. Toutefois le Deoxofluor® ou le DAST sont chers et dangereux, ce qui diminue grandement l'attractivité de cette stratégie.

2.2. Les agents de couplage

Le dicyclohexylcarbodiimide (DCC, Figure 4) est pour la première fois étudié en 1955 pour la synthèse de liaisons peptidiques.[86] À la suite de ces travaux, plusieurs agents de couplage associant le HOBt ou le HABt à un sel d'uronium ou de phosphonium ont été développés (HATU et BOP).[87] Les structures de ces composés sont présentées en Figure 4.

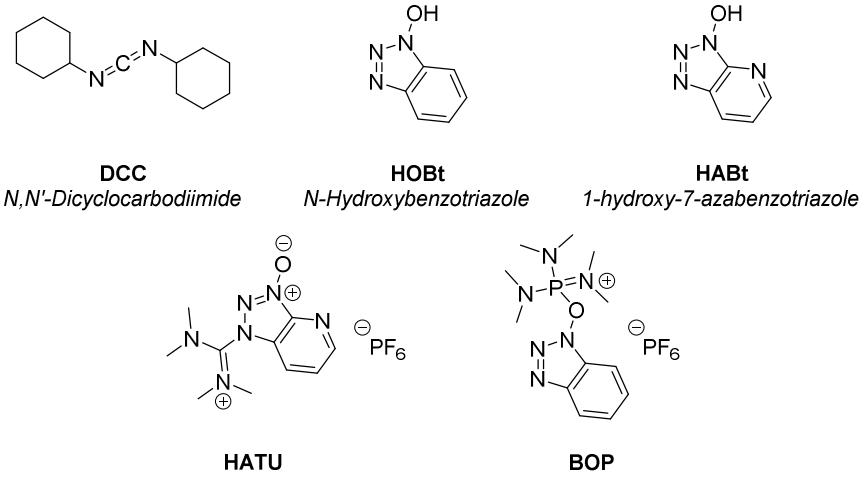


Figure 4

La première étape impliquant le DCC et un acide carboxylique est la formation de l'*O*-acyl*iso*urée (Schéma 33). En absence d'HOBt, la formation d'une oxazolone peut entraîner une épimérisation non souhaitable. Ainsi HOBt réagit rapidement avec l'intermédiaire *O*-acyl*iso*urée pour donner un ester activé qui ensuite réagit avec l'amine.

[86] Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77*, 1067-1068.
[87] Albericio, F.; Bofill, J. M.; El-Faham, A.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9678-9683.

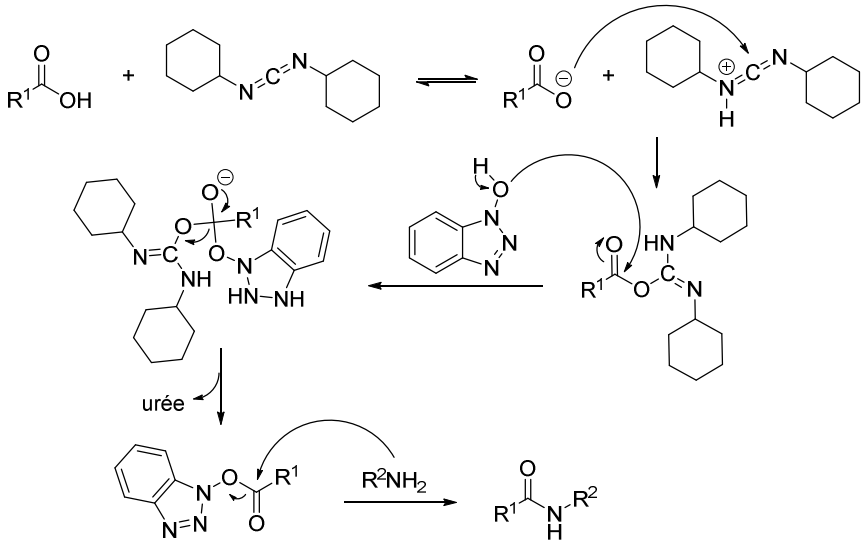


Schéma 33

En 2009 Albericio propose le 2-cyano-2-(hydroxyimino) acétate (oxyma, Figure 5) comme alternative à l'emploi de HOBt et HOAt, dont les propriétés explosives restreignent sévèrement leurs utilisations.[88] En parallèle, le réactif COMU a été développé en combinant oxyma avec un sel d'uronium dérivé de la morpholine (Figure 5).[89]

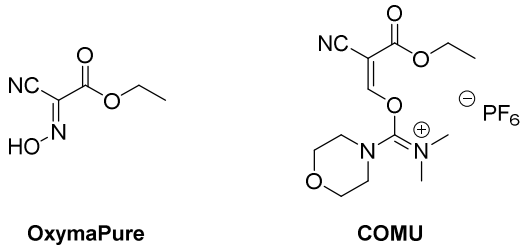
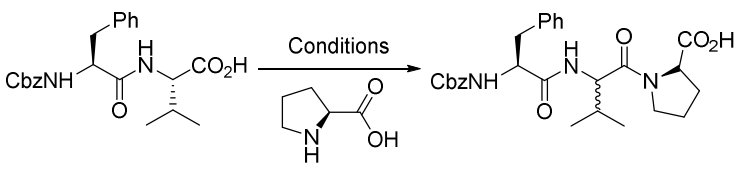


Figure 5

Une étude comparative entre plusieurs agents de couplage a été réalisée par Albericio (Tableau 3).[90] Sur cet exemple, oxyma associé au di*iso*propylcarbodiimide (DIC) donne un rendement de 90 % (Tableau 3, entrée 3). Cette valeur est supérieure aux performances d'HOBt et comparable à celle d'HOAt avec 79 % et 86 % respectivement (Tableau 3, entrées 1 et 2). De plus oxyma montre une capacité moindre à éviter l'épimérisation qu'HOBt.

[88] Pour un article sur les propriétés explosives d'HOBt : Wehrstedt, K. D.; Wandrey, P. A.; Heitkamp, D. *J. Hazardous Mat.* **2005**, *126*, 1-7.
[89] El-Faham, A.; Subiros-Funosas, R.; Prohens, R.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15,* 9404-9416.
[90] Subiros-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, R.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15,* 9394-9403.



Entrée	Agent de couplage	Rdt (%)	r.d.
1	HOBt/DIC	78,8	9:91
2	HABt/DIC	86,1	2:98
3	Oxyma/DIC	89,8	4:96

Tableau 3

L'efficacité de ces réactifs est contrebalancée par une masse moléculaire élevée, source d'une quantité de déchets importante. Ce paramètre a donc poussé les chercheurs à développer des agents de couplage pouvant répondre à une forte demande en termes d'économie d'atome.

2.3. Utilisation d'alcynes et de dérivés

C'est l'une des méthodologies qui a connu le développement le plus récent. Elle consiste à activer un acide carboxylique sous la forme d'un ester d'énol ou d'un acyloxyénamide, après son addition sur un alcyne ou un ynamide (Schéma 34).

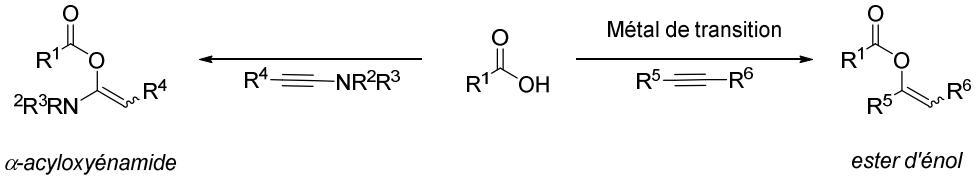


Schéma 34

Dans ce cadre, l'emploi du (triméthylsilyl)éthoxyacétylène associé à de l'oxyde de mercure est décrit par Kita en 1986 (Schéma 35).[91] Dix exemples sont décrits avec des rendements allant de 80 à 100 %.

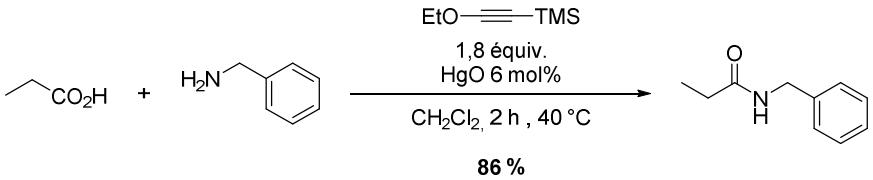


Schéma 35

Cette stratégie a ensuite été revisitée par Dixneuf et Breinbauer à l'aide de catalyseurs au ruthénium.[92] Plus récemment, Gooβen décrit la formation d'amides et de dipeptides par combinaison d'une catalyse au ruthénium avec de l'acétylène ou de l'éthoxyacétylène.[93] Les conditions initialement optimisées (acétylène, **C-1**, dioxane, 80 °C), sont limitées par la faible solubilité des paires d'ions

[91] Kita, Y.; Akai, S.; Ajimura, N.; Yoshigi, M.; Tsugoshi, T.; Yasuda, H.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4150-4158.
[92] (*a*) Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5359-5362. (*b*) Schröder, H.; Strohmeier, G. A.; Leypold, M.; Nuijens, T.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Breinbauer, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1799-1807.
[93] Krause, T.; Baader, S.; Erb, B.; Gooβen, L. J. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11732-11739.

carboxylate-ammonium dans le dioxane et le relargage d'acétaldéhyde en cours de réaction. L'étude d'autres alcynes monosubstitués a montré que seul l'éthoxyacétylène est efficace dans d'autres solvants (*N*-méthylpyrrolidine, toluène). De plus, cet alcyne est plus simple d'utilisation que l'acétylène gazeux et forme de l'acétate d'éthyle comme sous-produit. Seul 1,5 mol% de **C-1** est nécessaire pour l'obtention de sept dipeptides principalement dérivés de la phénylalanine (Schéma 36). Une épimérisation inférieure à 10 % dans le cas des dipeptides est notée, sans plus de précisions. Toutefois, il est connu que des températures élevées peuvent être une source d'épimérisation supplémentaire.

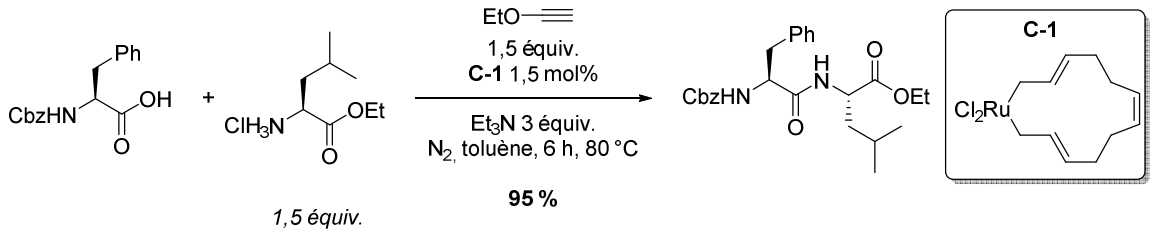


Schéma 36

En 2004, Campagne propose le propiolate d'éthyle couplé à la *N*-méthylmorpholine pour la synthèse d'amides à partir d'acides aminés *N*-protégés passant par un ester activé. Par ailleurs, une quantité catalytique de bisulfite de sodium jouant le rôle de co-catalyseur est favorable à la réaction (Schéma 37).[94]

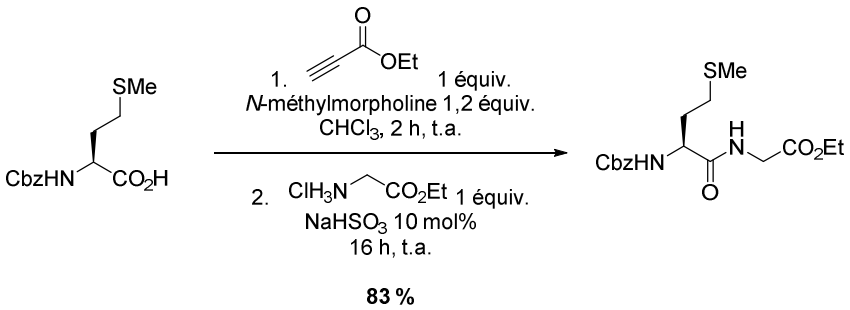


Schéma 37

Plus récemment, Liu a repris cette méthode employant le propiolate d'éthyle associé à une quantité stœchiométrique de triéthylamine.[95] Un exemple dérivé du *(S)*-phénylalanate de méthyle couplé à l'acide benzoïque est obtenu avec un rendement de 64 % en 45 minutes. Cependant ni la synthèse de dipeptide, ni le problème de l'épimérisation ne sont abordés.

L'utilisation des ynamides en tant qu'activateurs d'acides carboxyliques est moins connue.[96] En 2016, Zhao décrit une activation d'acides carboxyliques employant un ynamide passant par un

[94] Iorga, B.; Campagne, J. M. *Synlett* **2004**, *10*, 1826-1828.
[95] Xu, X.; Feng, H.; Huang, L.; Liu, X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7962-7969.
[96] Cook, A. M.; Wolf, C. *Tetrahedron* **2015**, *56*, 2377-2392.

intermédiaire α-acyloxyénamide.[97] Comparativement à l'hydroacyloxylation des alcynes, qui nécessite une catalyse par un métal de transition, l'addition d'un acide carboxylique sur un ynamide se fait spontanément à température ambiante. Les conditions utilisées sont donc plus douces et permettent un accès à des dipeptides encombrés comme un dérivé de la *(S)*-valine avec un rendement de 95 %. Dans le cas plus sensible de la *(S)*-Fmoc-phénylglycine, une analyse HPLC montre une épimérisation partielle avec un ratio diastéréoisomérique de 91:9 (Schéma 38).

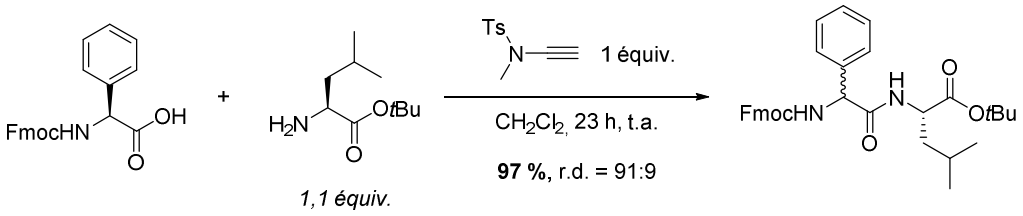


Schéma 38

La tendance à développer une chimie plus respectueuse de l'environnement oriente les chercheurs vers d'autres solutions pour la synthèse des amides. C'est dans ce contexte que sont apparues de nombreuses méthodes catalytiques au cours des vingt dernières années.

3. Le couplage peptidique catalysé

La catalyse permet l'amélioration des cinétiques de réaction qui est un paramètre important en synthèse organique. On distingue trois principales catégories de catalyse pour la synthèse de peptides : la catalyse métallique, la catalyse en absence de métaux, principalement représentée par les dérivés du bore et la catalyse enzymatique.[98]

3.1. Catalyse métallique pour la synthèse de peptides

L'utilisation de catalyseurs métalliques pour la synthèse de fonction amide est connue depuis les années 1970.[99] En revanche la littérature est beaucoup plus restreinte dans le cas de la synthèse peptidique. En 1988, Nomura décrit un premier exemple catalysé par l'oxyde de triphénylstibine (Ph_3SbO).[100] Trois dipeptides sont synthétisés avec des rendements jusqu'à 95 % (Schéma 39).

[97] Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, M.; Wang, C.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135-13138.
[98] Pour des revues sur la synthèse catalytique de peptides : (*a*) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem Soc. Rev*. **2014**, *43*, 2714-2742. (*b*) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. *Nature Cat.* **2019**, *2*, 10-17. (*c*) Wang, X. *Nature Cat.* **2019**, *2*, 98-102.
[99] Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev*. **2011**, *40*, 3405-3415.
[100] Nomura, R.; Yamada, Y.; Matsuda, H. *Appl. Organomet.Chem.* **1988**, *2*, 557-560.

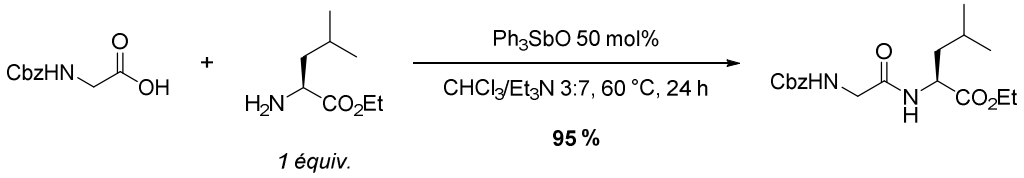


Schéma 39

Une éventuelle racémisation n'est pas discutée dans cette publication. La même équipe décrira par la suite l'utilisation d'une combinaison d'oxyde de triphénylstibine et de sulfure de phosphore (V) (P_4S_{10}) permettant la synthèse de huit dipeptides avec une racémisation limitée.[101]

En 2015, Adolfsson étudie l'efficacité d'un complexe d'hafnium pour la synthèse d'amides entre la benzylamine et différents *α*-aminoacides *N*-protégés. L'absence de racémisation est observée en présence de tamis moléculaire, mais aucun dipeptide n'est publié.[102]

Récemment, Yamamoto décrit l'utilisation de l'éthoxyde de tantale pour la synthèse de six dipeptides dérivés de la *N*-Boc-sérine ou la *N*-Boc-thréonine (Schéma 40).[103] La présence de la fonction hydroxyle de la sérine est essentielle pour l'activation du carbonyle par le tantale. Si la méthode est montrée comme non épimérisante, un large excès d'amine est toutefois nécessaire pour atteindre une conversion complète.

Schéma 40

Il est à noter que seules les conditions décrites par Nomura et Yamamoto permettent la synthèse de dipeptides. Bien que très attractives, ces méthodologies sont peu nombreuses et reposent sur la présence de métaux parfois difficiles à éliminer. C'est pourquoi la catalyse en absence de métaux a été récemment développée.

3.2. Utilisation de catalyseurs dérivés du bore

L'acide borique est un produit chimique de base utile pour la synthèse catalytique des amides.[104] Cependant la toxicité de l'acide borique est un inconvénient à son utilisation. Le triphénylborate

[101] Nomura, R.; Yamada, Y.; Matsuda, H. *Appl. Organomet.Chem.* **1989**, *3*, 355-357.
[102] Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS.Catal.* **2015**, *5*, 3271-3277.
[103] Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14218-14221.
[104] Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262-272.

$B(OPh)_3$ est comparativement plus efficace et permet des temps de réaction beaucoup plus courts (en moyenne seize heures pour $B(OH)_3$ contre trois heures avec $B(OPh)_3$ à 110 °C dans le toluène).[105]

Par ailleurs, Sheppard a montré l'efficacité du borate $B(OCH_2CF_3)_3$ appauvri en électron pour le couplage peptidique au reflux de l'éther *t*-amylméthylique (TAME, Schéma 41).[106]

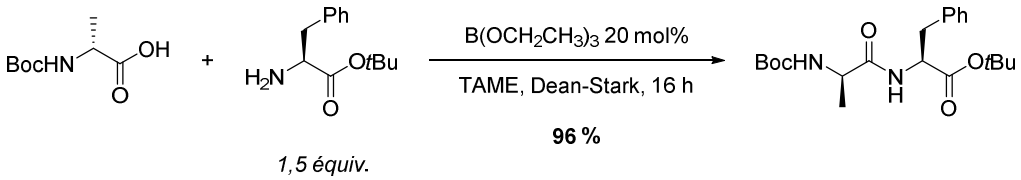


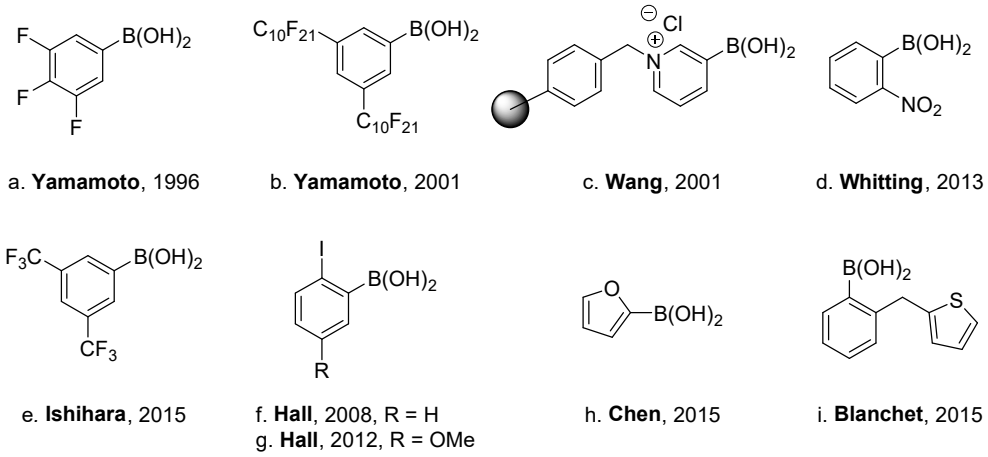
Schéma 41

L'absence d'épimérisation a été montrée par l'étude des spectres RMN. Par ailleurs, ce même groupe a plus récemment amélioré ce protocole avec l'utilisation d'acétate de *tert*-butyle (97 °C).[107]

L'emploi d'acide boronique est la catalyse la plus étudiée (Figure 6). [108] En 1996 Yamamoto décrit pour la première fois un acide boronique appauvri en électrons associé à un montage Soxhlet, au reflux du toluène, pour la synthèse d'une gamme d'amides (Figure 6a).[109] Par la suite l'étude d'un catéchol borane perchloré a permis l'augmentation des rendements ainsi qu'un élargissement de l'étendue de la réaction.[110]

En 2001, Yamamoto décrit l'utilisation d'un catalyseur perfluoré permettant le recyclage facile du catalyseur dans une phase organique fluorée (Figure 6b).[111] La synthèse d'amides sur support solide catalysée par un acide boronique portant un groupe pyridinium a également été étudiée par Wang (Figure 6c).[112] L'introduction d'un tel groupe a permis par la suite une augmentation de la réactivité et une utilisation de solvants organiques polaires.[113]

[105] Ghorpade, S. A.; Sawant, D. N.; Sekar, N. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6954-6958.
[106] (*a*) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sheppard, T. D. *Sci. Chem.* **2017**, *3*, e1701028. (*b*) Sabatini, M. T.; Karaluka, V.; Lanigan, R. M.; Boulton, L. T.; Badland, M.; Sheppard, T. D. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7033-7043.
[107] Coomber, C. E.; Laserna, V.; Martin, L. T.; Smith, P. D.; Hailes, H. C; Porter, M. J.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem*. **2019**, *17*, 6465-6469.
[108] Revue sur la catalyse avec des dérivés du bore : Huy, P. H.; Zoller, B. *Nachr. Chem.* **2019**, *67*, 51-54.
[109] Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 4196-4197.
[110] Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1431-1434.
[111] Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, *9*, 1371-1374.
[112] Latta, R.; Springsteen, G.; Wang, B. *Synthesis* **2001**, *11*, 1611-1613.
[113] Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5043-5046.



a. **Yamamoto**, 1996 b. **Yamamoto**, 2001 c. **Wang**, 2001 d. **Whitting**, 2013

e. **Ishihara**, 2015 f. **Hall**, 2008, R = H g. **Hall**, 2012, R = OMe h. **Chen**, 2015 i. **Blanchet**, 2015

Figure 6

Suite à ces résultats pionniers, d'autres acides boroniques ont été étudiés notamment par le groupe de Whiting afin de diminuer les températures à 65 °C et d'atteindre des substrats plus encombrés comme un dipeptide (Figure 6d).[114] Plus récemment, le groupe d'Ishihara a décrit un effet coopératif entre le DMAPO (oxyde de DMAP) et un acide boronique électroappauvri pour la synthèse d'amides (Figure 6e).[115] L'ajout de DMAPO permet une augmentation de la réactivité en présence de substrats encombrés. Cependant toutes ces méthodologies nécessitent un chauffage modéré à élevé (65-110 °C) pour obtenir des rendements satisfaisants.

C'est Hall qui décrit la première synthèse d'amides catalytique à température ambiante à l'aide d'un acide boronique substitué en position *ortho* par un atome d'iode (Figure 6f).[116] Ce catalyseur a été ensuite amélioré avec l'introduction d'un groupe méthoxy en position *para* par rapport à l'atome d'iode (Figure 6g).[117] Peu après ces travaux, Chen décrit un catalyseur dérivé du furane également efficace à température ambiante sur des dérivés de la *N*-méthylbenzylamine (Figure 6h).[118] En même temps que Chen, notre groupe a décrit un exemple catalytique pour la synthèse peptidique (Figure 6i).[119]

La première synthèse organocatalysée de dipeptides en présence d'un acide borinique substitué en position *ortho* par deux atomes de chlore, a également été décrite au laboratoire (Schéma 42).[120] Quinze dipeptides ont été synthétisés avec des rendements compris entre 40 et 80 % en l'absence d'épimérisation, y compris dans les cas sensibles, par exemple les dipeptides dérivés de la phénylglycine.

[114] Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692-5700.
[115] Ishihara, K.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1276-1280.
[116] Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876-2879.
[117] Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386-8400.
[118] Tam, E. K. W.; Rita; Liu, L. Y.; Chen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1100–1107
[119] Mohy El Dine, T.; Erb, W.; Berhault, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532-4445.
[120] Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16084-16087.

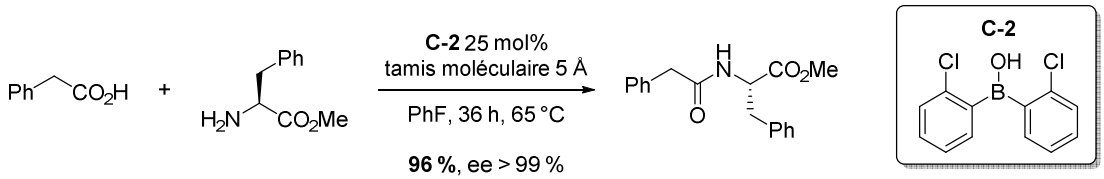


Schéma 42

Un anhydride mixte au bore a été suggéré comme intermédiaire réactionnel en s'inspirant du mécanisme proposé par Hall avec les acides boroniques (Schéma 43a).[116] Récemment, Whiting a proposé une révision de ce mécanisme impliquant la nécessité d'avoir trois sites de coordination libre sur l'atome de bore, excluant de facto la catalyse proposée par les acides boriniques (Schéma 43b).[121] La protodéborylation des acides boriniques ayant lieu dans une première période de la réaction, ceux-ci ont donc un rôle de pré-catalyseur dans un cycle catalytique faisant intervenir deux molécules d'acides boroniques dans le mécanisme montré par Whiting (Schéma 43c).

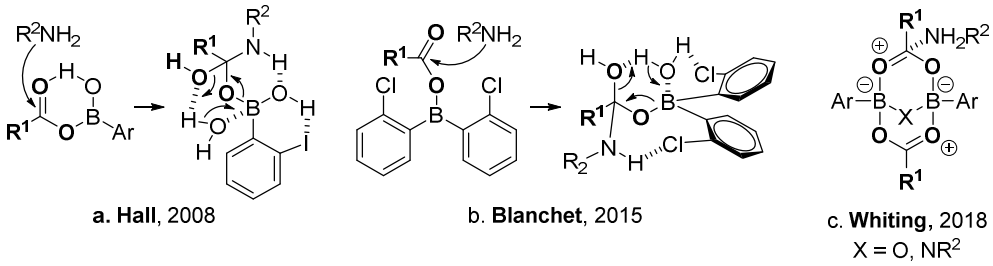


Schéma 43

En 2017, Shibasaki et Kumagai ont décrit l'utilisation d'un dérivé de DATB (1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane) pour la synthèse d'une gamme d'amides et de deux dipeptides (Schéma 44).[122]

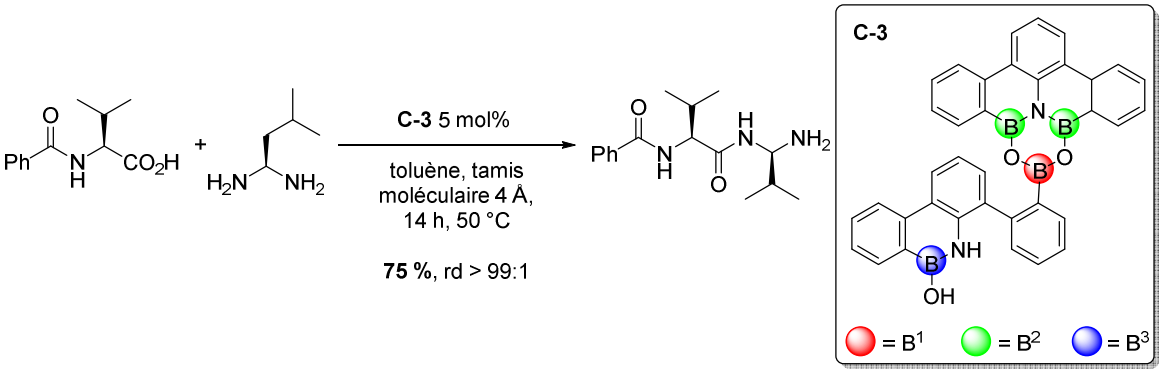


Schéma 44

[121] Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepad, H. S.; Whiting, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1058-1072.
[122] (*a*) Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 571-577. (*b*) Opie, C. R.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4648-4653.

Suite à une étude mécanistique approfondie, les auteurs suggèrent un rôle spécifique dans le cycle catalytique pour chacun des trois atomes de bore chimiquement distincts.[123] Dans un premier temps, la complexation de l'amine a été montrée grâce à une analyse par diffraction des rayons X avec le bore le plus acide de Lewis **B1**. Les auteurs ont ensuite proposé grâce à des calculs en DFT, que la protonation de l'azote du segment B-N-B amplifiait l'acidité de Lewis des **B2**. En outre, à l'aide de spectroscopie RMN du carbone, il a été proposé que **B3** du fragment azaborine n'agit pas comme un acide de Lewis, mais facilite l'étape de protonation en formant une liaison hydrogène avec l'acide carboxylique. Par ailleurs des avancées récentes sur ce catalyseur **C-3** ont permis la synthèse d'un pentapeptide.[124]

L'activité catalytique de composés diborés comme le tétrakis(diméthylamido)diborane $(Me_2N)_2B$-$B(NMe_2)_2$ et le tétrakis(hydroxyle)diborane $(OH)_2B$-$B(OH)_2$ a été démontrée par Saito, évitant l'emploi d'agents déshydratants en quantité stœchiométrique.[125] Très récemment Shimada décrit la synthèse catalytique d'amides à partir d'acides *β*-hydroxycarboxyliques en employant 5 mol% de **C-4** (Schéma 45a).[126] Une faible charge catalytique peut être atteinte pour des exemples plus favorables, comme avec l'acide *β*-hydroxyphénylacétique substitué en position *para* par un groupe méthoxy (Schéma 45b).

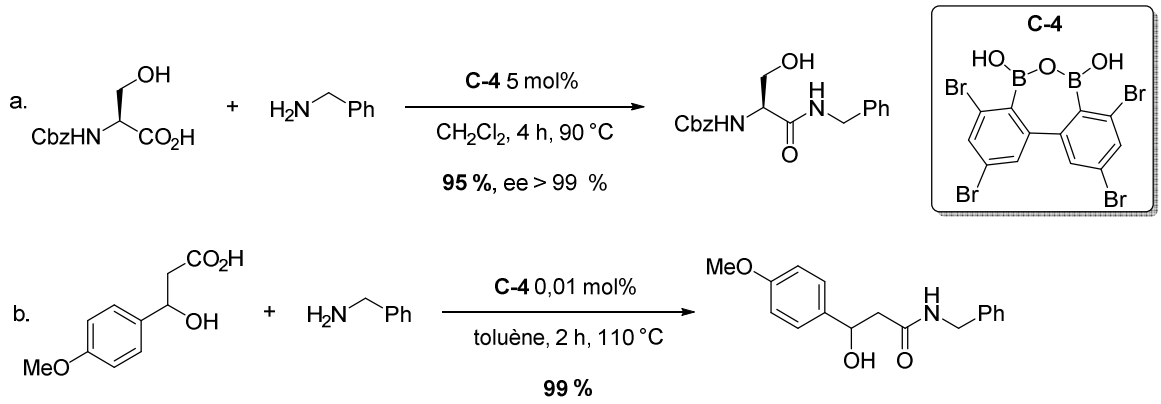


Schéma 45

Ces dernières années la demande en méthodes efficaces et peu coûteuses pour la synthèse de peptides n'a cessé d'augmenter. Or la grande diversité des catalyseurs disponibles ne permet pas toujours de s'affranchir de certaines difficultés, notamment au niveau de l'épimérisation. Dans le cas de **C-3**, sa synthèse en trois étapes avec un rendement global de 31 % est un frein important à son utilisation. Pour dépasser ces difficultés, les agents de couplage dérivés du silicium qui sont généralement disponibles seront présentés dans la suite de cette partie. En effet ils sont pour la plupart

[123] Noda, H.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1546-1554.
[124] Liu, Z.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 612-615.
[125] Sawant, D. N.; Bagal, D. B.; Ogawa, S.; Selvam, K.; Saito, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397-4400.
[126] Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4303-4308.

méconnus malgré leurs efficacités pour la synthèse des amides et même parfois la synthèse de peptides.

4. Les agents de couplage dérivés du silicium

4.1. Les silanes chlorés

Bien qu'étudiée depuis plusieurs décennies, la synthèse d'amides employant les dérivés du silicium est méconnue. En 1969, Wong décrit l'acylation à température ambiante d'anilines et de quelques amines aliphatiques dans la pyridine, en présence d'un excès de tétrachlorosilane.[127] En 1971, ces conditions réactionnelles sont étendues à douze dipeptides avec un rendement maximal de 70 % dans le cas d'un dipeptide issu de deux motifs glycine.[128] Les auteurs montrent cependant une racémisation totale pour le dipeptide obtenu à partir du couplage entre la Cbz-*(S)*-leucine et le glycinate d'éthyle (Schéma 46).

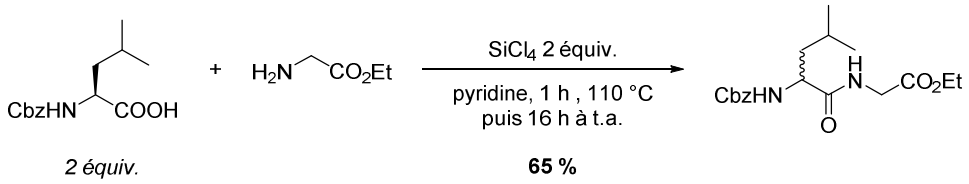


Schéma 46

En 2015, l'utilisation du dichlorodiméthylsilane est développée par Fedorov. Ce réactif permet la synthèse de quinze amides à partir d'α-aminoacides non protégés.[129] Les rendements obtenus sont compris entre 46 et 89 % en absence de racémisation (Schéma 47).

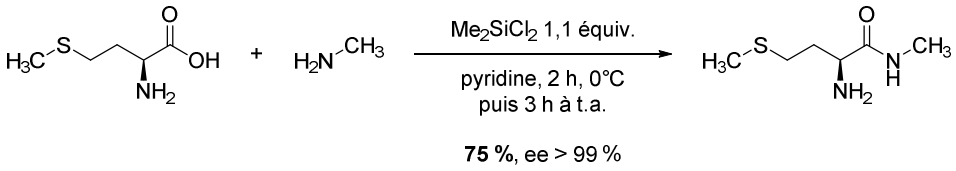


Schéma 47

Très récemment, Charette décrit l'utilisation du chlorure de silafluorène **Si-1** en combinaison avec de la DMAP et la triéthylamine pour la synthèse de dipeptides.[130] Deux tripeptides sont également obtenus dans les conditions standards (Schéma 48). Le silafluorène est obtenu en deux étapes avec un rendement global de 48 %. Cependant, l'emploi d'un large excès de triéthylamine entraîne une racémisation partielle dans le cas de la *(S)*-phénylglycine.

[127] Chan, T. H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2766-2767.
[128] Chan, T. H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 850-853.
[129] Balaev, A. N.; Osipov, V. N.; Okhmanovich, K. A.; Fedorov, V. E. *Pham. Chem. J.* **2015**, *49*, 334-339.
[130] Aspin, S. J.; Taillemaud, S.; Cyr, P.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13833-13837.

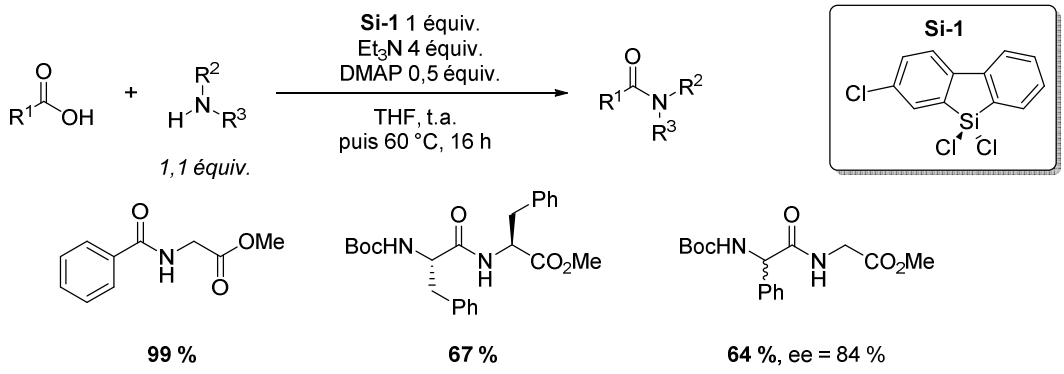


Schéma 48

Afin de déterminer le mécanisme de la réaction, l'aminosilane **A** de l'addition de la glycine sur le silafluorène **Si-1** est préparé à température ambiante et caractérisé par spectrométrie RMN du proton (Schéma 49). Celui-ci conduit à la formation de l'amide une fois mis en présence d'acide phénylacétique à 60 °C (rendement de 73 %). Cette réaction de contrôle semble écarter l'attaque directe de l'amine sur un ester silylé **B** ainsi que la formation éventuelle d'un anhydride à partir du diester **C**.

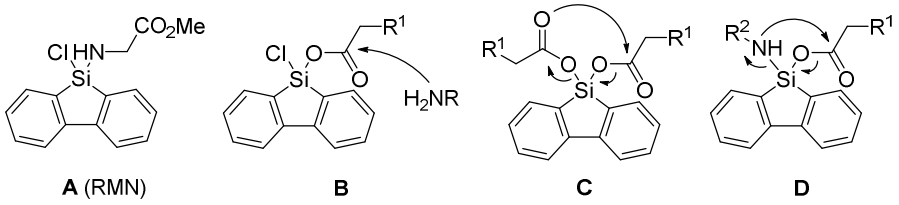


Schéma 49

L'amide serait donc obtenu au cours de l'addition intramoléculaire de l'amine après addition transitoire des deux partenaires de la réaction sur l'atome de silicium (intermédiaire **D**, Schéma 49).

Cependant, une étude récente du mécanisme par DFT[131] montre que la formation d'une silanone consécutive à la formation de l'amide à partir de l'intermédiaire **D** est énergétiquement très défavorable. De plus, il est montré que dans les conditions expérimentales l'ester **B** peut être interconvertit avec l'aminosilane **A**. Les résultats obtenus indiquent alors un mécanisme intermoléculaire énergétiquement plus favorable, catalysé par un acide ou une base, impliquant l'ester silylé **B** (Schéma 49).

L'inconvénient majeur de l'emploi des organosilanes chlorés est la production d'acide chlorhydrique. Ce sous-produit de réaction doit être neutralisé et certaines fonctions chimiques ne tolèrent pas un milieu acide. Pour contourner cette difficulté, d'autres agents de couplage dérivés d'organosilanes non chlorés ont été développés.

[131] Jiang, Y. Y.; Zhu, L.; Liang, Y.; Man, X.; Bi, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9087-9096.

4.2. Les organosilanes non chlorés

Mukaiyama a développé successivement quatre silanes dérivés d'imidazole **A** et **B** (Figure 7)[132,133], de pyridine **C**[134] ou d'hexafluoro*iso*propanol **D**.[135]

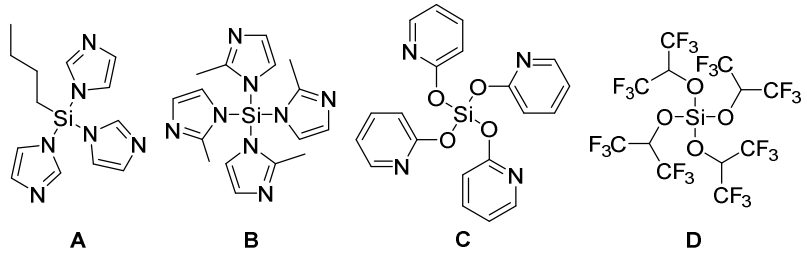


Figure 7

Dans de rares cas, une quantité sous-stœchiométrique en silane a pu être employée. Ainsi, seul 0,6 équivalent du silane **C** permet la synthèse d'amides avec des rendements allant jusqu'à 98 % (Schéma 50). Cependant cette méthodologie reste limitée aux acides et amines peu fonctionnalisés et n'a pas été appliquée à la synthèse peptidique.

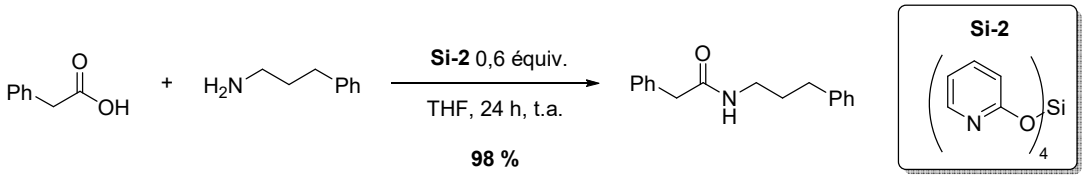


Schéma 50

Similairement, la synthèse à l'échelle de 450 grammes d'un amide *β*-hydroxylé a été réalisée en utilisant une silylamine (Schéma 51). **Si-3** permet de s'affranchir du dichlorodiméthylsilane et de l'utilisation d'un large excès de base pour piéger l'acide chlorhydrique formé.[136]

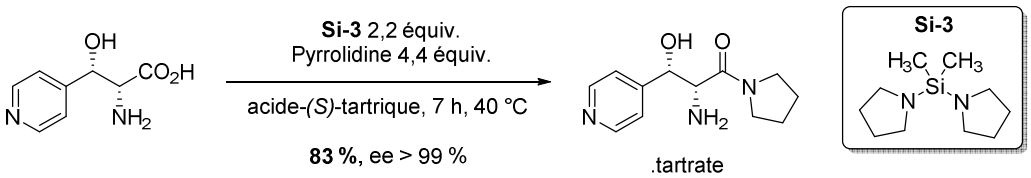


Schéma 51

En 2018 Braddock décrit l'utilisation de deux équivalents de tétraméthoxysilane (TMOS) au reflux du toluène.[137] Il est intéressant de constater que cette méthode permet le couplage des amines

[132] Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 734-735.
[133] Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Heterocycles* **2006**, *67*, 629-641.
[134] Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1334-1335.
[135] Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1586-1587.
[136] Schmidt, M. A.; Reiff, E. A.; Qian, X.; Hang, C.; Truc, V. C.; Natalie, K. J.; Wang, C.; Albrecht, J.; Lee, A. G.; Lo, E. T.; Guo, Z.; Goswami, A.; Goldberg, S.; Pesti, J.; Rossano, L. T. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1317-1322.

primaires et secondaires ainsi que des acides carboxyliques encombrés (Schéma 52). De plus les fonctions alcools, halogènes et nitriles sont tolérées.

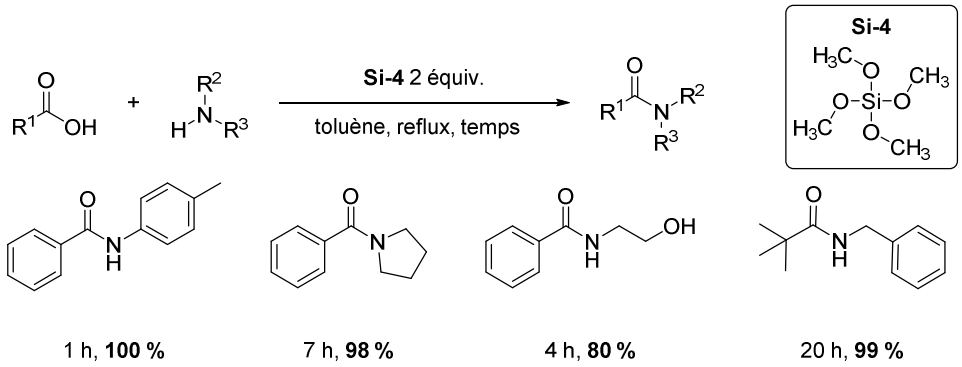


Schéma 52

Lors du traitement de l'acide benzoïque par **Si-4** au reflux du toluène (Schéma 53), des signaux RMN caractéristiques de l'ester **Si-4.1** ($\delta_{C(\mathbf{Si\text{-}4.1})}$ = 164.9 (C=O) ppm, $\delta_{Si(\mathbf{Si\text{-}4.1})}$ = - 82.2 ppm) sont obtenus et comparables à ceux précédemment décrits par Baba pour ce même ester (δ_C = 163,9 (C=O) ppm, δ_{Si} = -82,4 ppm).[138] Par ailleurs **Si-4** a un déplacement chimique de $\delta_{Si(\mathbf{Si\text{-}4})}$ = -78.4 ppm, ce qui écarte **Si-4** comme étant l'intermédiaire réactif.

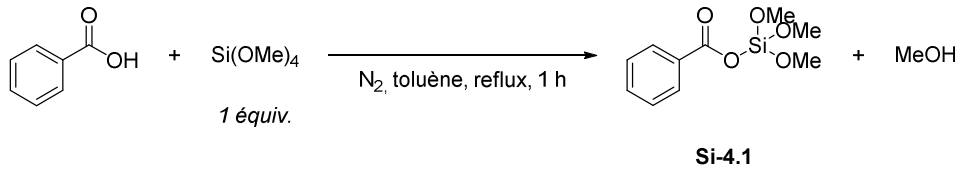


Schéma 53

Par conséquent les auteurs suggèrent que l'intermédiaire **Si-4.1** est l'espèce réactive conduisant à l'amide. Cependant, il est important de noter que le tétraméthoxysilane est un réactif mortel par inhalation.

Si nous considérons uniquement la stabilité et la toxicité comme propriétés clés d'un agent de couplage, l'utilisation des silanes décrits précédemment n'est pas optimale. La génération d'acide chlorhydrique, la synthèse au préalable des organosilanes et la génération de déchets à masse moléculaire élevée sont des freins à leurs utilisations. Dans ces conditions les hydrosilanes semblent être des candidats plus intéressants, le sous-produit de la réaction étant de l'hydrogène, leurs utilisations s'avèrent plus favorables.

[137] Braddock, D. C.; Lickiss, P. D.; Rowley, B. C.; Pugh, D.; Purnomo, T.; Santhakumar, G.; Fussell, J. F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 950-953.
[138] Nishimoto, Y.; Okita, A.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8623-8625.

4.3. Les hydrosilanes

La littérature est plus restreinte s'agissant de l'utilisation des hydrosilanes pour la synthèse des amides. En 2017, Charette décrit l'emploi de diphénylsilane pour la synthèse de dix-neuf amides, trois lactames, cinq dipeptides et trois tripeptides.[139] Les peptides sont principalement obtenus à partir de la glycine après 42 heures à 80 °C. Par ailleurs, l'étude par HPLC d'un dipeptide dérivé de la phénylglycine montre une racémisation importante (Schéma 54).

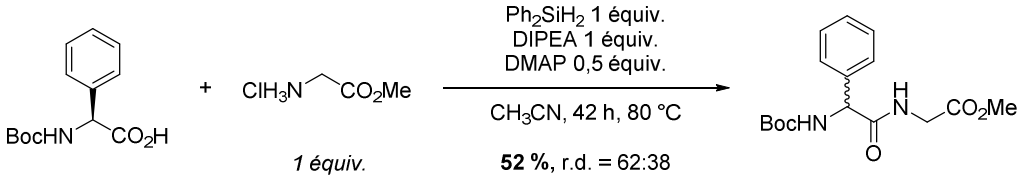


Schéma 54

Les auteurs suggèrent un mécanisme impliquant l'addition de l'acide carboxylique et de l'amine sur l'atome de silicium suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire, de manière similaire à l'étude précédente avec le chlorure de silafluorène (Section 4.1.). L'examen de la réactivité des hydrosilanes tertiaires (Me_2PhSiH, Ph_3SiH) conduit à des rendements plus faibles, mais suggère un mécanisme compétitif d'addition de l'amine de manière intermoléculaire.

Cette seconde hypothèse s'appuie également sur une étude récente de la réaction catalytique de Staudinger.[140] En effet, Denton décrit la synthèse du benzoate de phénylsilyle ($PhSiH_2OBz$) à partir de chlorophénylsilane et de benzoate de potassium. La caractérisation par RMN ^1H, ^{13}C et ^{29}Si est réalisée *in situ* car cet intermédiaire supposé est particulièrement réactif et peu stable. Dans ces conditions, l'amide est obtenu avec un rendement de 64 % après treize heures au reflux du toluène, suggérant la réactivité du monoester silylé comme intermédiaire.

Concernant l'emploi de silane primaire ($RSiH_3$), l'utilisation du phénylsilane en large excès est décrite brièvement par Ruan en 2006 (Schéma 55).[141] Le cas des dipeptides n'est cependant pas étudié. Par ailleurs seul un exemple dérivé de l'acide *(S)*-2-phénylpropanoïque suggère une absence de racémisation, sans plus de précisions.

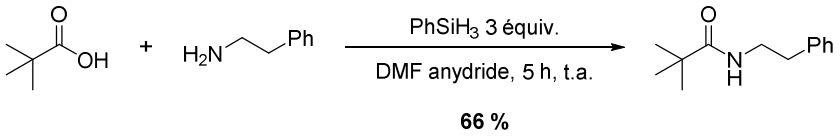


Schéma 55

[139] Sayes, M.; Charette, A. B. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5060-5064.
[140] Andrews, K. G.; Denton, R. M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7982-7985.
[141] Ruan, Z.; Lawrence, R. M.; Cooper, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7649-7551.

D'après des tests préliminaires décrits par Charette, l'emploi du phénylsilane était moins efficace que le diphénylsilane (pour la synthèse de *N*-benzylbenzamide : $rdt_{diphénylsilane}$ = 86 % ; $rdt_{phénylsilane}$ = 81 %). Actuellement, la synthèse peptidique est donc seulement décrite avec le Ph_2SiH_2. L'inconvénient majeur de cette méthode est la racémisation de certains dipeptides plus sensibles, ce qui diminue son intérêt.

En conclusion, toutes les méthodes décrites précédemment ont apportés des progrès importants au niveau des conditions expérimentales (température, limitation de l'épimérisation, étendue de la réaction). Cependant si le cas des hydrosilanes est étudié plus précisément, plusieurs points restent à améliorer :

- Trouver un système d'activation des acides carboxyliques efficace, capable de réaliser la synthèse de dipeptides à température ambiante.
- Eviter l'épimérisation dans le cas des α-aminoacides sensibles (phénylglycine).

Les hydrosilanes auraient pour avantage la facilité de manipulation, permettant un accès simple aux amides sans production de chlorure d'hydrogène. Face aux méthodologies déjà développées, le principal objectif sera de déterminer des conditions qui ne conduiront pas l'épimérisation des peptides notamment dans le cas difficile de la phénylglicine

Enfin, dans le cadre de la synthèse d'amide, la nature électronique de l'hydrosilane a également été étudiée. Dans le but d'optimiser cette réaction, la synthèse d'hydrosilanes substitués par des groupes électrodonneurs et électroattracteurs a aussi été examinée.

4 Résultats expérimentaux

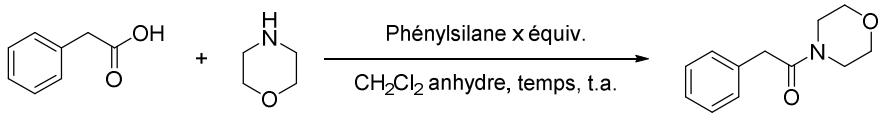
1. La synthèse d'amides

1.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Il existe peu de travaux dans la littérature décrivant l'utilisation d'hydrosilanes pour la synthèse d'amides. Pour rappel, Charette décrit l'utilisation du diphénylsilane nécessitant une température de réaction élevée (80 °C).[139] D'autre part le phénylsilane a déjà été exploité dans le cadre de la synthèse d'amide simple à température ambiante, mais ces conditions non jamais été appliquées à la synthèse peptidique.[141] D'après ces résultats, il semblerait que les hydrosilanes primaires soient plus réactifs que les secondaires à température ambiante. L'objectif initial était donc de développer des conditions douces pour la synthèse peptidique en utilisant un hydrosilane primaire.

Dans un premier temps, l'acide phénylacétique **1** et la morpholine **2** ont été choisi comme substrats modèles. Suite aux résultats du chapitre précédent, le phénylsilane a été sélectionné pour cette phase d'essais. Par ailleurs, les conversions RMN présentées dans ce chapitre sont calculées en présence d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

Lors d'une première expérience dans le dichlorométhane, une quantité stœchiométrique d'acide **1** et d'amine **2** en présence d'un seul équivalent de phénylsilane a donné l'amide **3** avec un rendement prometteur de 50 %, à température ambiante (Tableau 4, entrée 1). La stœchiométrie du phénylsilane a ensuite été examinée. La diminution de la quantité de phénylsilane (0,35 et 0,75 équivalents) conduit à des conversions plus faibles, respectivement de 7 et 38 % (Tableau 4, entrées 2 et 3). Contre-intuitivement, l'utilisation d'un excès de phénylsilane donne également une conversion plus faible de 39 % (Tableau 4, entrée 4).



1, *x équiv.* **2**, *x équiv.* **3**

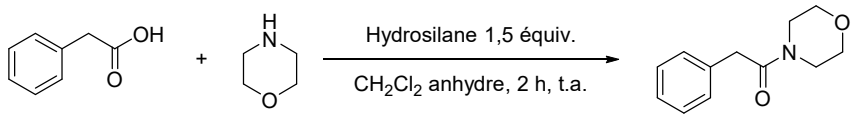
Entrée	**1** x equiv.	**2** x équiv.	$PhSiH_3$ x equiv.	Temps (h)	Taux de conversion RMN (%)[a]
1	1	1	1	1	50
2	1	1	0,35	1	7
3	1	1	0,75	1	38
4	1	1	3	1	39
5	1	1	1	5	68
6	1	1,5	1,5	5	74
7	1,5	1	1,5	2	84
8	2	1	1,5	2	100

a. Etalon interne : 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 4

L'augmentation du temps de réaction de une à cinq heures améliore la conversion à 68 % (Tableau 4, entrées 1 et 5). Ensuite, la stœchiométrie de l'acide carboxylique et de l'amine a été examinée. L'emploi d'un excès d'amine améliore la conversion à 74 % après cinq heures d'agitation (Tableau 4, entrée 6). En revanche, l'utilisation d'un excès d'acide carboxylique accélère la réaction et l'amide est isolé avec un rendement quantitatif en seulement deux heures à température ambiante (Tableau 4, entrée 8).

D'autres hydrosilanes ont ensuite été évalués (Tableau 5). Les hydrosilanes tertiaires tels que le triéthylsilane et le diméthylphénylsilane sont inactifs (Tableau 5, entrées 2 et 3). Par la suite, le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) et le tétraméthyldisiloxane (TMDS), deux siloxanes très disponibles, ont été testés mais ne sont pas efficaces (Tableau 5, entrées 4 et 5).



1, *2 équiv.* **2** **3**

Entrée	Hydrosilanes	Taux de conversion RMN (%)[a]
1	$PhSiH_3$	100
2	Et_3SiH	0
3	$PhSi(Me)_2H$	0
4	PMHS	0
5	TMDS	0
6	Ph_2SiH_2	0
7	Hexylsilane	33

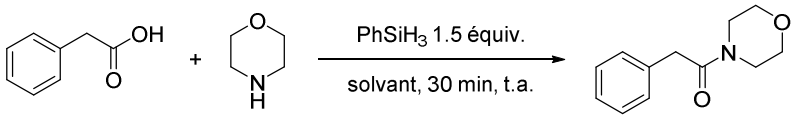
a. Etalon interne : 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 5

L'influence des substituants sur un autre hydrosilane primaire ($RSiH_3$) a ensuite été étudiée à l'aide de l'hexylsilane. Une conversion inférieure est alors obtenue (33 %, Tableau 5, entrées 1 et 7). D'après Charette, la présence de groupes aromatiques sur le silicium permet la stabilisation de l'intermédiaire pentavalent résultant de l'addition du carboxylate sur l'hydrosilane.[139]

L'influence du solvant a ensuite été étudiée sur un temps réduit à 30 minutes. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 6. Le chloroforme, l'éther éthylique et le toluène donnent des taux de conversion compris entre 0 et 36 % (Tableau 6, entrées 1-3). Des conversions de 47 et 67 % sont obtenues pour le dichlorométhane et le THF respectivement (Tableau 6, entrées 4 et 5). Enfin l'utilisation de l'acétonitrile et du DMF permettent des conversions complètes en seulement 30

minutes d'agitation (Tableau 6, entrées 6 et 7). Il apparait clairement que plus la constante diélectrique du solvant est élevée,[142] meilleurs sont les taux de conversion.



1, *2 équiv.* **2** **3**

Entrée	Solvant	Conditions réactionnelles[a]	Taux de conversion (%)[b]	Constantes diélectriques
1	$CHCl_3$	solvant anhydre	0	4,81
2	Et_2O	solvant anhydre	25	4,26
3	toluène	solvant anhydre	36	2,38
4	CH_2Cl_2	solvant anhydre	47	9,08
5	THF	solvant anhydre	67	7,52
6	CH_3CN	solvant anhydre	100	36,64
7	DMF	solvant anhydre	100	38,25
8	CH_3CN	atm. ambiante	100	36,64
9	DMF	atm. ambiante	100	38,25

a. Atmosphère inerte
b. Etalon interne : 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 6

Finalement, des manipulations de contrôle ont montré que ces conditions réactionnelles tolèrent l'absence de précautions particulière et donc l'utilisation à l'air libre de solvants hygroscopiques non séchés au préalable (Tableau 6, entrées 8 et 9). Par commodité, l'acétonitrile a été sélectionné comme solvant pour cette réaction. Avec ces conditions optimales en mains, il était alors possible d'étudier l'intérêt synthétique de cette synthèse d'amides avec différents substrats.

1.2. Exemplification de la réaction pour la synthèse des amides

Dans les conditions mises au point au laboratoire, le phénylsilane est donc choisi comme agent de couplage. Afin d'évaluer la généralité de la réaction, différents acides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques ont été couplés à plusieurs amines (Schéma 56).

[142] Vogel, A. I.; Tatchell, A. R.; Furnis, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry(5 th Edition)* Pearson, 19 February 1996.

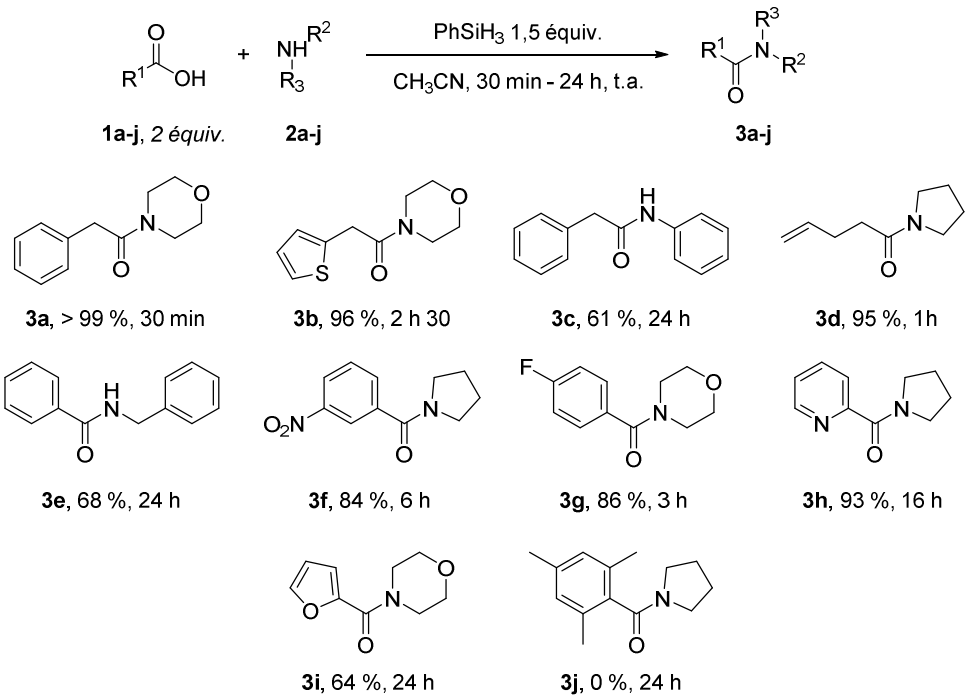


Schéma 56

Les amides dérivés de l'acide phénylacétique (**3a**, > 99 %) ou d'acide thiophénylacétique (**3b**, 96 %) ont été facilement synthétisés par cette méthode. Le thiophène est un aromatique riche en électrons, ce qui désactive l'électrophilie du carbonyle, expliquant le temps de réaction allongé par rapport à l'acide phénylacétique. L'aniline qui est moins nucléophile que la morpholine fourni un rendement de 61 % en 24 heures (**3c**). Ces conditions réactionnelles permettent également la synthèse en moins d'une heure de l'amide dérivé de l'acide pent-4-ènoïque et de la pyrrolidine avec un rendement de 95 % (**3d**).

L'amide formé entre l'acide benzoïque et la benzylamine est obtenu avec un rendement de 68 % en 24 heures également (**3e**). Lorsque ce même acide est substitué par des groupes électroattracteurs tels qu'un nitro en position *méta* ou un fluor en position *para*, les rendements sont améliorés avec 84 et 86 % respectivement et des temps de réactions réduits (**3f** et **3g**). Les dérivés d'acides carboxyliques hétérocycliques comme l'acide picolinique et l'acide furan-2-carboxylique donnent des rendements de 93 et 64 % respectivement (**3h** et **3i**). De façon générale, les acides carboxyliques aliphatiques réagissent plus rapidement que les acides carboxyliques aromatiques.

Une limitation a pu être mise en évidence avec l'acide 2,4,6-triméthylbenzoïque particulièrement encombré, pour lequel aucun produit n'est isolé (**3j**).

En conclusion l'emploi de phénylsilane pour la synthèse d'amides dérivés d'acides carboxyliques aliphatiques est efficace. En revanche lorsque des acides carboxyliques aromatiques sont utilisés les temps de réaction sont augmentés et les rendements diminuent. Suite à ces résultats, ces conditions ont été étudiées dans le cadre plus difficile de la synthèse peptidique.

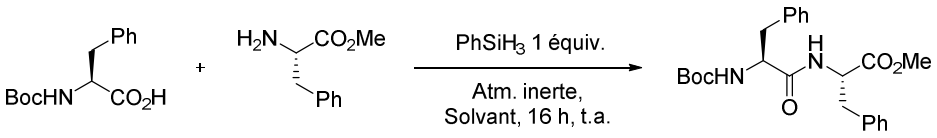
2. La synthèse de peptides

2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Par rapport à la synthèse d'amides simples, le couplage peptidique est un défi plus important : les deux chaînes latérales des α-aminoacides augmentent considérablement l'encombrement stérique et les fonctions amines des α-aminoesters ont un caractère nucléophile amoindri par la présence de la fonction ester électroattractrice (effet - I).

Pour rappel, dans le cas du couplage peptidique la formation potentielle d'énolate ou d'oxazolone sont des mécanismes connus, entraînant l'épimérisation de l'α-aminoacide *N*-protégé. Le degré d'épimérisation sera mesuré par l'étude comparative des chromatogrammes obtenus par HPLC chirale, entre le peptide synthétisé et un mélange de diastéréoisomères obtenus avec un α-aminoacide *N*-protégé racémique.

Etant donné le défi représenté par la synthèse peptidique, l'optimisation de la réaction a été revue. Dans un premier temps, l'influence des solvants a été étudiée avec la synthèse d'un dipeptide dérivé de la *(S)*-phénylalanine (Tableau 7). De manière prévisible, des temps de réaction plus longs par rapport aux amines aliphatiques ont été observés. A contrario des amines plus simples, des conditions anhydres ont été choisies notamment pour éviter la potentielle hydrolyse du phénylsilane.



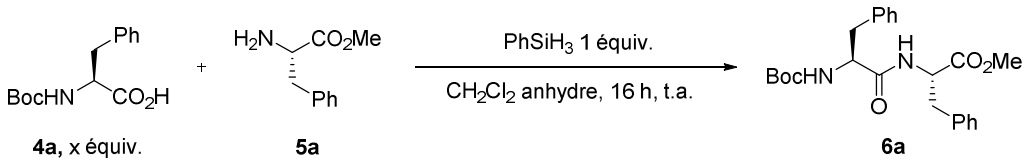
4a, *2 équiv.* **5a** **6a**

Entrée	Solvant	Rendement isolé (%)
1	CH_2Cl_2 anhydre	61
2	Et_2O anhydre	60
3	Acétate d'éthyle anhydre	56
4	CH_3CN anhydre	52
5	THF anhydre	52
6	DMF anhydre	47
7	Toluène anhydre	48

Tableau 7

Les rendements isolés vont de 47 à 61 % et suggèrent un faible impact de la polarité du solvant sur la réaction. Dans les conditions précédemment mises au point, les solvants les plus polaires (acétonitrile, diméthylformamide) permettaient les meilleures conversions. Dans le cas présent, les rendements les plus élevés sont obtenus dans l'éther éthylique et le dichlorométhane avec 60 et 61 % respectivement (Tableau 7, entrées 1 et 2). Malgré une très faible différence sur le rendement de la réaction entre ces deux solvants, le dichlorométhane a été sélectionné pour la suite de l'étude.

Afin d'améliorer le rendement, l'examen de la stœchiométrie des partenaires de la réaction a ensuite été réalisé (Tableau 8).



Entrée	**4a** x équiv.	Conditions réactionnelles	Additifs (équiv.)	Rendement isolé (%)
1	2	-	-	61
2	1,5	-	-	57
3	1	-	-	45
4	1	50 °C	-	65
5	2	3 jours	-	76
6	2	$PhSiH_3$ (1,5)	-	80
7	2	-	KCN (1)	68
8	2	-	KCN (0,1)	62
9	2	-	$NaHSO_3$ (1)	62
10	2	**5a**.HCl	Et_3N (1)	29

Tableau 8

Si moins de deux équivalents de l'α-aminoacide **4a** sont introduits, les rendements diminuent à 45 et 57 % pour 1 et 1,5 équivalents respectivement (Tableau 8, entrées 1-3). Ces résultats confirment la tendance observée dans le cas des amides aliphatiques nécessitant un excès d'acide carboxylique. Un chauffage à 50 °C permet une amélioration à 65 % de rendement (Tableau 8, entrée 4). D'autre part l'augmentation à trois jours du temps de réaction améliore le rendement à 76 % (Tableau 8, entrée 5). Finalement, un rendement de 80 % est obtenu après seize heures à température ambiante en augmentant à 1,5 équivalent la quantité de phénylsilane (Tableau 8, entrée 6).

Certains sels sont connus pour favoriser la synthèse d'amide en jouant le rôle de co-catalyseur. Par exemple, le cyanure de potassium et le bisulfite de sodium ont été testés par Campagne avec le propiolate d'éthyle permettant une augmentation des rendements.[94] Lorsque un équivalent de KCN est ajouté, une augmentation de 7 % du rendement est obtenue, cependant une quantité catalytique n'a aucune impact sur la réaction (Tableau 8, entrées 7 et 8). De plus aucune amélioration n'est observée si le sel est remplacé par du bisulfite de sodium (Tableau 8, entrée 9). En conclusion le cyanure de potassium semble avoir un impact sur le mécanisme réactionnel, mais qui n'est pas suffisant pour être considéré comme un co-catalyseur efficace, alors que sa toxicité sera toujours problématique pour ce type d'utilisation.

Les α-aminoesters sont généralement vendus sous la forme de sel d'ammonium. Un simple lavage basique du sel commercial permet d'obtenir les amines libres utilisées dans les réactions

précédemment décrites. La génération de l'amine en mélangeant préalablement le chlorure d'ammonium avec un équivalent de triéthylamine a été réalisée. Dans ces conditions un rendement de 29 % est obtenu (Tableau 8, entrée 10).

L'optimisation effectuée pour la synthèse d'un dipeptide a finalement montrée des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées pour la synthèse d'amides aliphatiques. Ces conditions ont donc été appliquées à d'autres *α*-aminoacides afin d'étudier la portée synthétique de la réaction.

2.2. Applications à la synthèse de peptides

L'étude a débuté avec la glycine. Ainsi la synthèse de dipeptides dérivés de la glycine *N*-protégée avec des *α*-aminoesters tels que la *(S)*-phénylalanine, la *(S)*-proline, la *(S)*-valine, la *(S)*-méthionine, l'acide *(S)*- aspartique et la sarcosine, donnent des rendements compris entre 72 et 86 % (Schéma 57, **6b-g**).

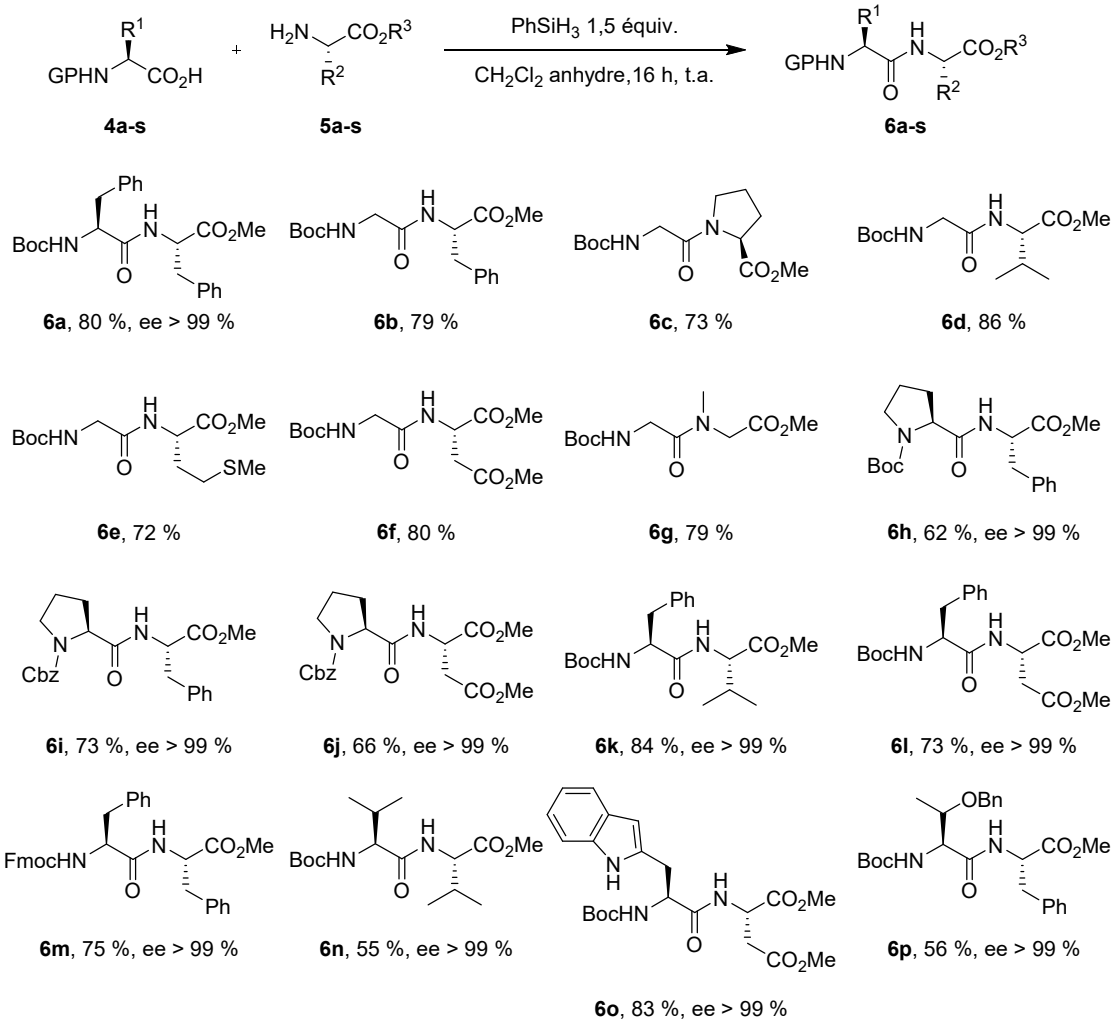


Schéma 57

Le sarcosinate de méthyle permet un rendement de 79 % en seize heures (**6g**). La *(S)*-proline protégée par un carbamate Boc ou Cbz est également un substrat intéressant permettant des rendements allant de 62 à 73 % (**6h-j**).

En outre, la Boc-*(S)*-phénylalanine donne des rendements de 84 % et 73 % avec les *α*-aminoesters dérivés de la *(S)*-valine et de l'acide *(S)*-aspartique (**6k** et **6l**). Le carbamate Fmoc est également toléré dans ces conditions avec un rendement de 71 % (**6m**). Le *(S)*-Boc-tryptophane a aussi été couplé au diester méthylique de l'acide *(S)*-aspartique (**6o**). De façon générale, cette méthodologie tolère les groupes protecteurs classiques utilisés en synthèse peptidique (Cbz, Boc, Fmoc).

Une limitation a été mise en évidence avec la *(S)*-thréonine *N*-protégée portant un groupe hydroxyle sur sa chaîne latérale. En effet le dipeptide issu d'un couplage avec le *(S)*-phénylalanate de méthyle n'a pas pu être isolé. Toutefois le dipeptide dérivé de la *(S)*-thréonine dont la fonction alcool secondaire est protégée par un éther benzylique, est additionnée au *(S)*-phénylalanate de méthyle avec un rendement de 56 % (**6p**).

L'épimérisation du carbone asymétrique de l'*α*-aminoacide *N*-protégée a été étudiée par HPLC chirale. Cet examen a montré une absence complète d'épimérisation pour les dipeptides synthétisés.

La phénylglycine est un acide aminé naturel non protéinogène dont la chaîne latérale est constituée d'un groupe phényle directement branché sur le carbone *α*. Cet acide aminé est donc particulièrement instable configurationnellement dû à la présence d'un proton acide en position benzylique. Par exemple lorsqu'un ynamide est employé pour la synthèse du dipeptide *(S,S)*-Fmoc-Phg-Leu-O*t*Bu à température ambiante, le ratio diastéréoisomérique obtenu est de 91:9 (Schéma 38).[97] Une racémisation partielle est également observée avec l'utilisation de silafluorène **Si-1** lors de la synthèse de *(S)*-Boc-Phg-Gly-OMe donnant un excès énantiomérique de 84 % (Schéma 48, 80 °C pendant 48 heures).[130]

En présence de 1,5 équivalent de phénylsilane à température ambiante, **5q** a été additionné à la *(S)*-Boc-phénylglycine donnant un rendement de 57 % (Schéma 58).

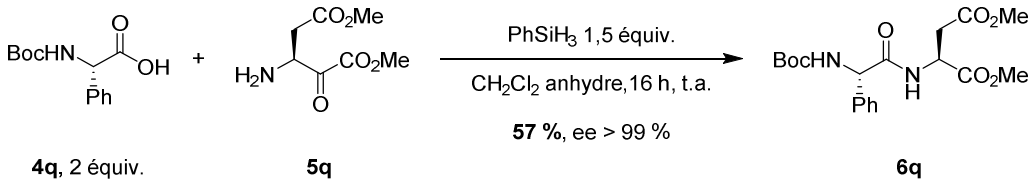
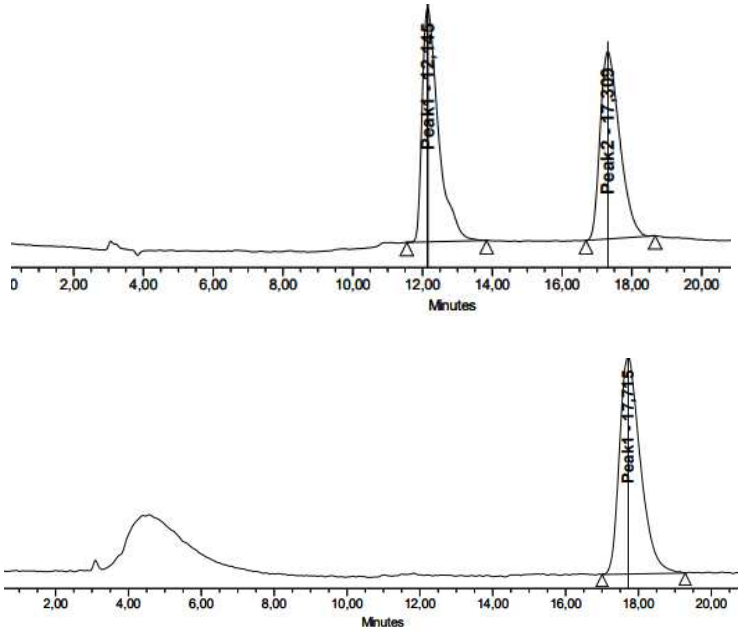


Schéma 58

Pour cette étude, deux chromatogrammes sont obtenus par HPLC chirale (Graphique 13). Le premier montre le mélange de deux diastéréoisomères obtenu à partir de la phénylglycine racémique *N*-protégée liée à **5q** (12,1 et 17,3 minutes). Le second chromatogramme correspond au peptide **6q**

obtenu selon les conditions réactionnelles du Schéma 58. Un seul pic (17,7 minutes) est observable, ce qui indique l'absence d'épimérisation.



Graphique 13

En conclusion cette étude a permis de montrer l'absence d'épimérisation lors de la synthèse des dipeptides avec le phénylsilane, même dans les cas les plus sensibles comme avec la phénylglycine. Dans la suite de ces travaux, la synthèse de tripeptides a été envisagée.

2.3. Cas des tripeptides

Dans un premier temps, la Boc-glycine est mise en présence du *(S,S)*-Pro-Phe-OMe permettant l'obtention du tripeptide avec un rendement de 48 % (Schéma 59, **6r**). Le tripeptide *(S)*-Boc-Gly-Gly-Phe-OMe **6s** est isolé avec un rendement de 55 % après seize heures à température ambiante (Schéma 59). Par rapport aux conditions décrites par Charette, le protocole mis au point permet une réaction plus rapide même à température ambiante dans le cas du tripeptide **6s**.[130]

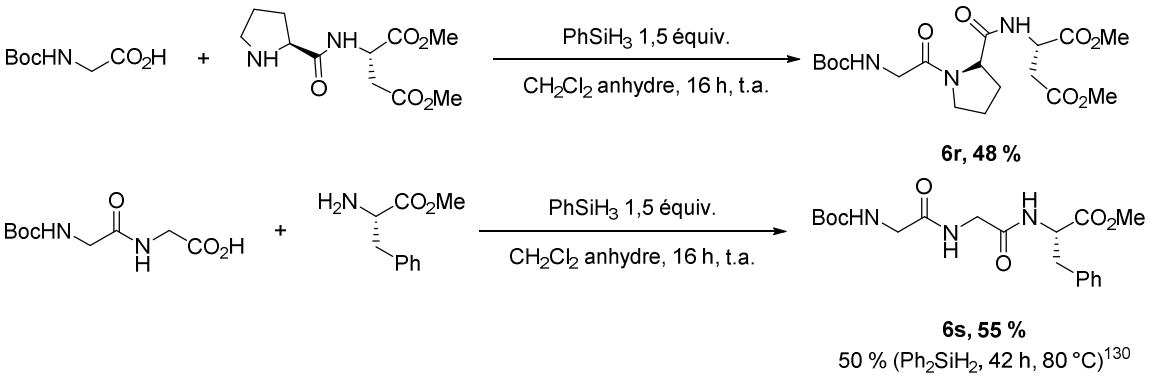


Schéma 59

En conclusion, ces conditions réactionnelles permettent l'accès à une gamme importante de dipeptides, mais également à deux tripeptides. Cette méthode employant un hydrosilane primaire à température ambiante permet également une préservation de la configuration. Suite à ces résultats, nous avons voulu explorer l'intérêt de cette méthodologie en l'appliquant aux amides de Weinreb.

3. Synthèse d'amides de Weinreb

3.1. Rappels bibliographiques

Les *N*-méthoxy-*N*-méthylamides, appelées couramment amides de Weinreb, sont des outils synthétiques utiles pour la synthèse contrôlée des aldéhydes et des cétones.[143] Les aldéhydes sont obtenus par réduction sélective avec le $LiAlH_4$ ou le DIBAL-H, tandis que les cétones sont obtenues après additions d'un organomagnésien ou un organolithien.[144] L'absence de la formation d'alcools dans ces deux réactions s'explique par un complexe intermédiaire stable qui ne conduit aux aldéhydes ou aux cétones qu'après une étape d'hydrolyse en condition acide (Schéma 60).

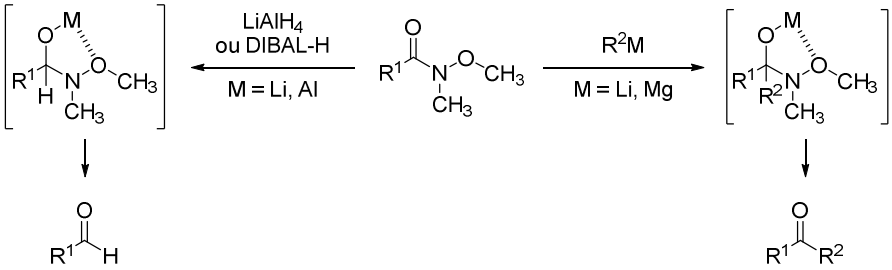


Schéma 60

L'une des méthodes les plus connues pour la synthèse des amides de Weinreb à partir d'esters est l'emploi de triméthylalumium.[145] L'amine est utilisée sous sa forme chlorohydrate permettant la formation *in situ* d'un amidure d'aluminium qui s'additionne ensuite sur l'ester. Un exemple illustre cette méthodologie dans le cadre de la synthèse assymétrique d'aldols à partir du *(S)*-lactate d'éthyle.[146] L'amide de Weinreb est synthétisé à l'aide de triméthylaluminium dans le CH_2Cl_2 à température ambiante (Schéma 61). La protection du groupe hydroxyle, suivie de la formation d'un réactif de Grignard permet la synthèse sélective de la cétone dérivée.

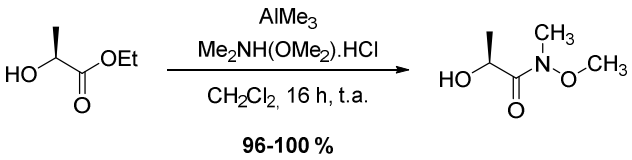


Schéma 61

[143] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22,* 3815-3818.
[144] (*a*) Gomtsyan, A.; Koenig, R. J.; Lee, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66,* 3613-3616. (*b*) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, *23*, 3707-3738.
[145] Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synthetic Commun*. **2006**, *12*, 989-993.
[146] Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velázquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083-9086.

Les amides de Weinreb peuvent également être obtenus par addition du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine sur un acide carboxylique en présence d'une base et d'un agent de couplage tel que le BOP (Schéma 62).[147]

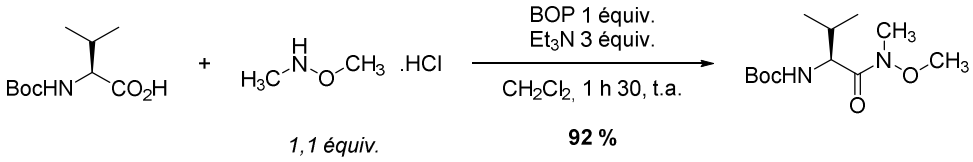


Schéma 62

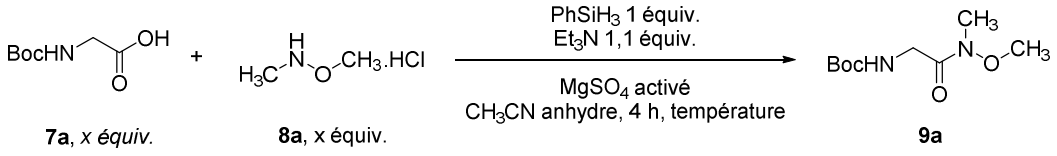
Dans ce contexte, l'utilisation des hydrosilanes apparait sans précèdent pour la synthèse des amides de Weinreb. L'emploi d'un hydrosilane pourrait éviter la production de chlorure d'hydrogène inévitable lors de l'utilisation de chlorure d'acyle, ainsi que les conditions anhydres strictes nécessaires avec le triméthylaluminium, un réactif pyrophorique.

3.2. Optimisation et synthèse des amides de Weinreb

Des essais préliminaires ont montrés la nécessité de déshydrater au préalable le chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine particulièrement hygroscopique.[148] En absence de ce traitement, seules des traces d'amides étaient observées. En conséquence, les réactions discutées par la suite ont été conduites en conditions strictement anhydres.

Les conditions réactionnelles mises au point pour la synthèse des dipeptide ont alors été appliquées au chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de deux équivalents de glycine *N*-protégée à température ambiante. Un équivalent de base est nécessaire pour neutraliser le chlorure d'ammonium. Ainsi, en présence de triéthylamine et à température ambiante, un rendement de 36 % est obtenu malgré le caractère nucléophile accru de la *N,O*-diméthylhydroxylamine (Tableau 9, entrée 1). L'augmentation de la température à 50 °C améliore le rendement à 44 % (Tableau 9, entrée 2). L'ajout de $MgSO_4$ activé s'est avéré efficace pour l'obtention d'un rendement de 74 % à 50 °C (Tableau 9, entrée 3).

[147] Maugras, I.; Ponchet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2807-2816.
[148] Trois séchages consécutifs par formation d'un azéotrope avec de l'acétonitrile anhydre sous atmosphère inerte.



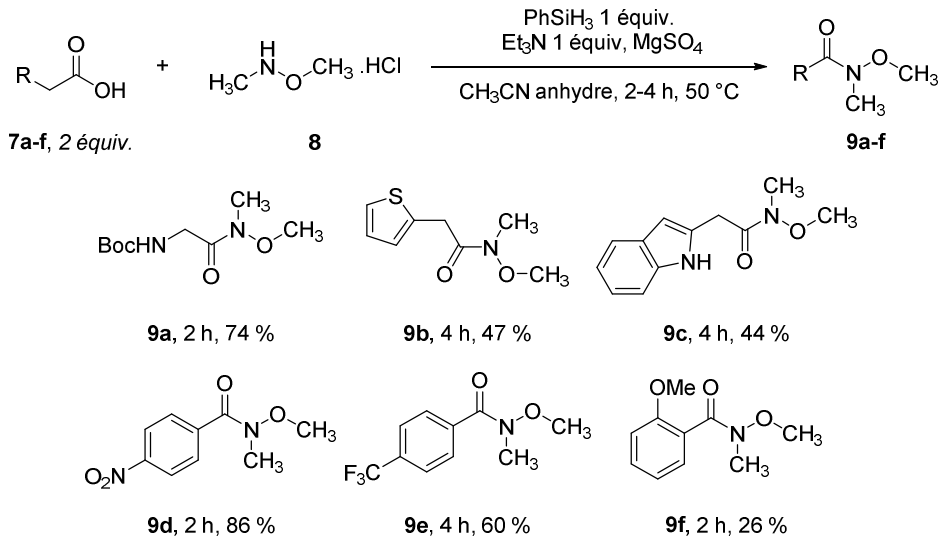
7a, *x équiv.* **8a**, x équiv. **9a**

Entrée	**7a** x équiv.	**8a** x équiv.	Température (°C)	Conditions réactionnelles	Rendement isolé (%)
1	2	1	t.a.	sans $MgSO_4$	36
2	2	1	50	sans $MgSO_4$	44
3	2	1	50	-	74
4	2	1	50	16 h	66
5	2	1	50	DMAP 10 mol%	53
6	2	1	50	$PhSiH_3$ (1,5 équiv.)	60
7	3	1	50	-	31
8	1	2	50	Et_3N (2 équiv.)	30

Tableau 9

Augmenter le temps de la réaction à seize heures n'améliore pas le rendement (66 %, Tableau 9, entrée 4). Ce résultat rappelle que les rendements possèdent une imprécision de mesure liée à la pratique. L'ajout d'une petite quantité de DMAP ou d'un excès de phénylsilane n'améliore pas ce résultat (Tableau 9, entrées 5 et 6). De manière inattendue, augmenter l'excès d'acide carboxylique ou utiliser un excès d'hydroxylamine diminue drastiquement le rendement à 30 % (Tableau 9, entrées 7 et 8).

Les conditions optimisées ont ensuite été appliquées à d'autres acides carboxyliques. Les résultats sont décrits dans le Schéma 63.



7a-f, *2 équiv.* **8** **9a-f**

9a, 2 h, 74 % **9b**, 4 h, 47 % **9c**, 4 h, 44 %

9d, 2 h, 86 % **9e**, 4 h, 60 % **9f**, 2 h, 26 %

Schéma 63

L'amide aliphatique formé à partir de l'acide 2-(thiophèn-2-yl) acétique est obtenu avec un rendement de 47 % (**9b**). Cette méthodologie permet également l'accès à des amides de Weinreb

comportant un hétérocycle tels que l'indole avec un rendement de 44 % (**9c**). Les acides benzoïques substitués en position *para* par un groupe électroattracteur nitro ou trifluorométhyle mènent à des rendements de 86 et 60 % respectivement (**9d** et **9e**). Une limitation a été identifiée dans le cadre d'un acide aromatique enrichi en électron et encombré en position *ortho* pour la synthèse de l'amide correspondant (**9f**).

L'optimisation de la synthèse des amides de Weinreb s'est révélée plus difficile malgré l'utilisation d'un nucléophile à effet alpha. L'amine possède pourtant les propriétés chimiques propices à une attaque nucléophile pour cette réaction.[149] D'autre part l'emploi d'une quantité stœchiométrique de phénylsilane devrait permettre des conversions complètes, rendant cette baisse de réactivité inexplicable.

Pour tenter de mieux comprendre ces résultats, nous nous sommes intéressés à la structure de l'hydrosilane. En effet une meilleure réactivité de celui-ci pourrait permettre d'augmenter les vitesses de réaction pour éventuellement augmenter les conversions. Dans ces conditions la seule piste pour améliorer les rendements était de modifier la nature électronique du cycle aromatique du phénylsilane.

4. Synthèse et étude de l'influence de phénylsilanes substitués

4.1. La synthèse des phénylsilanes substitués

Le mécanisme de la synthèse d'amide *via* un hydrosilane est encore mal compris, malgré un consensus sur la formation d'un ester silylé intermédiaire formé avec l'acide carboxylique. Il y a alors deux additions possibles de l'amine : une productive sur le carbonyle, qui conduit à l'amide et une non-productive sur l'atome de silicium, conduisant à un silane pentavalent susceptible de se dégrader rapidement. L'hypothèse émise était que l'emploi d'un hydrosilane encombré, mais électroniquement appauvri pour maintenir la réactivité initiale, permettrait de favoriser l'attaque de l'amine sur le carbonyle. En jouant sur la nature des substituants donneurs ou attracteurs du phénylsilane, il serait alors possible de dégager une tendance de réactivité, qui pourrait nous guider vers la synthèse d'un hydrosilane plus efficace.

Il existe une méthode classique pour la synthèse d'hydrosilanes à partir d'un organomagnésien et de $Si(OMe)_4$, suivie d'une réduction. Lors de la première étape d'addition, une poly-substitution peut avoir lieu rendant la purification difficile. Par conséquent, une méthode plus récente décrite par Murata a été sélectionnée pour mener à une silylation plus sélective. Les iodures et bromures d'aryle catalysés par $[Rh\text{-}(cod)(MeCN)_2]BF_4$ en présence de triéthoxysilane sont proposés (Schéma 64).[150]

[149] Fina, N. J.; Edwards, J. O. *Int. J. Chem. Kinet.* **1974**, *5*, 1-26.
[150] Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843-1845.

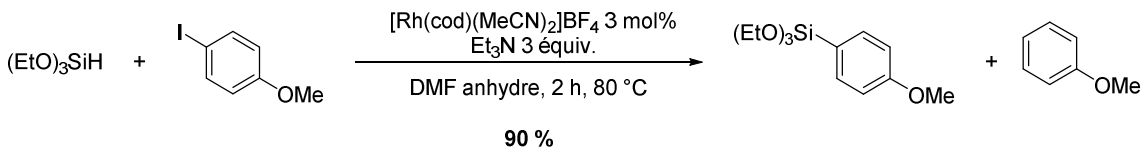


Schéma 64

Ces conditions ont donc été appliquées pour la synthèse d'un triéthoxysilane appauvri en électron (Schéma 65).

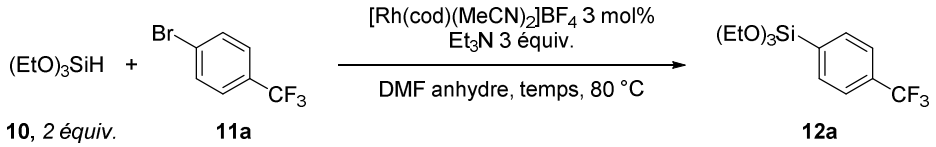


Schéma 65

La purification s'est avérée difficile puisque le triéthoxy(4-(trifluorométhyl)phényl)silane n'est pas stable sur silice et se décompose partiellement. Pour s'affranchir de ce problème de stabilité, une purification par distillation sous 6 mbar de pression et à 80 °C a permis l'obtention de traces de **12a**. Finalement en abaissant la pression à 1 mbar avec une température de 95 °C, **12a** est obtenu avec un rendement isolé de 33 %. L'emploi d'iodures d'aryle à la place de bromures d'aryle est décrit par Murata, cependant cette alternative n'a pas été essayée au laboratoire.

Ce résultat n'étant pas satisfaisant, l'addition d'organomagnésiens sur le tétraméthoxysilane a ensuite été étudiée selon des conditions décrites par Mattson.[151] Ainsi l'addition des réactifs de Grignards dérivés de bromures d'aryles sur le tétraméthoxysilane ont permis la synthèse de cinq triméthoxysilanes aromatiques substitués (Schéma 66, **12a-e**). Les hydrosilanes désirés sont ensuite obtenus par réduction des triméthoxysilanes par $LiAlH_4$ (Schéma 67, **13a-e**).

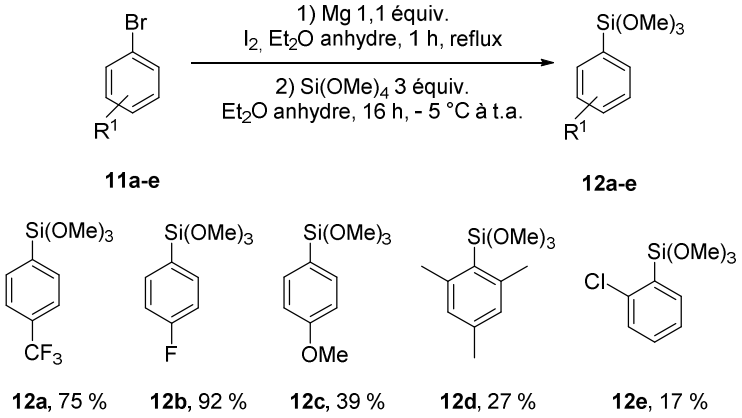


Schéma 66

[151] Visco, M. D.; Wieting, J. M.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2883-2885.

Les rendements obtenus pour les cycles aromatiques substitués de groupes électroattracteurs comme un trifluorométhyle ou un fluor sont de 75 et 92 % respectivement (**12a** et **12b**). Dans le cas de groupes électrodonneurs, le rendement obtenu avec un groupe méthoxy est de 39 % (**12c**). Ces résultats suggèrent que la première étape de cette séquence réactionnelle est très dépendante des substituants du cycle aromatique. Dans le cas des substrats encombrés **12d** et **12e**, l'étape de silylation est moins efficace et donne des rendements de 27 et 17 % respectivement. Les triméthoxysilanes ont ensuite été purifiés par distillation sous pression réduite.

Suite à ces travaux, l'étape de réduction employant du $LiAlH_4$ a été réalisée. L'hydrosilane substitué en position *para* par un trifluorométhyle et celui substitué par un chlore en position *ortho* sont synthétisés avec des rendements de 68 et 67 % respectivement (**13a** et **13e**). Un rendement quantitatif est atteint dans le cas du phénylsilane substitué en position *para* par un groupe méthoxy (**13c**). Enfin le mésitylsilane est obtenu avec 77 % de rendement (**13d**), cependant **13b** est obtenu avec un rendement plus faible de 57 %.

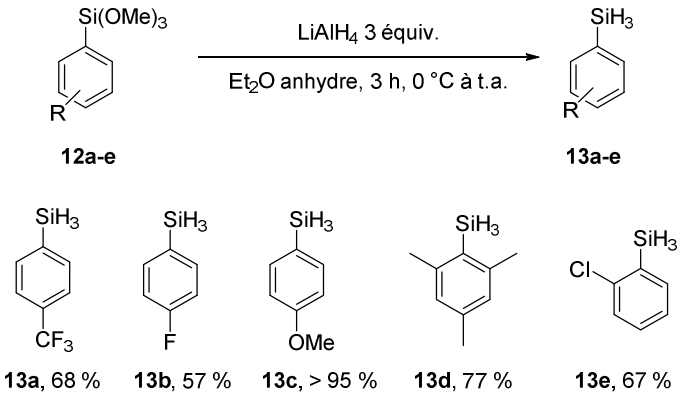


Schéma 67

Le (4-fluorophenyl)silane **13b** est particulièrement difficile à isoler car il est sensible à l'hydrolyse et possède une tension de vapeur élevée. Comparativement au phénylsilane qui est stable dans un conteneur fermé, l'apparition d'un gel s'apparentant à un siloxane a été observée lors de l'évaporation rapide de cet hydrosilane fluoré. Ces difficultés ont donc rendu son étude impossible pour la synthèse des amides.

4.2. Etude cinétique de la synthèse d'amides par l'utilisation hydrosilanes substitués

La cinétique de la synthèse des amides a été étudiée avec l'acide phénylacétique (2 équiv.) et la morpholine (1 équiv.). La réaction dure dix minutes dans l'acétonitrile, par conséquent le dichlorométhane a été choisi comme solvant pour ralentir la réaction et permettre une étude plus précise des quatre hydrosilanes synthétisés précédemment (Schéma 68). Les taux de conversion de

produit formé sont déterminés par des prélèvements du milieu réactionnel et analysés par spectroscopie RMN du proton à l'aide d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène, Graphique 14).

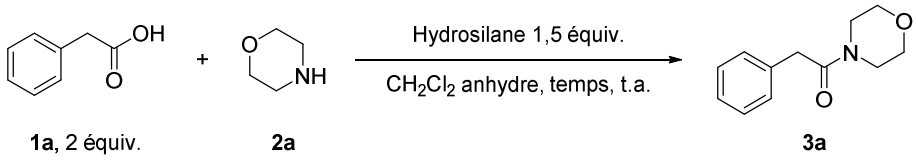
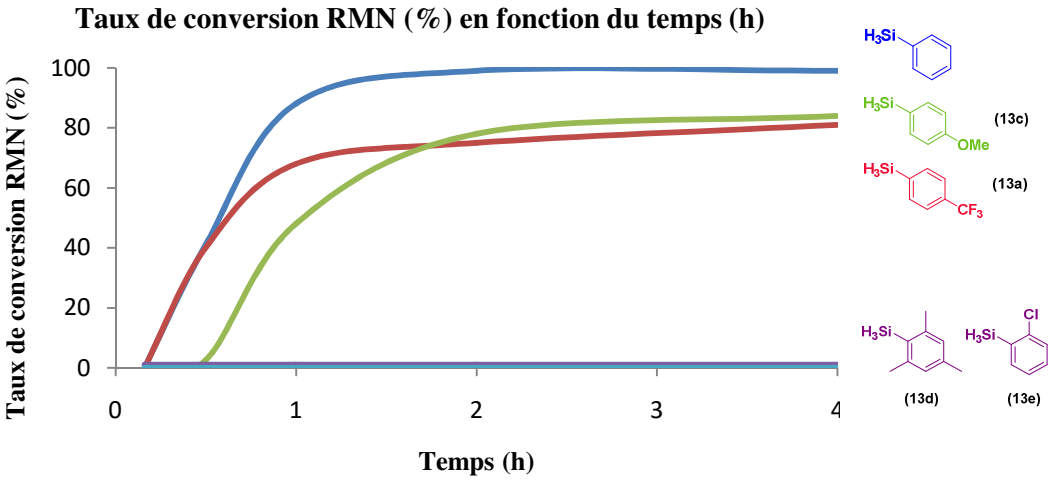


Schéma 68



Graphique 14

On observe qu'en début de réaction, les cinétiques sont rapides puis ralentissent. Après une heure, les conversions obtenues sont de 88 % pour le phénylsilane et de 68 et 48 % avec **13a** et **13c** respectivement. Une conversion complète est obtenue avec le phénylsilane au bout de deux heures. Pour **13a** et **13c** les conversions atteignent 80 %. Il semblerait que les groupes électrodonneurs aient un effet défavorable plus important sur la synthèse de l'amide, par rapport aux groupes électroattracteurs. Les conversions se stabilisent après deux heures et n'évoluent plus même après 24 heures.

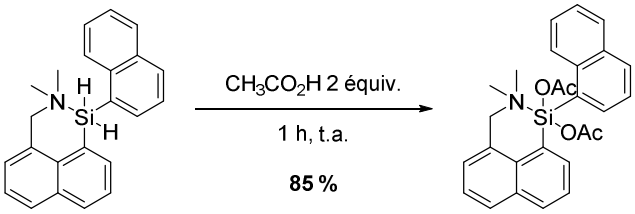
Par ailleurs l'emploi des hydrosilanes encombrés **13d** et **13e** empêche la synthèse de l'amide. Deux hypothèses peuvent être émises : soit l'encombrement stérique empêche la silylation de l'acide, soit l'ester silylé n'est pas suffisamment électrophile pour l'attaque de l'amine. Aucun dégagement gazeux n'est observable au cours de la réaction, ce qui suggère que l'intermédiaire silylé ne se forme pas.

Pour conclure, on observe que quelle que soit la substitution de l'aromatique, une réactivité moindre est obtenue. À l'image du (4-fluorophenyl)silane **13b**, cette tendance pourrait s'expliquer par l'instabilité des hydrosilanes électroappauvris susceptibles de s'hydrolyser, qui pourrait être à l'origine

d'une faible réactivité seulement apparente pour **13a**. Pour aller plus loin dans l'étude des hydrosilanes particuliers, la réactivité d'un hydrosilane pentacoordiné a été examinée dans la suite de ces travaux.

4.3. Cas particulier du N,N-diméthyl-1-(2-silylphényl)méthanamine

Corriu a étudié la réactivité d'un hydrosilane muni d'une amine tertiaire ayant pour effet la formation d'un silicium pentacoordiné, caractérisé par diffraction des rayons X et par spectroscopie RMN du silicium.[45] L'activation du silicium par l'amine est également montrée avec l'emploi d'acide acétique, permettant la formation de l'acyloxysilane correspondant **15** avec un rendement de 85 % (Schéma 69). Si l'amine intramoléculaire est enlevée et remplacée par un excès de diisopropylamine de façon intermoléculaire, aucune réaction n'est observée même après 80 heures à 80 °C (dégradation de **14**).

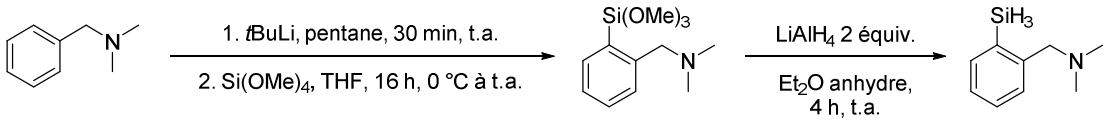


14 **15**

Schéma 69

Dans ces conditions, la réactivité singulière de **14** nous a paru intéressante à étudier dans le cadre de la synthèse d'amide. Ainsi la synthèse d'un hydrosilane primaire muni d'une amine tertiaire a été entreprise.

La déprotonation régiosélective de la diméthylbenzylamine par le *tert*-butyllithium, suivie de l'addition de tétraméthoxysilane donne le triméthoxysilane **16**. Ensuite, une étape de réduction au $LiAlH_4$ donne l'hydrosilane **17** avec un rendement de 96 % (Schéma 70).

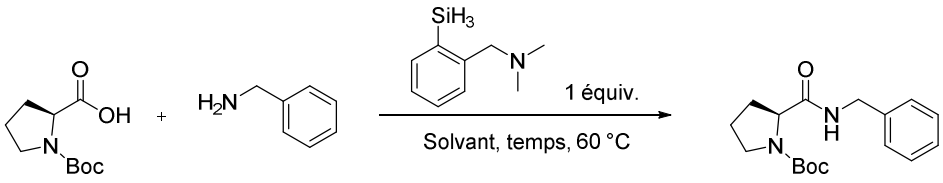


41% **16** **96 %** **17**

Schéma 70

Dans un premier temps, la réactivité de l'hydrosilane **17** a été étudiée dans le cadre de la silylation du méthanol à température ambiante. Une conversion RMN de 56 % est obtenue en présence d'un équivalent de **17** pour quatre équivalents de méthanol après douze heures à température ambiante. Dans les mêmes conditions, les résultats précédemment décrits dans le chapitre 1 montrent une conversion complète en deux minutes du couple phénylsilane/DBU.

En dépit du manque d'activité de l'hydrosilane **17** pour la silylation d'alcool, plusieurs tests ont été réalisés en parallèle pour la synthèse de fonction amide. La Boc-*(S)*-proline et la benzylamine ont été mises en présence d'un équivalent d'hydrosilane **17** dans le dichlorométhane à 60 °C (Tableau 10, entrée 1).



18

Entrée	Solvant	Temps (h)	Additifs	Rendement isolé (%)
1	CH_2Cl_2	16	-	traces
2	PhF	16	-	traces
3	PhF	16	DMAP 10 mol%	16
4	PhF	16	DMAP 10 mol%, Et_3N 10 mol%	37

Tableau 10

L'amide est alors obtenu à l'état de traces. Le même constat est fait lorsque le fluorobenzène est utilisé, malgré sa tendance à favoriser la synthèse d'amide lors de la catalyse par des acides boroniques (Tableau 10, entrée 2). L'ajout de 10 mol% de DMAP permet l'obtention de l'amide avec un rendement de 16 % (Tableau 10, entrée 3). Enfin la réaction ne dépasse pas les 40 % de rendement même avec l'ajout supplémentaire de triéthylamine (Tableau 10, entrée 4).

D'après le déplacement chimique en spectroscopie ^{29}Si RMN du phénylsilane (δ = - 59,7 ppm) par rapport à **17** (δ = – 71,7 ppm), la coordination du silicium avec l'amine est manisfestement présente. De façon analogue à Corriu, l'hydrosilane **17** est peu réactif même avec l'ajout intermoléculaire d'amine. La faible réactivité de **17**, le rapproche du comportement des hydrosilanes **13d** et **13e**. Ces résultats peuvent donc être expliqués par un encombrement stérique trop important au niveau de l'atome de silicium.

Dans le cadre de la synthèse des amides, la réactivité singulière du phénylsilane a été mise en évidence. Cependant les limitations liées à l'emploi de phénylsilanes substitués ou d'un hydrosilane pentaccordiné, nous ont mené à nous interroger sur le mécanisme réactionnel qui sera discuté dans la suite de ces travaux.

5. Considérations mécanistiques

Dans le cadre de la synthèse d'amide utilisant des hydrosilanes, le mécanisme réactionnel est supposé passer par un ester silylé, mais n'a jamais été clairement prouvé. Dans les travaux de Ruan employant le phénylsilane, aucun mécanisme réactionnel n'est proposé.[141] Charette propose une attaque intramoléculaire de l'amine sur le carbonyle de l'ester silylé (Figure 8).[130] Cependant les

calculs DFT proposés par Jiang sont en contradiction avec cette hypothèse et suggèrent une attaque intermoléculaire de l'amine favorisée thermodynamiquement.[131]

Dans le cadre d'une réaction catalytique de Staudinger, Denton décrit la synthèse d'un monoester silylé, qui en présence d'amine à 60 °C permet la synthèse d'un amide (Figure 8).[140] Enfin, Braddock observe en spectroscopie RMN du carbone et du silicium des déplacements chimiques correpondants au monoester silylé et propose ainsi ce même intermédiaire (Figure 8).[137]

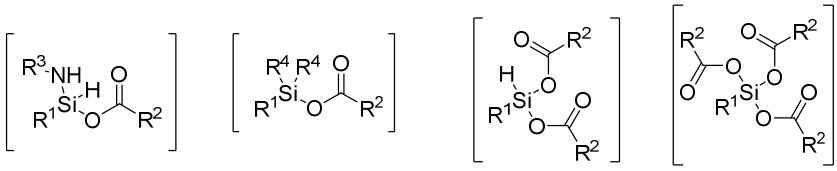


Figure 8

Avec l'emploi d'un hydrosilane primaire, il est également possible d'imaginer la formation du di- et triester silylé. (Figure 8). L'initiative de départ était donc de préparer ces réactifs et de regarder leurs cinétiques pour la synthèse d'amide afin d'identifier l'intermédiaire le plus réactif. Ces travaux ont débuté par la synthèse du monoester, puisque cette espèce a été suggérée à plusieurs reprises dans la littérature.

Dans un premier temps le chlorophénylsilane **18** a été synthétisé à partir du phénylsilane, de deux équivalents de chlorure de cuivre et de 0,5 équivalent d'iodure de cuivre (Schéma 71).[152] Le chlorophénylsilane est purifié par distillation sous pression réduite donnant un rendement de 21 %.

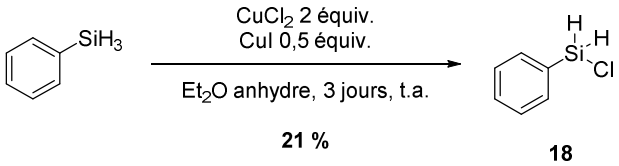


Schéma 71

Le benzoate de potassium est ensuite mis en présence du chlorophénylsilane **18** dans le benzène d6 à 80 °C pendant une heure (Schéma 72). La formation de l'ester silylé **19** en RMN du proton est observée à 5,36 ppm. De façon analogue aux travaux de Denton, le 1,3-diphényldisiloxane (**20**) est aussi formé et visible à 5,28 ppm avec un ratio 3:4 pour les espèces **19** et **20** respectivement (Figure 9). Les analyses en RMN du silicium n'ont cependant pas permis d'identifier **19** et **20** dans ce mélange réactionnel.

[152] Kunai, A.; Kawakami, T.; Toyoda, E.; Ishikawa, M. *Organometallics* **1992**, 11, 2708-2711.

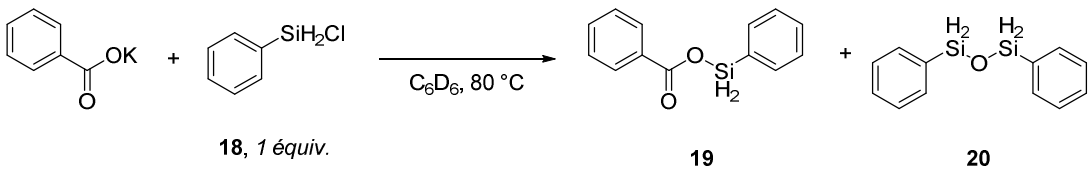


Schéma 72

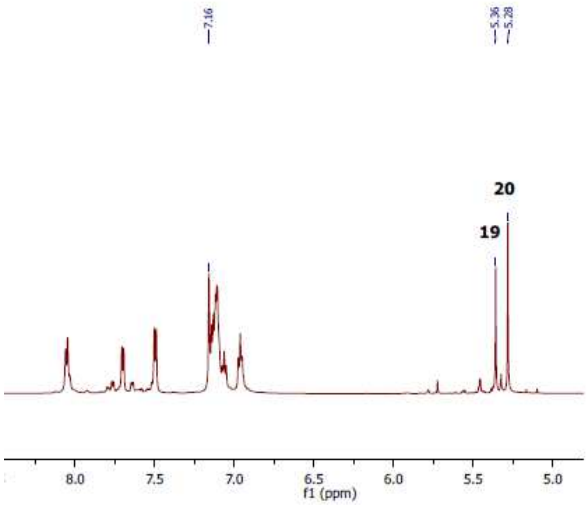


Figure 9

La morpholine a ensuite été ajouté au mélange pour observer l'éventuelle formation de l'amide. Les déplacements chimiques de la morpholine sont de 3,46 et 2,45 ppm dans le C_6D_6. Après dix minutes de réaction, la formation de l'amide n'est pas observée. Une vérification après seize heures confirme ce constat.

Ce résultat suggère une absence de réactivité entre l'intermédiaire **19** et la morpholine. On constate cependant la disparition des pics de l'ester silylé **19** et du 1,3-diphénylsiloxane **20**, mais l'apparition d'un pic à 4,22 ppm. La constante de couplage de ce pic est de 100 MHz correspondant à une liaison silicium-hydrogène. Par ailleurs ce déplacement chimique à 4,22 ppm est similaire à celui du phénylsilane.

Pour conclure, la synthèse de l'ester silylé s'est avérée difficile à réaliser dû à son instabilité. Le mélange obtenu entre l'ester silylé **19** et le 1,3-diphényldisiloxane **20** ne permet pas de conclure sur la réactivité de **19** vis-à-vis de la morpholine. Pour rappel cet intermédiaire est instable et n'a donc jamais pu être isolé. Toutefois ces expériences ont été réalisées dans un tube RMN dans le C_6D_6, ce qui diffère des conditions réactionnelles optimisées pour la synthèse des amides utilisant l'acétonitrile comme solvant. Des essais supplémentaires seront nécessaires pour conclure sur le mécanisme réactionnel de la formation d'amide avec le phénylsilane

Conclusions et perspectives

La méthodologie présentée a permis la synthèse d'amides aliphatiques et aromatiques, mais également d'un large panel de dipeptides ainsi que de deux tripeptides. L'application de cette méthodologie aux amides de Weinreb reste cependant à optimiser. Si ce protocole est comparé aux travaux de Ruan qui utilise aussi le $PhSiH_3$, une différence notable sur la stœchiométrie est à noter : deux fois moins de phénylsilane sont utilisés dans notre cas.

À notre connaissance, ces conditions représentent la première synthèse de dipeptides et de tripeptides employant un hydrosilane primaire à température ambiante. Les seuls sous-produits de la réaction sont du dihydrogène et un siloxane permettant une purification simple des amides et des peptides synthétisés. Par ailleurs, aucune épimérisation n'a été observée même avec la phénylglycine. L'étude cinétique d'hydrosilanes substitués sur le cycle aromatique a mis en évidence une réactivité singulière du phénylsilane.

L'ajout d'un excès d'acide est une pratique courante pour diminuer les temps de réactions et optimiser les rendements pour la synthèse de peptide sur support solide. Les conditions mises au point au laboratoire sont donc tout à fait compatibles avec ce procédé.

D'autre part les difficultés rencontrées pendant la synthèse des intermédiaires silylés restent une barrière à franchir pour pouvoir établir le mécanisme réactionnel. Cependant l'instabilité de ces dérivés silylés restera un obstacle quelles que soient les démarches envisagées pour tenter de définir un hydrosilane optimal.

Enfin d'après les travaux réalisés au laboratoire, une quantité stœchiométrique de phénylsilane est nécessaire, suggérant l'intervention d'un seul hydrure dans la réaction. Une perspective possible serait d'arriver à impliquer les trois hydrures du phénylsilane dans le mécanisme réactionnel, dans le but de diminuer les quantités d'agent de couplage introduites. Les résultats du chapitre 1 ont montré la capacité des bases azotées à activer la liaison silicium-hydrogène et pourraient donc faire l'objet d'une étude plus approfondie dans le cadre de la synthèse d'amide.

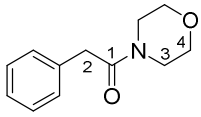
V. Partie expérimentale

1. General informations

General procedure A for the amide synthesis

Amine (1 mmol, 1 eq.) and carboxylic acid (2 mmol, 2 eq.) were diluted in CH_3CN (1 mL). Then, $PhSiH_3$ (1.5 mmol, 1.5 eq.) was added and the resulting mixture was stirred between 30 minutes and 24 hours at room temperature. The crude product was diluted in CH_2Cl_2 (5 mL) and the organic phase was washed with 1 M aqueous HCl (5 mL), then with 1 M aqueous NaOH (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was collected, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to yield the pure amide.

1-Morpholino-2-phenylethan-1-one (3a)[153]



$C_{12}H_{15}NO_2$

MW: 205.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using morpholine (44 mg, 0.5 mmol) and phenylacetic acid (272 mg, 1 mmol) and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.11) to give the product as a colourless solid (105 mg, 0.5 mmol, > 99 %).

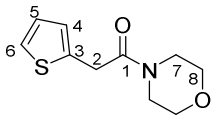
Mp: 45-46 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (600.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H_{Ar}), 7.19-7.16 (m, 3 H_{Ar}), 3.67 (s, 2 H_2), 3.58-3.56 (*br.* s, 4 H_3), 3.41-3.40 (m, 2 H_4), 3.37-3.35 (m, 2 H_4).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (C=O), 134.8 (Cq_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 66.8 (CH_2), 46.6 (2 x CH_2), 42.2 (CH_2), 40.9 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{12}H_{15}NO_2 + H^+$]: 206.1176; Found: 206.1181.

1-Morpholino-2-(thiophen-2-yl)ethan-1-one (3b)[154]



$C_{10}H_{13}NO_2S$

MW: 211.3 g.mol^{-1}

[153] Braddock, D. C.; Lickiss, P. D.; Rowley, B. C.; Pugh, D.; Purnomo, T.; Santhakumar, G.; Fussell, S. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 950–953.

[154] Gupta, M. K.; Li, Z.; Snowden, S. T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1602-1605.

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using morpholine (87 mg, 1 mmol) and 2-thiopheneacetic acid (284 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 2 hours and 30 minutes. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.14) to give the product as a yellowish solid (202 mg, 0.96 mmol, 96 %).

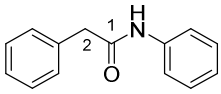
Mp: 44-45 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.1 Hz, 1 H_{Ar}), 6.96 (dd, *J* = 5.2 Hz, 3.5 Hz, 1 H_{Ar}), 6.90-6.89 (m, 1 H_{Ar}), 3.90 (s, 2 H_2), 3.67-3.64 (m, 4 H_7), 3.57-3.56 (m, 2 H_8), 3.51-3.49 (m, 2 H_8).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6 (C=O), 136.3 (Cq_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 66.9 (CH_2), 66.6 (CH_2), 46.7 (CH_2), 42.4 (CH_2), 35.1 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{10}H_{13}NO_2S + H^+$]: 212.0740; Found: 212.0742.

***N*,2-Diphenylacetamide (3c)**[155]



$C_{14}H_{13}NO$

MW: 211.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using aniline (93 mg, 1 mmol) and phenylacetic acid (272 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 24 hours. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80/20, **Rf:** 0.29) to give the product as a colourless solid (128 mg, 0.61 mmol, 61 %).

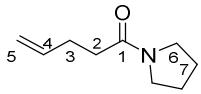
Mp: 95-96 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.39 (m, 4 H_{Ar}), 7.35-7.33 (m, 3 H_{Ar}), 7.30-7.24 (m, 3 H_{Ar}), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, NH), 3.74 (s, 2 H_2).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (C=O), 137.7 (Cq_{Ar}), 134.5 (Cq_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 44.9 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{14}H_{14}NO + H^+$]: 212.1070; Found: 212.1073.

1-(Pyrrolidin-1-yl)pent-4-en-1-one (3d)[156]



$C_9H_{15}NO$

[155] Shao, J.; Huang, X.; Wang, S.; Liu B.; Xu, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 573-579.
[156] Moeller, K. D.; Wang, P. W.; Tarazi, S.; Marzabadi, M. R.; Wong, P. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1058-1067.

MW: 153.2 g.mol^{-1}

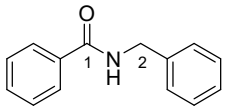
Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using pyrrolidine (71 mg, 1 mmol) and pent-4-enoic acid (200 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 1 hour. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.14) to give the product as a yellow oil (145 mg, 0.95 mmol, 95 %).

^{1}H NMR (600.1 MHz, $CDCl_3$) δ 5.91-5.84 (m, 1 H_4), 5.07-5.04 (m, 1 H_5), 4.99-4.97 (m, 1 H_5), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2 H_2), 3.41 (t, J = 7.0 Hz, 2 H_3), 2.43- 2.34 (m, 4 H_6), 1.95 (quint, J = 6.8 Hz, 2 H_7), 1.85 (quint, J = 6.8 Hz, 2 H_7).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (C=O), 137.9 (CH), 115.2 (CH_2), 46.7 (CH_2), 45.8 (CH_2), 34.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 24.6 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{15}NO + H^+$]: 154.1226; Found: 154.1234.

***N*-Benzylbenzamide (3e)**[157]



$C_{14}H_{13}NO$

MW: 211.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using benzylamine (107 mg, 1 mmol) and benzoic acid (244 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 24 hours. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 70/30, **Rf:** 0.35) to give the product as a colourless solid (138 mg, 0.66 mmol, 66 %).

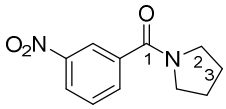
Mp: 96-97 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2 H_{Ar}), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.46-7.43 (m, 2 H_{Ar}), 7.37 (d, J = 4.6 Hz, 4 H_{Ar}), 7.32-7.30 (m, 1 H_{Ar}), 6.41-6.40 (*br.* s, NH), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2 H_2).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4 (C=O), 138.3 (Cq_{Ar}), 134.1 (Cq_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 44.3 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{14}H_{13}NO + H^+$]: 212.1070; Found: 212.1079.

(3-Nitrophenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone (3f)[158]



[157] Gockel, S. N; Hull, K. L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3236-3239.
[158] Leow, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5812-5815.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$

MW: 120.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using pyrrolidine (71 mg, 1 mmol) and 3-nitrobenzoic acid (334 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 6 hours. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.17) to give the product as a yellow oil (186 mg, 0.84 mmol, 84 %).

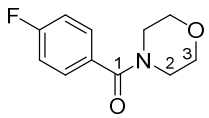
Mp: 45-46 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (600.1 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36-8.34 (m, 1 H_{Ar}), 8.28-8.26 (m, 1 H_{Ar}), 7.87 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.1 Hz, 1 H_{Ar}), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H_{Ar}), 3.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H_2), 3.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H_2), 1.99 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2 H_3), 1.92 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2 H_3).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0 (C=O), 148.0 (Cq_{Ar}), 138.8 (Cq_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 49.7 (CH_2), 46.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 24.5 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{11}H_{12}N_2O_3$ + H^+]: 221.0921; Found: 221.0926.

(4-Fluorophenyl)(morpholino)methanone (3g)[159]



$C_{11}H_{12}FNO_2$

MW: 189.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using morpholine (87 mg, 1 mmol) and 4-fluorobenzoic acid (280 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 3 hours. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.26) to give the product as a yellow oil (180 mg, 0.86 mmol, 86 %).

^{1}H NMR (600.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.34 (m, 2 H_{Ar}), 7.04-7.01 (m, 2 H_{Ar}), 3.63-3.41 (m, 8 $H_{2,3}$).

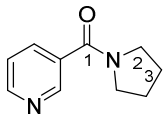
^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (C=O), 163.5 (d, *J* = 250 Hz, Cq_{Ar}), 130.4 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq_{Ar}), 129.5 (d, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 115.7 (d, *J* = 21.9 Hz, CH_{Ar}), 66.9 (CH_2), 48.4 (CH_2), 42.8 (CH_2), 31.0 (CH_2).

^{19}F NMR (470.6 MHz, $CDCl_3$) δ - 109.4.

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{11}H_{12}FNO_2$ + H^+]: 210.0925; Found: 210.0931.

[159] Tamura, M.; Murase, D.; Komura, K. *Synthesis* **2015**; *47*, 769-776.

Pyridin-3-yl(pyrrolidin-1-yl)methanone (3h)[158]



$C_{10}H_{12}N_2O$

MW: 176.3 g.mol^{-1}

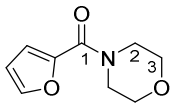
Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using pyrrolidine (71 mg, 1 mmol) and nicotinic acid (246 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 16 hours. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (dichloromethane/methanol 95/5, **Rf:** 0.36) to give the product as colourless oil (164 mg, 0.93 mmol, 93 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78-8.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H_{Ar}), 8.59-8.58 (m, 1 H_{Ar}), 7.80 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.30 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H_{Ar}), 3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H_2), 3.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H_2), 1.93-1.82 (m, 4 H_3).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1 (C=O), 150.8 (Cq_{Ar}), 148.1 (CH_{Ar}), 134.9 (CH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 49.5 (CH_2), 46.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.6 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{10}H_{12}N_2O + H^+$]: 177.1022; Found: 177.1031.

Furan-2-yl(morpholino)methanone (3i)



$C_9H_{11}NO_3$

MW: 181.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure A using morpholine (87 mg, 1 mmol) and furan-2-carboxylic acid (224 mg, 2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 24 hours. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.16) to give the product as a colouless solid (116 mg, 0.64 mmol, 64 %).

Mp: 38-39 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, *J* = 1.7 Hz, 0.8 Hz, 1 H_{Ar}), 7.03 (dd, *J* = 3.4 Hz, 0.8 Hz, 1 H_{Ar}), 6.49 (dd, *J* = 3.4 Hz, 1.7 Hz, 1 H_{Ar}), 3.86-3.80 (m, 4 H_2), 3.76-3.75 (m, 4 H_3).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (C=O), 147.9 (Cq_{Ar}), 149.3 (CH_{Ar}), 117.0 (CH_{Ar}), 111.5 (CH_{Ar}), 67.1 (2 x CH_2), 48.4 (2 x CH_2).

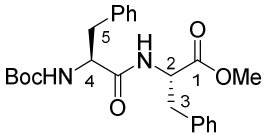
HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{11}NO_3 + H^+$]: 182.0812; Found: 181.0815.

IR neat (cm^{-1}): 2969, 2936, 2901, 1738, 1651, 1466, 1373, 1193, 1151, 1027.

General procedure B for the peptide synthesis

Under argon atmosphere, amino acid **4a-p** (2 mmol, 2 eq.), amino ester **5a-p** (1 mmol, 1 eq.) were diluted in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL). Then, $PhSiH_3$ (184 µL, 1.5 mmol, 1.5 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The crude product was diluted in CH_2Cl_2 (5 mL) and extracted once with an 1 M solution of HCl (1 M, 5 mL), once with an 1 M solution of NaOH (1 M, 5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was collected, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to yield the title peptide **6a-p** as pure products.

(*S,S*)-Boc-Phe-Phe-OMe (6a)



$C_{24}H_{30}N_2O_5$

MW: 426.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Phe-OH (530 mg, 2 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (179 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80/20, **Rf:** 0.27) to give the product as a colourless solid (340 mg, 0.8 mmol, 80 %, ee > 99 %).

Mp: 98-99 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 35.4 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.19 (m, 8 H_{Ar}), 6.99-6.97 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.9 Hz, 2 H_{Ar}), 6.26-6.25 (*br.* s, NH), 4.94-4.93 (*br.* s, NH), 4.82-4.78 (*br.* s, 1 H_4), 4.38-4.34 (*br.* s, 1 H_2), 3.68 (s, 3 H_{OMe}), 3.09-3.01 (m, 4 $H_{3,5}$), 1.41 (s, 9 H_{OtBu}).

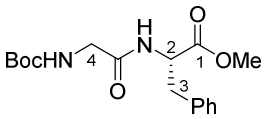
^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (C=O), 170.9 (C=O), 155.4 (C=O), 136.6 (Cq_{Ar}), 135.7 (Cq_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 80.3 (Cq), 55.8 (CH), 53.4 (CH), 52.4 (CH_3), 38.4 (CH_2), 38.1 (CH_2), 28.4 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{24}H_{30}N_2O_5$ + Na^+]: 449.2047; Found: 449.2052.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 8.66 min for the major enantiomer and 16.90 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 8.79 min.

IR neat (cm^{-1}): 3329, 2974, 1743, 1665, 1655, 1520, 1248, 1163, 695, 491.

(*S*)-Boc-Gly-Phe-OMe (6b)[160]



$C_{17}H_{24}N_2O_5$

MW: 336.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (350 mg, 2 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (179 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.11) to give the product as a colourless oil (267 mg, 0.79 mmol, 79 %).

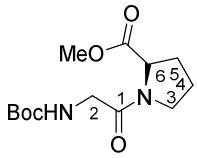
$[\alpha]_D^{20}$: + 55.3 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.21 (m, 3 H_{Ar}), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H_{Ar}), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, NH), 5.07-5.05 (*br.* s, NH), 4.90 (dd, *J* = 13.6 Hz, 5.8 Hz, 1 H_2), 3.91-3.75 (m, 2 H_4), 3.74 (s, 3 H_{OMe}), 3.21-3.04 (m, 2 H_3), 1.45 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C=O), 169.2 (C=O), 156.6 (C=O), 135.8 (Cq_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 80.4 (Cq), 53.2 (CH), 52.5 (CH_3), 44.4 (CH_2), 38.0 (CH_2), 28.4 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{17}H_{24}N_2O_5$ + Na^+]: 359.1577; Found: 359.1583.

(*S*)-Boc-Gly-Pro-OMe (6c)[161]



$C_{13}H_{22}N_2O_5$

MW: 286.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (350 mg, 2 mmol) and *(S)*-proline methyl ester (129 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.11) to give the product as a colourless oil (209 mg, 0.73 mmol, 73 %).

$[\alpha]_D^{20}$: - 56.7 (c = 0.5, $CHCl_3$).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 8:1.

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40 (s, NH), maj. rotamer 4.52, min. rotamer 4.39 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.7 Hz, 1 H_6), 3.99 AB_x (dd, *J* = 17.2 Hz, 4.8 Hz, 1 H_2), 3.93 AB_x (dd, *J* = 17.2 Hz, 4.8 Hz, 1 H_2), min.

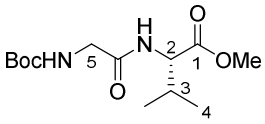
[160] Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16084-16087.
[161] Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15668-15669.

rotamer 3.77, maj. rotamer 3.74 (s, 3 H_{OMe}), 3.50-3.67 (m, 1 H_5), 3.49-3.45 (m, 1 H_5), 2.22-2.01 (m, 4 $H_{3,4}$), 1.42 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5 (C=O), 167.5 (C=O), 155.9 (C=O), 79.8 (Cq), maj. rotamer 59.0, min. rotamer 58.6 (CH), min. rotamer 52.9, maj. rotamer 52.5 (CH_3), min. rotamer 46.8, maj. rotamer 46.0 (CH_2), 43.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), min. rotamer 29.5, maj. rotamer 28.5 (3 x CH_3), maj. rotamer 24.8, min. rotamer 22.3 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{26}H_{44}N_4O_{10}$ + Na^+]: 595.2950; Found: 595.2955.

(*S*)-Boc-Gly-Val-OMe (6d)[162]



$C_{13}H_{24}N_2O_5$

MW: 288.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (350 mg, 2 mmol) and *(S)*-valine methyl ester (131 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.30) to give the product as a yellow oil (248 mg, 0.86 mmol, 86 %).

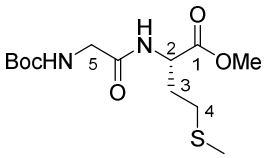
$[\alpha]_D^{20}$: + 14.78 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.58-6.57 (*br.* s, NH), 5.11-5.10 (*br.* s, NH), 4.54 (dd, *J* = 8.9 Hz, 4.8 Hz, 1 H_2), 3.83 (dd, *J* = 17.0 Hz, 6.1 Hz, 2 H_5), 3.77 (s, 3 H_{OMe}), 2.20 (m, 1 H_3), 1.47 (s, 9 H_{OtBu}), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H_4), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H_4).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C=O), 169.5 (C=O), 156.3 (C=O), 80.1 (Cq), 57.1 (CH), 52.4 (CH), 44.7 (CH_2), 31.4 (CH_3), 28.4 (3 x CH_3), 19.1 (CH_3), 17.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{13}H_{24}N_2O_5$ + Na^+]: 311.1577; Found: 311.1581.

(*S*)-Boc-Gly-Met-OMe (6e)



$C_{13}H_{24}N_2O_7S$

MW: 320.4 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (350 mg, 2 mmol) and *(S)*-methionine methyl ester (163 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-

[162] Sawant, D. N.; Bagal, D. B.; Ogawa, S.; Selvam, K.; Saito, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397-4400.

base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.14) to give the product as a colourless oil (232 mg, 0.72 mmol, 72 %).

$[\alpha]_D^{20}$: + 27.8 (c = 0.5, $CHCl_3$).

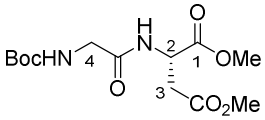
^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, *J* = 6.7 Hz, NH), 5.28-5.24 (*br.* s, NH), 4.72 (dt, *J* = 7.6 Hz, 5.3 Hz, 1 H_2), 3.88-3.76 (m, 2 H_5), 3.75 (s, 3 H_{OMe}), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H_4), 2.22-2.13 (m, 1 H_3), 2.08 (s, 3 H_{SMe}), 2.04-1.98 (m, 1 H_3), 1.45 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (C=O), 169.5 (C=O), 156.2 (C=O), 80.3 (Cq), 52.7 (CH), 51.5 (CH_3), 44.5 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.4 (3 x CH_3), 15.6 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{13}H_{24}N_2O_7S$ + Na^+]: 343.1298; Found: 341.1306.

IR neat (cm^{-1}): 3322, 2952, 1731, 1690, 1658, 1523, 1290, 1164, 1132, 999.

(*S*)-Boc-Gly-Asp-OMe (6f)



$C_{13}H_{22}N_2O_7$

MW: 318.3 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (350 mg, 2 mmol) and *(S)*-aspartic acid dimethyl ester (167 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.13) to give the product as a colourless oil (254 mg, 0.8 mmol, 80 %).

$[\alpha]_D^{20}$: + 35.1 (c = 0.5, $CHCl_3$).

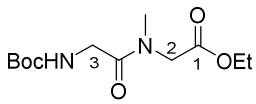
^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, NH), 7.15-7.10 (*br.* s, NH), 4.87 (td, *J* = 8.2 Hz, 4.4 Hz, 1 H_2), 3.90-3.78 (m, 2 H_4), 3.69 (s, 3 H_{OMe}), 3.61 (s, 3 H_{OMe}), 3.05 AB_x (dd, *J* = 17.3 Hz, 4.4 Hz, 1 H_3), 3.73-3.68 AB_x (dd, *J* = 17.3 Hz, 4.4 Hz, 1 H_3), 1.45 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C=O), 170.9 (C=O), 169.2 (C=O), 155.9 (C=O), 80.3 (Cq), 52.9 (CH), 52.1 (CH_3), 48.3 (CH_3), 41.2 (CH_2), 36.0 (CH_2), 28.3 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{13}H_{22}N_2O_7$ + Na^+]: 341.1319; Found: 341.1326.

IR neat (cm^{-1}): 3328, 2979, 1718, 1674, 1367, 1133, 1048, 1028, 997, 697.

Boc-Gly-Sar-OEt (6g)



$C_{12}H_{22}N_2O_5$

MW: 274.4 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (350 mg, 2 mmol) and sarcosine ethyl ester (117 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.23) to give the product as a colourless oil (217 mg, 0.79 mmol, 79 %).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 1:3.

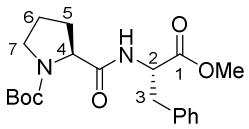
^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) **δ** 5.50-5.43 (*br.* s, NH), maj. rotamer 4.23, min. rotamer 4.20 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H_{OEt}), maj. rotamer 4.14, min. rotamer 3.98 (s, 2 H_3), maj. rotamer 4.06-4.05, min. rotamer 3.91-3.90 (m, 2 H_2), maj. rotamer 3.03, min. rotamer 3.01 (s, 3 H_{NMe}), 1.45 (s, 9 H_{OtBu}), min. rotamer 1.30, maj. rotamer 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H_{OEt}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) **δ** min. rotamer 169.3, maj. rotamer 168.9 (C=O), 168.3 (C=O), 155.8 (C=O), 79.7 (Cq), min. rotamer 62.0, maj. rotamer 61.4 (CH_2), min. rotamer 50.4, maj. rotamer 49.6 (CH_2), maj. rotamer 42.3, min. rotamer 42.1 (CH_2), maj. rotamer 35.3, min. rotamer 35.1 (CH_3), 28.4 (3 x CH_3), 14.2 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{12}H_{22}N_2O_5$ + Na^+]: 297.1421; Found: 297.1430.

IR neat (cm^{-1}): 3416, 2978, 2927, 1714, 1660, 1200, 1132, 1027, 736, 697.

(*S,S*)-Boc-Pro-Phe-OMe (6h)[163]



$C_{20}H_{28}N_2O_5$

MW: 376.5 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Pro-OH (350 mg, 2 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (179 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.30) to give the product as a colourless solid (233 mg, 0.62 mmol, 62 %, ee > 99 %).

Mp: 55-56 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: - 48.6 (c = 0.5, $CHCl_3$).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 3:4.

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.30-7.21 (m, 3 H_{Ar}), 7.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H_{Ar}), 6.45-6.44 (*br.* s, NH), 4.89-484 (m, 1 H_4), 4.29-4.19 (m, 1 H_2), 3.73 (s, 3 H_{OMe}), 3.40-3.28 (m, 2 H_7), 3.19 AB_x (dd, *J* = 14.0 Hz, 7.0 Hz, 1 H_3), 3.02 AB_x (dd, *J* = 14.0 Hz, 7.0 Hz, 1 H_3), 2.28-1.77 (m, 4 $H_{5,6}$), 1.47-1.44 (*br.* s, 9 H_{OtBu}).

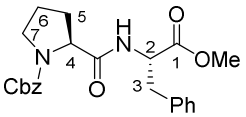
[163] Yorulmaz, T.; Aydogan, F.; Yolacan, C. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 78–85.

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2 (C=O), 171.8 (C=O), 155.6 (C=O), 136.0 (Cq_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 80.9 (Cq), maj. rotamer 61.2, min. rotamer 60.0 (CH_2), min. rotamer 53.6, maj. rotamer 52.7 (CH_2), 52.4 (CH), 47.0 (CH_2), 38.2 (CH), 30.7 (CH_3), 28.4 (CH_2), min. rotamer 24.5, maj. rotamer 23.5 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{20}H_{28}N_2O_5$ + Na^+]: 399.1890; Found: 399.1900.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 6.26 min for the major enantiomer and 7.47 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 7.47 min.

(*S,S*)-Cbz-Pro-Phe-OMe (6i)[164]



$C_{23}H_{26}N_2O_5$

MW: 410.5 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Cbz-Pro-OH (498 mg, 2 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (179 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.25) to give the product as a colourless oil (315 mg, 0.77 mmol, 77 %, ee > 99 %).

$[\alpha]_D^{20}$: - 38.7 (c = 0.5, $CHCl_3$).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 4:1.

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.24 (m, 8 H_{Ar}), 7.08-7.03 (m, 2 H_{Ar}), 6.36-6.34 (*br.* s, NH), 5.17-5.08 (m, 2 H_{Cbz}), 4.86-4.84 (*br.* s, 1 H_4), 4.34-4.29 (m, 1 H_2), 3.73-3.68 (m, 3 H_{OMe}), 3.49-3.36 (m, 2 H_7), 3.20-2.12 (m, 1 H_3), 3.03-2.95 (m, 1 H_3), 2.10-1.62 (m, 4 $H_{5,6}$).

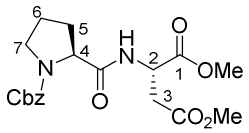
^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9 (C=O), 171.3 (C=O), 155.6 (C=O), 136.7 (Cq_{Ar}), 136.1 (Cq_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 67.5 (CH_2), maj. rotamer 60.9, min. rotamer 60.3 (CH), maj. rotamer 53.2, min. rotamer 52.8 (CH), 52.5 (CH_3), maj. rotamer 47.5, min. rotamer 46.9 (CH_2), 38.0 (CH_2), maj. rotamer 30.8, min. rotamer 28.0 (CH_2), maj. rotamer 24.6, min. rotamer 23.5 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{23}H_{26}N_2O_5$ + H^+]: 411.1914; Found: 411.1921.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 14.85 min for the major enantiomer and 16.34 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 15.48 min.

[164] Roberts, S. R.; Furlan, R. L. E.; Otto, S.; Sanders, J. K. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1625-1633.

(*S,S*)-Cbz-Pro-Asp-OMe (6j)



$C_{19}H_{24}N_2O_7$

MW: 392.4 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Cbz-Pro-OH (498 mg, 2 mmol) and *(S)*-aspartic acid dimethyl ester (167 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.14) to give the product as a colourless solid (258 mg, 0.66 mmol, 66 %, ee > 99 %).

Mp: 84-85 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: - 28.8 (c = 0.5, $CHCl_3$).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 3:4.

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.31 (m, 5 H_{Ar}), 6.89-6.88 (m, NH), 5.17-5.16 (*br.* s, 2 H_{Cbz}), 4.84-4.77 (m, 1 H_4), 4.34-4.31 (m, 1 H_2), 3.74-3.66 (m, 6 $H_{2\ x\ OMe}$), 3.55-3.43 (m, 2 H_7), 2.99-2.71 (m, 2 H_3), 2.25-1.84 (m, 4 $H_{5,6}$).

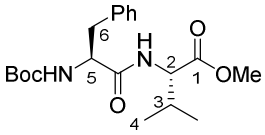
^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ min. rotamer 172.2, maj. rotamer 171.8 (C=O), 171.4 (C=O), maj. rotamer 171.1, min. rotamer 170.8 (C=O), maj. rotamer 157.5, min. rotamer 155.9 (C=O), 136.6 (Cq_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 67.3 (CH_2), min. rotamer 60.8, maj. rotamer 60.6 (CH), 52.9 (CH_3), 52.1 (CH_3), 48.7 (CH), min. rotamer 47.5, maj. rotamer 47.0 (CH_2), maj. rotamer 36.2, min. rotamer 36.4 (CH_2), min. rotamer 31.1, maj. rotamer 28.9 (CH_2), maj. rotamer 24.6, min. rotamer 23.7 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{19}H_{24}N_2O_7 + H^+$]: 393.1656; Found: 393.1659.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 20.53 min for the major enantiomer and 23.83 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 24.46 min.

IR neat (cm^{-1}): 3322, 2954, 1736, 1695, 1662, 1419, 1208, 1170, 1115, 697.

(*S,S*)-Boc-Phe-Val-OMe (6k)[165]



[165] Beutner, G. L.; Young,I. S.; Davies, M. L.; Hickey, M. R.; Park, H.; Stevens, J. M.; Ye, Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4218-4222.

$C_{20}H_{30}N_2O_5$

MW: 378.5 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Phe-OH (530 mg, 2 mmol) and *(S)*-valine methyl ester (131 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80/20, **Rf:** 0.19) to give the product as a colourless solid (316 mg, 0.84 mmol, 84 %, ee > 99 %).

Mp: 98-99 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: - 5.0 (c = 0.5, $CHCl_3$).

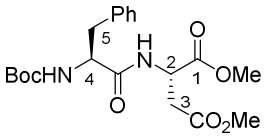
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5 H_{Ar}), 6.36 (d, *J* = 8.5 Hz, NH), 5.03-5.01 (*br.* s, NH), 4.46 (dd, *J* = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 1 H_5), 4.37-4.33 (m, 1 H_2), 3.67 (s, 3 H_{OMe}), 3.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H_6), 2.11-2.07 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H_3), 1.41 (s, 9 H_{OtBu}), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H_4), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H_4).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9 (C=O), 171.3 (C=O), 155.5 (C=O), 136.7 (Cq_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 80.4 (Cq), 57.4 (CH), 56.0 (CH), 52.2 (CH), 38.1 (CH_2), 31.4 (CH_3), 28.4 (3 x CH_3), 19.0 (CH_3), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{20}H_{30}N_2O_5$ + Na^+]: 401.2047; Found: 401.2050.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 5.94 min for the major enantiomer and 13.29 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 5.97 min.

(*S,S*)-Boc-Phe-Asp-OMe (6l)



$C_{20}H_{28}N_2O_7$

MW: 408.5 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Phe-OH (530 mg, 2 mmol) and *(S)*-aspartic acid dimethyl ester (167 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 70/30, **Rf:** 0.14) to give the product as a yellow solid (299 mg, 0.73 mmol, 73 %, ee > 99 %).

Mp: 76-77 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 18.2 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.27 (m, 2 H_{Ar}), 7.25-7.23 (m, 1 H_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, NH), 4.96-4.95 (*br.* s, NH), 4.79 (dt, *J* = 9.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H_4), 4.39-4.38 (m, 1 H_2), 3.73 (s, 3 H_{OMe}), 3.66 (s, 3 H_{OMe}), 3.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H_3), 3.00 AB_x (dd, *J* = 17.3 Hz, 4.8 Hz, 1 H_5), 2.83 AB_x (dd, *J* = 17.3 Hz, 4.8 Hz, 1 H_5), 1.42 (s, 9 H_{OtBu}).

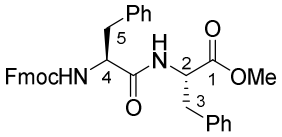
^{13}C NMR (151.0 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C=O), 171.2 (C=O), 170.8 (C=O), 159.6 (C=O), 136.4 (Cq_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 80.1 (Cq), 55.6 (CH), 53.0 (CH_3), 52.2 (CH_3), 48.7 (CH), 38.3 (CH_2), 36.1 (CH_2), 28.4 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{20}H_{28}N_2O_7$ + Na^+]: 431.1789; Found: 431.1793.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 90% *n*-heptane, 10% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 12.15 min for the major enantiomer and 17.31 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 12.84 min.

IR neat (cm^{-1}): 2852, 1639, 1432, 1412, 1273, 1226, 1110, 1131, 848, 639.

(*S,S*)-Fmoc-Phe-Phe-OMe (6m)[166]



$C_{34}H_{32}N_2O_5$

MW: 548.64 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Fmoc-Phe-OH (387 mg, 1 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (87.5 mg, 0.5 mmol). It was purified once with an aqueous solution of HCl (1 M, 5 mL), once with an aqueous solution of K_2CO_3 (1 M, 5 mL) and brine (5 mL). The crude product was then purified by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 70/30, **Rf:** 0.23) to give the product as a colourless solid (205 mg, 0.37 mmol, 75 %, ee > 99 %).

Mp: 157-158 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 18.5 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.44 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H_{Ar}), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.23-7.08 (m, 10 H_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.18-6.17 (*br.* s, NH), 5.23 (d, *J* = 7.0 Hz, NH), 4.70 (dt, *J* = 13.4 Hz, 7.0 Hz, 1 H_4), 4.33 (dt, *J* = 9.6 Hz, 7.1 Hz, 2 H_{Fmoc}), 4.20-4.18 (m, 1 H_2), 4.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H_{Fmoc}), 3.59 (s, 3 H_{OMe}), 3.00-2.90 (m, 4 $H_{3,5}$).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C=O), 170.4 (C=O), 143.8 (C=O), 141.4 (Cq_{Ar}), 136.3 (Cq_{Ar}), 135.6 (Cq_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}),125.3 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 67.3 (CH_2), 56.1 (CH), 53.5 (CH), 52.5 (CH), 47.2 (CH_3), 38.5 (CH_2), 38.0 (CH_2).

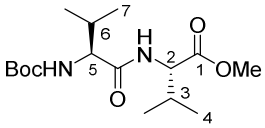
HRMS (ESI) Calc. for [$C_{34}H_{33}N_2O_5$ + H^+]: 549.2384; Found: 549.2387.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention

[166] Fraczyk, J.; Kaminski, Z. J.; Katarzynska, J.; Kolesinska, B. *Helv. Chim. Acta* **2018**, *101*, e1700187.

times (RT) were 20.69 min for the major enantiomer and 17.61 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 17.49 min.

(*S,S*)-Boc-Val-Val-OMe (6n)[167]



$C_{16}H_{30}N_2O_5$

MW: 330.4 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Val-OH (434 mg, 2 mmol) and *(S)*-valine methyl ester (131 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80/20, **Rf:** 0.26) to give the product as a colourless solid (182 mg, 0.55 mmol, 55 %, ee > 99 %).

Mp: 143-144 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: **-** 9.0 (c = 0.5, $CHCl_3$).

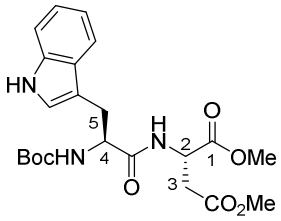
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) **δ** 6.35-6.34 (d, *J* = 8.4 Hz, NH), 5.05 (d, *J* = 8.0 Hz, NH), 4.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.2 Hz, 1 H_5), 3.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H_2), 3.73 (s, 3 H_{OMe}), 2.15 (m, 2 $H_{3,6}$), 1.44 (s, 9 H_{OtBu}), 0.96 (m, 12 $H_{4,7}$).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) **δ** 172.3 (C=O), 171.8 (C=O), 156.0 (C=O), 80.0 (Cq), 60.3 (CH), 57.2 (CH), 31.4 (CH), 30.8 (CH), 28.4 (3 x CH_3), 19.4 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.0 (CH_3), 17.9 (2 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{16}H_{30}N_2O_5$ + Na^+]: 353.20547; Found: 353.2051.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 13.10 min for the major enantiomer and 4.15 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 4.16 min.

(*S,S*)-Boc-Trp-Asp-OMe (6o)



$C_{22}H_{29}N_3O_7$

MW: 447.5 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Trp-OH (612 mg, 2 mmol) and *(S)*-aspartic acid dimethyl ester (167 mg, 1 mmol). It was purified using the

[167] Wehner, M.; Janssen, D.; Schäfer, G.; Schrader T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 138-153.

acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.17) to give the product as a colourless solid (373 mg, 0.83 mmol, 83 %, ee > 99 %).

Mp: 45-46 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 21.9 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15-8.14 (*br.* s, 1 H_{Ar}), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H_{Ar}), 7.19 (dt, *J* = 8.1 Hz, 1.1 Hz 1 H_{Ar}), 7.12 (dt, *J* = 8.1 Hz, 1.1 Hz, 1 H_{Ar}), 7.11-7.10 (*br.* s, NH), 6.77-6.76 (m, NH), 5.14-5.13 (*br.* s, NH), 4.73 (dt, *J* = 8.1 Hz, 4.3 Hz, 1 H_4), 4.48-4.47 (*br.* s, 1 H_2), 3.68 (s, 3 H_{OMe}), 3.59 (m, 3 H_{OMe}), 3.33 AB_x (dd, *J* = 14.4 Hz, 8.1 Hz, 1 H_5), 3.35-3.31 AB_x (dd, *J* = 14.4 Hz, 8.1 Hz, 1 H_5), 2.92 AB_x (dd, *J* = 17.2 Hz, 4.3 Hz, 1 H_3), 2.74 AB_x (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H_3), 1.44 (s, 9 H_{OtBu}).

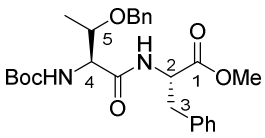
^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C=O), 171.3 (C=O), 170.8 (C=O), 155.5 (C=O), 136.4 (Cq_{Ar}), 127.8 (Cq_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}) 110.6 (Cq_{Ar}), 80.2 (Cq), 55.0 (CH), 52.8 (CH_3), 52.0 (CH_3), 48.6 (CH), 36.0 (CH_2), 28.3 (3 x CH_3), 28.2 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{22}H_{29}N_3O_7$ + Na^+]: 470.1898; Found: 470.1904.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% *n*-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 13.18 min for the major enantiomer and 18.29 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 18.59 min.

IR neat (cm^{-1}): 2850, 2803, 1656, 1582, 1494, 1352, 1289, 1191, 1114, 700.

(*S,S*)-Boc-Thr(OBn)-Phe-OMe (6p)



$C_{26}H_{34}N_2O_6$

MW: 470.6 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Thr(Bn)-OH (309 mg, 1 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (90 mg, 0.5 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.63) to give the product as a colourless solid (133 mg, 0.28 mmol, 56 %, ee > 99 %).

Mp: 80-82 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 35.8 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 5 H_{Ar}), 7.19-7.15 (m, 3 H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, NH), 6.99-6.98 (m, 2 H_{Ar}), 5.44 (d, *J* = 6.6 Hz, NH), 4.81 (dt, *J* = 6.6 Hz, 6.4 Hz, 1 H_4), 4.54-4.46 (m, 2

H_{Bn}), 4.28-4.26 (m, 1 H_2), 4.15 (dquin, J = 6.4 Hz, 3.3 Hz, 1 H_5), 3.68 (s, 3 H_{OMe}), 3.08 AB_x (dd, J = 13.9 Hz, 6.2 Hz, 1 H_3), 2.99 AB_x (dd, J = 13.9 Hz, 6.2 Hz, 1 H_3), 1.44 (s, 9 H_{OtBu}), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H_{Me}).

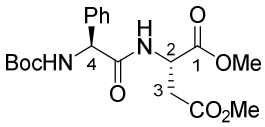
^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (C=O), 169.2 (C=O), 155.7 (C=O), 137.9 (Cq_{Ar}), 135.8 (Cq_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 80.1 (Cq), 74.8 (CH), 71.4 (CH_2), 57.2 (CH), 53.5 (CH), 52.2 (CH_3), 37.9 (CH_2), 28.3 (3 x CH_3), 14.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{27}H_{36}N_3O_7$ + Na^+]: 493.2309; Found: 493.2313.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 90% *n*-heptane, 10% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 8.99 min for the major enantiomer and 8.23 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 8.31 min.

IR neat (cm^{-1}): 3328, 2978, 1745, 1676, 1431, 1161, 1134, 1049, 734, 697.

(*S,S*)-Boc-Phg-Asp-OMe (6q)



$C_{19}H_{26}N_2O_7$

MW: 394.42 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using *(S)*-Boc-Phg-OH (502 mg, 2 mmol) and *(S)*-apartic acid dimethyl ester (167 mg, 1 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80/20, **Rf:** 0.10) to give the product as a colourless solid (225 mg, 0.57 mmol, 57 %, ee > 99 %).

Mp: 105-106 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 102 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 4.2 Hz, 2 H_{Ar}), 7.34-7.32 (m, 3 H_{Ar}), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, NH), 5.70-5.68 (*br.* s, NH), 5.18-5.17 (*br.* s, 1 H_4), 4.81-4.80 (*br.* s, 1 H_2), 3.68 (s, 3 H_{OMe}), 3.64 (s, 3 H_{OMe}), 3.04 AB_x (dd, J = 17.3 Hz, 4.5 Hz, 1 H_3), 2.87 AB_x (dd, J = 17.3 Hz, 4.5 Hz, 1 H_3), 1.43 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (C=O), 170.6 (C=O), 170.0 (C=O), 155.1 (C=O), 136.4 (Cq_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 80.2 (Cq), 58.7 (CH), 52.8 (CH_3), 52.1 (CH_3), 48.7 (CH), 35.8 (CH_2), 28.3 (3 x CH_3).

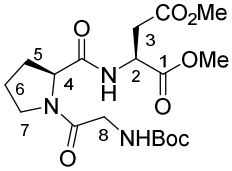
HRMS (ESI) Calc. for [$C_{19}H_{26}N_2O_7$ + Na^+]: 417.1632; Found: 417.1638.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 90% *n*-heptane, 10% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention

times (RT) were 12.15 min for the major enantiomer and 17.31 min for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 17.72 min.

IR neat (cm^{-1}): 3352, 2952, 1743, 1654, 1512, 1372, 1302, 1234, 1168, 706.

(*S,S*)-Boc-Gly-Pro-Asp-OMe (6r)



$C_{18}H_{29}N_3O_8$

MW: 415.4 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-OH (185 mg, 1 mmol) and *(S)*-proline-*(S)*-asparatic acid dimethyl ester (150 mg, 0.5 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (dichloromethane/methanol 95/5, **Rf:** 0.40) to give the product as a colourless oil (100 mg, 0.24 mmol, 48 %).

$[\alpha]_D^{20}$: - 38.5 (c = 0.5, $CHCl_3$).

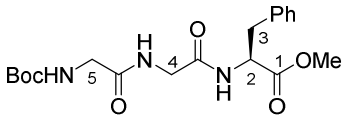
^{1}H NMR (600.2 MHz, MeOD) **δ** 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, NH), 5.44-5.41 (*br*. s, NH), 4.83 (dt, *J* = 9.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H_2), 4.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H_4), 3.96 AB_x (ddd, *J* = 21.1 Hz, 17.3 Hz, 4.5 Hz, 2 H_8), 3.76 (s, 3 H_{OMe}), 3.70 (s, 3 H_{OMe}), 3.56-3.53 (m, 1 H_7), 3.41 (dd, *J* = 16.4 Hz, 9.0 Hz, 1 H_7), 2.99 AB_x (dd, *J* = 16.9 Hz, 4.8 Hz, 1 H_3), 2.84 AB_x (dd, *J* = 16.9 Hz, 4.8 Hz, 1 H_3), 2.34-2.25 (m, 1 H_5), 2.16-2.11 (m, 1 H_5), 2.04-1.96 (m, 2 H_6), 1.44 (s, 9 $H_{O\mathit{t}Bu}$).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) **δ** 171.4 (C=O), 171.3 (C=O), 170.9 (C=O), 168.6 (C=O), 156.0 (C=O), 80.1 (Cq), 60.6 (CH), 52.9 (CH_3), 52.1 (CH_3), 49.2 (CH), 46.3 (CH_2), 43.7 (CH_2), 36.3 (CH_2), 28.6 (3 x CH_3), 27.8 (CH_2), 25.3 (CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{18}H_{29}N_3O_8 + Na^+$]: 438.1847; Found: 438.1853.

IR neat (cm^{-1}): 2935, 1647, 1436, 1366, 1246, 1163, 1055, 917, 730, 646.

(*S*)-Boc-Gly-Gly-Phe-OMe (6s)



$C_{19}H_{27}N_3O_6$

MW: 393.4 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure B using Boc-Gly-Gly-OH (232 mg, 1 mmol) and *(S)*-phenylalanine methyl ester (87.5 mg, 0.5 mmol). It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel

(dichloromethane/methanol 95/5, **Rf:** 0.23) to give the product as a colourless solid (108 mg, 0.27 mmol, 55 %).

Mp: 105-106 °C (dichloromethane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 42.7 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.33-7.27 (m, 3 H_{Ar}), 7.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.71-6.69 (*br.* s, NH), 6.44-6.42 (*br.* s, NH), 5.10-5.08 (*br.* s, NH), 4.84 (dt, *J* = 13.7 Hz, 6.3 Hz, 1 H_2), 3.95 AB_x (dd, *J* = 16.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H_4), 3.90 AB_x (dd, *J* = 16.7 Hz, 5.3 Hz, 1 H_4), 3.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H_5), 3.72 (s, 3 H_{OMe}), 3.15 AB_x (dd, *J* = 13.8 Hz, 6.3 Hz, 1 H_3), 3.08 AB_x (dd, *J* = 13.8 Hz, 6.3 Hz, 1 H_3), 1.46 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) **δ** 171.9 (C=O), 170.1 (C=O), 168.4 (C=O), 156.3 (C=O), 135.8 (Cq_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 80.6 (Cq), 53.5 (CH), 52.6 (CH_3), 44.3 (CH_2), 42.9 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.4 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{19}H_{27}N_3O_6$ + Na^+]: 416.1792; Found: 416.1797.

IR neat (cm^{-1}): 3385, 3270, 2967, 1748, 1679, 1646, 1167, 1036, 695, 512.

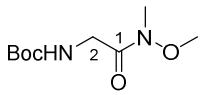
Azeotropic dryng process for *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride

Under argon atmosphere, *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (~2 g) was placed in a ballon with anhydrous CH_3CN (~ 10 mL). The resulting mixture was stirred for 10 minutes and then placed under reduced pressure until all CH_3CN was evaporated. This procedure was realized three times before use the *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride.

General procedure C for the Weinreb amide synthesis 9a-f

Under argon atmosphere, amino acid (2 mmol, 2 eq.) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (98 mg, 1 mmol, 1 eq.) were diluted in anhydrous CH_3CN (1 mL) with activated $MgSO_4$. Then, Et_3N (140 µL, 1 mmol, 1 eq.) and $PhSiH_3$ (123 µL, 1 mmol, 1 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 2-24 hours at 50 °C. The crude product was diluted in CH_2Cl_2 (5 mL) and extracted once with 1 M HCl aqueous solution (5 mL), then with 1 M NaOH aqueous solution (5 mL) and brine (5 mL). The organic layers were collected, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to yield the title amide as pure products.

***Tert*-butyl (2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate (9a)**



$C_9H_{18}N_2O_4$

MW: 218.3 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure C Boc-Gly-OH (175 mg, 1 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (48.5 mg, 0.5 mmol) and the resulting mixture was stirred for 2 hours at 50 °C. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.35) to give the product as a colourless solid (81 mg, 0.37 mmol, 74 %).

Mp: 59-60 °C (cyclohexane).

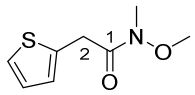
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.26-5.25 (*br.* s, NH), 4.05 (s, 2 H_2), 3.69 (s, 3 H_{OMe}), 3.18 (s, 3 H_{NMe}), 1.43 (s, 9 H_{OtBu}).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3 (C=O), 156.0 (C=O), 79.7 (Cq), 61.6 (CH_3), 41.8 (CH_2), 32.5 (CH_3), 28.4 (3 x CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{18}N_2O_4 + Na^+$]: 241.1159; Found: 241.1166.

IR neat (cm^{-1}): 3288, 3006, 2975, 2919, 1716, 1658, 1542, 1365, 1164, 946.

***N*-methoxy-*N*-methyl-2-(thiophen-2-yl)acetamide (9b)**



$C_8H_{11}N_2OS$

MW: 185.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure C 2-thiophenacetic acid (284 mg, 2 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (97 mg, 1 mmol) and the resulting mixture was stirred for 4 hours at 50 °C. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 70/30, **Rf:** 0.33) to give the product as a light yellow oil (87 mg, 0.47 mmol, 47 %).

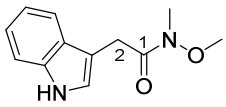
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 2.8 Hz, 1 H_{Ar}), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 2 H_{Ar}), 3.96 (s, 2 H_2), 3.66 (s, 3 H_{OMe}), 3.19 (s, 3 H_{NMe}).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1 (C=O), 136.1 (Cq_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 61.4 (CH_3), 32.3 (CH_2), 32.3 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_8H_{11}NO_2S + H^+$]: 186.0583; Found: 186.0588.

IR neat (cm^{-1}): 3494, 3103, 2970, 2937, 1667, 1430, 1385, 1136, 999, 701.

2-(1H-indol-3-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (9c)[168]



$C_{12}H_{14}N_2O_2$

[168] Ekebergh, A.; Karlsson, I.; Mete, R.; Pan, Y.; Börje, A.; Mårtensson, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4458-4461.

MW: 218.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure C 2-(1H-indol-2-yl)acetic acid (350 mg, 2 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (97 mg, 1 mmol) and the resulting mixture was stirred for 4 hours at 50 °C. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.10) to give the product as a light brown solid (98 mg, 0.44 mmol, 44 %).

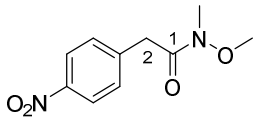
Mp: 100-101 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22-8.20 (*br*. s, NH), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H_{Ar}), 7.22-7.16 (m, 1 H_{Ar}), 7.16-7.09 (m, 2 H_{Ar}), 3.92 (s, 2 H_2), 3.66 (s, 3 H_{OMe}), 3.22 (s, 3 H_{NMe}).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (C=O), 136.2 (Cq_{Ar}), 127.6 (Cq_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 122.2 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 111.3 (CH_{Ar}), 109.2 (Cq_{Ar}), 61.5 (CH_3), 32.4 (CH_2), 29.1 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{12}H_{14}N_2O_2$ + Na^+]: 241.0947; Found: 241.0956.

***N*-methoxy-*N*-methyl-2-(4-nitrophenyl)acetamide (9d)**



$C_{10}H_{12}N_2O_4$

MW: 224.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure C using 2-(4-nitrophenyl)acetic acid (362 mg, 2 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (97 mg, 1 mmol) and the resulting mixture was stirred for 2 hours at 50 °C. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.23) to give the product as a light yellow solid (194 mg, 0.86 mmol, 86 %).

Mp: 54-55 °C (cyclohexane).

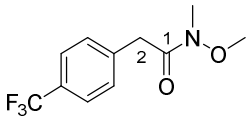
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 3.86 (s, 2 H_2), 3.67 (s, 3 H_{OMe}), 3.19 (s, 3 H_{NMe}).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C=O), 147.0 (Cq_{Ar}), 142.6 (Cq_{Ar}), 130.5 (2 x CH_{Ar}), 123.7 (2 x CH_{Ar}), 61.5 (CH_3), 39.0 (CH_2), 32.3 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{10}H_{12}N_2O_5$ + H^+]: 225.0870; Found: 225.0877.

IR neat (cm^{-1}): 2930, 1655, 1515, 1408, 1314, 993, 857, 735, 691, 608.

_N_-methoxy-_N_-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetamide (9e)[169]



MW: 247.2 g.mol^{-1}

$C_{11}H_{12}F_3N_2O$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure C using 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetic acid (408 mg, 2 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (97 mg, 1 mmol) and the resulting mixture was stirred for 4 hours at 50 °C. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.38) to give the product as a white solid (148 mg, 0.6 mmol, 60 %).

Mp: 23-24 °C (cyclohexane).

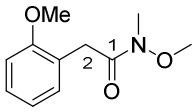
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 3.83 (s, 2 H_2), 3.66 (s, 3 H_{OMe}), 3.19 (s, 3 H_{NMe}).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0 (C=O), 169.0 (Cq_{Ar}), 138.6 (Cq_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 125.4 (2 x CH_{Ar}), 124.6 (Cq), 61.5 (CH_3), 39.2 (CH_2), 32.4 (CH_3).

^{19}F NMR (470.6 MHz, $CDCl_3$) δ - 60.5.

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{11}H_{12}NO_2F_3$ + H^+]: 248.0893; Found: 248.0907.

_N_-methoxy-2-(2-methoxyphenyl)-_N_-methylacetamide (9f) [170]



$C_{11}H_{15}NO_3$

MW: 209.2 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure C 2-(2-methoxyphenyl)acetic acid (332 mg, 2 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (97 mg, 1 mmol) and the resulting mixture was stirred for 2 hours at 50 °C. It was purified using the acid-base aqueous workup and then by column chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, **Rf:** 0.25) to give the product as a colourless oil (54 mg, 0.26 mmol, 26 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 2 H_{Ar}), 6.95-6.89 (m, 2 H_{Ar}), 3.84 (s, 3 H_{OMe}), 3.79 (s, 2 H_2), 3.69 (s, 3 H_{OMe}), 3.23 (s, 3 H_{NMe}).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C=O), 159.8 (Cq_{Ar}), 136.5 (Cq_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 115.9 (CH_{Ar}), 112.5 (CH_{Ar}), 61.4 (CH_3), 55.3 (CH_3) 39.6 (CH_2), 32.4 (CH_3).

---

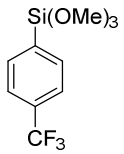
[169] Bouchez, L. B.; Gerbeaux, C.; Rusch, M.; Patoor, M.; Livendahl, M.; Press, J. N. *Synlett* **2017**, *28*, 1219-1223.

[170] Duong, H. A.; Gilligan, R. E.; Cooke, M. L.; Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **2011**, *55*, 463-466.

General procedure D for Trimethoxyphenylsilane 12a-e

To a flame dried 2-neck round bottom flask equipped with a water-cooled condenser was added magnesium turnings (36 mmol, 1.1 eq.) and three iodine crystals and anhydrous Et_2O (35 mL). Bromo-benzene (32 mmol, 1 eq.) was added slowly to the refluxing mixture of Et_2O and magnesium turnings. After complete addition of bromobenzene the mixture was refluxed for an additional hour. The resulting Grignard reagent was cooled to room temperature and added slowly to a solution containing $Si(OMe)_4$ (14.4 mL, 97 mmol, 3 eq.) and anhydrous Et_2O (25 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O (~100 mL) and extracted with cyclohexane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by distillation to give the title product.

Trimethoxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)silane (12a)[151]



$C_{10}H_{13}F_3O_3Si$

MW: 266.3 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure D using magnesium turnings (770 mg, 32 mmol) and three iodine crystals and anhydrous Et_2O (35 mL). 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (4 mL, 32 mmol) was added slowly to the refluxing mixture of Et_2O and magnesium turnings. After complete addition of 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene the mixture was refluxed for an additional hour. The resulting Grignard reagent was cooled to room temperature and added slowly to a solution containing $Si(OMe)_4$ (12.9 mL, 86 mmol) and anhydrous Et_2O (25 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O (~100 mL) and extracted with cyclohexane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give yellow oil. The crude product was purified by distillation (~ 95 °C at 1 mbar) to give the product as colourless oil (6.4 g, 24 mmol, 75 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H_{Ar}), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H_{Ar}), 3.63 (s, 9 H_{OMe}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 135.2 (Cq_{Ar}), 134.5 (2 x CH_{Ar}), 132.5 (d, *J* = 38.2 Hz, Cq), 125.3 (2 x CH_{Ar}), 124.7 (q, *J* = 3.73 Hz, CH_2), 123 (Cq_{Ar}), 51.1 (3 x CH_3).

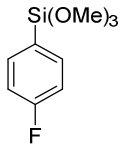
^{19}F NMR (470.6 MHz, $CDCl_3$) δ - 63.2.

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 56.4.

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{10}H_{13}O_3SiF_3 + H^+$]: 267.0659; Found: 267.0659.

IR neat (cm^{-1}): 2947, 2845, 1324, 1127, 1080, 1060, 1020, 811, 729, 504.

(4-fluorophenyl)trimethoxysilane (12b)[151]



$C_9H_{13}FO_3Si$

MW: 216.3 $g.mol^{-1}$

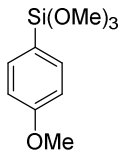
Protocol The title compound was prepared according to the general procedure D using magnesium turnings (532 mg, 22 mmol) and three iodine crystals and anhydrous Et_2O (20 mL). 1-bromo-4-fluorobenzene (2.34 mL, 20 mmol) was added slowly to the refluxing mixture of Et_2O and magnesium turnings. After complete addition of 1-bromo-4-fluorobenzene the mixture was refluxed for an additional hour. The resulting Grignard reagent was cooled to room temperature and added slowly to a solution containing $Si(OMe)_4$ (8.34 mL, 60 mmol) and anhydrous Et_2O (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O (~100 mL) and extracted with cyclohexane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give the product as pale yellow oil (4 g, 18 mmol, 92 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.59 (m, 2 H_{Ar}), 7.13–7.04 (m, 2 H_{Ar}), 3.66–3.58 (s, 9 H_{OMe}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250 Hz, Cq_{Ar}) 136.9 (d, J = 7.9 Hz, 2 x CH_{Ar}), 125.2 (d, $J_{C\text{-}Si}$ = 3.8 Hz, Cq_{Ar}), 115.2 (d, J = 20.1 Hz, 2 x CH_{Ar}), 51.0 (3 x CH_3).

^{19}F NMR (470.6 MHz, $CDCl_3$) δ - 109.

Trimethoxy(4-methoxyphenyl)silane (12c)[151]



$C_{10}H_{16}O_4Si$

MW: 226.3 $g.mol^{-1}$

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure D using magnesium turnings (860 mg, 36 mmol) and three iodine crystals and anhydrous Et_2O (35 mL). 1-bromo-4-methoxybenzene (4 mL, 32 mmol) was added slowly to the refluxing mixture of Et_2O and magnesium turnings. After complete addition of 1-bromo-4-methoxybenzene the mixture was refluxed for an additional hour. The resulting Grignard reagent was cooled to room temperature and added slowly to a solution containing $Si(OMe)_4$ (14.4 mL, 97 mmol) and anhydrous Et_2O (25 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted

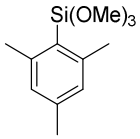
with H_2O (~100 mL) and extracted with cyclohexane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give yellow oil. The crude product was purified by distillation (~ 120 °C at 1 mbar) to give the product as colourless oil (2.9 g, 12.8 mmol, 39 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H_{Ar}), 3.81 (s, 3 H_{OMe}), 3.61 (s, 9 H_{OMe}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 161.7 (Cq_{Ar}), 136.5 (Cq_{Ar}), 120.3 (2 x CH_{Ar}), 113.8 (2 x CH_{Ar}), 115.1 (CH_3), 50.8 (3 x CH_3).

^{29}Si NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ - 53.4.

Mesityltrimethoxysilane (12d)[151]



$C_{12}H_{20}O_3Si$

MW: 240.3 g.mol^{-1}

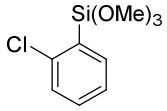
Protocol The title compound was prepared according to the general procedure D using magnesium turnings (620 mg, 25.5 mmol) and three iodine crystals and anhydrous Et_2O (40 mL). 2-bromomesitylene (6 mL, 23 mmol) was added slowly to the refluxing mixture of Et_2O and magnesium turnings. After complete addition of 2-bromomesitylene the mixture was refluxed for an additional hour. The resulting Grignard reagent was cooled to room temperature and added slowly to a solution containing $Si(OMe)_4$ (10.4 mL, 70 mmol) and anhydrous Et_2O (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O (~100 mL) and extracted with cyclohexane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give yellow oil. The crude product was purified by distillation (~ 90 °C at 1 mbar) to give the product as yellow oil (1.5 g, 6.2 mmol, 27 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (s, 2 H_{Ar}), 3.60 (s, 9 H_{OMe}), 2.49 (s, 6 H_{Me}), 2.27 (s, 3 H_{Me}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 146.1 (Cq_{Ar}), 140.3 (2 x Cq_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 124.1 (Cq_{Ar}), 50.3 (3 x CH_3), 23.6 (2 x CH_3), 21.3 (CH_3).

^{29}Si NMR (119.2 MHz, $CDCl_3$) δ - 51.4.

(2-Chlorophenyl)trimethoxysilane (12e)



$C_9H_{13}ClO_3Si$

MW: 232.7 g.mol^{-1}

Protocol The title compound was prepared according to the general procedure D using magnesium turnings (915 mg, 37.6 mmol) and three iodine crystals and anhydrous Et_2O (60 mL). 2-bromo-2-chlorobenzene (4 mL, 34.2 mmol) was added slowly to the refluxing mixture of Et_2O and magnesium turnings. After complete addition of 2-Bromo-2-chlorobenzene, the mixture was refluxed for an additional hour. The resulting Grignard reagent was cooled to room temperature and added slowly to a solution containing $Si(OMe)_4$ (15.3 mL, 103 mmol) and anhydrous Et_2O (40 mL) at 0 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O (~100 mL) and extracted with cyclohexane (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give yellow oil. The crude product was purified by distillation (~ 150 °C at 1 mbar) to give the product as yellow oil (1.4 g, 6 mmol, 17 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.68 (m, 1 H_{Ar}), 7.40-4.33 (m, 1 H_{Ar}), 7.32-7.19 (m, 2 H_{Ar}), 3.66 (s, 9 H_{OMe}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 140.4 (Cq_{Ar}), 138.3 (CH_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 129.9 (Cq_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 51.1 (3 x CH_3).

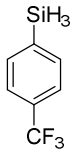
^{29}Si NMR (99.3 MHz, $CDCl_3$) δ - 57.5.

IR neat (cm^{-1}): 2943, 2842, 1190, 1133, 1080, 1044, 814, 756, 694, 493.

General procedure E for hydrosilane synthesis (13a-e)

To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (13 mmol, 1.5 eq.) and anhydrous Et_2O (5 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of **12a-e** (4.4 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et_2O (5 mL) was slowly added and allowed to stir for 4 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with pentane and filtered two times through celite pad and slowly evaporated to give the title product.

(4-(Trifluoromethyl)phenyl)silane (13a)[151]



$C_7H_7F_3Si$

MW: 176.2 g.mol^{-1}

Protocol To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (500 mg, 13 mmol) and anhydrous Et_2O (5 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of trimethoxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)silane (1.2 g, 4.4 mmol) in anhydrous Et_2O (5 mL) was slowly added and

allowed to stir for 4 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with pentane and filtered two times through celite pad and evaporated until obtain colorless oil (529 mg, 3 mmol, 68 %).

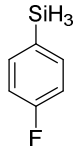
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H_{Ar}), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H_{Ar}), 4.23 (s, 3 H_{SiH}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 136.3 (2 x CH_{Ar}), 136.1 (Cq_{Ar}), 133.6 (Cq_{Ar}), 132.2 (q, *J* = 33.9 Hz, Cq), 124.6 (2 x CH_{Ar}).

^{19}F NMR (470.6 MHz, $CDCl_3$) δ - 63.1.

^{29}Si NMR (119.2 MHz, $CDCl_3$) δ - 58.5 (q, *J* = 205.4 Hz).

(4-fluorophenyl)silane (13b)



C_6H_7FSi

MW: 126.2 g.mol^{-1}

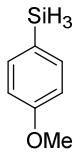
Protocol To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (7 g, 37 mmol) and anhydrous Et_2O (20 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of trimethoxy(4-fluorophenyl)silane (4 g, 18 mmol) in anhydrous Et_2O (15 mL) was slowly added and allowed to stir for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with pentane and filtered two times through celite pad and evaporated at ambient atmosphere until obtain colorless oil (1.3 g, 10.3 mmol, 57 %). The product is very volatile.

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.2 Hz, 2 H_{Ar}), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H_{Ar}), 4.20 (s, 3 H).

^{29}Si NMR (119.2 MHz, $CDCl_3$) δ - 59.12.

^{19}F NMR (470.6 MHz, $CDCl_3$) δ - 110.5.

Trimethoxy(4-methoxyphenyl)silane (13c)[151]



$C_7H_{10}OSi$

MW: 138.2 g.mol^{-1}

Protocol To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (500 mg, 13 mmol) and anhydrous Et_2O (5 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of trimethoxy(4-methoxyphenyl)silane (1 g, 4.4 mmol) in anhydrous Et_2O (5 mL) was slowly added and allowed to stir for 3 hours at room

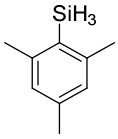
temperature. The reaction mixture was diluted with pentane and filtered two times through celite pad and evaporated until obtain colorless oil (607 mg, 4.4 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 4.19 (s, 3 H_{SiH}), 3.82 (s, 3 H_{OMe}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1 (Cq_{Ar}), 137.4 (2 x CH_{Ar}), 118.6 (Cq_{Ar}), 114.0 (2 x CH_{Ar}), 55.1 (CH_3).

^{29}Si NMR (119.2 MHz, $CDCl_3$) δ - 59.8 (q, *J* = 199.1 Hz).

Mesitylsilane (13d)[151]



$C_9H_{14}Si$

MW: 150.3 g.mol^{-1}

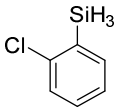
Protocol To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (237 mg, 6.3 mmol) and anhydrous Et_2O (3 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of mesityltrimethoxysilane (500 mg, 2.1 mmol) in anhdrydrous Et_2O (3 mL) was slowly added and allowed to stir for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with pentane and filtered two times through celite pad and evaporated until obtain colorless oil (239 mg, 1.6 mmol, 77 %).

^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 2 H_{Ar}), 4.21 (s, 3 H_{SiH}), 2.48 (s, 6 H_{oMe}), 2.34 (s, 3 H_{pMe}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1 (Cq_{Ar}), 140.0 (2 x Cq_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 123.5 (Cq_{Ar}), 23.7 (2 x CH_3), 21.3 (CH_3).

^{29}Si NMR (119.2 MHz, $CDCl_3$) δ - 76.8 (q, *J* = 197.8 Hz).

(2-Chlorophenyl)silane (13e)



C_6H_7ClSi

MW: 142.7 g.mol^{-1}

Protocol To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (245 mg, 6.5 mmol) and anhydrous Et_2O (2 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of (2-chlorophenyl)trimethoxysilane (500 mg, 2.2 mmol) in anhydrous Et_2O (2 mL) was slowly added and allowed to stir for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with pentane and filtered two times through celite pad and evaporated until obtain colorless oil (204 mg, 1.4 mmol, 67 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 2 H_{Ar}), 7.27-7.25 (m, 1 H_{Ar}), 4.24 (s, 3 H_{SiH}).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 141.7 (Cq_{Ar}), 138.2 (CH_{Ar}), 136.0 (Cq_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}).

^{29}Si NMR (119.2 MHz, $CDCl_3$) δ - 60.9 (q, *J* = 206.8 Hz).

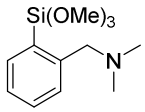
IR neat (cm^{-1}): 3064, 2160, 1560 1422, 1038, 1031, 908, 751, 730, 688.

Kinetic study of hydrosilanes 13a-e

Protocol In a predried sealed tube under inert atmosphere, morpholine (43.6 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), 1,3,5-trimethoxbenzene (50.45 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq.) and phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol, 2 eq.) were diluted with anhydrous CH_2Cl_2 (500 µL). Hydrosilane **13a-e** (0.75 mmol, 1.5 eq.) was added and solution was stirred at room temperature and followed by NMR.

Reaction time (h)	NMR Conversion rate (%)				
	$PhSiH_3$	**13a**	**13c**	**13d**	**13e**
0.17 (10 min)	0	0	0	0	0
0.5	41	40	3	0	0
1	88	68	48	0	0
2	99	75	78	0	0
4	99	81	84	0	0

***N,N*-dimethyl-1-(2-(trimethoxysilyl)phenyl)methanamine (16)**



$C_{12}H_{21}NO_3Si$

MW: 255.4 g.mol^{-1}

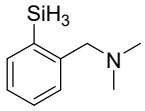
Protocol In a predried balloon under inert atmosphere, *N,N*-dimethylbenzylamine (4 mL, 27 mmol), and heptane (10 mL) was added. *t*BuLi (17.4 mL, 30 mmol) was added dropwise over 5 minutes at 0 °C. The solution was then stirred for 30 minutes at 0°C. Anhydrous THF (10 mL) was added to the solution at 0°C. In another balloon under Ar, $Si(OMe)_4$ (9 mL, 80.7 mmol) was diluted in anhydrous THF (10 mL). The ArLi was slowly added to the solution of $Si(OMe)_4$ at 0 °C during 5 minutes and the solution was stirred 16 hours at room temperature. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to give brown oil. The crude product was dissolved in pentane (around 25 mL, formation of white precipitate) and filtered through a pad of celite to give yellow oil (celite rinced 3 times with pentane). The crude product was purified by distillation (1 mbar, t_{eb} ~ 130 °C) to give colourless oil (2.8 g, 11 mmol, 41 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H_{Ar}), 7.46-7.40 (m, 2 H_{Ar}), 7.26-7.25 (m, 1 H_{Ar}), 3.60 (s, 9 H_{OMe}), 3.54 (s, 2 H), 2.24 (s, 6 H_{Me}).

^{13}C NMR (125.9 MHz, $CDCl_3$) **δ** 146.9 (Cq_{Ar}), 136.8 (CH_{Ar}), 130.8 (Cq_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 63.9 (CH_2), 50.8 (3 x CH_3), 45.6 (2 x CH_3).

^{29}Si NMR (99 MHz, $CDCl_3$) **δ** – 53.9.

***N,N*-dimethyl-1-(2-silylphenyl)methanamine (17)**



$C_9H_{15}NSi$

MW: 165.3 g.mol^{-1}

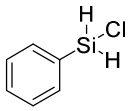
Protocol To a flame dried round bottom flask was added $LiAlH_4$ (1.25 g, 33 mmol) and anhydrous Et_2O (20 mL). The mixture was cooled to 0°C and the solution of *N,N*-dimethyl-1-(2-(trimethoxysilyl)phenyl)methanamine (2.78 g, 11 mmol) in anhydrous Et_2O (15 mL) was slowly added and allowed to stir for 6 hours at room temperature and controlled by an aliquot was made with filtration on cotton/celite with pentane. The reaction mixture was then diluted in pentane (50 mL), filtered through celite pad and concentrated under reduced pressure to give the product as colourless oil (1.72 g, 10.4 mmol, 96 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 4.24 (s, 3 H_{Si-H}), 3.56 (s, 2 H), 2.23 (s, 6 H_{Me}).

^{13}C NMR (125.9 MHz, $CDCl_3$) **δ** 145.9 (Cq_{Ar}), 138.6 (CH_{Ar}), 131.6 (Cq_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 63.3 (CH_2), 43.69 (2 x CH_3).

^{29}Si NMR (99 MHz, $CDCl_3$) **δ** -71.7.

Chlorphenylsilane (18)



C_6H_7ClSi

MW: 142.7 g.mol^{-1}

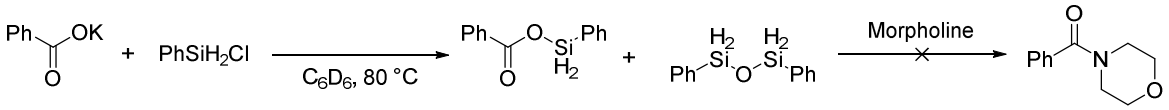
Protocol Into a predried flask, phenylsilane (1 mL, 8.1 mmol, 1 eq.), anhydrous $CuCl_2$ (2.19 g, 16.2 mmol, 2 eq.) and CuI (75 mg, 0.4 mmol 10 mol%) were diluted in anhydrous Et_2O (18 mL). The solution was stirred 3 days at room temperature. The resulting mixture was filtered over a celite pad to remove copper salts. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give colorless oil with colorless precipitate. The crude product was distilled under reduced pressure (170 °C at 1 mbar) to give the product as colourless oil (372 mg, 2.6 mmol, 21 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.79-7.29 (m, 5 H_{Ar}), 5.13 (s, 2 H).

^{13}C NMR (125.9 MHz, $CDCl_3$) **δ** 134.1 (2 x CH_{Ar}), 133.7 (Cq_{Ar}), 130.6 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}).

^{29}Si NMR (99 MHz, $CDCl_3$) **δ** – 25.4.

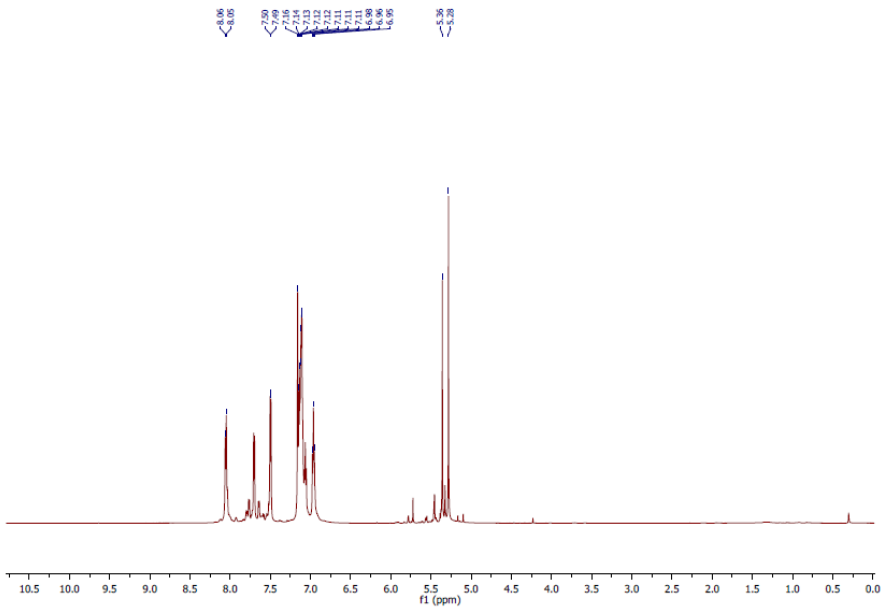
Monosilyl ester systhesis (19)



19 **20**

Protocol Potassium benzoate was dried at 200 °C under reduced pressure while two hours before use. In to a predried tube, potassium benzoate (25.6 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) was placed and chlorophenylsilane (22.7 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) were diluted in C_6D_6 (500 µL) and the resulting solution was stirred 1 hour at 75 °C. After NMR analysis, one drop of morpholine was added into the NMR tube. The mixture was rapidly shaked and newly analyzed by NMR. Mixture of **19**:**20** with ratio 3:4 was obtained.

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$)



Chapitre 3 : Nouvelle méthodologie pour l'acétylation d'amine *via* le tétraacétate de silicium

Chapitre 3 : Nouvelle méthodologie pour l'acétylation d'amine *via* le tétraacétate de silicium

I. Etat de l'art sur l'acétylation des amines

Les transformations chimiques à faible impact environnemental sont considérées comme étant de plus en plus importantes par la recherche indutrielle et universitaire. D'après une revue analysant les réactions actuellement utilisées pour la recherche de principes actifs pharmaceutiques, la réaction d'acylation incluant les *N*- et *O*-substitutions, représente 22 % des réactions décrites. Au sein de cette catégorie de réaction, la synthèse des amides englobant la synthèse peptidique est la plus fréquente et représente 70 % de cette classe.[171]

La réaction d'acétylation est aussi largement utilisée pour la résolution cinétique d'amines racémiques[172] et de lactames.[173] Ainsi, Mioskowski décrit l'utilisation d'un polymère recyclable portant un auxiliaire chiral qui permet la résolution cinétique de la phényléthylamine racémique par une acétylation énantiosélective (ee 82 %, Schéma 73).[174]

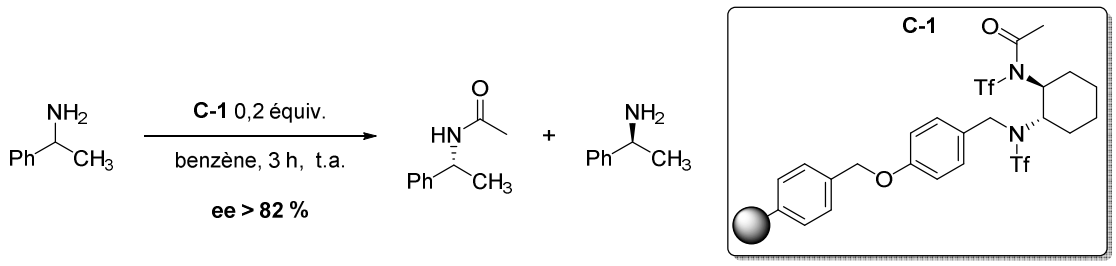


Schéma 73

Par ailleurs la réaction d'acétylation est fréquemment rencontrée dans la synthèse de composés naturels, pharmaceutiques, d'espèces biologiquement actives ainsi que de matériaux fonctionnalisés.[175] Le paracétamol, le lacosamide, le linézolide et beaucoup d'autres contiennent un acétamide dans leurs structures (Figure 10). Ces principes actifs sont utilisés pour le traitement du glaucome (Acétazolamine) ou de la dépession (Agomélatine). Par conséquent l'acétylation d'amine est une

[171] Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-3379.
[172] Pour des revues sur la résolution cinétique d'amine chirale : (*a*) Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1471-1493. (*b*) Kanta De, C.; Klauber, E. G.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009** *131*, 17060-17061.
[173] Pour un exemple de résolution cinétique de *β*-lactame : Yang, X.; Bumbu, V. D.; Birman, V. B. *Org Lett.* **2011**, *13*, 4755-4757.
[174] Arseniyadis, S.; Subhash, P. V.; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Commun.* **2005**, 3310-3312.
[175] Divito, E. B.; Cascio, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7343-7353.

réaction importante pour laquelle il y a un vrai intérêt à développer de nouveaux protocoles et des réactifs efficaces.

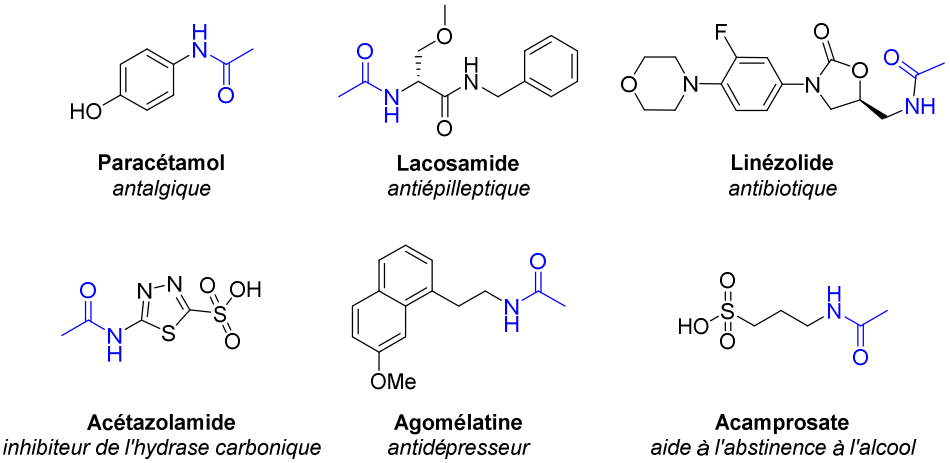


Figure 10

Dans ce chapitre, l'importance biologique de la réaction d'acétylation sera brièvement abordée. Dans un second temps, l'état de l'art concernant cette réaction sera examiné à travers différentes sources acylantes, c'est-à-dire à partir d'esters carboxyliques et d'acétamides. D'autres méthodes plus exotiques comme l'emploi de conditions oxydantes, de cétones ou de nitriles seront également discutées.

1. Importance biologique de l'acétylation d'amide

Pour mieux comprendre le rôle fondamental de la réaction d'acétylation dans les organismes vivants, il faut étudier plus précisément les phénomènes biochimiques liés à cette réaction. L'acétylation est assurée dans l'organisme par une classe d'enzymes spécifiques appelée les acétyl-transférases. Par exemple, l'acétyl-coenzyme A permet la réaction d'acétylation grâce à sa fonction thioester (Figure 11).[176]

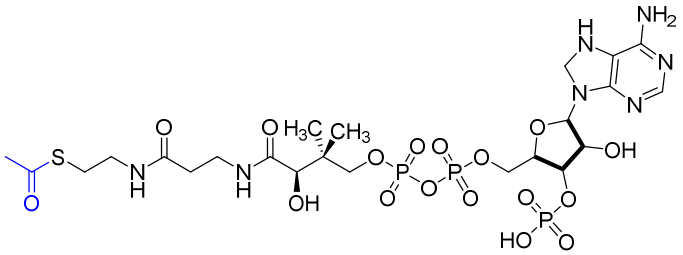


Figure 11

Cette acétylation est une modification post-traductionnelle des protéines, c'est-à-dire qui a lieu après la synthèse de cette dernière. L'acétylation est par exemple observée en position *N*-terminale ou sur la chaîne latérale des résidus de lysine au sein des histones, principaux constituants protéiques des

[176] Dali-Youcef, N.; Lagouge, M.; Froelich, B.; Koehl, C.; Schoonjans, K.; Auwerx, J. *Annals of Medicine* **2007**, *39*, 335-345.

chromosomes (Schéma 74). La modification post-traductionnelle des histones neutralise leur charge positive et modifie la taille de la chaîne latérale des lysines, ainsi que la conformation de la protéine. De cette façon, les interactions avec leurs molécules cibles telles que l'ADN (qui est chargé négativement) sont diminuées. L'ADN est alors davantage disponible pour accueillir l'ARN polymérase qui peut transcrire les gènes de la région donnée.[177]

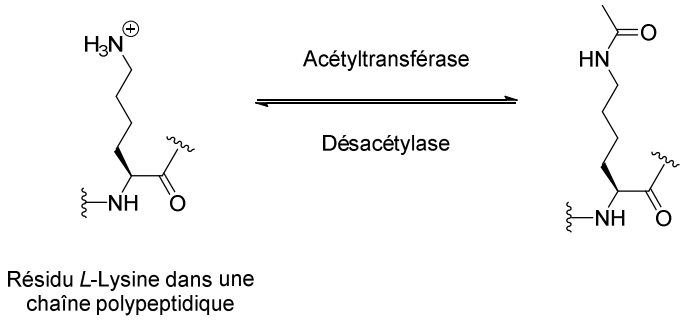


Schéma 74

Par ailleurs cette réaction est réversible. La coupure du groupe acétyle est catalysée par la désacétylase. C'est de cette façon que la réaction d'acétylation joue un rôle dans la régulation de la transcription des gènes. Au niveau de l'organisme, la réaction d'acétylation a également une influence importante dans d'autres phénomènes biochimiques comme l'immunité, le rythme circadien (processus biologiques cycliques de 24 heures) et la construction de la mémoire.

En plus de l'importance biologique de l'acétylation d'amine en milieu biologique, la stratégie qui consiste à synthétiser des peptides complexes à visée thérapeutique se développe encore actuellement à l'aide de la synthèse peptidique sur support solide. Cette méthdologie peut cependant conduire à des réactions de couplage incomplètes, formant des produits tronqués problématiques et difficiles à séparer du peptide souhaité. Une étape d'acétylation après un couplage incomplet par un traitement avec de l'anhydride acétique et la base de Hünig empêche tout allongement supplémentaire de ces séquences et facilite la purification ultérieure de la cible souhaitée.[178]

Ainsi développer de nouveaux outils de synthèse qui soient chimiosélectifs, efficaces et disponibles apparait clairement comme un enjeu actuel.

2. Principales méthodologies pour l'acétylation d'amines

2.1.L'acide acétique et ses dérivés

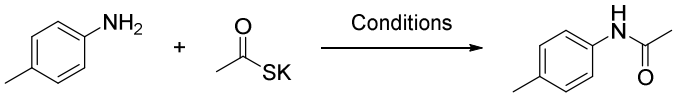
L'approche la plus commune pour la réaction de *N*-acétylation est la condensation d'une amine avec de l'acide acétique, le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique. Le problème majeur de l'utilisation du chlorure d'acétyle est la production d'acide chlorydrique réduisant la tolérance des

[177] Tyteca, S.; Legube, G.; Trouche, D. *Mol. Cell* **2006**, *24*, 807-812.
[178] Arbour, A. C; Stockdill, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3903-3906.

groupes fonctionnels. Pour tenter de dépasser ces difficultés, le développement de catalyseurs a permis par exemple la diminution des températures de réaction.[179] Récemment l'utilisation de nanoparticules d'argent a été developpée par Li avec 2 mol% de bis(pentaméthylcyclopentadienyl) zirconium perfluorooctanesulfonate, permettant la condensation à 80 °C de l'acide acétique avec quatre exemples d'anilines.[180]

D'autre part une alternative à l'acide acétique consiste à utiliser un analogue soufré. Gopi décrit l'acétylation rapide d'anilines en présence d'acide thioacétique et $CuSO_4.H_2O$ (30 mol%) dans le méthanol à température ambiante.[181]

Selon un mécanisme radicalaire, $Ru(bpy)_3Cl_2$ [182] ou $Cu(OAc)_2$ [183] induisent la formation intermédiaire de diacétyle disulfure à partir du thioacétate de potassium. Dans le dernier cas, le nitrite de *tert*-butyle est apparu comme une alternative intéressante à l'emploi d'un catalyseur métallique.[183] Le disulfure intermédiaire réagit ensuite efficacement avec des anilines (Schéma 75).



Méthode A : $Cu(OAc)_2.H_2O$ 0,2 équiv., CH_3CN, 8 h, 80 °C, **80 %**
Méthode B : *t*BuONO 0,2 équiv., CH_3CN, 4 h, 25 °C, **76 %**

Schéma 75

De façon plus générale l'ensemble des méthodes décrites dans le chapitre 2 est applicable à l'acétylation d'amines.[184] Dans ce chapitre, seule les acétylations d'amines par des méthodes moins conventionnelles seront abordées. Pour débuter, l'acétylation d'amines à partir d'esters carboxyliques sera discutée.

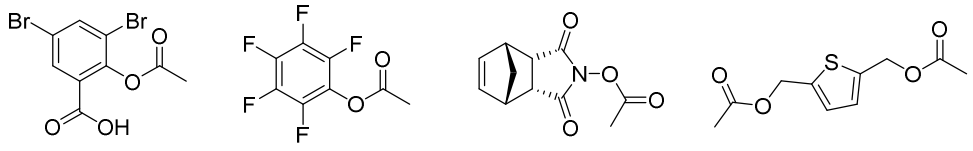
2.2.Acétylation à partir des esters carboxyliques

2.2.1. Utilisation d'esters activés

Une des stratégies développées pour l'acétylation des amines est l'emploi d'un ester activé. En 1977, Walder décrit l'utilisation de l'acide acétyl-3,5-dibromosalicylique comme agent acétylant *in*

[179] Pour des exemples de *N*-acétylation catalysée: (*a*) Pan, X. Q.; Lei, M. Y.; Zou, J. P.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2009**, *50*, 347-349. (*b*) Lei, M.; Ma, L.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4186-4187. (*c*) Mandi, U.; Roy, A. S.; Banerjee, B.; Islam, S. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 42670-42681.
[180] Li, N.; Wang, L.; Zhang, L.; Zhao, W.; Qiao, J.; Xu, X.; Liang, Z. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 3532-3538.
[181] Mali, S. M.; Bhaisare, R. D.; Gopi, H. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5550-5555.
[182] Liu, H.; Zhao, L.;Yuan, Y.; Xu, Z.; Chen, K.; Qiu, S.; Tan, H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1732-1736.
[183] Zhang, J.; Ke, Q.; Tian, F.; Ji, C. A.; Zhang, L.; Yu, J.; Huang, D.; Yan, G. *Synlett* **2019**, *30*, 726-730.
[184] (*a*) Katritzky, A. R.; Suzuki, K.; Singh, S. K. *Arkivoc* **2004**, 12-35. (*b*) Chikkulapalli, A.; Aavula, S. K.; Mona NP, R.; Karthikeyan, C.; Kumar C. H. V.; Sulur, G. M.; Sumathi, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3799-3803.

vivo de l'hémoglobine (Figure 12a).[185] L'acétate de pentafluorophényle permet une *N*-acétylation chimiosélective de dix aminoalcools à température ambiante dans le DMF (Figure 12b).[186] En 2005 Auclair propose l'acétylation régiosélective d'un aminoglycoside-CoA en position 6'-NH_2 à partir d'un dérivé de norbornènedicarboximide (Figure 12c).[187] Enfin Saha décrit plus récemment l'utilisation d'un dérivé du furane (BAMF, Figure 12d) pour l'acétylation sélective de lysine sur des protéines dans des conditions biologiques.[188] Le BAMF montre une cinétique d'acétylation des protéines supérieure à celle de l'aspirine avec une application possible dans le traitement de la drépanocytose par l'acétylation des hémoglobines falciformes.



a. **Walder**, 1977 b.**Nakata**, 1979 c. **Auclair**, 2005 d. **Saha**, 2015

Figure 12

Plus récemment Mahajan propose trois équivalents de Cs_2CO_3 avec le malonate d'éthyle pour l'acétylation de quinze exemples principalement dérivés d'anilines substituées à une température élevée (100–130 °C).[189]

En 2018, le diacétate de benzilydène a également été étudié pour la synthèse de quatorze acétamides à partir d'amines primaires et secondaires (Schéma 76).[190]

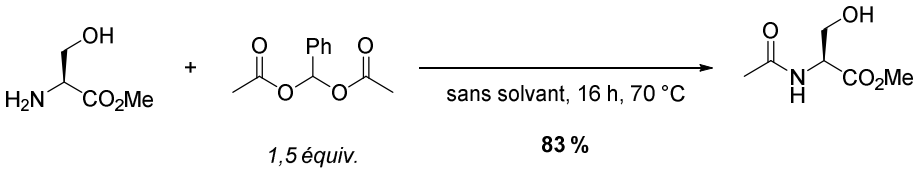


Schéma 76

L'avantage de cette méthode est la chimiosélectivité pour l'amine par rapport à la fonction alcool. De plus cet agent ne racémise pas la *(S)*-sérine. L'étude d'un dipeptide *N*-acétylé de la *(S,S)*-Leu-Leu montre aussi une absence d'épimérisation.

Cette méthodologie pour l'acétylation des amines est efficace et a permis une avancé notamment au niveau de l'absence de racémisation pour ce dernier exemple. Cependant afin d'éviter les synthèses

[185] Walder, J. A.; Alder, R. H.; Zaugg, R. S.; Iwaika, W. G.; Watkin, G. W.; Klotz, I. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *24*, 5499-5503.
[186] Kisfaludy, L.; Mohacsi, T.; Low, M.; Drexler, F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 654-655.
[187] Gao, F.; Yan, X.; Baettig, O. M.; Berghuis, A. M.; Auclair, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6859-6862.
[188] Sudipta De, S.; Kumar, T.; Bohre, A.; Singh, L. R.; Saha, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 791-796.
[189] Mahajan, P. S.; Mahajan, J. P.; Mhaske, S. B. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2508-2516.
[190] Chapman, R. S. L.; Tibbetts, J. D.; Bull, S. D. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5330-5339.

préliminaires des esters activés présentées ci-dessus, l'utilisation d'esters non activés plus disponibles tels que l'acétate d'éthyle a été étudiée.

2.2.2. Utilsation d'esters non activés

Dans le contexte de l'acétylation des amines, l'activation des esters carboxyliques a été étudiée dans un premier temps avec une quantité stœchiométrique d'agent activant. Par exemple, le butyle acétate peut être activé à 70 °C en présence d'une source stable de triméthylaluminium (DABCO-$(AlMe_3)_2$, Schéma 77).[191]

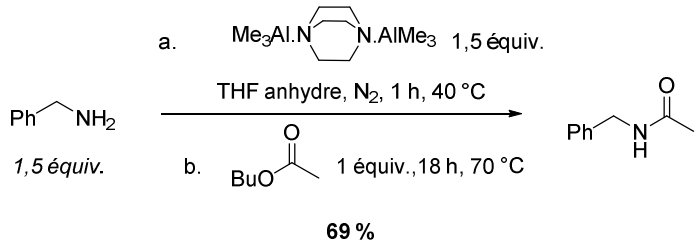


Schéma 77

Par la suite Zhang propose l'emploi du couple $AlCl_3/Et_3N$ à température ambiante.[192] Des calculs DFT indiquent qu'en présence d'$AlCl_3$, l'énergie d'activation pour l'acétylation de l'aniline est fortement réduite et que le processus endothermique devient alors exothermique.

Un excès d'acide pivalique (200 mol%) au reflux de l'acétate d'éthyle permet également l'acétylation des amines primaires aliphatiques.[193] Dans le but d'éviter l'emploi d'un réactif en quantité stœchiométrique, synonyme de déchets importants, des catalyseurs ont ensuite été développés. Van Lier décrit l'utilisation d'iode (0,04 mol%) pour l'acétylation d'une aniline à partir de l'acétate de 1-méthylvinyle à 80 °C.[194] CaI_2 est également proposé comme catalyseur pour l'acétylation de l'aniline par l'acétate d'éthyle (rendement de 86 %, quatres heures, 110 °C).[195] Dans ce contexte, Bao montre la réactivité supérieure de $Fe(OTf)_3$ (10 mol%) pour l'acétylation des amines aliphatiques et aromatiques à température ambiante.[196]

L'utilisation de 10 mol% d'acide acétique a récemment été décrite pour l'activation de l'acétate d'éthyle .[197] Une gamme d'amines primaires est ainsi acétylée à 80 °C (Schéma 78a), tandis que les amines secondaires requièrent des conditions poussées (120 °C, 50 mol% d'acide acétique, Schéma 78b).

[191] Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767-5769.
[192] Tong, X.; Ren, Z.; Qu, X.; Yang, Q.; Zhang, W. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38*, 1961-1968.
[193] Yoshida, T.; Kawamura, S.; Nakata, K. *Tetrahedron Lett.***2017**, *58*, 1181-1184.
[194] Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5345-5349.
[195] Nguyen, D. T.; Lenstra, D. C.; Mecinovic, J. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 77658-77661.
[196] Zhu, X.; Qian, B.; Wei, R.; Huang, J. D.; Bao, H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1444-1447.
[197] Sharley, D. D. S.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.***2017**, *53*, 2020-2023.

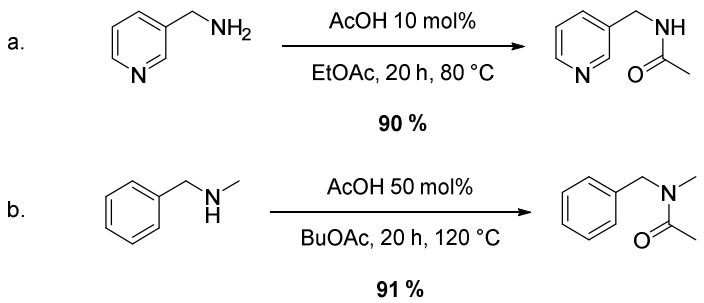


Schéma 78

D'autre part l'acétylation des aminoalcools peut être obtenue indirectement à la suite d'une première étape de transestérification catalysée par une base et suivie de l'attaque nucléophile de l'amine de manière intramoléculaire pour fournir l'amide thermodynamiquement le plus stable. Ainsi un carbène hétérocyclique azoté (NHC) est proposé pour la première fois en 2005 (Schéma 79).[198] L'avantage majeur de cette réaction est qu'elle peut être réalisée à température ambiante et présente une chimiosélectivité vis-à-vis des alcools primaires.

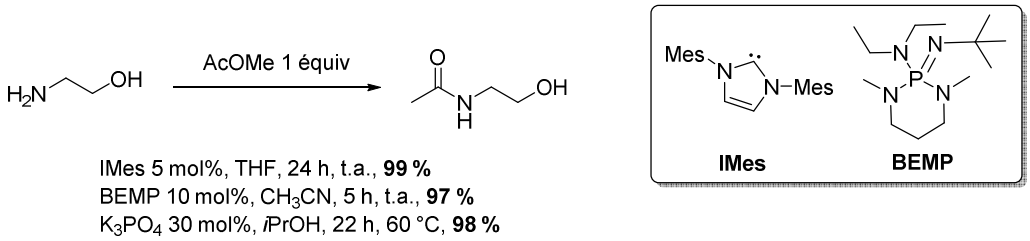


Schéma 79

Tuttle a également montré l'acétylation de plusieurs aminoalcools avec de l'acétate de méthyle en présence d'un phosphazène (BEMP, Schéma 79).[199] Le prix de ces catalyseurs reste cependant un inconvénient pour une utilisation à grande échelle. Dans ce contexte, une alternative intéressante employant K_3PO_4 a ensuite été développée par Jamieson (Schéma 79).[200]

Une autre méthode a été décrite par Sharma utilisant le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en présence d'acétate de vinyle.[201] Cette réaction est réalisée sous irradiation microonde permettant des temps de réaction très courts (Schéma 80).

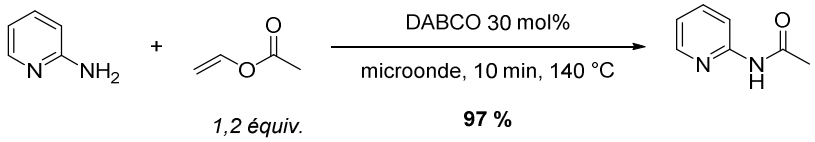


Schéma 80

[198] Movassaghi, M.; Schmidt, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453-2456.
[199] Caldwell, N.; Jamieson, C.; Simpson, I.; Tuttle, T *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2506-2509.
[200] Caldwell, N.; Jamieson, C.; Simpson, I.; Watson, A. J. B. *ACS Suistainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1339-1344.
[201] Kumar, M.; Bagchi, S.; Sharma, A. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 8329-8336.

Seules trois acétylations de dérivés de la 2-aminopyridine sont décrites. De manière surprenante, des anilines plus simples ou la benzylamine conduisent à des mélanges non identifiables, probablement issus d'une réaction secondaire avec l'acétaldéhyde formé au cours de la réaction.

Enfin une méthode originale d'activation d'acétate de vinyle a été décrite en 2018 par le groupe de Paradisi. Cette acétylation biocatalytique utilise l'acyl-transférase de *Mycobacterium smegmatis* (MsAct).[202] Cette étude montre que l'acétylation peut être réalisée dans l'eau (Schéma 81). La conversion du produit est déterminée par HPLC.

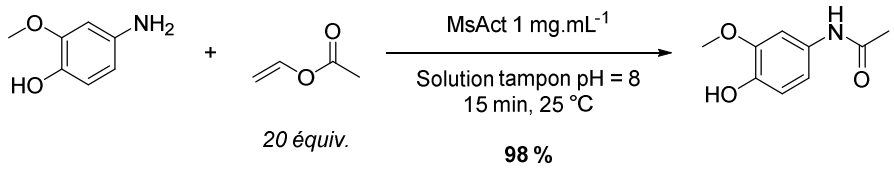


Schéma 81

Les exemples décrits dans cette section semblent représenter les principales méthodologies catalytiques acide et basique. Cependant, l'acétylation des amines secondaires est encore peu explorée. Une autre méthodologie disponible pour cette réaction est la transamidation. Certaines avancées récentes en font une alternative intéressante pour l'acétylation des amines.

2.3. L'acétylation des amines par transamidation

La transamidation est une méthode efficace pour la synthèse des amides. La structure électronique d'une fonction amide est caractérisée par un recouvrement orbitalaire entre le doublet libre de l'azote et l'orbitale π du groupe carbonyle. À cause de cette stabilisation de la fonction carbonyle par résonnance (Schéma 82), le groupe carbonyle est faiblement électrophile et demande souvent l'utilisation de métaux de transition pour son activation.[203]

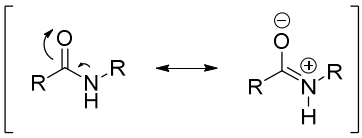


Schéma 82

À l'image des esters activés décrits dans la section précédente, il existe des agents acétylant spécifiques de la réaction de transamidation. Dans un premier temps les méthodes stœchiométriques seront abordées, puis la catalyse métallique, acide et basique sera brièvement discutée.

[202] Contente, L. M.; Pinto, A.; Molinari, F.; Paradisi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4814-4819.
[203] Pour des revues sur la transamidation : (*a*) Acosta-Guzmán, P.; Mateus-Gómez, A.; Gamba-Sánchez, D. *Molecules* **2018**, *23*, 2382-2399. (*b*) Chaudhari, M. B.; Gnanaprakasam, B. *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 76-93.

2.3.1. Transamidation en version stœchiométrique

Un dérivé de 2-acylpyridazin-3-one a été décrit en 2002 pour l'acétylation rapide des anilines et de la glycine (Schéma 83).[204]

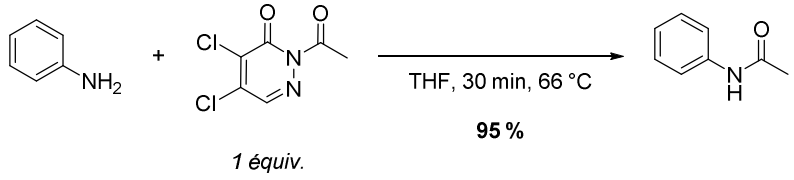


Schéma 83

En 2000, des acétylsulfonamides appauvris en électron (par exemple substitué sur l'azote par un groupe pentafluorophényle) ont été développés par Kondo.[205] Ces réactifs permettent l'acétylation de trois amines primaires en 50 minutes à température ambiante. Pour les amines secondaires, les temps de réaction peuvent atteindre 60 heures. Un réactif similaire mais plus robuste permet l'acétylation d'anilines et d'amines aliphatiques dans l'eau (Schéma 84).[206]

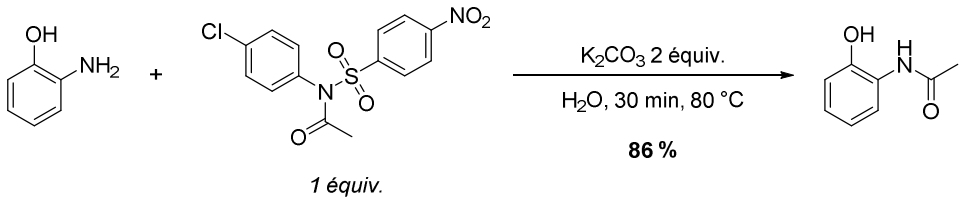


Schéma 84

Ces conditions permettent l'acétylation chimiosélective d'une amine primaire en présence d'une amine secondaire, d'un alcool ou d'un phénol.

Par la suite l'acétylation d'amines primaires et secondaires a été développée en employant un acylimidinium stable (Schéma 85).[207] Une grande diversité de produit est obtenue avec une chimiosélectivité vis-à-vis du groupe hydroxyle. En revanche l'acétylation de l'ester méthylique de la phénylalanine est racémisante. De plus les anilines appauvries en électron ou encombrées en position *ortho* ne sont pas réactives dans ces conditions.

[204] Kang, Y. J.; Chung, H. A.; Kim, J. J.; Yoon, Y. J. *Synthesis* **2002**, *6*, 733-738.
[205] Kondo, K.; Sekimoto, E.; Nakao, J.; Murakami, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5843-5856.
[206] Ebrahimi, S.; Saiadi, S.; Dakhilpour, S.; Mirsattari, S. N.; Massah, A. R. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2016**, *71*, 95-104.
[207] Taylor, J. E.; Jones, M. D.; Williams, J. M. J.; Bull, S. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2808-2818.

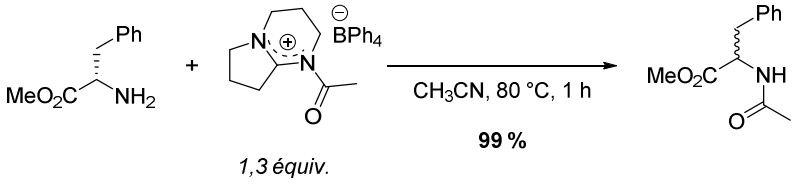


Schéma 85

Malgré l'efficacité de ces agents acétylants, leur synthèse préalable est toujours un inconvénient à leurs utilisations. Ainsi une autre stratégie repose sur l'activation stœchiométrique de l'acétamide ou du diméthylacétamide (DMA). En 1994 l'emploi du chlorure d'aluminium à 90 °C est décrit en présence de différents acétamides dont le DMA. Cependant cette méthodologie est limitée à l'utilisation d'amines aliphatiques et de faibles rendements sont obtenus avec des anilines.[208] Plus récemment l'emploi de persulfate de potassium ($K_2S_2O_8$) avec le DMA à 100 °C sous irradiations microondes donne l'acétanilide avec un rendement de 97 % en dix minutes.[209] À 125 °C, un équivalent d'iodure d'ammonium permet la synthèse de cinq acétanilides avec des rendements compris entre 29 et 50 %.[210]

Le *tert*-butylate de sodium (*t*BuOK) a aussi été proposé comme base pour la transamidation à 130 °C sous irradiations microondes (Schéma 86).[211]

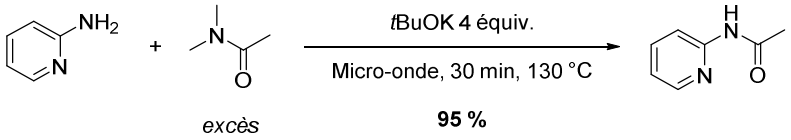


Schéma 86

Deux mécanismes interviennent dans la formation de l'acétamide. L'un des mécanismes proposés suggère la formation d'un radical amine en équilibre avec un amidure, qui s'associerait ensuite avec le DMA pour former l'acétamide. Le second mécanisme proposé nécessiterait une coordination entre l'hybride à résonance du DMA et le *t*BuOK. Dans le même temps, un anion amine serait généré par la déprotonation de l'amine en présence de *t*BuOK. L'addition nucléophile de ce dernier sur le complexe conduirait à un intermédiaire tétraédrique instable, pour ensuite donner l'amine.

De façon générale, même si des temps de réactions courts peuvent être atteints grâce à ces méthodologies, les températures restent élevées. Ainsi, la catalyse s'est développée comme une alternative à l'utilisation de réactifs en quantité stœchiométrique.

[208] Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4035-4036.
[209] Srinivas, M.; Hudwekar, A. D.; Venkateswarlu, V.; Reddy, G. L.; Kumar, K. A. A.; Vishwakarma, R. A.; Sawant, S. D. *Tetrahedron* **2015**, *56*, 4775-4779.
[210] Chen, J.; Jia, J.; Guo, J.; Zhang, J.; Xie, M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1426-1429.
[211] Tan, Z.; Li, Z.; Ma, Y.; Qin, J.; Yu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4538-4545.

2.3.2. L'acétylation des amines par transamidation catalytique

Dans le cadre de la synthèse des acétamides, la première transamidation catalytique d'amine est décrite en 1937 utilisant du $BF_3.Et_2O$.[212] Aujourd'hui les méthodologies utilisant des catalyseurs à base de métaux, d'acides ou de bases de Lewis sont largement disponibles pour la réaction de transamidation. Ainsi, la transamidation catalysée par un acide borinique a été précédemment étudiée au laboratoire pour la *N*-formylation des amines.[213]

Dans le cadre de la catalyse à base de métaux de transition, les utilisations de $HfCl_4$/KSF couplé à un polymère de DMAP, [214] $Zr(NMe_2)_4$, [215] $Fe(NO_3)_3.9H_2O$, [216] $Fe(OH)_3@Fe_3O_4$ (nanoparticules magnétiques)[217], $Pd(OAc)_2$[218], $Co(OAc)_2$[219] et MoS_2[220] ont été décrits pour l'acétylation d'amines. En 2019, l'utilisation de $MnCl_2.4H_2O$ a été également exploitée.[221]

La catalyse avec [Ni[quin]$_2$] a été développée par Jagtap pour la *N*-acétylation employant le *N*,*N*-diméthylacétamide (DMA) à 150 °C.[222] Les amides dérivés d'anilines sont obtenus après deux à six heures de réaction. Plus récemment, cette même équipe a décrit l'utilisation de $CuCl_2.2H_2O$ (Schéma 87).[223] La méthode est illustrée par vingt exemples d'acétamides dérivés d'amines et d'anilines (rendements 52-99 %).

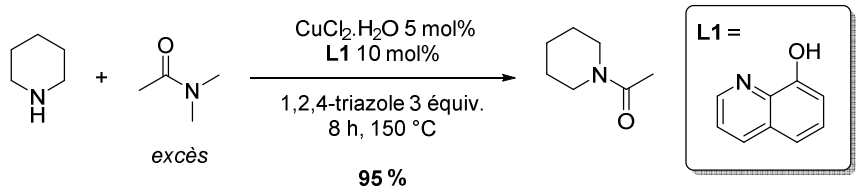


Schéma 87

En plus du prix élevé de certains catalyseurs, la nécessité de températures élevées (entre 110 °C et 150 °C) pour l'ensemble de ces méthodes reste un inconvénient majeur à leurs utilisations. Récemment des alternatives aux métaux de transition ont émergées. Ainsi des méthodes catalytiques utilisant de l'acide sulfurique immobilisé sur gel de silice[224], de l'oxyde de graphène[225] ou des nanoparticules de silice mésoporeuse[226] ont été développées.

---

[212] Sowa, F. J.; Nieuwland, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1202-1203.
[213] Mohy El Dine, T.; Evans, D.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5894-5898.
[214] Shi, M.; Cui, S. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2847-2858.
[215] Stephenson, N. A.; Zhu, J.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10003-10008.
[216] Becerra-Figueroa, L.; Ojeda-Porras, A.; Gamba-Sanchez, D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4544-4552.
[217] Arefi, M.; Heydari, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 24684-24689.
[218] Gu, D. W.; Guo, X. X. *Tetrahedron* **2013**, *71*, 9117-9122.
[219] Ma, J.; Zhang, F.; Zhang, J.; Gong, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4940-4948.
[220] Zhang, F.; Li, L.; Ma, J.; Gong, H. *Scientific Reports* **2019**, *9*, 2536.
[221] Ma, J.; Zhang, J.; Gong, H. *Synthesis* **2019**, *51*, 693-703.
[222] Sonawane, R. B.; Rasal, N. K.; Jagtap, S. V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2078-2081.
[223] Sonawane, R. B.; Rasal, N. K.; Bhange, D. S.; Jagtap, S. V; *ChemCatChem* **2018**, 10, 3907-3913.
[224] Rasheed, S. K.; Rao, D. N.; Reddy, A. S.; Shankar, R.; Das, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10567-10574.

Une méthode remarquable est l'utilisation d'iode hypervalent sous irradiation microonde développée par Singh.[227] Neuf acétamides dérivés d'anilines substituées sont obtenus (Schéma 88).

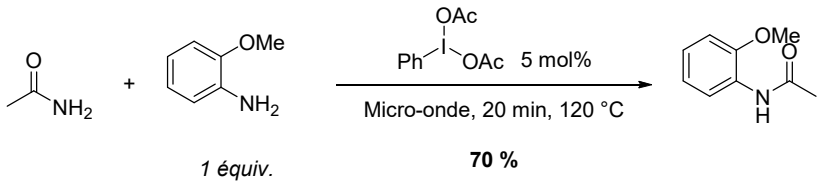


Schéma 88

Cet exemple montre une efficacité du catalyseur avec 70 % rendement malgré l'encombrement stérique apporté par un groupe méthoxy en position *ortho*. En revanche la dicyclohexylamine ne réagit pas dans ces conditions. Les auteurs suggèrent l'activation du caractère électrophile de l'acétamide par l'acidité de Lewis du diacétoxyiodobenzène (ou de l'iodosobenzène).

L'utilisation de 10 mol% de *(S)*-proline en présence d'acétamide (100 °C, 36 heures) est décrite en 2013.[228] Elle permet la synthèse d'acétamides à partir d'amines aliphatiques ou d'anilines variées. À la suite de réactions de contrôle avec la *N*-méthylproline et le prolinate de méthyle, les auteurs suggèrent l'addition de la proline sur l'acétamide pour donner un intermédiaire iminium électrophile.

L'emploi de chlorhydrate d'imidazole a été étudié pour la transamidation d'amines aliphatiques et d'anilines avec le DMA (Schéma 89).[229] Vingt-trois amines acétylées sont obtenues avec une chimiosélectivité vis-à-vis d'un groupe hydroxyle. Les auteurs suggèrent un mécanisme passant par un intermédiaire *N*-acétylimidazole.

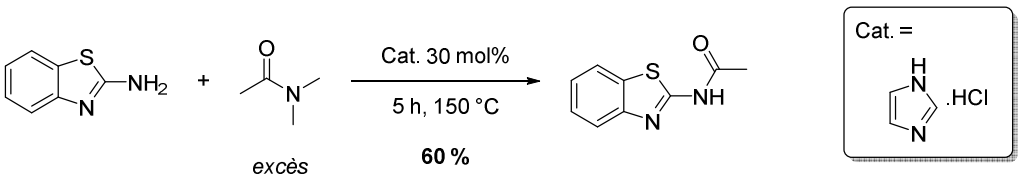


Schéma 89

Un catalyseur inorganique original a été décrit en 2012. Avec 50 mol% de chlorhydrate d'hydroxylamine, l'acétylation de l'aniline et de la benzylamine est alors possible (Schéma 90).[230]

[225] Bhattacharya, S.; Ghosh, P.; Basu, B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 899-903.
[226] Eidi, E.; Kassaee, M. Z.; Nasresfahani, Z. *J. Nanopart. Res.* **2018**, *20*, 99-108.
[227] Vanjari, R.; Allam, B. K.; Singh, K. N. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1691-1694.
[228] Rao, S. N.; Mohan, D. C.; Adimurthy, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1496-1499.
[229] Tian, Q.; Gan, Z.; Wang, X.; Li, D.; Luo, W.; Wang, H.; Dai, Z.; Yuan, J. *Molecules* **2018**, *23*, 2234-2247.
[230] Allen, C. L.; Atkinson, B. N.; Williams, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1383-1386.

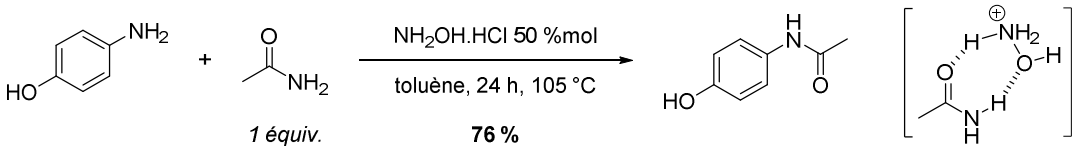


Schéma 90

L'étude cinétique de la réaction suggère la formation initiale d'un complexe entre l'acétamide et le chlorhydrate d'hydroxylamine (Schéma 90), qui conduit à une activation suffisante du carbonyle pour permettre l'attaque directe de l'amine à 105 °C. Les auteurs montrent aussi que la formation d'acide acétylhydroxamique n'est pas compétitive, puisque conduisant également aux acétamides à 105 °C.

L'utilisation de catalyseurs recyclables a aussi vu le jour. Ainsi, une zéolite (Hβ) permet l'addition d'amines aliphatiques et d'anilines sur l'acétamide avec une faible perte de réactivité après trois recyclages (sans solvant, 130 °C).[231] L'ensemble de ces méthodes catalytiques sont limitées à l'étude d'amines simples et compatibles avec l'utilisation de températures de réaction élevées. L'utilisation de telles températures est à mettre en perspective avec la possibilité de réaliser cette transamidation en conditions exclusivement thermique à 150 °C.[232]

De plus, les amines secondaires restent des substrats difficiles à faire réagir. D'autres sources acétylantes ont donc fait l'objet de recherches telles que l'emploi de conditions oxydantes, de nitriles ou de cétones.

2.4.Autres méthodes pour l'acétylation des amines

2.4.1. Acétylation à partir d'éthanol dans des conditions oxydantes

L'acétylation des amines est possible à partir de l'éthanol grâce à des conditions réactionnelles oxydantes donnant de l'eau comme seul sous-produit de la réaction. Dans ce cadre, l'utilisation de nanoparticules est importante pour limiter les réactions secondaires. Kobayashi est l'un des premiers à avoir développé l'emploi de nanoparticules bimétalliques d'or et de cobalt.[233] L'acétylation de la benzylamine est réalisée à 25 °C dans l'éthanol en présence d'hydroxyde de sodium et d'une atmosphère d'oxygène (rendement 95 %). Par la suite Zhang décrit l'acétylation de l'aniline également sous atmosphère d'oxygène, dans un mélange eau-éthanol catalysée par 0,5 mol% d'un alliage de nanoparticules Au-Pd supportées sur une résine (40 °C, rendement 99 %).[234]

[231] Rao, N. S.; Mohan, D. C.; Adimurthy, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95313-95317.
[232] Yin, J.; Zhang, J.; Cai, C.; Deng, G. J.; Gong, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 387-392.
[233] (*a*) Soulé, J. F.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18550-18553. (*b*) Soulé, J. F.; Miyamura, H.; Kobayashi, S *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2614-2626.
[234] Zhang, L.; Wang, W.; Wang, A.; Cui, Y.; Yang, X.; Huang, Y.; Liu, X.; Liu, W.; Son, J. Y.; Oji, H.; Zhang, T. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2680-2684.

Récemment, Vicent montre la synthèse du *N*-benzylacétamide entre la benzylamine et l'éthanol en présence d'un catalyseur à l'osmium (Schéma 91).[235] Le mécanisme réactionnel proposé fait intervenir la déshydrogénation de l'éthanol en acétaldéhyde. L'addition d'une seconde molécule d'éthanol sur l'imine résultante conduit à la formation de l'hémiaminaloxyde intermédiaire formant finalement l'acétamide. En 2018, Waser décrit une catalyse au ruthénium pour cette même réaction (Schéma 91).[236]

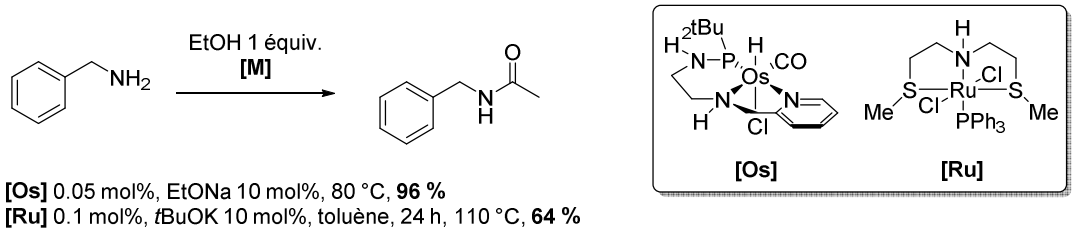


Schéma 91

Ce type d'approche n'a cependant été évalué que pour un nombre très restreint d'amines robustes et n'a pas fait l'objet d'une étude systématique qui aurait permis d'établir une tolérance ou non pour les groupes fonctionnels usuels en chimie de synthèse.

2.4.2. Les nitriles

Depuis quelques années, le développement d'approches économes en atomes pour la synthèse des amides a attiré une attention considérable en chimie organique. Dès 1986, Murahashi étudie l'addition des amines sur les nitriles catalysée par $RuH_2(PPh_3)_4$.[237] Deux exemples d'acétylation en présence d'acétonitrile à 160 °C sont documentés (butylamine et morpholine, rendements 93 et 97 % respectivement).

Cette stratégie a ensuite été reprise par Pahari avec une catalyse par l'iodure de triméthylsilyle préparé *in situ* (TMSCl-KI), associée à une irradiation microonde (110 °C).[238] Douze acétamides dérivés d'anilines sont isolés avec des rendements compris entre 63 et 81 %. Une limitation identifiée par les auteurs est l'absence de réactivité avec les amines aliphatiques.

Malgré l'originalité de cette approche utilisant de l'acétonitrile comme agent acétylant, cette méthode est limitée aux acétamides dérivés d'anilines. De plus les hautes températures employées sont difficilement compatibles avec les fonctions chimiques thermiquement fragiles. Ainsi une autre stratégie a été développée employant des cétones et des dicétones et comme source acétylante.

[235] Vicent, C.; Gusev, D. G. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3301-3309.
[236] Schörgenhumer, J.; Zimmermann, A.; Waser, M. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 862-870.
[237] Murahashi, S. I.; Naota, T.; Saito, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7846-7847.
[238] Saikia, U. P.; Hussain, F. L.; Suri, M.; Pahari, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1158-1160.

2.4.3. Les cétones

Dans le cadre de l'acétylation des amines, cette stratégie permet la formation d'amides à partir de dicétones, mais également grâce à des cétones par coupure d'une liaison carbone-carbone.

Wang décrit l'acétylation de la 4-bromoaniline en présence de plusieurs 1,3-dicétones (ex : pivaloylacétone) dans l'eau oxygénée (30 mol%) à température ambiante.[239] L'oxydation de Bayer–Villiger de la dicétone n'ayant pas lieu dans ces conditions, les auteurs montrent que l'étape clé implique l'addition d'un radical hydroperoxyde sur une énamine intermédiaire.

En 2015 un exemple original décrit l'utilisation d'acide sulfurique adsorbé sur de la silice (SSA), obtenu par le traitement du gel de silice avec du chlorure de sulfuryle.[240] Le catalyseur est ensuite séché sous vide à température ambiante pendant deux heures avant utilisation (Schéma 92). La réactivité est attribuée à une double addition de radical hydroxyle (HO•) sur l'énamine intermédiaire. Ces radicaux résulteraient de l'activation de l'oxygène par SSA.

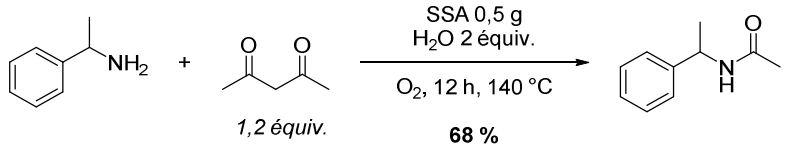


Schéma 92

L'acétylation d'anilines et d'amines primaires dérivées de la benzylamine a été étudiée et des tests de recyclage ont montré une perte importante d'efficacité après seulement quatre cycles catalytiques. Plus récemment, une stratégie similaire est décrite par Adimurthyen en présence d'un initiateur radicalaire (AIBN 0.4 équiv., O_2, CH_3CN, 80 °C).[241]

Enfin, il est également envisageable d'acétyler une amine avec une méthylecétone substituée. Ainsi, Zhao montre une catalyse par l'acide trifluorométhane sulfonique sous atmosphère d'oxygène à 130 °C (Schéma 93). [242] Des réactions de contrôle montrent que dans ces conditions, une oxydation de Baeyer-Villiger est possible et conduit à un ester intermédiaire activé.

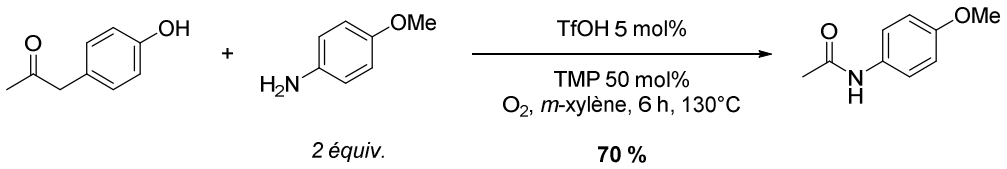


Schéma 93

[239] Sun, X.; Wang, M.; Li, P.; Zhang, X.; Wang, L. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3289-3294.
[240] Guo, R.; Zhu, C.; Sheng, Z.; Li, Y.; Yin, W.; Chu, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6223-6226.
[241] Rao, S. N.; Mohan, D. C.; Adimurthy, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4889-4894.
[242] Liu, C. H.; Wang, Z.; Xiao, L. Y.; Mukadas; Zhu, D.S.; Zhao, Y. Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4862-4866.

Afin de compléter l'état de l'art sur les méthodes d'acétylation, une dernière stratégie passant par un mécanisme de carbonylation sera brièvement abordée dans cette dernière partie.

2.4.4. Acétylation des amines par carbonylation

Comme rappelé précédemment, l'acide acétique et ses dérivés sont largement utilisés pour l'acétylation des amines. Inspiré par le procédé Cativa (synthèse de l'acide acétique à partir de méthanol et de monoxyde de carbone, catalysée à l'iridium), Wu décrit l'acétylation d'amines primaires sous pression de monoxyde de carbone catalysée par CuF_2. La réaction est conduite à 140 °C en présence de peroxyde de dicumyle (DCP, Schéma 94).[243]

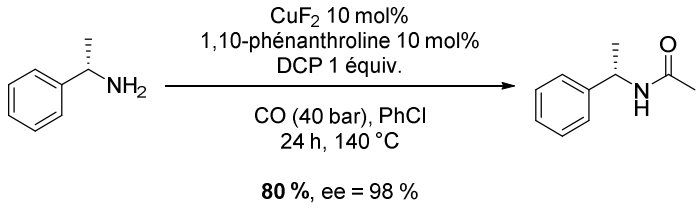


Schéma 94

Une étude par HPLC chirale montre un excès énantiomérique de 98 % du *(S)-N*-phényléthylacétamide obtenu. Les auteurs suggèrent la formation d'un radical méthyle résultant de la dissociation homolytique du peroxyde. L'addition de ce radical sur CuF_2 suivit d'un échange de ligand avec l'amine (-HF) aboutit à un méthyle amidure de cuivre (III) dont la carbonylation suivit d'une élimination réductrice donne enfin l'acétamide et recycle le catalyseur.

Dans le cadre du radiomarquage au carbone 11, l'acétylation des amines catalysées au palladium a été développée. Cette méthode très rapide (10 minutes) utilise de l'iodométhane-[^{11}C]et $[CpFe(CO)_2]_2$ comme source de monoxyde de carbone, à 160 °C.[244]

L'efficacité de l'acétylation par carbonylation n'en fait pas moins une méthodologie encore très peu utilisée et assez exotique. Comme nous l'avons vu dans le début de ce chapitre, de nombreuses stratégies ont été développées pour éviter l'utilisation d'acide acétique ou du chlorure d'acétyle. Une méthode idéale serait l'utilisation d'un agent acétylant efficace vis-à-vis des amines primaires et secondaires. Cette source acétylante devrait aussi être chimiosélective notamment des groupes hydroxyles présents sur la chaîne latérale de certains α-aminoacides tels que la sérine, la tyrosine et la thréonine. Ainsi ces travaux de thèse ont pour but de développer une méthodologie simple d'acétylation des amines idéalement à température ambiante. Le silicium étant l'élément directeur de ces travaux de thèse, l'emploi d'acétate de silicium stable, en directe ligne avec le chapitre sur la synthèse des amides, a donc été étudié.

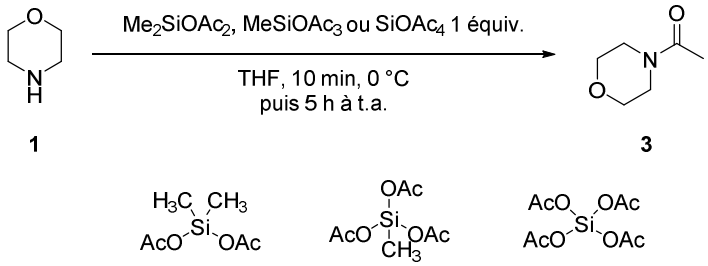
[243] Li, Y.; Wang, C.; Zhu, F.; Wang, Z.; Soulé, J. F.; Dixneuf, P. H.; Wu, X. F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 142-144.
[244] Dahl, K.; Nordeman, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5785-5788

II. Résultats expérimentaux

1. *Acétylation des amines avec l'acétate de silicium*

1.1. Sélection du réactif

Cette étude a débuté par la sélection du réactif acétylant. Trois acétoxysilanes, le diacétoxydiméthylsilane, triacétoxyméthylsilane et le tétraacétoxysilane, ont été évalués en présence de morpholine en quantité équimolaire dans le THF. Ces trois réactifs ont été sélectionnés car ils sont disponibles commercialement et peu coûteux.[245] Les conversions en amides ont été déterminées par analyse RMN du proton du mélange réactionnel en présence d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène). Les résultats obtenus sont regroupés dans le Schéma 95.



Temps	Conversion (%)[a]	Conversion (%)[a]	Conversion (%)[a]
10 min	0	26	> 99
5 h	0	57	nd

a. Etalon interne: 1,3,5-triméthoxybenzène.

Schéma 95

Lorsque le diacétoxydiméthylsilane est utilisé, aucun signal correspondant à l'amide n'est détectable par RMN du proton, même après cinq heures d'agitation. Le triacétoxyméthylsilane donne une conversion de 26 % en dix minutes et atteint 57 % après cinq heures. Une conversion complète est obtenue en dix minutes avec le tétraacétoxysilane. Ces résultats montrent donc une plus grande efficacité du tétraacétoxysilane, suivi du triacétoxyméthylsilane et enfin une absence de réactivité pour le diacétoxydiméthylsilane.

Ces premiers résultats suggèrent que plus le silicium est appauvri par des effets inductifs électroattracteurs des groupes acétates, plus la réactivité est importante pour l'acétylation des amines. L'appauvrissement électronique du silicium rend les groupes acétyles adjacents plus électrophiles, facilitant une attaque nucléophile sur ces derniers.

Pour tenter de mieux comprendre la réactivité observée pour les acétates de silicium testés, la détermination expérimentale de leur acidité de Lewis a été réalisée selon la méthode de Gutmann-

[245] Prix disponibles sur Sigma Aldrich : 10 g de $Si(OAc)_4$ = 48,30 € ; 100 g de $Si(OAc)_3Me$ = 113 € ; 25 mL de $Si(OAc)_2Me_2$ = 35,10 €.

Beckett.[246] Selon cette méthode, l'acidité est directement corrélée au déplacement chimique en RMN du phosphore (^{31}P) d'un adduit de Lewis entre un acide de Lewis et l'oxyde de triéthylphosphine. Généralement appliquée aux boranes, cette méthodologie a été étendue à la mesure de l'acidité de nombreux autres acides de Lewis.

Le protocole opératoire est simple. Il consiste à observer le déplacement chimique de l'oxyde de triéthylphosphine en RMN du phosphore en présence d'un excès de l'acide de Lewis à étudier (3 équivalents). Ce déplacement permet le calcul d'une valeur AN (AN = Acceptor Number) traduisant l'acidité de Lewis.[247] Plus l'AN est élevée, plus la molécule est acide (Tableau 11).

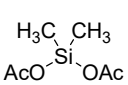
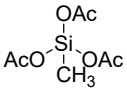
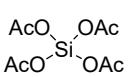
			
Déplacement chimique dans C_6D_6 (ppm)	54,5	55,6	56,4
AN	29,9	32,3	33,9

Tableau 11

Ainsi le calcul de l'AN pour le diacétoxydiméthylsilane donne une valeur de 29,9. Les triacétoxyméthylsilane et le tétraacétoxysilane ont un AN de 32,3 et 33,9 respectivement. L'acidité du tétraacétate de silicium est donc supérieure à celles de ses homologues di- et triacétoxysilane. Ces acétates de silicium restent des acides de Lewis assez faibles s'ils sont comparés à $B(C_6F_5)_3$ qui possède un AN de 83. Toutefois les résultats suggèrent que la réactivité des acétates de silicium est corrélée à leur acidité de Lewis.

D'après la littérature, l'acétate de silicium ($SiOAc_4$) est principalement utilisé pour la fabrication de matériaux à haute résistance chimique ou à forte stabilité thermique pour des applications industrielles.[248] L'acétate de silicium est donc surtout employé comme matière première et n'est que très rarement étudié comme outil de synthèse pour la chimie.[249]

Par exemple, des alcoxysilanols ont montré des propriétés catalytiques intéressantes dans le cadre de la valorisation du CO_2 en carbonate de styrène. Plusieurs triacétoxysilyl éthers sont préparés par

[246] (*a*) Michael A. Beckett, M. A.; Strickland, G. C.; Holland, J. R.; Varma,, K. S. *Polymer***1996**, *37*, 4629-4631. (*b*) Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.***1976**,*18*, 225-255.

[247] AN = ($\delta_{Adduit} - \delta(Et_3PO)_{hexane}$) x [100 / ($\delta(Et_3PO)_{SbCl5} - \delta(Et_3PO)_{hexane}$)] où $\delta(Et_3PO)_{hexane}$ = 41.0 ppm, AN = 0 et $\delta(Et_3PO)_{SbCl5}$ = 86.14 ppm, AN = 100.

[248] (*a*) Rao, C.; Peng, C.; Peng, H.; Zhang, L.; Liu, W.; Wang, X.; Zhang, N.; Wu, P. *ACS Appl. Mater. Interfaces***2018**, *10*, 9220-9224. (*b*) Torres-Huerta, A.; de J. Velasquez-Hernández, M.; Ramírez-Palma, L. G.; Cortes-Guzma, F.; Martínez-Otero, D.; Hernández-Balderas, U.; Jancik, V. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 10032-10043.

[249] (*a*) Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500-501. (*b*) de J. Velásquez-Hernández, M.; Torres-Huerta, A.; Hernández-Balderas, U.; Martínez-Otero, D.; Núñez-Pineda, A.; Jancik, V. *Polyhedron* **2017**, *122*, 161-171.

addition de l'acétate de silicium sur différents alcools tertiaires qui, après hydrolyse, fournissent les silanols correspondants (Schéma 96).

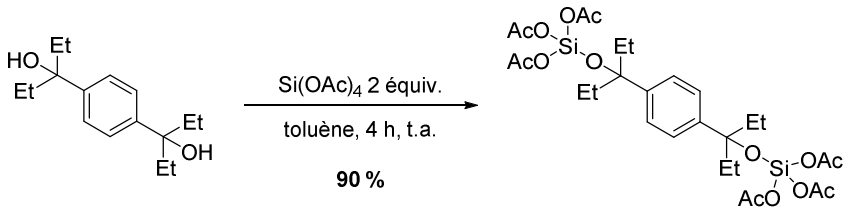


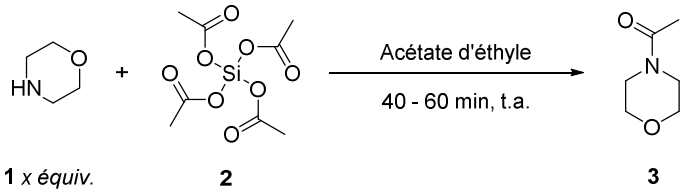
Schéma 96

Le tétraacétate de silicium est aussi une alternative à l'emploi d'hydrure et à l'alcoolate de silicium pour la production de SiO_2 à basse température. À notre connaissance, ce type de réactif n'a pas fait l'objet d'une quelconque étude pour l'acétylation des amines.

Ayant déterminé l'agent acétylant le plus efficace parmi les dérivés d'acétate de silicium, l'examen des paramètres de la réaction pouvait alors débuter.

1.2. Etude des paramètres de la réaction avec la morpholine

Généralement les amines primaires sont étudiées dans un premier temps, puis les amines secondaires qui sont des substrats plus difficiles. La démarche inverse a été choisie et la stœchiométrie de la réaction a d'abord été examinée avec la morpholine (Tableau 12). Par ailleurs des tests préliminaires ont mis en évidence la nécessité de purifier le tétraacétate de silicium par recristallisation. En effet, en absence de stockage sous atmosphère inerte, une hydrolyse lente intervient, produisant de l'acide acétique et des silanols évoluant en siloxanes par polymérisation.



Entrée	**1** *x équiv.*	Conversion RMN (%)[a]
1	1	> 99 %
2	2	72
3	3	35

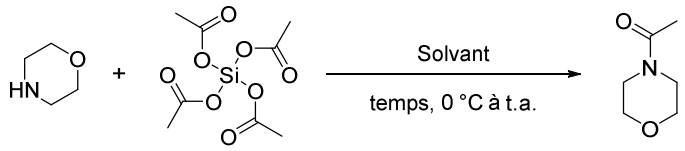
a. Etalon interne: 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 12

Une conversion complète est obtenue avec un rapport équimolaire morpholine/acétate de silicium (Tableau 12, entrée 1). Lorsque la quantité de morpholine est augmentée à deux ou à trois équivalents, les conversions diminuent à 72 et 35 % respectivement (Tableau 12, entrées 2 et 3). Lors de ces premiers tests, la formation rapide d'un gel a été observée et d'autant plus lorsque deux ou trois

équivalents de morpholine étaient ajoutés au mélange réactionnel. Outre le fait que le gel pouvait diminuer, voire arrêter l'agitation, il indiquait également la production d'un sous-produit, probablement un siloxane non soluble dans l'acétate d'éthyle. En conclusion un excès d'amine est défavorable à la formation du produit d'acétylation. Ainsi un rapport de 1:1 amine/acétate de silicium a été conservé pour la suite de cette étude.

Suite à ces premiers résultats, l'influence du solvant a été réalisée en présence de morpholine **1** et de l'acétate de silicium **2** à température ambiante (Tableau 13). Par commodité, les conditions réactionnelles pour cette série d'essais n'étaient pas conduites sous atmosphère inerte et n'employait pas de solvants anhydres.



1 **2**, *1 équiv.* **3**

Entrée	Solvant	Conversion RMN (%)[a] t = 40 min	Conversion RMN (%)[a] t = 10 min
1	Toluène	> 99	60
2	Et_2O	> 99	68
3	CH_2Cl_2	> 99	70
4	AcOEt	> 99	73
5	MeCN	> 99	84
6	THF	> 99	> 99

a. Etalon interne: 1,3,5-triméthoxybenzène

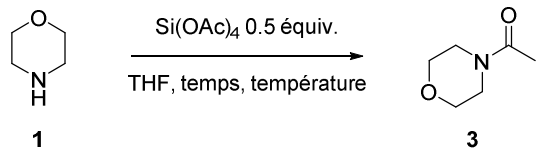
Tableau 13

Après 40 minutes, des conversions complètes sont obtenus quel que soit le solvant testé (Tableau 13, entrées 1-6). Pour discriminer les solvants, le temps de réaction a été diminué à dix minutes (Tableau 13). Afin de ralentir la vitesse de réaction, la température est maintenue à 0 °C pendant les dix premières minutes de la réaction.

Dans ces conditions c'est le toluène qui fournit le moins bon résultat (60 %), suivi de l'éther éthylique et du dichlorométhane avec 68 et 70 % de conversion respectivement (Tableau 13, entrées 1-3). L'acétate d'éthyle permet une conversion de 73 % en dix minutes (Tableau 13, entrée 4). Une amélioration est observée avec l'acétonitrile (84 %, Tableau 13, entrée 5). Finalement c'est le tétrahydrofurane qui permet une conversion complète en dix minutes à 0 °C (Tableau 13, entrée 6). Dans ce dernier cas, l'amide a ensuite été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un rendement quantitatif.

Lorsque l'éther éhylique ou le toluène sont utilisés, un gel est formé rapidement. Ce phénomène est largement réduit lorsque le THF est employé. Par conséquent l'efficacité du solvant a été corrélée à la formation supposée du siloxane dans le milieu réactionnel.

Le transfert de plusieurs groupes acétyles a ensuite été étudié avec l'acétate de silicium. Pour rappel le triacétoxyméthylsilane montre une réactivité avec seulement trois groupes acétyles au sein de sa structure. Pour l'acétate de silicium, l'intervention de plus d'un groupe acétyle dans la réaction a donc été envisagée. Dans ces conditions, des tests ont été réalisés avec des quantités sous-stœchiométriques de **2** et l'ensemble des résultats est présenté en Tableau 14. À la différence des conversions RMN calculées précédemment, les taux de conversion ne sont pas calculés par rapport au réactif limitant (acétate de silicium), mais vis-à-vis de la morpholine (réactif en excès).



Entrée	Temps	Température (°C)	Conditions	Conversion RMN (%)[a]
1	10 min	0	-	14
2	3 h			18
3	10 min	20	-	20
4	3 h			21
5	10 min	50	-	21
6	3 h			24
7	3 h	50	Pousse seringue	35
8	10 min	0	atm. inerte	26
9	3 h			42
10	20 h	80	atm. inerte	62

a. Etalon interne: 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 14

Après dix minutes à 0 °C, une faible conversion de 14 % est observée (Tableau 14, entrée 1). Après trois heures, l'évolution de la conversion n'est pas significative et augmente de 14 à 18 % (Tableau 14, entrée 2). Une nouvelle réaction d'acétylation a été agitée à température ambiante (Tableau 14, entrée 3). La conversion obtenue est de 20 % et n'augmente pas avec un temps de réaction plus long (Tableau 14, entrée 4). La réaction a donc été chauffée à 50 °C, mais aucune amélioration notable du taux de conversion n'a été remarquée, même après trois heures d'agitation (Tableau 14, entrée 5). Dans le but de limiter la présence d'un excès d'amine, pouvant dégrader l'acétate de silicium, la morpholine a été lentement introduite au pousse-seringue (Tableau 14, entrée 7). Cependant cette méthode n'apporte qu'une légère amélioration avec 35 % de conversion en trois heures (Tableau 14, entrée 4). Enfin des conditions sous atmosphère inerte avec du THF anhydre

permettent une amélioration de la conversion qui atteind 46 % après trois heures (Tableau 14, entrées 8 et 9). À 80 °C pendant vingt heures, le taux de conversion atteint finalement 62 % (Tableau 14, entrée 10). Ce résultat indique que plus d'un équivalent d'acétyle a été transféré au cours de cette réaction.

Malgré ce dernier résultat encourageant, les conditions réactionnelles permettant une conversion complètes en dix minutes, avec un rapport de 1:1 morpholine/acétate de silicium ont été sélectionnées. Ayant les conditions optimales en mains, l'intérêt synthétique de la réaction a ensuite été étudié.

1.3. Intérêt synthétique de la réaction

Dans un premier temps l'acétate de silicium a été étudié pour l'acétylation des amines primaires. Dans ce cas, l'efficacité de la méthodologie est mise en évidence avec les dérivés de la benzylamine, de la 1-(naphthalen-2-yl)éthan-1-amine et de la cyclopropylamine fournissant des rendements quantitatifs en moins d'une heure (Schéma 97, entrées **3b-d**). L'encombrement stérique du groupe isopropyle sur l'amine diminue cependant la vitesse de réaction, donnant un rendement de 77 % en six heures (Schéma 97, **3f**).

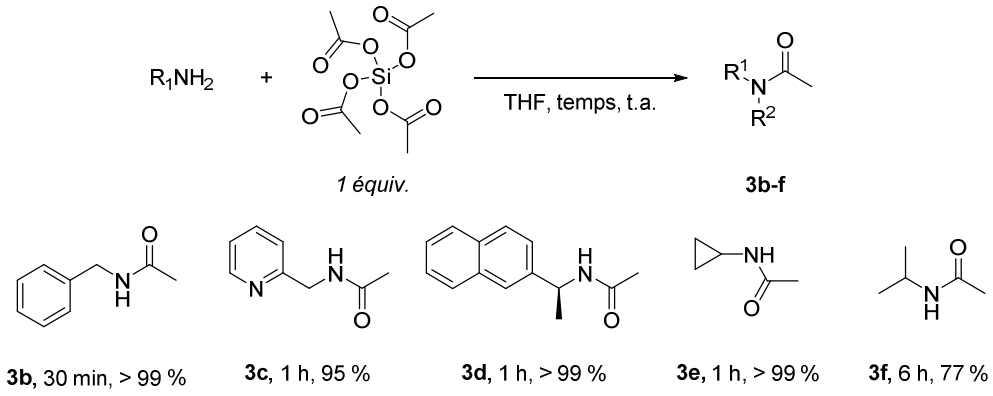


Schéma 97

Dans un second temps, quelques amines secondaires ont été étudiées. En effet les amines secondaires sont généralement plus encombrées que les amines primaires rendant la réaction plus difficile. Cependant comme les résultats l'ont montré précédemment, la morpholine est une amine secondaire suffisamment nucléophile pour réagir avec l'acétate de silicium (Schéma 98, **3a**). L'acétamide dérivé de la benzylpipérazine est obtenu avec un rendement de 86 % après seulement une heure à température ambiante (Schéma 98, **3g**). L'acétylation de la thiazolidine s'avère plus difficile et nécessite un chauffage à 50 °C pour obtenir un rendement de 66 % (Schéma 98, **3h**).

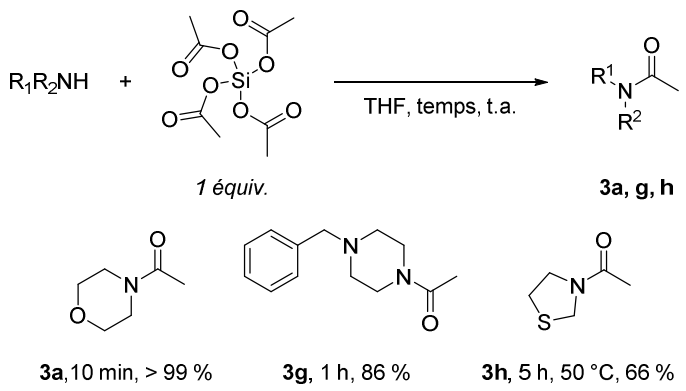


Schéma 98

Enfin ces conditions ont été appliquées à différentes anilines substituées (Schéma 99). Pour rappel les anilines sont des amines peu nucléophiles, puisque le doublet non liant de l'amine est délocalisé sur le phényle adjacent. L'emploi d'acétate de silicium permet la synthèse d'acétamides dérivés de la 4-bromoaniline, de la 4-méthoxyaniline et de la 3,4-(méthylènedioxy)aniline avec des rendements supérieurs à 80 % en quatre heures maximum (**3i**-**k**, Schéma 99). À 50 °C, les anilides substitués par un nitrile ou un ester méthylique sont obtenus avec des rendements de 67 et 60 % respectivement (**3l** et **3m**, Schéma 99). Ces résultats montrent que les anilines appauvries à une température de 50 °C et donnent des rendements globalement plus faibles que les anilines électroenrichies.

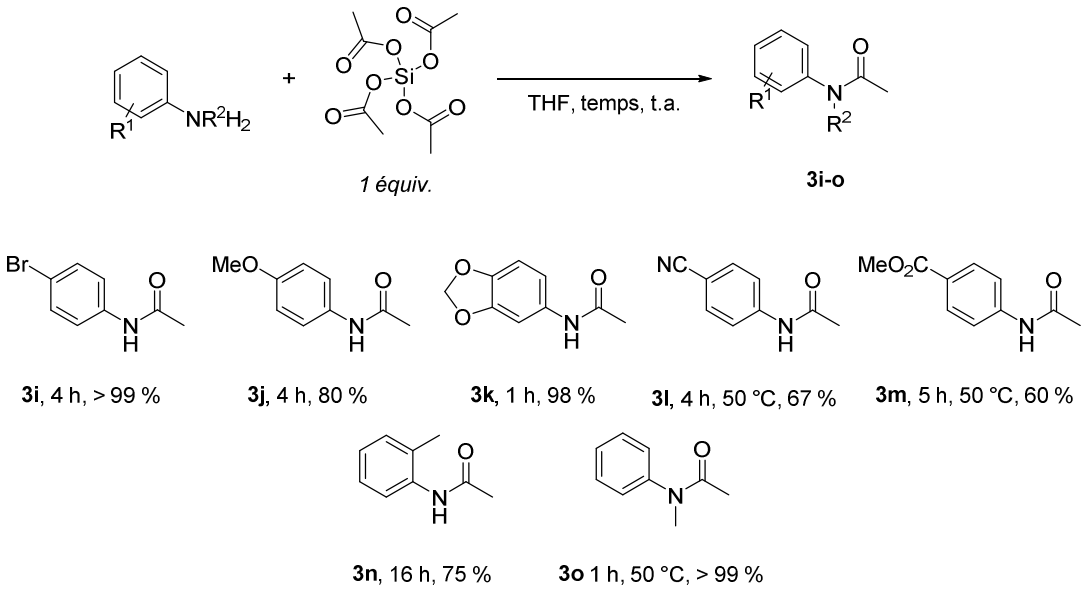


Schéma 99

La présence d'un groupement méthyle en *ortho* ralentie la réaction donnant un rendement de 75 % en seize heures d'agitation (**3n**, Schéma 99). L'acétylation de la *N*-méthylaniline permet un rendement de 99 % en une heure, mais nécessite un chauffage à 50 °C (**3o**, Schéma 99).

Enfin, l'acétylation de l'hydrazinecarboxylate de méthyle a également été réalisée à température ambianteavec un rendement quantitatif en trois heures d'agitation (**3p**, Schéma 100).

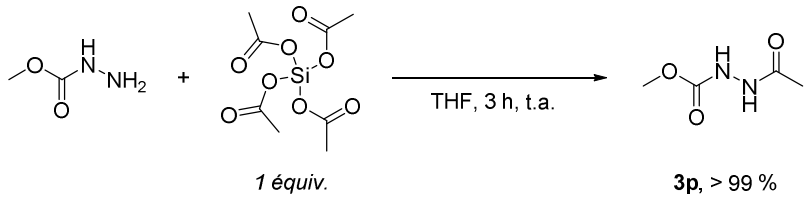


Schéma 100

Quelques limitations à cette méthodologie ont cependant été mises en évidence avec le 4-aminophénol et l'imidazole (Figure 13). Les réactions ont été réalisées à température ambiante dans le THF. Après cinq heures de réaction, les produits de départ sont récupérés quantitativement. Dans le cas de l'imidazole, la température de réaction a été augmentée à 50 °C pendant vingt heures, mais l'amide **3r** n'est pas non plus obtenu dans ces conditions.

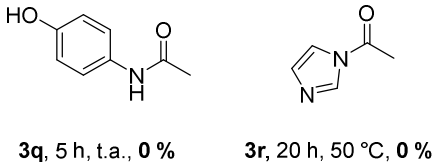


Figure 13

L'absence de réactivité de l'imidazole peut être expliqué par sa faible nucléophilie (indice du caractère nucléophile N = 11,47 dans l'acétonitrile).[250] Cette valeur peut être comparée à celle de la morpholine citée précédemment de 15,65 dans l'acétonitrile.[251] Ainsi, plus l'indice nucléophile de l'amine est élevé, plus la réaction entre le nucléophile et l'acétate de silicium est favorisée.

Ayant pour objectif de mieux définir les limites de la réaction, le cas particulier des α-aminoacides a ensuite été étudié. En plus du risque de racémisation, les chaînes latérales des α-aminoacides rendent les réactions avec l'amine plus difficiles à cause de l'encombrement stérique. De plus la fonction ester (acide carboxylique protégée) exerce un effet - I diminuant ainsi la nucléophilie de l'amine.

[250]Baidya, M.; Brotzel F.; Mayr, H. *Org. Biomol. Chem.***2010**, *8*, 1929-1935.
[251]Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. Org. Chem.* **2009**, 6379-6385.

1.4. Etude de l'acétylation des α-aminoesters

Le protocole mis au point permet la synthèse d'amides à partir du *(S)*-phénylglycinate de méthyle et du *(S)*-valinate d'éthyle avec des rendements de 97 et 92 % après seulement trois heures à 50 °C (Schéma 101, **5a** et **5b**).

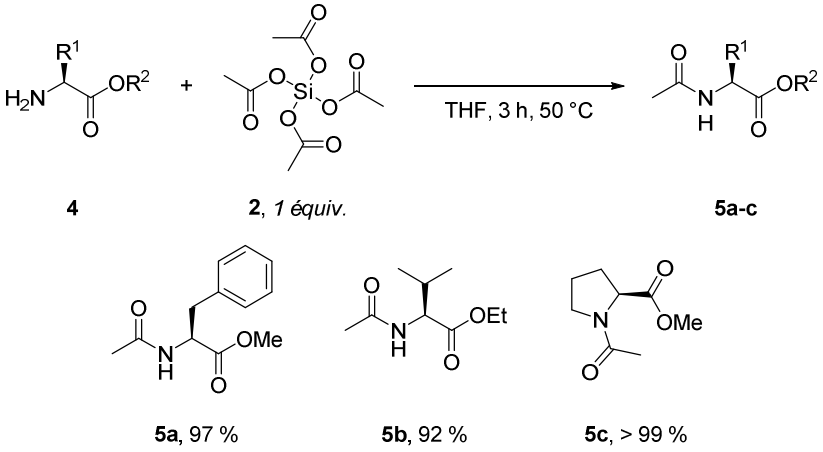


Schéma 101

L'encombrement stérique généré par le groupe *iso*propyle de la *(S)*-valine ne semble pas impacter la formation de l'acétamide. Par ailleurs, l'amide dérivé du *(S)*-prolinate de méthyle est obtenu avec un rendement quantitatif dans ces mêmes conditions.

Afin de vérifier l'absence de racémisation au cours de la réaction, une étude HPLC chirale a été réalisée. Dans le cas du *(S)*-valinate de méthyle, le mélange racémique sur le premier chromatogramme montre deux pics à 4,68 minutes et 5,46 minutes. Le second chromatogramme du produit issu de l'acétylation montre un seul pic à 5,43 minutes, justifiant l'absence de racémisation (Figure 14). Il est important de noter qu'une étude HPLC chirale a permis de montrer l'absence totale de racémisation pour chacun des *α*-aminoesters *N*-acétylés.

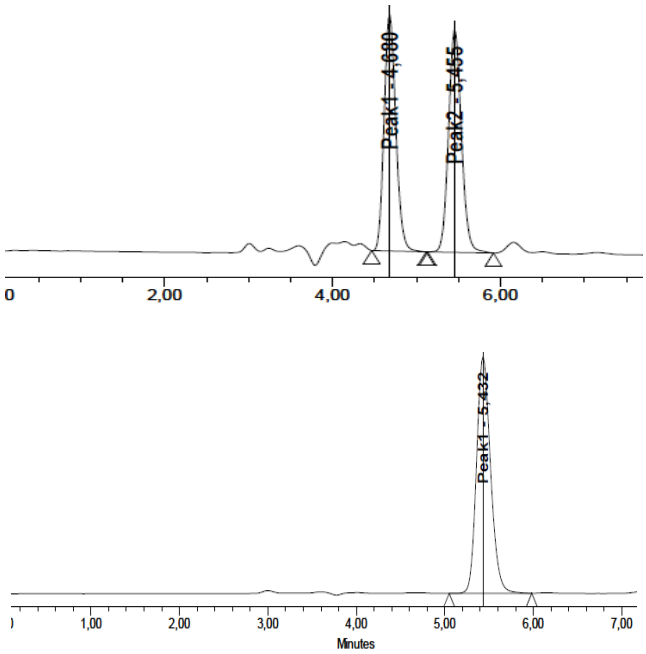


Figure 14

Sur ces quelques exemples, l'acétate de silicium est capable d'acétyler la fonction amine des *α*-aminoesters. Cet agent acétylant est donc une alternative utile et simple à l'utilisation de chlorure d'acétate ou de l'anhydride acétique pour l'acétylation des amines dans des conditions neutres et en absence d'agent activant.

De façon générale l'acétate de silicium a démontré une efficacité remarquable pour l'acétylation des amines primaires et secondaires. L'étude de la réactivité d'autres tétraacyloxysilanes ($Si(OCOR)_4$) a alors été envisagée. Cette méthode originale permettrait l'introduction d'acyles sur des amines. Ainsi dans le but d'étendre cette approche, la synthèse d'acyloxysilanes a été entreprise.

2. Synthèse et utilisation d'acyloxysilanes

2.1. Rappels bibliographiques

De façon générale la synthèse des tétraacyloxysilanes est décrite exclusivement à partir de tétrachlorosilane en présence d'acide carboxylique ou de ses dérivés (ester, carboxylate et anhydride). Par exemple l'tétraacétate de silicium peut être obtenu par traitement de l'acétate de *tert*-butyle avec du tétrachlorosilane (Schéma 102a).[252] Le propionate de sodium peut également être employé (Schéma 102b).[253] Enfin la synthèse de tétra(chloro)acétoxysilane est décrite à partir du tétrachlorosilane en présence de l'anhydride correspondant à 110 °C (Schéma 102c).[254]

[252] Mehrotra, R. C.; Pant, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *5*, 321-322.
[253] (*a*) Schuyten, A.; Weaver, J. W.; Reid, J. D. *J. Am. Chem. Soc.***1947** ,*69*, 2110-2112. (*b*) Lanning, F. C.; Moore, M. *J. Org. Chem.***1958**, *23*, 288-291.
[254] Pike, R. M.; Luonguo, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2972-2976.

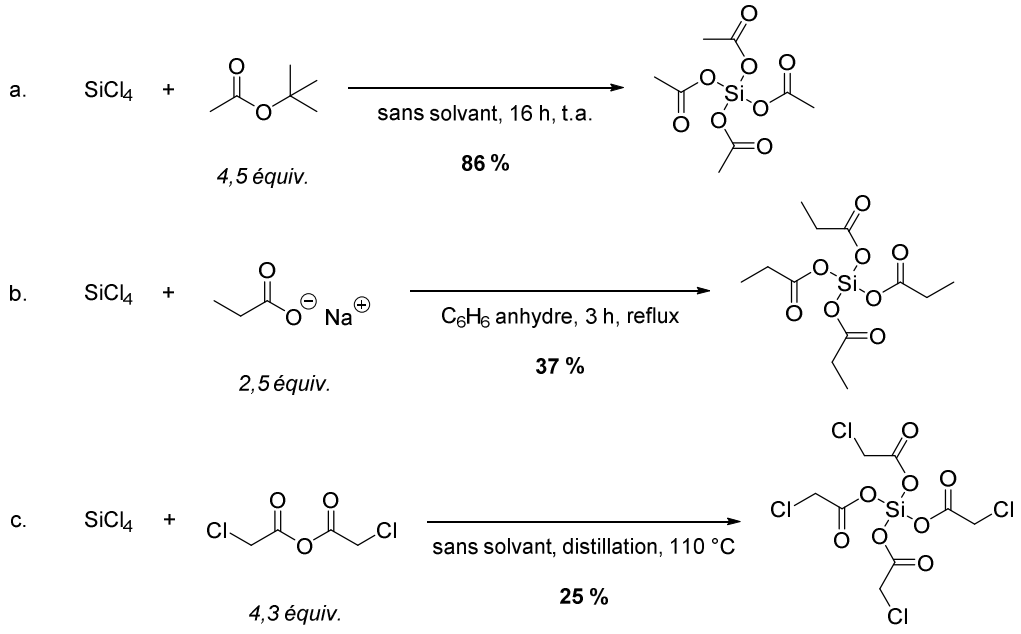


Schéma 102

Plus récemment, la synthèse de tétraacyloxysilanes a été reprise à partir d'anhydride dans le cadre de l'estérification d'alcools en diminuant la température de la réaction à 35 °C (Schéma 103).[255]

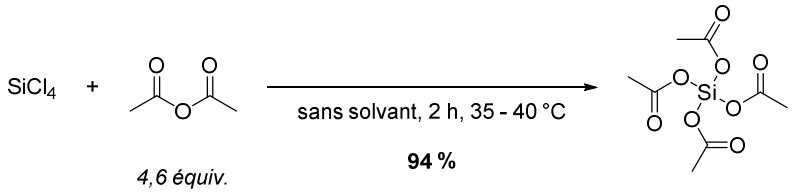


Schéma 103

En 2010, une méthodologie employant des acides carboxyliques couplés au tétrachlorosilane permet la synthèse d'acétates de silicium en l'absence de solvant.[256] Avec l'acide chloroacétique, le chloroacétate de silicium est obtenu avec un rendement de 98 % (Schéma 104).

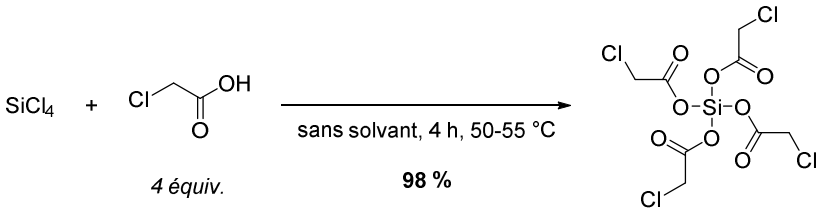


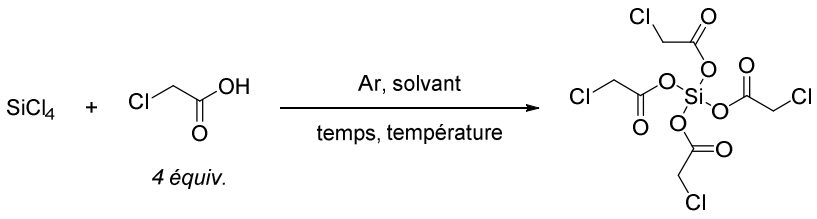
Schéma 104

[255] Kopylov, V. M.; Kireev, V. V.; Ivanov, V. V.; Astaf'ev, G. Y.; Kozlov, Y. V. *Russ. J. of General Chem.* **2001**, *71*, 1924-1928.
[256] Voronkov, M. G.; Vlasov, A. V.; Belousova, L. I.; Grigor'eva, O. Y.; Vlasova, N. N. *Russ. J. Org. Chem.***2010**, *46*, 318-321.

La réaction à partir de l'acide benzoïque produisant le tétrakis(benzoyloxy)silane est également décrite donnant un rendement de 65 %. Ces quelques exemples représentent à notre connaissance, les seules méthodes disponibles dans la littérature. Dans un premier temps les conditions employant un acide carboxylique en présence de tétrachlorure de silicium ont donc été appliquées au laboratoire pour la synthèse du chloroacétate de silicium.

2.2. Synthèse d'acyloxysilanes

Les conditions décrites par Voronkov (Schéma 104) avec l'acide 2-chloroacétique et le tétrachlorure de silicium pendant quatre heures à 50 °C ont été reproduites (Tableau 15).[256] Le point de fusion de l'acide 2-chloroacétique est entre 60 et 63 °C suggérant un mélange biphasique à 50 °C. De façon attendue, un mélange biphasique est obtenu entre l'acide 2-chloroacétique solide et le tétrachlorosilane liquide entre 50-60 °C.



Entrée	Solvant	Temps	Température (°C)	Rendement (%)
1	CH_2Cl_2 anhydre	4 h	50 à 60	0
2	-	4 h	80	0

Tableau 15

Du dichlorométhane a été ajouté au milieu pour le solubiliser, cependant l'acide carboxylique a été récupéré inchangé (Tableau 15, entrée 1). La température de la réaction a été augmentée à 80 °C sans solvant. Cependant le produit de départ est aussi retrouvé dans sa totalité (Tableau 15, entrée 2). D'autres conditions ont donc été envisagées.

Inspiré par les travaux de Lanning (Schéma 102a), un excès de chloroacétate de *t*-butyle a été mélangé au tétrachlorosilane à température ambiante pendant deux heures (Schéma 105).

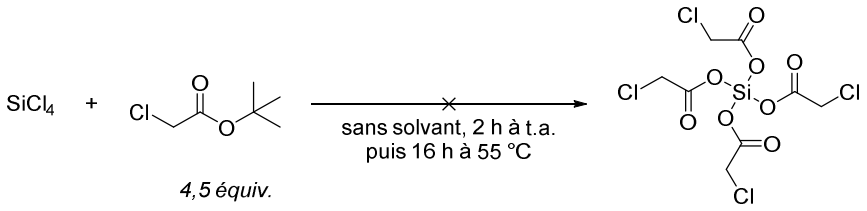
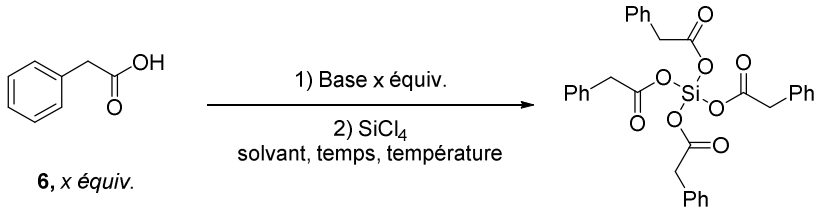


Schéma 105

Dans ces conditions, des analyses RMN du proton ont montré l'absence de produit formé. Les déplacements chimiques du *t*-butyle acétate dans le DMSO (δ_H = 4,26 ppm (CH_2) et δ_C = 169 ppm (C=O)) restent inchangés même après seize heures à 55 °C.

À la suite de ces résultats, l'utilisation d'un carboxylate de sodium plus nucléophile a été entreprise (Schéma 102b). Dans un premier temps, $NaHCO_3$ est mis en présence de l'acide phénylacétique et $SiCl_4$ à température ambiante. Cependant ces conditions ne permettent pas la formation de l'acétate de silicium (Tableau 16, entrée 1).



Entrée	**6** x équiv.	Base	Solvant	Temps (h)	Temperature (°C)	Rendement (%)
1	1.5	$NaHCO_3$	Et_2O anhydre	2	t.a.	0
2	6	NaH	Et_2O anhydre	2	reflux	0
3	8	NaH	Toluène anhydre	16	65	0
4	8	NaH	Toluène anhydre	1,5	reflux	0

Tableau 16

Pour éviter la formation d'eau dans le milieu, l'hydrure de sodium a été utilisé (Tableau 16, entrée 2). Au reflux de l'éther diéthylique, aucune réactivité n'a été observée. Afin d'augmenter la température de la réaction, le solvant a été changé pour du toluène anhydre (Tableaux 16, entrées 3 et 4). Augmenter la température à 65 °C n'a pas permis l'obtention du produit, mais un mélange entre de l'acide phénylacétique et le chlorure d'acide correspondant est finalement identifié (Tableau 16, entrée 4). Malgré la répétition de ces derniers essais, isoler le tétraacétoxysilane n'a jamais été possible.

Avec ces résultats infructueux, la dernière méthodologie décrite utilisant un anhydride a été testée (Schéma 102c). Afin de s'assurer de la faisabilité du protocole, un premier essai a été réalisé à partir de l'anhydride acétique (Schéma 106).

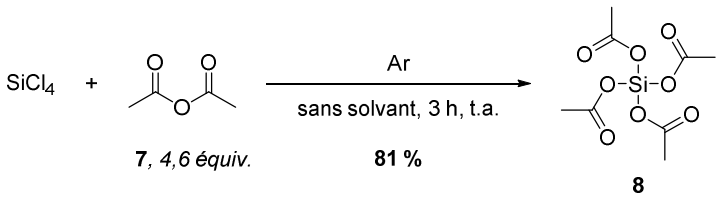
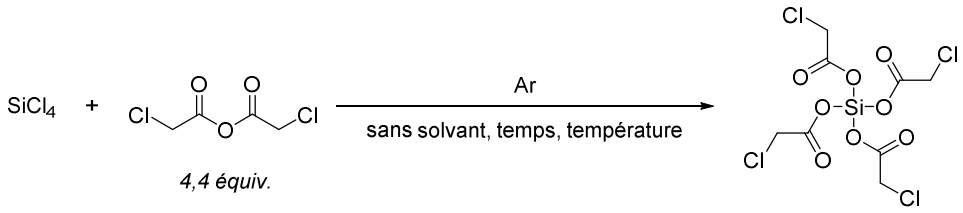


Schéma 106

L'acétate de silicium est obtenu pur avec un rendement de 81 % par simple filtration sur fritté du produit **8**. Le protocole a donc été étendu à l'anhydride 2-chloroacétique à 110 °C comme décrit par Pike pour ce dérivé (Tableau 17).



Entrée	Temps	Température (°C)	Rendement (%)
1	20 h	70	0
2	3 j	70	0
3	2 h	110	0

Tableau 17

Une température de 70 °C est d'abord appliquée, cependant c'est l'acide 2-chlroacétique résultant de l'hydrolyse qui est isolé (Tableau 17, entrées 1 et 2). Ainsi la température a été augmentée à 110 °C, cependant le même résultat est obtenu (Tableau 17, entrée 3).

A l'exception de l'acétate de silicium, les autres dérivés d'acyloxysilanes n'ont jamais pu être isolés. Les protocoles décrits dans la littérature n'ont pas pu être reproduits malgré de nombreuses tentatives. La littérature sur la synthèse d'acyloxysilane est réduite et le recul sur leur stabilité est manquant. Il est à noter que seul le tétracétate de silicium est actuellement commercial.

L'une des difficultés rencontrées a également été liée à l'analyse des produits. Aucune publication ne décrit les spectres RMN des acyloxysilanes rendant leurs analyses difficiles. Par conséquent les déplacements chimiques en RMN du proton des acides carboxyliques et des anhydrides vis-à-vis d'un éventuel tétraacyloxysilane étaient difficilement exploitables.

III. Conclusion et perspectives

L'acétylation d'amine a un rôle clé dans des mécanismes biologiques vitaux, mais est également un outil utile pour la synthèse peptidique sur support solide. Une méthodologie simple a pu être mise en place pour l'acétylation d'amine avec de l'acétate de silicium. De façon générale la réaction se réalise à température ambiante ou en chauffant légèrement. Les amines primaires et secondaires permettent la synthèse d'acétamides correspondants avec des rendements toujours supérieurs à 60 %. L'avantage de cette méthodologie est sa simplicité de mise en œuvre. L'absence de conditions anhydres, de bases et de traitements acqueux fournit les acétamides avec comme seul déchet, un siloxane non toxique.

Cette méthodologie permet aussi de réaliser l'acétylation d'α-aminoesters avec une absence totale de racémisation vérifiée par HPLC chirale.

D'autre part les obstacles rencontrés pour la synthèse d'autres tétraacyloxysilanes est un problème. Afin d'améliorer l'économie d'atome, l'idéal serait d'arriver à introduire 0,25 équivalent d'acétate de silicium pour un équivalent d'amine. D'autre part le développement d'un réactif présentant un seul groupe acétyle activé est envisageable. Cet acétyle serait idéalement activé par la présence de trois autres groupes électroattracteurs sur l'atome de silicium.

IV. Partie expérimentale

Recrystallizationof silicon tetraacetate

In a dried round bottom flask under inert atmosphere, silicon tetraacetate (4.96 g, 18.8 mmol) and pentane (~ 4 mL) were mixed. Anhydrous CH_3CN (22 mL) was slowly added until complete dissolution of $Si(OAc)_4$. The resulting mixture was placed at 0°C and crystallized during one hour. The supernatant was removed by seringue and the product was dried under reduced pressure to give colourless crystals.

Mp: 110-111 °C (CH_3CN).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16 (s, 12 H_{Me}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (C=O), 24.8 (CH_3).

^{29}Si NMR (99 Hz, CDCl3) δ - 96.7.

Gutman-Beckett procedure

A stock solution of triethylphosphine oxide was prepared: $OPEt_3$ (77 mg, 0.57 mmol) in C_6D_6 (1 mL). Diacetoxydimethylsilane (8 mg, 0.45 mmol), solution of $OPEt_3$ (20 µL of stock solution, 0.11 mmol) were diluted in C_6D_6 (500 µL) and measured by ^{31}P NMR.

^{31}P NMR (500.1 MHz, C_6D_6) δ 54,48.

Triacetoxymethylsilane (10 mg, 0.45 mmol), solution of $OPEt_3$ (20 µL of stock solution, 0.11 mmol) were diluted in C_6H_6 (500 µL) and measured by ^{31}P NMR.

^{31}P NMR (500.1 MHz, C_6D_6) δ 55,58.

Tetracetoxysilane (12 mg, 0.45 mmol), solution of $OPEt_3$ (20 µL of stock solution, 0.11 mmol) were diluted in C_6H_6 (500 µL) and measured by ^{31}P NMR. Then three portions of tetracetoxysilane (12 mg, 0.45 mmol) were added successively.

1st measurement **^{31}P NMR** (202.3 MHz, C_6D_6) δ 56,38.

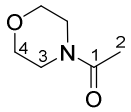
2nd measurement **^{31}P NMR** (202.3 MHz, C_6D_6) δ 56,40.

3rd measurement **^{31}P NMR** (202.3 MHz, C_6D_6) δ 56,30.

General procedure A for the acetylation of amines with silicon tetraacetate

Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol, 1 eq.) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Amine (1 mmol, 1 eq.) was slowly added to the solution which was stirred in a given time to a given temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography to yield the title amide as pure product.

1-Morpholinoethan-1-one (3a)[257]



$C_6H_{11}NO_2$

MW: 129.2 g.mol^{-1}

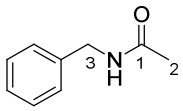
Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Morpholine (118 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 10 minutes at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 60/40, solid deposit, **Rf:** 0.25) to give the desired acetamide as yellow oil (128 mg, 1 mmol, > 99 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 4 H_4), 3.66-3.47 (m, 4 H_3), 2.10 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (C=O), 66.8 (CH_2), 66.4 (CH_2), 46.8 (CH_2), 41.9 (CH_2), 21.2 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_6H_{11}NO_2$+ H^+]: 130.0863; Found: 130.0868.

***N*-Benzylacetamide (3b)**[258]



$C_9H_{11}NO$

MW: 149.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Benzylamine (107 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 30 minutes at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 95/5, solid deposit, **Rf:** 0.20) to give the desired acetamide as colourless solid (149 mg, 1 mmol, > 99 %).

Mp: 90-91 °C (cyclohexane).

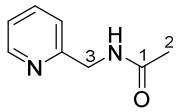
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.32 (m, 2 H_{Ar}), 7.29-7.26 (m, 3 H_{Ar}), 5.87-5.81 (*br.* s, NH) 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2 H_3), 2.20 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (C=O), 138.2 (Cq_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 43.8 (CH_2), 23.3 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{11}NO$ + H^+]: 150.0913; Found: 150.0920.

[257] Rao, C. B.; Rao, D. C.; Babu, D. C.; Venkateswarlu, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2855-2859.
[258] Kondo, K.; Lida, T.; Fujita, H.; Suzuki, T.; Yamaguchi, K.; Murakami' Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8883-8891.

***N*-(Pyridin-2-ylmethyl)acetamide (3c)**



$C_8H_{10}N_2O$

MW: 150.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Picolylamine (108 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 1 hour at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.35) to give the desired acetamide as light brown solid (143 mg, 0.95 mmol, 95 %).

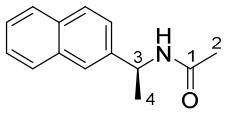
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1 H_{Ar}), 7.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H_{Ar}), 7.21 (m, 1 H_{Ar}), 6.90-6.88 (*br*. s, NH), 4.55 (s, 2 H_3), 2.07 (s, 3 H_3).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3 (C=O), 156.3 (Cq_{Ar}), 149.0 (CH_{Ar}), 136.9 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 44.5 (CH_2), 23.2 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_8H_{10}N_2O + H^+$]: 151.0866; Found: 151.0872.

IR neat (cm^{-1}): 1647, 1594, 1548, 1476, 1374, 757, 737, 614, 609, 588.

(*S*)-*N*-(1-(Naphthalen-2-yl)ethyl)acetamide (3d)



$C_{14}H_{15}NO$

MW: 213.3 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. (*S*)-(−)-1-(2-naphthyl)ethylamine (171 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 4 hours at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.28) to give the desired acetamide as colourless solid (213 mg, 1 mmol, > 99 %).

Mp: 89-90 °C (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$: - 180.5 (c = 0.5, $CHCl_3$).

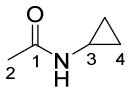
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.81 (m, 3 H_{Ar}), 7.76 (s, 1 H_{Ar}), 7.50-7.43 (m, 3 H_{Ar}), 5.78-5.73 (*br*. s, NH), 5.01 (quint, *J* = 7.4 Hz, 1 H_3), 2.02 (s, 3 H_2), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H_4).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0 (C=O), 140.6 (Cq_{Ar}), 133.5 (Cq_{Ar}), 132.9 (Cq_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 49.0 (CH), 23.7 (CH_3), 21.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{14}H_{15}NO + Na^+$]: 236.1046; Found: 236.1056.

IR neat (cm^{-1}): 3797, 2973, 1632, 1539, 1308, 1177, 1133, 967, 897, 820, 749, 739.

***N*-Cyclopropylacetamide (3e)**



C_5H_9NO

MW: 99.2 $g.mol^{-1}$

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Cyclopropylamine (57 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 1 hour at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 95/5, solid deposit, **Rf:** 0.22) to give the desired acetamide as colourless oil (85 mg, 1 mmol, > 99 %).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 1:4.

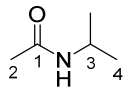
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (*br.* s, NH), maj. rotamer 2.68, min. rotamer 2.54 (dt, *J* = 10,5 Hz, 3,4 Hz, 1 H_3), min. rotamer 2.14, maj. rotamer 1.93 (s, 3 H_2), min. rotamer 0.85, maj. rotamer 0.75 (dq, *J* = 7.02 Hz, 2 H_4), maj. rotamer 0.61-0.59, min. rotamer 0.52-0.49 (m, 2 H_4).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C=O), 24.5 (CH), maj. rotamer 23.2, min. rotamer 22.8 (CH_3), 20.7 (2 x CH_2).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_4H_8N_2O_3$ + Na^+]: 122.0576; Found: 122.0579.

IR neat (cm^{-1}): 2988, 1632, 1543, 1454, 1375, 1066, 1047, 1027, 620, 588.

***N*-Isopropylacetamide (3f)**



$C_5H_{11}NO$

MW: 101.2 $g.mol^{-1}$

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Isopropylamine (59 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 6 hours at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 95/5, solid deposit, **Rf:** 0.28) to give the desired acetamide as colourless oil (78 mg, 77 %).

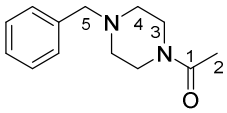
^{1}H NMR (600.2 MHz, $CDCl_3$) δ 5.51-5.50 (*br.* s, NH), 4.04 (sext, *J* = 6.5 Hz, 1 H_3), 1.92 (s, 3 H_2), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H_4).

^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (C=O), 41.5 (CH), 28.9 (2 x CH_3), 23.4 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_5H_{11}NO$ + H^+]: 102.0913; Found: 102.0920.

IR neat (cm^{-1}): 3347, 2922, 2852, 1659, 1628, 1456, 1174, 1029, 902, 720, 456.

1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)ethan-1-one (3g)



$C_{13}H_{18}N_2O$

MW: 218.3 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. *N*-Benzylpiperazine (176 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 1 hour at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 95/5, solid deposit, **Rf** = 0.27) to give the desired acetamide as yellow oil (189 mg, 0.86 mmol, 86 %).

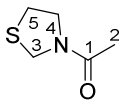
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.26 (m, 5 H_{Ar}), 3.56-3.36 (m, 2 H_3), 3.47 (s, 2 H_5), 3.44-3.35 (m, 2 H_3), 2.37 (dt, *J* = 10.4 Hz, 5.4 Hz, 4 H_4), 2.02 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (C=O), 137.5 (Cq_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 63.0 (CH_2), 53.2, (CH_2), 52.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 21.5 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{13}H_{18}N_2O + H^+$]: 219.1492; Found: 219.1501.

IR neat (cm^{-1}): 2917, 2807, 2767, 1642, 1420, 1266, 1248, 1146, 998, 741, 700.

1-(Thiazolidin-3-yl)ethan-1-one (3h)



C_5H_9NOS

MW: 131.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Thiazolidine (89 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 5 hours at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.30) to give the desired acetamide as yellowish oil (86 mg, 0.66 mmol, 66 %).

The product was obtained in the form of 2 rotamers with a ratio of 3:4.

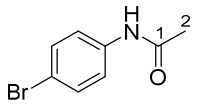
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ maj. rotamer 4.57, min. rotamer 4.47 (s, 2 H_3), 3.78 AB_x (dt, *J* = 46.6, 6.3 Hz, 2 H_4), 3.04 AB_x (dt, *J* = 47.2, 6.3 Hz, 2 H_5), 2.12 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ maj. rotamer 168.9, min. rotamer 168.6 (C=O), min. rotamer 50.0, maj. rotamer 49.1 (CH_2), 48.5 (CH_2), maj. rotamer 31.4, min. rotamer 29.9 (CH_2), maj. rotamer 23.1, min. rotamer 22.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_9NOS + H^+$]: 132.0478; Found: 132.0489.

IR neat (cm^{-1}): 2988, 2971, 2901, 1622, 1411, 1066, 1057, 999, 604, 537.

***N*-(4-Bromophenyl)acetamide (3i)**[259]



C_8H_8BrNO

MW: 214.1 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. 4-Bromoaniline (170 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 4 hours at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.48) to give the desired acetamide as colourless solid (212 mg, 0.99 mmol, > 99 %).

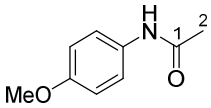
Mp: 147-148 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.38 (m, 4 H_{Ar}), 7.35-7.30 (*br.* s, NH), 2.16 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (C=O), 137.1 (Cq_{Ar}), 132.1 (Cq_{Ar}), 121.5 (2 x CH_{Ar}), 117.0 (2 x CH_{Ar}), 24.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_8H_8NOBr + H^+$]: 213.9862; Found: 213.9872.

***N*-(4-Methoxyphenyl)acetamide (3j)**[260]



$C_9H_{11}NO_2$

MW: 165.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. 4-Methoxyaniline (123 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 4 hours at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.24) to give the desired acetamide as light brown solid (133 mg, 0.8 mmol, 80 %).

Mp: 116-117 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, J = 1.6 Hz, J = 9.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.31-7.29 (*br.* s, NH), 6.84 (dd, J = 1.6 Hz, J = 9.0 Hz, 2 H_{Ar}), 3.78 (s, 3 H_{OMe}) 2.14 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4 (C=O), 156.6 (Cq_{Ar}), 131.1 (Cq_{Ar}), 122.1 (2 x CH_{Ar}), 114.2 (2 x CH_{Ar}), 55.6 (CH_3), 24.4 (CH_3).

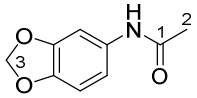
HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{12}NO_2 + H^+$]: 166.0863; Found: 166.0872.

---

[259] Chrétien, J.-M.; Zammattio, F.; Le Grognec, E.; Paris, M.; Cahingt, B.; Montavon, G.; Quintard, J.-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2870-2873.

[260] Das, V. K.; Devi, R. R.; Jyoti, A.; Thakur, A. J. *Applied Catalysis A: General* **2013**, *456*, 118-125.

***N*-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetamide (3k)**



$C_9H_9NO_3$

MW: 179.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Benzo[d][1,3]dioxol-5-amine (137 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 1 hours and 1 hour at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.33) to give the desired acetamide as colourless solid (175 mg, 0.98 mmol, 98 %).

Mp: 124-125 °C (cyclohexane).

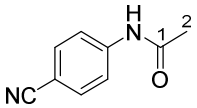
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (s, 1 H_{Ar}), 7.16-7.11 (*br*. s, NH), 6.77-6.71 (m, 2 H_{Ar}), 5.93 (s, 2 H_2), 2.14 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2 (C=O), 147.8 (Cq_{Ar}), 144.4 (Cq_{Ar}), 132.1 (Cq_{Ar}), 113.2 (CH_{Ar}), 108.0 (CH_{Ar}), 103.0 (CH_{Ar}), 101.3 (CH_2), 24.4 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_9NO_3$ + H^+]: 180.0655; Found: 180.0666.

IR neat (cm^{-1}): 2988, 1659, 1544, 1499, 1475, 1235, 1179, 1038, 813, 509.

***N*-(4-Cyanophenyl)acetamide (3l)[261]**



$C_9H_8N_2O$

MW: 160.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. 4-Aminobenzonitrile (118 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 4 hours at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.60) to give the desired acetamide as colourless solid (106 mg, 0.66 mmol, 66 %).

Mp: 85-86 °C (cyclohexane).

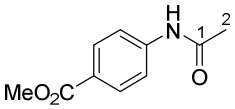
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.8 Hz, 4 H_{Ar}), 7.24-7.23 (*br*. s, NH), 2.15 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (C=O), 142.0 (Cq_{Ar}), 133.5 (Cq_{Ar}), 119.6 (2 x CH_{Ar}), 118.9 (2 x CH_{Ar}), 104.7 (Cq), 24.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_8N_2O$ + H^+]: 161.0709; Found: 161.0717.

[261] Mali, S. M.; Bhaisare, R. D.; Gopi, N. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5550–5555.

Methyl 4-acetamidobenzoate (3m)



$C_{10}H_{11}NO_3$

MW: 193.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Methyl 4-aminobenzoate (151 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 5 hours at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.35) to give the desired acetamide as colourless solid (115 mg, 0.6 mmol, 60 %).

Mp: 110-111 °C (cyclohexane).

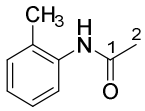
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 7.54-7.51 (*br*. s, NH), 3.90 (s, 3 H_{OMe}), 2.21 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6 (C=O), 166.8 (C=O), 142.2 (Cq_{Ar}), 131.0 (2 x CH_{Ar}), 125.8 (Cq_{Ar}), 118.9 (2 x CH_{Ar}), 52.2 (CH_3), 24.9 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{10}H_{11}NO_3 + H^+$]: 194.0812; Found: 194.0824.

IR neat (cm^{-1}): 3360, 2926, 1682, 1523, 1313, 1252, 1192, 1176, 766, 698.

***N*-(*o*-Tolyl)acetamide (3n)**[262]



$C_9H_{11}NO$

MW: 149.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. *o*-Toluidine (107 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 16 hours at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.33) to give the desired acetamide as light brown solid (113 mg, 0.75 mmol, 75 %).

Mp: 85 - 86 °C (cyclohexane).

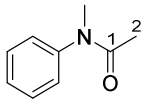
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H_{Ar}), 7.23-7.18 (m, 2 H_{Ar}), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 6.98-6.93 (*br*. s, NH), 2.27 (s, 3 H_2), 2.21 (s, 3 H_{Me}).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (C=O), 135.7 (Cq_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 129.2 (Cq_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 24.6 (CH_3), 17.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{11}NO + H^+$]: 150.0913; Found: 150.0924

[262] Brasche, G.; García-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2207-2210.

_N_-methyl-_N_-phenylacetamide (3o)[263]



$C_9H_{11}NO$

MW: 149.2 g.mol^{-1}

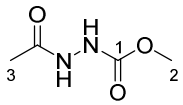
Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. *N*-methylaniline (107 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 1 hour at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 50/50, solid deposit, **Rf:** 0.31) to give the desired acetamide as light brown solid (149 mg, 1 mmol, > 99 %).

Mp: 95-96 °C (cyclohexane).

^{1}H NMR (600.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H_{Ar}), 3.25 (s, 3 H_{NMe}), 1.86 (s, 3 H_{Me}).

^{13}C NMR (150.8 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (C=O), 143.7 (Cq_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 34.6 (CH_3), 22.4 (CH_3).

Methyl 2-acetylhydrazine-1-carboxylate (3p)[264]



$C_4H_8N_2O_3$

MW: 132.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. Methyl hydrazinecarboxylate (90 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 30 minutes at room temperature. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (ethyl acetate 100 %, solid deposit, **Rf:** 0.28) to give the desired acetamide as colourless oil (130 mg, 0.99 mmol, > 99 %).

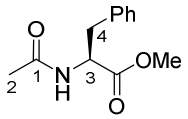
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.25 (*br.* s, NH), 7.34-7.33 (*br.* s., NH), 3.75 (s, 3 H_2), 1.82 (s, 3 H_3).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (C=O), 157.4 (C=O), 53.3 (CH_3), 20.7 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_4H_8N_2O_3$ + Na^+]: 155.0427; Found: 155.0431.

[263] Smith, A. J.; Young, A.; Rohrbach, S.; OConnor, E. F.; Allison, M.; Wang, H .S.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Murphy, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129*, 13935-13939.
[264] Astorga, C.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Synthesis* **1991**, *5*, 350-352.

Methyl acetyl-*(S)*-phenylalaninate (5a)[265]



$C_{12}H_{15}NO_3$

MW: 221.3 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. *(S)*-Phenylalanine methyl ester (179 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 3 hours at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 95/5, solid deposit, **Rf:** 0.22) to give the desired acetamide as colourless solid (215 mg, 0.97 mmol, 97 %, ee > 99 %).

Mp: 71-72 °C (dichloromethane).

$[\alpha]_D^{20}$: + 78.45 (c = 0.5, $CHCl_3$).

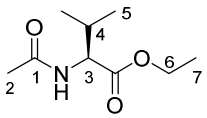
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.25 (m, 3 H_{Ar}), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H_{Ar}), 5.95-5.90 (*br*. s, NH), 4.89 (dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1 H_3), 3.73 (s, 3 H_{OMe}), 3.13 AB_x (dd, *J* = 13.9 Hz, 5.7 Hz, 2 H_4), 1.69 (s, 3 H_2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1 (C=O), 169.6 (C=O), 135.8 (Cq_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 53.1 (CH), 52.4 (CH_3), 37.8 (CH_2), 23.2 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_{12}H_{15}NO_3 + H^+$]: 222.1125; Found: 222.1127.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% n-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 8.41 minutes for the major enantiomer and 6.88 minutes for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 8.45 min.

Ethyl acetyl-*(S)*-valinate (5b)



$C_9H_{17}NO_3$

MW: 187.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (132 mg, 0.5 mmol) was diluted in THF (1 mL) at rt. *(S)*-valine ethyl ester (72 mg, 0.5 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 3 hours at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol

[265] Reinaldoda Silva, M.; Carlosde Mattos, C. da Conceição Ferreirade Oliveira, M.; Leda Gomes de Lemos, T.; Pontes Silva Ricardo, N. M.; de Gonzalo, G. Lavandera, V.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2264-2271.

95/5, solid deposit, **Rf:** 0.43) to give the desired acetamide as yellowish oil (86 mg, 0.92 mmol, 92 %, ee > 99 %).

$[\alpha]_D^{20}$: + 22.61 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99-5.98 (*br*. s, NH), 4.55 (dt, *J* = 8.8 Hz, 4.7 Hz, 1 H_3), 4.23-4.17 (m, 2 H_6), 2.17-2.13 (m, 1 H_4), 2.04 (s, 3 H_2), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H_7), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H_5), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H_5).

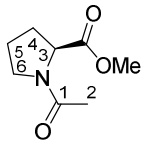
^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2 (C=O), 169.9 (C=O), 61.3 (CH_2), 57.0 (CH), 31.4 (CH), 23.3 (CH_3), 18.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 14.2 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_9H_{17}NO_3 + H^+$]: 188.1281; Found: 188.1289.

IR neat (cm^{-1}): 3285, 2966, 2935, 1738, 1665, 1535, 1373, 1194, 1151, 1028.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 µm, using 80% n-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 5.46 minutes for the major enantiomer and 4.68 minutes for the minor enantiomer, respectively. The product was obtained as one enantiomer with RT of 5.43 min.

Methyl acetyl-*(S)*-prolinate (5c)



$C_8H_{13}NO_3$

MW: 171.2 g.mol^{-1}

Protocol Silicon tetraacetate (264 mg, 1 mmol) was diluted in THF (2 mL) at room temperature. *(S)*-Proline methyl ester (129 mg, 1 mmol) was slowly added to the solution which was stirred for 3 hour at 50 °C. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 95/5, solid deposit, **Rf:** 0.53) to give the desired acetamide as yellow oil (173 mg, 1 mmol, > 99 %).

$[\alpha]_D^{20}$: - 98.13 (c = 0.5, $CHCl_3$).

The product was obtained in the form of two rotamers with a ratio of 1:4.

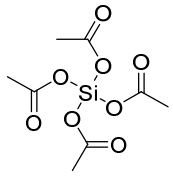
^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ rotamer maj. 4.40, min. rotamer 4.31 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.3 Hz, 1 H_3), min. rotamer 3.68, maj. rotamer 3.63 (s, 3 H_{OMe}), 3.59-3.55 (m, 1 H_4), 3.46-3.41 (m, 1 H_4), 2.19-2.10 (m, 2 H_6), 2.11 (s, 3 H_2), 2.08-1.86 (m, 2 H_5).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ maj. rotamer 172.8, min. rotamer 172.5 (C=O), min. rotamer 169.8, maj. rotamer 169.6 (C=O), min. rotamer 60.1, maj. rotamer 58.5 (CH_2), min. rotamer 52.2, maj. rotamer 52.1 (CH_2), maj. rotamer 47.7, min. rotamer 46.3 (CH), min. rotamer 31.4, maj. rotamer 29.4 (CH_3), maj. rotamer 24.7, 22.7 (CH_3), min. rotamer 22.0, maj. rotamer 20.8 (CH_3).

HRMS (ESI) Calc. for [$C_8H_{13}NO_3 + H^+$]: 172.0968; Found: 172.0973.

IR neat (cm^{-1}): 2972, 2901, 1738, 1629, 1417, 1363, 1198, 1174, 1075, 1028.

Synthesis of silicon tetraacetate (8)



$C_8H_{12}O_8$

MW: 264.2 $g.mol^{-1}$

Protocol Under inert atmosphere, acetic anhydride (16.3 mL, 1.7 mol, 4.6 eq.) was added dropwise with stirring to silicon tetrachloride (4.3 mL, 37.6 mol, 1 eq.). After addition was complete, the mixture was stirred for 3 hours and excess acetic anhydride and acetyl chloride formed during the reaction were removed by filtration. The residue was washed several times with pentane to give the product as colorless crystalline (8.15 g, 30.8 mmol, 81 %).

^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18 (12 H)

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1 (C=O), 22.6 (CH_3).

^{29}Si NMR (99.4 MHz, $CDCl_3$) δ - 96.7.

Conclusion générale

Les défis énergétiques actuels mènent la recherche à développer des technologies durables toujours plus performantes. L'hydrogène est un vecteur énergétique qui représente une source décarbonée renouvelable pouvant apporter des solutions à certaines problématiques climatiques. Cependant de nombreuses barrières techniques restent à franchir. Malgré les moyens mis en œuvre, le stockage à grande échelle de l'hydrogène reste un challenge. Dans ces conditions l'utilisation de liquides organiques porteurs d'hydrogène, permettant la production d'hydrogène à proximité directe du lieu de consommation est une voie sérieusement étudiée.

Dans le cadre de ce projet de thèse, la production d'hydrogène catalysée a été étudiée. Les objectifs initiaux étaient la mise en place d'un système efficace, peu cher et fonctionnant avec un catalyseur disponible. Après avoir examiné la réaction de silylation pour la synthèse d'alkoxysilanes catalysée par la triéthylamine, la supériorité du DBU comme catalyseur a rapidement été mise en évidence. Parmi les hydrosilanes étudiés, le phénylsilane s'est démarqué de part sa réactivité vis-à-vis des alcools, mais également grâce à un pourcentage gravimétrique intéressant (2,8 % en masse). Cette réaction se déroule à température ambiante et en quelques secondes lorsqu'un léger excès de méthanol est utilisé.

D'autre part, l'utilisation du DBU permet aux hydrosilanes tertiaires, qui présentent généralement une réactivité moindre, d'intervenir dans la réaction de silylation des alcools. De la même façon l'*iso*propanol qui est encombré, montre une réactivité vis-à-vis du phénylsilane. L'ensemble de ces résultats a permis une discussion autour du mécanisme réactionnel suggérant une interaction entre l'oxygène de l'alcool et le silicium de l'hydrosilane. Simultanément une déprotonation de l'hydrogène porté par l'oxygène de ce complexe par le catalyseur a lieu. Le caractère hydrure est ensuite suffisamment exacerbé par la présence de l'alcoolate sur le silicium pour produire de l'hydrogène par l'association de l'atome d'hydrogène de l'ammonium et de l'hydrure de l'hydrosilane (Schéma 108).

À notre connaissance, le DBU n'a jamais été étudié dans le cadre de la production d'hydrogène. D'après les résultats obtenus, la basicité du catalyseur semble être le paramètre déterminant de la cinétique de la réaction. Ainsi la production d'hydrogène par la silylation d'alcool catalysée par des bases azotées est une alternative prometteuse. Pour améliorer l'efficacité de cette réaction, l'alternative consistant à employer des catalyseurs plus basiques est envisageable. En revanche, pour une production douce et contrôlée d'hydrogène, il faudra alors se demander plus globalement si l'intérêt d'une cinétique toujours plus rapide est primordiale.

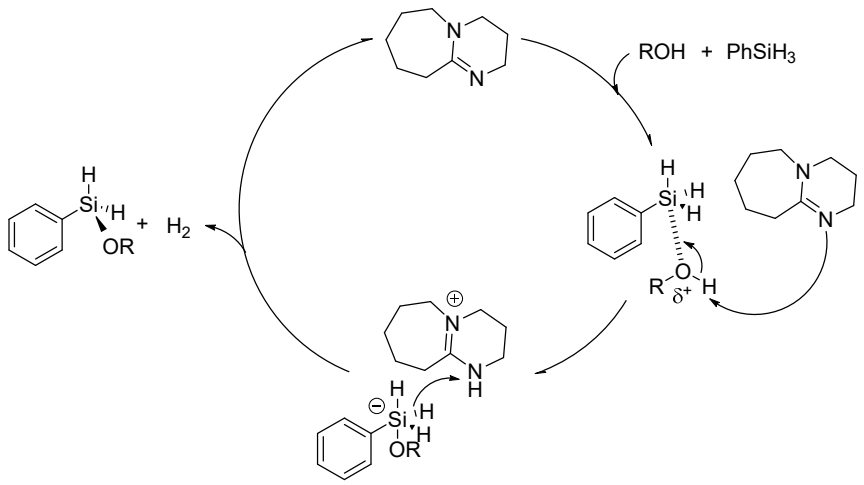


Schéma 107

Dans un second temps, les hydrosilanes ont été étudiés dans le cadre de la synthèse des amides et plus spécifiquement pour la synthèse des peptides. Du principe actif thérapeutique, à la structure de polymères, la fonction amide est omniprésente. Cependant, elle demeure un défi notamment dans le cas de la synthèse peptidique impliquant des α-aminoacides sensibles à la racémisation. Grâce à l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de phénylsilane, des amides variés ont pu être synthétisés à température ambiante. Par la suite cette méthodologie a pu être étendue à la synthèse de dix-sept dipeptides et deux tripeptides. Quelques amides de Weinreb ont également été isolés, mais un travail reste à faire pour étudier l'étendue synthétique de la réaction pour cette classe d'amides.

À notre connaissance, l'exemple suivant constitue la première synthèse peptidique à température ambiante employant un hydrosilane primaire et en absence d'épimérisation dans le cas de la *(S)*-phénylglycine (Schéma 109).

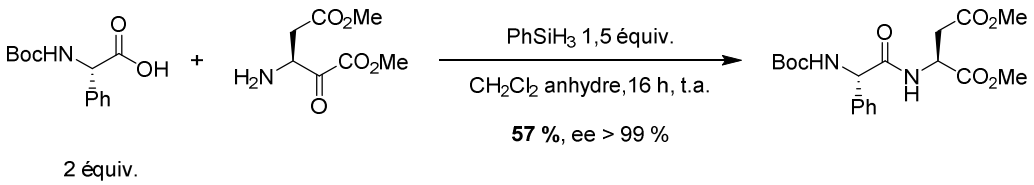


Schéma 108

Dans le cadre de la synthèse des amides, la nature électronique de l'hydrosilane a également été étudiée à travers la substitution du phénylsilane par des groupes électrodonneurs et électroattracteurs. L'étude de ces dérivés n'a cependant pas permis d'améliorer la cinétique de la réaction. Il semblerait qu'un équilibre entre l'encombrement stérique, la basicité et la cinétique de l'agent de couplage doit être atteint pour une réaction efficace. De plus la synthèse des intermédiaires réactionnels supposés reste un défi pour avoir une vision globale du mécanisme réactionnel, malgré un consensus sur le passage par un ester silylé. L'instabilité des intermédiaires silylés en fait un vrai challenge. Si le

mécanisme réactionnel était mieux compris, il serait alors possible de définir un hydrosilane théoriquement le plus efficace, ce qui constituerait une vraie avancée dans le domaine.

Enfin la réaction d'acétylation d'amines a pu être étudiée à travers l'emploi d'acétate de silicium. Cette réaction n'est pas seulement vitale au sein des organismes biologiques, elle est aussi un outil utile en synthèse organique de composés à visée thérapeutique. Malgré la variété des méthodologies existantes, peu d'entre elles permettent l'acétylation systématique des amines primaires et secondaires. Dans ces conditions, une étude de l'acétate de silicium a permis l'acétylation des amines primaires, secondaires ainsi que des anilines. De façon générale la réaction se déroule à température ambiante et dans les cas les plus difficiles, la température est augmentée à 50 °C. Pour l'acétylation des *α*-aminoesters, une étude par HPLC chirale a également montré l'absence de racémisation (Schéma 110).

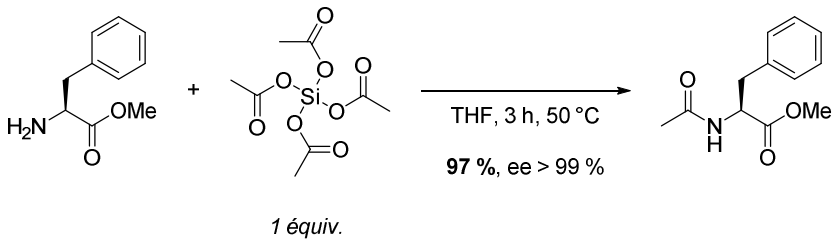


Schéma 109

L'acétate de silicium n'a à notre connaissance jamais fait l'objet d'une étude pour l'acétylation d'amine. Les seuls déchets de la réaction sont l'hydrogène et la production d'un siloxane polymérisé qui ne sont pas des sous-produits toxiques. Pour aller plus loin dans l'étude de cette réaction, le développement d'un réactif portant un groupe acétyle activé serait une alternative envisageable. Idéalement cet acyloxysilane porterait trois groupes électroattracteurs pour améliorer la réactivité du groupe acétyle vis-à-vis des amines.

Résumé

Ces travaux de thèse reposent sur l'utilisation du silicium et de ses dérivés comme espèces pouvant répondre à certains enjeux techniques actuels. La silylation des alcools par le phénylsilane représente une méthode attractive pour la production douce d'hydrogène. Ce projet a permis de mettre en évidence une catalyse efficace par des bases azotées simples et disponibles. L'étude du mécanisme suggère que l'étape déterminante de cette réaction est la déprotonation de l'alcool. Le phénylsilane a ensuite montré son utilité dans le cadre de la synthèse des amides, mais également pour la synthèse peptidique en absence d'épimérisation. Par la suite, cette méthodologie a été étendue à la synthèse de quelques amides de Weinreb. Dans le but de mieux comprendre le mécanisme réactionnel, la synthèse de quelques phénylsilanes substitués de groupes électroattracteurs et de groupes électrodonneurs a été entreprise. Enfin la réaction d'acétylation des amines à partir d'acétate de silicium a été examinée. Un large panel d'amines primaires, secondaires et ainsi que des anilines ont été acétylées révélant l'intérêt synthétique de l'acétate de silicium en chimie organique.

Mots clés : hydrosilane, production d'hydrogène, synthèse d'amide, synthèse peptidique, *N*-acétylation, acétate de silicium.

Abstract

This thesis is based on the use of silicon and its derivatives as species that can meet some current technical challenges. The silylation of alcohols by phenylsilane is an attractive method for the gentle production of hydrogen. This project has demonstrated efficient catalysis with simple and available nitrogen bases. The study of the reaction mechanism suggests that alcohol deprotonation is decisive for this reaction. Phenylsilane has proved its utility in the context of amide synthesis, but also for peptide synthesis in the absence of epimerization. Subsequently, this methodology was extended to synthesis of several Weinreb amides. In order to better understand the reaction mechanism, the synthesis of some substituted phenylsilanes with electron-withdrawing groups and electron-donor groups was undertaken. Finally, the acetylation of amines using silicon acetate was examined. A large panel of primary, secondary amines and anilines were easily acetylated, revealing the synthetic interest of silicon acetate in organic chemistry.

Key words: hydrosilane, hydrogen production, amide synthesis, peptide coupling, *N*-acetylation, silicon acetate.