

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du groupe de chimie bioorganique du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée sous la direction de Monsieur Pr. Noureddine AOUF.

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, Professeur Noureddine AOUF d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Pour sa grande disponibilité, sa gentillesse et pour m'avoir fait découvrir et aimer la chimie organique avec tout ce qu'elle recèle d'aspects particuliers et surprenants. Je n'oublierai jamais sa patience et ses compétences didactiques qui m'ont éclairé sur bien des points, et pas seulement en chimie organique.

Je voudrais remercier Monsieur Z. DJEGHABA Professeurs à l'université d'Annaba, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, de s'être intéressés à ce travail et le temps qu'il y est consacré.

Je tiens également à remercier Madame Z. KABOUCHE Professeur à l'université de Constantine, Monsieur S. AKKAL Professeur à l'université de Constantine, Monsieur A. DJEROUROU Professeur à l'université d'Annaba et Monsieur A. DJILANI Professeur à l'université d'Annaba, pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer mes travaux de thèse à travers la lecture du manuscrit, l'écoute de la soutenance ainsi que la discussion qui s'en est suivie.

J'ai aussi une pensée particulière à Monsieur le Professeur Zine REGAINIA. En effet, il m'a lui aussi beaucoup aidé et par la même occasion, j'ai appris beaucoup de choses. Je ne risque pas d'oublier nos conversations scientifiques.

Par ailleurs, Je tiens à exprimer toute ma sympathie à Professeur M. BERREDJEM pour son aide apportée au quotidien tant sur le plan moral et aussi pour sa gentillesse, sa bonne humeur. Je la remercie pour son aide, son soutien et la patience dont elle a fait preuve vis-à-vis de mes plaintes.

Je remercie également tous les gens qui m'ont aidée à l'utilisation des différents appareils dont j'ai eu besoin. Je pense à Monsieur Ali HAICHOUR.

Je remercie aussi tous les membres du laboratoire qui ont contribué de près ou de loin à ce travail durant ces trois années.

Merci à tous le personnel du Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar Annaba pour leur encouragement, leur bonne humeur et leur gentillesse.

Je remercie aussi les collègues que j'ai rencontrés pendant mes escapades hors du labo, merci bien Ryma BELIBEL.

L'aspect humain est très important pour mener à bien un travail et c'est dans ce cadre que je suis très heureux d'avoir fait partie d'une équipe aussi sympathique, même si, comme dans la vie, il y a pu avoir des hauts et des bas. Merci à tous ceux qui m'ont soutenue et qui ont rendu cette période de ma vie inoubliable.

Que vous dire, mes chers parents, vous étiez toujours là pour m'écoutez, me soutenir, me réconforter et m'encourager dans les moments de doute....Tous les mots ne suffiraient pas...grâce à dieu et alors à vous, rien n'aurait été possible, merci pour votre soutien et votre amour.

Merci à mes proches notamment mes deux frères, mes deux sœurs, ma femme et mes amis particulièrement Saber, Cherif, Adel et Kais pour votre soutien et votre présence à mes cotés.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
II-1	Effet de la proportion (Eau : Acétone) sur l'efficacité de la réaction de protection <i>N</i> -Boc	53
II-2	Protection <i>N</i> -Boc de divers aryles et Alkyles amines	54
II-3	Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques de <u>86a, 129a-137a</u>	55
II-4	Résultats de la réaction de protection <i>N</i> -Boc des aminoesters	56
II-5	Donnés de caractérisation de <u>138a-142a</u>	56
II-6	Résultats de la protection <i>N</i> -Boc des sulfamides linéaires	58
II-7	Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques des <u>143a-147a</u>	59
II-8	Résultats de la protection des cyclosulfamides avec le groupement Boc	60
II-9	Caractérisation des produits <u>148a-152a</u>	61
II-10	Déprotection <i>N</i> -Boc de diverses structures d'amines dans l'eau bouillante	66
II-11	Résultat de la déprotection <i>N</i> -Boc des carboxylsulfamides	67
II-12	Caractérisation des produits <u>143-147</u>	68
II-13	Résultats de la déprotection <i>N</i> -Boc des cyclosulfamides	69
II-14	Caractéristiques physico-chimiques des produits <u>148-152</u>	70
II-15	Déprotection <i>N</i> -Boc de diverses structures d'amines en présence de HPA	73
II-16	Résultats de la protection <i>N</i> -Cbz des aminoesters dans l'eau	77
II-17	Résultats de la protection <i>N</i> -Cbz des aminoalcools dans l'eau	78
II-18	Résultats de la protection <i>N</i> -Ts	81
III-1	Résultats de la protection <i>O</i> -Boc des phénols dans l'eau	88
III-2	Résultats de la réaction de déprotection <i>O</i> -Boc dans l'eau	93

LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre de schéma	page
I-1	Introduction du MOM à partir du MOMCl	13
I-2	Formation du MOM éther utilisant le 2-((methoxymethyl)thio)pyridine	13
I-3	Déprotection chimiosélective du MOM éther	14
I-4	Préparation d'anisole substituée	14
I-5	Introduction régiosélective du méthyle éther	15
I-6	Déprotection sélective du OMe vs OBz et cyclohexylidène acétale	15
I-7	Clivage de méthyle éther dans de stéroïde	16
I-8	Déprotection de MTM éther	16
I-9	Sélectivité de la protection OBn	17
I-10	Hydrogénolyse de l'éther benzylique en présence le MOM éther	17
I-11	Introduction du PMB sur la fonction alcool utilisant le PMBTCA	18
I-12	Déprotection O-PMB par photo-réduction	19
I-13	Triméthylsilylation en présence de [Ti ^{IV} (salophen)(OTf) ₂]	20
I-14	Déprotection OTMS en présence de K ₅ CoW ₁₂ O ₄₀ ·3H ₂ O	20
I-15	Sélectivité de la protection OTBDPS des hydroxyles acides	21
I-16	Déprotection sélective de l'OTBDPS vs l'OMe	21
I-17	Acylation des phénols sous MW	22
I-18	Efficacité du couple DMAP/Pyridine pour l'acylation des alcools	22
I-19	Acylation sélective d'alcool secondaire	22
I-20	Hydrolyse sélective d'acétyle ester dans un milieu basique	23
I-21	Sulfonylation des alcools secondaires en présence de <i>p</i> -TsOH	23
I-22	Sulfonylation des alcools et phénols en présence de CuO	24
I-23	Désulfonylation des hydroxyles en présence de MeONa	25
I-24	Formation non sélective des carbonates et carbamate	25
I-25	Déprotection sélective des carbonates en présence des carbamates	25
I-26	<i>Tert</i> -butoxycarbonylation des alcools et phénols en présence de DMAP	25
I-27	Formation de 1,3-dioxolane à partir de 1,2-diol	26
I-28	Formation de 1,3-dioxane à partir de 1,3-diol	26
I-29	Formation sélective de <i>N</i> -Bn vs <i>O</i> -Bn	27
I-30	Benzylation de la fonction amine <i>N</i> -Bn ₂ dans un milieu aqueux	27
I-31	Déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse	28
I-32	Déprotection <i>N</i> -Bn par hydrogénolyse en présence d'acide acétique	28
I-33	Sulfonylation de la fonction amine en présence de CsF-Celite	29
I-34	Désulfonylation NSO ₂ R en présence de CsF-Celite sous MW	29
I-35	Acylation sélective d'amine aromatique en présence de Zéolite	30

I-36	Hydrolyse enzymatique d'amides	30
I-37	<i>N-tert</i> -butoxycarbonylation sélective en présence de HPA(H ₃ PW ₁₂ O ₄₀)	31
I-38	Déprotection <i>N</i> -Boc en présence de TFA	31
I-39	Protection <i>N</i> -Cbz en présence de lanthanum(III) hexahydraté	33
I-40	Hydrogénolyse du benzyloxycarbone et hydrogénation de la double liaison	33
I-41	Déprotection <i>N</i> -Cbz dans un milieu basique de NaOH	34
I-42	Protection <i>N</i> -Fmoc dans un milieu basique	35
I-43	Protection <i>N</i> -Fmoc dans un milieu aqueux neutre	35
I-44	Déprotection <i>N</i> -Fmoc en présence DBU/1-octanethiol	36
I-45	Préparation de l'amine 97 et l'acide carboxylique 98	38
I-46	Synthèse du macrocycle 100	39
I-47	Formation du cycle de l'acide dehydropiperazique et insertion du chromophore quinoline	40
I-48	Synthèse des précurseurs d'acide pipérazique	41
II-1	Effet de solvant sur la réaction de quadricyclane et le diméthyle azodicarboxylate	45
II-2	Réactifs utilisés pour l'introduction du <i>tert</i> -butoxycarbone	47
II-3	Utilisation de SANM pour la <i>N-tert</i> -butoxycarbonylation	48
II-4	Efficacité du (12-TPA/SBA 15) en introduction du groupement Boc	49
II-5	Formation du carbamate <i>N</i> -Boc en présence de l'Amberlyst-15	49
II-6	Protection <i>N</i> -Boc de sulfonamide en présence de [TMG][Ac]	50
II-7	Activation électrophile du Boc ₂ (O) par le [TMG][Ac]	50
II-8	Protection <i>N</i> -Boc en présence du cation de 1-Alkyle-3-méthyle imidazolium	51
II-9	Tentative de la protection <i>N</i> -Boc dans l'eau sans réactifs additionnels	51
II-10	Optimisation des conditions opératoires de la réaction de protection <i>N</i> -Boc	52
II-11	Protection avec le Boc des aminoesters chlorhydrates dans l'eau	55
II-12	Synthèse des carboxylsulfamides dérivés d'acides aminés	57
II-13	Mécanisme réactionnel de la protection <i>N</i> -Boc dans l'eau	62
II-14	Déprotection <i>N</i> -Boc d'un dipeptide avec un acide carboxylique terminal	63
II-15	Déprotection du groupement Boc dans l'eau supercritique	64
II-16	Déprotection <i>N</i> -Boc et synthèse de DKPs dans l'eau	64
II-17	Déprotection <i>N</i> -Boc dans l'eau bouillante sans réactifs additionnels	66
II-18	Tentative de synthèse de sulfahydantoïne dans l'eau	68
II-19	Mécanisme réactionnel de la déprotection <i>N</i> -Boc dans l'eau	71

II-20	Déprotection <i>N</i> -Boc en présence de KC	72
II-21	Déprotection <i>N</i> -Boc en présence de montmorillonite K-10	72
II-22	Déprotection <i>N</i> -Boc d'amines en présence de HPA	72
II-23	Clivage <i>N</i> -Boc des carboxylsulfamides en présence de HPA	72
II-24	Déprotection des <i>N</i> ² -Boc-4-alkyle- <i>N</i> ⁵ -benzyl-1,2,5-thiadiazolidine en	74
II-25	présence de HPA	
II-26	Protection/déprotection <i>N</i> -Cbz en synthèse des nucléosides	75
II-27	Protection <i>N</i> -Cbz dans un Tampon pH=10	75
II-28	<i>N</i> -Benzyloxycarbonylation en présence de β-cyclodextrine	76
II-29	Introduction du <i>N</i> -Cbz dans l'eau à pH=8-10	76
II-30	<i>N</i> -Benzyloxycarbonylation des aminoesters dans l'eau	77
II-31	<i>N</i> -Benzyloxycarbonylation des aminoalcools dans l'eau	78
II-32	Proposition du mécanisme de la protection <i>N</i> -Cbz dans l'eau	79
II-33	Sulfonylation des aminoalcools en présence de NaHCO ₃	79
II-34	Sulfonylation d'amines en présence d'oxyde de cuivre	80
II-35	Formation des sulfamides dans l'eau	80
III-1	Protection <i>O</i> -Boc en présence du DMAP	86
III-2	Protection des phénols avec le Boc en présence du BBDI	86
III-3	Synthèse du (BBDI)	86
III-4	<i>O</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonylation des phénols en présence du CBr ₄	87
III-5	Protection <i>O</i> -Boc en présence de NaLaTiO ₄	87
III-6	Sélectivité de la formation de phényle carbonate	87
III-7	<i>O</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonylation des phénols sous des conditions neutres	88
III-8	Protection <i>O</i> -Boc des phénols bi-substitués	90
III-9	Tentative de la protection <i>O</i> -Boc des alcools dans l'eau	91
III-10	Mécanisme réactionnel de la protection <i>O</i> -Boc dans l'eau	91
III-11	Clivage du groupement Boc carbonique dans l'eau	92

LISTE DES ABREVIATIONS

Unités

C°	Degré Celsius
eq	Nombre d'équivalents grammes
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
mol	Mole

Catalyseurs

AgOTf	Triflate d'argent
Al ₂ O ₃	Oxyde d'Aluminium
Bu ₃ NI	Iodure de <i>tri</i> -butylamine
CSA	Acide camphorsulfonique
CsF-Celite	Césium fluoride sur celite
CuO	Oxyde de cuivre II
<i>n</i> -PrSH	<i>n</i> -Propane-1-thiol
ZnBr ₂	Bromure de Zinc II
MeI	Iodométhane
ISi(CH ₃) ₃	Iodotriméthylsilane
SiO ₂	dioxyde de silicone
<i>i</i> -PrNEt	diisopropyléthylamine
Ph ₃ CBF ₄	tetrafluoro(trityl)borane
La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	nitrate de lanthanum(III) hexahydraté
La(OTf)	triflates de lanthanide
Lu(O ₃ SCF ₃) ₃	tris(((trifluorométhyl)thio)trioxidanyl)lutetium
K ₅ CoW ₁₂ O ₄₀ ·3H ₂ O	dodécatangestocobaltate de potassium tri-hydraté
TBAF	Fluorure de tétra-butyle ammonium
PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonatepyridinium
Yb(O ₃ SCF ₃) ₃	tris(((trifluorométhyl)thio)trioxidanyl)ytterbium

Groupements protecteurs

Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyle
MOM éther	Méthoxyméthyle éther
OAc ester	Acétyle ester
OBnéther	Benzyle éther
OMeéther	Méthyle éther
OTBDPS éther	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl éther
OTMS éther	Tri-méthyle silyle éther
MTM éther	Méthylethiométhyle éther
Ms	Méthyle sulfonyle
OPMB éther	<i>para</i> -méthoxybenzyleéther
SES	2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl
DTBMS	di- <i>t</i> -butylmethylsilyl
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Tsou Tos	<i>p</i> -Toluène sulfonyle

Réactifs

BBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
EDCI	1-Ethyle-3-(3-(diméthylaminopropyl)carbodiimide
HOAt	7-aza-1-hydroxybenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
KSF	Hypofluorothioite de potassium
MOMCl	Chloro(méthoxy)méthane
NMM	N-Méthyle morpholine
PMBTCA	<i>para</i> -méthoxybenzyle <i>tri</i> -chloroacétimidate

PPTS	Pyridinium p-toluenesulfonate
TMSCl	Triméthylesilylchlorides
HMDS	Hexaméthyledisilazane
TBDPSCI	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TEA	Triethylamine
TESOTf	Triflate de triethylsilane
TFA	Acide trifluoroacétique

PREAMBULE

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur de l'université d'Annaba, a fait l'objet de quatre publications.

- 1- A simple and eco-sustainable method for the *O*-Boc protection/deprotection of various phenolic structures under water-mediated/catalyst-free conditions. **Zinelaabidine Cheraïet, Sihem Hessainia, Souad Ouarna, Malika Berredjem and Nour-Eddineb Aouf***. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2013** <http://dx.doi.org/10.1080/17518253.2012.738371>
- 2- *N*-*tert*-Butoxycarbonylation of Structurally Diverse Amines and Sulfamides Under Water-Mediated Catalyst-Free Conditions. **Z. CHERAIET, S. OUARNA, S. HESSAINIA, M. BERREDJEM, N-E. AOUF***. *ISRN Organic Chemistry*. Volume **2012**, Article ID404235, 8 pages. doi: 10.5402/2012/404235
- 3- A Simple and Efficient Green Method for the Deprotection of *N*-Boc in Various Structurally Diverse Amines under Water-mediated Catalyst-free Conditions. **Z. CHERAIET, S. OUARNA, J. ZOUBIR, M. BERREDJEM, N-E. AOUF***. *International Journal of Chemistry*. Vol. 4, No. 3; **2012**. doi:10.5539/ijc.v4n3p73. URL: <http://dx.doi.org/10.5539/ijc.v4n3p73>
- 4- Efficient deprotection of Boc group in amines and sulfamides using Dawson heteropolyacid catalyst. **Roubila BELGHICHE, Zinelaabidine Cheraïet, Malika Berredjem, Mostefa Abbessi and Nour-eddine Aouf***. *European Journal of Chemistry* 3 (3) (2012) 305-309. DOI:10.5155/eurjchem.3.3.305-309.610

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La chimie fine inclut toutes sortes de molécules complexes et multifonctionnelles, leurs synthèse nécessitent généralement des enchainements multi-étapes et parfois dans des phases différentes. Les groupements fonctionnels peuvent réagir l'un sur l'autre, comme ils peuvent être compétitifs vis-à-vis d'un même réactif, donc leur la synthèse reste donc difficile à réaliser. La présence d'une cétone et d'un aldéhyde dans la même molécule représente un handicap du point de vue réactivité et sélectivité, puisqu'ils peuvent réagir pareillement ou ensemble avec les même entités nucléophiles, tel qu'un réactif de Grignard. La différence de réactivité (cétone-aldéhyde) est insuffisante pour prévoir une réaction sélective. Le même souci peut se présenter dans le cas d'amines et d'alcools en présence d'acides, de bases et de nucléophiles. De ce fait, il est donc nécessaire de passer par des étapes de **Protection/Déprotection**.

L'utilisation d'un groupement protecteur est-elle nécessaire en synthèse organique? *Non*, elle devrait être évitée si c'est possible. Cependant, en synthèse multi-étape, l'utilisation d'un ou plusieurs groupements protecteurs est difficile à éviter.¹

Le choix des groupements protecteurs convenables est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse organique et plus particulièrement pour les molécules polyfonctionnelles. Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur une seule fonction réactive dans une molécule polyfonctionnelle, d'autres sites réactifs doivent être temporairement protégés afin d'empêcher des réactions secondaires.²

Un chimiste organicien doit prendre en considération l'effet des réactifs, des conditions réactionnelles et la réactivité des groupements fonctionnels impliqués lors de l'élaboration d'une synthèse multi-étape pour sélectionner un groupement protecteur spécifique. En effet, il doit évaluer les fonctions organiques avec tous les réactifs utilisés dans la séquence réactionnelle afin de prévoir ceux qui sont instables vis-à-vis les conditions choisies et de prévoir les protections appropriées.

L'utilisation des groupements protecteurs en synthèse organique a pris un essor important ces dernières années, en témoignant les nombreuses méthodes décrites dans la littérature consacrées à ce sujet. Les considérations environnementales et économiques ont été

1. Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Protecting Group Strategies in Organic Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2056.

2. Wuts P GM, Greene TW. *Greene's Protective Group in Organic Synthesis*, 4th Ed.; John Wiley & Sons: New York. **2007**

prises en évidence pour les recherches académiques et industrielles en concevant des procédés de synthèse propres, sélectives, rentables et faciles à mettre en œuvre.³

En outre, les préoccupations environnementales courantes encouragent le développement des conditions douces « *Greener* », ainsi la contribution de la chimie organique doit servir de bien être du quotidien humain. Les principes de la chimie propre soutiennent les méthodes douces "greenness" et le développement de protocoles de synthèse qui tiennent compte d'un minimum de principes de la chimie verte comme : l'empêchement de la production des déchets (solvants organiques, réactifs additionnels)⁴ et la réduction des besoins énergétiques.⁵ L'utilisation de solvants verts et de catalyseurs recyclables sont nécessaires pour les besoins d'une synthèse propre et rentable. De ce fait, l'eau peut présenter une alternative intéressante en synthèse organique⁶ et a reçu une attention particulière dans le cadre de la **chimie verte**.

De nombreuses méthodes d'introduction et de clivage des groupements Boc, Cbz et Ts ont été décrites⁷ dans la littérature, mais les plus employées font appel à des conditions opératoires assez rudes, ceci pourrait cependant induire des problèmes de chimiosélectivité et de régénération des produits secondaires.⁸

Dans le cadre de présent travail, nous nous intéresserons au développement des méthodes éco-environnementales d'introduction et de clivage des groupements protecteurs. Nous nous intéressons à la protection/déprotection dans des conditions neutres de la fonction amine par le Boc, Cbz, Ts et l'hydroxyle phénolique par le Boc tout en utilisant l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel.

3. Sartori, G.; Maggi, R.; *Chem. Rev.*, **2010**, *113*

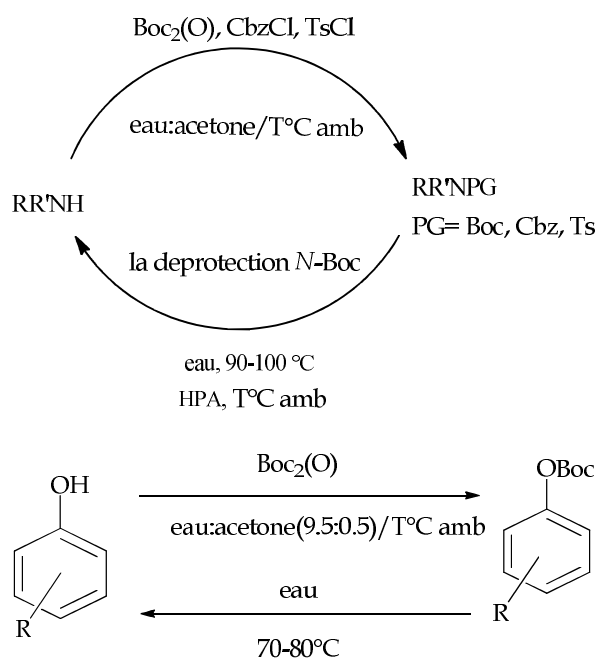
4. (a) Clark, J. H. *Green Chem.*, **1999**, *1*. (b) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1207.

5. Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1207.

6. (a) Grieco, P. A. *Organic Synthesis in Water*. Ed.; Blackie Academic and Professional: London, UK, **1998**. (b) Li, C. J.; Chang, T. H. *In Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley: New York, **1997**. (c) Marcus Lindstrom, U. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; 1st Ed., Blackwell Publishing, **2007**.

7. (a) Chen, G-H.; Pan, P.; Chen, Y.; Meng, X-B.; Li, Z-J. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 5922; (b) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 8433; (c) Chinni M. K.; Narasimhulu, M.; Srikanth, R. T.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 55.

8. (a) Heydari, A.; Shiroodi, R. K.; Hamadi, H.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5865; (b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827; (c) Tamaddon, F.; Nasiri, A.; Farokhi, S. *Catalysis Communications*. **2011**, *12*, 1477.



Protection/Déprotection *N*-Boc, *N*-Cbz, *N*-Ts et *O*-Boc dans l'eau

Ce sont ces voies-là que nous allons tenter d'étudier et de généraliser.

Ce travail est subdivisé en quatre chapitres.

- Le premier chapitre sera consacré à la situation bibliographique du sujet et renferme le rôle des groupements protecteurs en synthèse organique.
- Le deuxième chapitre représente la discussion des résultats obtenus de la protection/déprotection *N*-Boc, *N*-Cbz et *N*-Ts.
- Le troisième, ce chapitre sera consacré à la création et à la mise en œuvre d'une méthode originale de la protection/déprotection *O*-Boc dans un milieu aqueux.
- Le quatrième chapitre regroupe la partie expérimentale et les annexes.

***INTRODUCTION ET CLIVAGE DES
GROUPEMENTS PROTECTEURS
SUR LES FONCTIONS
ORGANIQUES***

I. LES GROUPEMENTS PROTECTEURS

Le groupement protecteur est caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection/déprotection de façon sélective.

Un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est :

- Facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements.
- Stable dans les conditions de réactions ultérieures projetées.
- Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (RMN, SM, IR, etc.).
- Stable vis-à-vis les techniques de séparation et de purification comme la chromatographie.
- Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
- Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.

I-1. Protection de la fonction alcool

La fonction hydroxyle est présente dans divers composés polyfonctionnels d'intérêt biologique et synthétique (nucléosides, carbohydrates, stéroïdes, macrolides, polyéthers et aminoacides).⁹ Le groupement hydroxyle doit subir des réactions de protection et de déprotection et qui sont rencontrées respectivement avec une fréquence de 30% et 14% dans la synthèse des pro-drogues.¹⁰

Divers groupements protecteurs spécifiques aux hydroxyles ont été développés, mais il est difficile de prévoir une protection chimiosélective pour de multiples hydroxyles dans une molécule polyfonctionnelle. Plusieurs méthodes telles que l'acétylation, la *tetra*-hydropyranulation, la méthoxyméthylation et la triméthylsilylation ont été décrites pour la protection des groupements hydroxyles.

9. Beaucage, S. L and Iyer, R. P. *Tetrahedron*. **1992**, 48, 2223.

10. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol.Chem.*, **2006**, 4, 2337.

1.1.1. Forme éther

L'hydrogène acide des alcools peut être remplacé par un alkyle pour former un éther, il est souvent stable dans des conditions fortement basiques et aux attaques nucléophile.¹¹ Les éthers sont parmi les groupements protecteurs les plus utilisés en synthèse organique impliquant la fonction alcool, ils trouvent des applications intéressantes en synthèse des nucléotides.¹²

Les Clavaminol A, C et H **1** étant cytotoxiques,¹³ leurs synthèses totales à partir de (*R*)-glycidol nécessitent des étapes de protection/déprotection régiosélective des hydroxyles sous forme d'éthers.¹⁴

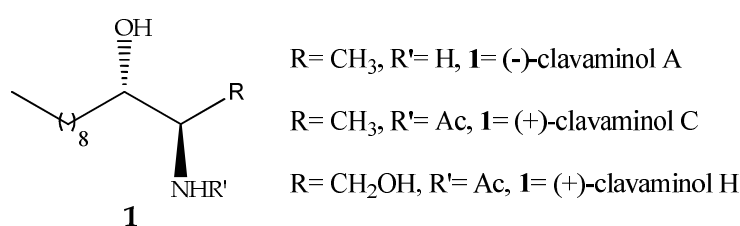


Fig I-1. Structures du Clavaminol

1.1.1.1. Le methoxyméthyl éther (MOM éther)

Le méthoxyméthyl éther (MOM éther) est largement répandu comme un groupement protecteur des alcools, il est facilement introduit, stable vis-à-vis des conditions de déprotection d'autres groupements protecteurs tels que ; le silyle, l'alkoxyacyle ou les dérivés benzyliques, aussi bien que dans les conditions fortement basiques ou légèrement acides.²

➤ Introduction

Le MOM éther est généralement introduit sur les hydroxyles en utilisant le Chloro méthyle éther en milieu légèrement basique (*i*-Pr₂NEt)¹⁵. La *mono*-protection d'hydroxyle du diol **2** nécessite une base forte telle que NaH (Schéma I-1).¹⁶

11. Joseph, M. H. *In Organic Chemistry*. 2^{ème} Ed. Thomson Brooks/Cole. **2006**. 1012.

12. Engels, J. W and E. Uhlmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 716.

13. Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Navarrete, C.; Munoz, E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2920.

14. Ahmed, M. Z.; Andrew, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 8030.

15. Stork, G.; Takahashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1275.

16. Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1963.

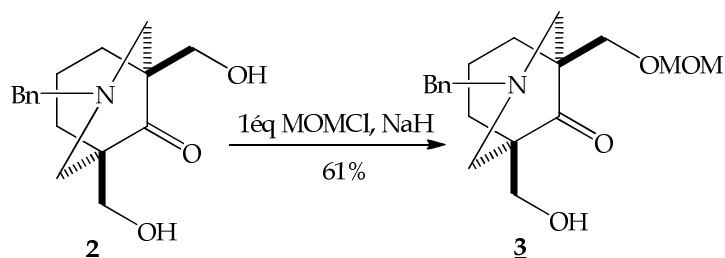


Schéma I-1 : Introduction du MOM à partir du MOMCl

La cancérogénicité du MOMCl incite le développement d'autres réactifs alternatifs doux. Marcune et *al*¹⁷ ont réussi de protéger l'hydroxyle du dérivé de l'Avermectine **4** dans des conditions douces, dont lequel le 2-((méthoxyméthyl)thio)pyridine a été utilisé pour l'insertion du MOM (Schéma I-2).

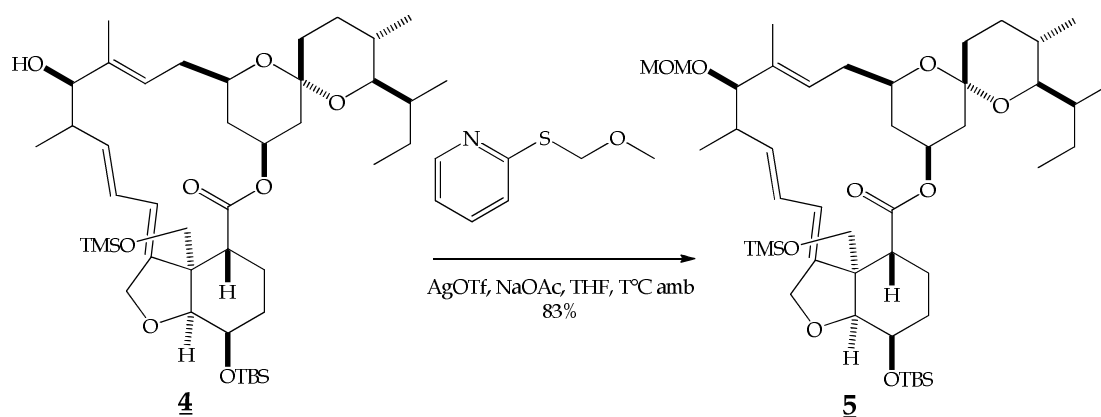


Schéma I-2: Formation du MOM éther utilisant le 2-((méthoxyméthyl)thio)pyridine

➤ Clivage

Diverses méthodes ont été décrites pour la déprotection du MOM éther, utilisant des acides Bronsted¹⁸ et des acides de Lewis¹⁹. Les applications synthétiques de ces méthodes restent limitées à cause de la faible sélectivité de déprotection du MOM en présence d'autres groupements protecteurs de la fonction hydroxyle et le temps de réaction qui reste relativement long. Une méthode de clivage du MOM éther des alcools primaires, secondaire, tertiaire et phénol a été décrite en présence de bromure de zinc (II) avec le *n*-propane-1-thiol (schéma I-3).²⁰ La chimiosélectivité de déprotection est conçue avec succès en présence d'autres groupements protecteurs de l'hydroxyle : TBDPS, Ac, Bn et PMB.

17. Marcune, B. F.; Karady, S.; Dolling, U.-H.; Novak, T. J. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2446.

18. Mander, L. N.; Thomson, R. J. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1654.

19. Yadav, J. S.; Ganganna, B.; Bhunia, D. C.; Srihari, B. P. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 4318.

20. Jae, H. H.; Young, E. K.; Jeong-Hun, S.; Do, H. R. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 1673.

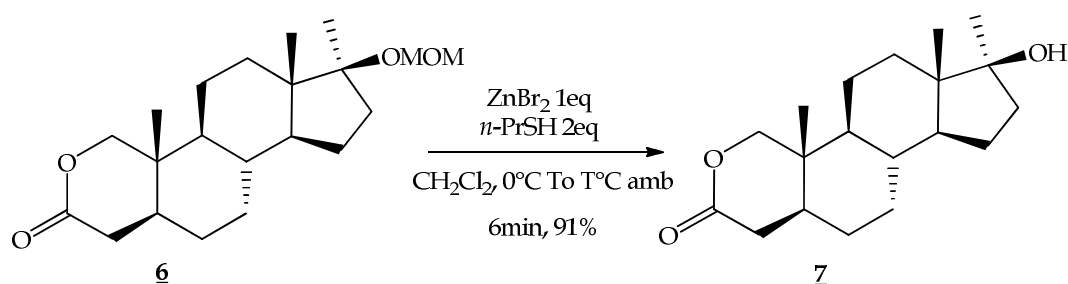


Schéma I-3 : Déprotection chimiosélective du MOM éther

1.1.1.2. Méthyl éther (OMe)

Le méthyl éther est un groupement protecteur d'hydroxyle, particulièrement utilisé pour protéger les phénols. Le phénoxyméthyl éther résultant nécessite parfois des conditions dures pour régénérer le phénol correspondant.

➤ Introduction

La protection des hydroxyles du 3',4'-dihydroxyacétophénone **8** a été réalisée à partir de l'iodométhane (CH_3I) en présence de K_2CO_3 anhydre dans l'acétone (Schéma I-4).²¹

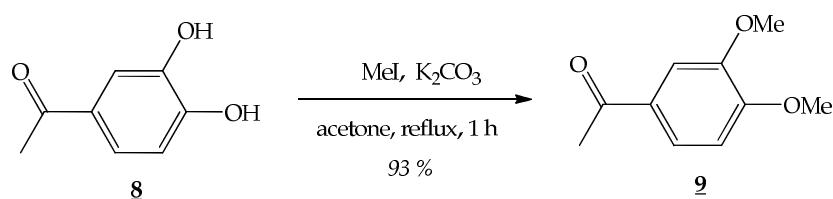


Schéma I-4 : Préparation d'anisole substituée

La synthèse de stéroïde *penta*-cyclique nécessite une protection régiosélective des deux hydroxyles les plus acides en C3 et C7 que celui de C12 à cause de l'encombrement créé par CH_3 en C13. La préparation de l'éther méthylique a été réalisée par le CH_3I dans un milieu fortement basique de NaH (Schéma I-5).²²

21. Khatib, S.; Nerya, O.; Musa, R.; Shmuel, M.; Tamir, S.; Vaya, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 433.

22. Ibrahim-Ouali, M.; Bouleghlem, H.; Aouf, N-E. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1859.

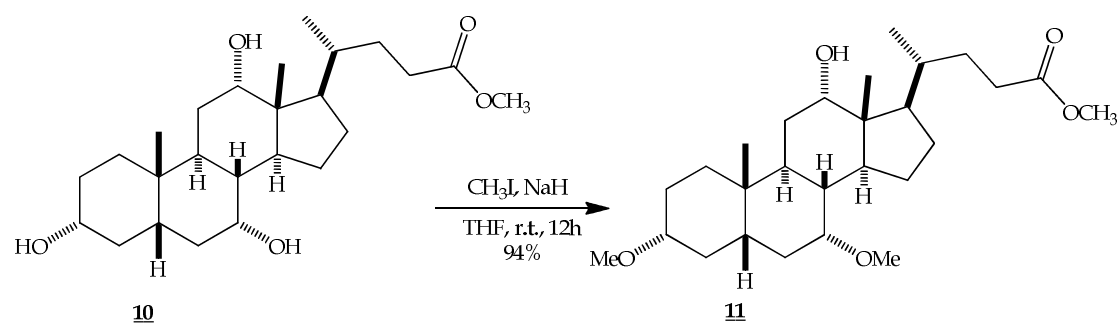


Schéma I-5 : Introduction régiosélective du méthyl éther

➤ **Clivage**

Diverses méthodes ont été décrites dans la littérature pour la déprotection du méthyl éther en utilisant des acides de Lewis comme BBr_3 , BF_3 et FeCl_3 .² Le clivage chimiosélective du méthyl éther a lieu en présence d' AlCl_3 combiné avec Bu_3NI (Schéma I-6).²³

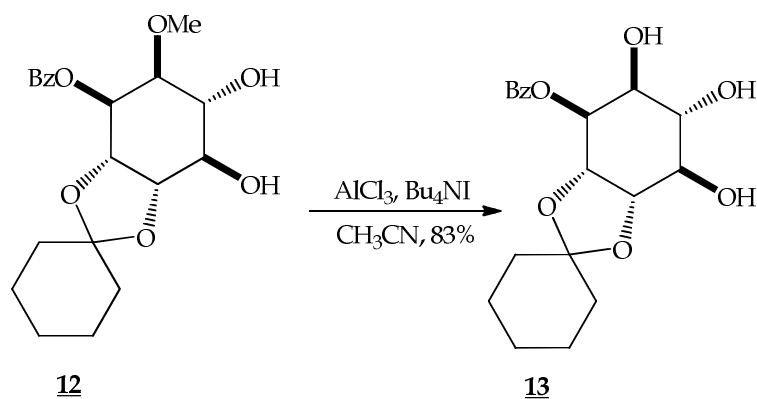


Schéma I-6 : Déprotection sélective du OMe vs OBz et cyclohexylidène acétale

Afin de synthétiser le stéroïde **15** cité ci-dessus, la régénération des hydroxyles de C3 et C7 a été réalisée en utilisant l'iodotriméthyl silane sans affecter le macrocycle (Schéma I-7).²²

23. Akiyama, T.; Shima, H.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5593.

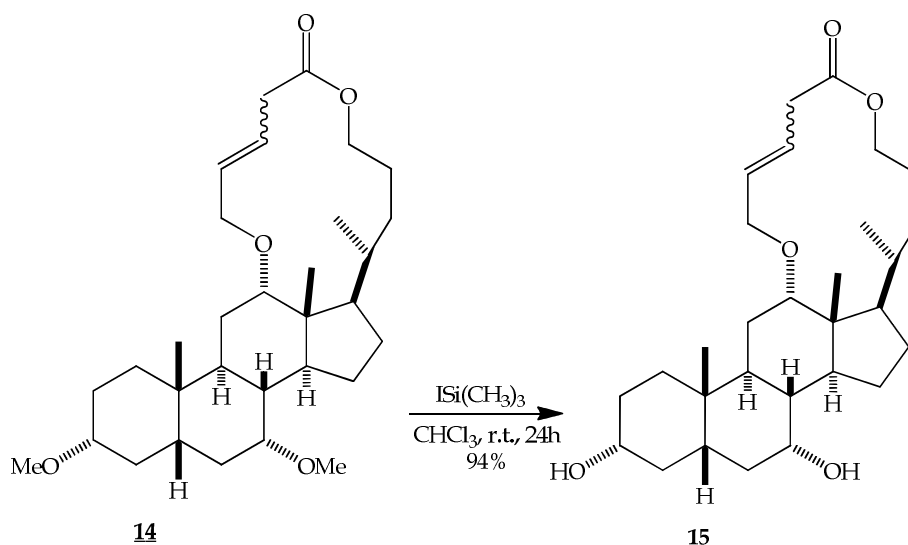


Schéma I-7: Clivage de méthyl éther dans de stéroïde

1.1.1.3. Méthylthiométhyl Ether (MTM éther)

Les méthylthiométhyl éthers sont tout à fait stables dans les conditions acides. La plupart des éthers sont stables dans les conditions de déprotection de MTM éther,² l'inconvénient réside dans la difficulté d'introduction de ce groupement.

➤ Introduction

Le MTM est généralement introduit par l'utilisation du (Chlorométhyle)(méthyle) sulfane ($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{Cl}$) en présence du couple NaH/NaI dans le DMF.²⁴

➤ Clivage

Le MTM éther est clivé en présence de Ph_3CBF_4 avec de bons rendements, l'isobutyrate reste intacte et sans ouverture des hétérocycles de type dihydrofuran-2(3H)-one dans la molécule **17**.²⁵ (Schéma I-8)

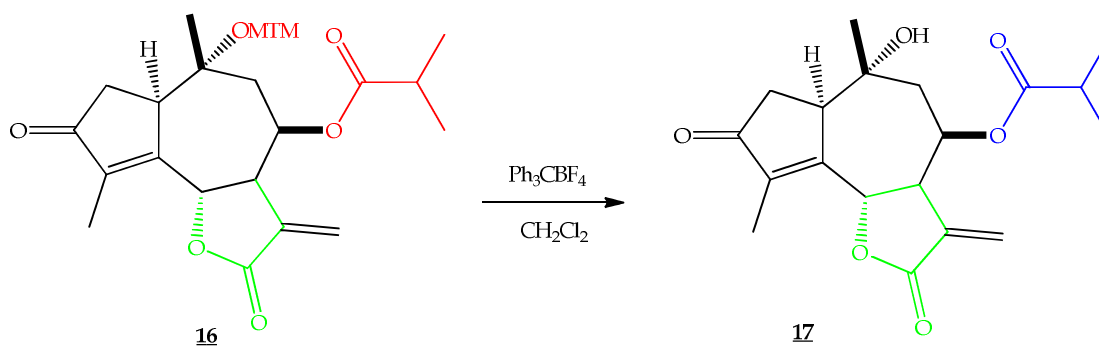


Schéma I-8 : Déprotection de MTM éther

24. Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 3269.

25. Chowdhury, P. K.; Sharma, R. P.; Baruah, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4485.

1.1.1.5. *para*-Méthoxybenzyl éther (OPMB)

Le *para*-méthoxybenzyl éther est le groupement protecteur de la fonction alcool le plus utilisé²⁹, Il est facilement introduit *via* la synthèse de l'éther de Williamson.³⁰

➤ Introduction

Le *para*-méthoxybenzyl *tri*-chloroacétimide **22** réagit avec l'hydroxyle du (-) menthol **23** pour conduire au PMB-menthol éther **24**, cette méthode est rentable avec des catalyseurs tels que : les acides de Lewis de type triflates de lanthanide (schéma I-11).³¹ Ce protocole a donné d'excellents résultats pour l'introduction d'autres groupements protecteurs tels que : l'OTBDMS, OBn, OBz, OAc, NHAc, NHCbz.

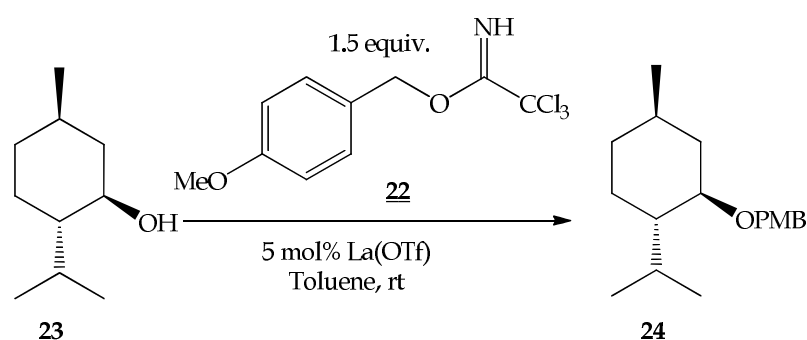


Schéma I-11 : Introduction du PMB sur la fonction alcool utilisant le PMBTCA

➤ Clivage

La catalyse par photo-réduction à l'aide d'une diode d'émission d'une lumière bleue a permis la déprotection chimiosélective et douce du PMB. Le menthol OPMB **25** a été soumis à une source lumineuse bleue en présence de BrCCl₃ et un complexe métallique actif Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ pour conduire au menthol (schéma I-12).³²

29. Horita, K.; Yoshioka, T.; Yanaka, T.; Oikawa, Y. Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

30. (a) P. G. M. Wutz, *p*-Methoxybenzyl Chloride, *In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Ed. L. A. Paquette, John Wiley and Sons, New York, **1995**, 5, 3326. (b) Nwoye, E. O.; Dudley, G. B. *Chem. Commun.*, **2007**, 1436.

31. Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2267.

32. Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5040.

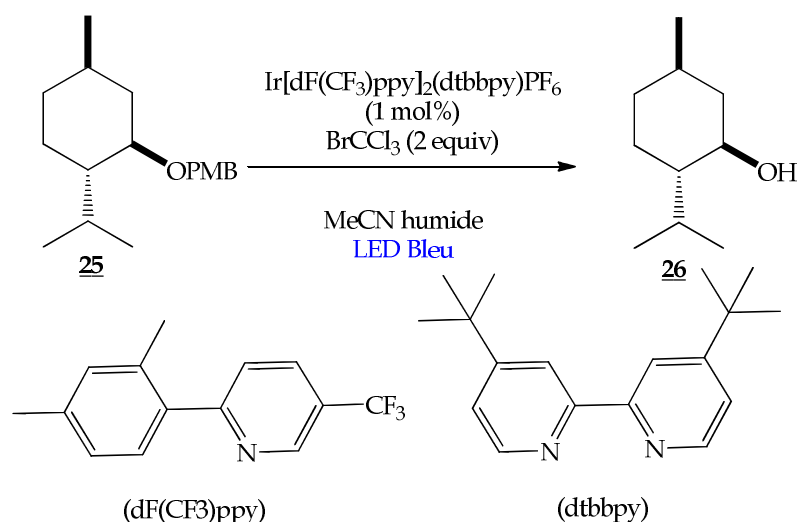


Schéma I-12 : Déprotection O-PMB par photo-réduction

1.1.2. Les éthers silylés

Les éthers silylés jouent un rôle très important dans la protection d'hydroxyles.³³ Une variété de méthodes de protection/déprotection a été développée ces dernières années.³⁴ La silylation d'hydroxyle des alcools et des phénols a une influence sur la solubilité dans les solvants non polaires aussi bien que la stabilité thermique pour des fins d'analyse chromatographique.³⁵ Généralement, la préparation des silyles éthers est effectuée par l'action des alcools sur les silylchlorides comme le TMSCl ou des disilazanes comme le HMDS dans des conditions basiques.

1.1.2.1. Le triméthylsilyle éther (OTMS)

L'hexaméthylidisilazane (HMDS) est l'agent le plus utilisé pour la triméthylsilylation des hydroxyles d'alcools et phénols,³⁶ c'est due au facilité d'isolement de l'éther résultant et puisque le seul produit secondaire est l'ammoniaque. L'activation de L'HMDS requiert l'utilisation de catalyseurs bien appropriés.

33. Klebe, J. F. *In Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*, Vol. 8, E. C. Taylor, Ed., Wiley- Inter-science, New York, **1972**, pp. 97–178; A. E. Pierce, *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Company, Rockford, IL, **1968**.

34. (a). Watahiki, T.; Matsuzaki, M.; Oriyama T. *Green Chem.*, **2003**, 5, 82 (b). Ito, H.; Takagi, K.; Miyahara, T.; Sawamura, M. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3001 (c). Iida, A.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Synthesis-Stuttgart*. **2005**, 2677 (d). Kim, S.; Kwon, M. S.; Park, J. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4573 (e). Shirini, F.; Abedini, M. *J. Iran Chem. Soc.*, **2008**, 5, S87

35. B.P. Bandgar, S.N. Chavare, S.S. Pandit, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2005**, (1) 52, 125.

36. Bruyenes, C.A.; Jurriens, T.K. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3966.

➤ **Introduction**

Une méthode efficace et chimiosélective du triméthylsilylation des alcools et phénols a été reportée par Yadegari et al³⁷ utilisant un catalyseur régénérable [Ti^{IV}(salophen)(OTf)₂] **27** (Schéma I-13).

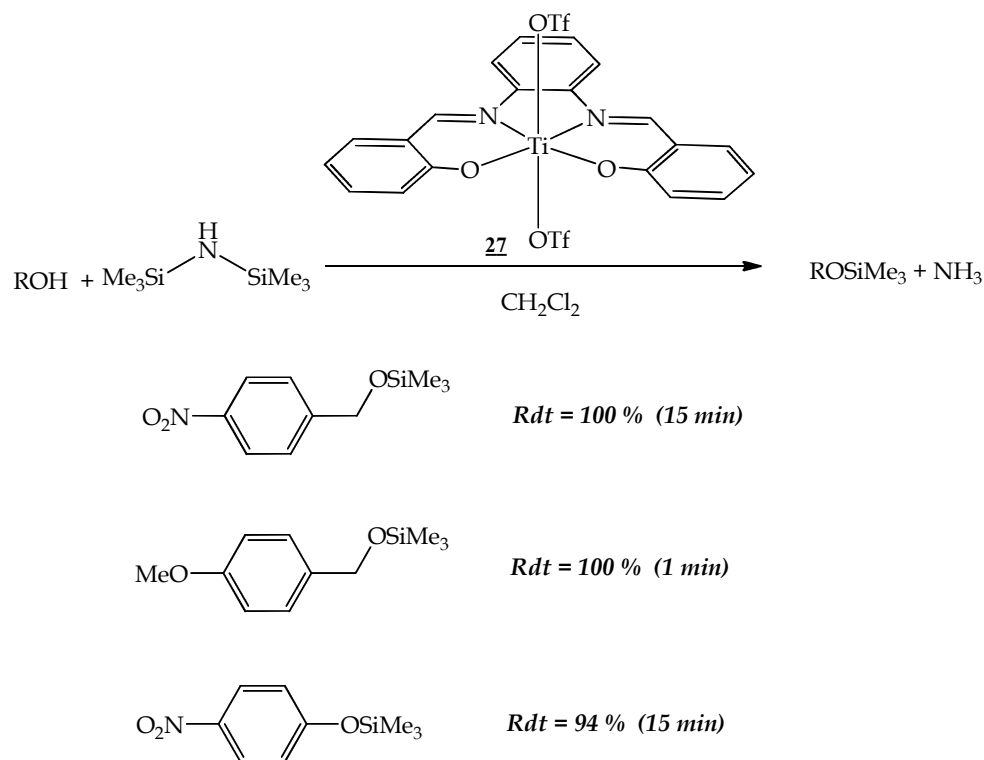


Schéma I-13 : Triméthylsilylation en présence de [Ti^{IV}(salophen)(OTf)₂]

➤ **Clivage**

Habibi et al³⁸ ont développé un protocole de déprotection de TMS sous l'action de dodécatangestocobaltate de potassium tri-hydraté K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O (schéma I-14).

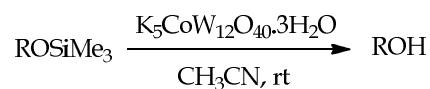


Schéma I-14 : Déprotection OTMS en présence de K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O

37. Yadegari, M.; Moghadamb, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Baltork, M. *Polyhedron* **2012**, 31, 332.

38. Habibi, M. H.; Tangestaninejad, S.; Mohammadpoor, B. I.; Mirkhani, V.; Yadollahi, B. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6771.

I.1.2.2. Le *tert*-Butyldiphenylsilyl éther (OTBDPS)

Le *tert*-Butyldiphenylsilyl éther (TBDPS) est l'un des groupements protecteurs des hydroxyles, il est particulièrement utilisé en synthèse totale³⁹ pour sa stabilité lors de la déprotection d'autres éthers silylés dans des conditions acides.

➤ introduction

Le TBDPS est introduit par la réaction de TBDPSCI avec un hydroxyle aliphatique dans un milieu pyridinique (Schéma I-15), d'autres réactifs sont utilisés selon les groupements fonctionnels de la molécule. L'ajout d'AgNO₃ augmente la vitesse de la réaction de silylation de l'alcool le plus acide.⁴⁰

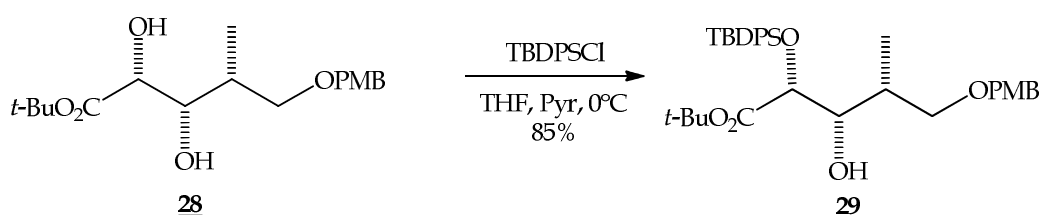


Schéma I-15 : Sélectivité de la protection OTBDPS des hydroxyles acides

➤ clivage

Ce type d'éthers est généralement clivé dans un milieu basique.² Le TBDPS est clivé sélectivement par le fluorure de *tetra*-butyle ammonium.⁴¹ (Schéma I-16)

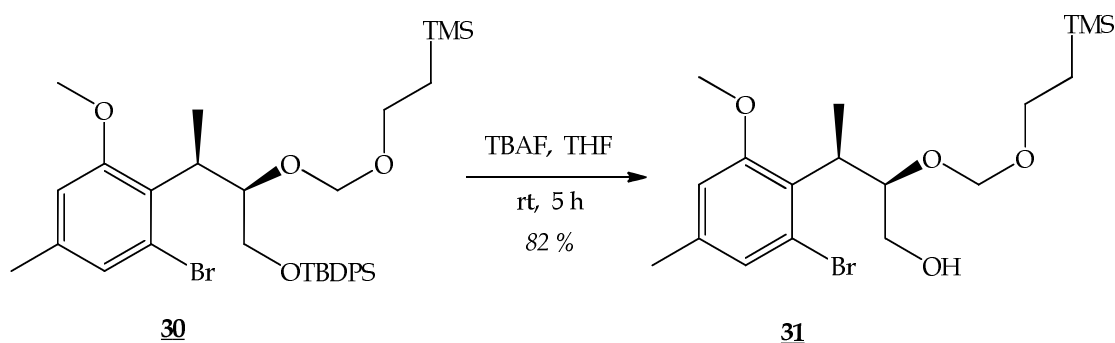


Schéma I-16 : Déprotection sélective de l'OTBDPS vs l'OMe

39. (a). Yang, Y.; Martinab, C. E.; Seeberger, P. H. *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 896 (b). Miyaoka, H.; Abe, Y.; Sekiya, N.; Mitome, H.; Kawashima, E. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 901

40. Loh, T.-P.; Feng, L.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6001

41. Li, J., Ph.D. Thèse, *Total Synthesis of Myxovirese A and Approaches toward the Synthesis of the A/B Ring System of Zoanthamine*. IndianaUniversity: Bloomington, Indiana, **1996**.

I.1.3. Ester (OAc)

Là encore, comme dans le cas de protection des hydroxyles sous forme d'éthers, l'acylation est une réaction importante à l'égard de la stabilité des esters correspondants dans diverses conditions. Cette méthode présente l'inconvénient de se faire sous des conditions dures.⁴²

➤ introduction

Les acétyles esters sont introduits par différentes méthodes : Paul et al⁴³ ont effectués l'acylation des phénols dans un milieu pyridinique en présence d'oxyde d'Aluminium sous irradiation micro onde. (Schéma I-17)

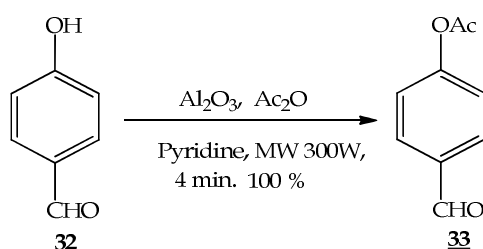


Schéma I-17 : Acylation des phénols sous MW

Commeiras et al⁴⁴ ont décrit l'acylation de l'hydroxyle de (*S,E*)-1-(furan-3-yl)-4-iodopent-3-en-1-ol **34** par Ac₂O en présence de DMAP (Schéma I-18).

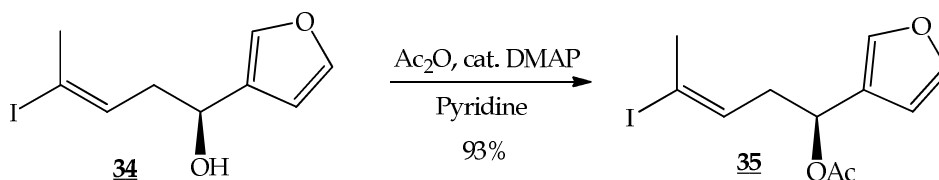


Schéma I-18 : Efficacité du couple DMAP/Pyridine pour l'acylation des alcools

L'acylation sélective de l'alcool secondaire le plus acide en C6 de la 10-deacétylbaccatin III **36** est difficile à réaliser, Damen et al⁴⁵ ont développé une méthode catalytique efficace utilisant le Yb(O₃SCF₃)₃ et le Lu(O₃SCF₃)₃.

42. Dilbeck, G. A.; Field, L.; Gallo, A. A.; Gargiulo, R. J. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4593.

43. Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4261.

44. Commeiras, L.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 509.

45. Damen, E. W. P.; Braamer, L.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6081.

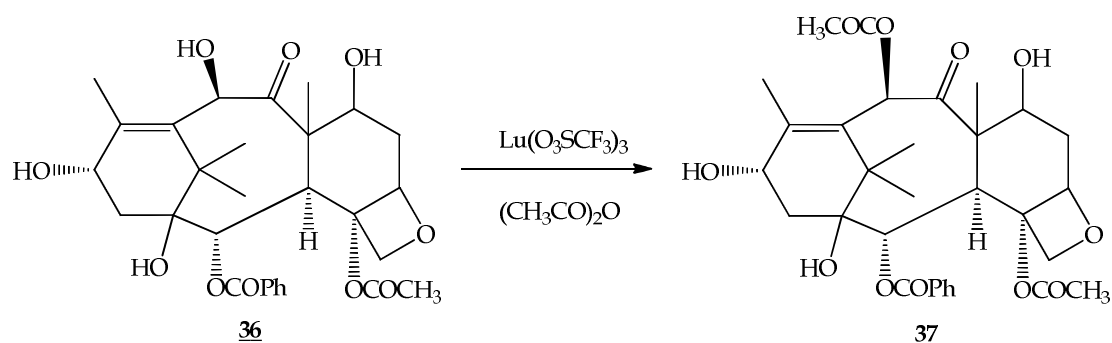


Schéma 19 : Acylation sélective d'alcool secondaire

➤ **clivage**

La déprotection du groupement OAc dans des conditions douces utilisant le K_2CO_3 est accompli sélectivement avec une stabilité remarquable du MOM éthers.⁴⁶ (Schéma I-20)

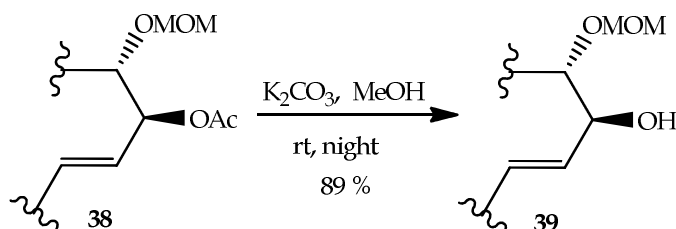


Schéma I-20 : Hydrolyse sélective d'acétyle ester dans un milieu basique

1.1.4. Sulfonates d'esters (OTs, OMs)

Le motif sulfonate d'ester est présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives, comme les agents alkylants et des inhibiteurs de prolifération des cellules.⁴⁷ La sulfonylation est rarement utilisée afin de protéger des hydroxyles vue la difficulté de régénération de l'alcool ou du phénol correspondants.²

➤ **introduction**

Das et al⁴⁸ ont rapporté une méthode de préparation des sulfonates d'esters avec une sélectivité remarquable pour les alcools primaires, secondaires, tertiaires et les phénols (Schéma I-21). La réaction est effectuée en utilisant l'acide *p*-toluène sulfonique en présence de $SiO_2/SOCl_2$.

46. Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3704.

47. Das, B.; Reddy, V. S.; Reddy, M. R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6717.

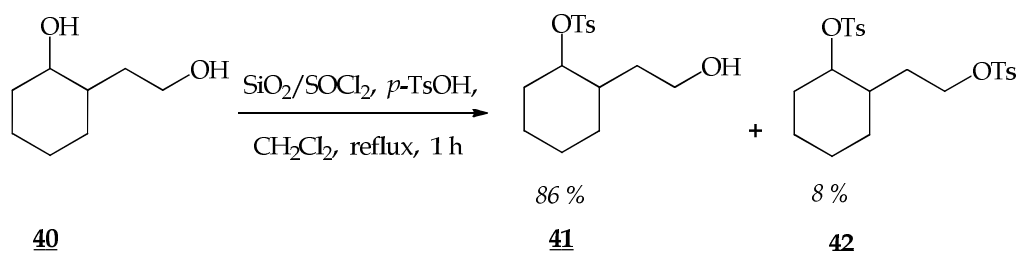


Schéma I-21 : Sulfonation des alcools secondaires en présence de *p*-TsOH

L'oxyde de cuivre est récemment utilisé pour catalyser la réaction de sulfonation des alcools et phénols avec le chlorure de tosyloxy.⁴⁸ (Schéma I-22)

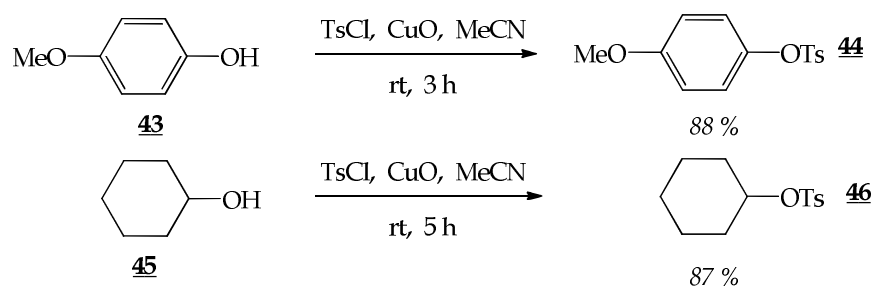


Schéma I22 : Sulfonation des alcools et phénols en présence de CuO

➤ **Clivage**

La désulfonation des hydroxyles alcooliques ou phénoliques nécessite généralement des conditions dures comme l'utilisation du MeONa.⁴⁹ (Schéma 23)

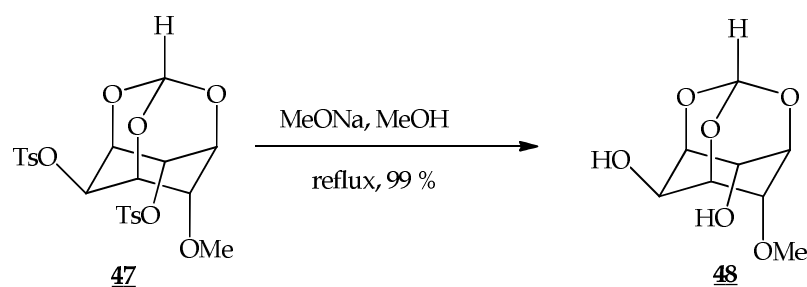


Schéma I-23 : Désulfonation des hydroxyles en présence de MeONa

48. Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1117.

49. Shaikh, N. S.; Bhor, S. S.; Gajare, A. S.; Deshpande, V. H.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5395

1.1.5. Les Carbonates (OCO₂R)

Les carbonates constituent une classe importante des composés ayant une importance pharmacologique et chimique.⁵⁰ Ils sont utilisés comme agents d'alkylation dans des réactions organiques, en chimie médicinale et pharmaceutique.⁵¹

Le groupement méthoxycarbonyle (OCO₂Me) est introduit sur un hydroxyle en utilisant le chlorofomate de méthyle sans sélectivité vis-à-vis la fonction amine.⁵²

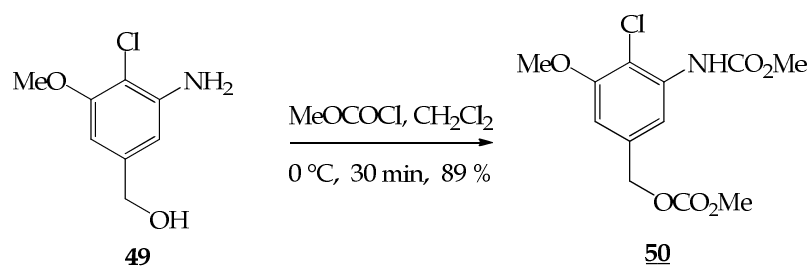


Schéma I-24 : Formation non sélective des carbonates et carbamate

➤ Clivage

Le carbonate est déprotégé sélectivement en présence de K₂CO₃.⁵³ (Schéma I-25)

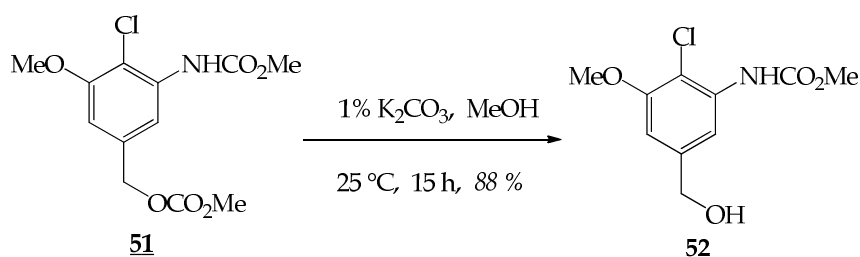


Schéma I-25 : Déprotection sélective des carbonates en présence des carbamates

D'autres groupements protecteurs sous forme de carbonates sont utilisés pour la protection des hydroxyles tels que : le O-Fmoc, le O-Cbz et le O-Boc. Récemment, diverses méthodes d'introduction et de clivage du motif O-Boc ont été décrites.

La *tert*-butoxycarbonylation d'hydroxyle d'alcools et phénols a été effectuée en présence de DMAP (Schéma I-26)⁵⁴, ce dernier est utilisé pour l'activation électrophile du Boc₂(O).

50. (a) Shaikh, A. A. G.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951–976 ; (b) Parrish, J. P.; Salvatore, R. N.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8207.

51. Singh, S. J.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4249.

52. Meyers, A. I.; Tomioka, K.; Roland, D. M.; Comins, D. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 1375.

53. Meyers, A. I.; Tomioka, K.; Roland, D. M.; Comins, D. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 1375.

54. Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6368.

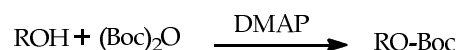


Schéma I-26 : *Tert*-butoxycarbonylation des alcools et phénols en présence de DMAP

Dans la plus part des cas, des acides comme le TFA⁵⁵ permet la déprotection du *tert*-butoxycarbonyl carbonate.

1.1.6. Protection des diols

L'importance des motifs 1,2 et 1,3-diol dans divers produits naturels (carbohydrates, macrolides et nucléosides) a conduit au développement de nombreux groupement protecteurs.⁵⁶

Le 2, 2-diméthoxy propane a été largement utilisé pour la protection des 1,2- et 1,3-diols sous forme de 2, 2-diméthyl-1,3-dioxolane et 2, 2-diméthyl-1,3-dioxane. Ces derniers sont obtenus dans les conditions fortement basiques et ils sont clivés dans des conditions acides.⁵⁷

1.1.6.1. 1,2-diol :

La protection d'un diol en 4*S*, 5*S* dihydroxy de **53** est effectuée en présence de l'acide camphorsulfonique (CSA) pour conduire à 1,3-dioxolane.⁵⁸ (Schéma I-27)

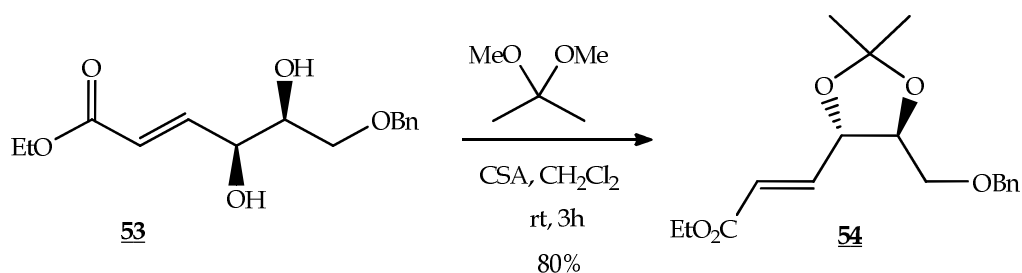


Schéma I-27 : Formation de 1,3-dioxolane à partir de 1,2-diol

1.1.6.2. 1,3-diol :

Les deux groupements hydroxyles d'un 3,5-dihydroxy sont convertis en 1,3-dioxane sous l'effet catalytique de *para*-toluène sulfonate pyridinium (PPTS).⁵⁹ (Schéma I-28)

55. Tomooka, K. ; Kikuchi, M. ; Igawa, K. ; Susuki, M. ; Keong, P.-H. ; Nakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4502.

56 . Bonner, T. G. *Methods Carbohydr. Chem.*, II, **1963**, 314.

57 . Amblard, F.;Aucagne, V.; Guenot, P.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 1239.

58 . Ahmed, M. M.; Berry, B. P.; Hunter, T. J.; Tomcik, D. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 745.

59. Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15346.

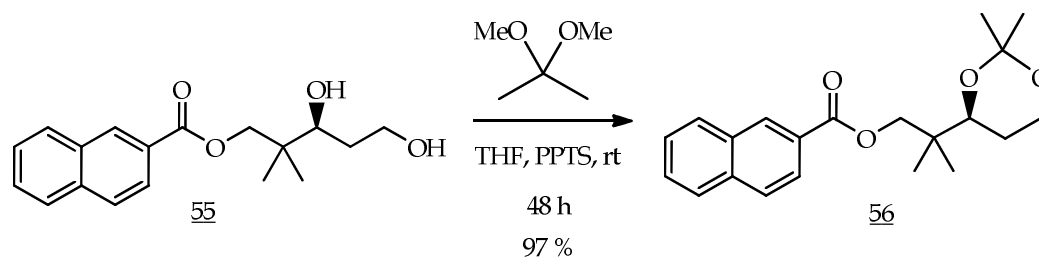


Schéma I-28 : Formation de 1,3-dioxane à partir de 1,3-diol

I.2. Protection de la fonction amine

Plusieurs composés organiques biologiquement actifs contenant la fonction amine, ont fait l'objet de plusieurs travaux de protection/déprotection ces dernières années en synthèse organique.⁶⁰ Dans ce cadre, la conception de nouvelles méthodes douces et efficaces pour la protection/déprotection de la fonction amine devient une priorité.

I.2.1 Alkyl amine R-NH-R'

Le groupement *N*-Bn est commodément clivé par hydrogénolyse par rapport l'éther benzylique.⁶¹ La protection *N*-Bn est largement utilisé en synthèse organique vue la stabilité de ce motif dans diverses conditions réactionnelles (traitement acide/base et les catalyseurs nucléophiles).

➤ introduction

Le groupement benzyle est introduit sélectivement sur la fonction amine de l' amino alcool **57** à l'aide du chlorure de benzyle en présence de carbonate de sodium.⁶² (Schéma I-29)

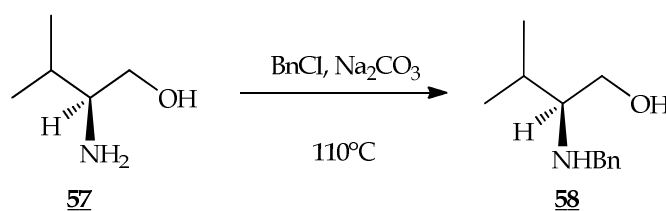


Schéma I-29 : Formation sélective de *N*-Bn vs *O*-Bn

Suzuki et al⁶³ ont rapporté la protection *N*-Bn₂ de la fonction amine des amino esters dans un milieu aqueux basique. (Schéma I-30)

60 . (a) Theodoridis, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2339. (b) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 199.

61. Jie, J. J.; Limberakis, C.; Pflum, D. A. *Modern organic synthesis in the laboratory*, Pfizer Global Research & Development. OXFORD university press. **2006** p. 177

62. Turgut, Y.; Hosgören, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3815.

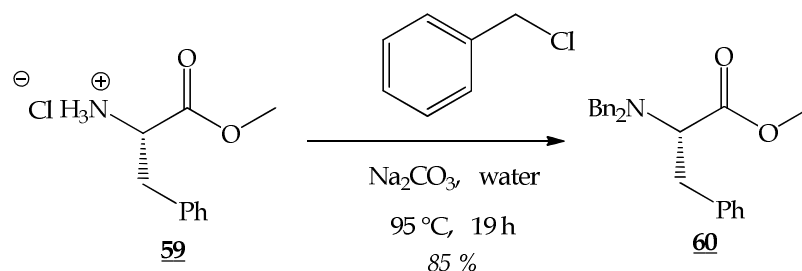


Schéma I-30 : Benzilation de la fonction amine *N*-Bn₂ dans un milieu aqueux

➤ **clivage**

Le groupement *N*-Bn peut être clivé par hydrogénolyse en présence de Pd/C dans EtOH (Schéma31).⁶⁴

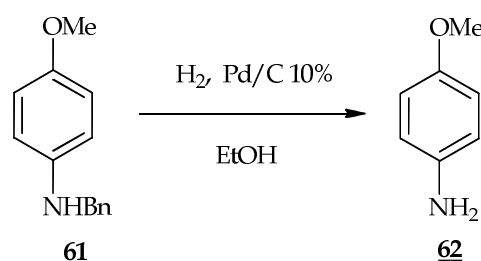


Schéma I-31 : Déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse

Le traitement d'acide aminé *N*-Bn₂ par H₂.Pd/C dans MeOH/AcOH permet la régénération de la fonction amine bis-protégée avec le benzyle avec de bons rendements.⁶³ (Schéma I-32)

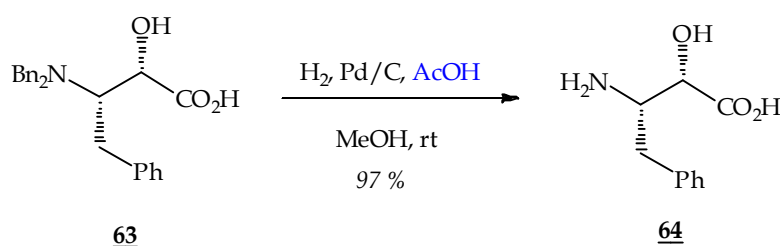


Schéma 32 : Déprotection *N*-Bn par hydrogénolyse en présence d'acide acétique

1.2.2. Sulfonamide (*N*-Ts, *N*-Ms)

Les sulfonamides sont une classe très importante de composés utilisées en industrie pharmaceutique, étant très employés comme des anticancéreux, antitumoraux et antiviraux.⁶⁵

63 .Suzuki, T.; Honda, Y.; Izawa, K.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7317.

64. Bailey, P.D.; Beard, M.A.; Dang, H.P.T.; Phillips, T.R.; Price, R.A.; Whittaker, J.A. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2150.

65. (a) Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.*, **2003**, *5*, 535; (b) Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *10*, 925.

Le groupement sulfonyle est couramment employé pour la protection de la fonction amine.⁶⁶ L'utilisation des chlorures de sulfonyle est une méthode de choix pour la sulfonylation des fonctions contenant des protons acides, en raison de réactivité et facilité de manipulation.⁶⁷

➤ **introduction**

La *mono*-sulfonylation des amines primaires et secondaires utilisant le TsCl et PhSO₂Cl a été effectuée en présence de CsF-Celite comme un catalyseur hétérogène.⁶⁸ (Schéma I-33)

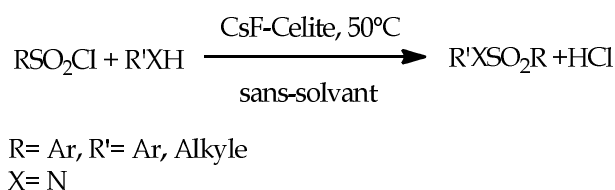


Schéma I-33 : Sulfonylation de la fonction amine en présence de CsF-Celite

➤ **Clivage**

Tamaddon et al⁶⁸ ont employés le CsF-Celite sous MW ou à 120°C pour la déprotection *N*-Ts et *N*-Ms, les rendements obtenus sont excellents. (Schéma I-34)

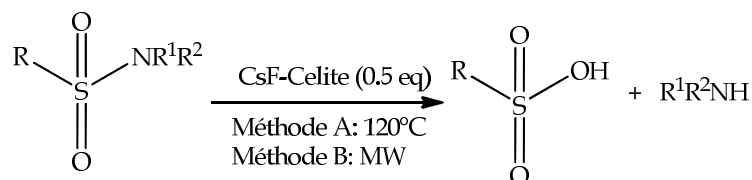


Schéma I-34 : Désulfonylation NSO₂R en présence de CsF-Celite sous MW

1.2.3. Amide

Parmi les différentes méthodes de protection de la fonction amine, l'acylation a suscité une grande attention, elle trouve des applications industrielles. Les amides sont stables vis-à-vis l'hydrolyse acide et basique et sont hydrolysées par chauffage dans des conditions fortement acides ou basiques.

66. Nishida, H.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3386.

67. K. K. Andersen, *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. D. N. Jones, Pergamon Press, Oxford, 1979, vol. 3

68. Tamaddon, F.; Nasiri, A.; Farokhi, S. *Catalysis Communications* **2011**, 12, 1477.

➤ **Acétamides**

Les amides sont fréquemment préparés à partir de chlorure d'acide ou d'anhydrides correspondant. D'autres réactifs et de méthodologies de couplage des amines ont été développés pour la formation des amides.⁶⁹

➤ **introduction**

L'utilisation de l'acide acétique plutôt que les réactifs conventionnels est avantageuse de point de vue économie d'atomes. Kulkarni et al⁷⁰ ont développés une nouvelle approche d'acylation chimiosélective d'amines aliphatiques, aromatiques et cycliques. Celle-ci est effectuée par l'acide acétique en présence de zéolite Y (SAR 5.2 silica/alumina ratio). (Schéma I-35)

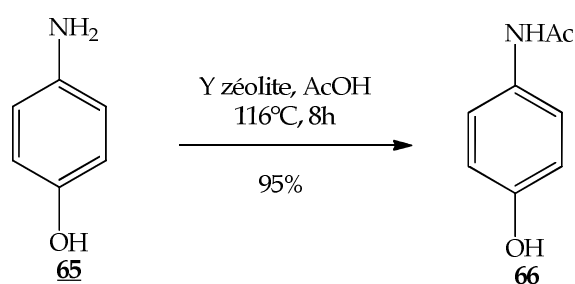


Schéma I-35 : Acylation sélective d'amine aromatique en présence de Zéolite

➤ **clivage**

L'hydrolyse enzymatique de l'acétamide avec l'acylase de Hog kidney a été effectuée avec une résolution énantiosélective importante.⁷¹ (Schéma I-36)

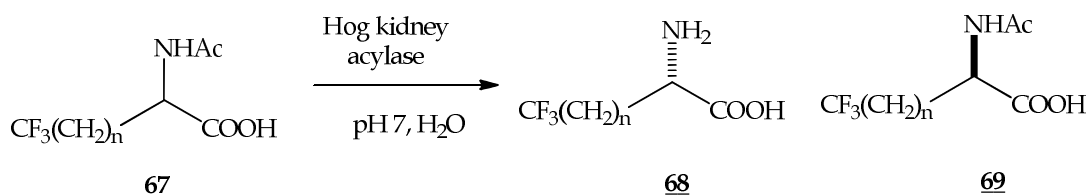


Schéma I-36 : Hydrolyse enzymatique d'amides

69. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827

70. Narender, N.; Srinivasu, P.; Kulkarni, S. J.; Raghavan, K. V. *Green Chem.*, **2000**, 2, 104.

71. (a) Tsushima, T.; Kawada, K.; Ishihara, S.; Uchida, N.; Shiratori, O.; Higaki, J.; Hirata, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5375. (b) Cox, R. J.; Sherwin, W. A.; Lam, L. K. P.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7449.

1.2.4. Carbamates

Les carbamates ont été employés pour la protection de la fonction amine. En effet, le doublet électronique libre porté par l'azote n'est pas réactif et est engagé en mésomérie avec le carbamate, il est alors possible de faire des aménagements fonctionnels sans un caractère nucléophile prononcé de l'amine.

1.2.4.1. Le *tert*-Butyloxycarbonyle (*N*-Boc)

L'efficacité des carbamates *tert*-butyliques est due à leur stabilité dans diverses conditions réactionnelles comme les attaques nucléophiles, les traitements basiques modérés et l'hydrogénation catalytique.⁷²

➤ *introduction*

Heydari et al⁷³ ont développés une méthode efficace avec de bons rendements. La *N*-*tert*-butoxycarbonylation des amines primaires et secondaires est effectuée dans un milieu hétérogène en utilisant le di-*tert*-butyle dicarbonate en présence d'hétéropolyacide H₃PW₁₂O₄₀. (Schéma I-37)

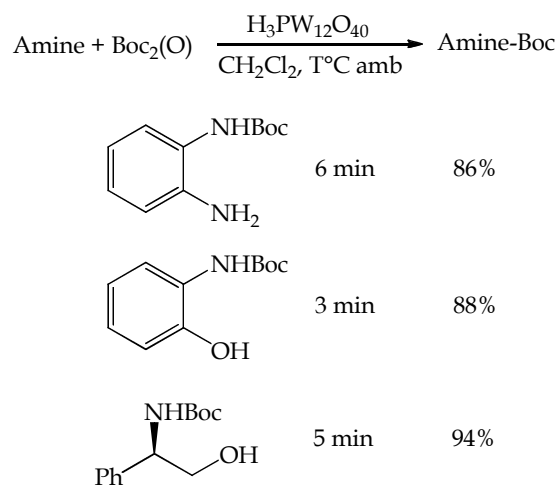


Schéma I-37 : *N*-*tert*-butoxycarbonylation sélective en présence de HPA (H₃PW₁₂O₄₀)

➤ *clivage*

La déprotection chimiosélective *N*-Boc est communément réalisé par un traitement acide et est accomplie rapidement en utilisant 5 équivalents de TFA à 60°C pendant 30 min.⁷⁴

72. Satori, G.; Ballin, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 199.

73. Heydari, A.; Shiroodi, R. K.; Hamadi, H.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5865.

74. Srinivasan, N.; Yurek-George, A.; Ganasan, A. *Molecular Diversity* **2005**, *9*, 291.

(Schéma I-38) La sélectivité de cette méthode de déprotection *N*-Boc est approuvé par la préservation de l'éther OTBDMS.

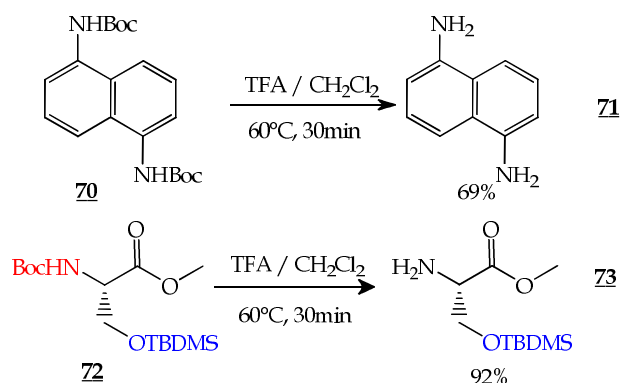


Schéma I-38 : Déprotection *N*-Boc en présence de TFA

I.2.4.2. Le Benzyloxycarbonyl (Cbz)

Le benzyloxycarbonyl (Cbz) est un groupement très utile pour la protection des amines en synthèse organique et particulièrement en synthèse des peptides, des alcaloïdes et des acides aminés.^{75,76} Le motif Cbz est très commode dans la protection de la fonction amine des molécules polyfonctionnelles, celle-ci est due à la stabilité vis-à-vis diverses conditions acides/basiques et aussi son orthogonalité vis-à-vis des autres groupements protecteurs.

➤ introduction

Le traitement des amines aliphatiques (cyclique, acyclique) et aromatiques par le chloroformate de benzyle en présence de nitrate de lanthanum(III) hexahydraté ($\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) conduit aux carbamates correspondants. La chimiosélectivité de la *N*-benzyloxycarbonylation est réalisée en présence des hydroxyles d'alcools aliphatique et phénols.⁷⁷ (Schéma I-39)

75. Bailey, P. D. *An Introduction to Peptide Chemistry*; Wiley: Chichester, **1990**; pp 114.

76. Fieser, L. F.; Fieser, M. In *Reagents in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1967**; Vol. 1, p 109.

77. Chinni M. K.; Narasimhulu, M.; Srikanth. R.T.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 55.

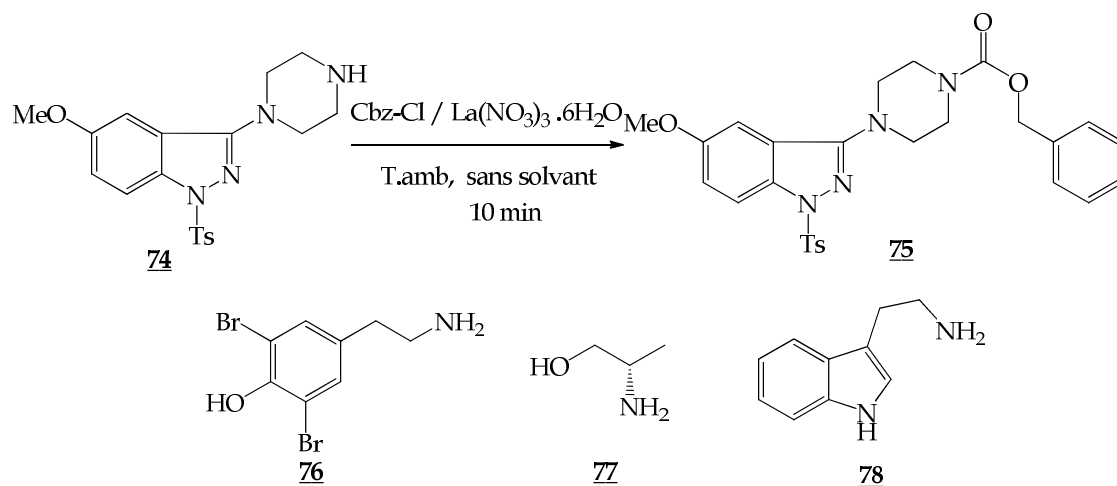


Schéma I-39 : Protection *N*-Cbz en présence de lanthanum(III) hexahydraté

➤ *clivage*

La déprotection *N*-Cbz est couramment effectuée dans les conditions d'hydrogénation catalytique⁷⁸. L'hydrogénolyse du benzyl 4-(2-ethoxy-2-oxoethylidene) piperidine-1 carboxylate **79** abouti à la déprotection de *N*-Cbz et aux composés secondaires **81** et **82**.⁷⁹ (Schéma I-40)

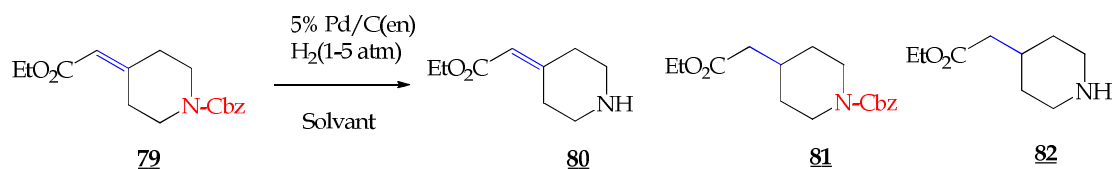


Schéma I-40 : Hydrogénolyse du benzyloxycarbone et hydrogénation de la double liaison

La déprotection du groupement *N*-Cbz dans les conditions basiques modérées est peu décrite dans la littérature,⁸⁰ Chen et al⁸¹ ont réussi à développer la déprotection *N*-Cbz régiosélective par traitement avec NaOH (1.5 M). En effet, le même composé a subi une déprotection sur deux positions en milieu NaOH (2.5 M) à 50°C (Schéma I-41). Ce protocole est utilisé en synthèse de précurseurs de la kanamycine A et d'autres dérivés antibiotiques.

78. Bergmann, M.; Zervas, L.; Ross, W. F. *Journal of Biological Chemistry* **1935**, *111*, 245

79. Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8433

80. (a) Angle, S. R.; Arnaiz, D. O. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 515. (b) Blomberg, D.; Hedenstrom, M. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3500.

81. Chen, G-H.; Pan, P.; Chen, Y.; Meng, X-B.; Li, Z-J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5922

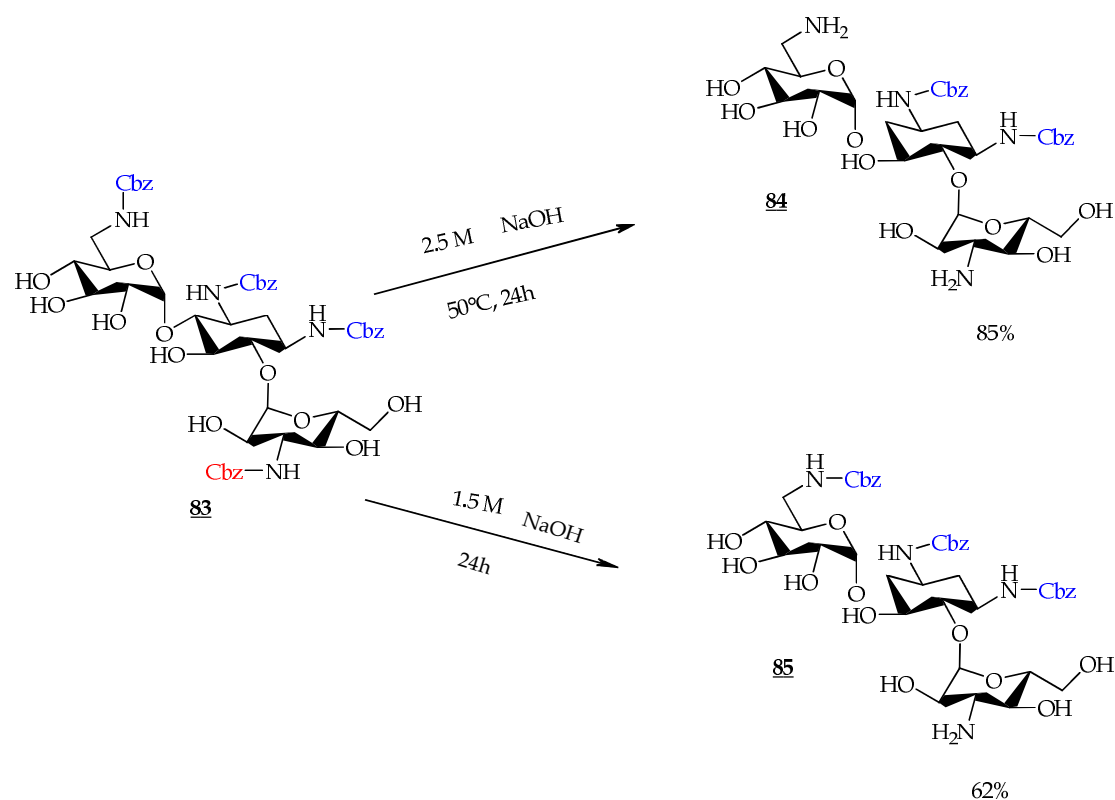


Schéma I-41 : Déprotection *N*-Cbz dans un milieu basique de NaOH

1.2.4.3. Le 9-Fluorenylmethyloxycarbonyle (*N*-Fmoc)

La forme carbamique *N*-Fmoc est largement utilisée pour la protection de la fonction amine en synthèse peptidique sur phase solide ou en solution, vu sa stabilité dans les conditions acides et son orthogonalité vis-à-vis les formes *N*-Boc et *N*-Cbz.⁸²

➤ Introduction

La protection *N*-Fmoc d'acide aminé qui possède une fonction amine secondaire est effectuée utilisant le Fmoc-Cl en excès (4,4 éq) dans un mélange du (dioxane/H₂O : 2/1) en présence du diisopropyléthylamine à température ambiante.⁸³ (Schéma I-42)

82. (a) Carpino, L.A.; Han, G.Y. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3404. (b) Koole, L.H.; Moody, H.M.; Broeders, N.; Quaedflieg, P.; Kui-jpers, W.H.A.; Vangenderen, M.H.P.; Coenen, A.; Vanderwal, S.; Buck, H.M.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1657.

83. Tchertchian, S.; Hartley, O.; Botti, P. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 9208.

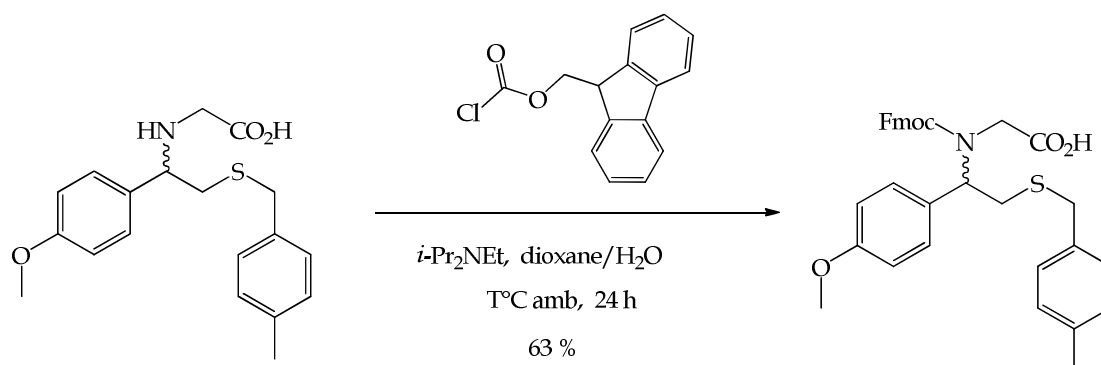


Schéma I-42 : Protection *N*-Fmoc dans un milieu basique

Récemment, la protection par le 9-Fluorenylméthylloxycarbonyl d'une série d'amines aliphatiques et aromatiques, acides aminés, amino alcools est rapporté dans un milieu aqueux dans des conditions douces et en absence de catalyseurs (Schéma I-43). L'utilisation de l'éthanol comme un co-solvant est indispensable dans le cas des solutés insolubles dans l'eau. Cette méthode s'est avérée être chimiosélective en présence de nucléophiles modérés.⁸⁴

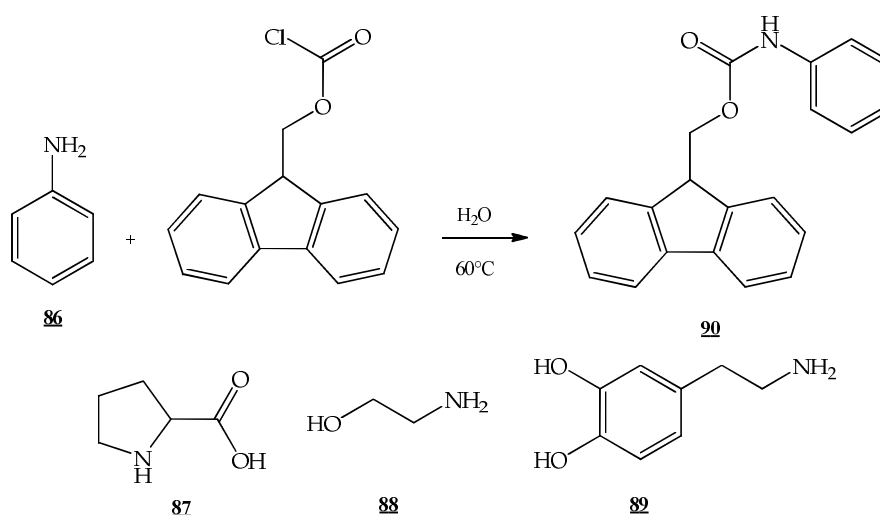


Schéma I-43 : Protection *N*-Fmoc dans un milieu aqueux neutre

➤ *clivage*

Le Fmoc est souvent stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, il a été observé que dans des conditions particulières, il peut être clivé par traitement avec H₂/Pd/C, dans le mélange AcOH/MeOH.⁸⁵

84. Gawande, M. B.; Branco, P. S. *Green Chem.*, **2011**, 13, 3355.

85. Carpino, L-A. ; Han, G-Y.J. *Org. Chem.* **1972**, 37, 3404.

James et *al*⁸⁶ ont rapportés la déprotection du *N*-Fmoc en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) en quantité catalytique et le 1-octanethiole. (Schéma I-44)

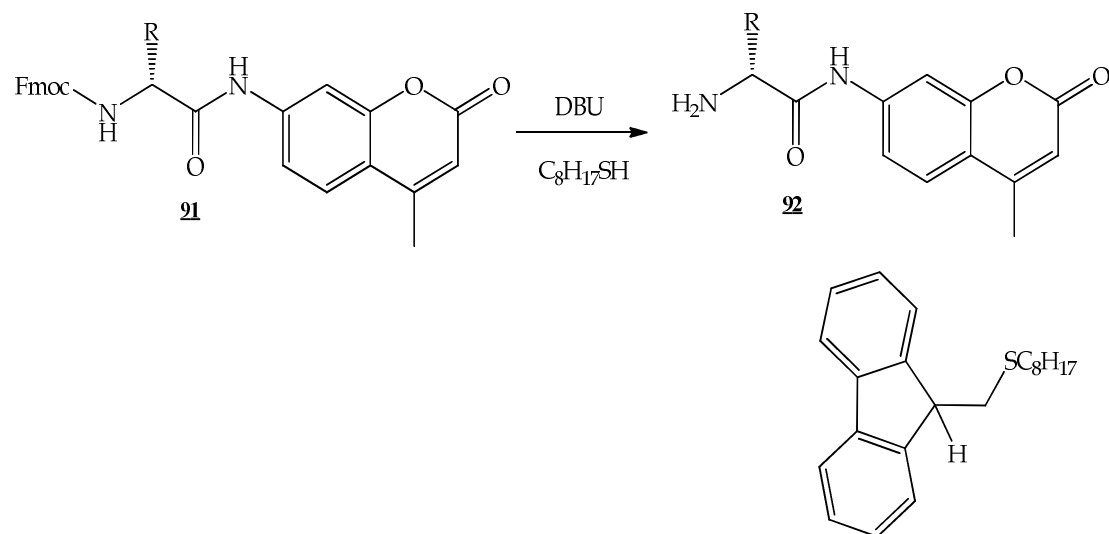


Schéma I-44 : Déprotection *N*-Fmoc en présence DBU/1-octanethiol

II. ROLE DES GROUPEMENTS PROTECTEURS EN SYNTHÈSE TOTALE

La synthèse de molécule polyfonctionnelle nécessite souvent des étapes de protection/déprotection séquentielles des fonctions réactives. L'orthogonalité des groupements protecteurs nécessite une planification studieuse des enchainements synthétiques afin de maintenir les fonctions organiques dans les molécules cibles.

II.1. SYNTHÈSE TOTALE DU LUZOPEPTINES

Exemple de choix, d'introduction et de clivage des groupements protecteurs.

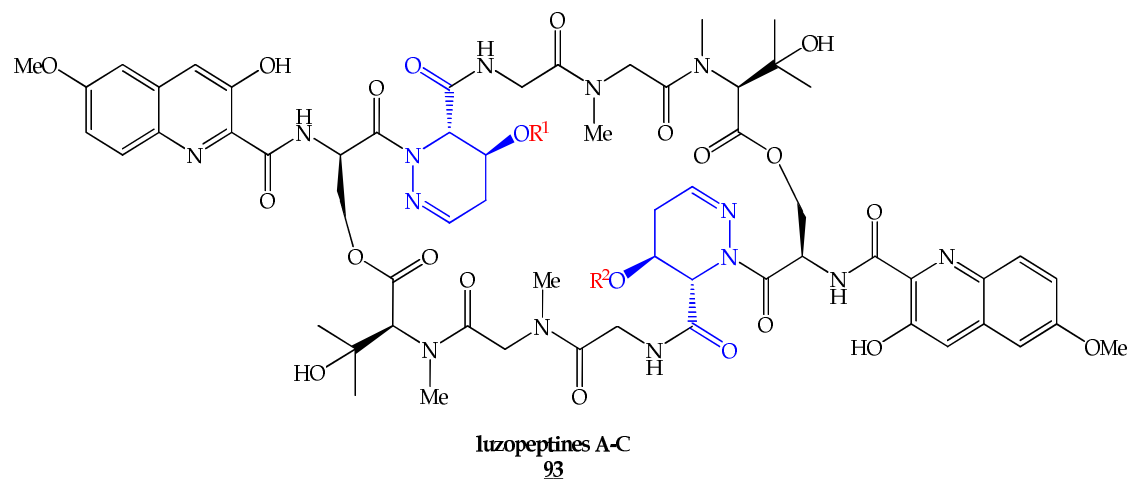
Les luzopeptines A-C **93** (Fig I-2) ont été isolé de la première fois à partir d'une culture bactérienne d'*Actinomadura luzonensis*.⁸⁷ Ils décrivent le luzopeptine, en mettant en valeur une activité anti-tumorale. D'autres études, ont montré des effets thérapeutiques de ce produit naturel contre une large gamme de cancers.

Tous les luzopeptines ont une analogie de structurale présentée sous forme de dimère avec le cyclodepsipeptides qui possède un chromophore substitué de quinoline. Les composés de A-C se différencient seulement dans la substitution sur l'acide 4- hydroxydehydropiperazique.

86. James E. Shepeck H, Heidi Kar, Hui Hong. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5329

87. (a) Ohkuma, H.; Sakai, F.; Nishiyama, Y.; Ohbayashi, M.; Imanishi, H.; Konishi, M.; Miyaki, T.; Koshiyama, H.; Kawaguchi, H. *J. Antibiot.*, **1980**, 1047. (b) Tomita, K., Hoshino, Y., Sasahira, T. Kawaguchi, H.; *J. Antibiot.*, **1980**, 33, 1098 (c) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Sakai, F.; Tsuno, T.; Koshiyama, H.; Naito, T.; Kawaguchi, H. *J. Antibiot.*, **1981**, 34, 148.

La première synthèse totale des luzopeptines A-C est décrite par Boger et *al.*⁸⁸ L'approche synthétique compte l'introduction ultérieure du chromophore de quinoline. En outre, l'association des fragments, et la macro-cyclisation impliquant les carboxylates des acides dehydropiperaziques a été effectué pour assembler le noyau dimère de luzopeptins.



composés	R ¹	R ²
Luzopeptine A	Ac	Ac
Luzopeptine B	H	Ac
Luzopeptine C	H	H

Fig I-2 : structure des Luzopeptines.

88. (a) Boger, D. L.; Ledebauer, M. W.; Kume, M.; Searcey M.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11375. (b) Boger, D. L.; Ledebauer M. W.; Kume, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1098. (c) Boger, D. L.; Ledebauer, M.; Kume, W. M.; Jin, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, 2424.

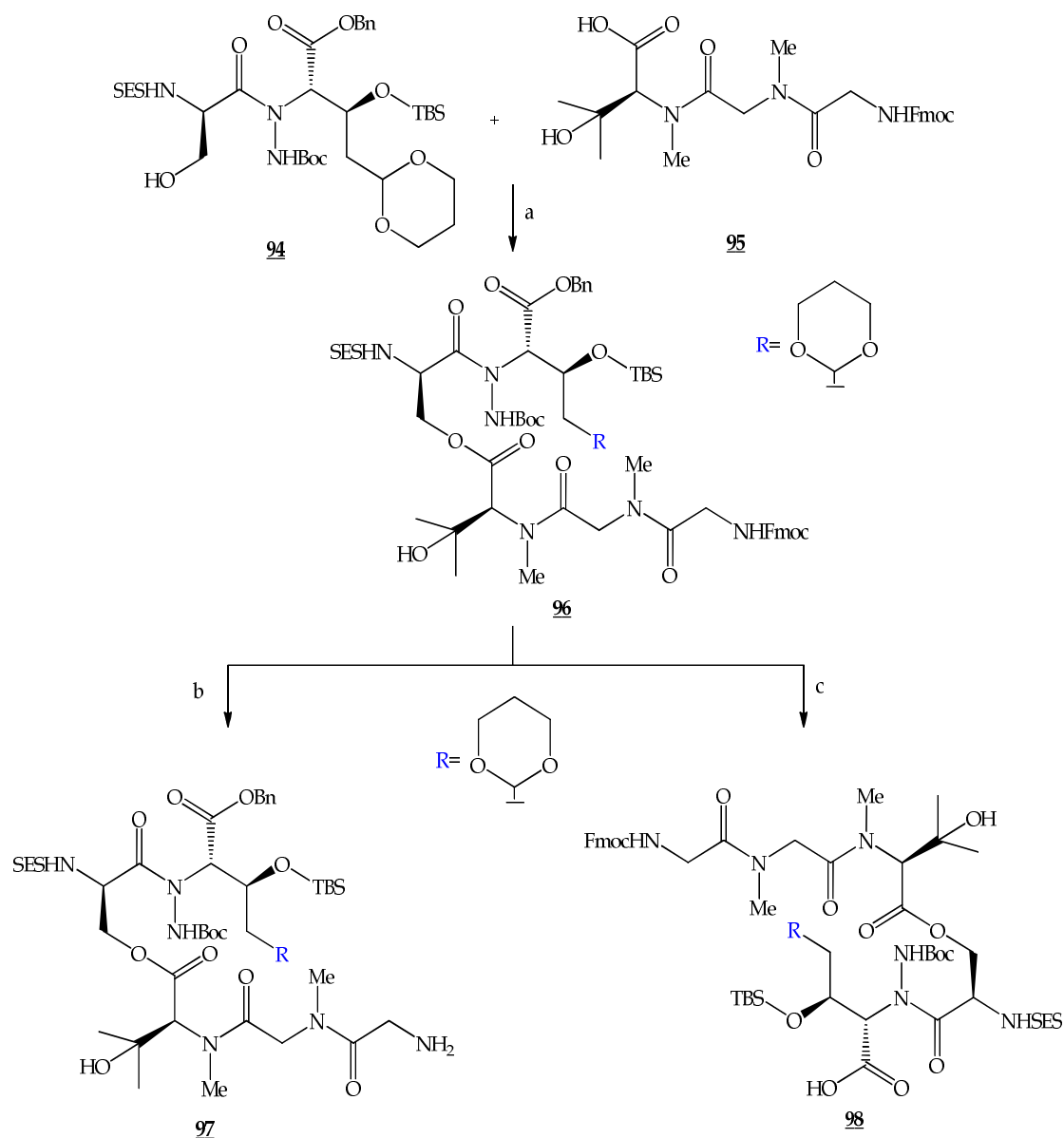


Schéma I-45 : Préparation de l'amine **97** et l'acide carboxylique **98**

a) DCC-DMAP, 73%; b) Et₂NH, 100%; c) H₂, Pd/C, 78%.

Composé **94** : dipeptide dérivé de la sérine contenant cinq types de groupements protecteurs (*N*-HBoc, *N*-HSES, COOBn, OTBS, OTHP).

Composé **95** : tripeptide à *N*-terminal sous forme de *N*-Fmoc.

Le fragment clé **96** de cet aménagement fonctionnel, il est le produit d'accouplement de **94** et **95** par le DCC-DMAP. D'autre part, La déprotection sélective de *N*-HFmoc du **96** par l'Et₂NH aboutit à *N*-terminal libre de **97** et l'hydrogénolyse de l'ester benzylique conduit à l'acide carboxylique **98** (Schéma I-45).

La condensation de **97** et **98** en utilisant EDCI et HOAt conduit à l'intermédiaire linéaire **7**. En une seule étape, la double déprotection de OBn et NHFmoc du **99** sous des conditions particulières d'hydrogénolyse pour former l'acide correspondant, qui va subir une cyclisation en présence de EDCI et HOAt pour donner le macrocycle **100**. (Schéma I-46)

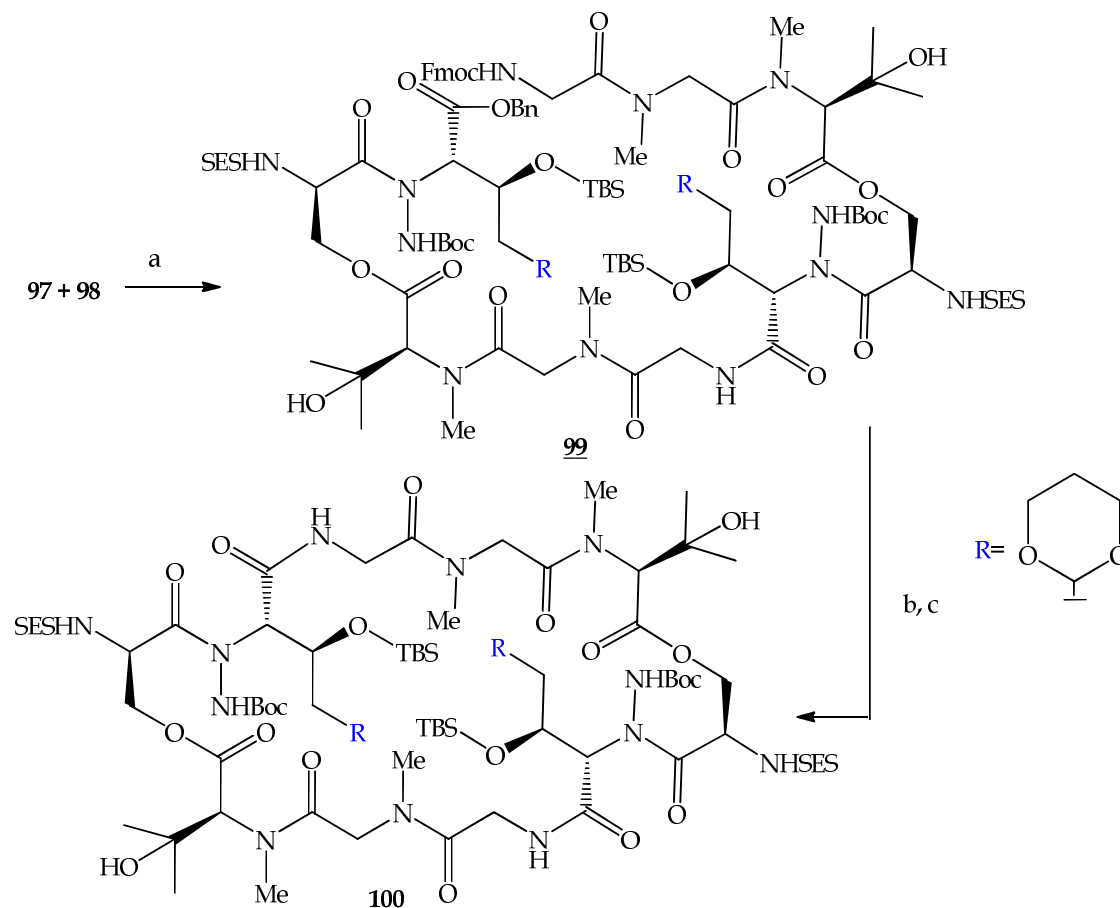


Schéma I-46 : Synthèse du macrocycle **100**

a) EDCI, HOAt, 64%; b) HCO₂NH₄, Pd/C, 98%; c) EDCI, HOAt, 63%.

La formation du cycle de l'acide dehydropiperazique est effectuée par la déprotection en milieu TFA du *N*-Boc et du dioxane acétal, et une cyclisation en une seule étape. Les groupements NHSEs et OTBS sont clivés avec succès en une seule étape par le HF. L'insertion du chromophore de quinoline est réalisé par la condensation entre l'acide 3-hydroxy-6-méthoxyquinoline-2-carboxylique et la fonction amine terminal du macrocycle pour conduire au luzopeptine C (Schéma I-47). Le traitement de ce dernier par un excès d'anhydride acétique a aboutit au dérivé A et B.

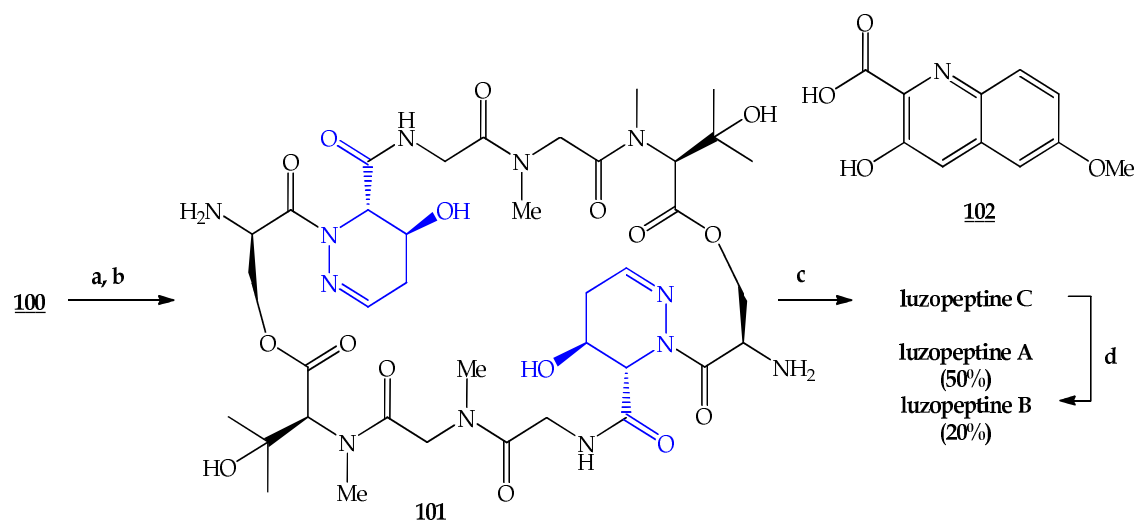


Schéma I-47: Formation du cycle de l'acide déhydropiperazique et insertion du chromophore quinoline

a) TFA, CH₂Cl₂, anisole, 68%; b) HF; c) **102**, EDCI, HOBt, 80%; d) Ac₂O, pyridine; Na₂CO₃(aq).

II.2. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DE L'ACIDE PIPÉRAZIQUE

L'acide pipérazique est un motif très important rencontré dans diverses classes de métabolites secondaires incluant des peptides macrocycliques et des depsipeptides (monamycin). La majorité de ces derniers possèdent des propriétés biologiques importantes, ils sont utilisés comme des antiviraux et des inhibiteurs efficaces de la transcriptase inverse de HIV à des concentrations sub-cytotoxiques.⁸⁹

La synthèse de l'acide pipérazique nécessite l'utilisation de trois types de groupements protecteurs tout au long de la synthèse (Schéma I-48). Le *Tert*-butylhydrazinecarboxyle **103** est protégé avec le Troc pour voir la forme Boc-Troc azodicarboxylate **104**, la réaction de α -amination entre le β -OTBS aldéhyde et le **105** conduit à l'intermédiaire **106** en présence d'un catalyseur de type tétrazole **107**. Une régiosélectivité importante est observée lors de l'amination, ce qui est expliqué par les différents environnements électroniques de *N*-Boc et *N*-Troc. L' α -hydrazino *N*-Boc *N*-Troc *O*-TBS avec une fonction aldéhyde libre a subi une intra-cyclisation en présence de hydride sodique et le bromure de vinyle-triphényle phosphonium **108** pour donner au 3,6-dihydropyridazine **109**, l'hydrogénation avec l'oxyde de platine conduit à l'intermédiaire clé de la synthèse **110**.

89. Oelke, A. J.; France, D. J.; Hofmann, T.; Wuitschike, G.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1445

La préparation des précurseurs **113-114** nécessite une orthogonalité des groupements Boc, Troc et TBS entre eux.

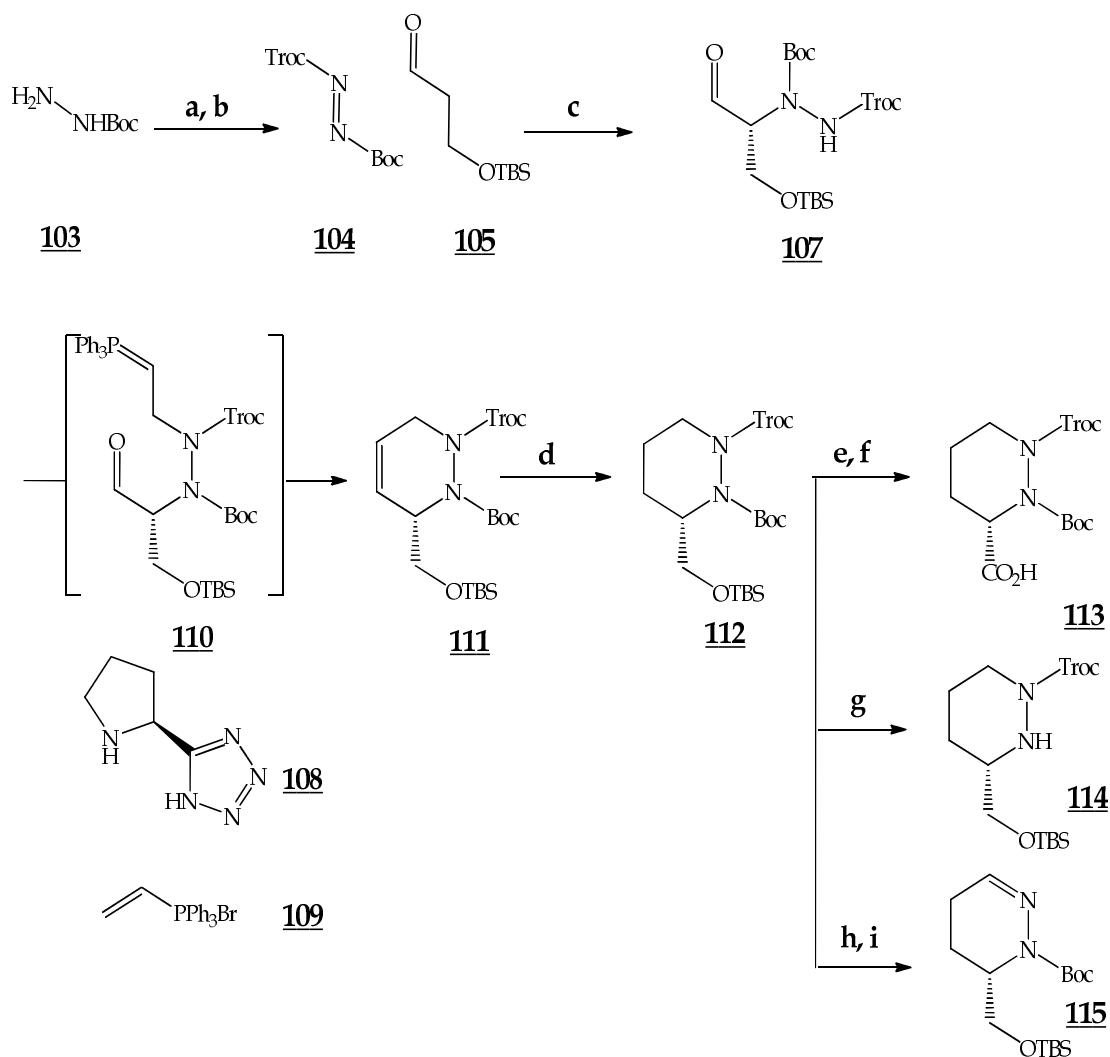


Schéma I-48: Synthèse des précurseurs d'acide pipérazique

a) TrocCl, NMM, THF, 0°C à T°C amb; b) NBS, pyridine, toluène, T°C amb. (2 étapes); c) **108**, CH₂Cl₂, -5°C, et **109**, NaH, THF, -5°C à T°C amb, 90% ; d) PtO₂, H₂ (10 bar), THF, T°C amb, 98%; e) HCl (4 M dans le dioxane), CH₂Cl₂, THF, 0°C à T°C amb; f) NaIO₄, RuCl₃.nH₂O, H₂O, acétone, MeCN, T°C amb, 94% (2 étapes); g) TESOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0°C à T°C amb, 94%; h) Zn, NaH₂PO₄, THF, H₂O, T°C amb, 99%; i) (PhSeO)₂O, THF, T°C amb, 85%.

Conclusion

Dans ce chapitre, Quelques groupements protecteurs ont été étudiés en détail en mettant en valeur pour chacun ses spécificités chimiques qui concernent la bien protection/déprotection dans différents milieux. On a présenté aussi la nécessité de l'utilisation de différents groupements protecteurs en synthèse totale pour la conception de l'orthogonalité.

Les besoins environnementaux mettent en œuvre un défi de concevoir des nouvelles méthodes d'introduction et de clivage des groupements protecteurs sous des conditions adaptés aux exigences d'une chimie propre. Dans ce contexte, les recherches sont orientées vers l'investigation de la possibilité d'utiliser l'eau comme solvant et intermédiaire en synthèse organique et également en chimie des groupements protecteurs.

***LA PROTECTION/DEPROTECTION
DE LA FONCTION AMINE
DANS DES CONDITIONS
ECO-ENVIRONNEMENTALES***

Introduction

La synthèse organique a pour objectif essentiel, la découverte de nouvelles molécules et la mise au point de nouveaux procédés de préparation et de synthèse. Pour que cette dernière soit rentable et propre, elle doit satisfaire partiellement à certaines exigences. Dans ce cadre, il faut diminuer ou éliminer les quantités de solvants organiques en développant des procédés faisant appels à des solvants alternatifs tels que les liquides ioniques et l'utilisation de l'eau, des réactions sans solvants ou l'utilisation des catalyseurs régénérables.

- L'eau, peut-elle être utilisée comme solvant, réactif et intermédiaire en synthèse organique ?

Cependant, l'utilisation de solvants dans les réactions est souvent essentielle pour faciliter la solubilité des réactifs, le transfert de masse et de chaleur. D'autre part, le choix de solvant influe directement sur la vitesse, la sélectivité et les déplacements des équilibres chimiques.⁸⁹ Beaucoup de travaux ont été consacrés ces dernières années au développement des milieux réactionnels approuvés et plus particulièrement l'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel.⁹⁰ De point de vue environnemental et économique, il est très intéressant de faire appel à l'eau qui offre plus d'avantages qu'un solvant organique: bon marché, disponibilité, non-toxicité, non-inflammable etc....

Dans les deux précédentes décennies, l'eau est considérée comme un mauvais solvant en synthèse organique, vue de son faible pouvoir de solubiliser les composés organiques, ou elle apparaît comme un produit indésirable. Récemment, il est bien établi que la structure unique de l'eau et ses propriétés physico-chimiques mènent aux interactions particulières : la polarité, la formation des ponts d'hydrogène, l'effet hydrophobe et le transfert de phase dans les milieux hétérogènes.

Le développement de nouvelles méthodes efficaces, rapide et respectant l'environnement s'articule autour de : la réduction des quantités catalytiques, la diminution des temps de réaction, la facilité de purification du produit final. En effet, l'émergence de l'utilisation de l'eau comme solvant en synthèse organique est probablement développée par un travail intéressant de Breslow en 1980 sur l'amélioration de la vitesse de la réaction de

89. C. Reichardt and T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**.

90. (a) Lubineau, A.; Auge, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741.(b) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie, London, **1998**. (c) Lindstrom, U. M. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2751. (d) Li, C.-J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3095. (e) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 68. (f) C.-J. Li and T.-H. Chan, *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **2007**.(g) U.M. Lindstrom, *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, Blackwell, OXFORD, UK, **2007**.(h) Chanda, A.;Fokin, V. V. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 725.(i) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 6302.

Diels-Alder dans l'eau comparée à d'autres solvants organiques.⁹¹ Dans cette étude, il a été constaté que la réaction de cycloaddition de butenone et cyclopentadiène dans l'eau est 740 fois rapide que dans l'isooctane, par ailleurs une sélectivité remarquable est obtenue dans l'eau ($endo/exo=24.40$) par rapport au cyclopentadiène ($endo/exo=3.85$).

Récemment, Narayan et *al.*⁹² ont pu définir les conditions réactionnelles pour des réactifs insolubles dans l'eau (Schéma II.1). La réaction de quadricyclane **116** et le diméthyle azodicarboxylate **117** est menée avec une variété de solvants, ils ont constaté qu'il y a d'autres paramètres tels que l'effet dipolaire et la formation des ponts d'hydrogène peuvent influencer sur la vitesse de la réaction. De plus, l'hétérogénéité du milieu réactionnel est un facteur important qui peut améliorer la vitesse de la réaction (10 min dans l'eau).

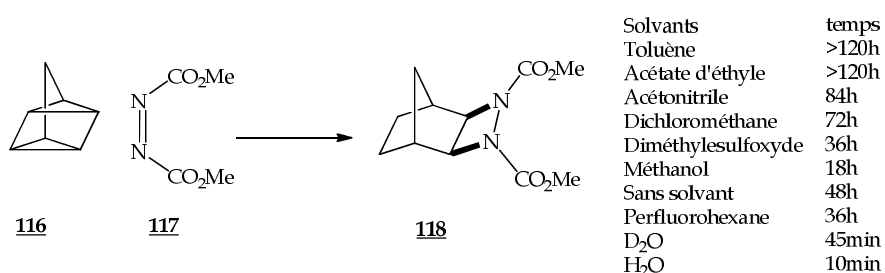


Schéma II-1. Effet de solvant sur la réaction de quadricyclane et le diméthyle azodicarboxylate

La protection et la déprotection des fonctions organiques jouent un rôle très important en synthèse organique multi-étapes. La présence de la fonction amine dans divers composés biologiquement actifs fait de la protection une nécessité pendant leurs synthèses. Il existe toute une série de groupements protecteurs utiles pour le blocage de la fonction amine, ils sont très utilisés en chimie des peptides, nucléosides et polymères (Bn, Cbz, Boc, Fmoc et sulfonamide). Toutefois, les différentes méthodes classiques d'introduction et de clivage de ces groupements rapportés dans la littérature présentent des inconvénients comme la manipulation dans des conditions drastiques et la génération des produits secondaires ainsi bien que la sélectivité est inaccomplie.

Lorsqu'il s'agit de protection, on doit faire appel à deux étapes de synthèse supplémentaires, ce qui est en contradiction avec le huitième principe du concept de la chimie verte. Néanmoins, la nécessité de protection exige l'utilisation de procédés environnementaux et économiques pour développer de nouvelles méthodes qui visent à minimiser le plus possible les impacts écologiques et toxicologiques.

91. Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7816.

92. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 3275

I. LA PROTECTION N-Boc.

La *N-tert*-butoxycarbonylation est largement utilisée en synthèse organique et plus particulièrement en synthèse peptidique vue la facilité d'introduction et de clivage et du fait de la stabilité du *N*-Boc dans les conditions basiques, et sa résistance aux attaques nucléophiles et aux hydrogénations catalytiques⁹³, ce qui le rend orthogonal par rapport aux plusieurs groupements protecteurs.⁹⁴ Dans ce type de réactions, la chiralité n'est pas affectée.⁹⁵

Il existe toute une série de réactifs générant le groupement Boc en synthèse organique selon le besoin. Parmi eux le Boc₂(O) **119**, BocONH₂ **120**, le *tert*-butylcarbonazidate (BocN₃) **121**, BocON=N(CN)Ph **123**, le 1-(*tert*-butoxycarbonyl)benzotriazole **122**,⁹⁶ le chlorure de 4-(diméthyleamino)-1-*tert*-butoxycarbonyle pyridinium **124**⁹⁷ le 2-*tert*-butoxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile **125**.⁹⁸ (Schéma II-2)

93. Houben-Weyl, Wuensch E., 4th Ed. *In Methods of Organic Chemistry*; Muller, E.; Bayer, O.; Meerwein, H.; Ziegler, K. Eds.; George Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1974**, 15 (1), 46.

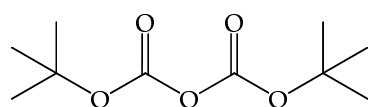
94. (a) Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6739 (b) Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 270; (c) Lutz, C.; Lutz, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6385

95. (a) Gross, E.; Meienhofer, J. *In The Peptides*; Academic Press: New York, **1981**; Vol. 3; (b) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 304; (c) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.

96. (a) Tarbell, D. S.; Yamamoto, Y.; Pope, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1972**, 69,730; (b) Itoh, M.; Hagiwara, D.; Kamiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 718; (c) Harris, R. B.; Wilson, I. B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 231; (d) Hansen, J. B.;Nielsen, M. C.; Ehrbar, U.; Buchrad, O. *Synthesis* **1982**, 404; (e) Katritzsky, A. R.;Fali, C. N.; Li, J.; Ager, D. J.; Prakash, I. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1623.

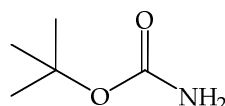
97. Guibe-Jampel, E.; Wakselman, M. *Synthesis* **1977**, 772.

98. Kocienski, P.J. *In Protecting Groups*; George Thieme Verlag: Stuttgart,New York, **2005**



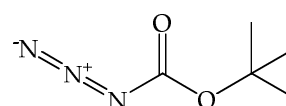
di-*tert*-butyl dicarbonate

119



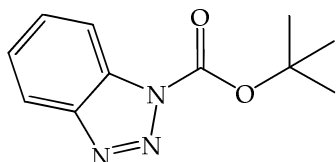
tert-butyl carbamate

120



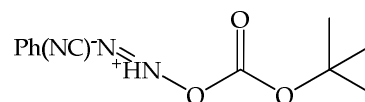
tert-butyl carbonazide

121



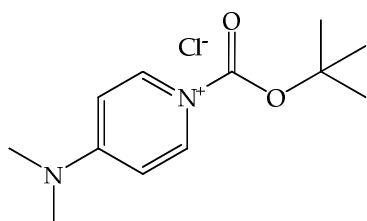
1-(*tert*-butoxycarbonyl)benzotriazole

122



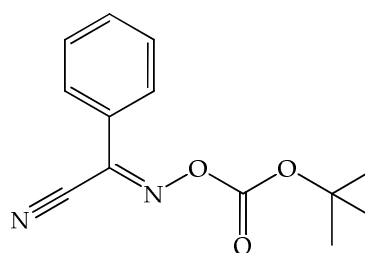
2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)diazen-2-ium-1-ide:benzonitrile (1:1)

123



Chlorure de 4-(diméthyl-amino)-1-*tert*-butoxycarbonyle pyridinium

124



2-*tert*-butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitrile

125

Schéma II-2. Réactifs utilisés pour l'introduction du *tert*-butoxycarbonyle

Le di-*tert*-butyle dicarbonate $\text{Boc}_2(\text{O})$ est le réactif le plus employé pour l'introduction du groupement Boc sur la fonction amine. Cette utilité est clairement due à la stabilité et à l'efficacité du réactif, il est disponible et peu coûteux.

Plusieurs méthodes de protection de la fonction amine avec le Boc en utilisant le $\text{Boc}_2(\text{O})$ ont été développées, et ont été généralement effectuées en présence des catalyseurs nucléophiles comme le DMAP,⁹⁹ NH_2OH ¹⁰⁰ et le K_2CO_3 , et des catalyseurs de type acides de Lewis comme l'Iodine,¹⁰¹ l'yttria-zirconia,¹⁰² ZrCl_4 ,¹⁰³ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,¹⁰⁴ LiClO_4 ,¹⁰⁵ montmorillonite K10 et KSF,¹⁰⁶ $\text{La}(\text{NO}_3)_3$.¹⁰⁷ Ces procédés, bien qu'efficaces présentent des inconvénients, tels que les temps de réaction prolongés, l'utilisation des solvants organiques non souhaitables comme les solvants halogénés et les dangers potentiels comme dans le cas

99. (a) Handy, S. T.; Sabatini, J. J.; Zhang, Y.; Vulfova, I. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5057; (b) Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6368.

100. Harris, R. B.; Wilson, I. B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 231.

101. Varala, R.; Navula, S.; Adapa, S. R. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8283.

102. Pandey, R. K.; Ragade, S. P.; Upadhyay, R. K.; Dongare, M. K.; Kumar, P. *Arkivoc VII*. **2002**, 28.

103. Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6963.

104. Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett.*, **2004**, 1794.

105. Heydari, A.; Hosseini, S. E. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1929.

106. Chankeshwara, S.; Chakraborti, A. K. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2006**, 253, 198.

107. Suryakiran, N.; Prabhakar, P.; Reddy, S. T.; Rajesh, K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8039.

du perchlorate qui est un oxydant fort et explosif dans les conditions ambiantes. Le $ZrCl_3$ est strictement sensible à l'humidité, il se décompose et libère le HCl.¹⁰⁸ Ce type de catalyseurs peut aussi générer des produits secondaires comme l'isocyanate,¹⁰⁹ l'urée¹¹⁰ et les dérivés N,N' -di-Boc.¹¹¹

En conséquence, il y a eu un développement considérable pour trouver des méthodes alternatives qui ne souffrent pas d'inconvénients graves par rapport aux procédés conventionnelles.

1.1. Protection N -Boc en phase hétérogène.

Shirini et al.¹¹² ont montré que la montmorillonite- Na^+ nano-poreuse fonctionnalisée par l'acide sulfonique (SANM) **126** est susceptible d'être un catalyseur efficace pour la N -*tert*-butoxycarbonylation d'amine avec le $Boc_2(O)$ (Schéma II-3). Les auteurs ont réalisé la réaction sans solvant et à température ambiante avec des temps courts. Diverses structures d'amines aliphatiques, hétérocycliques et d'amino-alcools sont protégés sélectivement sur la fonction amine avec des bons rendements et sans traces de produits secondaires tels que : l'isocyanate, l'urée et le N,N' -di-Boc.

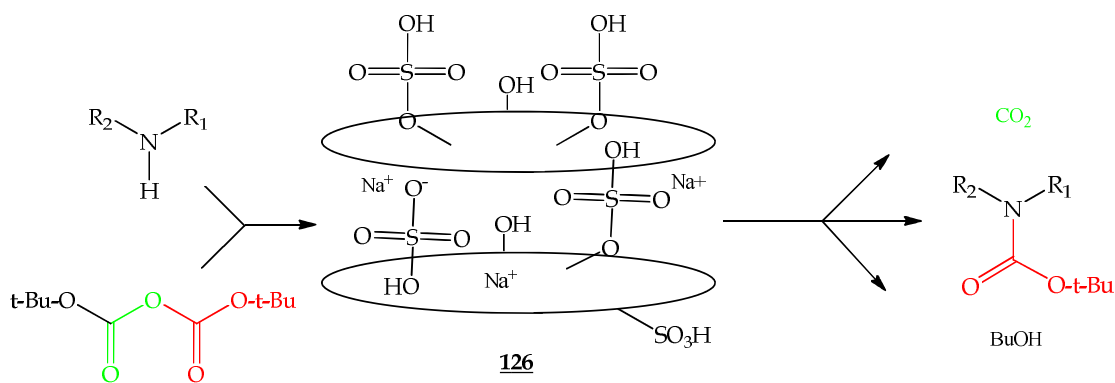


Schéma II-3. Utilisation de SANM pour la N -*tert*-butoxycarbonylation

Cette méthode nécessite 15 mg de SANM par mole d'amine. Le mécanisme met en jeu probablement, une activation électrophile du $Boc_2(O)$ par le SANM afin de former l'entité *zwitterionique*, pour rendre le carbonyle susceptible à l'attaque nucléophile de l'amine et de former le carbamate correspondant. Les conditions sont suffisamment douces pour permettre la protection N -Boc.

108. (a) J.C. Schumacher, *Perchlorates—Their Properties, Manufacture and Uses*; ACS Monograph Series, Reinhold, New York, 1960. (b) Long, J. *Chem. Health Saf.*, **2002**, 9, 12

109. (a)Knolker, H. J.;Braxmeier, T.;Schlechtingen, G. *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 2497 (b)Knolker, H. J.;Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5861

110. Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6368

111. Darnbrough, S.;Mervic, M.; Condon, S.M.; Burns, C.J. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 3273

112. Shirini, F.; Mamaghani, M.; Atghia, S. V. *Catalysis Comm.*, **2011**, 12, 1088

Karmakar et Banerji¹¹³ ont effectué la protection *N*-Boc d'une variété d'amines, par l'utilisation de l'acide tungstophosphorique dopé par la silice *méso*-poreuse (12-TPA/SBA 15) comme un système de catalyse hétérogène sans solvant (Schéma II-4). Ils ont obtenu des bons rendements, le caractère d'acide de Lewis fort de ce catalyseur a permis d'achever la réaction dans des temps de réaction courts.

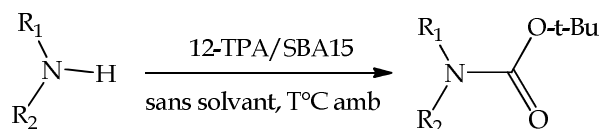


Schéma II-4. Efficacité du (12-TPA/SBA 15) en introduction du groupement Boc

Kumar et al.¹¹⁴ ont développé une méthode de protection *N*-Boc efficace et chimiosélective en utilisant l'Amberlyst-15 comme catalyseur, il est hétérogène et recyclable. Après avoir testé différents systèmes catalytiques, ils ont développé un nouveau système de catalyse avec l'Amberlyst 15 sans solvant. Une variété de structures d'amines *N*-protégées a été obtenue avec des bons rendements. (Schéma II-5)

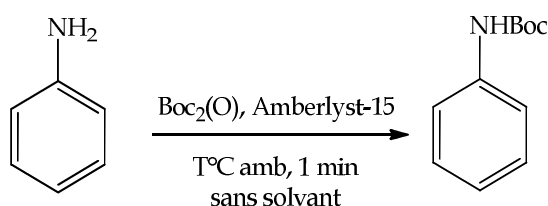


Schéma II-5. Formation du carbamate *N*-Boc en présence de l'Amberlyst-15

Cette méthode a l'avantage de produire les carbamates correspondants avec de bons rendements et des temps de réaction courts. L'utilisation d'un catalyseur peu coûteux, hétérogène et recyclable représente une alternative intéressante.

1.2. Protection *N*-Boc en phase homogène utilisant les liquides ioniques (LIs)

Les liquides ioniques sont des sels liquides, se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C (arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition de l'eau) mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante.¹¹⁵ Ces solvants sont formés par l'association d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique, ayant des propriétés physiques et chimiques très variées, ils sont capables de dissoudre un grand nombre de composés organiques ou

113. Karmakar, B.; Banerji, J. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3855.

114. Kumar, K. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6244.

115. Comminges, C. *Electro-Synthèse Organique en Milieu Liquide Ionique*. Université Paris XII. **2007**.

inorganiques, leurs propriétés physico-chimiques telles que leur grande stabilité thermique, leur bonne conductivité électrique, leur viscosité raisonnable, leur large domaine liquide, leur faible tension de vapeur et leur haute conductivité thermique, en font un milieu réactionnel très intéressant pour la chimie verte permettant notamment de travailler à haute température avec une bonne dispersion de la chaleur.¹¹⁶

Akbari et *al.*¹¹⁷ ont mis au point une méthode de protection d'amine avec le Boc en utilisant le liquide ionique [TMG][Ac] **127** comme un catalyseur efficace (Schéma II-6). Le système catalytique homogène utilisé offre beaucoup d'avantages comme l'absence des produits secondaires, la faible quantité catalytique employée (10mol%) et la réalisation de la réaction dans des conditions douces sans l'utilisation des solvants organiques.

Ainsi, le *para*-toluène sulfonamide peut être aisément protégé, ce qui explique la forte capacité catalytique du [TMG][Ac] vis-à-vis les amines fonctionnalisées avec des groupements électro-attracteurs par effet mésomère.

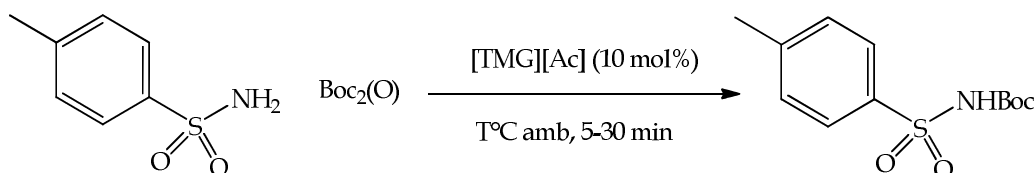


Schéma II-6. Protection *N*-Boc de sulfonamide en présence de [TMG][Ac]

Le (1, 1, 3, 3-*tétra*-méthylguanidine [TMG])[Ac] est un liquide ionique protique capable de former des ponts d'hydrogène pour maintenir l'activation électrophile du Boc₂(O). (Schéma II-7)

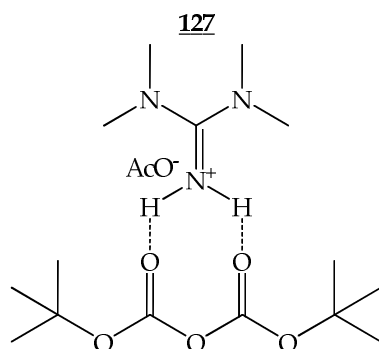


Schéma II-7. Activation électrophile du Boc₂(O) par le [TMG][Ac]

116. Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

117. Akbari, J.; Heydari, A.; Ma'mani, L.; Hosseini, S. H. *C. R. Chimie*. **2010**, 13, 544

Sarkar et *al*¹¹⁸ ont procédé par ailleurs, à la protection de la fonction amine avec l'utilisation d'un liquide ionique possédant un hydrogène en C-2, c'est le cation de 1-Alkyle-3-méthyle imidazolium **128**. Ils observent, en utilisant 2.5 mol% de LI sans solvant à température ambiante, la formation chimiosélective des carbamates correspondants aux amines employées sans apparition de produits secondaires (Schéma II-8).

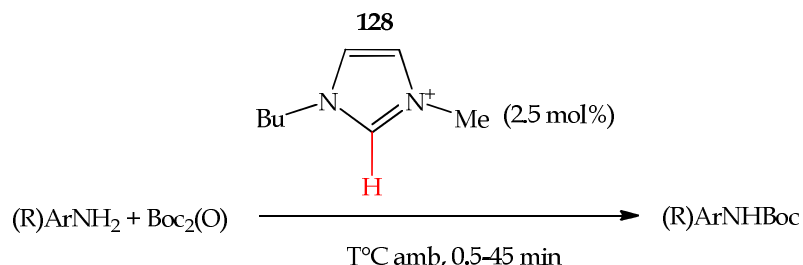


Schéma II-8. Protection *N*-Boc en présence du cation de 1-Alkyle-3-méthyle imidazolium

Les études mécanistiques entreprises par les auteurs montrent que l'activation électrophile des groupements carbonyles de Boc₂(O) est maintenue par la formation des ponts d'hydrogène entre le doublet électronique et l'hydrogène en C-2 de LI.

1.3 Protection *N*-Boc dans l'eau

1.3.1. Présentation de la problématique

Souvent, la protection *N*-Boc des amino alcools était toujours associée avec des produits secondaires moins polaires par rapport au produit protégé. Afin d'éliminer les problèmes de pureté des produits finaux et de l'utilisation des solvants organiques, la formation du carbamate *N*-Boc dans l'eau apparaît comme la seule alternative viable et évidente pour la protection de la fonction amine. Toutefois, le remplacement du catalyseur par l'eau permettrait comme nous l'avons vu un substantiel gain économique. En dépit de tous les inconvénients imputables à l'eau, son utilisation paraissait crédible d'un point de vue chimie verte. En effet, si l'on tient compte de l'évolution probable de la réaction (Schéma II-9), les chances de succès sont réelles dès lors que tous les dérivés testés ont été convertis en carbamates *tert*-butyliques dans des temps de réaction courts et sans apparition des produits secondaires.

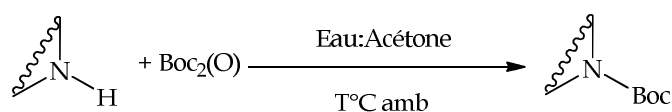


Schéma II-9. Tentative de la protection *N*-Boc dans l'eau sans réactifs additionnels

118. Sarkar, A.; Roy, S. R.; Parikh, N.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7132.

À notre connaissance, cette méthode est sans précédent dans la littérature. Néanmoins, en prolongement de leurs travaux sur la protection de la fonction amine avec le groupement Boc, Chankeshwara et *al*¹¹⁹ ont rapporté une méthode de protection *N*-Boc utilisant seulement l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel. Après avoir testé les conditions expérimentales de ce protocole, il apparaît que la méthode n'est pas reproductible. Outre la faible solubilité des amines aromatiques et l'insolubilité du Boc₂(O) dans l'eau. Ce qui limite l'intérêt synthétique de cette méthode.

Ce travail constitue une méthode de protection *N*-Boc qui répond à l'un des exigences de la chimie verte et plus généralement il s'agit, de premier exemple de protection des dérivés fonctionnalisés avec des groupements électroattracteurs (les carboxylsulfamides et les cyclosulfamides) ce qui rend ce procédé utile en synthèse des molécules polyfonctionnelles.

1.3.2. Optimisation des conditions de la réaction de la protection *N*-Boc

Notre premier essai a consisté à protéger les amines aromatiques (benzylamine) avec le Boc suivant les conditions opératoires rapportées par l'équipe de Prof. Chakraborti¹¹⁹ dans le milieu aqueux pur, la réaction dans ce système est un échec, aucune formation du carbamate n'est observée. Ceci est compréhensible, cela est du à l'insolubilité du Boc₂(O) dans l'eau. Nos recherches se sont orientées vers un milieu majoritairement aqueux permettant la solubilité des réactifs, l'utilisation d'un co-solvant miscible avec l'eau peut être une solution.

La réaction du benzylamine (1mmol) avec le Boc₂(O) (1éq) est portée à température ambiante dans le mélange Eau : Acétone (Schéma II-10). Nous avons choisi d'effectuer la réaction en utilisant l'acétone comme un co-solvant pour des raisons de simplicité et de mise en œuvre. L'acétone est miscible avec l'eau et volatile dans les conditions ordinaires. Son pourcentage a été modifié pour vérifier son influence sur la réaction et afin d'optimiser le système pour qu'il soit le plus efficace possible. (Tableau II-1)

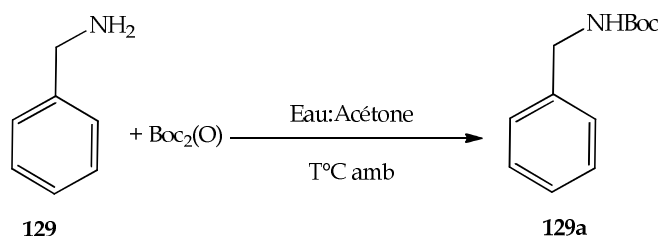


Schéma II-10. Optimisation des conditions opératoires de la réaction de protection *N*-Boc

119. Chankeshwara, S. V.;Chakraborti, A.K. *Org. Lett.*, **2006**, 8, N°15, 3259.

Tableau II-1. Effet de la proportion (Eau : Acétone) sur l'efficacité de la réaction de protection

Proportion(%)	Volume (mL)	Temps (min)	Rendement % ^{*(1)}
10 :00	10	2h	traces
95 :05	10	10	90
90 :10	10	35	92
80 :20	10	45	90
95 :05	5	10	78
95 :05	15	10	88

*Les réactions sont menées avec 1mmol de Bn-NH₂ et 1mmol de Boc₂(O) à température ambiante.

Les résultats obtenus montrent bien que :

- L'acétone s'est révélé être le meilleur co-solvant pour cette réaction.
- le pourcentage en acétone dans le milieu aqueux influe de manière importante sur le temps de la réaction de protection. Une diminution ou augmentation du volume de l'acétone influe avec prolongement du temps de la réaction. Le meilleur pourcentage en volume semble être de (95 :05).
- il est évident que le meilleur volume de solvant est de 10 mL, la réaction est quantitative avec un rendement de 90% en *tert*-butyl benzyl carbamate avec minimum d'acétone.

1.3.3. Protection N-Boc des amines primaires et secondaires

Nous avons ensuite tenté la protection de diverses structures d'amines RR'NH (Schéma II-1). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II-2. Le but est d'étudier une gamme de substrats protégés efficacement et les limites de la méthode. Ainsi, la sélectivité et l'efficacité de ce système catalytique mettant en œuvre l'action de l'eau sur le Boc₂(O) qui vont être étudiées.

Tableau II-2. Protection N-Boc de divers aryles et Alkyles amines

	substrat	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
129			10	90
86			7	94
130			12	90
131			8	97
132			8	92
133			8	95
134			5	94
135			5	95
136			2	86
137			3	92

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans un mélange d'eau : acétone (9.5 :0.5). Les rendements sont calculés après purification.

A la lecture de ce tableau, il est évident que les amines aliphatiques (**134-137**) sont les plus réactives (les plus nucléophiles par rapport aux amines aromatiques), la réaction est quantitative avec des bons rendements et un temps très courts (5-7min) et sans apparition des produits secondaires. Les amines aromatiques (**129**, **86**, **130-132**) sont converties en carbamates correspondants (**86a**, **130a-132a**) dans des temps de réaction de 7 à 12min avec des bons rendements.

Plusieurs équipes ont au préalable, utilisés les catalyseurs organométalliques pour la réaction de protection *N*-Boc, la réaction n'est pas sélective et les deux fonctions amine et hydroxyle sont protégées simultanément. La sélectivité de la réaction de *N*-tert-butoxycarbonylation des amino alcools et amino phénols est bien établit avec **131**, **136** et **137**.

➤ **Caractérisation** : les caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques en IR des produits **86a**, **129a-137a** sont rassemblées dans le Tableau II-3.

Tableau II-3. Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques de **86a**, **129a-137a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{carbamate}) [cm ⁻¹]	F [°C]
129a	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	207	1678	136
86a	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193	1689	132
130a	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	223	1676	116
131a	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	209	1697	102
132a	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	223	1680	Huile
133a	C ₉ H ₁₇ NO ₃	187	1691	Huile
134a	C ₉ H ₁₉ NO ₂	173	1688	Huile
135a	C ₁₁ H ₂₁ NO ₂	199	1702	Huile
136a	C ₉ H ₁₉ NO ₃	189	1678	Huile
137a	C ₇ H ₁₅ NO ₃	161	1690	Huile

1.3.4. Protection *N*-Boc des aminoesters

Dans la continuité, nous avons testés dans les mêmes conditions expérimentales précédemment développées la protection *N*-Boc des aminoesters (Schéma II-11). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II-4.

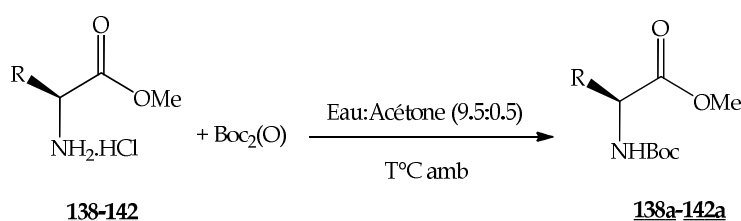


Schéma II-11. Protection avec le Boc des aminoesters chlorhydriques dans l'eau

Tableau II-4. Résultats de la réaction de protection *N*-Boc des aminoesters

	substrats	produits	Temps (min)	Rendement* (%)
138			5	96
139			10	94
140			8	92
141			10	95
142			5	95

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de Boc_2O à température ambiante dans un mélange eau : acétone (9.5 : 0.5). Les produits sont obtenus avec une grande pureté.

La réaction est testée au préalable avec l'utilisation de 0.5 éq de K_2CO_3 afin de déprotéger la fonction amine chlorhydrate. Ensuite, nous avons effectué la réaction sans base, les résultats précédents ont montré que l'efficacité de la réaction reste intacte et les produits secondaires obtenus avec les méthodes classiques ne sont pas détectés.

➤ **Caractérisation :** les caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques de **138a-142a** sont regroupées dans le Tableau II-5.

Tableau II-5. Données de caractérisation de **138a-142a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$, $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$) [cm^{-1}]	F [$^{\circ}\text{C}$]
138a	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$	189	1734, 1683	Huile
139a	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$	203	1751, 1696	Huile
140a	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	231	1754, 1693	Huile
141a	$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	245	1750, 1690	Huile
142a	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	279	1752, 1697	Huile

1.3.5. Extension de la méthode aux amines primaires et secondaires fonctionnalisées (carboxylsulfamides et cyclosulfamides)

Pour étendre le champ d'application de la méthode de protection aux autres amines fonctionnalisées, l'effet électronique du groupement sulfonyle sera estimé en vérifiant les conditions opératoires optimisées au préalable, ce qui permettra d'estimer la reproductibilité du procédé.

➤ Protection des carboxylsulfamides dérivés d'acides aminés

Les carboxylsulfamides *N*-protégés dérivés d'acides aminés (Gly, Ala, Val, Leu, Phe) ont été synthétisés en trois étapes d'aménagement fonctionnel.¹²⁰ (Schéma II-12)

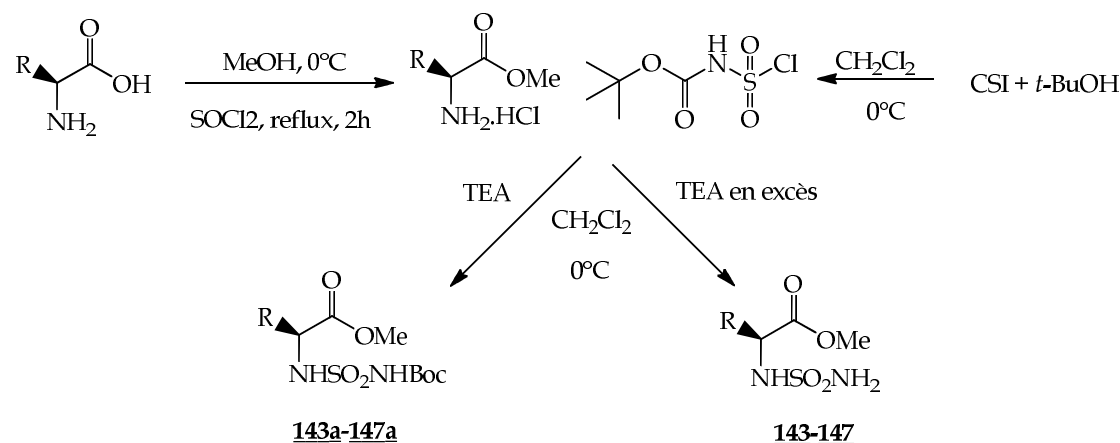


Schéma II-12. Synthèse des carboxylsulfamides dérivés d'acides aminés

Les sulfamides **143a-147a** sont obtenus quantitativement. Néanmoins, l'utilisation de la TEA en excès permet d'améliorer les rendements et d'accélérer la réaction de déprotection. La CCM montre l'apparition de sulfamide *N*-déprotégé **143-147**.

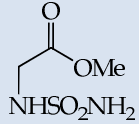
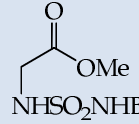
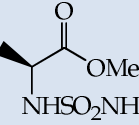
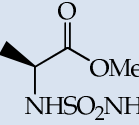
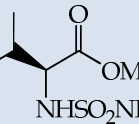
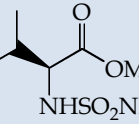
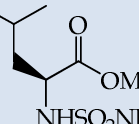
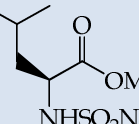
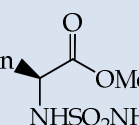
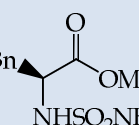
Sur le plan de la réactivité, les composés **143a-147a** peuvent être les précurseurs d'aziridine-1-sulfonamide sur la base de la réactivité de l'atome d'azote NH-SO_2 par rapport $\text{SO}_2\text{-NH-Boc}$ d'être plus nucléophile au vue de l'effet électroattracteur du groupement sulfonyle pouvant affaiblir la réactivité nucléophile de la fonction amine primaire, sur ce constat, nous avons tenté la protection *N*-Boc des carboxylsulfamides.

Lorsqu'on soumet le méthyle [*N'*-sulfamoyl]-glycinate **143** à nos conditions réactionnelles optimisées de la réaction de protection, le méthyle [*N'*-Boc-sulfamoyl]-glycinate **143a** est obtenu avec un bon rendement au bout de 5min. Les autres dérivés **144-147** sont aussi protégés (Tableau II-6). Les sulfamides **143a-147a** sont récupérés sous forme

120. Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6545

de solide blanc soit directement après extraction à l'acétate d'éthyle, soit après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane et recristallisation dans l'éther diéthylique.

Tableau II-6. Résultats de la protection *N*-Boc des sulfamides linéaires

	substrats	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
143			5	90
144			10	94
145			10	90
146			15	97
147			6	92

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans le mélange eau : acétone (9.5 : 0.5). Les rendements sont calculés après purification.

➤ **Caractérisation :**

Les sulfamides *N*-protégés **143a-147a** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **IR** et **RMN¹H** et **¹³C**.

En **IR**, les composés **143a-147a** sont caractérisés par l'apparition d'une bande correspondant au carbonyle carbamique vers $1680 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ et des bandes de vibrations symétrique et antisymétrique à 1330 et $1150 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$.

En **RMN¹H**, les composés **143a-147a** sont caractérisés par l'apparition d'un singulet vers 1.5 ppm correspondant aux neuf protons *tert*-butyliques.

Tableau II-7. Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques des **143a-147a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{ester} , C=O _{carbamate}) [cm ⁻¹]	F [°C]
143a	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	268	1752, 1710	83
144a	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	282	1750, 1689	87
145a	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	310	1752, 1697	89-90
146a	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	324	1751, 1698	67-68
147a	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	358	1745, 1702	131-132

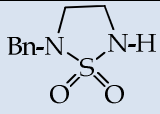
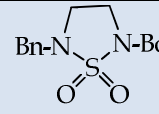
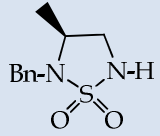

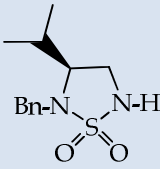
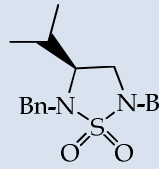
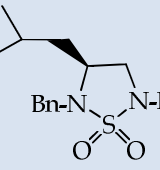
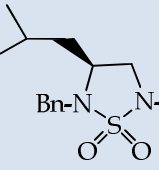
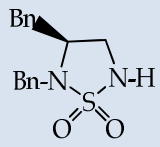
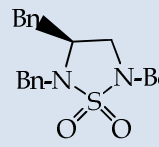
➤ **Protection des cyclosulfamides dérivés d'acides aminés**

D'après la littérature,¹²¹ l'accès aux cyclosulfamides dérivés d'acides aminés en quatre étapes d'aménagement fonctionnel : estérification, benzoylation en amino esters *N*-benzoylés, réduction en présence de LiAlH₄ puis la chloration de la fonction alcool utilisant le chlorure de sulfuryle conduit aux dérivés chlorés. L'action de ce dernier sur les carbamates préparés à partir de l'ICS et le *t*-BuOH dans un milieu basique conduit aux cyclosulfamides *N*-protégés. La déprotection *N*-Boc sera développée dans le paragraphe **II.2.2.1**.

Les cyclosulfamides **148-152** sont décrits dans ce chapitre, l'amine secondaire est adjacente à un groupement électroattracteur (SO₂). Il serait intéressant d'estimer la réactivité de la fonction amine. Les composés **148-152** ont été protégés et **148a-152a** sont obtenus avec des bons rendements sous forme de poudre. Les résultats sont repris dans le Tableau II-8.

121. (a). Régainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 381. (b). Berredjem, M.; Djebbar, H.; Regainia, Z.; Aouf, N.; Winum, J-Y; Dewynter, G.; Montero, J-L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2003**, 178, 693.

Tableau II-8. Résultats de la protection des cyclosulfamides avec le groupement Boc

	Substrats	produits	Temps (min)	Rendements* (%)
148			7	89
149			10	94
150			12	85
151			7	90
152			10	91

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans un mélange d'eau : acétone (9.5 :0.5). Les rendements sont calculés après purification.

Les substituants en C4 n'ont pas une influence significative sur la réaction. Les résultats obtenus pour la réaction de protection des carboxylsulfamides et des cyclosulfamides montrent que le groupement Boc est facilement introduit dans les conditions développées. Cela peut être expliqué par : la forte activation électrophile du $\text{Boc}_2(\text{O})$ sous l'effet de l'eau. Il est donc susceptible à l'attaque nucléophile de la fonction amine primaire et secondaire. La déprotonation est favorisée par l'effet électroattracteur du groupement sulfonyle adjacent qui exalte la nucléophilie de l'atome d'azote, ce qui rend la réaction de substitution très facile au vu des rendements très élevés et des temps de réaction relativement courts.

➤ **Caractérisation :** Les **148a-152a** sont identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN.

En IR, l'introduction du groupement Boc est confirmée par l'apparition d'une bande d'absorption du groupement carbonyle vers $1690 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$.

En RMN¹H, Les spectres des composés cycliques et linéaires *N*-Boc présentent un singulet vers 1.5 ppm des neuf protons *tert*-butyliques, ce qui confirme l'introduction du Boc au sein des ces structures.

Tableau II-9. Caractérisation des produits **148a-152a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{carbamate}) [cm ⁻¹]	F [°C]
148a	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	312	1680	85
149a	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	326	1689	98
150a	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	354	1708	83
151a	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄ S	368	1680	94
152a	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	402	1684	97

1.3.6. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de la protection de la fonction amine avec le groupement Boc passe par la formation de ponts d'hydrogène, ce qui favorise l'activation électrophile du carbonyle de Boc₂(O). La meilleure réactivité dans les conditions de notre système catalytique pourrait s'expliquer par le caractère protique et donneur d'hydrogène de l'eau, nécessaires à la formation des ponts d'hydrogène avec les doublets électroniques libres des carbonyles. De ce fait, le Boc₂(O) est fortement réactif et susceptible à l'attaque nucléophile de la fonction amine. Le dioxyde de carbone résultant de la réaction est observé sous forme d'un dégagement gazeux. (Schéma II-13).

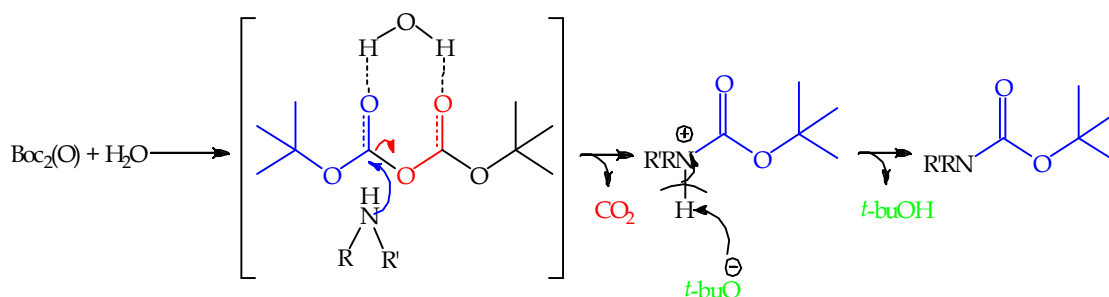


Schéma II-13. Mécanisme réactionnel de la protection *N*-Boc dans l'eau

II. DEPROTECTION *N*-Boc DANS L'EAU

Au vue des résultats encourageants obtenus avec la réaction de protection *N*-Boc de diverses structures d'amine dans une phase aqueuse, nous tenterons d'étendre le champ d'application de cette méthode à la déprotection *N*-Boc de mêmes amines dans le même milieu en jouant sur la température.

De nombreux ouvrages et publications récentes décrivent diverses méthodes pour la déprotection *N*-Boc. Les plus employées font appel à des conditions acides comme

l'utilisation de CF_3COOH ,¹²² HCl ,¹²³ HNO_3 ,¹²⁴ H_2SO_4 ,¹²⁵ MeSO_3H ,¹²⁶ HBr ,¹²⁷ $p\text{-TsOH}$,¹²⁸ H_3PO_4 ,¹²⁹ ou des acides de Lewis comme ZnBr_2 ,¹³⁰ BiCl_3 ,¹³¹ $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$,¹³² $\text{Sn}(\text{OTf})_2$,¹³³ SnCl_4 ,¹³⁴ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$,¹³⁵ $\text{CeCl}_3\text{-NaI}$,¹³⁶ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.¹³⁷ En revanche, les conditions basiques sont très peu utilisées, nous citerons le Na_2CO_3 ,¹³⁸ $t\text{-BuONa}$,¹³⁹ NaOMe ,¹⁴⁰ DABCO .¹⁴¹ Néanmoins, ces conditions présentent des inconvénients tels que l'utilisation des excès en catalyseurs et des conditions dures, ces conditions ne sont compatibles avec des groupements sensibles aux traitements acides et basiques. Ces conditions drastiques peuvent induire certaines modifications ou d'éventuelles dégradations du substrat.

Il convient donc de mettre au point des procédés aisés, performants et efficaces pour la déprotection *N*-Boc. Ces méthodes seront faciles à manipuler, propres et tiennent compte d'un minimum de principes de la chimie verte.

-
122. (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed.; JohnWiley & Sons, **2007**. (b) Philip, J. K. *In Protecting Groups*, 3rd Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, New York, **2005**.
123. Gibson, F. S.; Bergmeier, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3216.
124. Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9033.
125. Strazzolini, P.; Misuri, N.; Polese, P. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2075.
126. Lin, L. S.; Lanza, T.; de Laszlo, S. E.; Truong, Q.; Kamenecka, T.; Hagmann, W. K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7013.
127. Lesk, A.; Nudelman, A. *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 1405.
128. Babu, V.; Patil, B.; Vasanthakumar, G.-R. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 1795.
129. Li, B.; Bemish, R.; Buzon, R. A.; Chiu, C. K.-F.; Colgan, S. T.; Kissel, W.; Le, T.; Leeman, K. R.; Newell, L.; Roth, J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8113.
130. (a) Wu, Y.-Q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Hamilton, G. S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2847; (b) Kaul, R.; Brouillette, Y.; Sajjadi, Z.; Hansford, K. A.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6131.
131. Navath, R. S.; Pabbisetty, K. B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 389.
132. Kuttan, A.; Nowshudin, S.; Rao, M. N. A. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2663.
133. Bose, D. S.; Kumar, K. K.; Reddy, A. V. N. *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 445.
- Kotsuki, H.; Ohishi, T.; Araki, T.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4869.
134. Frank, R.; Schutkowski, M. *Chem. Commun.*, **1996**, 2509.
135. Evans, E. F.; Lewis, N. J.; Kapfer, I.; Macdonald, G.; Taylor, R. J. K. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1819.
136. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4430.
137. Kotsuki, H.; Ohishi, T.; Araki, T.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4869.
138. El-Kazzouli, S.; Koubaichi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8575.
139. Tom, N. J.; Simon, W. M.; Frost, H. N.; Ewing, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 905.
140. Ravinder, K.; Reddy, A. V.; Mahesh, K. C.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 281.
141. Zorn, C.; Gnad, F.; Salmen, S.; Herpin, T.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7049.

II.1. Mise au point bibliographique sur la déprotection N-Boc dans l'eau

II.1.1. Déprotection N-Boc dans l'eau sous MW

Thaqi et al¹⁴² ont procédé à plusieurs essais de déprotection du groupement Boc d'un dipeptide (N-Boc, COOBn) **153** sous irradiation micro-onde (170°C) dans l'eau, la réaction n'est pas accomplie. (Schéma II-14)

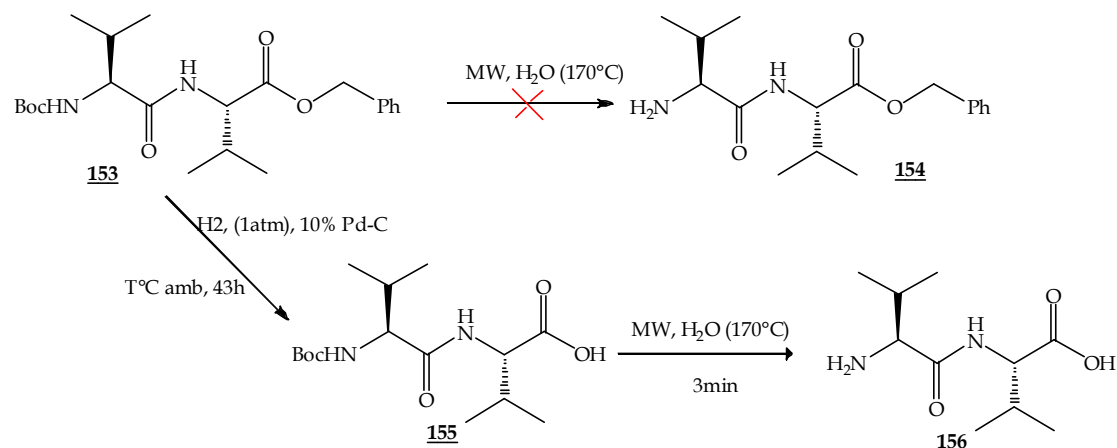


Schéma II-14. Déprotection N-Boc d'un dipeptide avec un acide carboxylique terminal

En revanche, le dipeptide N-protégé avec l'acide carboxylique terminal **155** est déprotégé dans les mêmes conditions et conduit au dipeptide N-déprotégé **156** avec des rendements de 70% au bout de 3 min.

Les auteurs considèrent que la présence de l'acide carboxylique dans la molécule est nécessaire à la réaction de déprotection de point de vue solubilité.

II.1.2. Déprotection N-Boc dans l'eau sous pression.

Wang et al¹⁴³ ont montré que la déprotection de *tert*-butyle carbamate d'amines primaires, secondaires, aliphatiques ou aromatiques dans l'eau sous pression (conditions d'autoclave) à $\geq 150^\circ\text{C}$ donnait les amines correspondantes avec de bons rendements, mais avec des temps de réaction prolongés de 4-16h. (Schéma II-15)

Sous ces conditions, la déprotection N-Boc n'est pas sélective à cause de l'hydrolyse de la fonction ester.

142. Thaqi, A.; McCluskey, A.; Scott, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6962.

143. Wang, G.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1438.

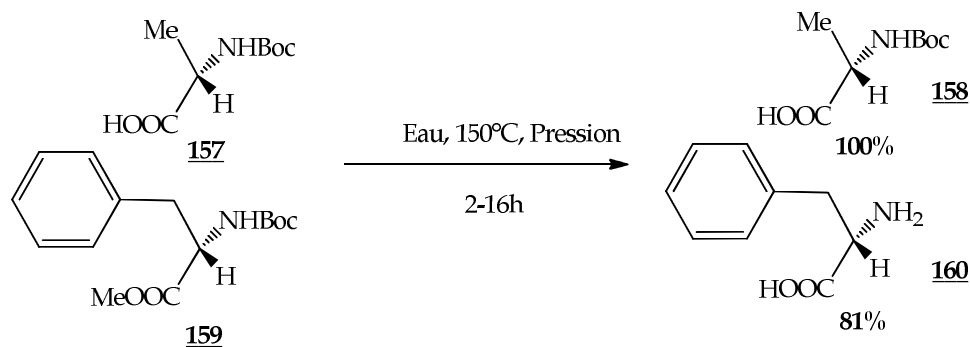


Schéma II-15. Déprotection du groupement Boc dans l'eau supercritique

Une autre étude a été développée en parallèle afin d'expliquer l'influence de l'effet électronique des substituants sur la solubilité des substrats et la vitesse de la réaction. Wang et al¹⁴⁴ ont montré que le temps de la réaction de déprotection est réduit d'autant plus que le substrat possède des substituants électrodonneurs, ainsi que les substrats à caractère hydrophobes comme les amines aliphatiques.

Néanmoins, cette méthode reste toute de même applicable à la synthèse peptidique, Thajudeen¹⁴⁵ s'en sert parfaitement dans la synthèse des dipeptides cycliques dérivés de la proline en une seule étape de déprotection et autocyclisation, les di-cétopipérazines (DKPs) sont obtenus avec de bons rendements. (Schéma II-16) Dans ces conditions de déprotection *N*-Boc, en générant un site nucléophile susceptible à l'attaque électrophile sur le carbonyle de l'ester.

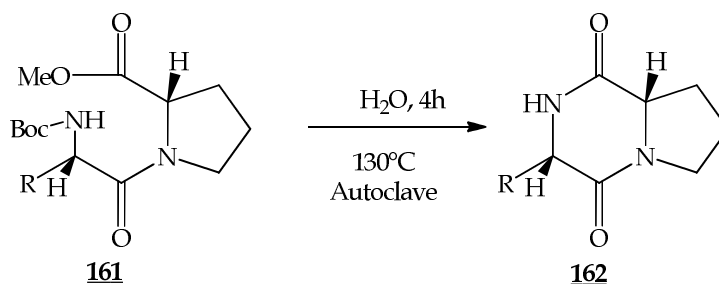


Schéma II-16. Déprotection *N*-Boc et synthèse de DKPs dans l'eau

II.2. Déprotection *N*-Boc dans l'eau bouillante

En s'appuyant sur les travaux précédemment décrits, nous nous sommes intéressés à la déprotection *N*-Boc de diverses structures d'amines. Après avoir optimisé les conditions opératoires de la méthode de déprotection dans l'eau bouillante sous pression atmosphérique,

144. Wang, J.; Liang, Y.-L.; Qu, J. *Chem. Commun.*, **2009**, 5144

145. Thajudeen, H.; Park, K.; Moon, S.-S.; Hong, I. S. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1303.

la méthode sera appliquée à une large gamme d'amines, d'aminooesters, de sulfamides linéaires et de cycloulfamides. Le but est d'étudier la gamme de substrats susceptibles de présenter les meilleurs résultats et d'estimer les limites de la méthode.

II.2.1. Développement des conditions de la déprotection N-Boc dans l'eau bouillante

Au cours de ce travail, nous allons développer des conditions de déprotection N-Boc encore plus douces que celles employées par Wang et *al*¹⁴³ en mettant en valeur l'utilisation de l'eau bouillante et sans réactif additionnel. Dans un premier temps, nous avons simplement utilisé les conditions réactionnelles développées par Wang et *al* mais avec une dépression du montage chaque 30s.

Le premier test est réalisé sur l'acide aminé N-Boc **163**, il est complètement solubilisé à 70°C. Au bout de 3h, l'évolution de la réaction montre la formation de l'acide aminé correspondant et un produit secondaire moins polaire. Il est peut-être dû à la dégradation de l'éther benzylique après le chauffage.

Ce premier résultat encourageant, nous a incités à étendre le procédé à d'autres entités protégées et à préciser la température de la réaction de déprotection N-Boc. Nous avons dans cette optique placé le carbamate **163** en suspension dans l'eau déminéralisée sous pression atmosphérique à 90-100°C, cette température semble être optimale pour la réaction. En dessous de 90°C, la réaction est très lente et au-delà l'amine **163a** est formée en quantité insignifiante. La réaction s'accommode parfaitement bien à 100°C pendant 12min. Il est également intéressant de noter que la réaction n'est réellement efficace que dans un volume d'eau $\geq 10\text{mL}/1\text{mmol}$.

II.2.2. Applications synthétiques

Dans ce qui suit, nous mettrons à contribution ce procédé pour la déprotection du N-Boc en amine correspondante.

II.2.2.1. La déprotection N-Boc des dérivés d'amines et d'acides aminés.

Sous les conditions réactionnelles décrites précédemment, les substrats **163-168** conduisent aux amines correspondantes **163a-168a** avec de bons rendements (Schéma II-17). Les résultats sont résumés ci-dessous (Tableau II-10).

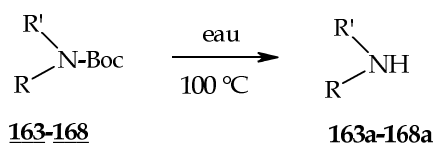

Schéma II-17. Déprotection *N*-Boc dans l'eau bouillante sans réactifs additionnels

Tableau II-10. Déprotection *N*-Boc de diverses structures d'amines dans l'eau bouillante

	Substrat	Produit	Temps (min)	Rendement *(%)
163			12	90
164			5	93
165			7	94
166			10	90
167			8	95
168			8	97

Les résultats obtenus montrent que cette méthode est parfaitement efficace. Il est important de noter que l'acide aminé **163a** est récupéré quantitativement à la fin de la réaction. Cela montre qu'il n'y a pas de réactions secondaires. Les résultats présentés dans le Tableau II-10, sont en accord avec les caractéristiques physico-chimiques des produits commerciaux (R_f , F°).

II.2.2.1. Déprotection *N*-Boc des carboxylsulfamides dans l'eau.

Encouragé par les résultats préalablement obtenus, démontrant que les conditions opératoires développées étaient efficaces pour la déprotection du groupement Boc carbamique avec des dérivés d'amines. La méthode a été testée avec des dérivés fonctionnalisés avec un groupement électro-attracteur (le groupement sulfonyl). Les dérivés **143a-147a** ont été synthétisés par une voie décrite dans la littérature^{120, 121} (**Chp II. I.3.4**). Les réactions de déprotection *N*-Boc des carboxylsulfamides synthétisés sont rassemblées dans le Tableau II-11.

Tableau II-11. Résultat de la déprotection *N*-Boc des carboxylsulfamides

	substrats	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
143a			5	95
144a			10	94
145a			8	92
146a			10	95
147a			5	98

La réaction de déprotection *N*-Boc des sulfamides linéaires **143a-147a**, conduit aux sulfamides *N*-déprotégés correspondants avec des rendements quantitatifs et des temps de réaction courts. L'influence du groupement sulfonyle par effet mésomère électroattracteur est difficile à estimer mais n'est pas négligeable.

Les résultats rapportés dans le tableau montrent que la substitution aromatique ou aliphatique de l'acide n'a aucune influence sur l'efficacité de la méthode, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse de Wang concernant la solubilité des amines dans l'eau à haute température.

La sélectivité de déprotection du groupement Boc suivant nos conditions expérimentales par rapport aux groupements hydrolysables dans des milieux acides est bien établie avec la persistance de l'ester méthylique.

➤ **Caractérisation des composés 143-147 par les méthodes spectroscopiques**

Les sulfamides **143-147** ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles **IR** et **RMN¹H** et **¹³C** et **MS**.

En **IR**, La disparition de la bande d'absorption du carbonyle carbamique vers $1680\pm 10\text{cm}^{-1}$ confirme le clivage du groupement Boc. Les composés **143-147** sont aussi identifiés par bandes de vibrations symétrique et antisymétrique à 1330 et $1150\pm 10\text{cm}^{-1}$.

En **RMN¹H**, les composés **143-147** sont caractérisés par la disparition du singulet vers 1.5 ppm qui correspond aux neuf protons *tert*-butyliques.

Tableau II-12. Caractérisation des produits **143-147**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{ester} ,NH) [cm ⁻¹]
143	C ₃ H ₈ N ₂ O ₄ S	168	1738, 3320, 3265
144	C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	182	1746, 3290, 3372
145	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	210	1748, 3332, 3258, 3274
146	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	224	1751, 3310, 3251, 3282
147	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	258	1745, 3312, 3245, 3482

➤ **Tentative de cyclisation intramoléculaire des sulfamides linéaires**

Les sulfamides linéaires dérivés d'acides aminés sont souvent présentés comme de précurseurs pour la synthèse des sulfahydantoïne dans un milieu fortement basique. Sur la base des travaux de Thajudeen et al¹⁴⁵ concernant la synthèse des DKPs dans l'eau, nous avons testé l'auto-cyclisation lors de la déprotection *N*-Boc dans nos conditions optimisés avec le prolongement du temps de la réaction (Schéma II-18). Ces conditions opératoires n'ont pas permis de mettre en évidence la formation du produit cyclisé **169**.

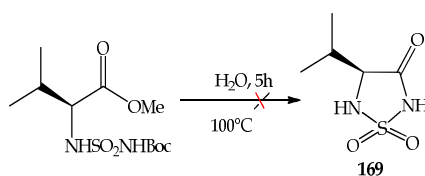
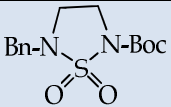
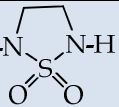
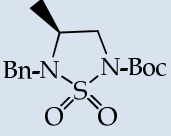
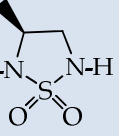

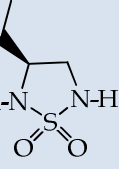
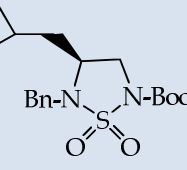
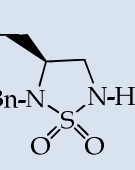
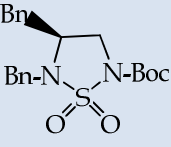
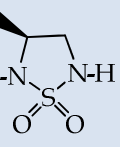


Schéma II-18. Tentative de synthèse de sulfahydantoïne dans l'eau

II.2.2.2. Déprotection *N*-Boc des cyclosulfamides dans l'eau.

Les cyclosulfamides synthétisés préalablement sont testés dans la réaction de déprotection dans l'eau bouillante, les produits **148-152** sont obtenus quasi purs avec de bons rendements. Les résultats sont rassemblés ci-contre (Tableau II-13).

Tableau II-13. Résultats de la déprotection *N*-Boc des cyclosulfamides

	Substrats	produits	Temps (min)	Rendements* (%)
148a			3	90
149a			5	96
150a			12	95
151a			8	93
152a			6	93

*Les produits sont obtenus quasi purs.

L'utilisation de cette méthode pour la déprotection *N*-Boc des cyclosulfamides s'est révélée orthogonale vis-à-vis le groupement benzyle.

➤ **Caractérisation :** Les produits **148-152** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN¹H**, **¹³C**.

En **IR**, la disparition de la bande d'absorption du carbonyle carbamique vers 1680±20 et l'apparition d'une bande d'absorption du NH vers 3267±100 confirme le clivage du groupement Boc.

En **RMN¹H**, la déprotection est confirmée par la disparition du pic vers 1.5ppm qui correspond aux neuf protons *tert*-butyliques.

En **RMN¹³C**, la disparition des pics vers 28, 80, 155 qui correspondent respectivement aux carbones : *tert*-butyliques C(CH₃)₃, au carbone du carbonyle, confirme la déprotection *N*-Boc.

Tableau II-14. Caractéristiques physico-chimiques des produits **148-152**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (NH) [cm ⁻¹]	F [°C]
148	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	212	3267, 3335, 3298	98-100
149	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	227	3339, 3308, 3267	100-102
150	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	255	3331, 3314, 3252	104-106
151	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	269	3327, 3242, 3273	117-119
152	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	303	3269	97-98

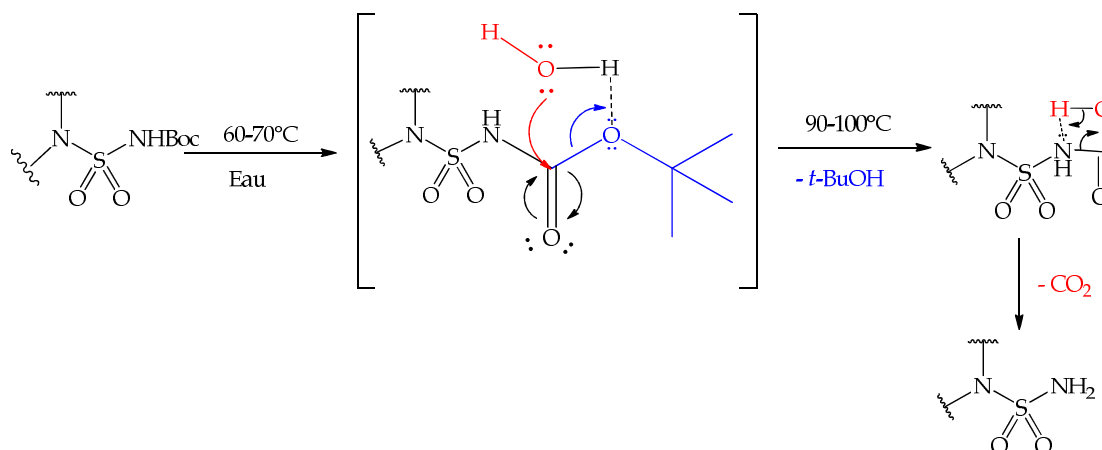
II.2.3. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la déprotection *N*-Boc n'a pas encore bien prouvé. Le mécanisme proposé par Wang et al¹⁴⁵ est basé sur l'autodissociation de l'eau à haute température. Ils postulent que, dans ce cas, en absence de sels minéraux, la déprotection est initiée par la formation d'un diol germinal qui n'a pas encore été confirmé par les méthodes spectroscopiques d'après les auteurs. La réaction se poursuit probablement par la rupture de la liaison entre le groupement carbonyle et l'oxygène pour donner l'acide carbamique. Une seconde voie conduisant à l'amine et au *tert*-butyle hydrogène carbonate. Cette proposition est appuyée sur les travaux de Houk¹⁴⁶ concernant l'hydrolyse des esters utilisant l'eau à haute température comme catalyseur acido-basique.

Nous avons tenté d'expliquer le mécanisme mis en jeu dans ces réactions de déprotection du groupement Boc dans l'eau bouillante lié à nos observations expérimentales. Nous avons choisi l'eau déminéralisée pour éviter l'effet des sels minéraux. Il est bien connu que la dissolution du dioxyde de carbone dans l'eau abouti à un milieu acide, pour cela, nous avons utilisé un système sous argon afin d'éluer le CO₂ résultant lors de la déprotection. La réaction est accomplie avec plusieurs essais.

À ce stade, le mécanisme que nous proposons est présenté dans le Schéma II-19, l'eau agit en premier temps par formation du pont d'hydrogène avec le doublet électronique de l'oxygène du carbamate, mais sans formation du pont d'hydrogène avec le doublet de l'azote carbamique à cause de la mésomérie du carbonyle et/ou le sulfonyle. L'intermédiaire conduit à la formation du *tert*-butanol et un acide carbamique correspondant, sous l'action de la température, ce dernier subi une décarboxylation et conduit à l'amine libre et le dioxyde de carbone.

146. (a) Gunaydin, H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130,15232; (b) Zhang, X.-Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70,9712.

Schéma II-19. Mécanisme réactionnel de la déprotection *N*-Boc dans l'eau

III. DEPROTECTION *N*-Boc PAR CATALYSE

La catalyse permet d'optimiser les rendements, d'économiser les réactifs, de réduire les temps de réaction, l'énergie et la matière. L'utilisation des catalyseurs en synthèse organique permet d'atteindre les objectifs de la chimie verte. Le catalyseur est une entité solide ou liquide, il accélère la vitesse de la réaction en abaissant le seuil d'énergie nécessaire pour permettre à la réaction de se produire. Il permet donc d'économiser l'énergie et d'optimiser le temps de réaction, lorsque le catalyseur est recyclable.¹⁴⁷ Un catalyseur à la propriété d'être sélectif, sa présence favorise la formation du produit recherché.

La catalyse hétérogène, en particulier, répond aux exigences de la chimie verte en fournissant la facilité de séparation et de récupération de catalyseur à partir du brut réactionnel et réutilisé plusieurs fois sans perte d'activité catalytique.¹⁴⁸

III.1.1. Déprotection *N*-Boc en présence de KC et montmorillonite K-10

Shaikh et al¹⁴⁹ ont montré que le kaolin de Clay (KC) à 20%, est un catalyseur très versatile et était efficace de régénérer les amines aliphatiques ou aromatiques des carbamates *tert*-butyliques correspondantes avec des bons rendements. (Schéma II-20)

147. Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M.; Williamson, T. C. *Applied Catalysis A.*, **2001**, 221, 3.

148. Marcus Lindström U. ; *Organic Reactions in Water : Principles, Strategies and Applications*, Blackwell Publishing, **2007**

149. Shaikh, N. S.; Bhor, S. S.; Gajare, A. S.; Deshpande, V. H.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5395.

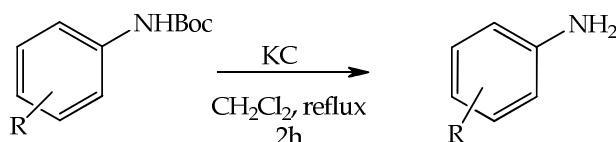


Schéma II-20. Déprotection *N*-Boc en présence de KC

La montmorillonite K-10¹⁵⁰ est aussi utilisée dans la réaction de déprotection sélective *N*-Boc des amines aromatique par rapport aux amines aliphatiques. (Schéma II-21)

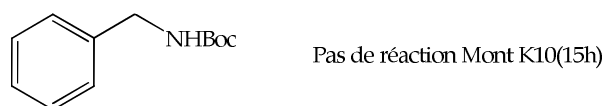
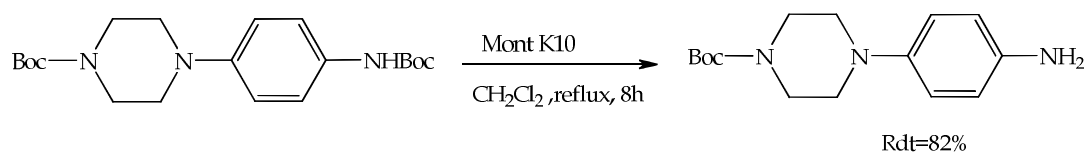


Schéma II-21. Déprotection *N*-Boc en présence de montmorillonite K-10

III.2. Déprotection *N*-Boc en présence de HPA

Le mélange hétérogène de carbamate *tert*-butyliques dérivés d'amines, de carboxylsulfamides et des cyclosulfamides avec 10% de HPA $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62} \cdot 10H_2O$ dans le dichlorométhane est porté à température ambiante.

III.2.1. Déprotection *N*-Boc d'amines et amino acides

La réaction de déprotection *N*-Boc d'amines et amino-acides donne de bons rendements en quelques minutes (5-10min) (Schéma II-22). Le catalyseur est récupéré de la phase organique par simple filtration et réutilisé de deux à trois fois.

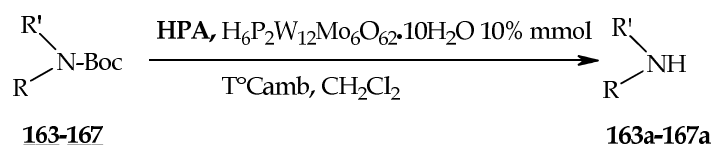
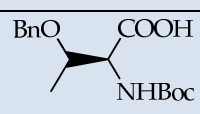
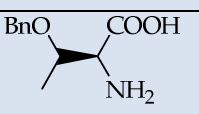
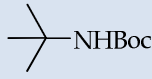
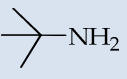
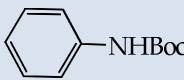
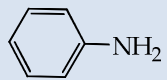
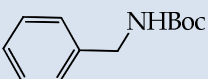
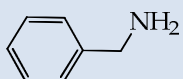
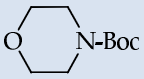
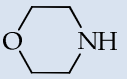


Schéma II-22. Déprotection *N*-Boc d'amines en présence de HPA

Les résultats représentatifs sont repris ci-dessous. (Tableau II-15)

150. Hernandez, J. N.; Crisostomo, F. R. P.; Martin, T.; Martin, V. S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 30, 5050.

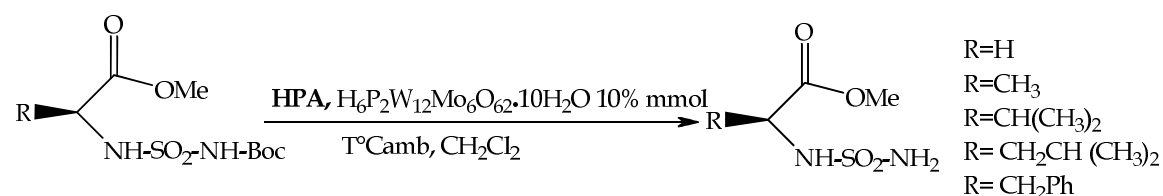
Tableau II-15. Déprotection *N*-Boc de diverses structures d'amines en présence de HPA

	Substrat	Produit	Temps (min)	Rendement (%)
163			10	94
164			8	88
165			10	92
166			12	92
167			4	85

Les déprotection s'effectuent avec succès pour les amines aliphatiques, aromatiques, primaires et secondaire, sans affecter l'éther benzylique **163**.

III.2.2. déprotection *N*-Boc de carboxylsulfamides en présence de HPA

Encouragé par les résultats obtenus préalablement démontrant une efficacité du HPA dans le clivage du groupement Boc. La réaction de la déprotection *N*-Boc des carboxylsulfamides a été testée en utilisant le même mode opératoire précédemment décrit. (Schéma II-23)


Schéma II-23. Clivage *N*-Boc des carboxylsulfamides en présence de HPA

Les sulfamides *N*-déprotégés ont été obtenus avec de bons rendements avec des temps de réactions courts

III.2.3. Déprotection *N*-Boc de cyclosulfamides avec HPA

Les cyclosulfamides *N*-Boc subissent la réaction de déprotection avec succès, les cyclosulfamides 4-alkyle-*N*⁵-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine ont été obtenus avec de bons rendements. (Schéma II-24)

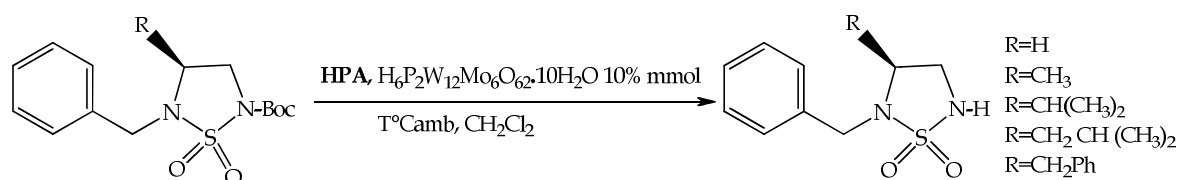


Schéma II-24. Déprotection des N^2 -Boc-4-alkyle- N^5 -benzyl-1,2,5-thiadiazolidine en présence de HPA

III.2.4. Mécanisme réactionnel

L'hétéropolyanion $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62} \cdot 10H_2O$ de type Wells-Dawson, c'est un hétéropolyacide hydraté. Les cavités de cette structure capable d'extraire les molécules d'eau et de former des acides ayant des protons directement attachés à la «cage» du HPA. Cependant, il est possible tout de même de penser, que le mécanisme est bien passé par une activation électrophile du groupement carbonyle lors de la formation du pont d'hydrogène entre le proton acide et le doublet électronique de l'oxygène du carbonyle et de l'atome d'azote, ceci conduit au rabattement de la liaison carbamique.

IV. PROTECTION N-Cbz

Le groupement benzyloxycarboxyle Cbz est largement utilisé en chimie des peptides et a trouvé une large gamme d'application en synthèse des nucléosides pour la protection de la fonction amine et hydroxyle. Cho et *al*¹⁵¹ ont développé une simple séquence réactionnelle de protection/déprotection des fonctions du nucléoside avec le groupement Cbz lors de la synthèse de prodrogue de type phosphoramidate (Schéma II-25). Le traitement du **170** avec le DMAP et le CbzCl aboutit à la protection de la fonction amine primaires et des hydroxyles secondaires. D'autre part, l'action de l'hydrogénation catalytique permet de libérer tous les fonctions et aboutit à **171**.

151. Cho, J. H.; Amblard, F.; Coats, S. J.; Schinazi, R. F. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5487

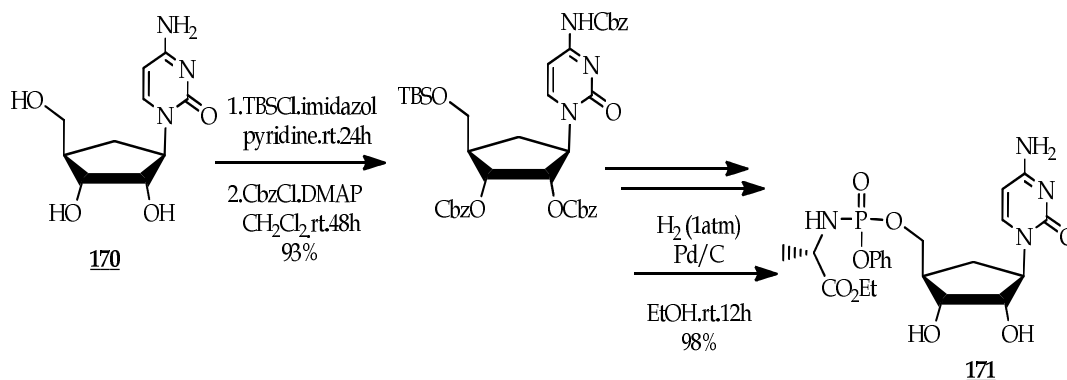


Schéma II-25. Protection/déprotection *N*-Cbz en synthèse des nucléosides

IV.1. Aperçu bibliographique sur la protection *N*-Cbz dans les milieux aqueux

Drag et *al*¹⁵² ont mis au point une méthode douce de protection *N*-Cbz, lors de la synthèse d'esters phosphiniques α_1 -(Cbz-aminoalkyl)- α_2 -(hydroxyalkyl) qui sont des analogues de la bestatine. Ce dernier est un inhibiteur potentiel d'aminopeptidase N qui est un inducteur d'apoptose. La fonction amine primaire peut aisément protégée avec le Cbz dans un milieu aqueux à pH=10 avec une sélectivité vis-à-vis l'acide phosphonique dans **173**. (Schéma II-26)

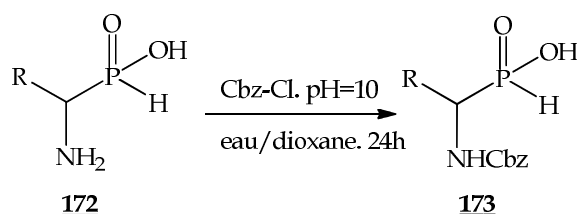


Schéma II-26. Protection *N*-Cbz dans un Tampon pH=10

Kumar et *al*¹⁵³ ont effectué la protection d'une grande variété d'amines, dans un milieu aqueux en présence d'une quantité catalytique de β -cyclodextrine. Ils ont observé la formation du carbamates correspondants aux amines avec une sélectivité remarquable, ce qui leur a permis de les récupérer avec des bons rendements. Les mêmes conditions ont été testées avec les aminoacides dans un tampon à pH=8. (Schéma II-27)

152. Drag, M.; Oleksyszyn, J. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3359.

153. Kumar, V. P.; Reddy, M. S.; Narender, M.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rao K. R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6393.

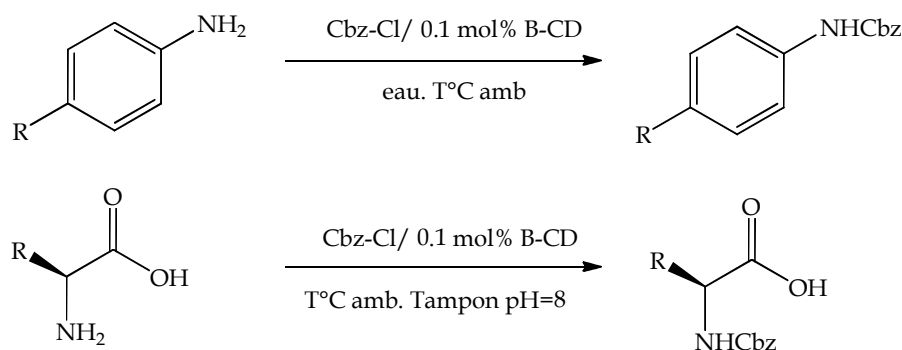


Schéma II-27. *N*-Benzyloxycarbonylation en présence de β -cyclodextrine

Pehere et Abellont¹⁵⁴ ont examiné la réaction de protection des acides aminés par le groupement benzyloxycarbonyle. La protection *N*-Cbz a été étudiée dans un milieu légèrement basique contenant un rapport de 2éq/1éq du carbonate de sodium/bicarbonate de sodium. Le système choisi a permis de maintenir la solubilité des acides aminés dans la phase aqueuse et d'obtenir les acides aminés *N*-Cbz avec de bons rendements. (Schéma II-28)

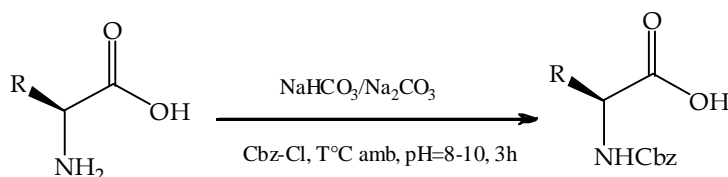


Schéma II-28. Introduction du *N*-Cbz dans l'eau à pH=8-10

IV.2. Protection *N*-Cbz dans l'eau sans réactifs additionnels

Plusieurs équipes ont au préalable, utilisé les milieux aqueux comme solvant dans des réactions de protection de la fonction amine avec le groupement Cbz utilisant toujours un catalyseur et/ou dans un tampon. D'après ces méthodes, le rôle de l'eau est négligeable. Néanmoins, les résultats obtenus préalablement concernant la protection *N*-Boc ont montré que de la réaction dépend entre autres de la solubilité des réactifs dans l'eau.

Notre travail a consisté d'effectuer la réaction de protection de diverses structures d'amines et aminoesters avec le Cbz dans l'eau et sans réactifs additionnels, les résultats obtenus montrent que la méthode est performante et reproductible. La faible prolongation du temps de réaction à 5h par rapport aux résultats antérieurs, n'entraîne pas de diminution de l'efficacité du procédé.

154. Pehere, A. D.; Abell, A. D. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1493.

VI.2.1. Protection *N*-Cbz des amino-esters

La protection *N*-Cbz des amino-esters est menée dans 5mL de l'eau pure sans réactifs additionnels et sans utilisation d'un co-solvant. Cette réaction se fait après la déprotection *in-situ* des chlorhydrates. La réaction est réalisée à température ambiante durant 4h. (Schéma II-29)

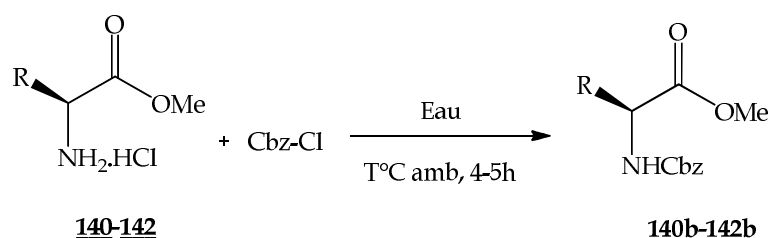


Schéma II-29. *N*-Benzyloxycarbonylation des aminoesters dans l'eau

Les produits **140b-142b** sont obtenus avec des bons rendements après purification sur colonne de gel de silice. Les résultats obtenus sont repris ci-dessous (Tableau II-15)

Aucun problème de solubilité n'est observé dans le mélange eau/Cbz-Cl. Cela explique les bons rendements obtenus au bout de 4 heures, même dans un mélange de volume de 10 mL d'eau. L'augmentation du volume de l'eau n'influe pas sur l'efficacité de la réaction.

Tableau II-16. Résultats de la protection *N*-Cbz des aminoesters dans l'eau

	substrats	produits	Temps (h)	Rendement* (%)
138			4	88
139			5	92
140			5	90

VI.2.2. Protection *N*-Cbz des aminoalcools

Afin de vérifier la sélectivité de protection *N*-Cbz dans l'eau vis-à-vis la fonction alcool, nous avons placé dans les mêmes conditions des amino alcools **174-176** (Schéma II-

30). Les produits **174a-176a** sont obtenus avec de bons rendements comme représenté ci-dessous (Tableau II-16). Aucun produit secondaire n'est observé.

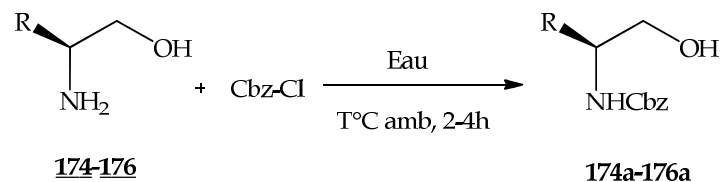


Schéma II-30. *N*-Benzoyloxycarbonylation des aminoalcools dans l'eau

Tableau II-17. Résultats de la protection *N*-Cbz des aminoalcools dans l'eau

	substrats	produits	Temps (h)	Rendement (%)
174			3	79
175			3	90
176			4	95

➤ Caractérisation

En **IR**, la protection *N*-Cbz des amino esters et des amino alcools est confirmée par l'apparition de la bande d'absorption de la fonction amide vers $1630 \pm 15 \text{ cm}^{-1}$.

En **RMN¹H**, la protection *N*-Cbz est confirmée par l'apparition d'un singulet du méthylène adjacent à l'oxygène ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$) vers 5.10 ppm.

VI.2.3. Mécanisme réactionnel

Nous avons tenté d'élucider le mécanisme de la réaction de protection *N*-Cbz. L'eau comme solvant peut fournir plusieurs interactions qui permettent de stabiliser un état de transition. La formation des ponts d'hydrogènes entre la molécule d'eau et le carbonyle de l'ester chloroformate provoque une activation électrophile de ce dernier comme représenté ci-dessous (Schéma II-31).

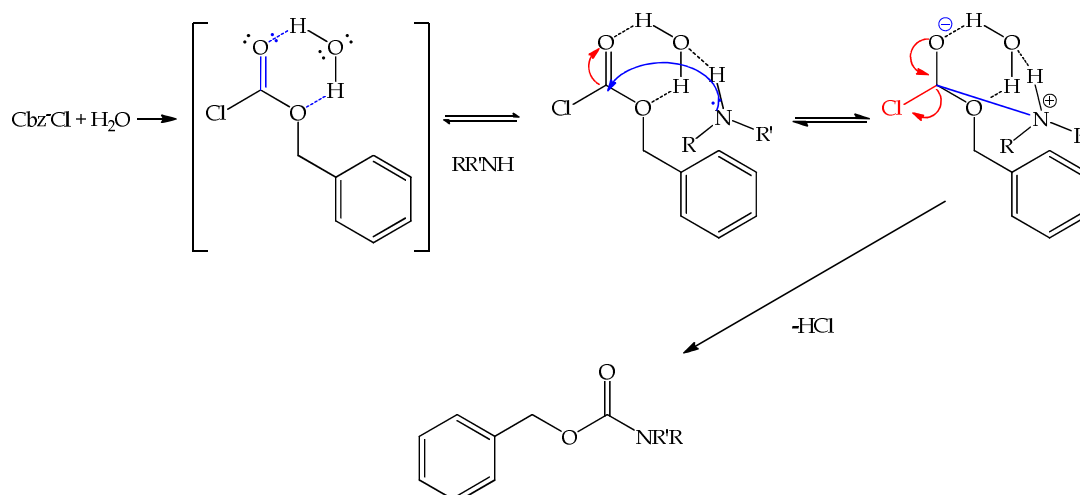


Schéma II-31. Proposition du mécanisme de la protection *N*-Cbz dans l'eau

V. PROTECTION *N*-Ts

La protection de la fonction amine par des groupements sulfonyle alkyle et sulfonyle aryle (*N*-Ts, *N*-Ns et *N*-Ms) présente plusieurs avantages : ces groupements peuvent conserver leur intégrité dans les conditions d'hydrolyse alcaline et de réduction catalytique. La sulfonylation des amines diminue leur caractère nucléophile car le doublet électronique de l'atome d'azote est engagé en mésomérie avec le groupement sulfonyle.

V.1. Mise au point bibliographique sur la sulfonylation *N*-Ts

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour l'introduction du groupement tosylo sur la fonction amine, nous citerons les plus récentes. Veitía et al¹⁵⁵ ont développé la réaction d'introduction sélective du groupement tosylo sur la fonction amine d'amino alcools utilisant le bicarbonate de sodium dans le THF, les sulfamides correspondants ont été obtenus avec de bons rendements. (Schéma II-32)

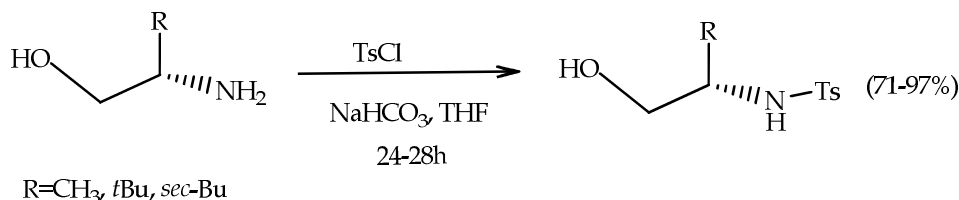


Schéma II-32. Sulfonylation des aminoalcools en présence de NaHCO₃

155. Veitía, M. S-Iyarreta. ; Brun , P. ; Jorda, L. P.; Falguières, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**,20, 2077

Tamaddon et *al.*¹⁵⁶ ont utilisé l'oxyde de zinc et des nanoparticules d'oxyde de zinc comme catalyseur recouvrable pour la sulfonylation de diverses structures d'amines. Les sulfamides correspondants sont obtenus avec de bons rendements dans des temps de réaction courts. (Schéma II-33)

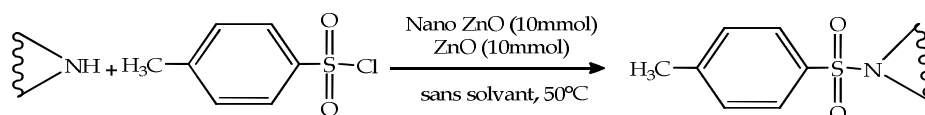


Schéma II-33. Sulfonylation d'amines en présence d'oxyde de zinc

V.2. Protection *N*-Ts dans l'eau

Au vue de la faible solubilité des amines et l'insolubilité du chlorure de tosylate (TsCl) dans l'eau et après avoir vérifié les conditions expérimentales rapportées par Kamel et *al.*¹⁵⁷ concernant la sulfonylation des amines aromatiques et aliphatiques avec le TsCl dans l'eau pure, il apparait clairement que ce procédé n'est pas reproductible. Afin de rendre la réaction de sulfonylation *N*-Ts efficace éco-compatible dans une phase aqueuse en évitant l'utilisation des catalyseurs et des bases, nous avons effectué cette réaction dans l'eau en utilisant un co-solvant, le MeCN c'est le solvant de choix car le TsCl est insoluble dans l'acétone.

La réaction des dérivés **130**, **133**, **146**, **137** avec le TsCl dans les conditions de notre procédé conduit aux produits **130b**, **133b**, **141c**, **137b** avec de bons rendements. (Schéma II-34)

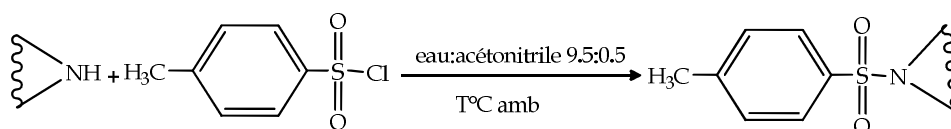


Schéma II-34. Formation des sulfamides dans l'eau

Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau II-17

156. Tamaddon, F.; Sabeti, M. R.; Jafari, A. A.; Tirgir, F.; Keshavarz, E. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2011**, 351, 41

157. Kamal, A.; Reddy, J. S.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 348.

Tableau II-18 : Résultats de la protection N-Ts

	substrat	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
130			30	94
133			20	98
146			45	87
137			15	92

➤ **Caractérisation**

En **IR**, l'introduction du groupement tosylo est confirmée par l'apparition de l'absorption du sulfonyle vers 1130 ± 15 et 1340 ± 15 cm^{-1} .

En **RMN¹H**, la protection N-Ts est confirmée par l'apparition d'un singulet du méthyle ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$) vers 2.3ppm.

Conclusion :

L'étude bibliographique a montré qu'il y a peu de travaux concernant l'introduction et le clivage des groupements protecteurs de la fonction amine dans des conditions douces. C'est ce qui nous a motivé à développer des méthodes éco-environnementales de protection/déprotection de la fonction amine avec les groupements Boc, Cbz et Ts, utilisant l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel. La réaction de déprotection *N*-Boc a été effectuée aussi en présence de HPA de type Wells-Dawson avec succès.

Les méthodes de protection *N*-Boc, *N*-Cbz et *N*-Ts et de déprotection *N*-Boc ont pour but de montrer que ces réactions pouvaient être effectuées dans l'eau. Elles complètent les autres méthodes déjà bien ajustées, elles présentent également la faisabilité de cette nouvelle approche en chimie des groupements protecteurs.

Les résultats obtenus nous semblent extrêmement intéressants comparés aux résultats des méthodes conventionnelles de point de vue rapidité, efficacité et sélectivité.

***LA PROTECTION/DEPROTECTION
O-BOC DES PHENOLS DANS L'EAU***

Introduction

Durant les dernières décennies, les composés phénoliques ont fait l'objet de recherche approfondie dans divers domaines.¹⁵⁹ Ils présentent d'intéressantes propriétés sur le plan médical et agroalimentaire : effets protecteurs contre les maladies cardio-vasculaires, effets anti-inflammatoires, ou encore antiviraux.¹⁶⁰ Ils sont utilisés pour la conservation de certains aliments transformés, comme l'huile d'olive limitant l'oxydation des lipides qu'ils contiennent.¹⁶¹ La complexation métallique des phénols peut limiter l'absorption intestinale du fer (effet antinutritionnel) et ainsi favoriser les désordres liés à une carence en fer.¹⁶²

Les propriétés chimiques des phénols sont essentiellement liées à celles des noyaux phénoliques,¹⁶³ particulièrement des substituants à effet mésomère attracteur d'électrons (-M) et substituants à effet mésomère donneur (+M). La conjugaison d'une des deux paires libres de l'atome d'oxygène avec le cycle traduit l'effet (+M) du groupe OH. Ce phénomène augmente la délocalisation électronique et produit une charge négative partielle sur les atomes C2, C4, C6. (Fig III-1) L'effet attracteur du substituant augmente l'acidité du phénol, l'effet donneur la diminue.

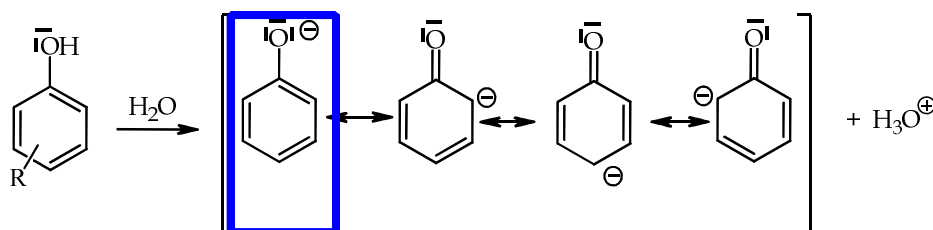


Fig III-1. Délocalisation électronique du phénolate dans l'eau

Les réactions de protection et déprotection du groupement hydroxyle sont rencontrées respectivement avec des fréquences de 30% et 14% en synthèse des prodrogues.¹⁶⁴ Plusieurs

159. (a) Konieczny, M. T.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzba, K.; Yamada, Y.; Asao, T. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 359; (b) Keck, G. E.; Wager, T. T.; Rodriguez, J. F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5176; (c) Al-Maharik, N. I.; Kaltia, S. A. A.; Mutikainen, I.; Wähälä, K. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2305; (d) Kozikowski, A.; Tückmantel, W.; George, C. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5371; (e) Speranza, G.; Morelli, C. F.; Manitto, P. *Synthesis* **2000**, 123; (f) Al-Maharik, N. I.; Mutikainen, I.; Wähälä, K. *Synthesis* **2000**, 411; (g) Taniguchi, H.; Hosoda, A.; Tuno, T.; Maruta, Y.; Nomura, E. *Anticancer Res.*, **1999**, *19*, 3557; (h) Horiuchi, H.; Shirase, H.; Okutsu, T.; Matsushima, R.; Hiratsuka, H. *Chem. Lett.*, **2000**, 96.

160. Chung K.-T., Wong T. Y., Wei C.-I., Huang Y.-W. et Lin Y. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **1998**, *38* (6), 421-426.

161. Servili M., Selvaggini R., Esposto S., Taticchi A., Montedoro G. et Morozzi G. *J. Chromatogr. A.*, **2004**, 1054 (1-2), 113.

162. Yusuf Y. *Trends Food Sci. Tech.*, **2006**, *17*, 64.

163. Dangles O. *Les Polyphénols en Agroalimentaire*, Lavoisier, **2006**, 29.

164. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337.

groupements protecteurs ont été développés pour la protection de l'hydroxyle du phénol. L'acylation est l'approche la plus utilisée pour cette réaction, mais l'hydrolyse des phényles acétates sous des conditions alcalines fortes peut provoquer des endommagements fonctionnels. En effet, grâce au développement des groupements protecteurs alternatifs, le Boc est utilisé pour le blocage de l'hydroxyle du phénol.¹⁶⁵ Il est à signaler que très peu de travaux ont été consacrés à la protection/déprotection *O*-Boc des phénols.

Les méthodes décrites dans la littérature présentent quelques inconvénients : les temps de réaction prolongés, l'utilisation de quantités catalytiques coûteuses et des solvants organiques toxiques. La nécessité d'améliorer les méthodes existantes et de développer des procédés inédits par des méthodes douces et respectueuses de l'environnement est tout indiquée.

Le concept de la chimie verte a poussé les recherches vers le remplacement des solvants organiques dangereux avec d'autres solvants verts tels que : les liquides ioniques, les liquides supercritiques et l'eau. L'eau, étant non-coûteux, non-toxique, non-inflammable, et renouvelable, est un solvant vert par excellence. Un ouvrage a énuméré presque 1000 références sur seulement des réactions de formation de liaison carbone-carbone dans des milieux aqueux.¹⁶⁶

Pour trouver les performances de l'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel, nous avons tenté d'étendre la méthode décrite à la protection *N*-Boc. L'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire dans la protection/déprotection *O*-Boc des phénols peut aboutir à des résultats satisfaisants.

I. LA PROTECTION O-Boc DES PHENOLS

Les études de la protection *O*-Boc des phénols ont été développées à partir des années 90,¹⁶⁷ dans le cadre de cette réaction, les organocatalyseurs ont été utilisés avec des succès limités. Les méthodes couramment utilisées sont résumées ci-dessous :

Parmi les méthodes les plus courantes, l'utilisation du 4-diméthylaminopyridine (DMAP)¹⁶⁸ dans le MeCN ou l'hexane permet d'introduire le groupement Boc sur des phénols encombrés avec des substituants électrodonneurs. (Schéma III-1)

165. Hansen, M. M.; Riggs, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2705-2706.

166. Marcus Lindström U. ; *Organic Reactions in Water : Principles, Strategies and Applications*, Blackwell Publishing, **2007**

167. Hansen, M. M.; Riggs, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2705.

168. Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6368.

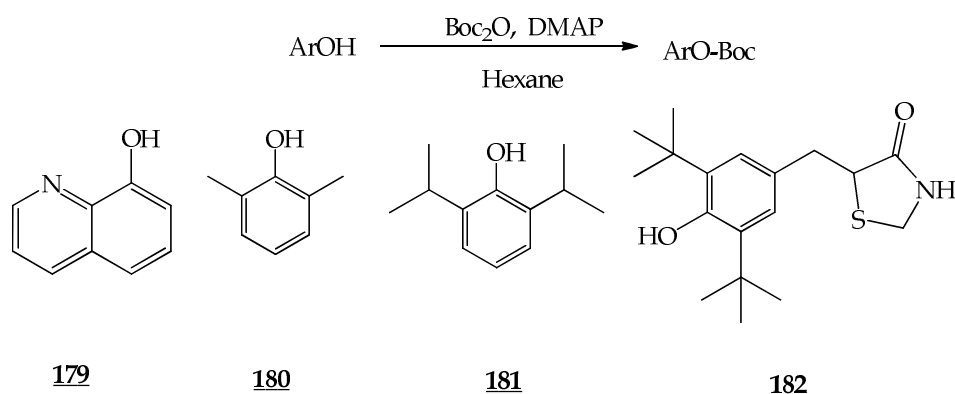


Schéma III-1. Protection *O*-Boc en présence du DMAP

L'équipe de Takahata ¹⁶⁹ a rapporté une autre méthode assez répandue utilisant le 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI) **184**. Cette méthode conduit à la protection *O*-Boc d'une variété de phénols avec de bons rendements. (Schéma III-2)

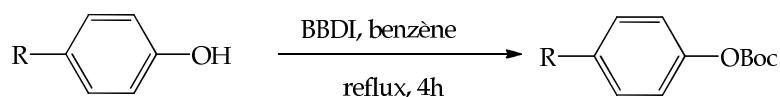


Schéma III-2. Protection des phénols avec le Boc en présence du BBDI

Le BBDI est un organocatalyseur synthétisé par la réaction de $(\text{Boc})_2\text{O}$ avec l'isoquinoline **183**.¹⁷⁰ (Schéma III-3)

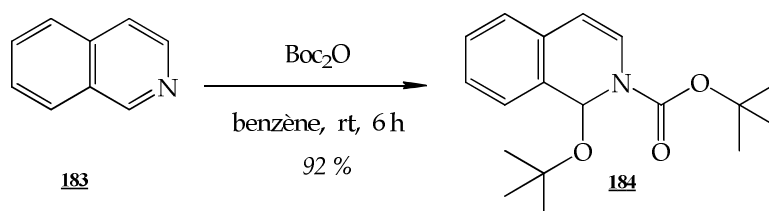


Schéma III-3. Synthèse du (BBDI)

Chankeshwara et al¹⁷¹ ont développé la protection *O*-Boc par traitement de divers phénols avec le $\text{Boc}_2(\text{O})$ en présence de CBr_4 à température ambiante. Ce procédé conduit aux *tert*-butyl phényle carbonates correspondantes avec d'excellents rendements. Les temps de réaction sont réduits à la température indiquée. (Schéma III-4)

169. Saito, Y.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 6915.

170. Saito, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11599.

171. Chankeshwara, S.V.; Chebolu, R.; Chakraborti, A.K.; *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8615.

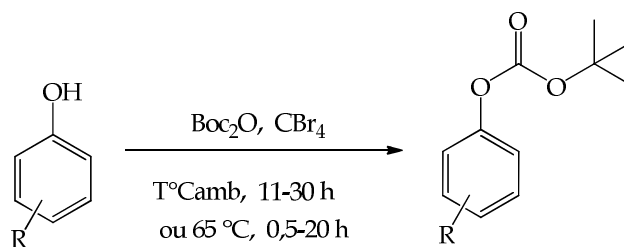


Schéma III-4. *O*-*tert*-butoxycarbonylation des phénols en présence du CBr_4

Savita et *al*¹⁷² ont effectué la réaction de protection avec le groupement Boc d'hydroxyles d'alcools et phénols en catalyse hétérogène, utilisant 10 mol% de NaLaTiO_4 . La protection est effectuée dans des temps de réaction relativement longs, supérieur à 7h. (Schéma III-5)

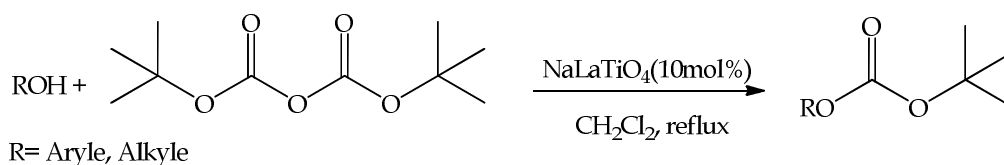


Schéma III-5. Protection *O*-Boc en présence de NaLaTiO_4

Avec ce catalyseur la protection présente l'avantage de se faire avec la sélectivité relative au phénol par rapport au cyclohexanol, le phényle carbonate a été récupéré avec un rendement quantitatif de 100%. (Schéma III-6)

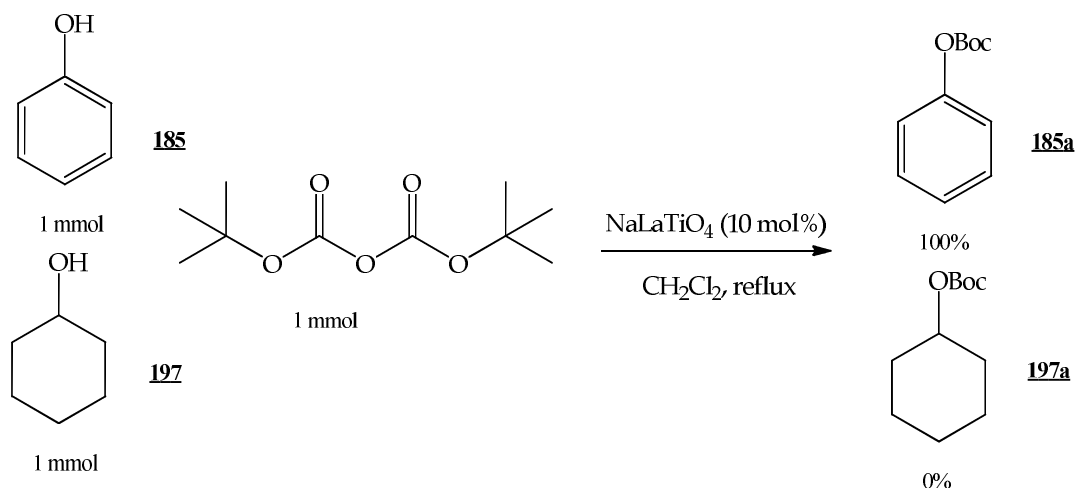


Schéma III-6. Sélectivité de la formation de phényle carbonate

172. Singh, S. J.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4249.

1.1. la protection O-Boc des phénols dans l'eau

La protection *N*-Boc dans l'eau qu'on a développée précédemment, a conduit à la mise au point d'une méthode efficace de la protection O-Boc des phénols. Ce procédé possède plusieurs avantages que les autres systèmes catalytiques qui permettent l'introduction du groupement Boc sur les hydroxyles.

1.1.1. Optimisation des conditions opératoires

Un essai témoin est réalisé avec le phénol **185** afin de vérifier que la réaction se déroule dans les conditions opératoires précédemment décrites. La réaction de phénol (1mmol) avec le Boc₂(O) (1mmol) dans 10mL du mélange (eau:acétone) (9.5:0.5) à température ambiante conduit au phényle carbonate avec un rendement de 85% au bout de 4h.

Pour optimiser le système sur le plan de l'efficacité, la même réaction est effectuée dans 5 mL du mélange (eau:acétone). Le carbonate correspondant est obtenu avec un rendement de 95% au bout de 45 min. La différence du temps de réaction entre les deux essais peut être expliquée par la forte dispersion des réactifs dans le mélange. On peut admettre que la quantité d'eau nécessaire à cette réaction est de 5mL.

1.1.2. la protection O-Boc de divers phénols

Plusieurs phénols ont été testés afin d'essayer de rendre la méthode plus performante et de vérifier la sélectivité de la réaction en présence des groupements fonctionnels tels que CHO, NHAc, MHBoc et NO₂. Les résultats sont résumés ci-dessous (Tableau III-1)

Les résultats obtenus avec les autres dérivés **185-194** sont en accord avec le test préalable de la protection O-Boc du phénol. La méthode est donc reproductible. (Schéma III-7)

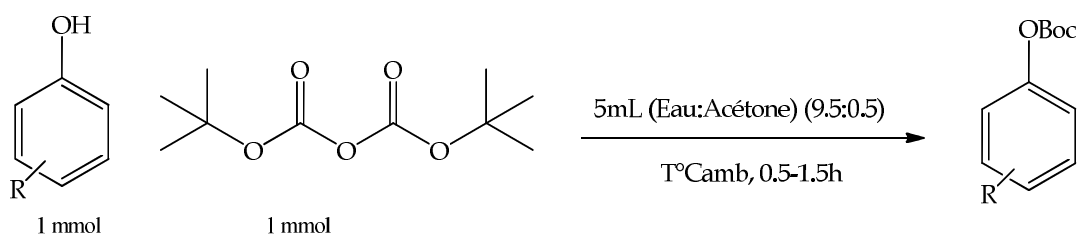
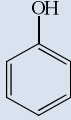
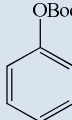
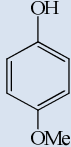
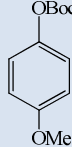
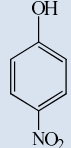
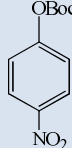
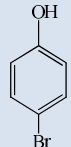
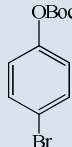
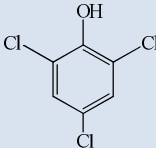
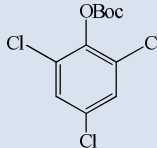
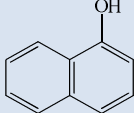
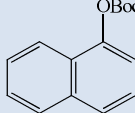
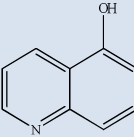
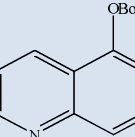
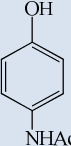
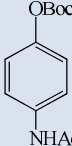
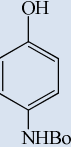
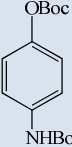
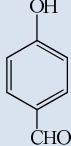
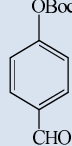


Schéma III-7. O-*tert*-butoxycarbonylation des phénols dans des conditions neutres

Il est important de noter que les phényles carbonates **192a-194a** sont récupérés quantitativement à la fin de la réaction, ce qui montre qu'il n'y a pas de réactions secondaires.

Tableau III-1. Résultats de la protection *O*-Boc des phénols dans l'eau

	Substrat	Produit	T (min)/ rendement (%)
185			45/95
186			30/87
187			70/96
188			55/90
189			90/93
190			120/85
191			90/90
192			65/97
193			70/95
194			50/90

➤ **Caractérisation**

Les produits **185-194** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN¹H**, **¹³C**.

En **RMN¹H**, le singulet vers 1.55-1.56 confirme l'introduction du groupement Boc sur le phénol.

En **RMN¹³C**, la protection O-Boc est confirmée par l'apparition des pics vers 27, 83, 147 relatifs aux carbones du Boc.

1.1.3. La protection O-Boc des phénols bi-substitués

La position des groupements OH sur le substrat **195** semble de même réactivité sur le plan chimique, mais la protection des hydroxyles des composés phénoliques bi-substitués l'hydroquinone **195** et le résorcinol **196** conduit aux produits mono-protégés majoritaires.

L'effet mésomère électroattracteur du carbonate sur le noyau aromatique peut expliquer la faible réactivité du deuxième hydroxyle. (Schéma III-8)

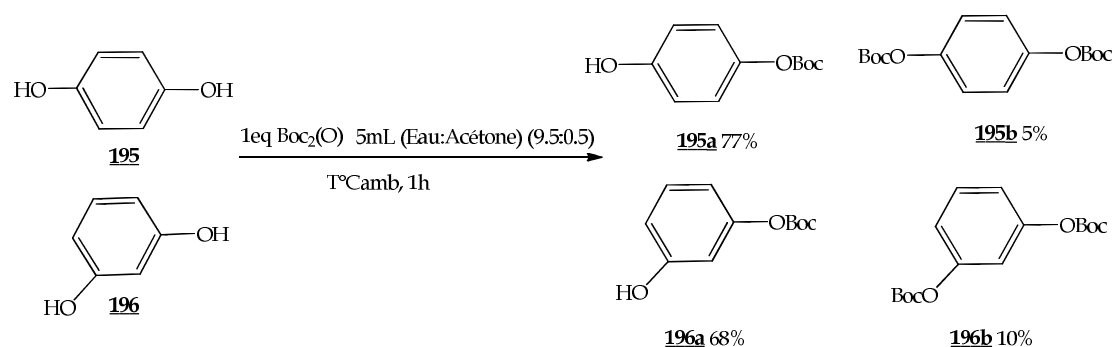


Schéma III-8. Protection O-Boc des phénols bi-substitués

1.1.4. Tentative de la protection O-Boc des alcools

L'efficacité des résultats obtenus préalablement pour la protection des phénols nous a incités à élargir le procédé aux alcools **197**, **198** pour estimer la reproductibilité de la méthode. La réaction est en échec même à des températures élevées jusqu'à 65°C. (Schéma III-9)

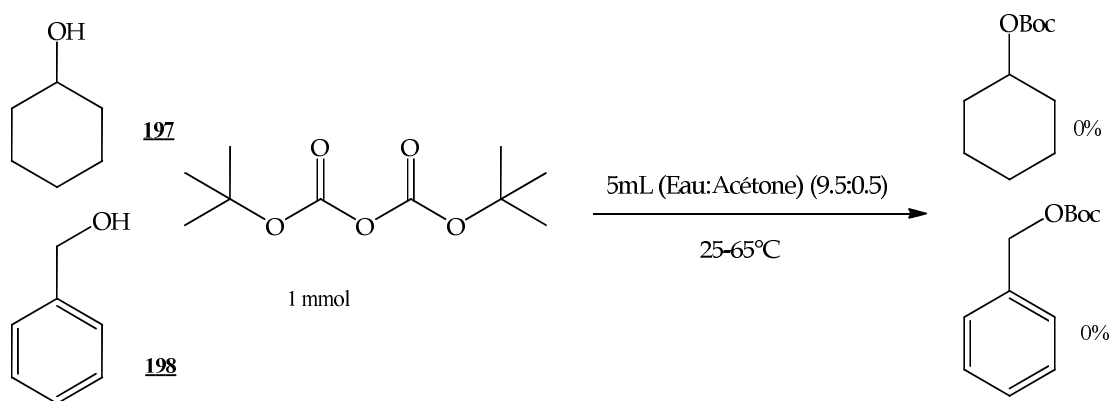


Schéma III-9. Tentative de la protection *O*-Boc des alcools dans l'eau

Il est donc possible, en présence d'hydroxyle de phénol et d'alcool, la réaction de protection *O*-Boc avec les conditions opératoires décrites soit encore plus favorisée que dans les conditions habituelles de la littérature.¹⁷¹

1.1.5. Mécanisme réactionnel

Auparavant, nous avons proposé un mécanisme de la protection *N*-Boc dans lequel en présupposant une activation électrophile du $\text{Boc}_2(\text{O})$ en présence de l'eau, et il est bien connu que les hydroxyles des phénols possèdent des protons acides. Donc, il est évident que le mécanisme passe intermédiairement par des étapes semblables à celles de la réaction de la protection *N*-Boc comme ci-après. (Schéma III-10)

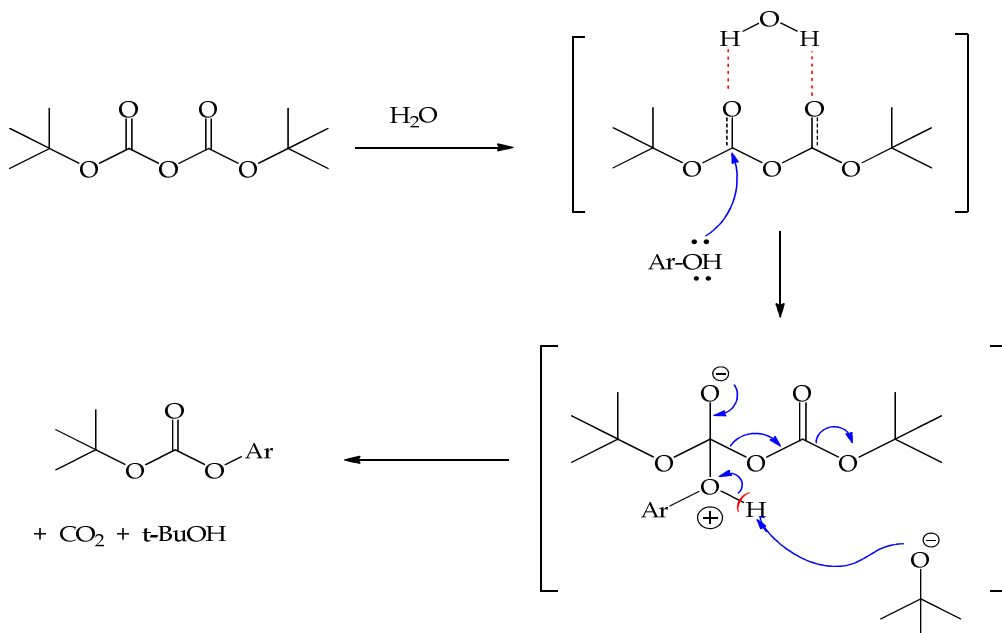


Schéma III-10. Mécanisme réactionnel de la protection *O*-Boc dans l'eau

II. LA DEPROTECTION O-Boc

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été décrites utilisant des conditions acides tel que le TFA¹⁷³ et des excès de bases comme le MeONa¹⁷⁴. Chakraborti et son équipe¹⁷⁵ ont déprotégé des phényles carbonates, substitués avec divers groupements fonctionnels utilisant la combinaison CBr₄(10 mol %)-Ph₃P (20 mol %) pendant 6h à 80°C. Procopio et al¹⁷⁶ ont utilisé (Er^{III}-MCM-41) sur un support de silice pour la déprotection du groupement O-Boc.

II.1. La déprotection O-Boc des phényles carbonate dans l'eau.

Encouragé par les résultats obtenus au préalable avec la déprotection N-Boc dans l'eau sans réactifs additionnels et afin d'estimer la faisabilité de la méthode, nous avons tenté la déprotection dans l'eau. Pour cette réaction de déprotection O-Boc, divers phényles carbonates ont été soumis aux mêmes conditions (1mmol, eau, 70-80°C), le mélange est maintenue sous agitation magnétique. (Schéma III-1)

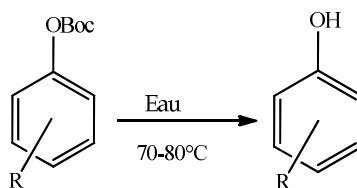


Schéma III-11. Clivage du groupement Boc carbonique dans l'eau

A la lecture de résultats présentés dans le Tableau III-2, on constate que la dé-*tert*-butoxycarbonylation s'effectue avec de très bons rendements, sans affecter certains groupements sensibles à l'hydrolyse comme le N-Boc, NH-Ac. Pour la plupart des essais effectués, les phénols sont récupérés purs.

La déprotection O-Boc de *tert*-butyl (4-((*tert*-butoxy carbonyle)oxy)phényle)carbamate est effectué à 75°C sans affecter le groupement Boc carbamique, le *tert*-butyl (4-hydroxyphényle)carbamate est récupéré avec de bons rendements au bout de 2min. ce résultat tendrait à montrer la sélectivité de la méthode

173. Hansen, M. M.; Riggs, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2705.

174. Nakamura, K.; Nakajima, T.; Kayahara, H.; Nomura, E.; Taniguchi, H. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 495.

175. Chankeshwara, S. V.; Chebolu, R.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8615.

176. Procopio, A.; Cravotto, G.; Oliverio, M.; Costanzo, P.; Nardic, M.; Paonessa, R. *Green Chem.*, **2011**, 13, 436.

Tableau III-2. Résultats de la réaction de déprotection O-Boc dans l'eau

	Substrat	Produit	T (min)/rendement (%)
185a			8/98
186a			3/95
187a			5/100
188a			8/90
189a			10/89
190a			10/98
191a			6/97
192a			6/99
193a			2/100
194a			3/90

Conclusion

Ce chapitre regroupe un aperçu bibliographique détaillé sur la protection/déprotection *O*-Boc *via* différents procédés. Nous avons mis au point une nouvelle méthode de protection/déprotection *O*-Boc des phénols qui semble aisée et performante en comparaison avec les méthodes décrites

Les réactions de protection/déprotection *O*-Boc ont été rendues possibles dans l'eau sans réactifs additionnels et ont permis de montrer que ce système est non seulement très effectif, puisque la plupart des rendements sont quantitatifs, mais qu'il est aussi très sélectif et ne génère pas des produits secondaires.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Les objectifs de ce travail était la recherche de « l'utilisation de l'eau comme intermédiaire réactionnel dans les réactions de protection/déprotection *N*-Boc, *N*-Cbz, *N*-Ts et *O*-Boc et la mise en œuvre de HPA de type Wells-Dawson dans la déprotection *N*-Boc ». Cette problématique nous a amenés à inscrire notre travail partiellement dans le cadre de la chimie verte. Notre pratique s'appuie sur le rôle de l'eau, un solvant vert aux propriétés nombreuses et variées. Elle est avérée comme un formidable intermédiaire réactionnel, qui a prouvé leur efficacité dans de nombreuses réactions. Au moment du bilan, tenant compte des résultats exposés dans cette thèse, on peut considérer que l'objectif que nous nous sommes assigné est atteint.

Nous avons présenté des généralités sur les méthodes d'introduction et de clivage de divers groupements protecteurs sur les groupements fonctionnels (NH, OH, diol...etc) dans la situation bibliographique du sujet.

Nous avons réussi à protéger avec le groupement Boc une série d'amines, d'amino esters et des sulfamides, qui sont considérés comme des amines primaires et secondaires fonctionnalisées par effet électronique attracteur. La réaction de déprotection est également effectuée dans l'eau et sans réactifs additionnels avec une sélectivité remarquable.

L'utilisation des hétéropolyacides HPA de type Wells-Dawson dans la réaction de déprotection du groupement Boc, a prouvé une importante réactivité de point de vue temps de réaction et de sélectivité.

Nous avons montré, par ailleurs, que les groupements Ts et Cbz sont introduit sélectivement avec succès sur la fonction amine dans un milieu aqueux et sans utilisation des acides et/ou des bases.

Les réactions de protection/déprotection d'une large gamme du phénol avec le Boc dans l'eau, ont été rendues possibles. Les carbonates correspondants ont été obtenus avec des rendements quantitatifs. La déprotection *O*-Boc est achevée sélectivement en quelques minutes avec d'excellents rendements.

Les résultats obtenus ont permis de montrer que l'eau est non seulement très effective, puisque la plupart des rendements sont élevés et les temps de réaction réduits, mais sans souci de sélectivité.

D'un point de vue réactivité, ce type de procédé est très largement compétitif vis-à-vis des autres procédés classiques employés. La limitation de cette méthode est la difficulté de solubiliser les composés organiques dans les milieux aqueux, ce qui nécessite l'utilisation des co-solvants.

Perspectives :

L'utilisation en quantité minimale des cosolvants « acétone et acétonitrile » dans les réactions de protection de la fonction amine et des hydroxyles de phénols a montré que la méthode est efficace et relativement verte. Dans ce travail, seuls quelques groupements protecteurs et substrats ont été testés et afin d'étendre le champ d'application de ce procédé, il serait intéressant d'appliquer la méthode à d'autres groupements et à une plus grande variété de substrats plus au moins fonctionnalisés.

Vue le caractère protique de la molécule d'eau, cette méthode pourrait être aussi étendue à la condensation des amines avec les anhydrides qui nécessitent l'utilisation des catalyseurs de type acides de Lewis pour les rendre plus susceptibles aux attaques nucléophiles.

***PARTIE
EXPERIMENTALE***

CONDITIONS GENERALES

Tous les produits chimiques et les solvants proviennent de Sigma-Aldrich et d'Acros Organics. Ils ont été utilisés sans purification sauf aux cas mentionnés.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques de silice *Merck 60 F₃₅₄* (Art. 5554).

Les purifications et les séparations par chromatographie sur colonne de gel de silice ont été réalisées avec de la silice *Merck 60 H* (Art.9385).

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum 100. Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression.

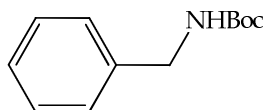
Les spectres RMN (¹H, ¹³C) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker Avance 250 MHz. Les solvants deutérés utilisés sont indiqués dans chaque cas. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage *J* en Hz. Les multiplicités sont désignées par les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dd (double doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet, pour une multiplicité > 4).

I- Protection N-Boc

Mode opératoire 1:

Dans un ballon de 50mL, 1mmol de substrat est traité avec 1mmol de Boc₂(O) dans le mélange (eau:acétone)(9.5 :0.5) à température ambiante 25°C. La réaction est suivie sur plaque CCM, les carbamates correspondantes sont extraits par l'acétate d'éthyle (2×3.5mL). La plupart des produits sont récupérés quasi purs.

Tert-butyl benzylcarbamate **129a**



M (g/mol): 207 [C₁₂H₁₇NO₂]

Rdt: 90%.

R_f = 0.82 (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

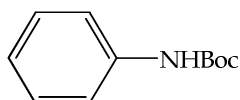
F°: 136°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3257, 3300 (NH);1678 (C=O).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.27-7.35 (m, 5H, Ar); 4.32(d, 2H, $J= 5.7$, CH_2); 5 (sl, 1H, NH); 1,49 (s, 9H, 3 CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ ppm): 155.9, 138.9, 128.5, 127.4, 127.2, 79.4, 44.6, 28.3.

Tert-butyl phénylcarbamate **86a**



M (g/mol): 193 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$]

Rdt: 94%.

$R_f = 0.93$ (CH_2Cl_2 -MeOH, 95-5).

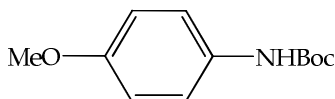
F°: 132°C.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3313 (NH); 1689 (C=O).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.03-7.41 (m, 5H, Ar); 5(sl, 1H, NH); 1.55 (s, 9H, 3 CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ ppm): 152.7, 138.3, 128.9, 122.9, 118.5, 80.4, 28.3.

Tert-butyl (4-methoxyphenyl)carbamate **130a**



M (g/mol): 223 [$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$]

Rdt: 90%.

$R_f = 0.78$ (CH_2Cl_2 -MeOH, 95-5).

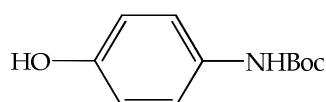
F°: 116°C.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3308 (NH); 1676 (C=O).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.74-7.21 (m, 4H, Ar); 6.36 (sl, 1H, NH); 3.70 (s, 3H, CH_3O); 1.42 (s, 9H, 3 CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ ppm): 152.4, 139.1, 128.3, 123.1, 117.9, 80.1, 55.6, 28.4.

Tert-butyl (4-hydroxyphenyl)carbamate **131a**



M (g/mol): 209 [C₁₁H₁₅NO₃]

Rdt: 97%.

R_f = 0.61(CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

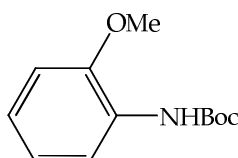
F°: 102°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3363 (NH); 1697 (C=O).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δppm): 6.72-7.20 (m, 4H, Ar); 6.38(sl, 1H, NH); 1,53 (s,9H, 3CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δppm): 155.4, 147.3, 130.5, 124.0, 116.7, 79.8, 28.1.

Tert-butyl (2-methoxyphenyl)carbamate **132a**



M (g/mol): 223 [C₁₂H₁₇NO₃]

Rdt: 92%.

R_f = 0.70(CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

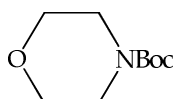
F°: Huile

IR (ν cm⁻¹): 3347 (NH); 1680 (C=O).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.82-7.16 (m, 4H, Ar); 6.36 (sl, 1H, NH); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 1.51 (s, 9H, 3CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 152.9, 137.6, 128.6, 123.9, 119.7, 80.7, 55.8, 28.1.

Tert-butyl morpholine-4-carboxylate **133a**



M (g/mol): 187 [C₉H₁₇NO₃]

Rdt: 95%.

R_f = 0.87(CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

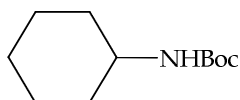
F°: Huile

IR (v cm⁻¹): 3331 (NH); 1691 (C=O).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.54 (t, 4H, J=7.4, 2CH₂N); 3.27 (t, 4H, J=7.4 CH₂O); 1.39 (s, 9H, 3CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 154.9, 79.9, 66.6, 43.9, 28.4.

*Tert-butyl cyclohexylcarbamate***135a**



M (g/mol): 187 [C₁₁H₂₁NO₂]

Rdt: 95%.

R_f = 0.94(CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

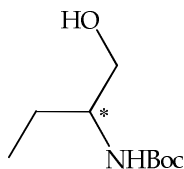
F°: Huile

IR (v cm⁻¹): 3293 (NH); 1702 (C=O).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.54 (m, 1H, CH); 1.70 (m, 4H, 2CH₂cyc); 1.52 (m, 4H, 2CH₂cyc); 1.42 (s, 9H, 3CH₃); 1.26 (m, 2H, CH₂cyc).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.2, 80.4, 52.1, 28.4, 25.9, 24.9

*Tert-butyl (1-hydroxybutan-2-yl)carbamate***136a**



M (g/mol): 189 [C₉H₁₉NO₃]

Rdt: 86%.

R_f = 0.52(CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

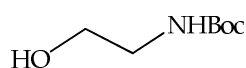
F°: Huile

IR (v cm⁻¹): 3289 (NH); 1678 (C=O).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 4.87 (sl, 1H, NH); 3.61 (m, 1H, *CH); 3.53 (t, 2H, J=5.2 Hz, CH₂OH); 3.25 (sl, 1H, OH); 1.52 (m, 2H, CH₃CH₂*CH) 1.42 (s, 9H, 3CH₃); 0.92 (t, 3H, J=7.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm): 156.5, 79.4, 65.0, 54.1, 28.3, 24.4, 10.4.

Tert-butyl (2-hydroxyethyl)carbamate **137a**



M (g/mol): 161 [C₇H₁₅NO₃]

Rdt: 92%.

R_f = 0.50(CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

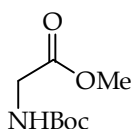
F°: Huile

IR (ν cm⁻¹): 3342 (NH); 1690 (C=O).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5.28 (d, 1H, J=6.9 Hz, NH); 3.65 (t, 2H, J=5.2, CH₂OH); 3.24 (q, 2H, J=5.2, CH₂NH); 1.42 (s, 9H, 3CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm): 156.5, 79.9, 60.0, 44.7, 28.3.

Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acétate **138a**



M (g/mol): 189 [C₈H₁₅NO₄]

Rdt: 96%.

R_f = 0.55(CH₂Cl₂).

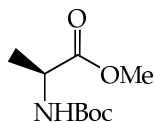
F°: Huile

IR (ν cm⁻¹): 3270 (NH); 1734(C=O_{ester}); 1683 (C=O_{carbamate}).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm) :5.60 (sl, 1H, NH), 4.23 (d, 2H, J=4.5Hz, CH₂) ;3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 1.38 (s, 9H, 3CH₃)

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 172.6, 155.0, 79.7, 51.3, 41.8, 28.5

(S)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate **139a**



M (g/mol): 203 [C₉H₁₇NO₄]

Rdt: 94%.

R_f = 0.50(CH₂Cl₂).

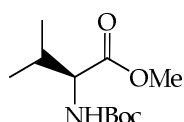
F°: Huile

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3309 (NH) ; 1751 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$) ; 1696 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 5.57 (sl, 1H, NH); 4.20 (m, 1H, C*H); 3.65 (s, 3H, OCH_3); 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); 1.42 (s, 9H, 3CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 171.6, 156.3, 79.9, 51.3, 53.2, 28.4, 19.3.

(S)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-méthylbutanoate **140a**



M (g/mol): 231 [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$]

Rdt: 92%.

$R_f = 0.59$ (CH_2Cl_2).

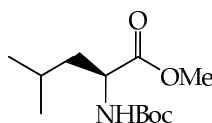
F°: Huile

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3330 (NH) ; 1754 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$) ; 1693 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$).

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 5.3 (sl, 1H, NH), 3.92 et 3.97 (dd, $J = J' = 4.8$ Hz, 1H, C*H); 3.79 (s, 3H, OCH_3); 2.20 (m, 1H, CH); 1.48 (s, 9H, 3CH_3); 0.9 et 1.1 (2d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 174.3, 155.9, 62.1, 57.3, 30.0, 28.4, 20.1.

(S)-methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylpentanoate **141a**



M (g/mol): 245 [$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$]

Rdt: 95%.

$R_f = 0.56$ (CH_2Cl_2).

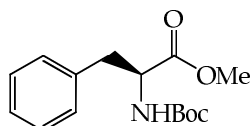
F°: Huile

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1750 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 5.20 (s, 1H, NH); 3.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, C*H); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 1.85 (m, 1H, *iPr*), 1.55 (m, 2H, CH); 1.51 (s, 9H, 3 CH_3); 0.97 et 0.95 (2d, $J = 5.2$ Hz, 6H, 2 CH_3).

^{13}C NMR (62.89 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 21.4, 22.7, 24.2, 27.9, 42.0, 52.5, 55.3, 83.7, 149.8, 172.7.

(*S*)-méthyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate **142a**



M (g/mol): 279 [$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$]

Rdt: 95%.

$R_f = 0.67$ (CH_2Cl_2).

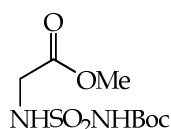
F°: Huile

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1752 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 1697 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.00 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, NH), 4.52 (dt, $J = 6.0$ Hz et $J' = 8.1$ Hz, 1H, C*H); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 2.99-3.18 (2dd, (système ABX) $J_1 = 5.6$, $J_2 = 7.6$ et $J_{\text{gem}} = 13.8$, 2H, CH_2). 1.43 (s, 9H, 3 CH_3).

^{13}C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 28.2, 38.3, 52.1, 54.3, 69.6, 79.8, 127.0, 128.5, 129.2, 135.9, 155.0, 172.3

Méthyl 2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)acétate **143a**



M (g/mol): 268 [$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$]

Rdt: 90%.

$R_f = 0.65$ (CH_2Cl_2 -MeOH, 9.1)

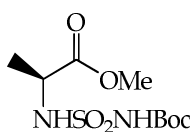
F°: 83°C

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1752 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$), 1354 et 1165 (SO_2).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 5.28 (d, 1H, $J = 6.9$, NH); 3.65 (t, 2H, $J = 5.2$, CH_2O); 3.24 (q, 2H, $J = 5.2$, CH_2NH); 1.42 (s, 9H, 3 CH_3).

^{13}C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 156.5, 79.9, 60.0, 44.7, 28.3.

(*S*)-Methyl 2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)propanoate **144a**



M (g/mol): 282 [C₉H₁₈N₂O₆S]

Rdt: 94%.

R_f = 0.79 (CH₂Cl₂-MeOH, 9.1)

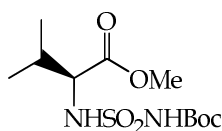
F°: 87°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1750 (C=O_{ester}), 1689 (C=O_{carbamate}), 1352 et 1163 (SO₂). 3330, 3270, 3250 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.78 (s, 1H, NH-Boc), 5.40 (s, H, NH), 4.29 (m, C*H); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); 1.48 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 19.5, 28.1, 51.7, 53.9, 80.4, 172.1.

(*S*)-methyl 2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)-3-methylbutanoate **145a**.



M (g/mol): 310 [C₆H₁₄N₂O₂S]

Rdt: 90%.

R_f = 0.72 (CH₂Cl₂-MeOH, 9.1)

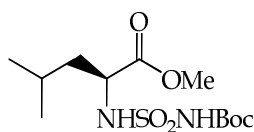
F°: 89-90°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1752 (C=O_{ester}), 1697 (C=O_{carbamate}), 1352 et 1158 (SO₂); 3332, 3258 et 3274 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.20 (s, H, NH-Boc), 5.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 3.90 and 3.95 (dd, *J* = 4.8 and *J'* = 4.8 Hz, 1H, C*H); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 2.20 (m, 1H, 3H, CH *i*Pr); 0.90 et 1.10 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2CH₃), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 19.7, 20.0, 27.5, 30.3, 56.7, 62.2, 84.3, 153.5, 175.6.

(*S*)-methyl 2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)-4-methylpentanoate **146a**.



M (g/mol): 324 [C₁₂H₂₄N₂O₆S]

Rdt: 97%.

R_f = 0.67 (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)

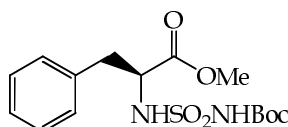
F°: 67-68°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1751 (C=O_{ester}), 1698 (C=O_{carbamate}), 1358 et 1162 (SO₂); 3310 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.25 (s, H, NH-Boc), 5.20 (s, 1H, NH ech), 4.25 (t, *J* = 7.4, 1H, C*H); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 1.85 (m, 1H, *i*Pr), 1.55 (m, 2H, CH_{2β}); 1.48 (s, 9H, *t*-Bu), 0.93 et 0.75 (2d, *J* = 2.9, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 21.3, 22.7, 24.3, 27.5, 41.4, 52.7, 54.7, 84.5, 152, 2, 174.7.

(*S*)-methyl 2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)-3-phenylpropanoate **147a**.



M (g/mol): 358 [C₁₂H₂₄N₂O₆S]

Rdt: 92%.

R_f = 0.68 (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)

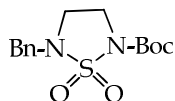
F°: 131-132°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1745 (C=O_{ester}), 1702 (C=O_{carbamate}), 1338 et 1152 (SO₂); 3312, 3245, 3482, (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 7.10 (s, H, NH-Boc), 5.60 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH₂), 4.40 (dt, *J* = 5.5 Hz et *J*' = 8.8 Hz, 1H, C*H); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 3.00 et 3.20 (2dd, (système ABX) ¹*J* = 5.7, ²*J* = 7.00 et *J*_{gem} = 13.8, 2H, CH₂), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (62.89 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 27.45, 39.50, 52.50, 58.60, 84, 67, 127.70, 129.80, 129.90, 137.30, 150.00, 173.50

*Tert-butyl 5-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide***148a**



M (g/mol): 312 [$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$]

Rdt: 89%.

$R_f = 0.61$ (CH_2Cl_2)

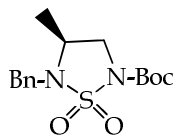
F°: 85°C

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1680 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$), 1335 et 1147 (SO_2).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.40 (m, 5H, ArH); 4.21 (s, 2H, PhCH_2), 3.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2NBoc); 3.10 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2NBn); 1.58 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (62.89 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 156.7, 137.0, 130.8, 128.4, 125.9, 79.8, 52.1, 45.0, 44.2, 28.1.

*(S)-tert-butyl 5-benzyl-4-methyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide***149a**



M (g/mol): 326 [$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$].

Rdt: 94%.

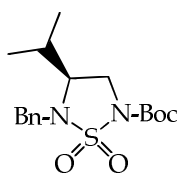
$R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2)

F°: 98°C

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1689 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$), 1342 et 1139 (SO_2).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.40 (m, 5H, Ar-H); 4.30 (AB, 2H, $J=15.2$ Hz, CH_2Ph); 3.70-3.50 (2dd, 2H, $J_1=J_2=2.8$ Hz et $J_{\text{gem}}=5.5$ Hz, CH_2); 3.50 (m, 1H, *CH); 1.55 (s, 9H, *t*-Bu); 1.25 (d, 3H, $J=6.4$ Hz, CH_3).

(S)-tert-butyl 5-benzyl-4-isopropyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide **150a**



M (g/mol): 354[C₁₇H₂₆N₂O₄S].

Rdt: 85%.

R_f = 0.70 (CH₂Cl₂)

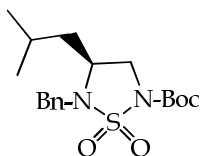
F°: 83°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1708 (C=O_{carbamate}), 1345 et 1165 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.40 (m, 5H, ArH); 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph); 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 2H, CH₂-Ph); 3.40 (m, 3H, *CH and CH₂); 2.8 (m, 1H, CH *i*Pr); 1.58 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 et 1.00 (2d, J = 6.7 Hz, 6 H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm): 166.65, 139.2, 128.3, 129.4, 12.5, 84, 52, 51.2, 50.6, 32.3, 27, 23.5, 19.4, et 18.2.

(S)-tert-butyl 5-benzyl-4-isobutyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide **151a**



M (g/mol): 368[C₁₈H₂₈N₂O₄S].

Rdt: 90%.

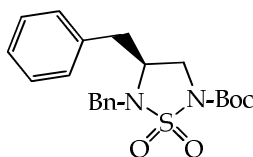
R_f = 0.70 (CH₂Cl₂)

F°: 94°C

IR (KBr, νcm⁻¹): 1680(C=O_{carbamate}),1348 et 1149(SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.35 (m, 5H, Ar-H); 4.30 (dd, 2H, J=15.2 Hz, CH₂Ph); 3.80 (m, 1H, *CH); 3.50 (m, 2H, CH₂); 1.60 (m, 2H, CH₂); 1.50 (s, 9H, *t*-Bu); 1.35 (m, 1H, *i*Pr); 0.90 (2d, J=2.7 Hz, 6H, 2CH₃).

(S)-tert-butyl 4,5-dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxylate 1,1-dioxide **152a**



M (g/mol): 402[C₂₁H₂₆N₂O₄S].

Rdt: 91%.

R_f = 0.83 (CH₂Cl₂)

F°: 97°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1684 (C=O_{carbamate}), 1338 et 1172 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.52 (m, 10H, ArH); 4.40 (m, 1H, CH_{asy}); 4.10 (d, J = 13.6, 1H, CH₂-Ph); 4.35 (d, J = 13.6, 1H, CH₂-Ph); 2.90 (m, 2H, CH₂); 3.50 and 3.20 (2dd, J = 18.3, ¹J = 4.7 and ²J = 7.3, Hz, 2H, CH₂-Ph), 1.45 (s, 9H, t-Bu).

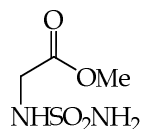
¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ ppm): 156.2, 138.7, 137.3, 129.2, 128.3, 127.5, 127.1, 125.5, 124.5, 79.8, 57.3, 54.2, 52.1, 42.7, 28.4.

Déprotection N-Boc dans l'eau

Mode opératoire:

Dans un ballon de 50 mL contenant 10 mL d'eau déminéralisée, on introduit 1 mmol du substrat N-protégé. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant, la température du milieu réactionnel est fixée de 90-100°C. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. La phase organique est extraite trois fois par l'acétate d'éthyle, et séchée sur Na₂SO₄, après filtration le solvant est évaporé sous pression réduite. La majorité des produits sont obtenus avec une grande pureté.

Methyl 2-(sulfamoylamino)acetate **143**



M (g/mol): 168[C₃H₈N₂O₄S].

Rdt: 95%.

R_f = 0.56 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1).

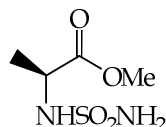
F°: 61-62 °C

IR (KBr, vcm^{-1}): 1738 (C=O), 1351, 1139 (SO₂), 3320, 3265 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.62 (s, 2H, NH₂), 6.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 4.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ ppm): 52.8, 58.0, 160.2.

(*S*)-Methyl 2-(sulfamoylamino)propanoate **144**



M (g/mol): 182 [C₄H₁₀N₂O₄S].

Rdt: 94%.

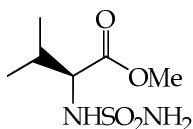
R_f = 0.46 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1).

F°: 67-68°C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 5.40 (s, 2H, NH₂), 4.20 (m, 1H, C*H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ ppm): 19.3, 51.3, 53.2, 171.2.

(*S*)-Methyl 3-methyl-2-(sulfamoylamino)butanoate **145**



M (g/mol): 210 [C₆H₁₄N₂O₂S].

Rdt: 92%.

R_f = 0.49 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1).

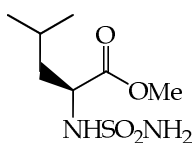
F°: 52-54°C

IR (KBr, vcm^{-1}): 1748 (C=O), 1352, 1158 (SO₂), 3332, 3258, 3274 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.04 (s, 2H, NH₂), 3.90 et 3.95 (dd, $J = 4.8$ et $J' = 4.8$ Hz, 1H, C*H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (m, 1H, CH_β), 0.9 et 1.1 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 19.7, 20.0, 30.3, 56.7, 62.2, 175.6.

(S)-Methyl 4-methyl-2-(sulfamoylamino)pentanoate **146**



M (g/mol): 224 [C₇H₁₆N₂O₂S].

Rdt: 95%.

R_f = 0.47 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1).

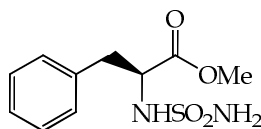
F°: 58-60°C

IR (KBr, vcm⁻¹): 1751 (C=O), 1348, 1154 (SO₂), 3310, 3251, 3282 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.20 (s, 1H, NH exch), 5.20 (s, 2H, NH₂), 4.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H, C*H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 1.85 (m, 1H, iPr), 1.55 (m, 2H, CH_{2β}), 0.93 and 0.75 (2d, J = 2.9 Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.05, 22.50, 23.50, 41.90, 52.20, 57.4, 172.28.

(S)-Methyl 3-phenyl-2-(sulfamoylamino)propanoate **147**



M (g/mol): 258 [C₁₀H₁₄N₂O₂S].

Rdt: 92%.

R_f = 0.53 (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1).

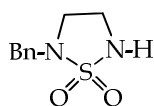
F°: 64-65°C

IR(KBr, v cm⁻¹): 1745 (C=O), 1338 and 1152 (SO₂), 3312, 3245, 3482 (NH).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH₂), 4.40 (dt, J = 5.5 Hz and J' = 8.8 Hz, 1H, C*H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.00-3.20 (2dd, (ABX system), J₁ = 5.7, J₂ = 7.00 and J_{gem} = 13.8 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 39.5, 52.5, 58.6, 127.7, 129.8, 129.9, 137.3, 173.5.

N⁵-Benzyl-1, 2, 5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **148**



Rdt: 90%.

R_f = 0.64 (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

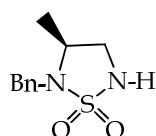
F°: 98-100°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3267, 3335, 3298 (NH); 1325 and 1141 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.40 (m, 5H, ArH), 4.75 (t, J = 9.6 Hz, 1H, NH); 4.30 (s, 2H, PhCH₂), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂); 3.62 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ , ppm): 134, 129.5, 128.8, 127.3, 51.2, 43.3, 42.5.

*N*⁵-Benzyl-4-methyl 1, 2, 5-thiadiazolidine-1,1-dioxide **149**



Rdt: 96%.

R_f = 0.62 (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

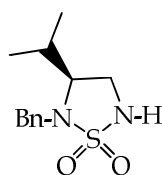
F°: 100-102°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3339, 3308, 3267 (NH); 1332 et 1153 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7,4 0 (m, 5H, ArH), 4.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H, NH); 4.40 (d, 1H, J =15.2 Hz, PhCH₂) 4.10 (d, 1H, J =15.2 Hz, PhCH₂), 3.90 (m, 2H, CH₂); 3.62 (m, 1H, CH_{asy}); 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ , ppm): 135.2, 128.5, 127.4, 124.1, 51.3, 47.2, 42.4, 21.7.

*N*⁵-Benzyl-4-isopropyl 1, 2, 5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **150**



Rdt 95%.

R_f = 0.62 (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5)

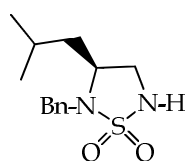
F°: 104-106°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3331, 3314, 3252 (NH); 1345 and 1165 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.40 (m, 5H, ArH); 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph); 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph); 3.40 (m, 3H, *CH et CH₂); 2.8 (m, 1H, CH *i*Pr); 0.90 et 1.00 (2d, J = 6.7 Hz, 6 H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ , ppm): 139.2, 128.3, 129.4, 12.5, 51.2, 50.6, 32.3, 23.5, 19.4, 18.2.

*N*⁵-Benzyl-4-isobutyl 1, 2, 5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **151**



Rdt 93%.

$R_f = 0.60$ (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5).

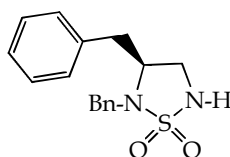
F°: 117-119°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3327, 3242, 3273 (NH); 1332, 1161 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.35 (m, 5H, ArH); 4.75 (s, 1H, NH); 3.60 (m, 2H, CH₂); 3.80 (m, 1H, CH_{asy}); 4.10 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH₂-Ph) 4.35 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH₂-Ph); 2.90 (dd, $J = J' = 6.9$ Hz, 1H, CH₂); 2.35 (dd, $J = J' = 6.9$ Hz, 1H, CH₂); 1.60 (m, 1H, CH-*i*Bu), 1.45 (m, 2H, CH₂); 0.90 et 0.95 (2d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ , ppm): 138.7, 127.5, 127.4, 125.5, 54.3, 52.3, 42.2, 23.5, 19.2, 17.4.

*N*⁵-3-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **152**



Rdt 93%.

$R_f = 0.52$ (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5)

F°: 97-98°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3269 (NH); 1338 and 1172 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.52 (m, 10H, ArH); 4.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH); 4.40 (m, 1H, CH_{asy}); 4.10 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph); 4.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂-Ph); 2.90 (m, 2H, CH₂); 3.50 et 3.20 (2dd, $J = 18.3$, $J' = 4.7$ and $J'' = 7.3$, Hz, 2H, CH₂-Ph).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ , ppm): 138.7, 137.3, 129.2, 128.3, 127.5, 127.1, 125.5, 124.5, 57.3, 54.2, 52.1, 42.7.

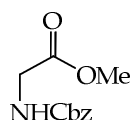
III- La protection N-Cbz

Mode opératoire :

Dans un Bicol de 50mL muni d'une arrivée d'argon, on introduit 1mmol de substrat (amino esters ou amino alcools) dissout dans 5mL d'eau, on ajoute goutte à goutte successivement 1.3mmol de chloroformate de benzyle, le mélange réactionnel est agité de 4-5h à température

ambiante. L'évolution de la réaction est suivie sur CCM. Les carbamates correspondants sont extraits 3×2.5mL d'acétate d'éthyle. La solution est évaporée sous vide et l'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice.

Méthyle 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acetate **140b**



M (g/mol): 233 [C₁₁H₁₃NO₄]

Rdt: 88%.

R_f = 0.47 (CHCl₃).

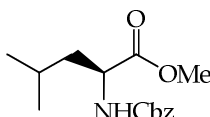
F°: Huile jaune

IR (v cm⁻¹): 1748 (C=O_{ester}); 1661 (C=O_{carbamate}).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.1-7.2(m, 5H, Ar-H); 5.4 (s, 1H, NH), 5.0(s, 2H, CH₂Ph); 3.8 (d, J= 5.6 Hz, 2H, CH₂); 3.6 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100.62MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm): 170.6, 156.4, 141.0, 135.2, 128.5, 128.1, 127.4, 67.0, 52.3, 42.5.

(S)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoate **141b**



M (g/mol): 279 [C₁₅H₂₁NO₄]

Rdt: 92%.

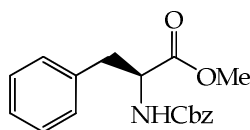
R_f = 0.52(CHCl₃).

F°: Huile jaune

IR (v cm⁻¹): 1757 (C=O_{ester}), 1659 (C=O_{carbamate}).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.3(m, 5H, Ar-H); 5.2 (s, 2H, CH₂Ph); 4.9 (s, 1H, NH); 4.1 (t, J = 6.9Hz, 1H, C*H); 3.7 (s, 3H, OCH₃); 1.9 (m, 1H, iPr), 1.4 (m, 2H, CH); 0.9 (2d, J = 5.7 Hz, 6H, 2CH₃).

(S)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate **142b**



M (g/mol): 313 [C₁₈H₁₉NO₄]

Rdt: 90%.

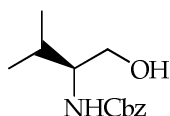
R_f = 0.57 (CHCl₃).

F°: Huile brune tannée

IR (ν cm⁻¹): 1749ν(C=O_{ester}), 1671ν(C=O_{carbamate}).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.9-7.2 (m, 10H, Ar-H), 5.2 (d, 1H, J = 12.3 Hz, NH); 5.1 (s, 2H, CH₂Ph); 4.63 (dt, J = 7.4 Hz et J' = 10.2 Hz, 1H, C*H); 3.6 (s, 3H, OCH₃); 2.8-3.1 (2dd, (système ABX) J₁ = 6.7, J₂ = 8.2 et J_{gem} = 13.2, 2H, CH₂).

(S)-benzyl (1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate **174a**



M (g/mol): 285 [C₁₃H₁₉NO₃]

Rdt: 79%.

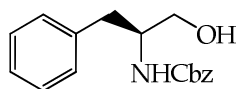
R_f = 0.49 (CHCl₃).

F°: 91°C

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.0-7.5 (m, 5H, Ar-H); 5.0 (s, 2H, CH₂Ph); 3.5 et 3.6 (dd, J = 3.6 J' = 7.5 Hz, 2H, CH₂OH); 3.4 (m, 1H, C*H); 1.7 (m, 1H, CH); 0.8 (2d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 157.2, 136.4, 128.6, 128.2, 128.1, 66.9, 63.8, 58.6, 29.2, 19.5, 18.5

(S)-benzyl (1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **176a**



M (g/mol): 285 [C₁₇H₁₉NO₃]

Rdt: 95%.

$R_f = 0.41$ (CHCl_3).

F°: 94°C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.2-7.4 (m, 10H, Ar-H); 5.0 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.9 (sl, 1H, OH); 3.9 (m, 1H, C^*H); 3.5 et 3.7 (dd, $J = 3.0$ $J' = 7.7$ Hz, 2H, CH_2OH); 0.8 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2Ph); (sl, 1H, NH).

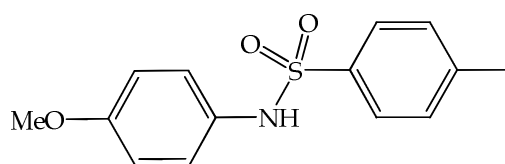
IV- Protection N-Ts

Mode opératoire :

Dans un ballon de 50mL, on introduit 1mmol d'amine dissout dans 9.5mL d'eau, on ajoute goutte à goutte 1mmol de chlorure de tosylo dissout dans 0.5mL de MeCN, le mélange réactionnel est agité à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie sur CCM.

L'acétonitrile est évaporé sous pression réduite et Les sulfamides correspondants sont extraits avec $3 \times 2.5\text{mL}$ d'acétate d'éthyle. La solution est évaporée sous vide. Les produits sont obtenu pure.

N-(4-methoxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide **130b**



M (g/mol): 277 [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$]

Rdt: 94%.

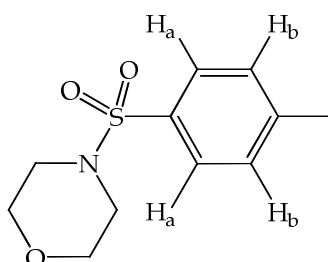
$R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2).

F°: 85°C

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3278 (NH); 1345 et 1158 (SO_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.00-7.33 (m, 4H, Ar-H(Anisidine)); 7.39-7.67 (2d, 4H, Ar-H(Tosyle)); 4.94 (s, 3H, OCH_3); 3.32 (s, 1H, NH); 2.38 (s, 3H, CH_3).

4-tosylmorpholine **133b**



M (g/mol): 241 [C₁₁H₁₅NO₃S]

Rdt: 98%.

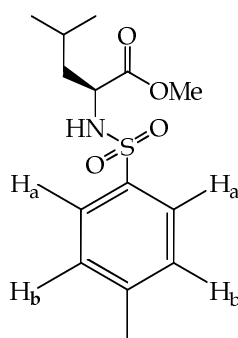
R_f = 0.82 (CH₂Cl₂).

F°: 74°C

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1338 et 1141 (SO₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.68-7.75 (d, 2H, Ar-H_a); 7.28-7.32(d, 2H, Ar-H_b); 3.68 (t, 4H, OCH₂); 2.91(t, 2H, NCH₂); 2.37 (s, 3H, CH₃).

(S)-Methyl 4-methyl-2-(4-methylphenylsulfonamido)pentanoate **146b**



M (g/mol): 241 [C₁₄H₂₁NO₄S]

Rdt: 87%.

R_f = 0.61 (CH₂Cl₂).

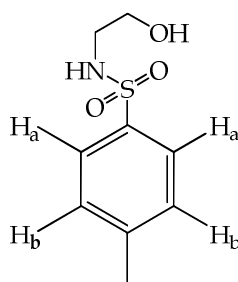
F°: Huile

IR (ν cm⁻¹): 1319 et 1157 (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.66-7.71 (d, 2H, Ar-H_a); 7.23-7.25(d, 2H, Ar-H_b); 5.22 (d, 1H, NH), 3.96 (m, 1H, C*H), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 2.41 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.90 (m, 1H, iPr), 1.51 (m, 2H, CH₂β), 0.94 et 0.85 (2d, J = 6.5 Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 172.7, 143.5, 136.6, 129.5, 127.2, 54.3, 52.2, 42.2, 35.9, 24.2, 22.6, 21.4, 21.3.

N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **137b**



M (g/mol): 241 [C₉H₁₃NO₃S]

Rdt: 92%.

R_f = 0.59 (CH₂Cl₂).

F°: Huile vert claire

IR (cm⁻¹): 1328 et 1148v (SO₂).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.66-7.71 (d, 2H, Ar-H_a); 7.20-7.24 (d, 2H, Ar-H_b); 6.25 (t, J = 6.09 Hz, 1H, NH), 3.58 (t, 2H, J = 5.27 Hz, CH₂OH), 2.94 (q, 2H, J = 4.76 Hz, CH₂NH), 2.33 (s, 3H, Ar-CH₃).

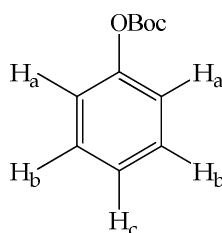
¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 143.4, 136.4, 129.7, 126.9, 60.9, 45.1, 21.4.

V- Protection O-Boc

Mode opératoire

Dans un ballon de 50mL, on introduit 1mmol de substrat dissout dans 3.5mL du mélange (eau:acétone)(9.5:0.5) et on ajoute goutte à goutte 1mmol de Boc₂(O) dissout dans 1.5mL du même mélange, la réaction est portée à température ambiante 25°C sous agitation magnétique. La réaction est suivie sur CCM. Les produits formés sont extraits avec CHCl₃(2×3.5mL). Les rendements sont calculés après purification sur colonne de gel de silice éluée avec le CHCl₃.

Tert-butyl phenyl carbonate **185a**



M (g/mol): 194 [C₁₁H₁₄O₃]

Rdt: 95%.

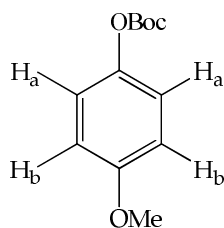
$R_f = 0.74$ (CHCl_3).

F°: Huile transparente

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.37-7.41(d, 2H, Ar- H_b); 7.19-7.24 (d, 3H, Ar- H_a et c); 1.58 (s, 9H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 151.9, 151.1, 128.9, 126.0, 121.2, 83.1, 27.6.

Tert-butyl (4-methoxyphenyl) carbonate **186a**



M (g/mol): 224 [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$]

Rdt: 87%.

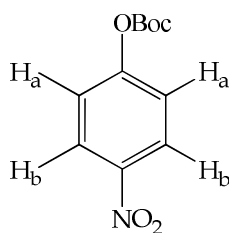
$R_f = 0.68$ (CHCl_3).

F°: 68°C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.06-7.11(m, 2H, Ar- H_a); 6.87-6.92 (d, 3H, Ar- H_b); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 1.56 (s, 9H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 157.1, 152.3, 144.6, 122.0, 114.3, 83.2, 55.5, 27.6.

Tert-butyl (4-nitrophenyl) carbonate **187a**



M (g/mol): 239 [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$]

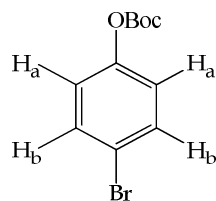
Rdt: 96%.

$R_f = 0.61$ (CHCl_3).

F°: 75°C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.23-8.27 (d, 2H, Ar- H_b); 7.34-7.38 (d, 3H, Ar- H_a); 1.56 (s, 9H, *t*-Bu).

Tert-butyl (4-bromophenyl) carbonate **188a**



M (g/mol): 272 [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$]

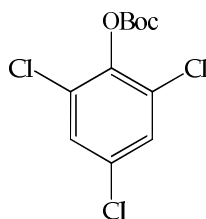
Rdt: 90%.

$R_f = 0.59(\text{CHCl}_3)$.

F°: 68°C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.48-7.52 (d, 2H, Ar- H_b); 7.07-7.10 (d, 3H, Ar- H_a); 1.57 (s, 9H, *t*-Bu).

Tert-butyl (2,4,6-trichlorophenyl) carbonate **189a**



M (g/mol): 297 [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{O}_3$]

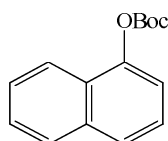
Rdt: 93%.

$R_f = 0.80(\text{CHCl}_3)$.

F°: 78°C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.57 et 7.38 (2s, 2H, Ar-H); 1.58 (s, 9H, *t*-Bu).

Tert-butyl naphthalen-1-yl carbonate **190a**



M (g/mol): 244 [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$]

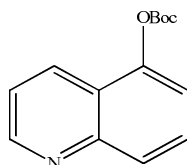
Rdt: 85%.

$R_f = 0.86(\text{CHCl}_3)$.

F°: 103°C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) 7.92 -7.37 (m, 7H, Ar-H); 1.76 (s, 9H, *t*-Bu).

Tert-butyl quinolin-5-yl carbonate **191a**



M (g/mol): 245 [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$]

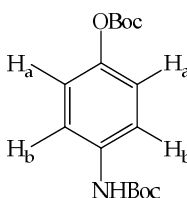
Rdt: 90%.

$R_f = 0.61(\text{CHCl}_3)$.

F°: 89°C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) 6.94 -8.69 (m, 7H, Ar-H); 1.36 (s, 9H, *t*-Bu).

Tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)carbamate **192a**



M (g/mol): 245 [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$]

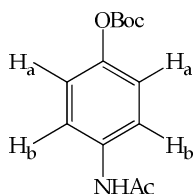
Rdt: 95%.

$R_f = 0.63(\text{CHCl}_3)$.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.32-7.37 (m, 2H, Ar- H_b); 7.05-7.11(m, 2H, Ar- H_a); 6.68 (sl, 1H, NHCO_2 -*t*-Bu); 1.56 (s, 9H, OCO_2 -*t*-Bu); 1.51(s, 9H, NHCO_2 -*t*-Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.89 MHz, MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 152.7, 152.0, 146.3, 136.0, 125.5, 119.3, 83.4, 80.5, 28.3, 27.7.

*Tert-butyl 4-acetamidophenyl carbonate***193a**



M (g/mol): 245 [C₁₃H₁₇NO₄]

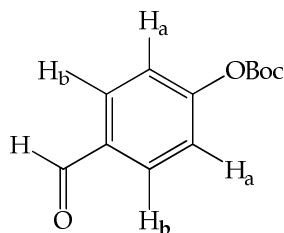
Rdt: 97%.

R_f = 0.69(CHCl₃).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.43 (sl, 1H, NHAc); 7.42-7.48 (d, 2H, Ar-H_b); 7.01-7.07 (d, 2H, Ar-H_a); 2.07 (s, 3H, COCH₃); 1.55 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (62.89 MHz, MHz, CDCl₃, δ, ppm): 169.0, 152.1, 147.0, 135.8, 121.4, 121.0, 83.6, 27.6, 24.1.

*tert-butyl (4-formylphenyl) carbonate***194a**



M (g/mol): 222 [C₁₂H₁₄O₄]

Rdt: 90%.

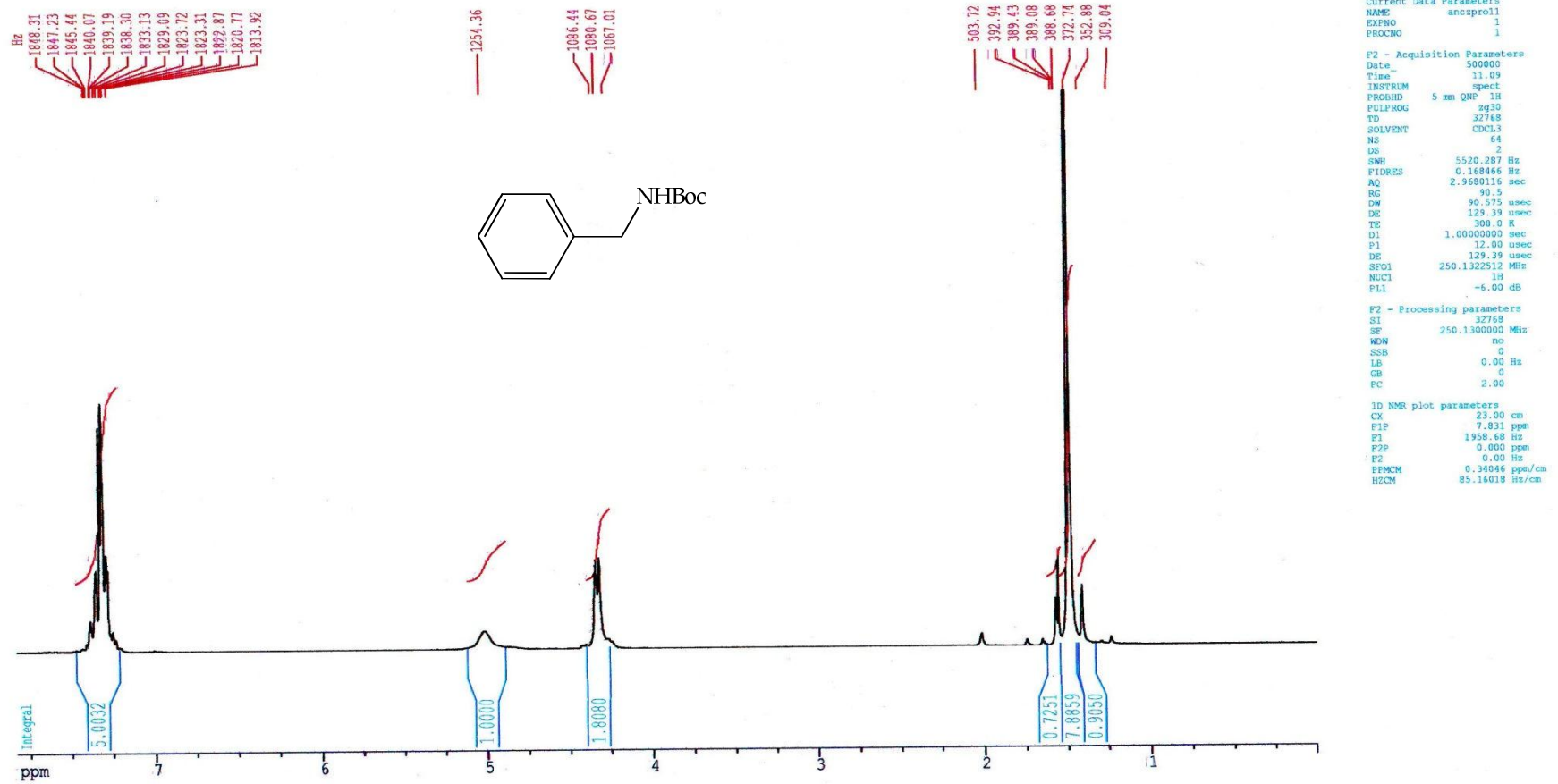
R_f = 0,79 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,98 (s, 1H, CHO); 7,93 (d, 2H, *J*=8.72, Ar-H_b); 7,34 (d, 2H, *J*=4.68, Ar-H_a); 1,52 (s, 9H, 3CH₃).

ANNEXES

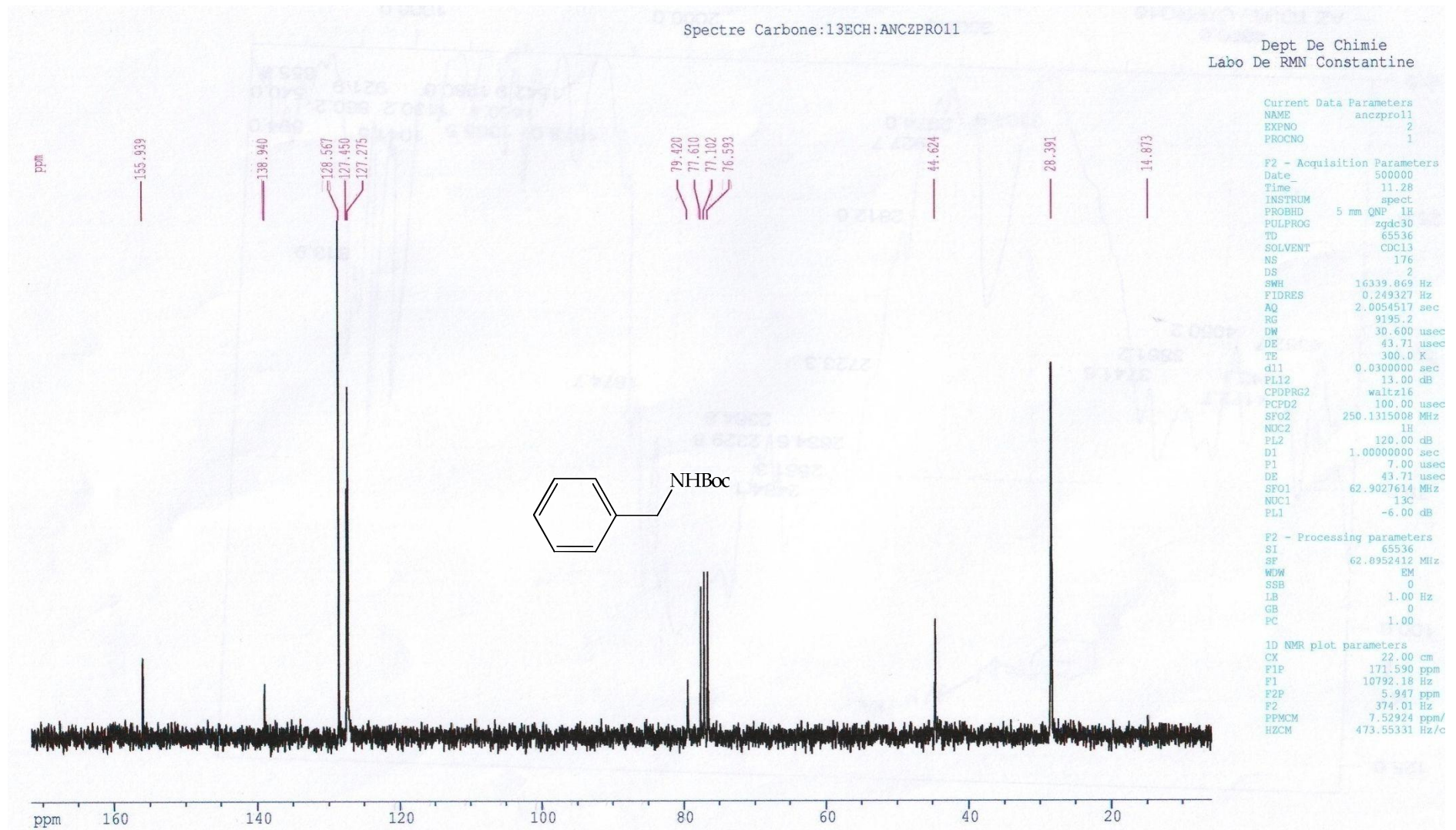
Annexe

Spectre proton :ECH: ANCZPRO11



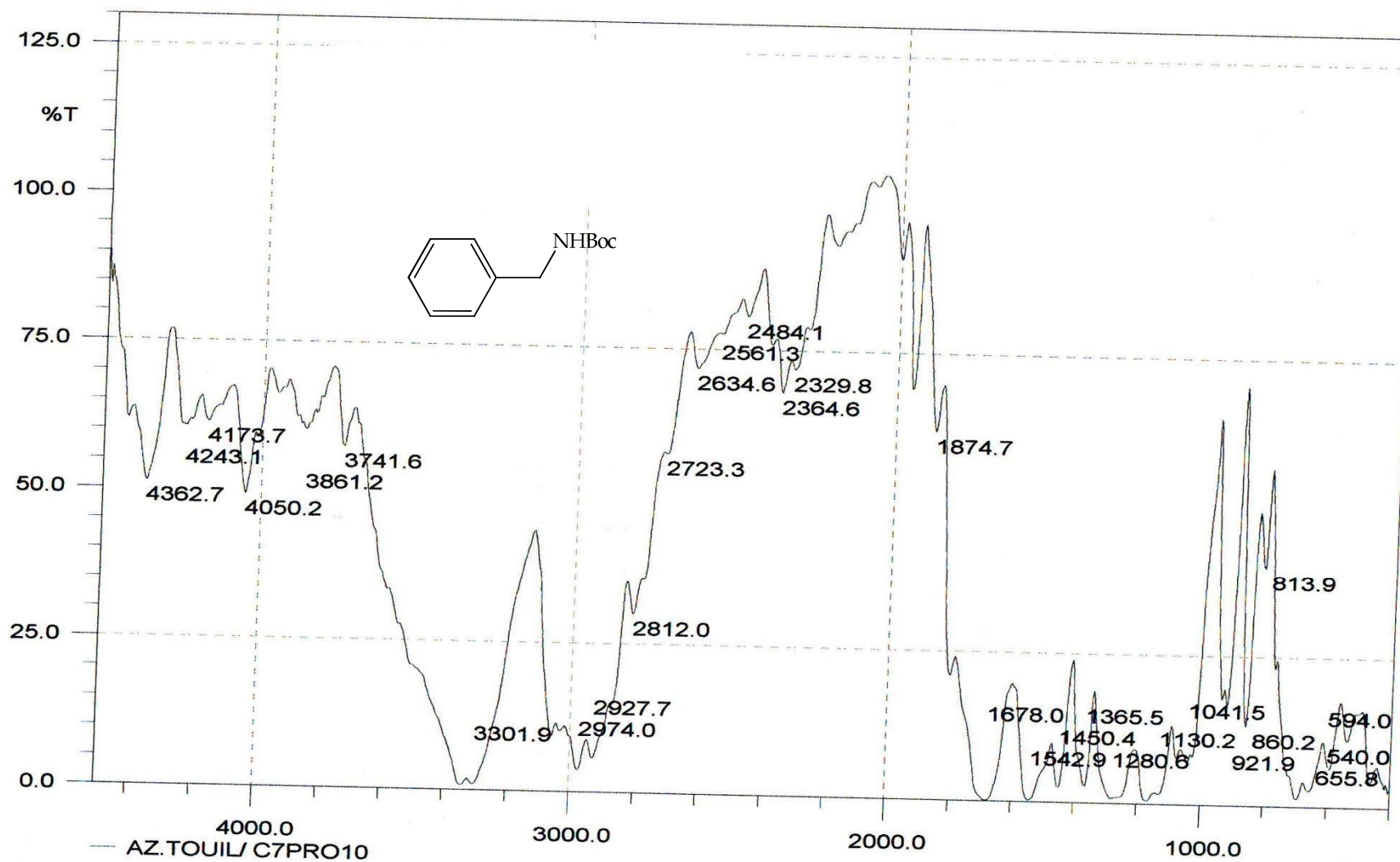
¹H NMR spectrum: *Tert*-butyl benzylcarbamate **129a**

Annexe



¹³C NMR spectrum: *Tert-butyl benzylcarbamate* **129a**

Annexe

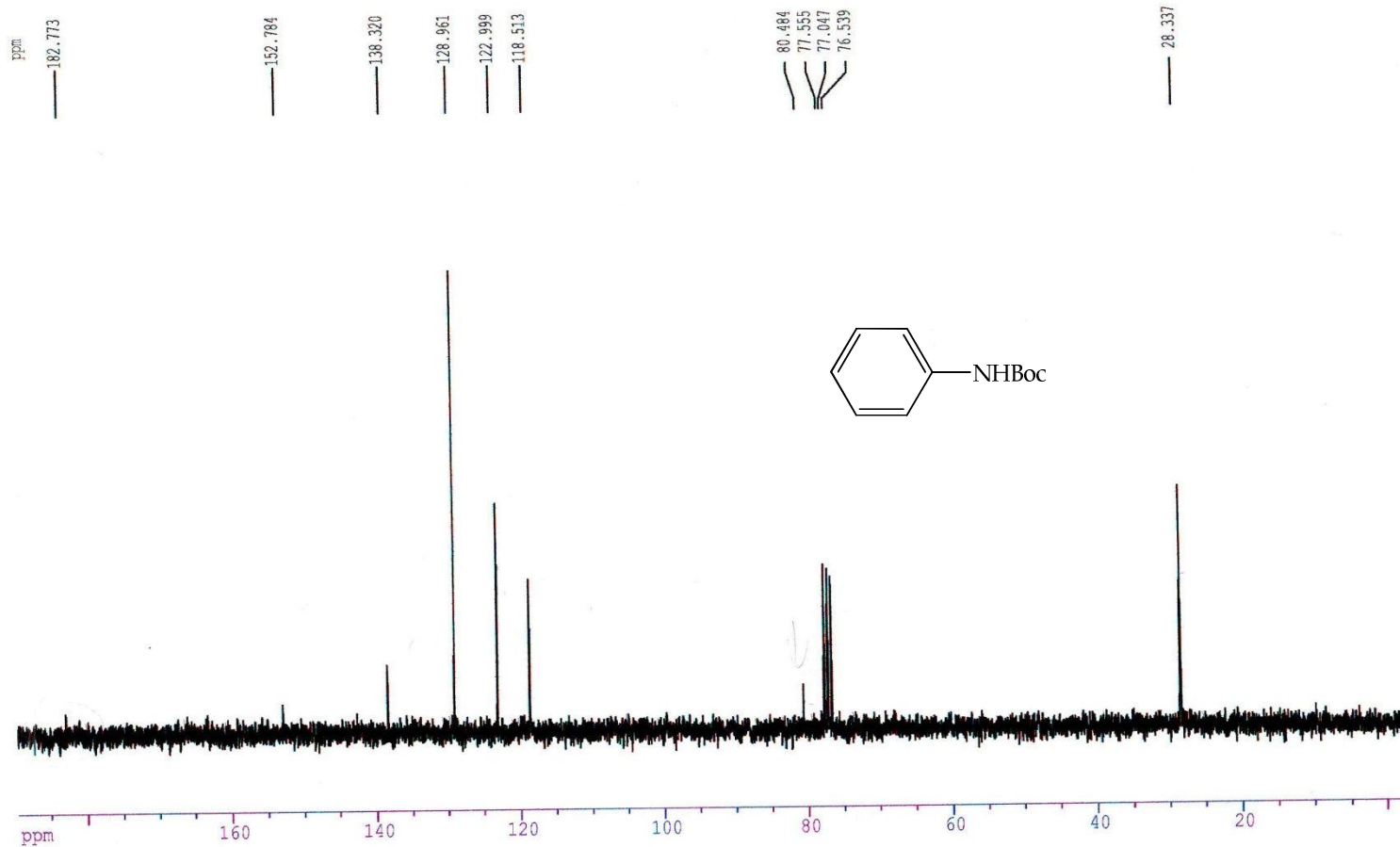


IR spectrum: *Tert*-butyl benzylcarbamate **129a**

Annexe

Spectre Carbone:13ECH: ANCZPANI

Dept De Chimie
Labo De RMN Constantine



Current Data Parameters
NAME anczpani
EXPNO 2
PROCNO 1

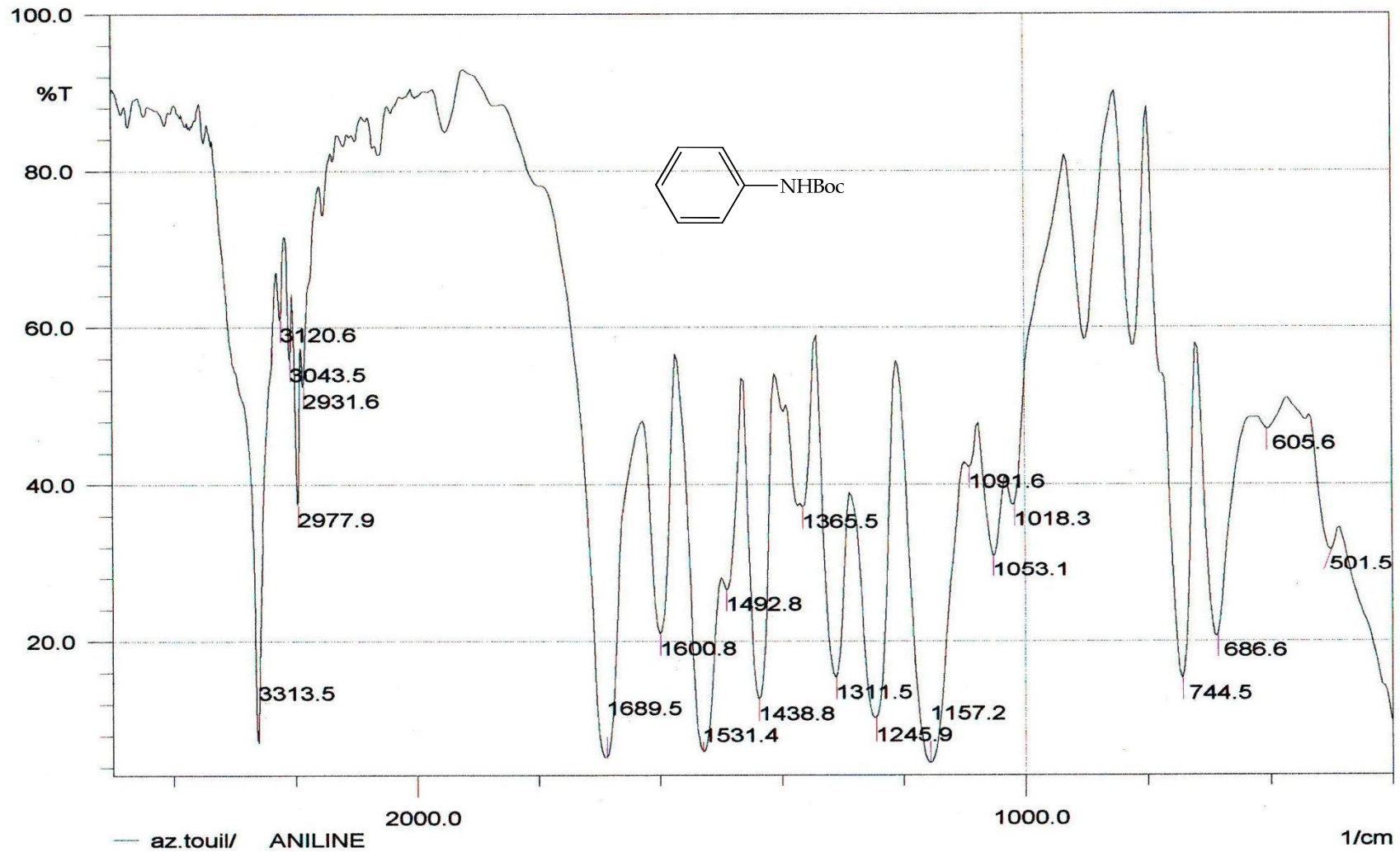
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time_ 11.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zgdc30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 149
DS 2
SWH 16339.869 Hz
FIDRES 0.249327 Hz
AQ 2.0054517 sec
RG 11585.2
DW 30.600 usec
DE 43.71 usec
TE 300.0 K
d11 0.0300000 sec
PL12 13.00 dB
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 100.00 usec
SFO2 250.1315008 MHz
NUC2 1H
PL2 120.00 dB
D1 1.00000000 sec
P1 7.00 usec
DE 43.71 usec
SFO1 62.9027614 MHz
NUC1 13C
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 62.8952412 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
EC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 189.564 ppm
F1 11922.65 Hz
F2P -3.600 ppm
F2 -226.43 Hz
PPMCM 8.78017 ppm/cm
HZCM 552.23065 Hz/cm

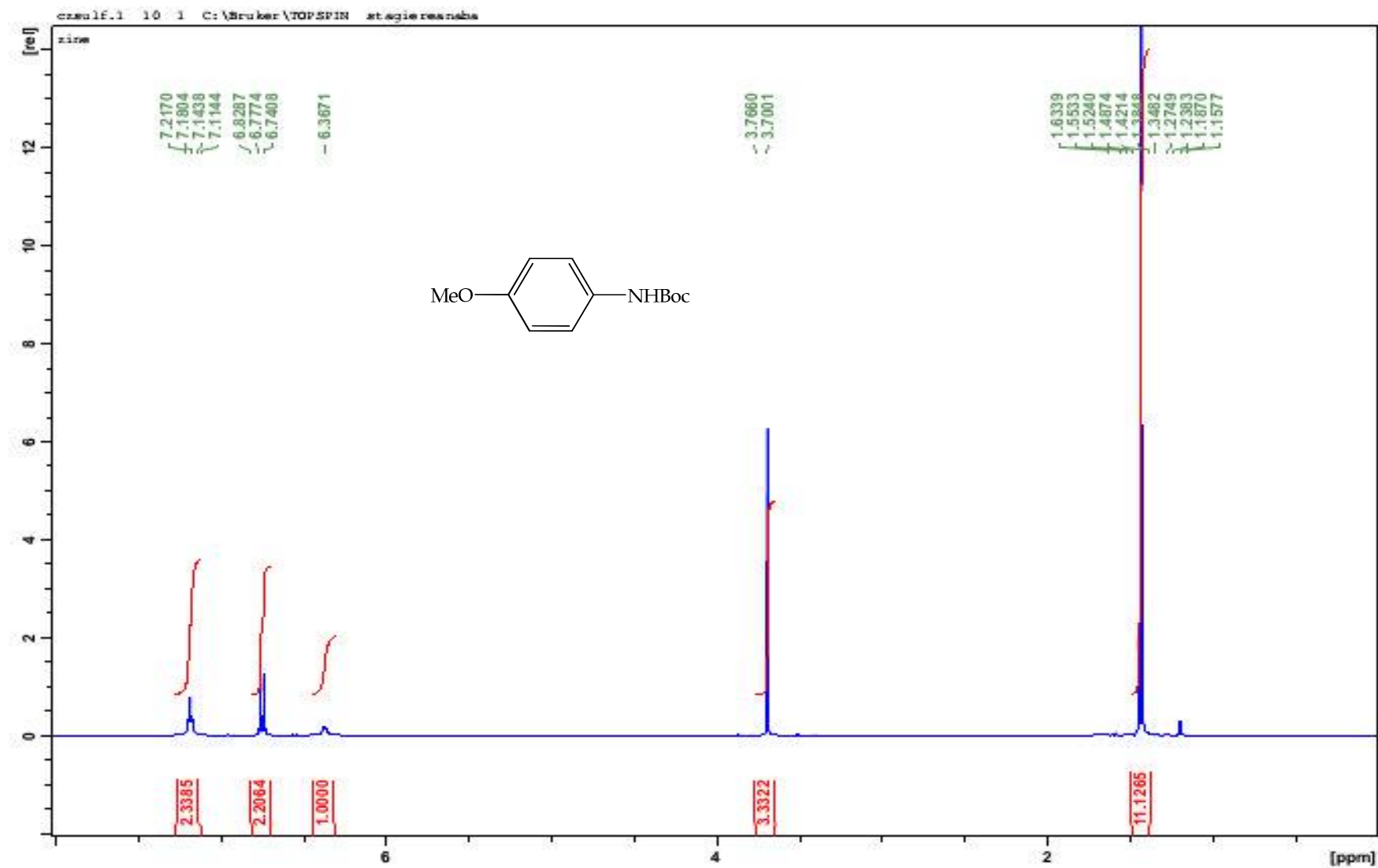
¹³C NMR spectrum: *Tert*-butyl phénylcarbamate **86a**

Annexe



IR spectrum: *Tert-butyl phénylcarbamate* **86a**

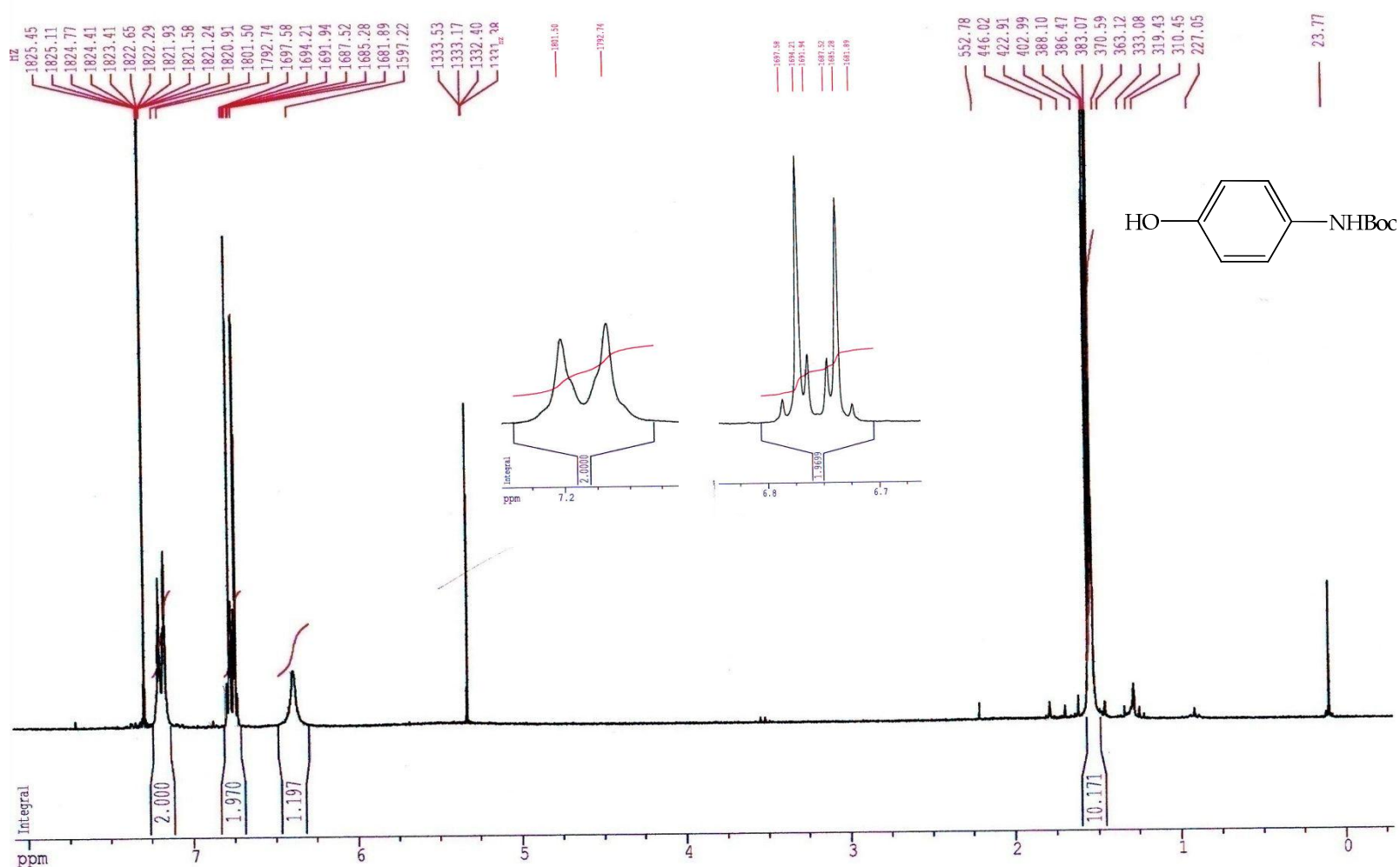
Annexe



¹H NMR spectrum: *Tert-butyl (4-methoxyphenyl)carbamate* **130a**

Annexe

Spectre proton :ECH: ANCZPPHEOL



Current Data Parameters
 NAME anczpapeol
 EXNO 1
 PROCNO 1

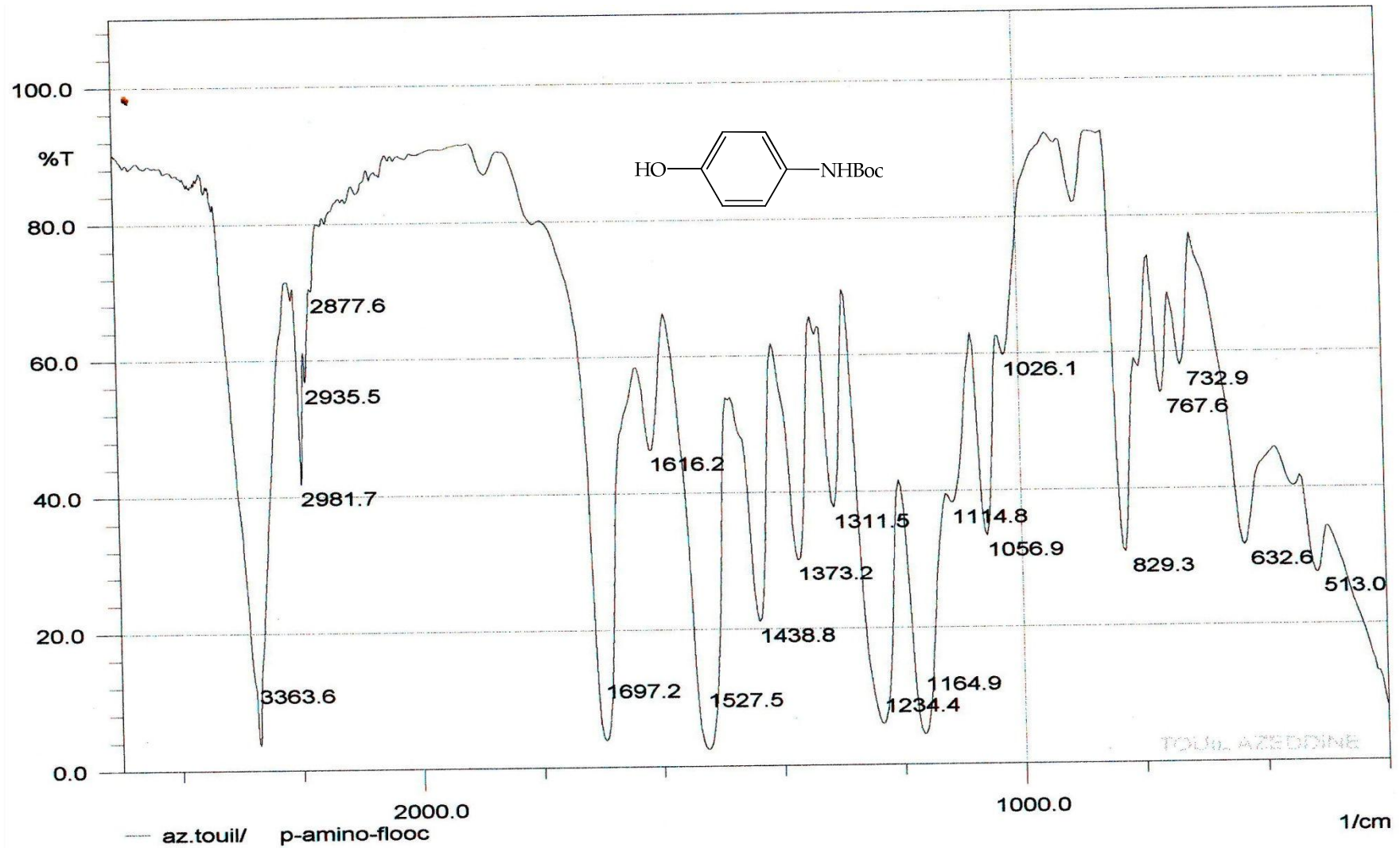
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time_ 11.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCL3
 NS 64
 DS 2
 SSB 5520.287 Hz
 FIDRES 0.168466 Hz
 AQ 2.9680116 sec
 RG 812.7
 DE 90.575 usec
 TE 129.39 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 F1 12.00 usec
 DE 129.39 usec
 SFO1 250.1322512 MHz
 NUC1 1H
 FL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 S1 32768
 SF 250.1300000 MHz
 NDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 FC 2.00

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FIP 8.085 ppm
 F1 2022.35 Hz
 F2P -0.291 ppm
 F2 -72.78 Hz
 EPMCM 0.36418 ppm/cm
 HZCM 91.09283 Hz/cm

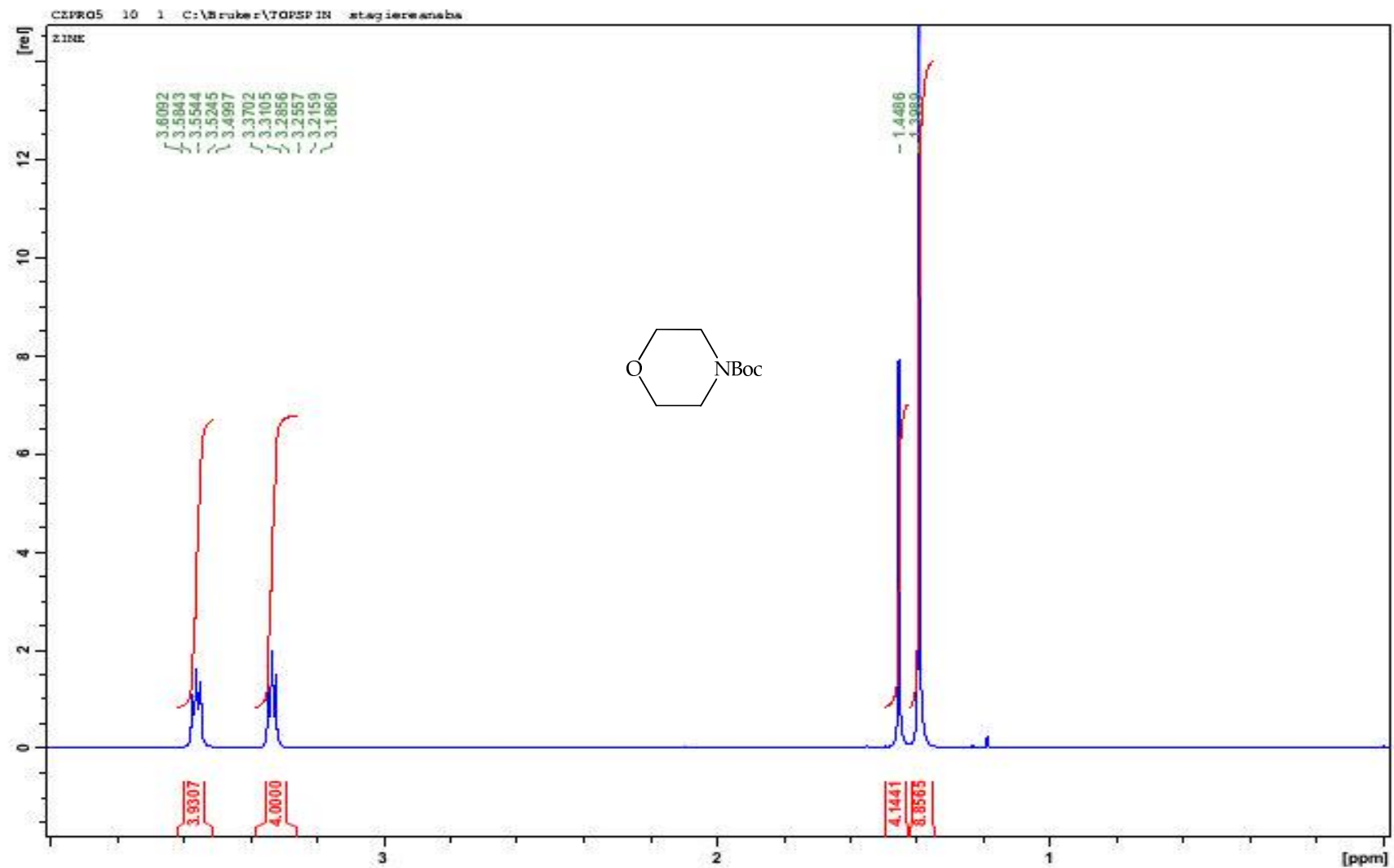
¹H NMR spectrum: *Tert-butyl (4-hydroxyphenyl)carbamate* **131a**

Annexe



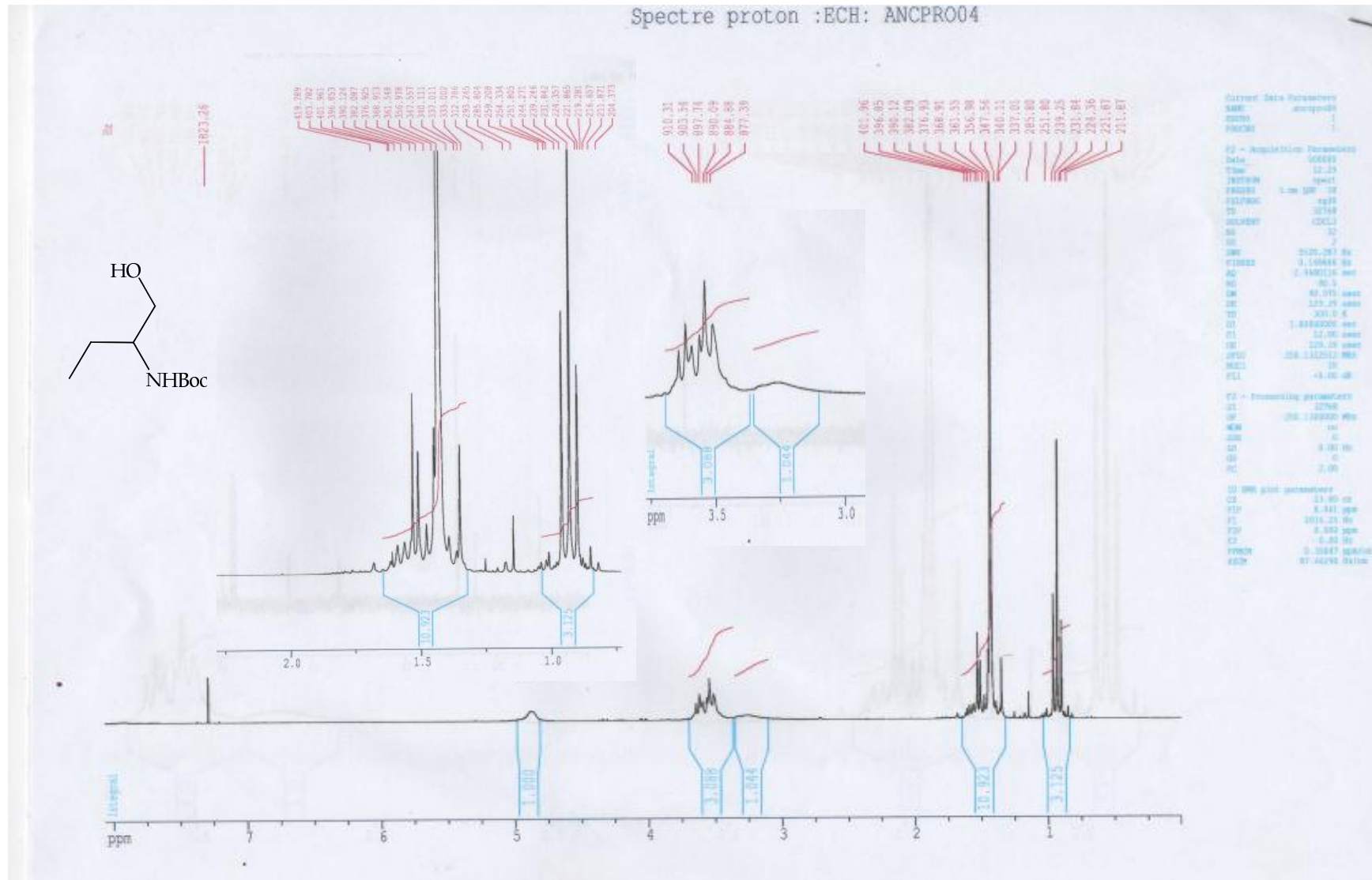
IR spectrum: *Tert-butyl (4-hydroxyphenyl)carbamate* **131a**

Annexe



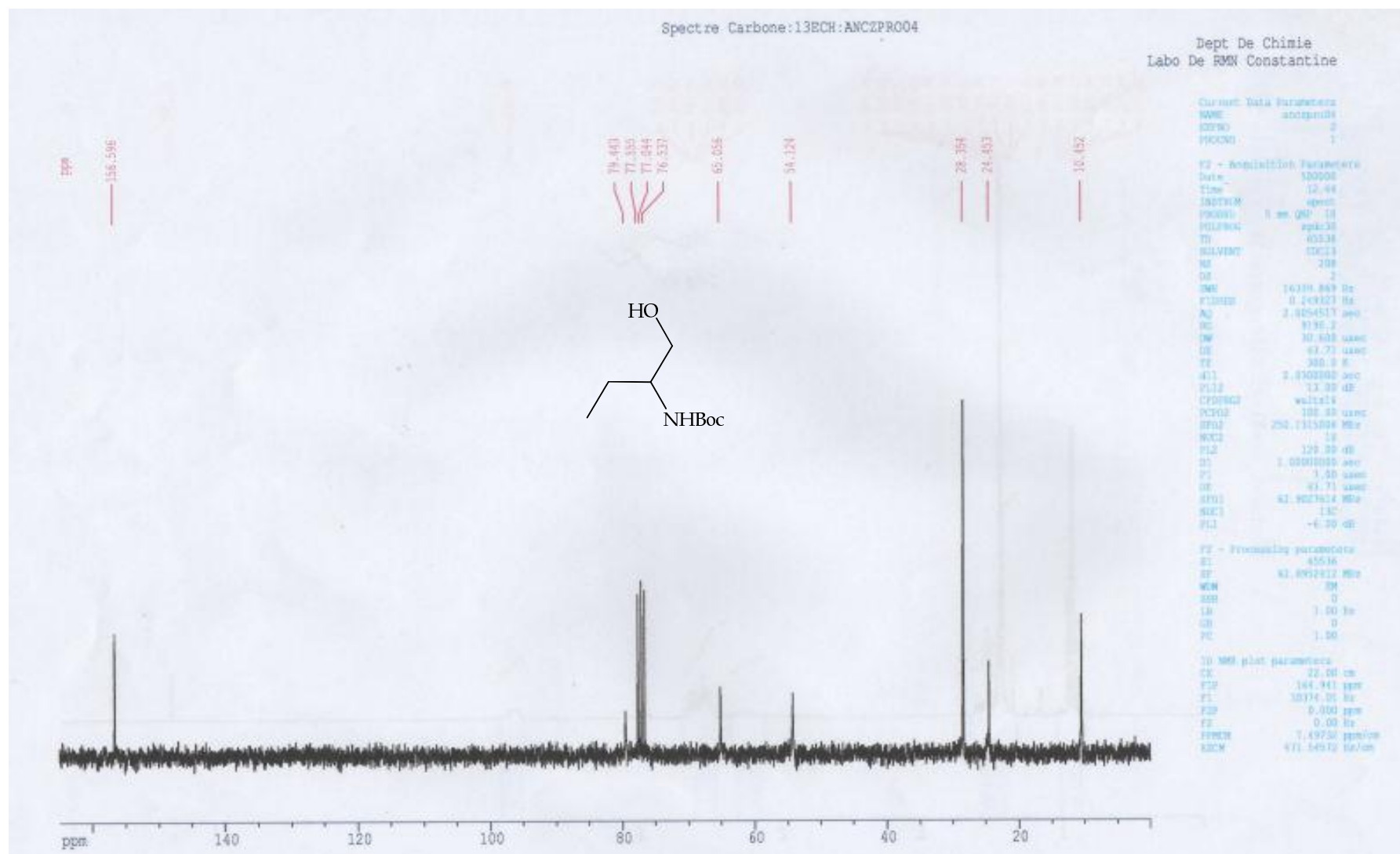
^1H NMR spectrum: *Tert-butyl morpholine-4-carboxylate* **133a**

Annexe



¹H NMR spectrum: *tert*-butyl (1-hydroxybutan-2-yl)carbamate **136a**

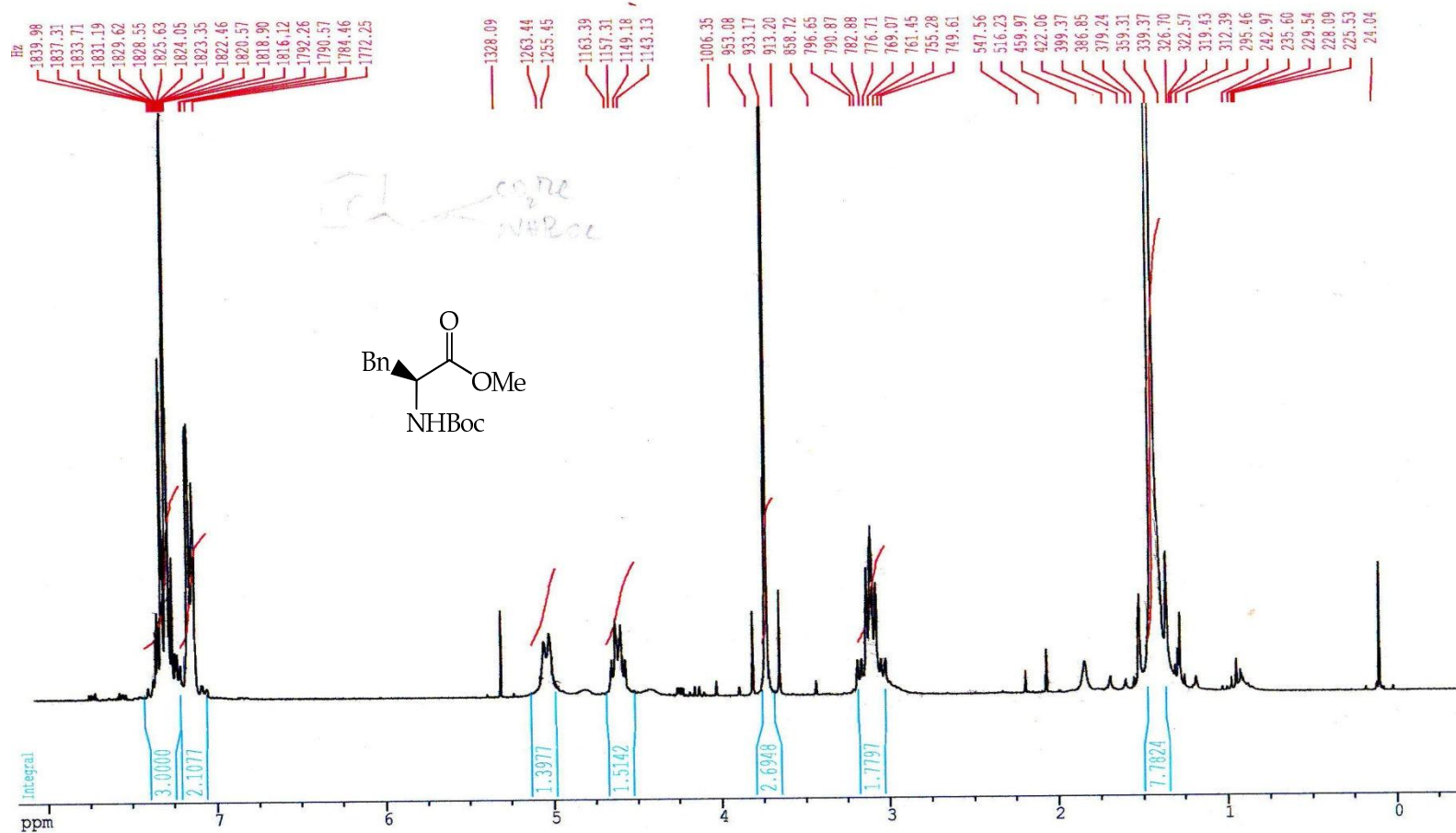
Annexe



¹³CNMR spectrum: *tert*-butyl (1-hydroxybutan-2-yl)carbamate **136a**

Annexe

Spectre proton :ECH: ANCZPRO8



```

Current Data Parameters
Date: 500000
NAME: anczpro8
EXPNO: 1
PROCNO: 1

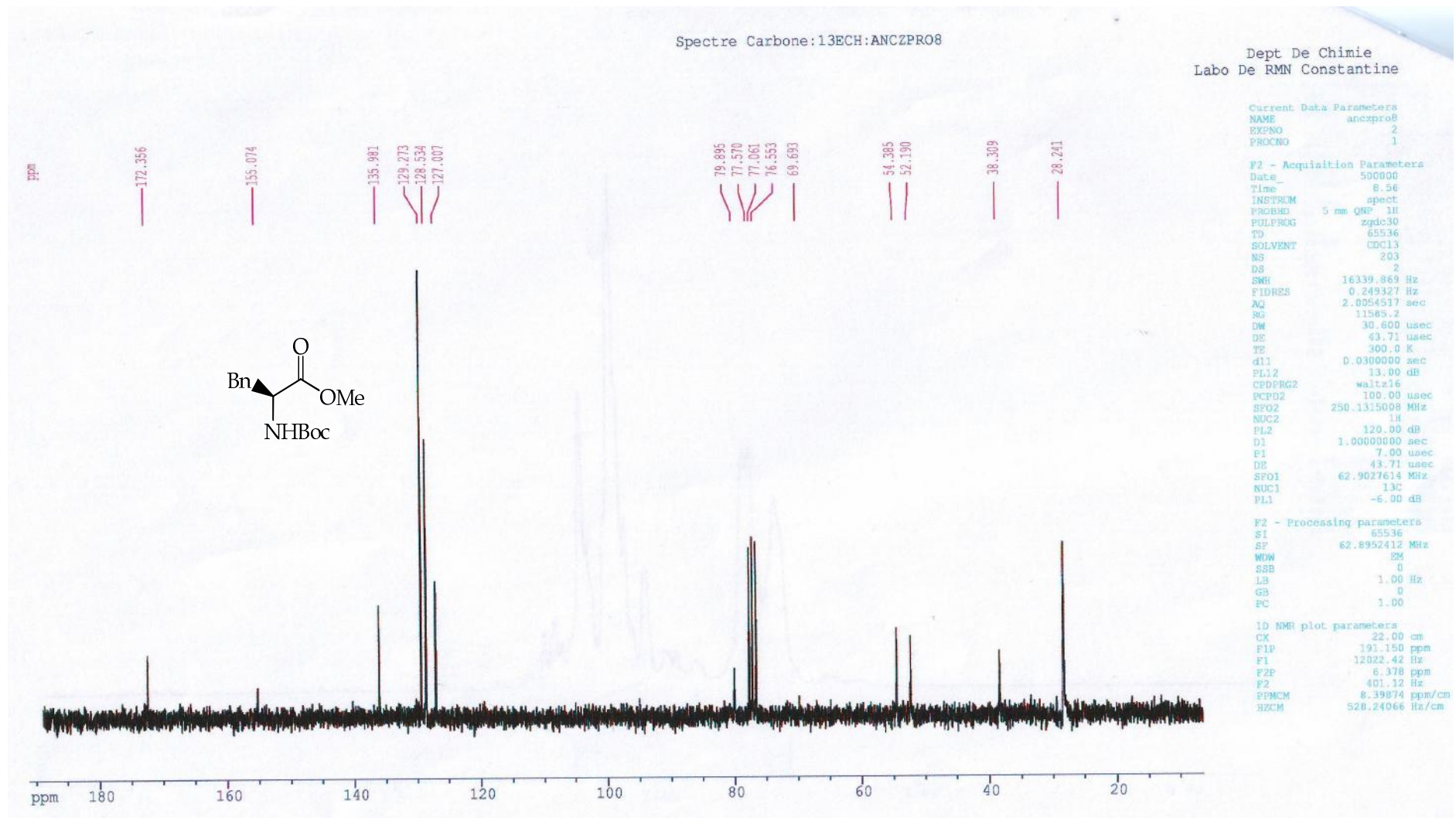
F2 - Acquisition Parameters
Date_ : 500000
Time : 8.34
INSTRUM : spect
PROBHD : 5 mm QNP 1H
PULPROG : zg30
TD : 32768
SOLVENT : CDCl3
NS : 64
DS : 2
SWH : 5520.287 Hz
FIDRES : 0.168466 Hz
AQ : 2.9680116 sec
RG : 193
OW : 90.575 usec
DE : 129.39 usec
TE : 300.0 K
D1 : 1.00000000 sec
F1 : 12.00 usec
DE : 129.39 usec
SFO1 : 250.1322512 MHz
NUC1 : 1H
NUC2 :
FL1 : -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI : 32768
SF : 250.1300000 MHz
WDW :
SSB : 0
LB : 0.00 Hz
GB : 0
PC : 2.00

1D NMR plot parameters
CX : 23.00 cm
F1P : 0.179 ppm
F2P : -0.448 ppm
F2 : -112.18 Hz
PPM/CM : 0.37511 ppm/cm
HZ/CM : 93.82581 Hz/cm
    
```

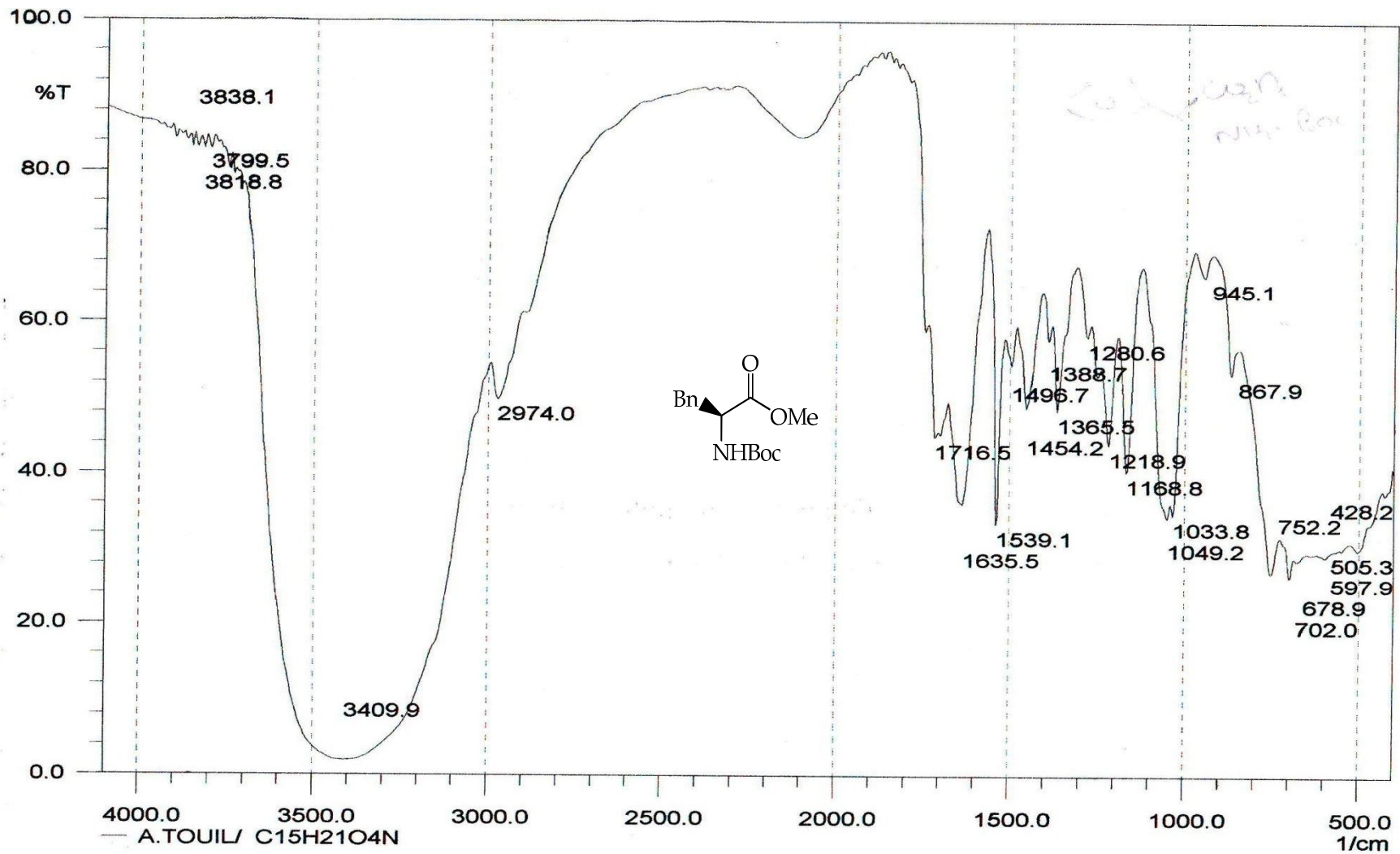
¹H NMR spectrum: (S)-methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate

Annexe



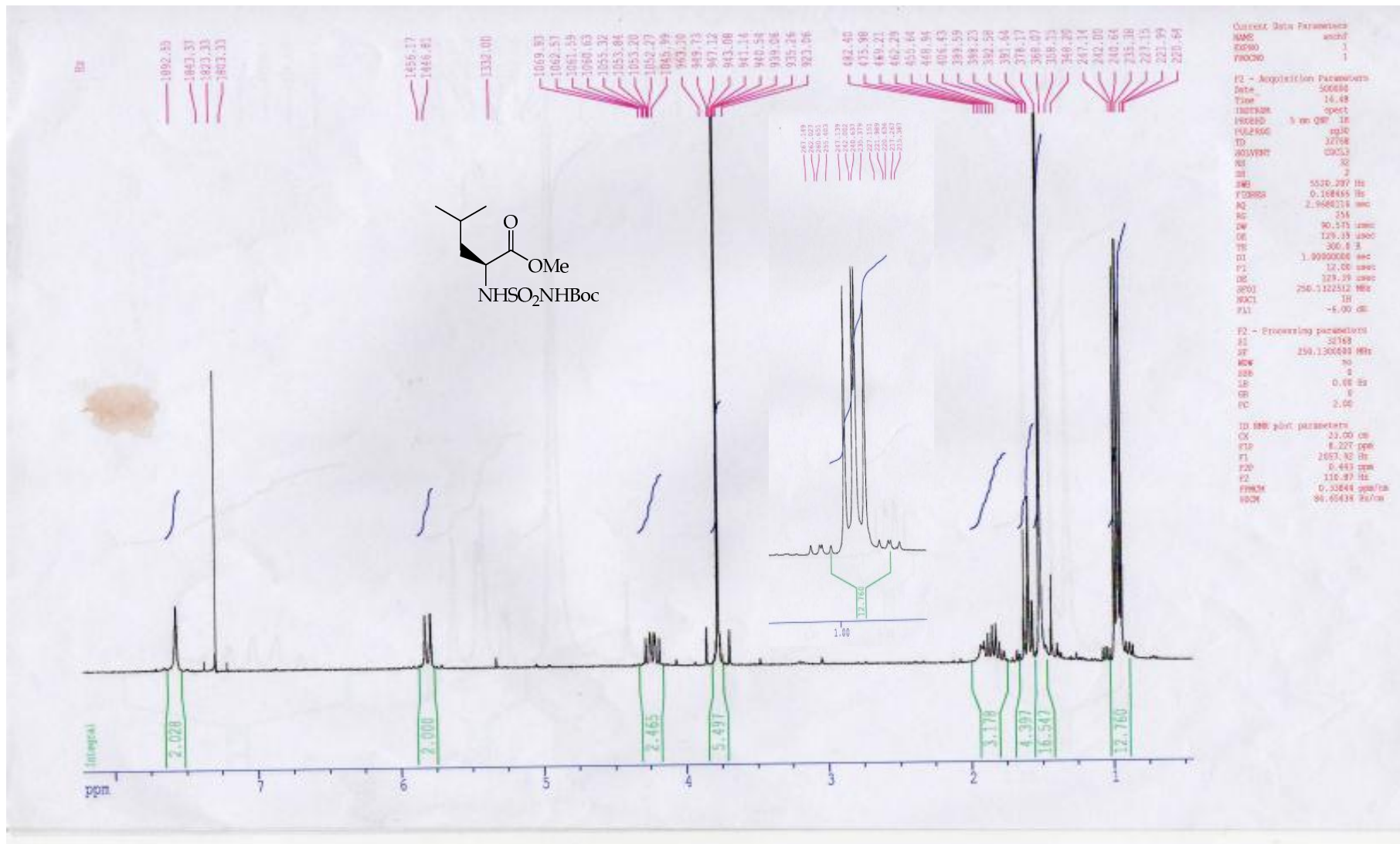
¹³C NMR spectrum: *(S)*-methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate

Annexe



IR spectrum: *(S)*-methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate

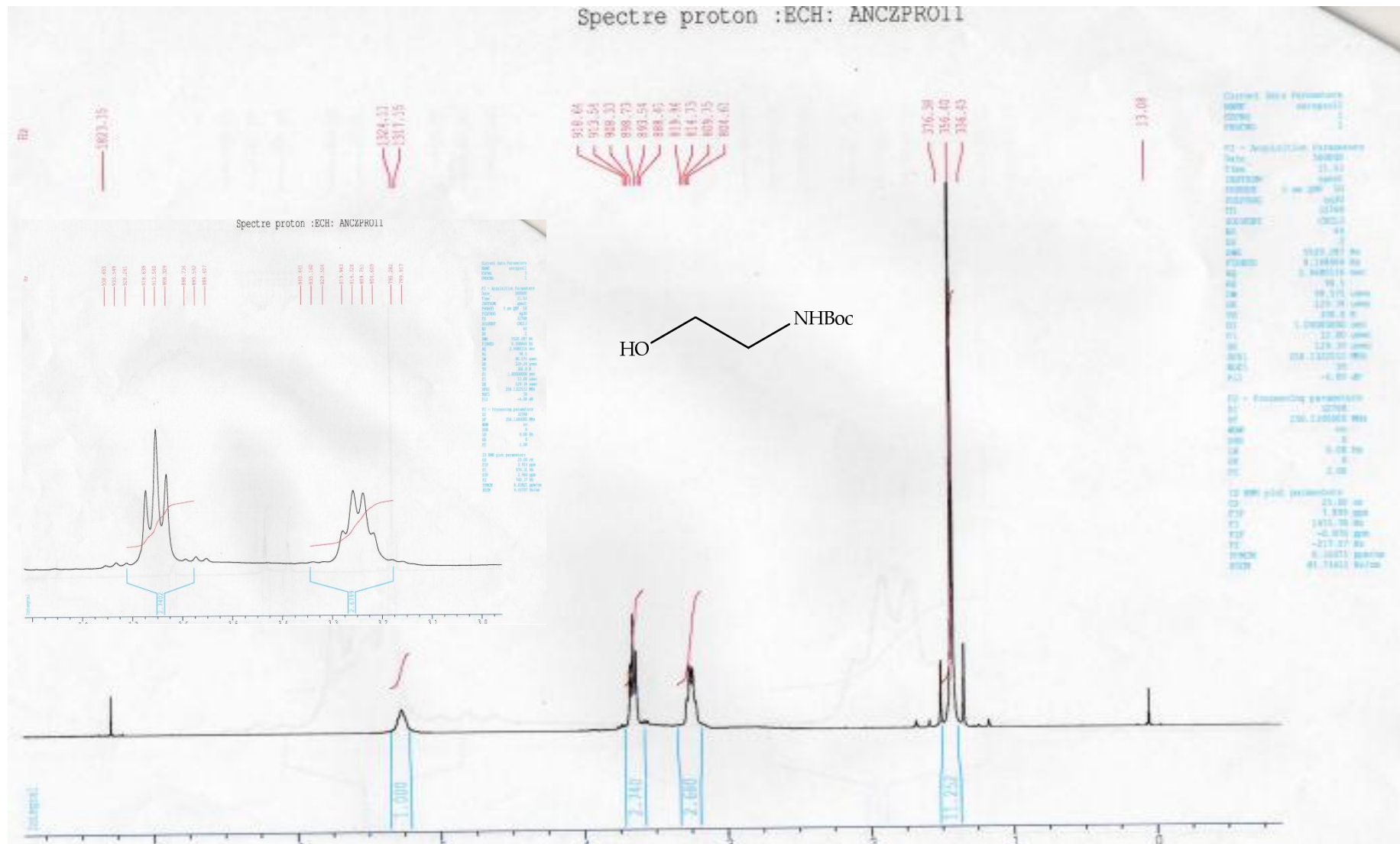
Annexe



Annexe

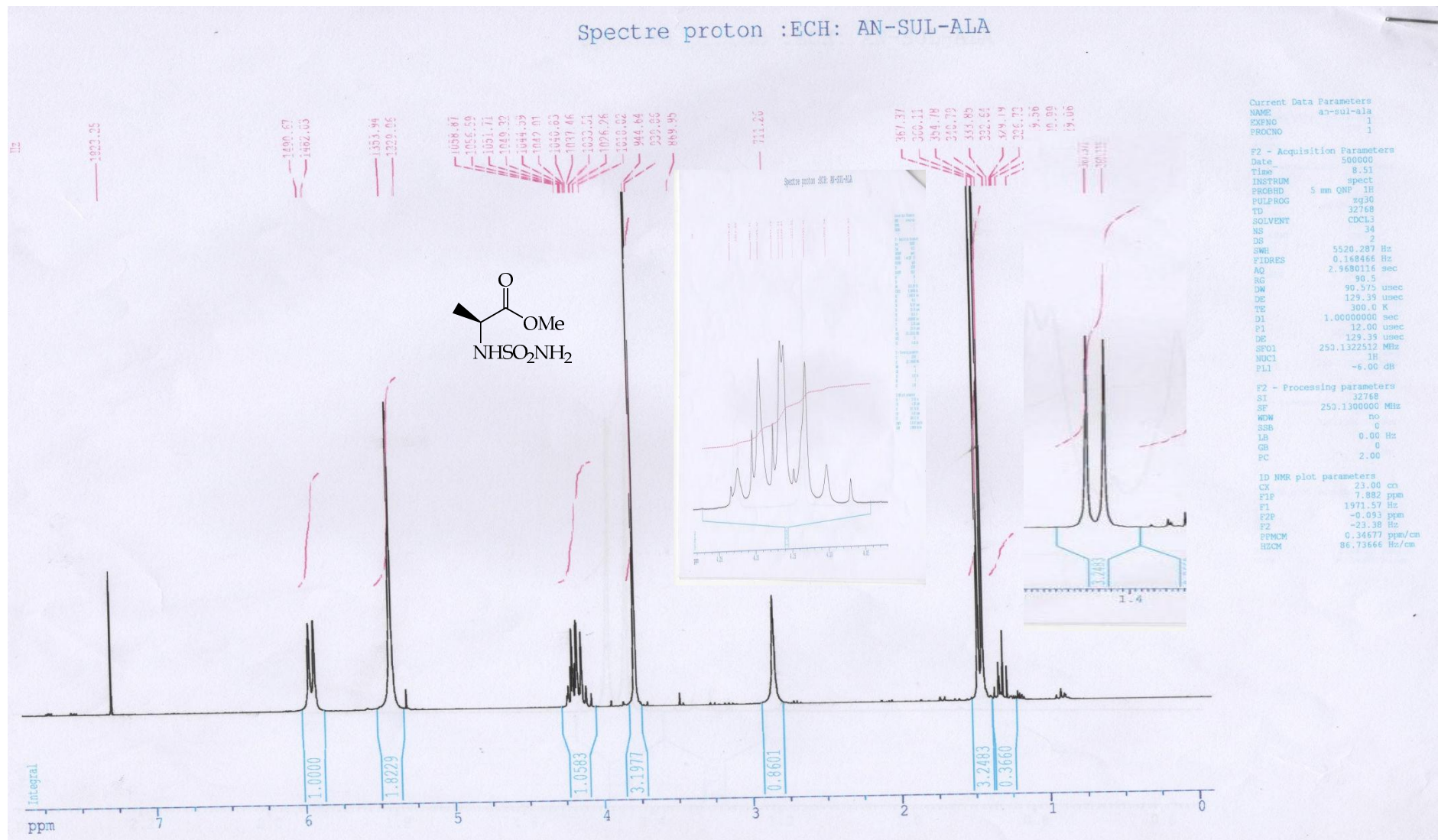


Annexe



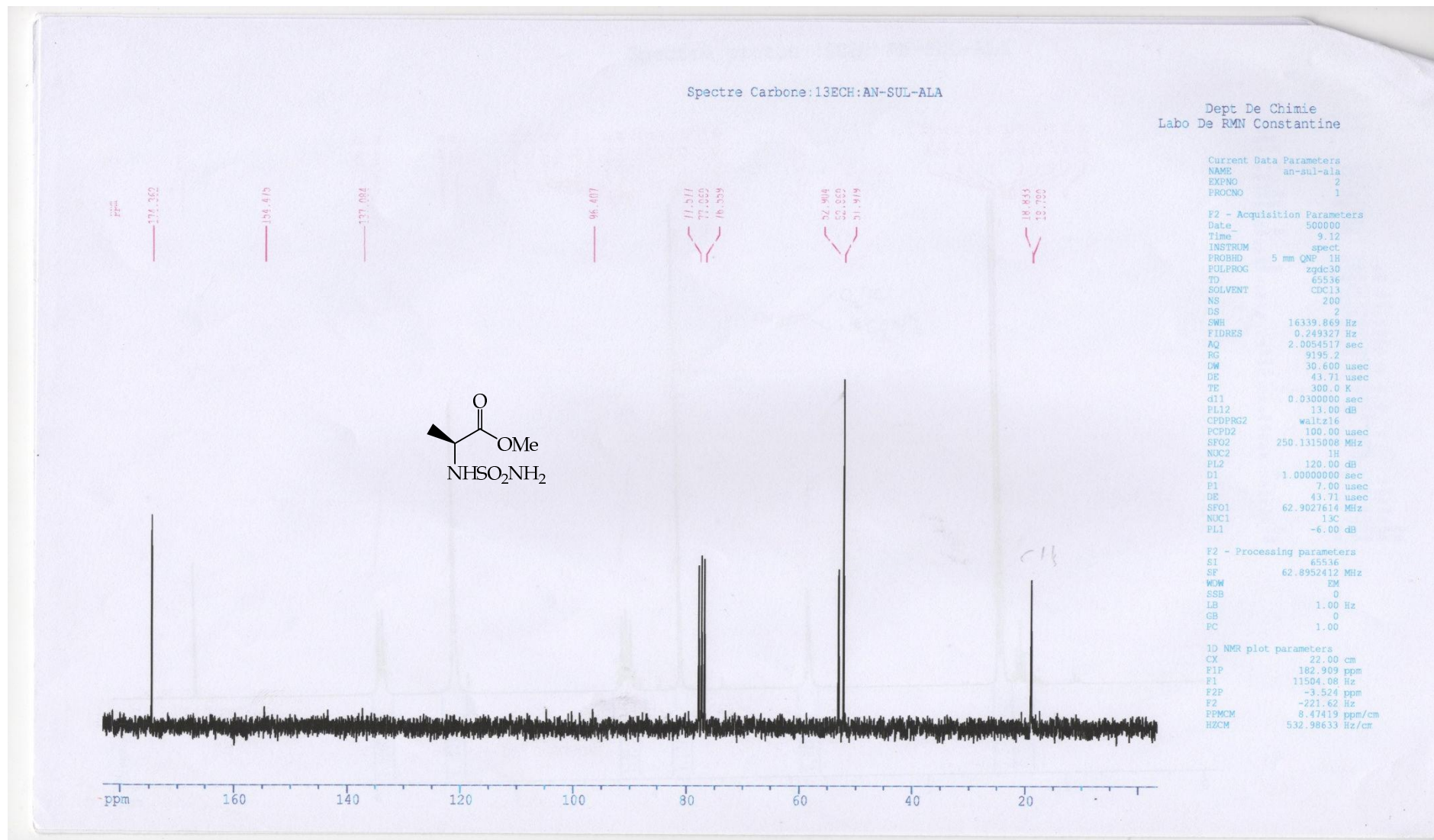
¹H NMR spectrum: *tert*-butyl (2-hydroxyethyl)carbamate **137a**

Annexe



¹H NMR spectrum: (S)-Methyl 2-(sulfamoylamino)propanoate **144**

Annexe



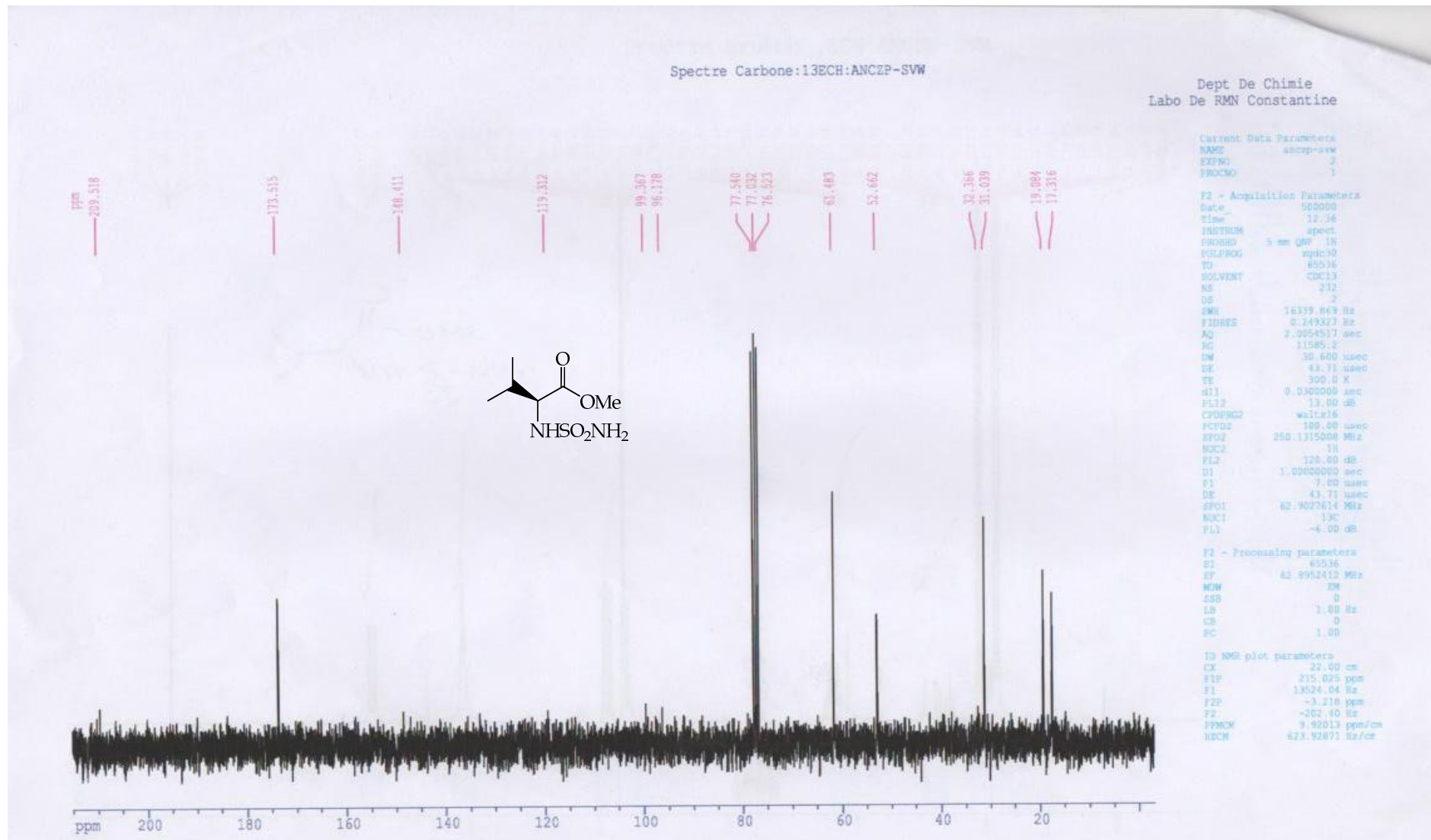
¹³C NMR spectrum: *(S)*-Methyl 2-(sulfamoylamino)propanoate **144**

Annexe



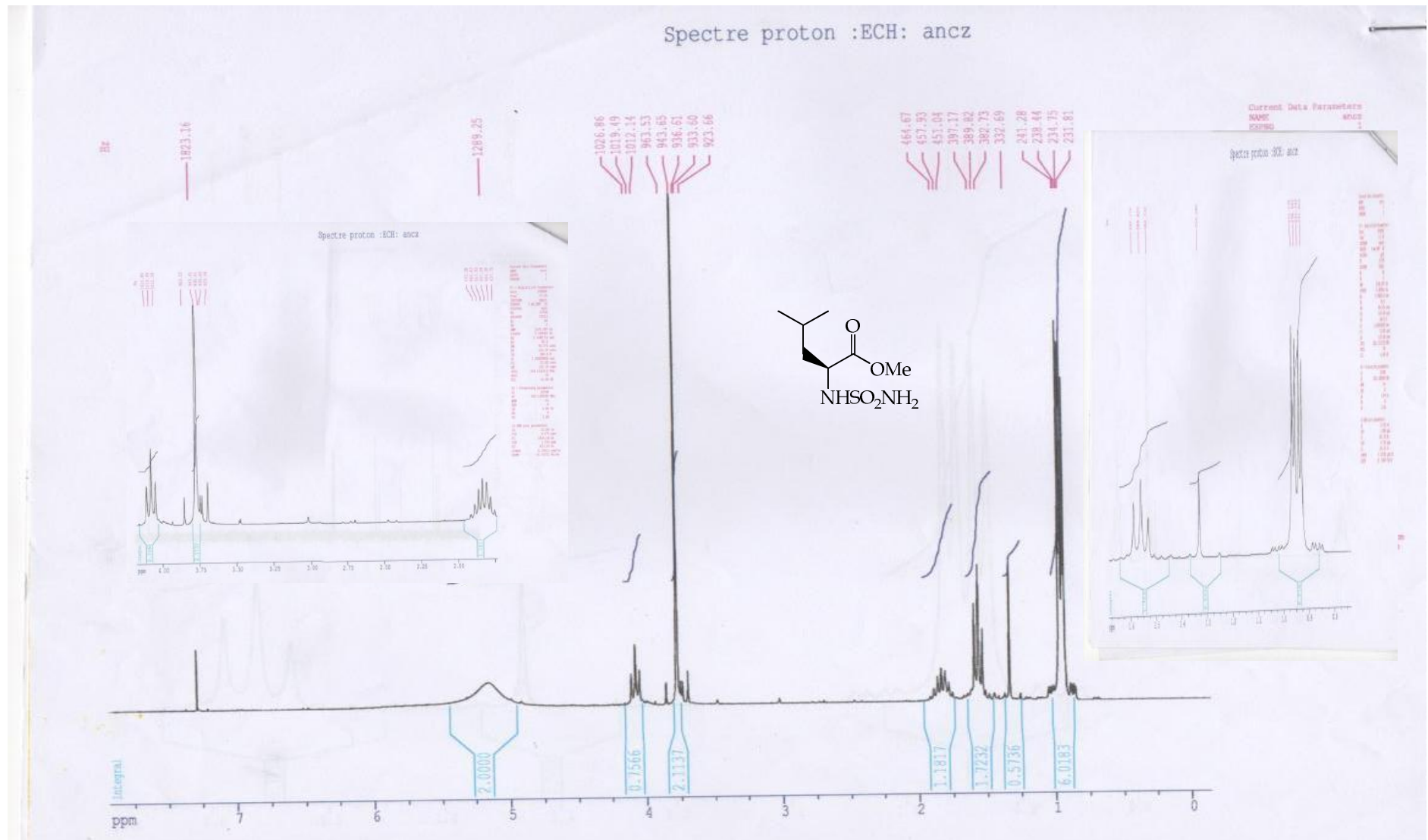
^1H NMR spectrum: *(S)*-Methyl 3-methyl-2-(sulfamoylamino)butanoate **145**

Annexe



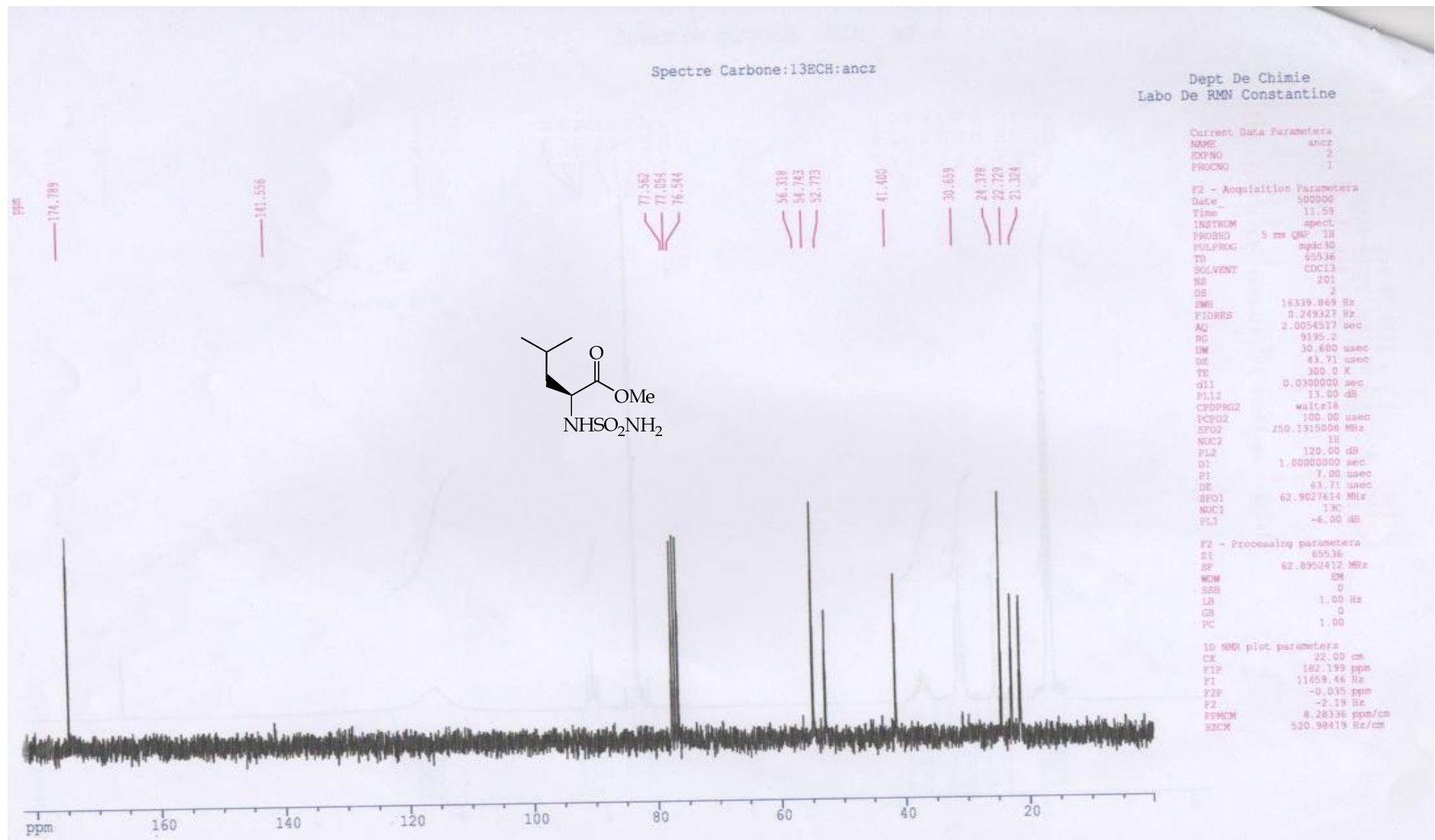
¹³C NMR spectrum: *(S)*-Methyl 3-methyl-2-(sulfamoylamino)butanoate **145**

Annexe



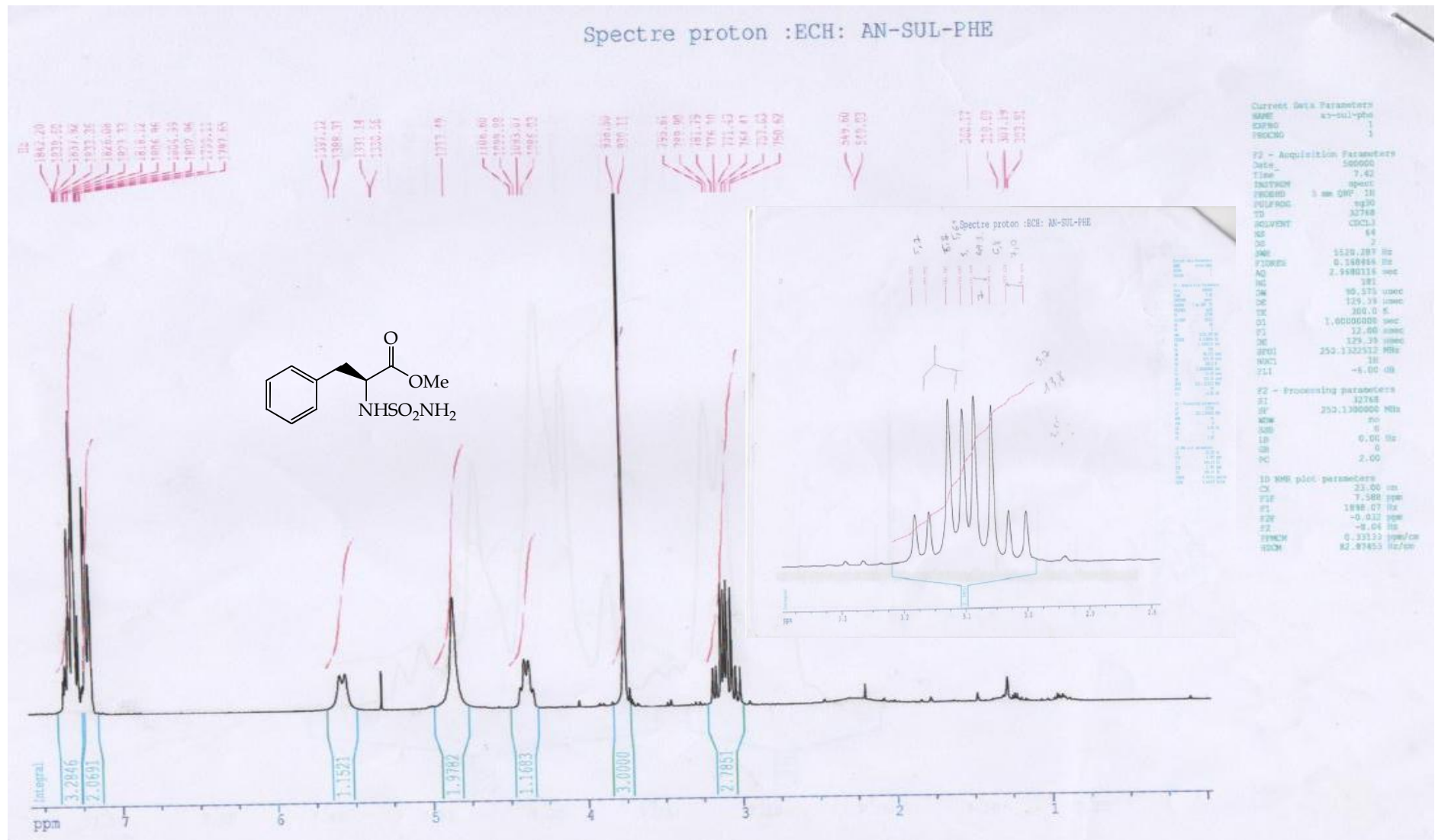
¹H NMR spectrum: *(S)*-Methyl 4-methyl-2-(sulfamoylamino)pentanoate **146**

Annexe



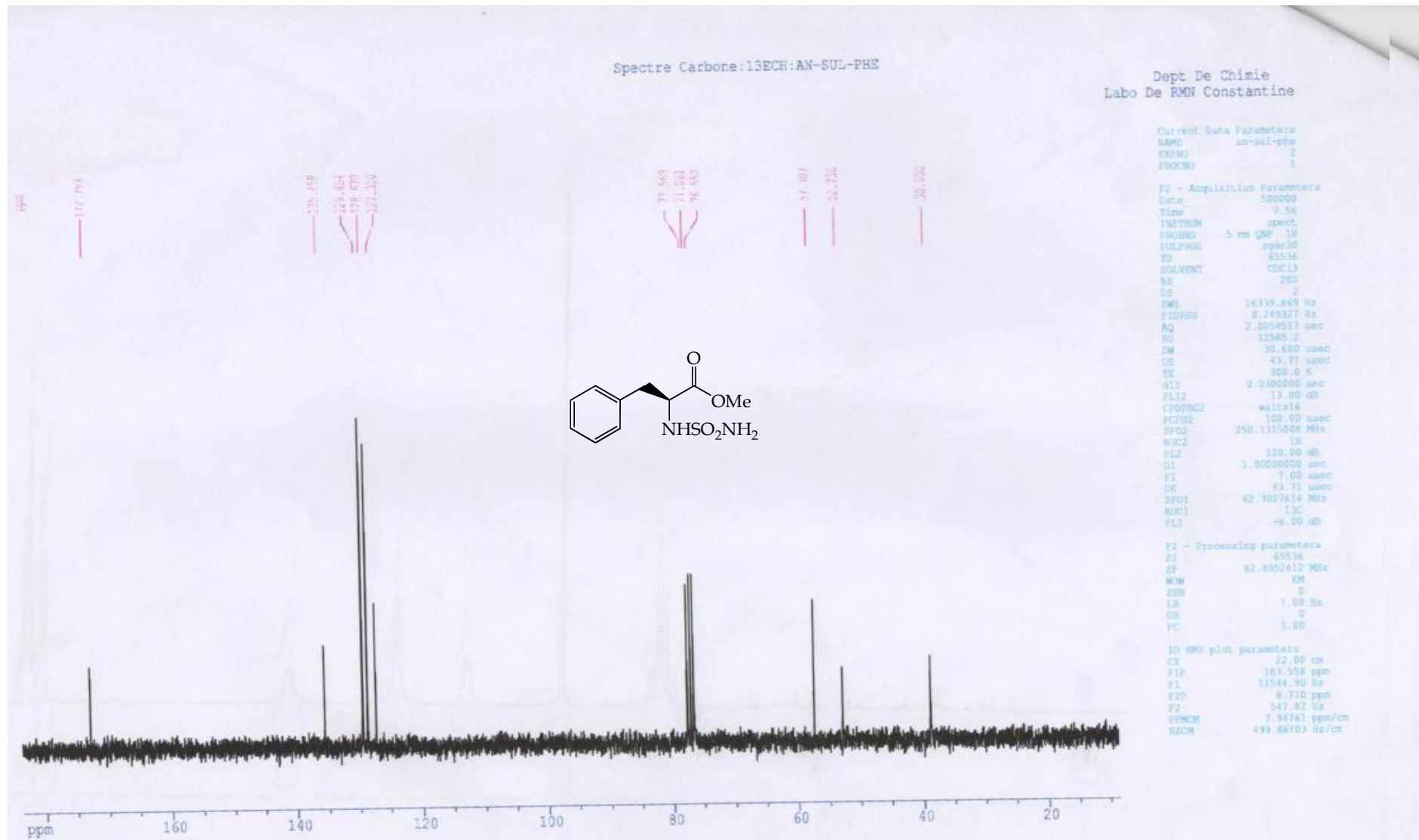
¹³C NMR spectrum: *(S)*-Methyl 4-methyl-2-(sulfamoylamino)pentanoate **146**

Annexe

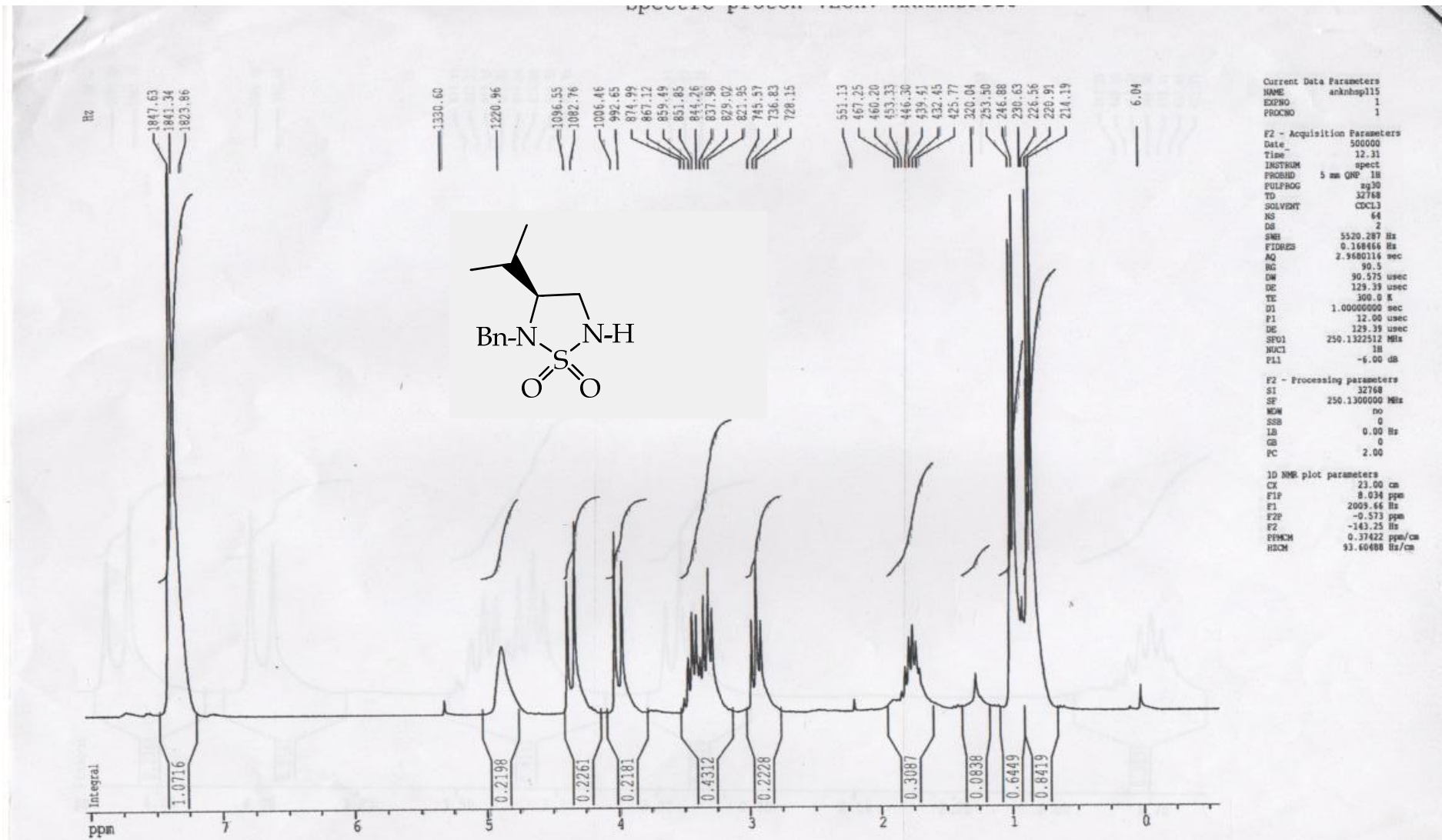


¹H NMR spectrum: (*S*)-Methyl 3-phenyl-2-(sulfamoylamino)propanoate **147**

Annexe

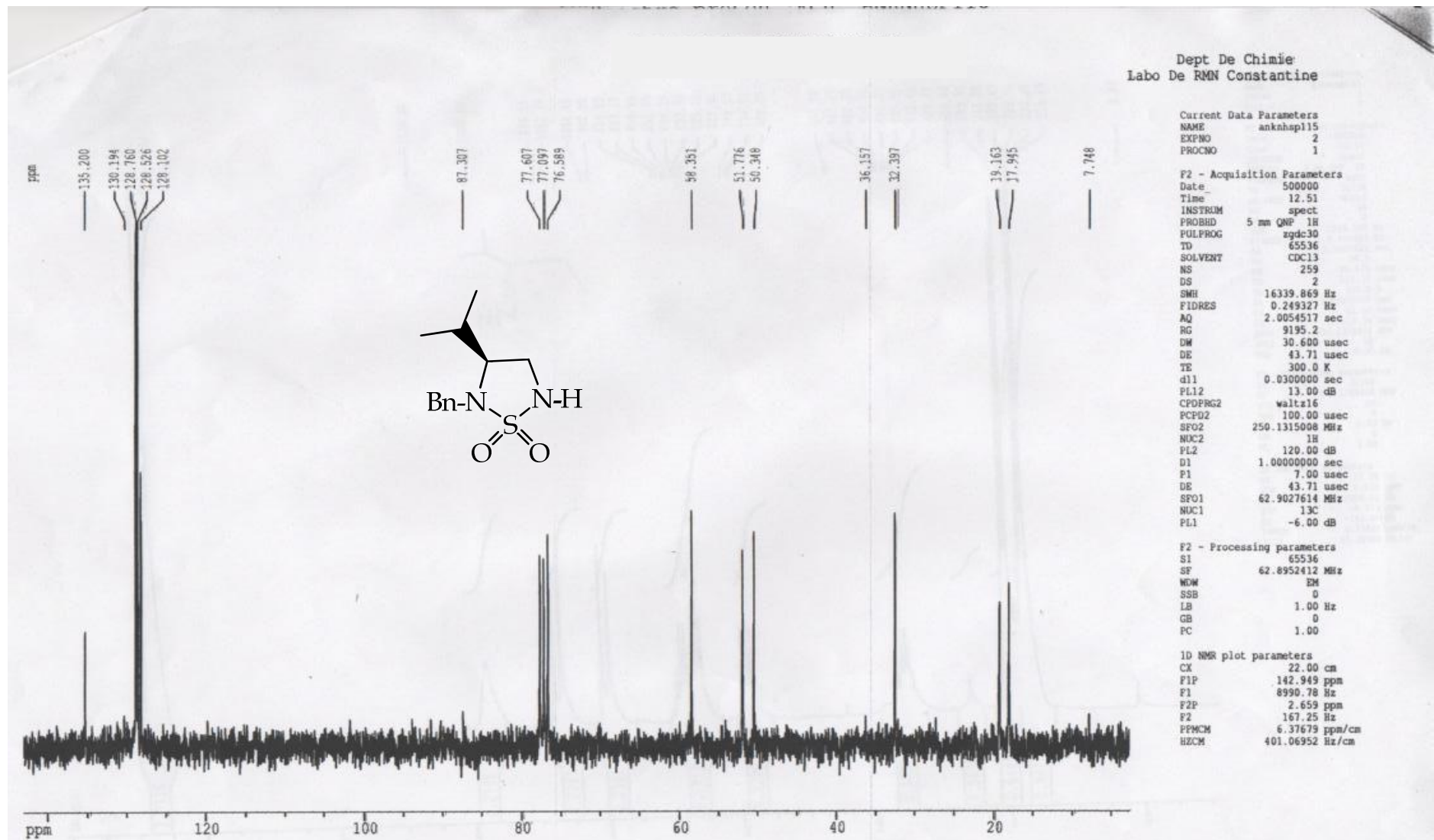


Annexe



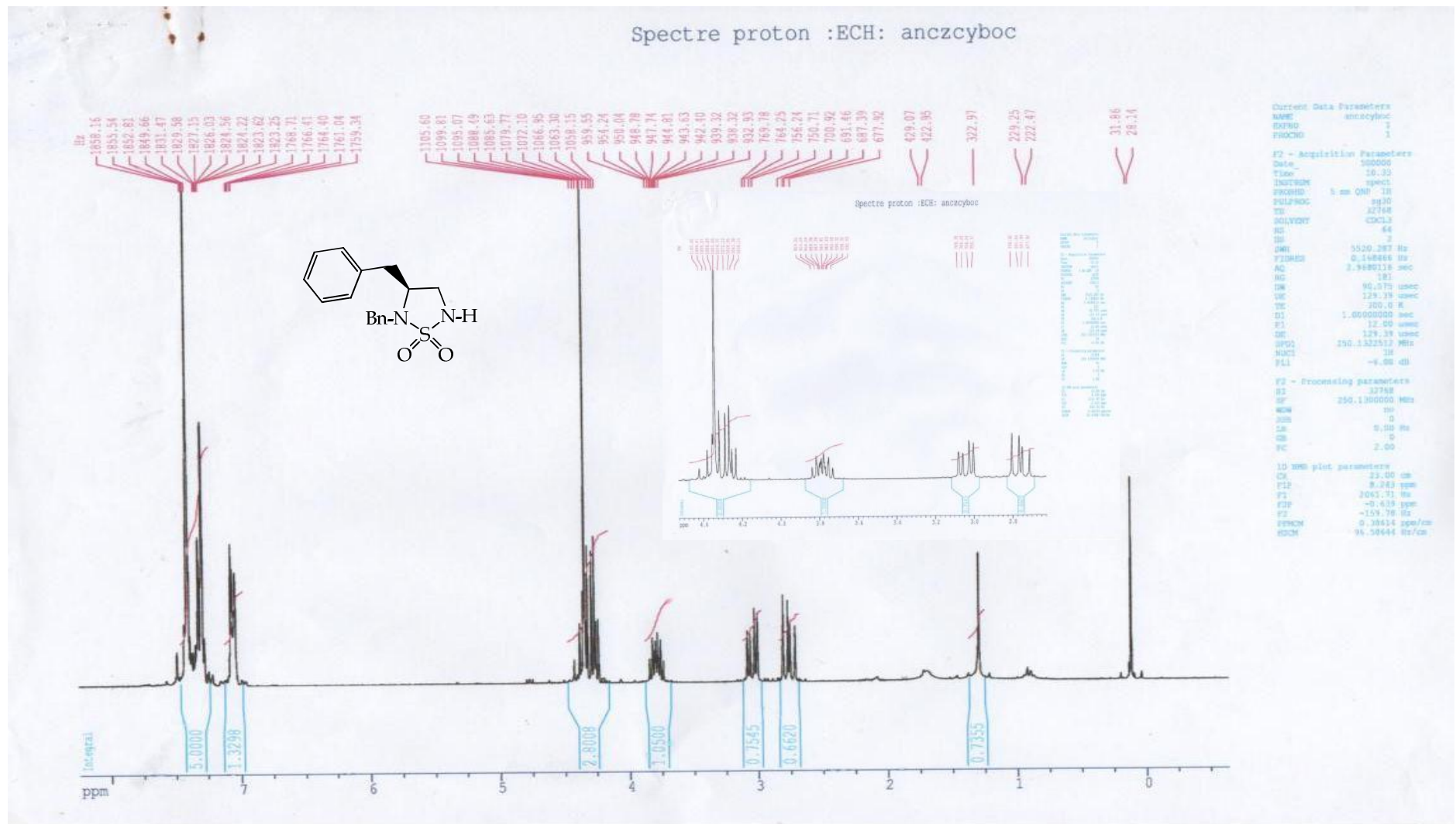
^1H NMR spectrum: *N*⁵-Benzyl-4-isopropyl 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **150**

Annexe



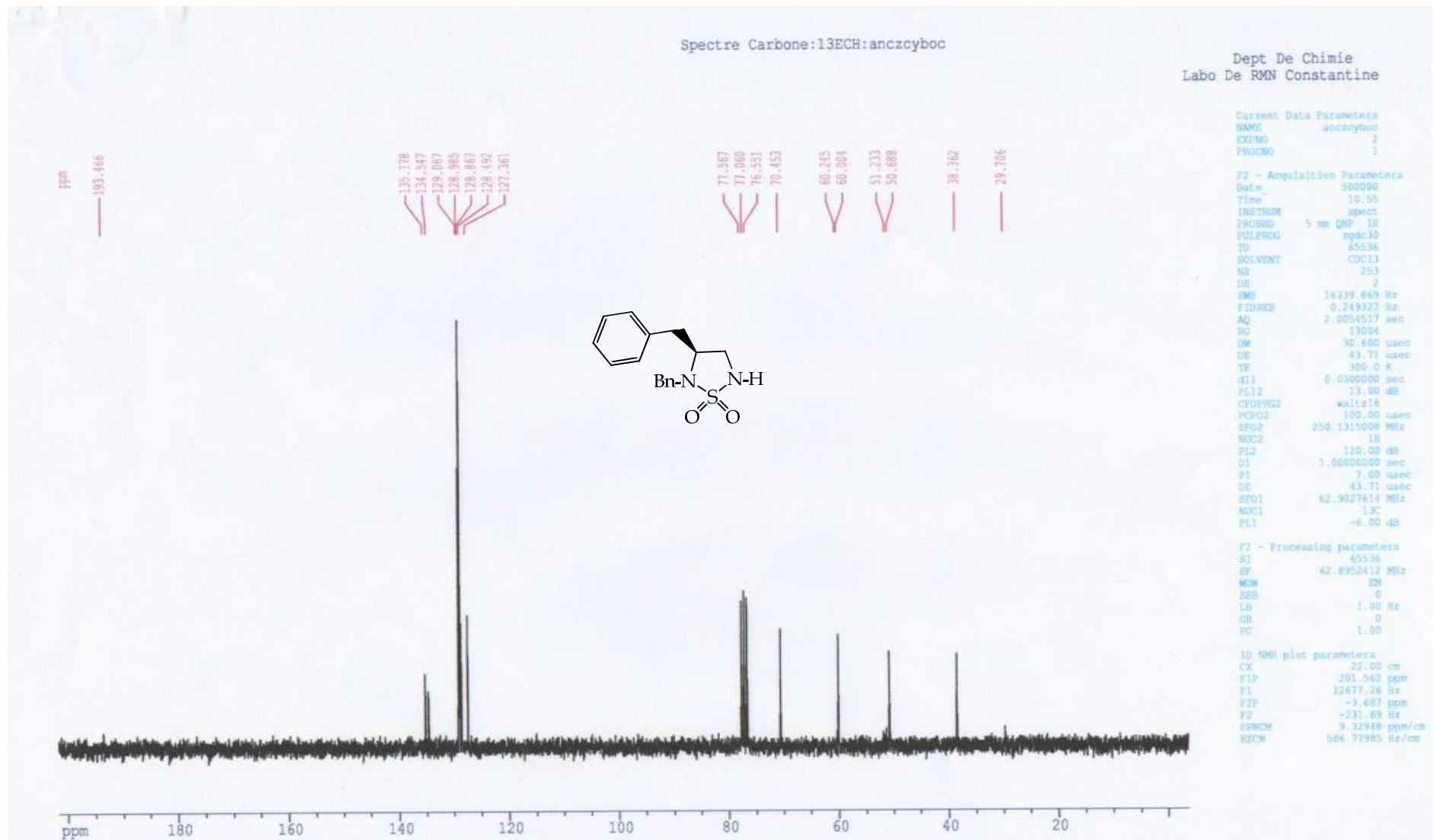
^{13}C NMR spectrum: *N*⁵-Benzyl-4-isopropyl 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **150**

Annexe



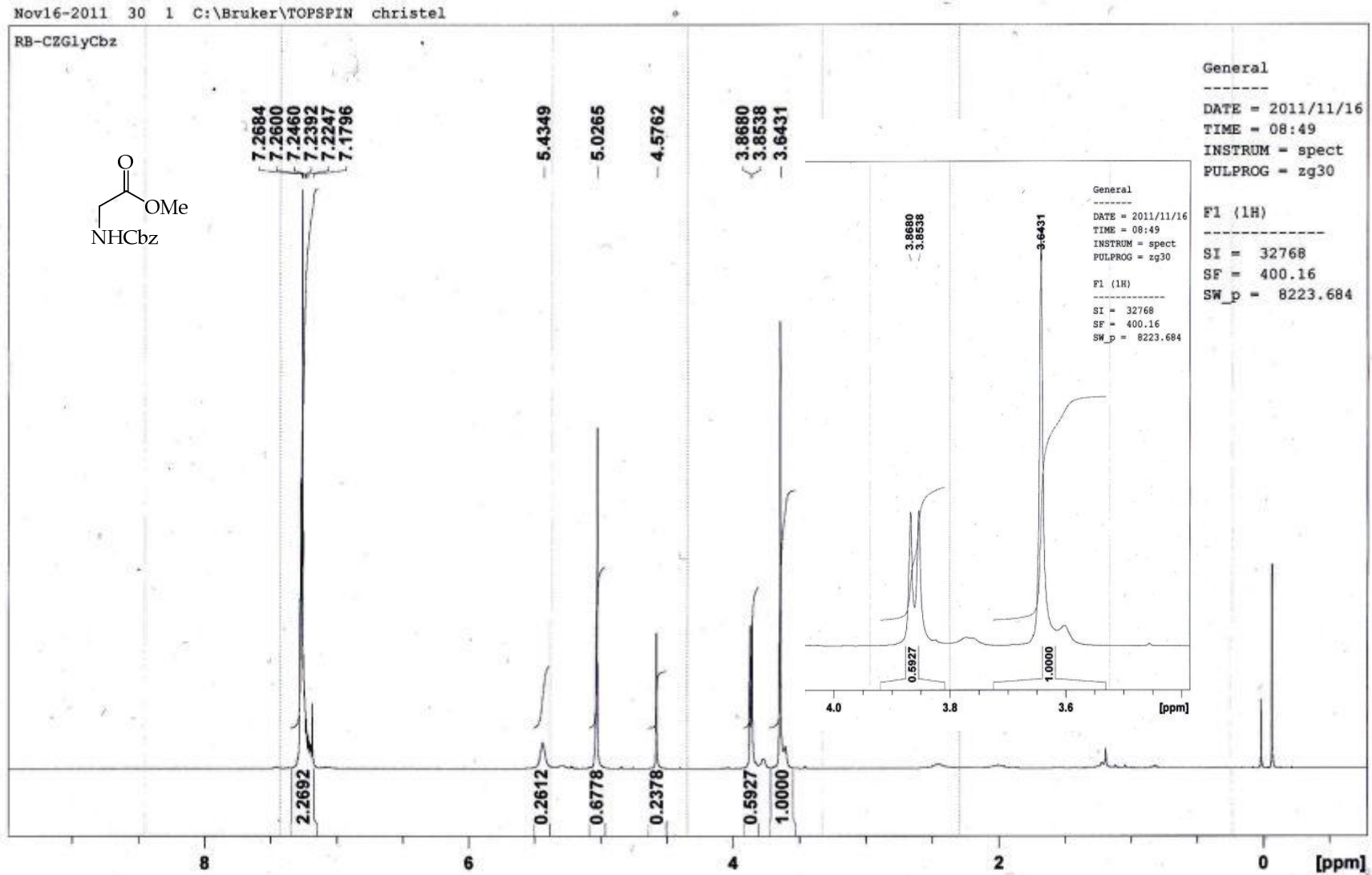
^1H NMR spectrum: N^5 -3-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **152**

Annexe



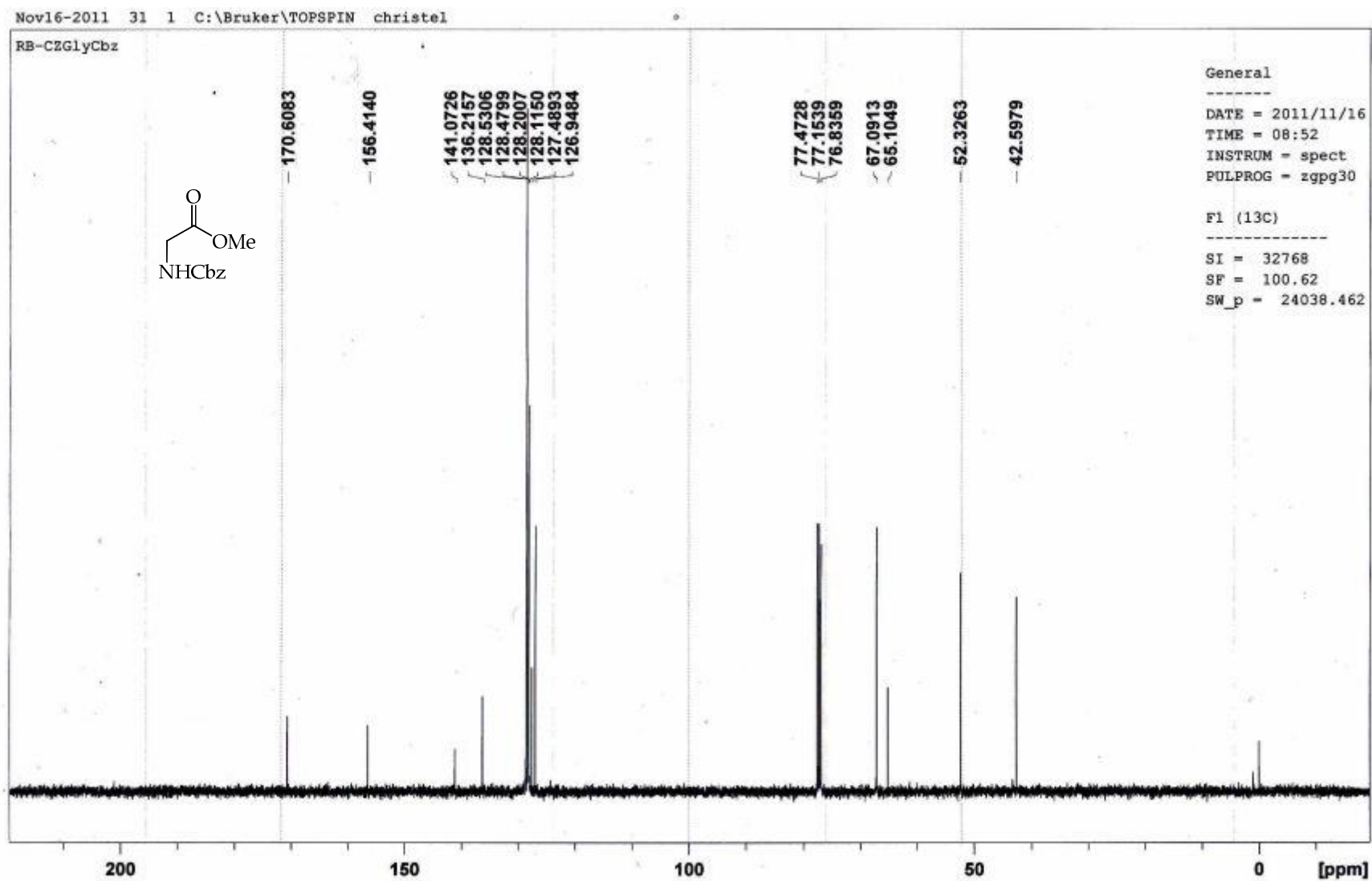
^{13}C NMR spectrum: *N*⁵-3-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide **152**

Annexe



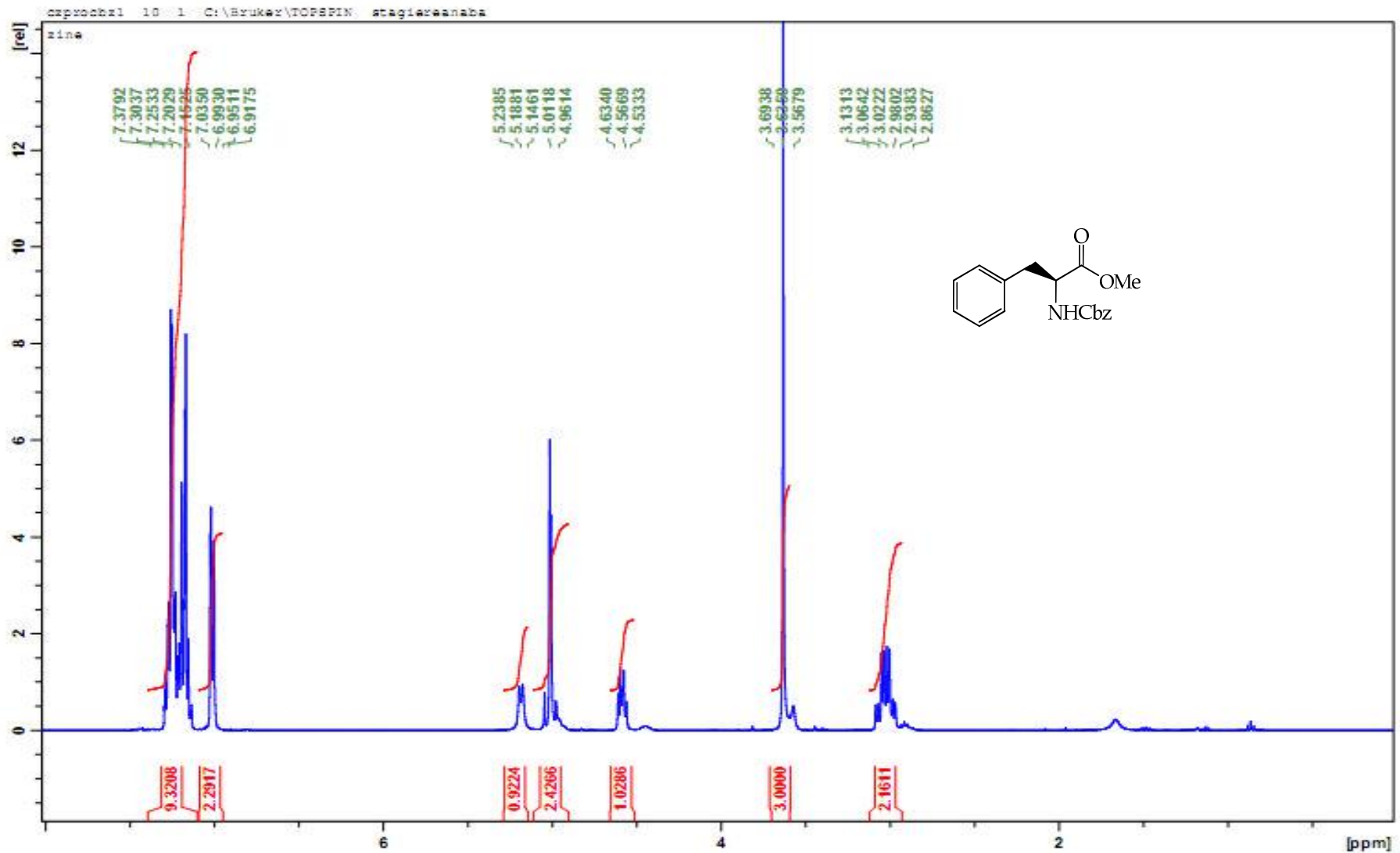
¹H NMR spectrum: *Méthyle 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acetate* **140b**

Annexe



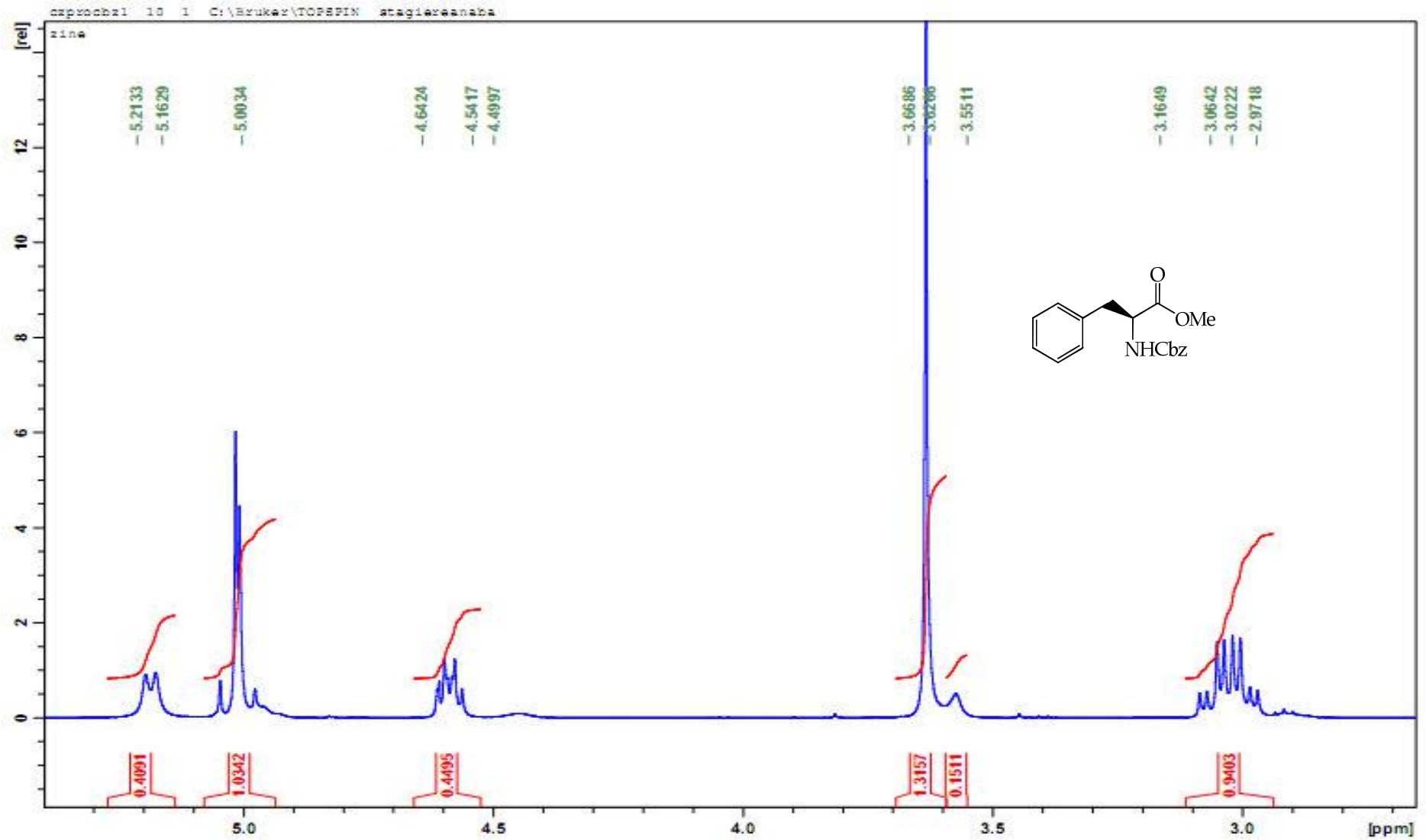
¹³C NMR spectrum: *Méthyle 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino) acetate* **140b**

Annexe



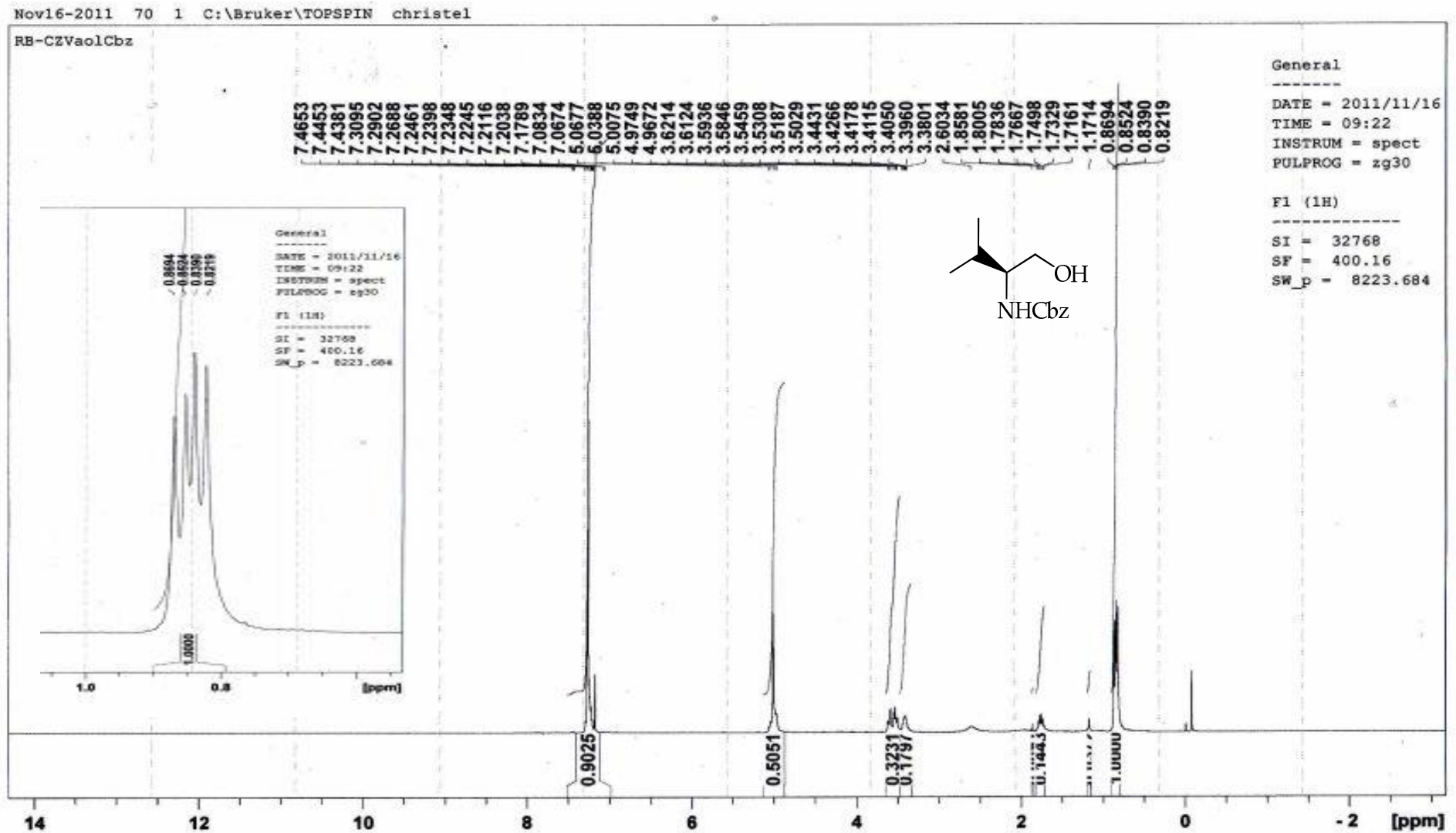
¹H NMR spectrum: (*S*)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate **142b**

Annexe



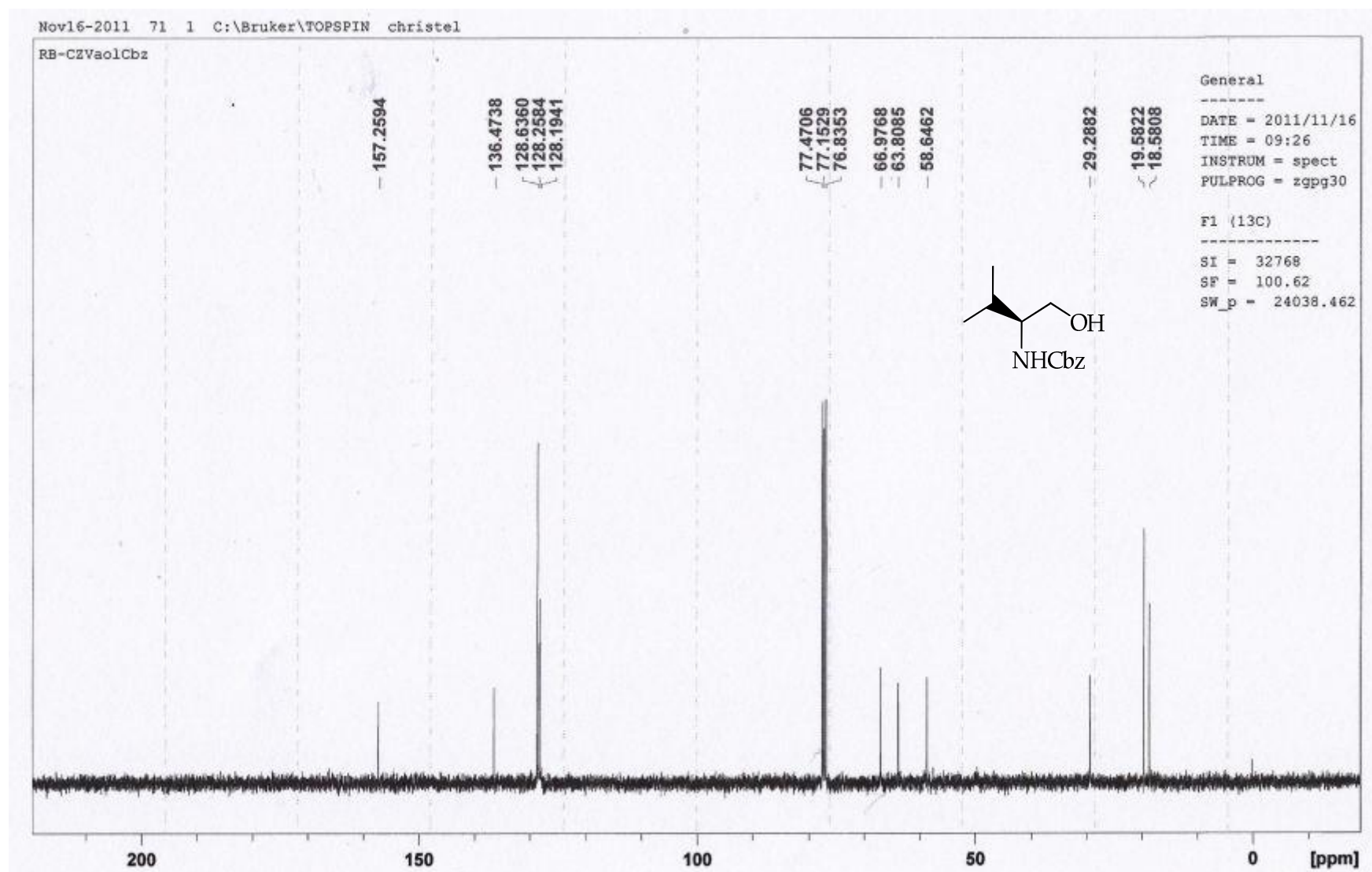
¹H NMR spectrum: (*S*)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate **142b**

Annexe



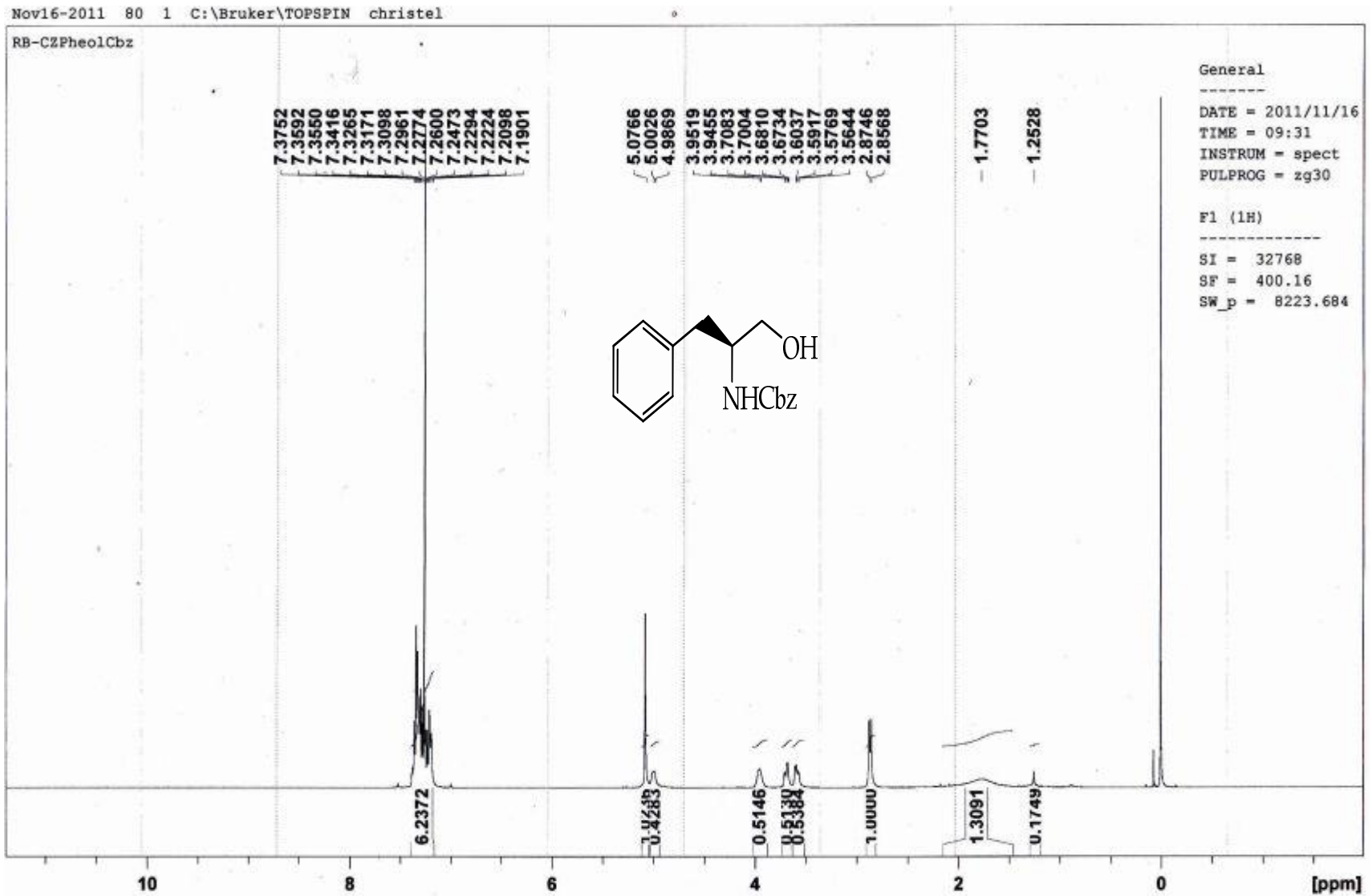
¹H NMR spectrum: (*S*)-benzyl (1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate **174a**

Annexe



¹³C NMR spectrum: *(S)*-benzyl (1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate **174a**

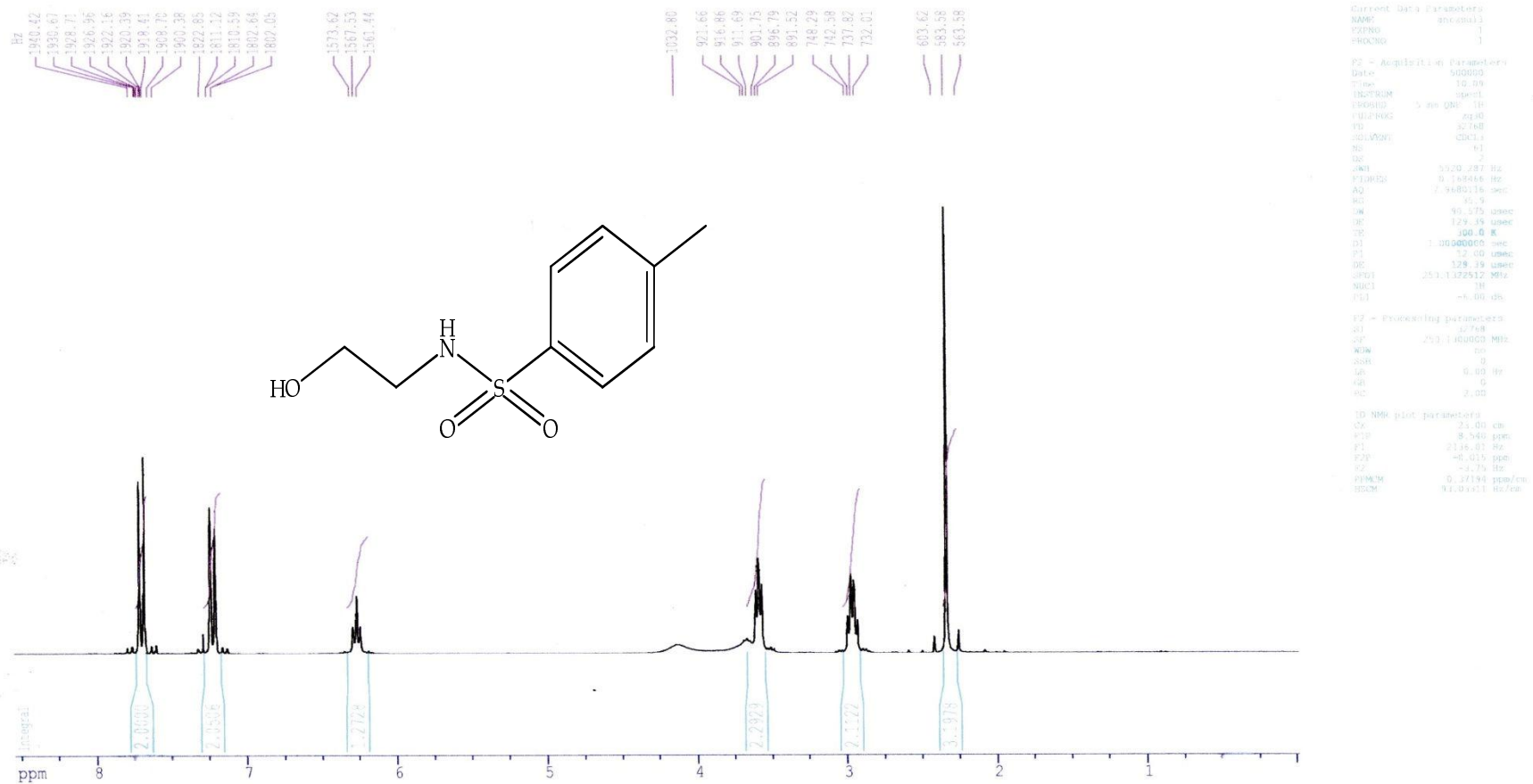
Annexe



¹H NMR spectrum: (*S*)-benzyl (1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **176a**

Annexe

Spectre proton :ECH: ANCZSUL3

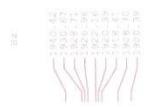


¹H NMR spectrum: *N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

Annexe

Spectre proton :ECH: ANCZSUL3

Spectre proton :ECH: ANCZSUL3



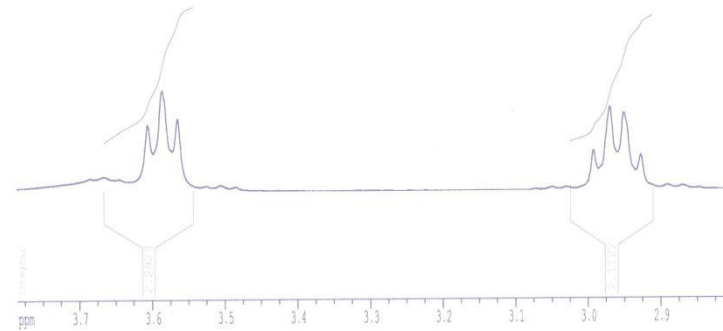
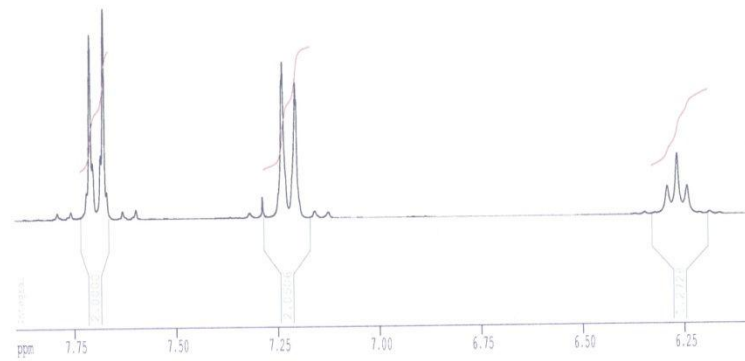
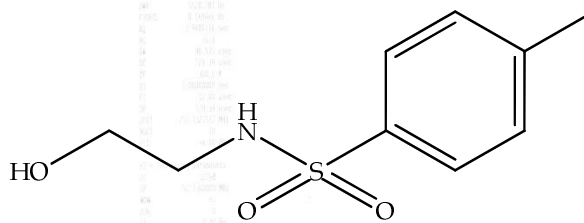
Current data parameters

NAME	ANCZSUL3
EXPNO	1
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20060921
Time	10.00
INSTRUM	gpcp
PROBHD	5mm QNP 1H
PROBHD2	
NUC1	13C
NUC2	13C
NUC3	13C
NUC4	13C
NUC5	13C
NUC6	13C
NUC7	13C
NUC8	13C
NUC9	13C
NUC10	13C
NUC11	13C
NUC12	13C
NUC13	13C
NUC14	13C
NUC15	13C
NUC16	13C
NUC17	13C
NUC18	13C
NUC19	13C
NUC20	13C
NUC21	13C
NUC22	13C
NUC23	13C
NUC24	13C
NUC25	13C
NUC26	13C
NUC27	13C
NUC28	13C
NUC29	13C
NUC30	13C
NUC31	13C
NUC32	13C
NUC33	13C
NUC34	13C
NUC35	13C
NUC36	13C
NUC37	13C
NUC38	13C
NUC39	13C
NUC40	13C
NUC41	13C
NUC42	13C
NUC43	13C
NUC44	13C
NUC45	13C
NUC46	13C
NUC47	13C
NUC48	13C
NUC49	13C
NUC50	13C
NUC51	13C
NUC52	13C
NUC53	13C
NUC54	13C
NUC55	13C
NUC56	13C
NUC57	13C
NUC58	13C
NUC59	13C
NUC60	13C
NUC61	13C
NUC62	13C
NUC63	13C
NUC64	13C
NUC65	13C
NUC66	13C
NUC67	13C
NUC68	13C
NUC69	13C
NUC70	13C
NUC71	13C
NUC72	13C
NUC73	13C
NUC74	13C
NUC75	13C
NUC76	13C
NUC77	13C
NUC78	13C
NUC79	13C
NUC80	13C
NUC81	13C
NUC82	13C
NUC83	13C
NUC84	13C
NUC85	13C
NUC86	13C
NUC87	13C
NUC88	13C
NUC89	13C
NUC90	13C
NUC91	13C
NUC92	13C
NUC93	13C
NUC94	13C
NUC95	13C
NUC96	13C
NUC97	13C
NUC98	13C
NUC99	13C
NUC100	13C
NUC101	13C
NUC102	13C
NUC103	13C
NUC104	13C
NUC105	13C
NUC106	13C
NUC107	13C
NUC108	13C
NUC109	13C
NUC110	13C
NUC111	13C
NUC112	13C
NUC113	13C
NUC114	13C
NUC115	13C
NUC116	13C
NUC117	13C
NUC118	13C
NUC119	13C
NUC120	13C
NUC121	13C
NUC122	13C
NUC123	13C
NUC124	13C
NUC125	13C
NUC126	13C
NUC127	13C
NUC128	13C
NUC129	13C
NUC130	13C
NUC131	13C
NUC132	13C
NUC133	13C
NUC134	13C
NUC135	13C
NUC136	13C
NUC137	13C
NUC138	13C
NUC139	13C
NUC140	13C
NUC141	13C
NUC142	13C
NUC143	13C
NUC144	13C
NUC145	13C
NUC146	13C
NUC147	13C
NUC148	13C
NUC149	13C
NUC150	13C
NUC151	13C
NUC152	13C
NUC153	13C
NUC154	13C
NUC155	13C
NUC156	13C
NUC157	13C
NUC158	13C
NUC159	13C
NUC160	13C
NUC161	13C
NUC162	13C
NUC163	13C
NUC164	13C
NUC165	13C
NUC166	13C
NUC167	13C
NUC168	13C
NUC169	13C
NUC170	13C
NUC171	13C
NUC172	13C
NUC173	13C
NUC174	13C
NUC175	13C
NUC176	13C
NUC177	13C
NUC178	13C
NUC179	13C
NUC180	13C
NUC181	13C
NUC182	13C
NUC183	13C
NUC184	13C
NUC185	13C
NUC186	13C
NUC187	13C
NUC188	13C
NUC189	13C
NUC190	13C
NUC191	13C
NUC192	13C
NUC193	13C
NUC194	13C
NUC195	13C
NUC196	13C
NUC197	13C
NUC198	13C
NUC199	13C
NUC200	13C



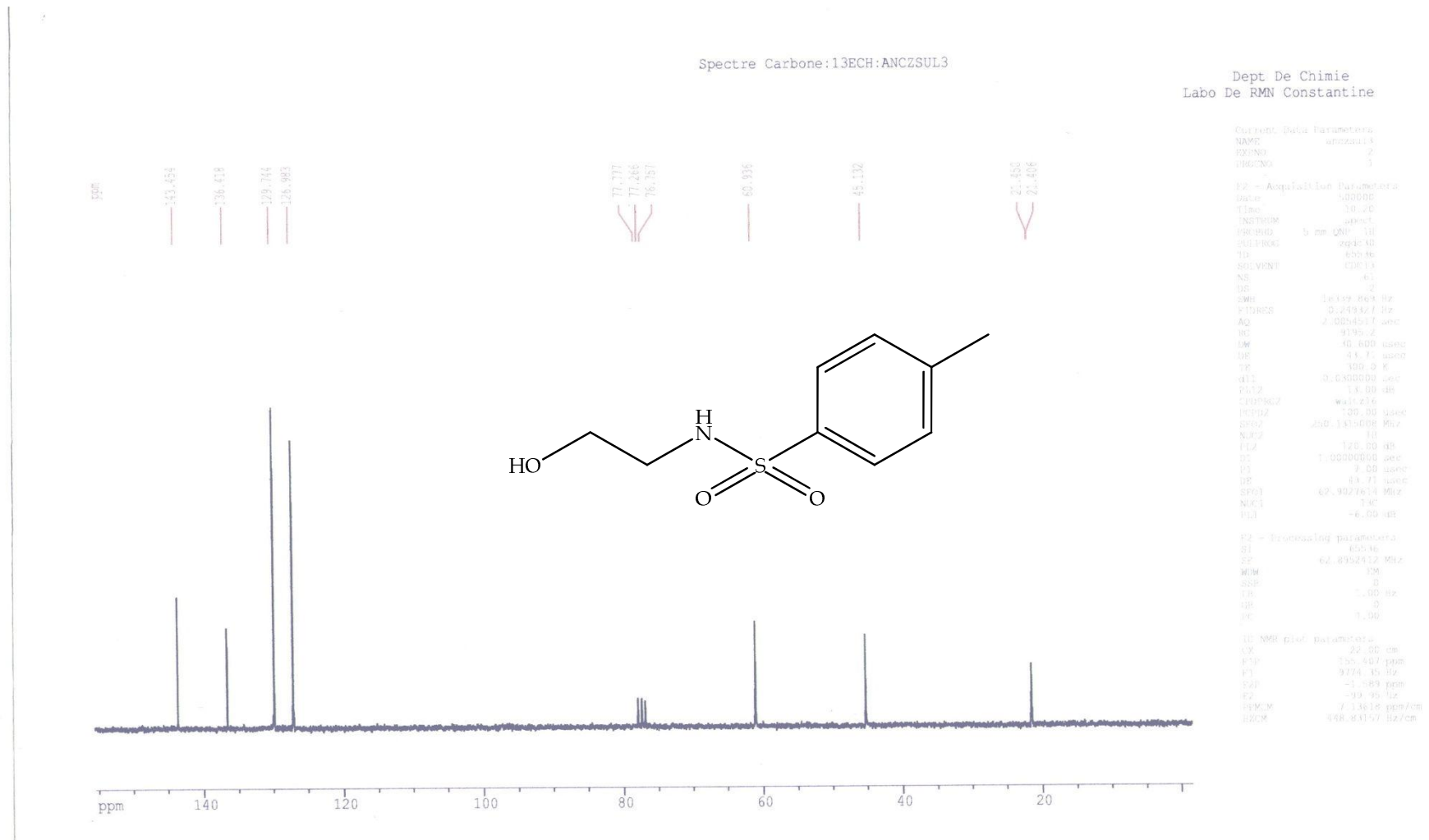
Current data parameters

NAME	ANCZSUL3
EXPNO	1
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20060921
Time	10.00
INSTRUM	gpcp
PROBHD	5mm QNP 1H
PROBHD2	
NUC1	13C
NUC2	13C
NUC3	13C
NUC4	13C
NUC5	13C
NUC6	13C
NUC7	13C
NUC8	13C
NUC9	13C
NUC10	13C
NUC11	13C
NUC12	13C
NUC13	13C
NUC14	13C
NUC15	13C
NUC16	13C
NUC17	13C
NUC18	13C
NUC19	13C
NUC20	13C
NUC21	13C
NUC22	13C
NUC23	13C
NUC24	13C
NUC25	13C
NUC26	13C
NUC27	13C
NUC28	13C
NUC29	13C
NUC30	13C
NUC31	13C
NUC32	13C
NUC33	13C
NUC34	13C
NUC35	13C
NUC36	13C
NUC37	13C
NUC38	13C
NUC39	13C
NUC40	13C
NUC41	13C
NUC42	13C
NUC43	13C
NUC44	13C
NUC45	13C
NUC46	13C
NUC47	13C
NUC48	13C
NUC49	13C
NUC50	13C
NUC51	13C
NUC52	13C
NUC53	13C
NUC54	13C
NUC55	13C
NUC56	13C
NUC57	13C
NUC58	13C
NUC59	13C
NUC60	13C
NUC61	13C
NUC62	13C
NUC63	13C
NUC64	13C
NUC65	13C
NUC66	13C
NUC67	13C
NUC68	13C
NUC69	13C
NUC70	13C
NUC71	13C
NUC72	13C
NUC73	13C
NUC74	13C
NUC75	13C
NUC76	13C
NUC77	13C
NUC78	13C
NUC79	13C
NUC80	13C
NUC81	13C
NUC82	13C
NUC83	13C
NUC84	13C
NUC85	13C
NUC86	13C
NUC87	13C
NUC88	13C
NUC89	13C
NUC90	13C
NUC91	13C
NUC92	13C
NUC93	13C
NUC94	13C
NUC95	13C
NUC96	13C
NUC97	13C
NUC98	13C
NUC99	13C
NUC100	13C



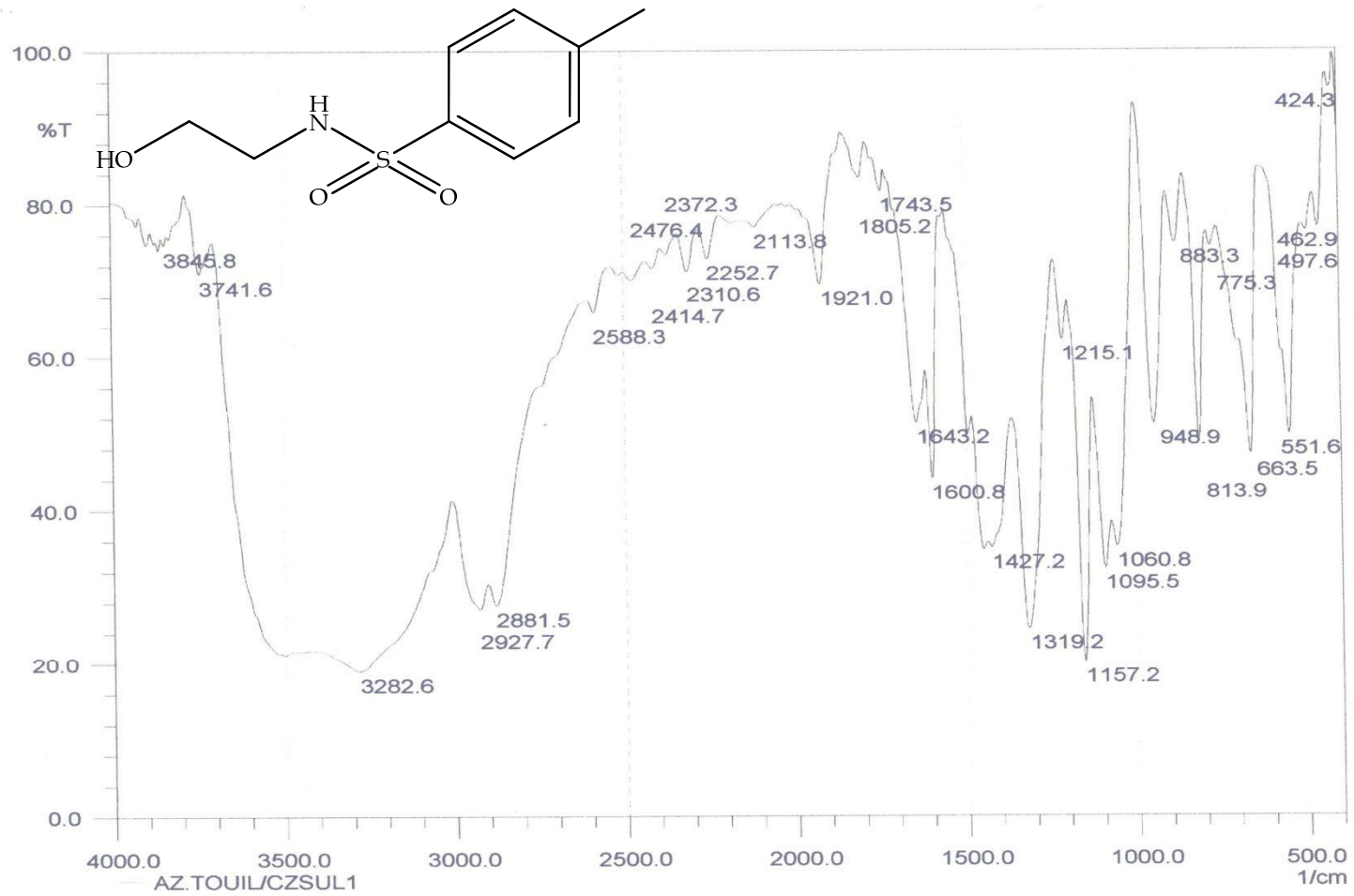
¹H NMR spectrum: *N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

Annexe



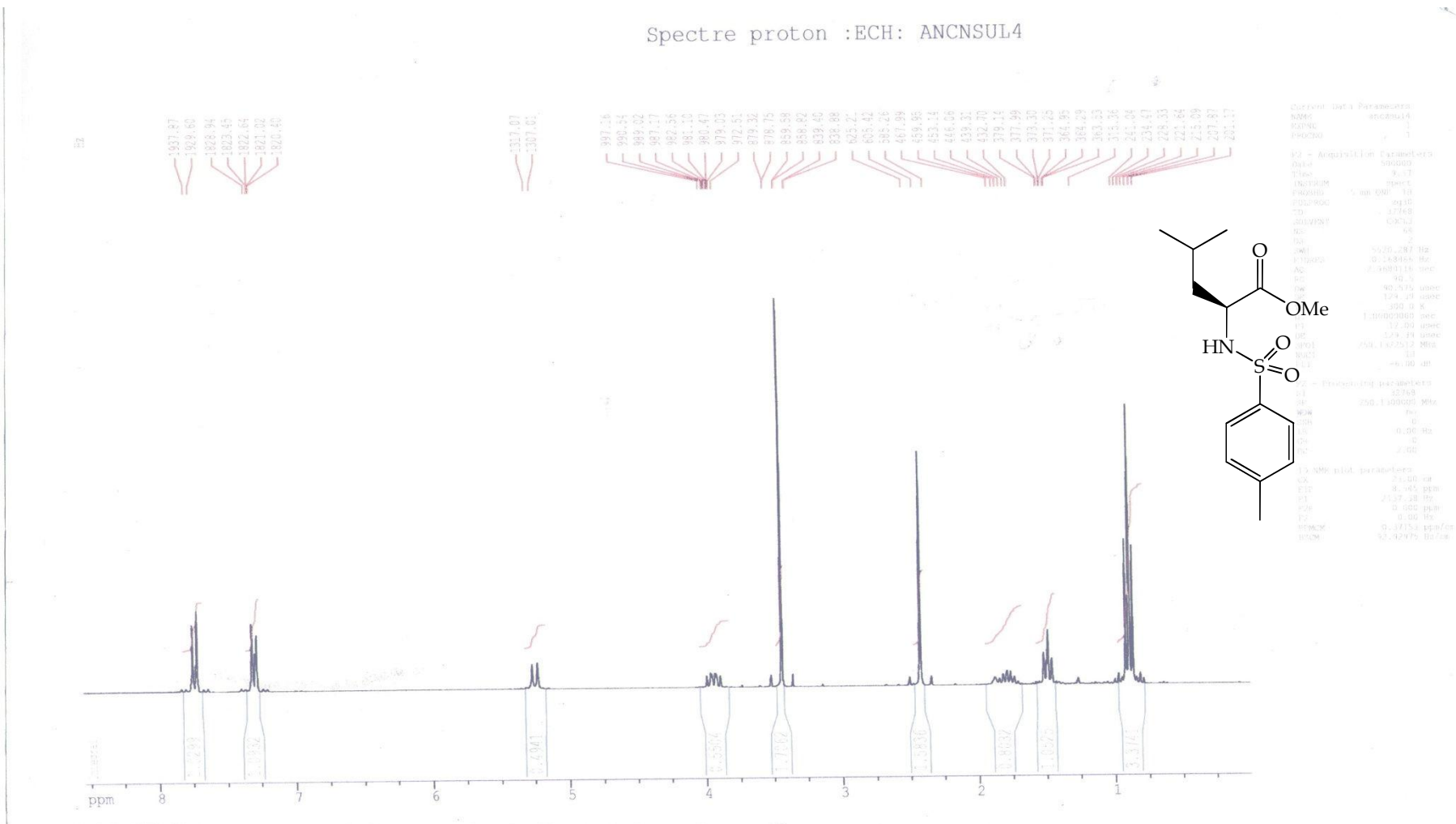
¹³C NMR spectrum: *N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

Annexe



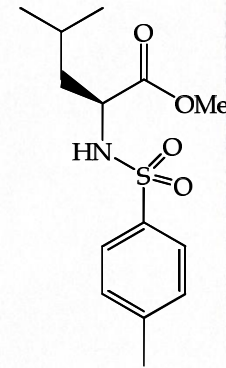
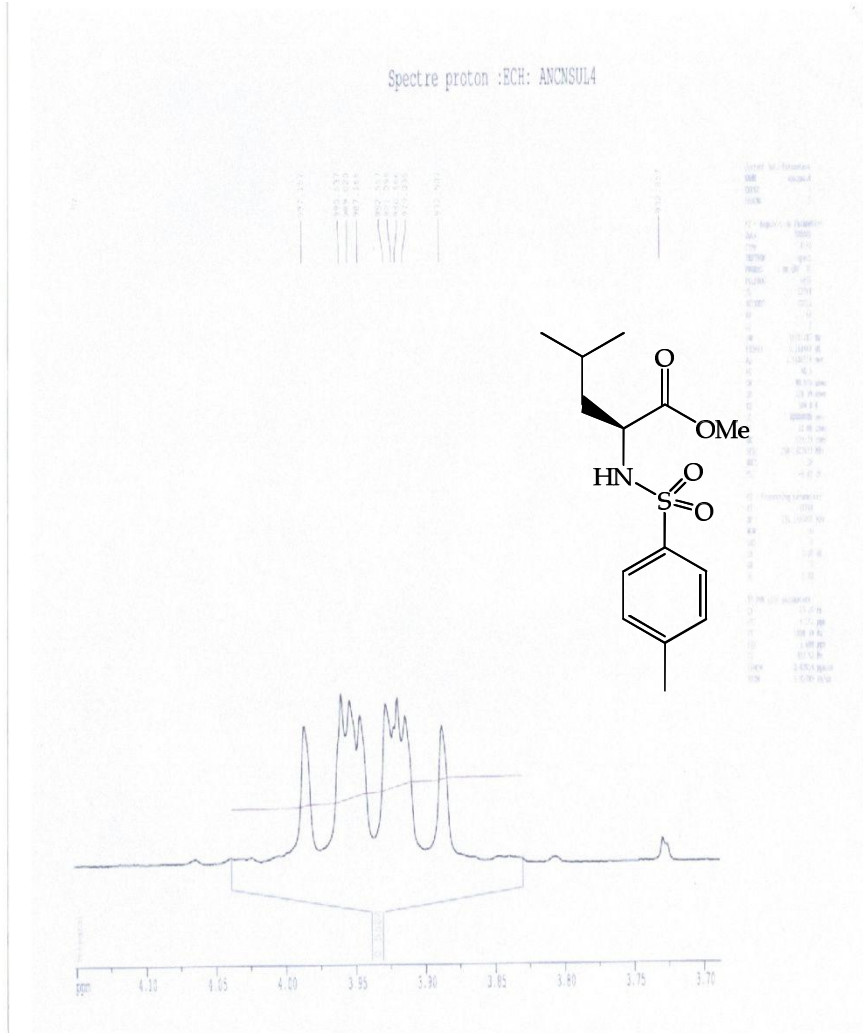
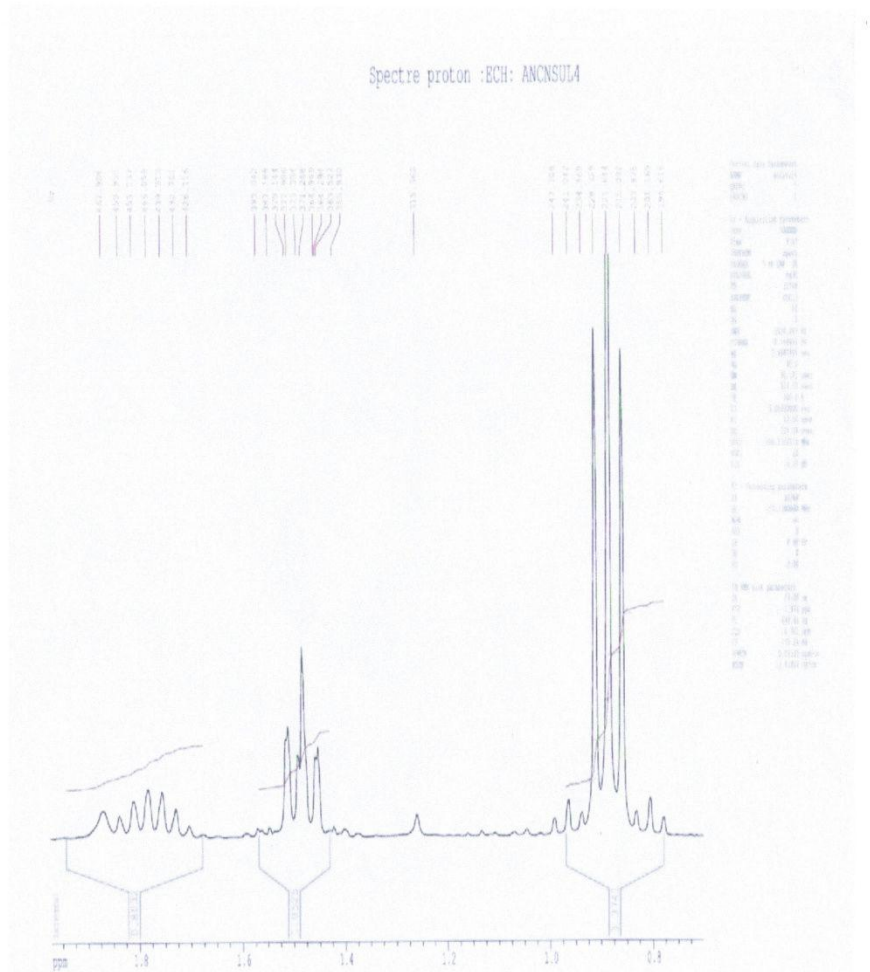
IR spectrum: *N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

Annexe



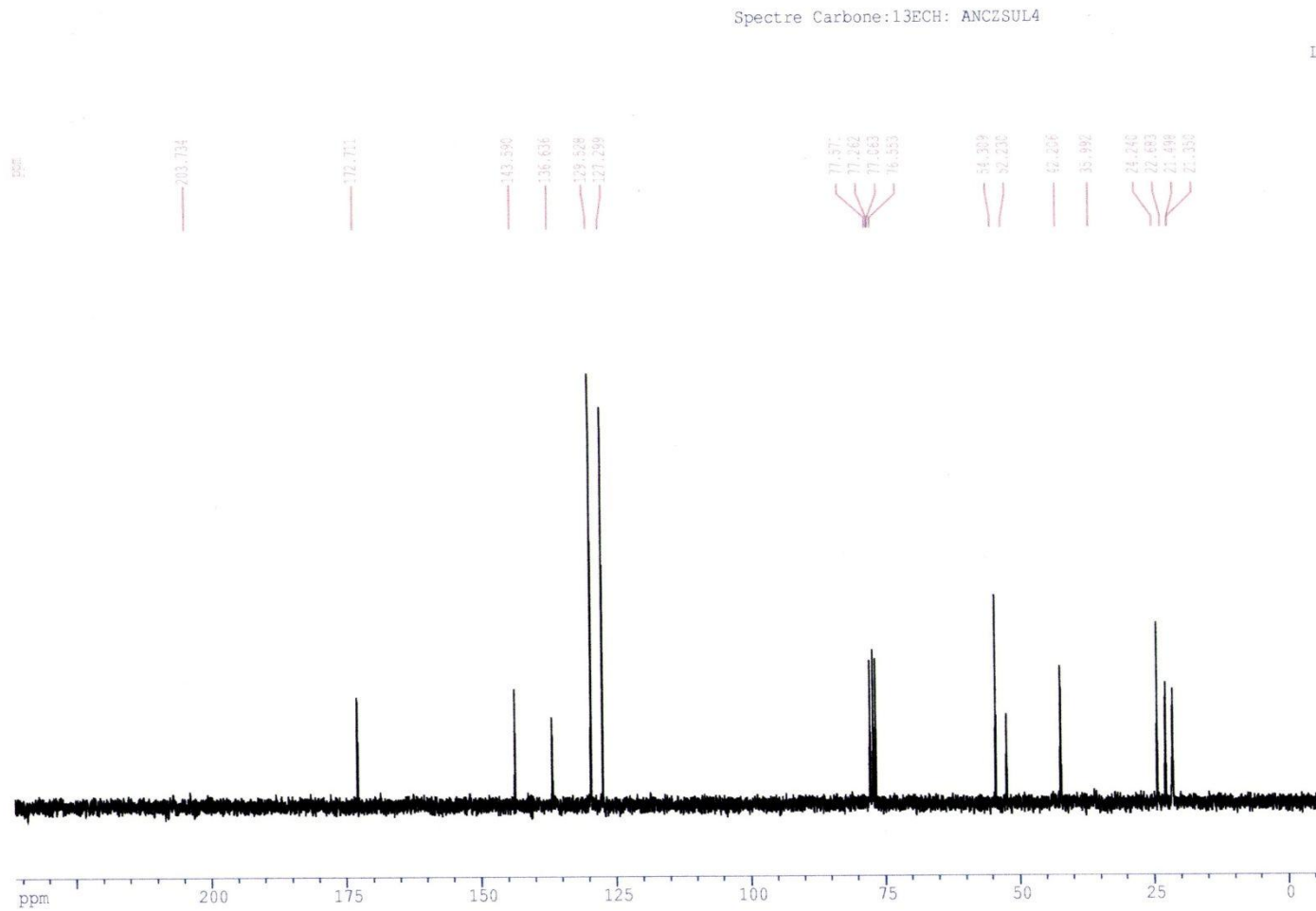
¹H NMR spectrum: (S)-methyl 4-methyl-2-(phenylsulfonamido) pentanoate

Annexe



¹H NMR spectrum: *(S)*-methyl 4-methyl-2-(phenylsulfonamido) pentanoate

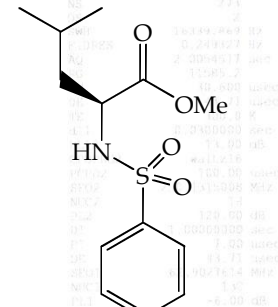
Annexe



Dept De Chimie
Labo De RMN Constantine

Client: M. Bouhassam
NOM: amzoul4
EXP: 2
PROGNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date: 02/03/05
Time: 10:04
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H
PULPROG: zgpg30
PC: 600.136
SOLVENT: CDCl3
NS: 224

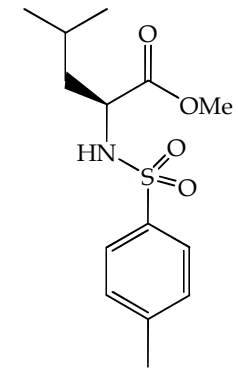
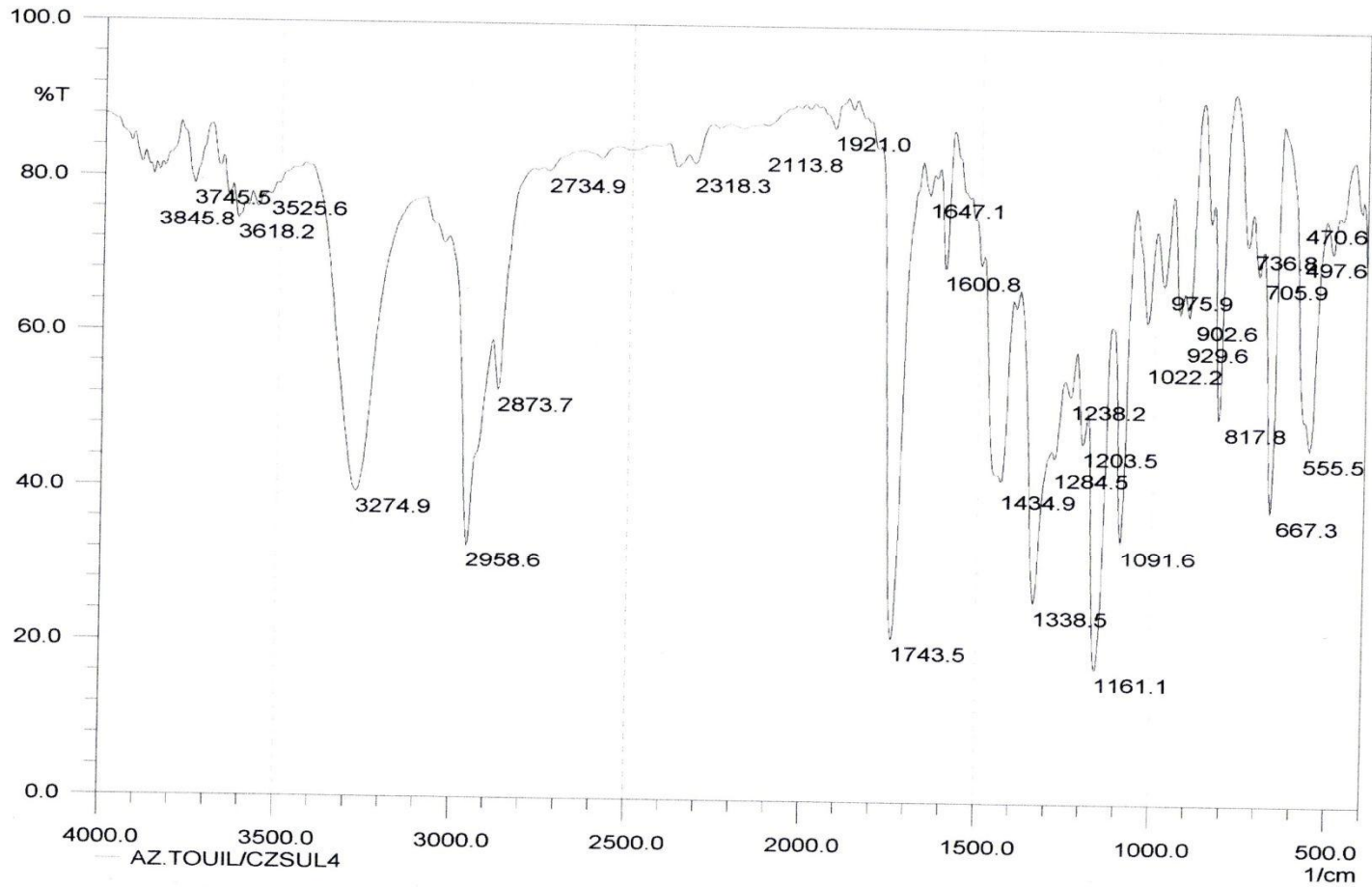


F2 - Processing parameters
F: 650.136
SP: 62.895412 MHz
WIDW: 0
SFO: 0
AQ: 1.00 Hz
RG: 0

F3 NMR 13C parameters
CF: 22.80 cm
C1: 236.240 ppm
C2: 14850.64 Hz
C3: -4.019 ppm
C4: -479.63 Hz
F1MAG: 51.6160 ppm/Hz
RG3: 692.79325 12708

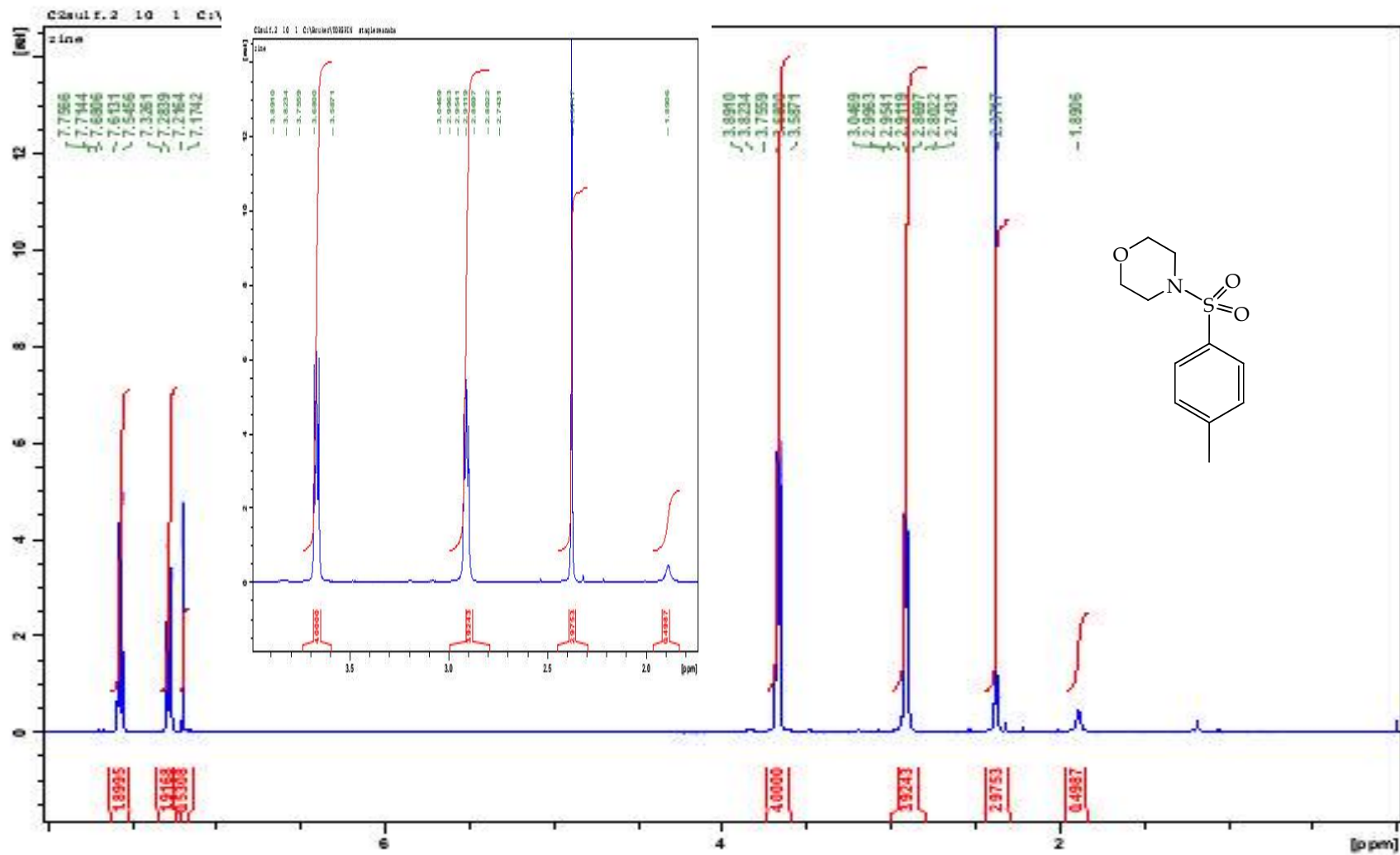
¹³C NMR spectrum: *(S)*-methyl 4-methyl-2-(phenylsulfonyl)pentanoate

Annexe



IR spectrum: *(S)*-methyl 4-methyl-2-(phenylsulfonamido) pentanoate

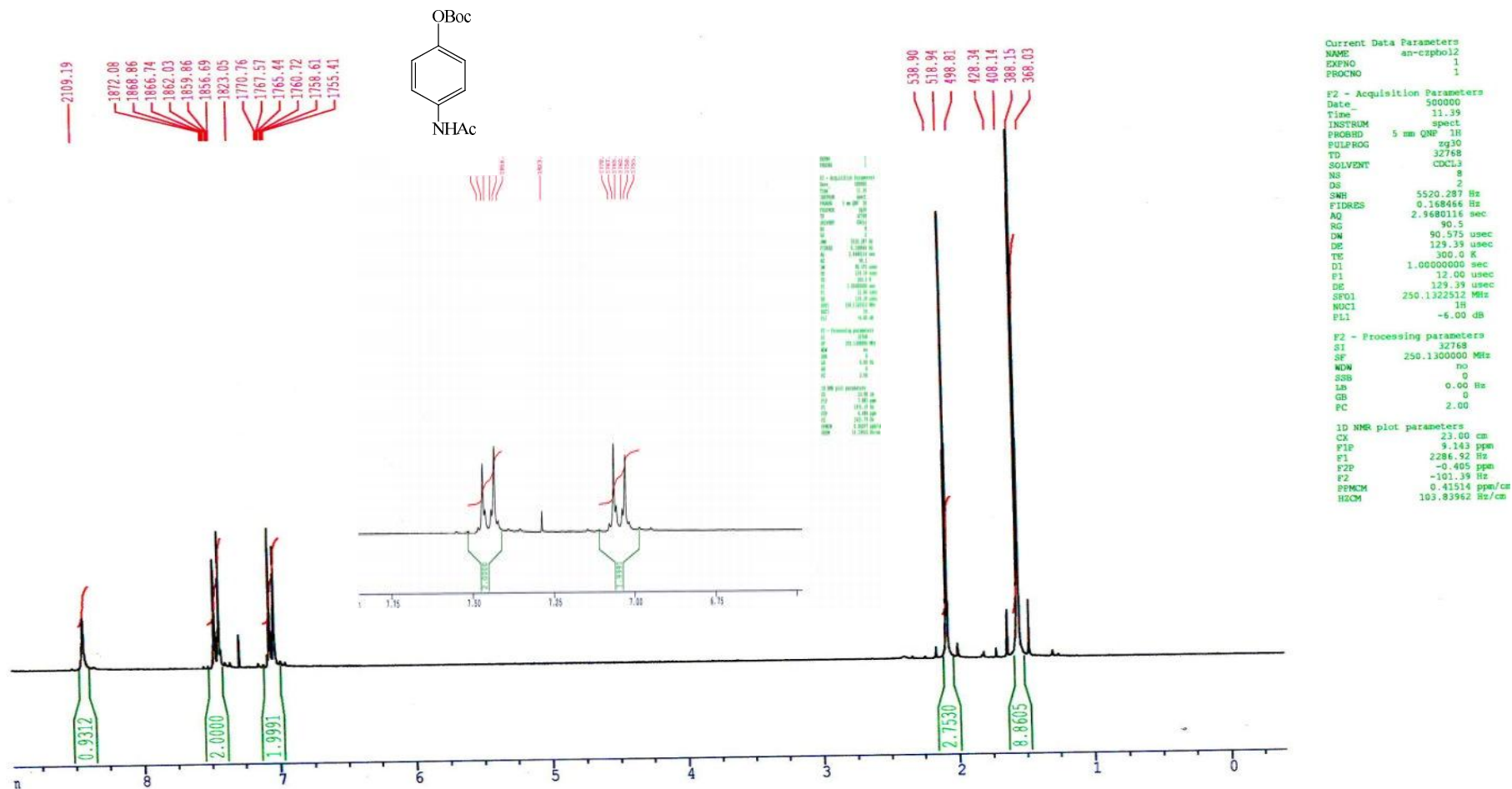
Annexe



¹H NMR spectrum: 4-(phenylsulfonyl) morpholine

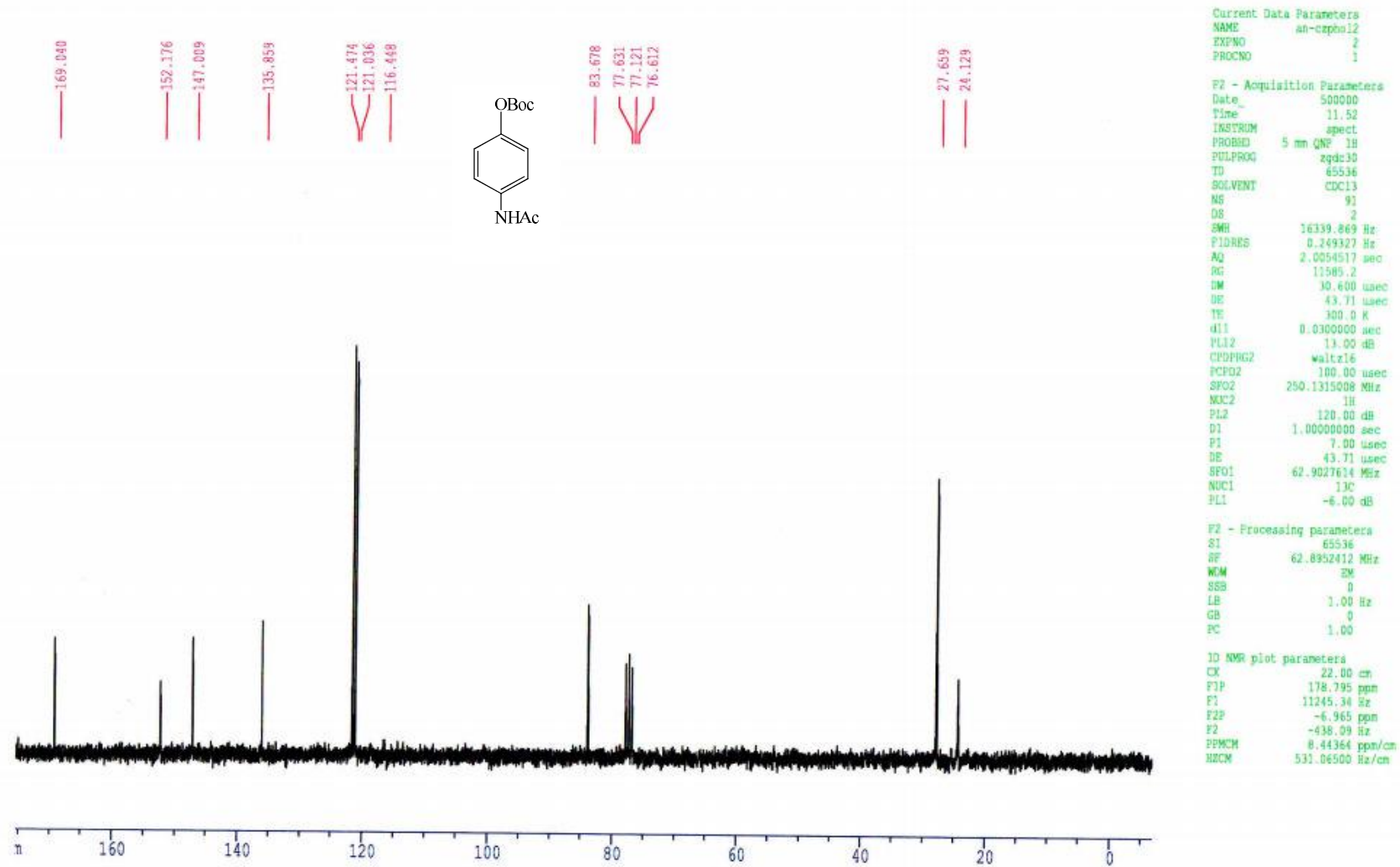
Annexe

Spectre proton :ECH: AN-CZPHOL2



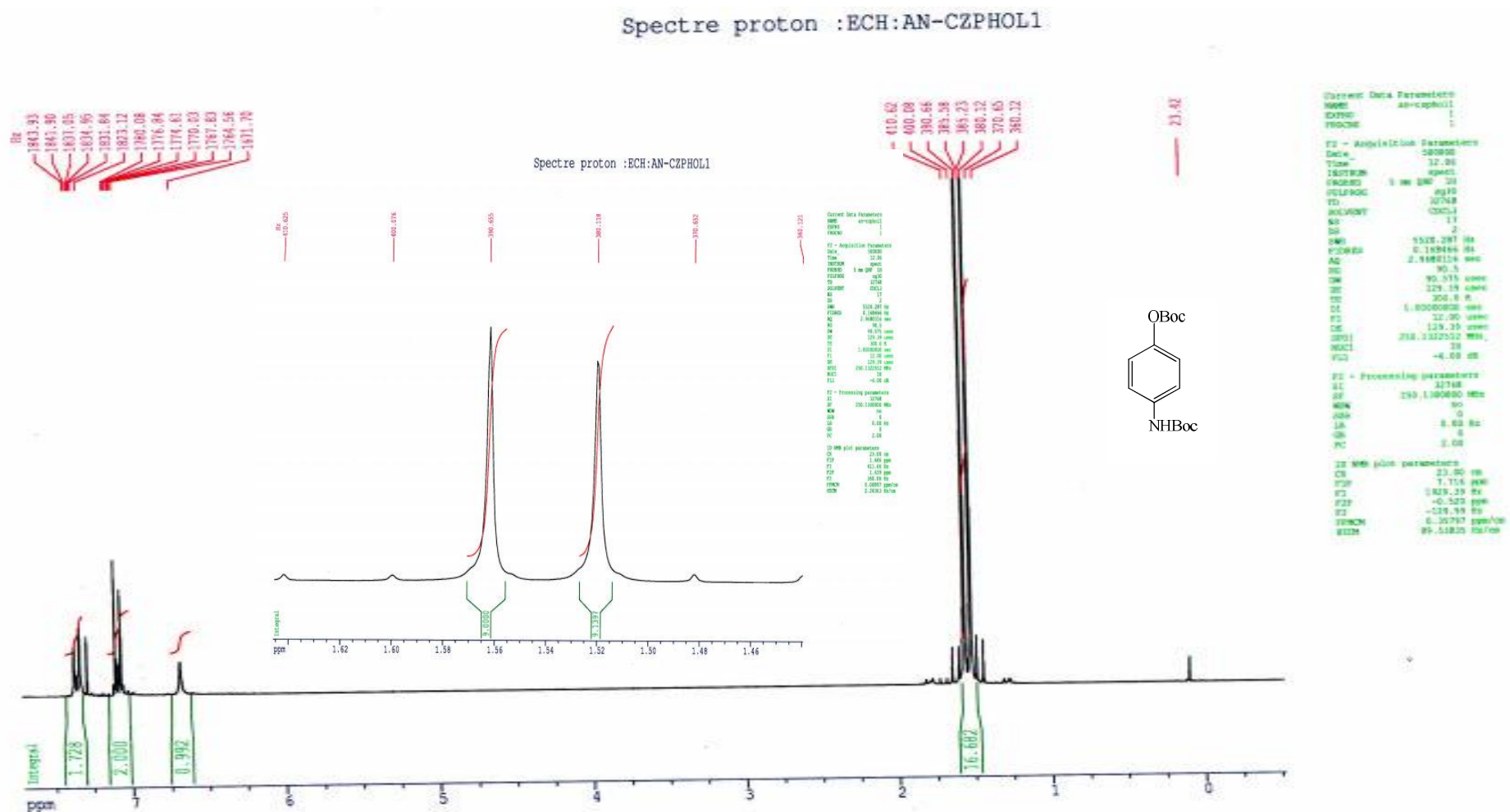
¹H NMR spectrum: *tert*-butyl 4-acetamidophenyl carbonate

Annexe



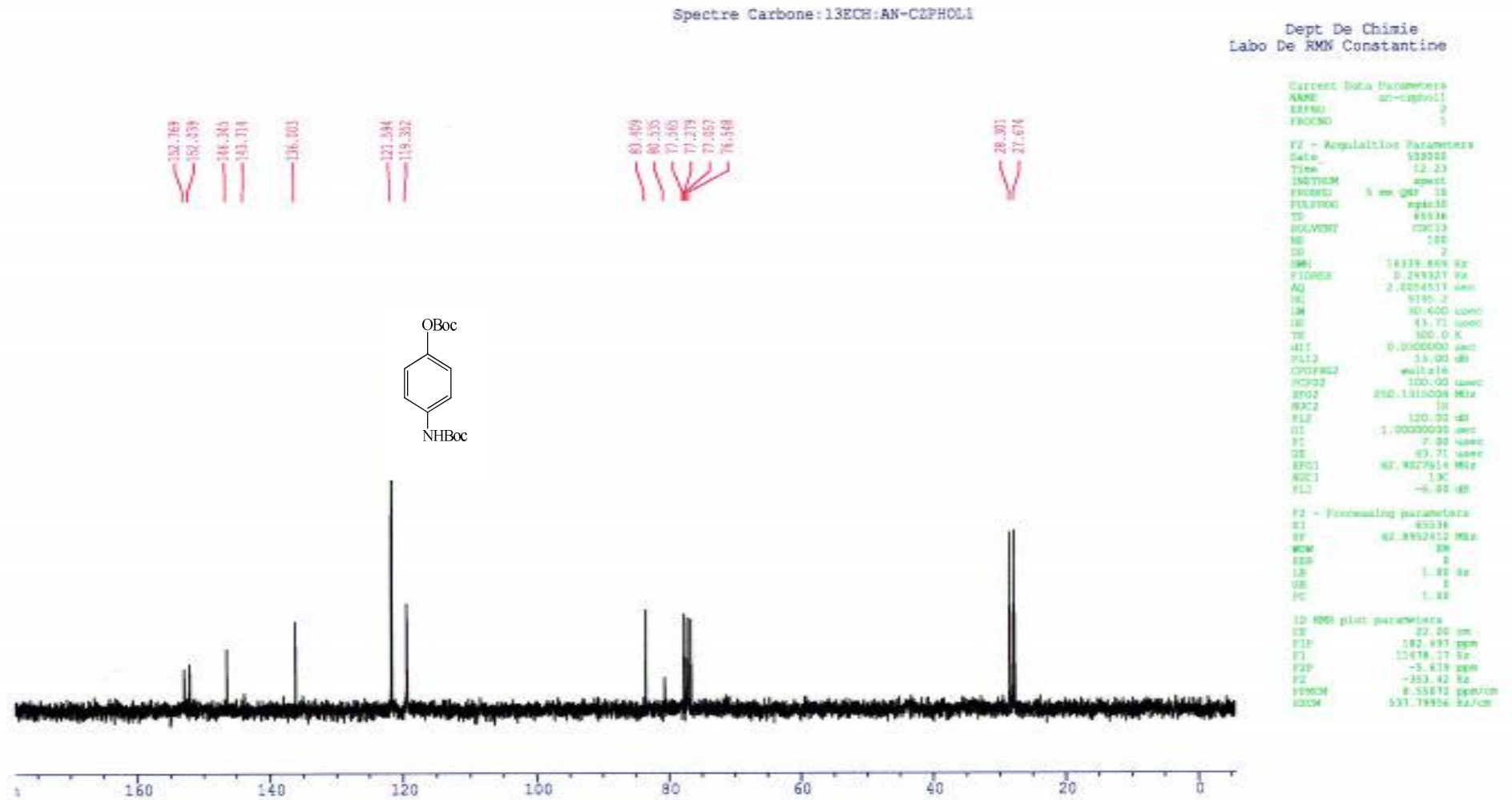
¹³C NMR spectrum: *tert*-butyl 4-acetamidophenyl carbonate

Annexe



¹H NMR spectrum: *tert*-butyl (4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy) phenyl)carbamate

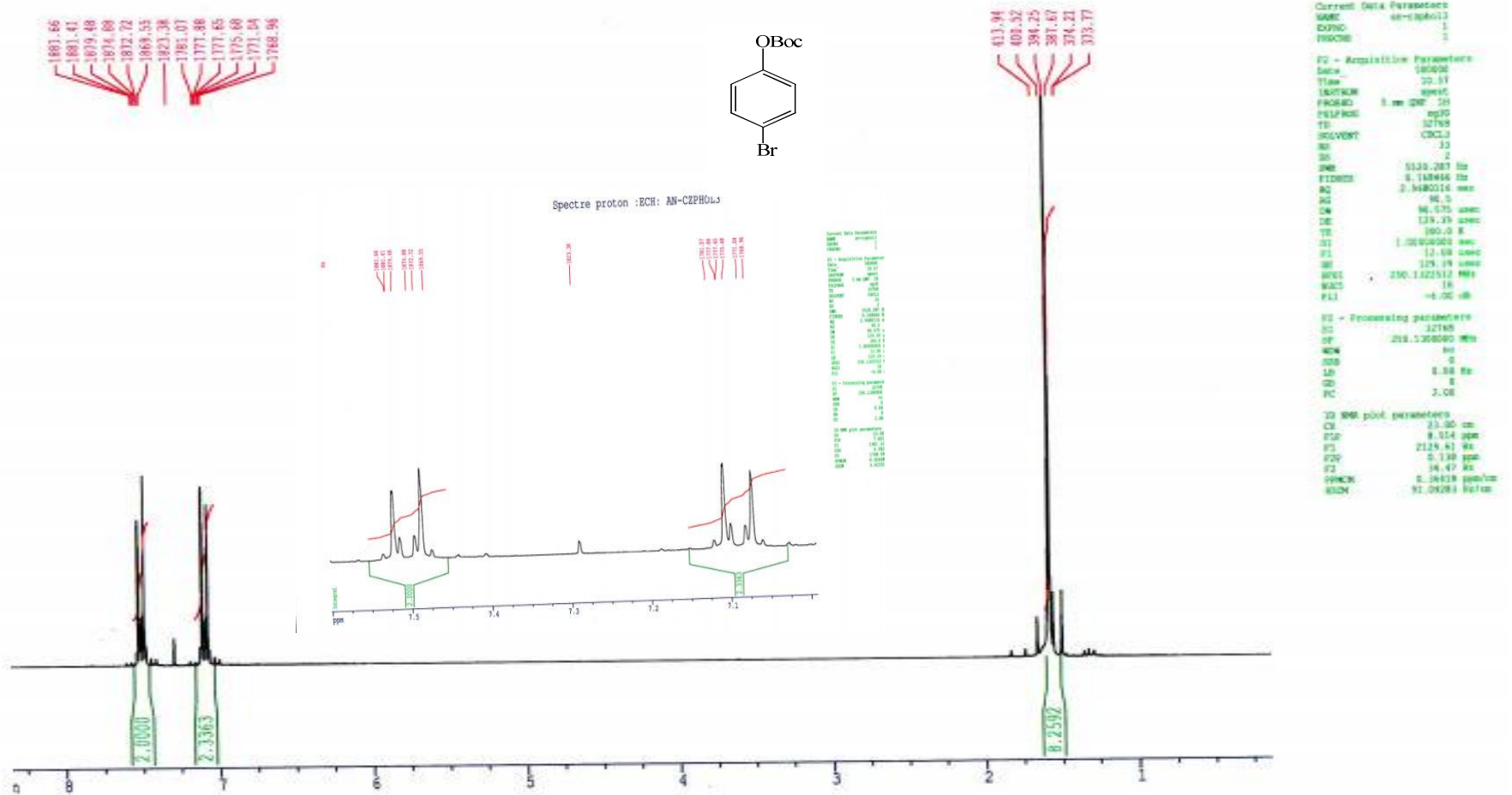
Annexe



¹³C NMR spectrum: *tert*-butyl (4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy) phenyl)carbamate

Annexe

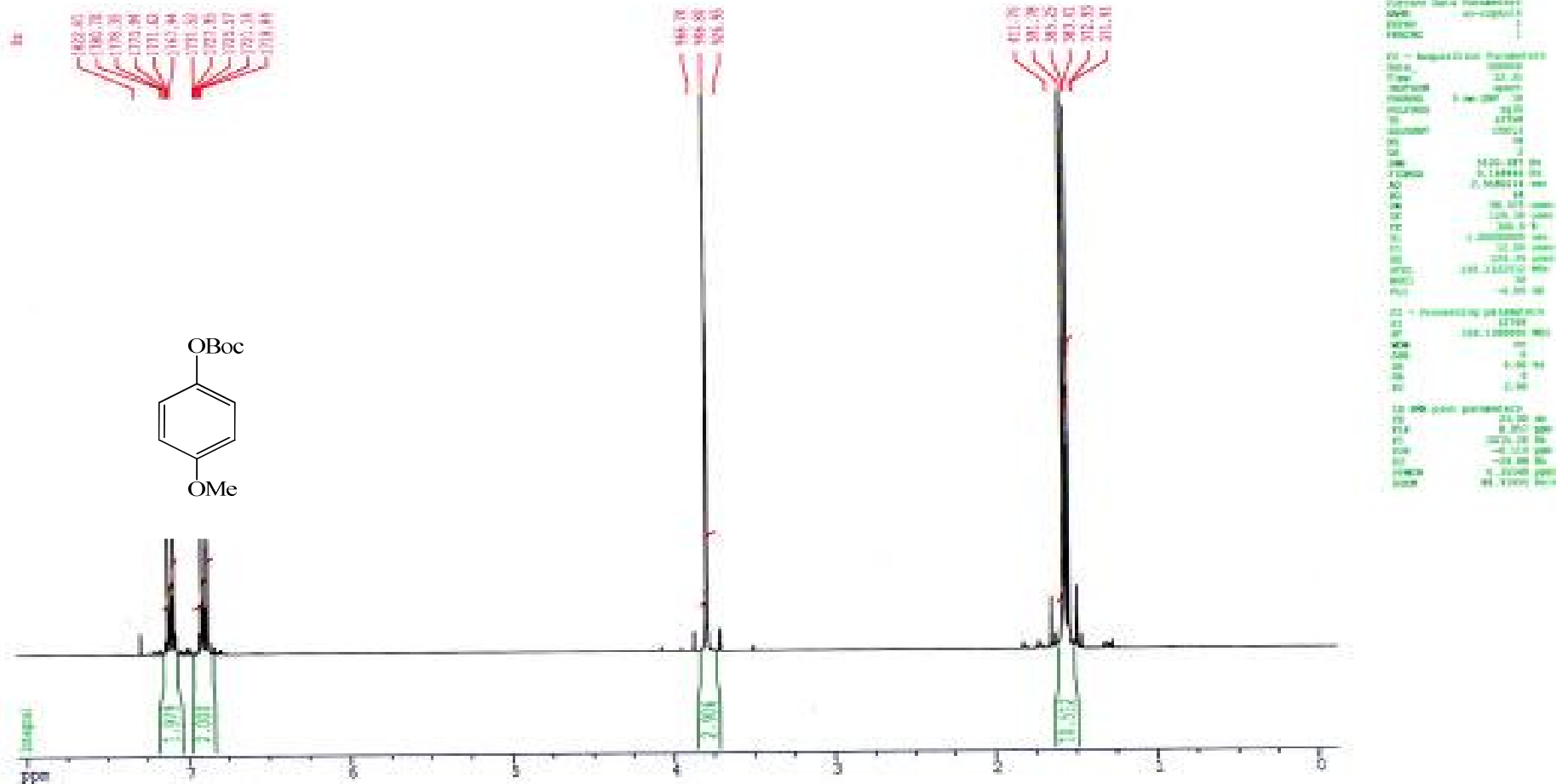
Spectre proton :ECH: AN-CZPHOL3



¹H NMR spectrum: *tert*-butyl 4-bromophenyl carbonate

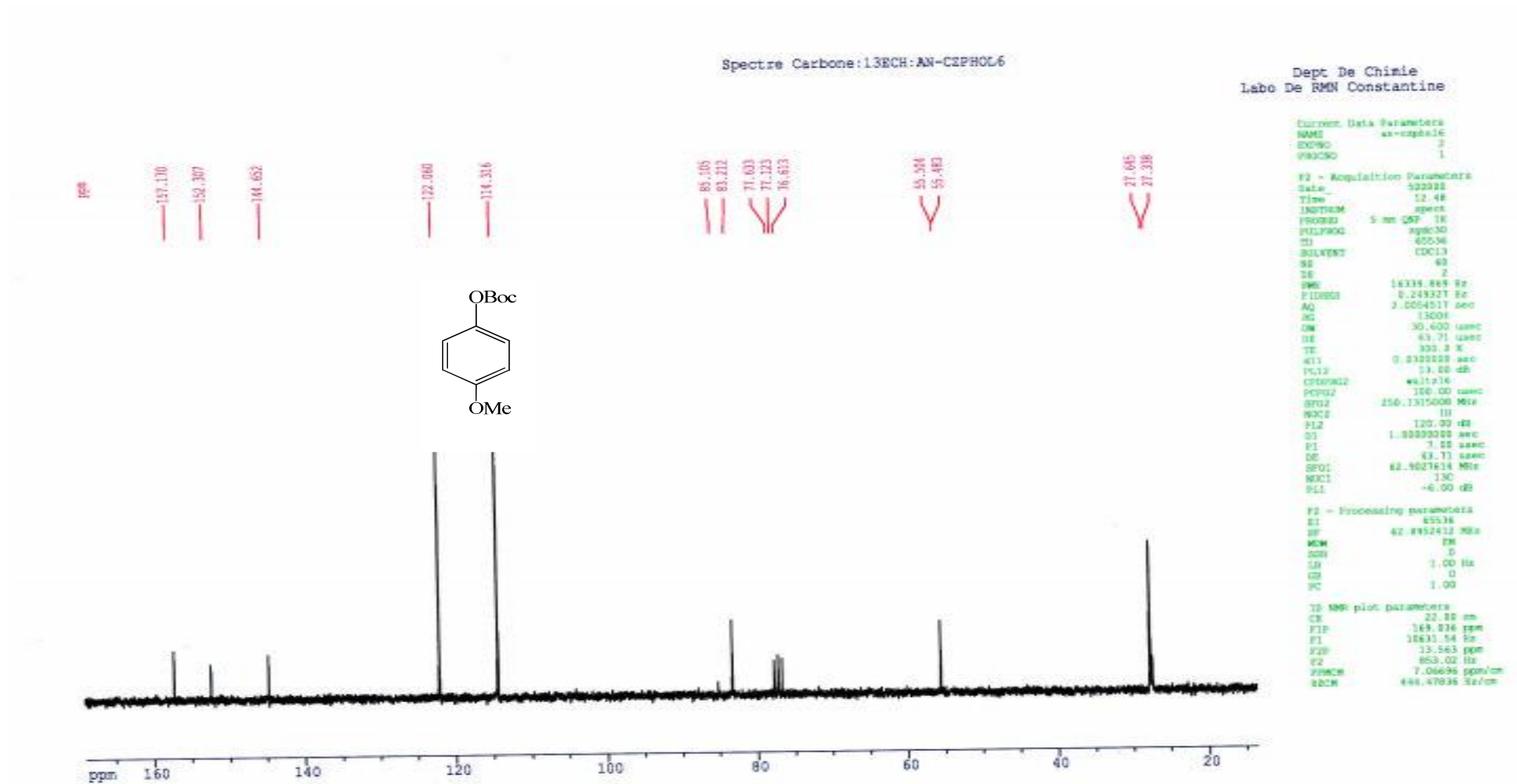
Annexe

Spectre proton :ECH: AN-CZPH016



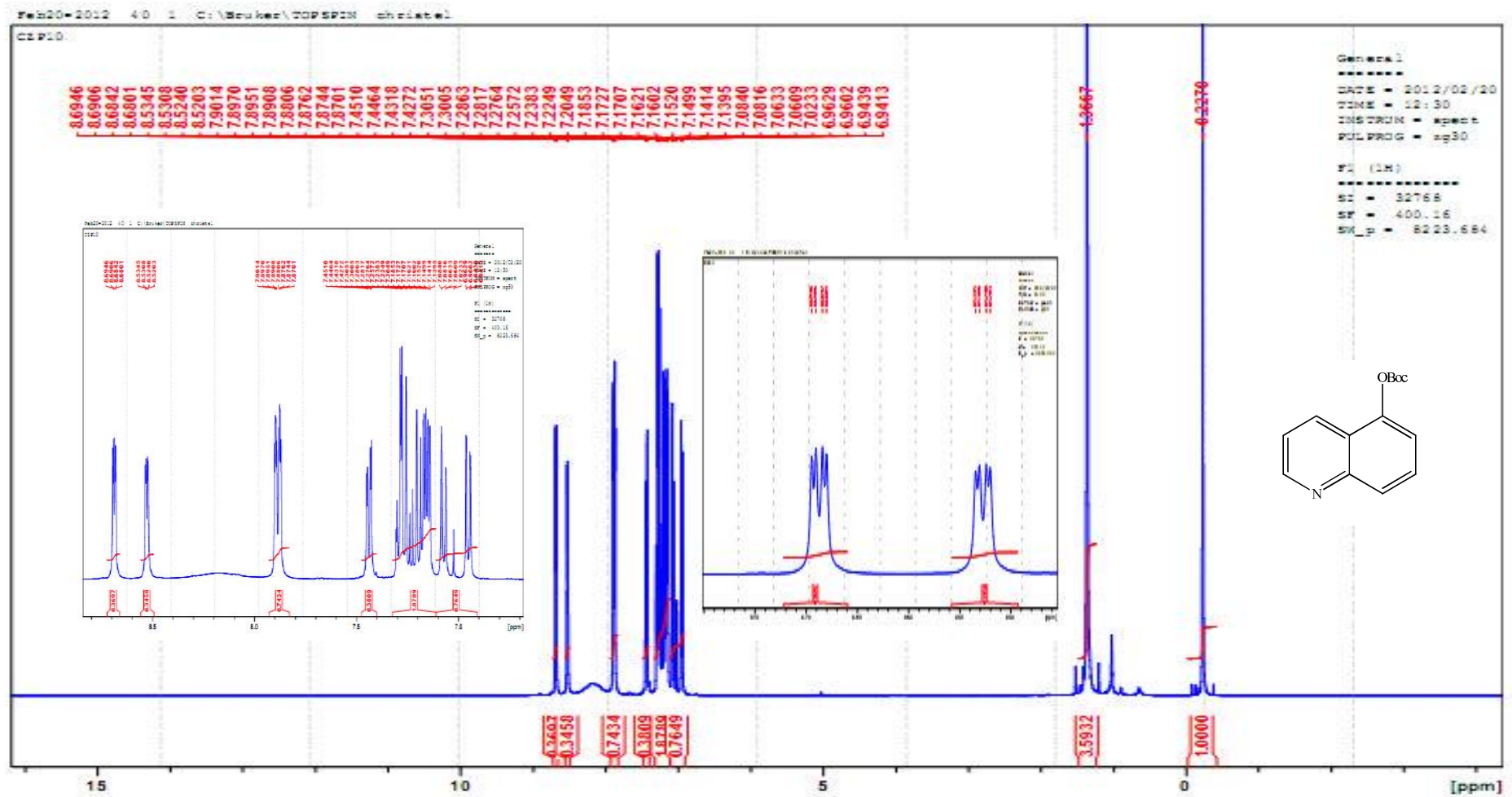
¹H NMR spectrum: *tert*-butyl (4-methoxyphenyl) carbonate

Annexe



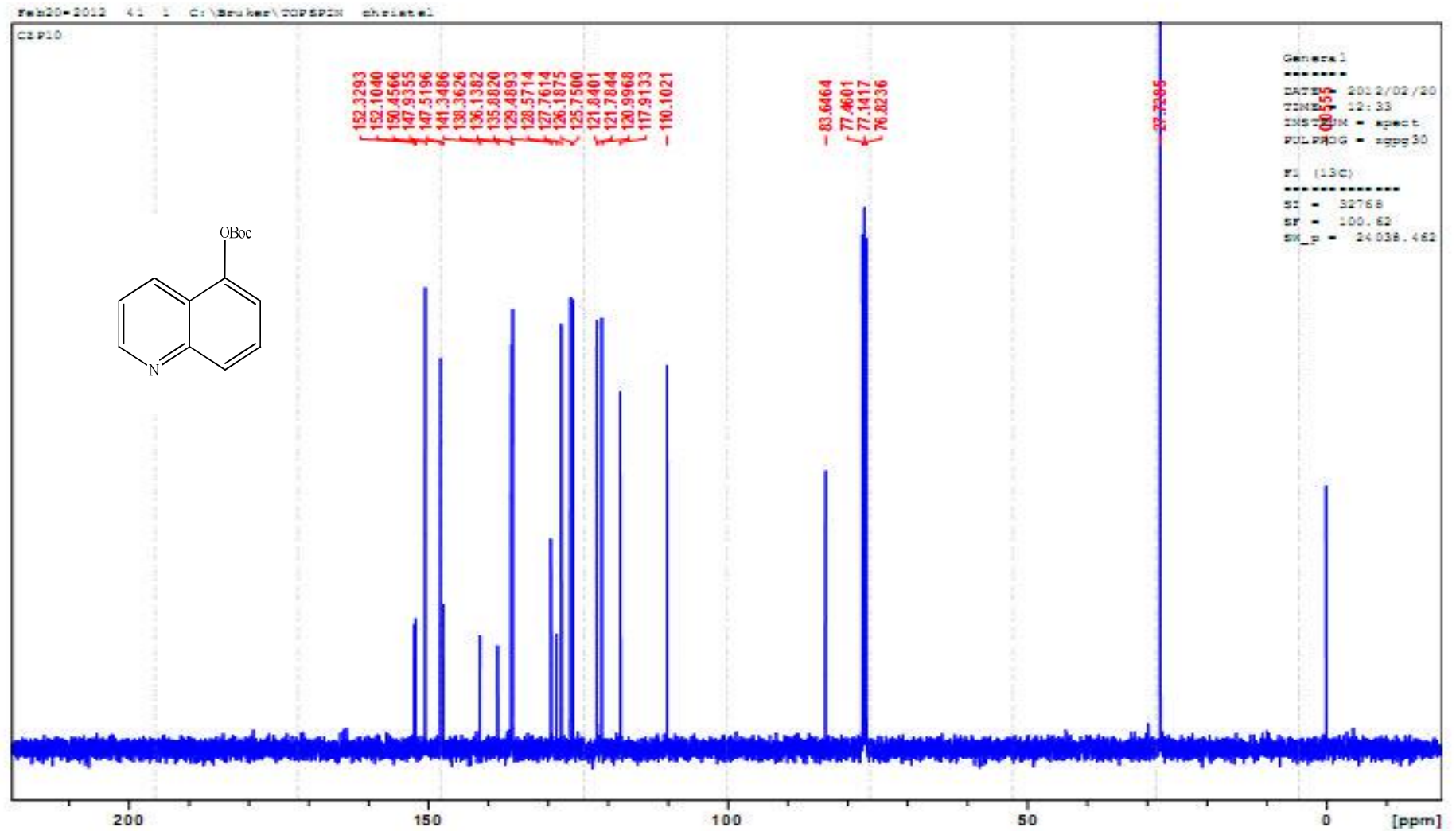
^{13}C NMR spectrum: *tert*-butyl (4-methoxyphenyl) carbonate

Annexe



^1H NMR spectrum: *tert*-butyl quinolin-5-yl carbonate

Annexe



^{13}C NMR spectrum: *tert*-butyl quinolin-5-yl carbonate

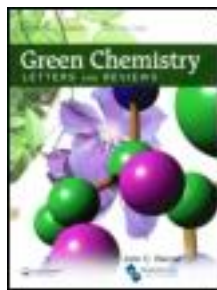
PUBLICATIONS

This article was downloaded by: [CERIST]

On: 26 January 2013, At: 00:40

Publisher: Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Green Chemistry Letters and Reviews

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/tgcl20>

A simple and eco-sustainable method for the O-Boc protection/deprotection of various phenolic structures under water-mediated/catalyst-free conditions

Zinelaabidine Cheraiet^a, Sihem Hessainia^a, Souad Ouarna^a, Malika Berredjem^a & Nour-Eddine Aouf^a

^a Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University, BP 12, 23000, Algeria

Version of record first published: 25 Jan 2013.

To cite this article: Zinelaabidine Cheraiet, Sihem Hessainia, Souad Ouarna, Malika Berredjem & Nour-Eddine Aouf (2013): A simple and eco-sustainable method for the O-Boc protection/deprotection of various phenolic structures under water-mediated/catalyst-free conditions, Green Chemistry Letters and Reviews, DOI:10.1080/17518253.2012.738371

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/17518253.2012.738371>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

For full terms and conditions of use, see: <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions> esp. Part II. Intellectual property and access and license types, § 11. (c) Open Access Content

The use of Taylor & Francis Open articles and Taylor & Francis Open Select articles for commercial purposes is strictly prohibited.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae, and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand, or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

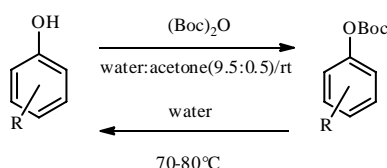
A simple and eco-sustainable method for the *O*-Boc protection/deprotection of various phenolic structures under water-mediated/catalyst-free conditions

Zinelaabidine Cheraiet, Sihem Hessainia, Souad Ouarna, Malika Berredjem and Nour-Eddine Aouf*

Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University, BP 12, 23000, Algeria

(Received 14 June 2012; final version received 4 October 2012)

A greener, efficient, and chemoselective protocol for *O*-Boc protection/deprotection of a wide range of phenol derivatives is reported under catalyst-free conditions in water-related systems. Unlike previous reports, no additional reagents or catalysts were used, and workup fulfils green chemistry requirements, making the present method even more interesting.



Keywords: catalyst-free; *O*-Boc protection/deprotection; phenol; water-related system

Introduction

Efforts have been made to identify mild and efficient chemoselective methods for the protection/deprotection of functional groups, crucial interest to organic multi-step synthesis [1,2]. *Tert*-butyl carbamates are widely used as amine-protecting groups in various fields of organic synthesis due to its stability toward nucleophilic conditions and due to its easy removal in various environments. The insertion of Boc group is usually achieved using di-*tert*-butyl dicarbonate ($(\text{Boc})_2\text{O}$), being the best available reagent used for protecting substrates containing a labile-hydrogen moiety such as phenol-type [3,4].

Acylation is a common approach in protecting hydroxyl groups [5,6], but its regeneration requires harsh conditions incompatible with polyfunctional molecules. Furthermore, *O-tert*-butoxycarbonylation is a suitable and preferred alternative process to protect hydroxyl group [1,2] due to both sustainable compatibility toward reaction conditions applied in organic synthesis and regeneration practices conducted under soft conditions.

In the last decade, various methods and reagents have been developed to achieve the protection/deprotection of Boc group on phenol functionality. The introduction of Boc moiety into phenols is

generally achieved by the reaction of $(\text{Boc})_2\text{O}$ in the presence of a phase transfer catalyst [7], 4-dimethylaminopyridine (DMAP) as catalyst [8] and using Lewis acids such as BiCl_3 [9], $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ [10], 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI) [3,4] and NaTiO_4 [11], or using 6,7-dimethoxyisoquinoline [12] as an organocatalyst.

On the other hand, the *O*-Boc deprotection is carried out under mild acidic conditions such as trifluoroacetic acid (TFA) [13] and the use of a large excess of base [14]. In spite of their importance, there are a few methods available for the protection/deprotection of *O*-Boc groups under eco-sustainable conditions. Recently, Chankeshwara et al. [15] reported the *O-tert*-butoxycarbonylation of functionalized phenols using carbon tetrabromide (CBr_4) as catalyst and their regeneration from the *O-tert*-Boc derivatives using the complex system $\text{CBr}_4\text{-PPh}_3$. More recently, Procopio et al. [16] described a new method for the protection/deprotection of the *O-tert*-butoxy carbonates of alcohols and phenols using mesoporous silica-supported (Er^{III} -MCM-41).

However, these conditions are not chemoselective, require harsh conditions, long reaction time, and nucleophilic organocatalysts used sometimes involve the generation of side products in significant

*Corresponding author: Email: noureddineaouf@yahoo.fr

Table 1. Evaluation of different solvents for *O*-Boc protection of phenol under catalyst-free conditions.

Solvents	Time (h)	Yield (%)
H ₂ O	0.75	95
MeOH	72	10
EtOH	72	4
MeCN	72	0
THF	72	0
CH ₃ Cl	72	0
CCl ₄	72	0

quantities such as symmetrical carbonates, cyclic carbonates, and carbonic-carbonic anhydrides [8].

In recent years, organic reactions in water have received considerable attention (17–20). The use of water as a solvent offers several advantages such as improving reactivity and selectivity, mild reaction conditions, and minimization of energy requirements [21].

Thus, in the continuation of our previous work on the use of catalyst-free water-related system for the *N*-Boc protection/deprotection (22–24), we herein report an efficient protocol for *O*-*tert*-butoxycarbonyl

protection/deprotection of phenol derivatives under catalyst-free conditions and in aqueous media, meeting all requirements for a green chemical process.

Results and discussion

In order to determine the best reaction system model, we chose phenol (Table 2, Entry 1) as model substrate and treated it with (Boc)₂O (1 mmol) under catalyst-free conditions in aqueous media at room temperature, and the expected product was obtained in excellent yield. To find the role of water in *O*-Boc protection, the reaction was performed in several polar solvents at room temperature (Table 1). The best result was obtained with water, affording *tert*-butyl phenyl carbonate in 95% yield after 45 min. The reaction was carried out under catalyst-free conditions in polar protic solvents (MeOH and EtOH), affording, respectively, expected products in 10% and 4% yields after 72 h. The *O*-*tert*-butoxycarbonylation in polar aprotic solvents (THF, MeCN, CH₃Cl, and CCl₄) did not give any significant results. The readings of these results show well the efficacy of water in the *O*-Boc protection of phenol. Whereas, when the reaction carried using

Table 2. *O*-Boc protection/deprotection of hydroxy compounds.

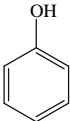
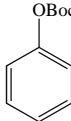
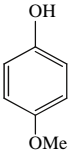
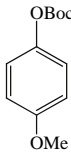
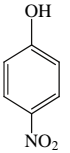
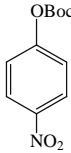
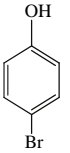
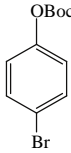
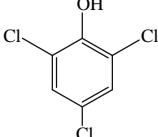
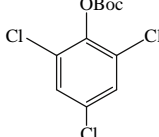
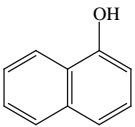
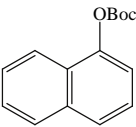
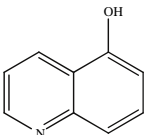
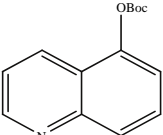
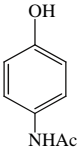
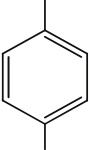
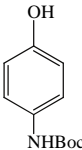
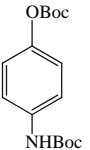
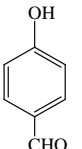
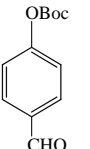
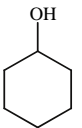
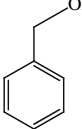
Entry	Substrate	Product	<i>O</i> -Boc protection ^a	<i>O</i> -Boc deprotection ^b
			<i>T</i> (min)/yield (%)	<i>T</i> (min)/yield (%)
1			45/95	8/98
2			30/87	3/95
3			70/96	5/100
4			55/90	8/90
5			90/93	10/89

Table 2 (Continued)

Entry	Substrate	Product	<i>O</i> -Boc protection ^a	<i>O</i> -Boc deprotection ^b
			<i>T</i> (min)/yield (%)	<i>T</i> (min)/yield (%)
6			120/85	10/98
7			90/90	6/97
8			65/97	6/99
9			70/95	2/100
10			50/90	3/100
11		–	–/–	–/–
12		–	–/–	–/–

^a1 mmol of substrate was treated with 1 mmol of (Boc)₂O in 5 mL (9.5/0.5) of (water:acetone) under neat at room temperature.

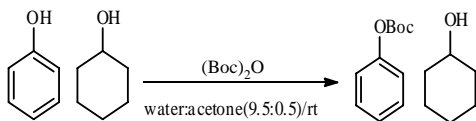
^bAll reactions were carried out in depressurized systems under argon atmosphere; 1 mmol of substrate was dissolved in 10 mL of freshly bidistilled water.

polar and protic solvents under catalyst-free conditions, the corresponding carbonate is in failure. Only the properties of water molecule cause “electrophilic activation” making the carbonyl group more susceptible to the nucleophilic attack of phenol. What may be explained the role of water compared to other solvents.

The amount of aqueous media has a significant effect on the reaction rate and product yield. The minimal required amount for *O*-Boc protection is 5 mL/mmol (water:acetone 9.5:0.5). Increasing the amount of water to 7–10 mL/mmol affects the

reaction rate by prolonging reaction time by 1.5–4 h in *tert*-butyl phenyl carbonate conversion, which could be explained by the outsized dispersion of reagents in the solution.

The use of water eliminates the drawbacks found in reported protocols as well as replaces the use of toxic solvents undesired by most pharmaceutical companies [25]. Various phenols were converted to the *O*-*tert*-Boc derivatives in excellent yield after 30–120 min, proving the advantage of this procedure. No side product was formed as previously cited [8]. The

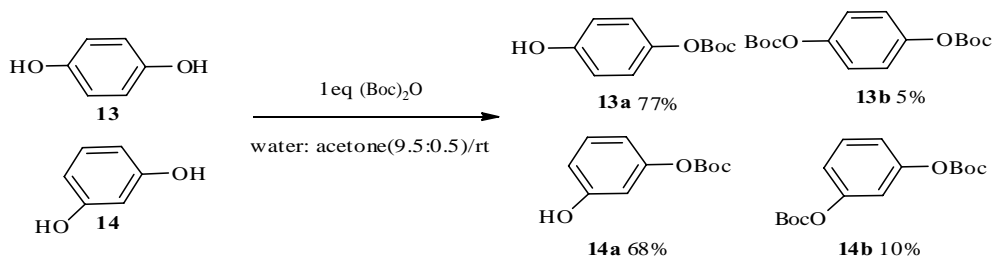


Scheme 1. Water-mediated chemoselective *O*-*tert*-butoxycarbonylation of phenol.

compatibility of the reaction conditions in the presence of other functional groups such as *NH*-Boc, *NH*-Ac, CHO, NO₂, and OCH₃ can be observed in Table 2, showing the absence of undesired products such as *N*-Boc at *NH*-Ac or *N*-di-Boc and without damaging substituted functional groups. This study encourages the development of the general strategy used in this method. We tried to test the reaction conditions on aliphatic hydroxyls, but no *O*-Boc formation was observed at room temperature over time. This may confirm the advantage of this method over reported procedures. The chemoselectivity of *O*-Boc formation on phenol derivatives rather than on aliphatic hydroxyl groups was also verified by studying the reactivity when applying our protocol conditions on mixtures containing both compounds. This showed that only phenol substrates were affected and that aliphatic hydroxyl groups were left intact. When phenol and cyclohexanol were tested using previous conditions, no *tert*-butyl cyclohexyl carbonate was formed (Scheme 1).

The reaction was affected by the nature of the substituent in the aromatic ring; the electron-donating effect of the methoxy (Table 2, entry **2**) increased the rate of the reaction compared to entry **1**. On the contrary, electron-withdrawing substituents impede the process.

Encouraged by these experimental results, the protocol conditions were also applicable to the resorcinol and hydroquinone **13** and **14** containing two hydroxyl groups. The *O*-*tert*-butoxycarbonylation of **13** and **14** using 1 equiv. of (Boc)₂O in the same conditions affords a mixture of mono-*O*-*t*-Boc and di-*O*-*t*-Boc within 30 min. A significant amount of the mono-*O*-*t*-Boc was formed (**13a** in 77% and **14a** in 68%) (Scheme 2).



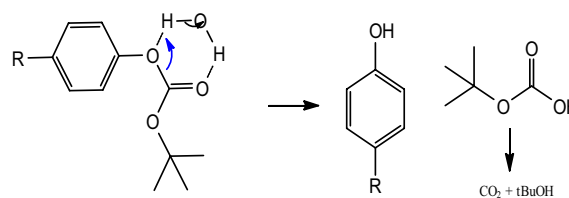
Scheme 2. *O*-*tert*-butoxycarbonylation of bisubstituted phenol.

We further investigated the *O*-Boc deprotection, finding that heating water (80°C) could efficiently catalyze the deprotection of the *O*-Boc group on phenol derivatives in good to excellent yields within 10 min (Table 2). Moreover, it seems obvious that the electronic effect of substituents does not have any significant influence on the deprotection reaction's speed in comparison to the *O*-Boc protection.

By enhancing the solubility of substrates in water with hydrogen bond-forming groups such as OMe, *NH*-Ac, *NH*-Boc, NO₂, reaction yields are increased which is in perfect accord with Prof. Qu's research group concerning the *N*-Boc deprotection in boiling water [26]. The chemoselective *O*-Boc deprotection in the presence of other moieties such as *NH*-Boc and *NH*-Ac can find interesting applications in protecting group chemistry.

To demonstrate the general act of water as catalyst for the reaction, we used a depressurized system under argon atmosphere to avoid dissolving CO₂ in water, released during the removal of the Boc group. Therefore, we propose the following mechanism, where water can provide hydrogen bonding with the carbonyl and *tert*-butyl oxygen atoms, leading to an electrophilic activation, intermolecular rearrangement, and regeneration of the parent phenol and *tert*-butyl hydrogen carbonate, followed by the elimination of CO₂ and *t*-BuOH.

Mechanistic proposal: *O*-Boc deprotection



Experimental

All commercial chemicals and solvents were used without further purification. All reactions were carried out under an inert argon atmosphere. Melting points

were determined in open capillary tubes on a Büchi apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in a 250 MHz Brücker spectrometer. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) with Trimethylsilane (TMS) as reference. All coupling constants (J) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), and combinations of these signals. All reactions were monitored by Thin layer chromatography (TLC) on silica Merck 60 F254 percolated aluminum plates. Column chromatography was performed on Merck silica gel (230–400 mesh).

General procedure of O-Boc protection on phenols derivatives

To 1 mmol of substrate dissolved in 3.5 mL of water:acetone (9.5:0.5) was added dropwise 1 mmol of $(\text{Boc})_2\text{O}$ in 1.5 mL of the same solvent. The mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by TLC. After the appropriate time, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate ($3 \times 5\text{mL}$), the organic layer was separated and dried with anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent was eliminated in vacuo. The products was purified in a silica gel column (hexane:diethylether 3:1) to give O-Boc phenols in oil and solid form.

Tert-butyl 4-acetamidophenyl carbonate [11]

Yield 97%; R_f (CHCl_3 –MeOH 95:5) 0.7; RMN^1H δ (ppm) (250 MHz, CDCl_3): 1.55 (s, 9H, O-*t*-Bu), 2.07 (s, 3H, CH_3CONH), 7.04 (d, 2H, H_A , H_D , $J = 2.1$ Hz), 7.43 (d, 2H, H_B , H_C , $J = 2.1$ Hz), 8.43 (s, 1H, NH). RMN^{13}C δ (ppm) (62.89 MHz, CDCl_3): 24.12 (CH_3), 27.65 (3 CH_3), 83.67 (C), 121.03 (2 $\text{CH}_{B,C}$), 121.47 (2 $\text{CH}_{A,D}$), 135.85 (C_{CNHAc}), 147.00 (C_{COBoc}), 169.04 (C_{COMe}).

Tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)oxy)phenyl) carbamate [12]

Yield 95%; R_f (CHCl_3 –MeOH 95:5) 0.63; RMN^1H δ (ppm) (250 MHz, CDCl_3): 1.51 (s, 9H, $\text{NHCOO}t\text{-Bu}$), 1.56 (s, 9H, $\text{OCOO}t\text{-Bu}$), 6.68 (s, 1H, NH), 7.08 (d, 2H, H_A , H_D , $J = 2.2$ Hz), 7.43 (d, 2H, H_B , H_C , $J = 2.0\text{Hz}$). RMN^{13}C δ (ppm) (62.89 MHz, CDCl_3): 27.67 (3 CH_3), 28.30 (3 CH_3), 80.53 (C), 83.40 (C), 119.35 (2 $\text{CH}_{B,C}$), 121.59 ($\text{CH}_{A,D}$), 136.00 (C_{CNHBOc}), 146.34 (C_{COBoc}), 152.03 ($\text{C}_{\text{NCOO}t\text{Bu}}$), 152.76 ($\text{C}_{\text{OCOO}t\text{Bu}}$).

General procedure of O-Boc deprotection on phenols derivatives

One millimoles of O-Boc-phenol and 10 mL of freshly double distilled water were loaded into 50 mL round-

bottomed flask related with depressurized system. The reaction mixture was heated at 80°C for particular time and conducted under argon atmosphere. After completion, the mixture was extracted with ethyl acetate ($3 \times 5\text{mL}$) and concentrated in vacuum, all products were obtained pure.

Conclusions

In summary, we report an efficient method for chemoselective O-Boc protection/deprotection of various phenolic structures under catalyst-free conditions, in aqueous media, and in high yields. The present protocol avoids the use of organocatalysts and prevents the generation of side products, has a discrete advantage by having a short reaction time, is easy of manipulation, is chemoselective to phenol hydroxyls rather than aliphatic alcohols, enabling greener reactions in multi-step synthesis.

Acknowledgements

This work was generously supported by the Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRS-DT) and Algerian Ministry of Scientific Research (FNR, PNR). Fruitful discussions with Dr. Jamel Zoubir are greatly appreciated.

References

- [1] Greene TW, Wuts PGM. Protecting groups in organic synthesis. 4th ed. New York (NY): Wiley; 2007.
- [2] Kocienski PJ. Protecting groups. 3rd ed. New York (NY): George Thieme Verlag; 2004.
- [3] Ouchi H, Saito Y, Yamamoto Y, Takahata. H. 1-tert-Butoxy-2-tert-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline: A Novel and Chemoselective tert-Butoxycarbonylation reagent. *Org. Lett.* 2002; 4:585–587.
- [4] Saito Y, Ouchi H, Takahata H. A novel tert-butoxycarbonylation reagent: 1-tert-butoxy-2-tert-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI). *Tetrahedron.* 2006;62:11599–11607.
- [5] Shivari R, Chakraborti AK. Zinc perchlorate hexahydrate $[\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ as acylation catalyst for poor nucleophilic phenols, alcohols and amines: Scope and limitations. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007;264:208–213.
- [6] Chakraborti, AK, Shivari R. *J. Org. Chem.* 2006;71:5785–5788.
- [7] Houlihan F, Bouchard F, Fichet JM, Wilson CG. Phase transfer catalysis in the tert-butyloxycarbonylation of alcohols, phenols, enols, and thiols with di-tert-butyl dicarbonate. *Can. J. Chem.* 1985;63:153–156.
- [8] Basel Y, Hassner A. Di-tert-butyl Dicarbonate and 4-(Dimethylamino)pyridine revisited. Their reactions with amines and alcohols. *J. Org. Chem.* 2000;65:6368–6380.

- [9] Suryakiran N, Prabhakar P, Venkateswarlu Y. ChemInform Abstract: Facile tert-Butoxycarbonylation of Alcohols, Phenols, and Amines Using BiCl₃ as a Mild and Efficient Catalyst. *Synth. Commun.* 2008;38:177–185.
- [10] Bartoli G, Bosco M, Carlone A, Dalpozzo R, Locatelli M, Melchiorre P, Palazzi P, Sambri L. *Synlett* 2006;2104–2108.
- [11] Singh SJ, Jayaram RV. *Tetrahedron Lett.* 2008;49:4249–4256.
- [12] Saito Y, Yoshimura Y, Takahata H. Chemoselective O-tert-butoxycarbonylation of phenols using 6,7-dimethoxyisoquinoline as a novel organocatalyst. *Tetrahedron Lett.* 2010;51:6915–6917.
- [13] Hansen MM, Riggs JR. A Novel Protecting Group for Hindered Phenols. *Tetrahedron Lett.* 1998;39:2705–2706.
- [14] Nakamura K, Nakajima T, Kayahara H, Nomura E, Taniguchi H. Base-labile tert-butoxycarbonyl (Boc) group on phenols. *Tetrahedron Lett.* 2004; 45: 495–499.
- [15] Chankeshwara SV, Chebolu R, Chakraborti AK. Organocatalytic Methods for Chemoselective O-tert-Butoxycarbonylation of Phenols and Their Regeneration from the O-t-Boc Derivatives. *J. Org. Chem.* 2008;73:8615–8618.
- [16] Procopio A, Cravotto G, Oliverio M, Costanzo P, Nardic M, Paonessa R. An eco-sustainable erbium(III)-catalyzed method for formation/cleavage of O-tert-butoxy carbonates. *Green Chem.* 2011;13:436–443.
- [17] Matlack AS. Introduction to green chemistry. New York (NY): Marcel Dekker Inc.: 2001.
- [18] Lancaster M. Green chemistry: an introductory text. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2002.
- [19] Clark JH, Macquarrie D. Handbook of green chemistry & technology. Oxford: Blackwell Publishers; 2002.
- [20] Griero PA. Organic synthesis in water. London: Blakie; 1998.
- [21] Tundo P, Annastas P, Black DS, Breen J, Collins T, Menoli S, Miyamoto J, Polyakoff M, Tumas W. Synthetic pathways and processes in green chemistry. Introductory overview. *Pure Appl. Chem.* 2000;72: 1207–1211.
- [22] Klai N, Berredjem M, Khettache N, Belghit M-Y, Regainia Z, Aouf N. Simple and efficient cleavage reaction of the boc group in heterocyclic compounds. *J. Heterocycl. Chem.* 2004;41:57–60.
- [23] Cheraiet Z, Ouarna S, Jamel Z, Berredjem M, Aouf N. A Simple and Efficient Green Method for the Deprotection of N-Boc in Various Structurally Diverse Amines under Water-mediated Catalyst-free Conditions. *Int. J. of Chem.* 2012;4:73–79.
- [24] Cheraiet Z, Ouarna S, Hessainia S, Berredjem M, Aouf N. N-tert-Butoxycarbonylation of structurally diverse amines and sulfamides under water-mediated catalyst-free conditions. *ISRN org. chem.* 2012; ID 404235: 8 p. doi:10.5402/2012/404235
- [25] Alfonsi K, Colberg J, Dunn PJ, Fevig T, Jennings S, Johnson TA, Kleine HP, Knight C, Nagy MA, Perry DA, Stefaniak M. Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Green Chem.* 2008;10:31–36.
- [26] Wang J, Liang Y-L, Qu J. Boiling water-catalyzed neutral and selective N-Boc deprotection. *Chem. Commun.* 2009;5144–5146.



Efficient deprotection of Boc group in amines and sulfamides using Dawson heteropolyacid catalyst

Roubila Belghiche, Zinelaabidine Cheraiet, Malika Berredjem, Mostefa Abbessi and Nour-Eddine Aouf *

Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar Annaba University, 23000, Algeria

*Corresponding author at: Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar Annaba University, 23000, Algeria. Tel.: +213.38872789; fax: +213.38872789. E-mail address: nouredineouf@yahoo.fr (N-E. Aouf).

ARTICLE INFORMATION

Received: 07 April 2012
Received in revised form: 19 May 2012
Accepted: 19 May 2012
Online: 30 September 2012

KEYWORDS

Catalyst
Cyclosulfamides
Protective group
N-Boc deprotection
Dawson heteropolyacid
Heterogeneous catalysis

ABSTRACT

A series of sulfamides containing two protecting groups have been synthesized starting from *N*-benzoylaminoacids derivatives of (glycine, alanine, valine, leucine, phenylalanine), chlorosulfonylisocyanate and primary amines. Selective deprotection of the cyclic or linear sulfamides and amines has been achieved by treatment with heteropolyacid, which is easily recoverable and reusable. This method represents a reasonable alternative to the previous reported deprotection procedures.

1. Introduction

The development of mild and chemoselective methods for the protection and deprotection of functional groups continues to be significant tool in organic synthesis. The *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) group is extensively used in peptide and heterocyclic synthesis for amine protection. It is stable against hydrolysis under basic conditions and to many other nucleophilic reagents. It is easily introduced using commercially available di-*tert*-butyldicarbonate (*Tert*-BuOCO)₂O under standard basic conditions. Deprotection is generally achieved under acid conditions, as extensively described in Greene's protective group in organic synthesis [1,2]. A variety of reagents have been employed to affect this transformation including strong acids (Trifluoroacetic acid "TFA", HCl, HBr, H₂SO₄, HNO₃ and Lewis acids (BF₃.Et₂O and ZnBr₂). Cleavage of the Boc moiety can be obtained under basic conditions only in special cases, where the amine is highly activated, such as a pyrrole [3]. Thermal deprotection have also been reported [4,5]. The deprotection can also be effected with mildly acidic conditions such as Montmorillonite K10 clay catalyst [6] and silica gel (in low pressure) [7]. Many of these methods suffer from disadvantages such high acidity, expensive reagents and using more excessive amounts of catalysts, high temperature and slow rate reaction.

In our previous work, we reported the cleavage reaction of the Boc group in heterocyclic compounds by fusion method [8]. In the pursuit of our research focussed to the development of new reagents and methods for the *N*-Boc deprotection, we attempt to use the Dawson heteropolyacid (HPA) as catalyst. Heteropolyacids have been reported as versatile green catalysts for a variety of reactions [9]. The large field of research in heteropolyanion (HPAn) chemistry has been

devoted to the preparation, structure characterization, and analytical applications of these compounds [10,11]. Surprisingly, in spite of their importance, Dawson HPA is not extensively used in organic synthesis, except in few examples described in literature [12-17]. Heydari et al. [18] reported the *N*-*tert*-butoxycarbonylation of amines using commercially available Keggin heteropolyacid (H₃PW₁₂O₄₀). Except very few examples, no reference reported the use the HPA in protecting group chemistry.

In this paper, we report a deprotection study of the Boc group in cyclosulfamides, linear sulfamides and amines carried out using a heteropolyacid with Wells-Dawson structure in dichloromethane.

2. Experimental

All commercial chemicals and solvents were without further purification. All reactions were carried out under inert argon atmosphere. Melting points were determined in open capillary tubes on a Büchi apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in a 250 MHz Bruker spectrometer. Microanalyses were performed in the microanalysis laboratory of ENSCM (Montpellier). Spectral data are reported in δ unit (ppm) relative to tetramethyl silane (TMS) as reference. All coupling constants *J* are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) and combination of these signals. Electron Ionisation mass spectra (30 eV) were recorded in positive or negative mode on a Water MicroMass ZQ. High-resolution mass spectra were measured on a Jeol SX102 mass spectrometer and recorded in FAB (Fast atom bombardment) positive mode.



Scheme 1

All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica Merck 60 F₂₅₄ pre-coated aluminium plates and were developed by spraying with ninhydrin solution. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-370 digital polarimeter. Column chromatographies were performed on Merck silica gel (230-400 mesh).

2.1. Synthesis

The heteropolyanions precursor's K₆P₂W₁₈O₆₂.10H₂O and K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂.14H₂O as well as their acids forms were synthesized according to published procedures [19-20] and purity was confirmed by infrared and ³¹P NMR spectroscopy. Heteropolyacid (HPA) potassium salt (10 g) was dissolved in 50 mL of HCl 0.5 N. To the obtained solution, we added 30 mL of concentrated HCl (d = 1.184 g/cm³) and 100 mL of ether. After stirring, the heavy phase was deposited in decanted bulb. The heteropolyacid was extracted. 5 mL of water was added to the heteropolyacid and stirred. The heteropolyacid was obtained by vapour diffusion over a period of 3 days.

2.1.1. N²-Boc-4-alkyle-N⁵-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide (1-5)

The synthesis of the compounds, starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI), *tert*-butyl alcohol and methyl esters of amino acids (Glycine, L-alanine, L-leucine and L-phenylalanine) has been previously reported [19].

2.1.2. Synthesis of compounds 1a-5a

N²-Boc-4-alkyle-N⁵-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide (1 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂, 10% of heteropolyacid catalyst was added and the mixture was stirred at room temperature for a few minutes. The suspension was filtered, the solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, and the crude product was subjected to column chromatography (DCM:MeOH, 9:1). Deprotected compounds (1a-5a) were obtained in 90-95% yield. The heteropolyacid was recuperated by filtration and used again (Scheme 1).

N⁵-Benzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide (1a): Yield: 92%. R_f = 0.64 (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). M.p.: 98-100 °C. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3267, 3335, 3298 ν(NH), 1325, 1141 ν(SO₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.40 (m, 5H, ArH), 4.75 (t, J = 9.6 Hz, 1H, NH), 4.30 (s, 2H, PhCH₂), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.62 (m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 134.0, 129.5, 128.8, 127.3, 51.2, 43.3, 42.5. MS (ESI+, 30 eV, m/z, (I rel, %)): 213 [M+H]⁺ (100), 91 [Bn]⁺ (77). Anal. calcd. for C₉H₁₂N₂O₂S: C, 50.94; H, 5.66; N, 13.20. Found: C, 50.90; H, 6.71; N, 13.28%.

N⁵-Benzyl-4-methyl 1, 2, 5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (2a): Yield: 95%. R_f = 0.62 (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). M.p.: 100-102 °C. [α]_D²⁰ = -18° (c = 1, CHCl₃). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3339, 3308, 3267 ν(NH), 1332, 1153 ν(SO₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.40 (m, 5H, ArH), 4.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H, NH), 4.40 (d, 1H, J = 15.2 Hz, PhCH₂), 4.10 (d, 1H, J = 15.2 Hz, PhCH₂), 3.90 (m, 2H, CH₂), 3.62 (m, 1H, CH_{asy}), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR

(62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 135.2, 128.5, 127.4, 124.1, 51.3, 47.2, 42.4, 21.7. MS (ESI+, 30 eV, m/z, (I rel, %)): 227 [M+H]⁺ (100). Anal. calcd. for C₁₀H₁₄N₂O₂S: C, 53.09; H, 6.19; N, 12.39. Found: C, 53.00; H, 6.23; N, 12.31%.

N⁵-Benzyl-4-isopropyl 1, 2, 5-thiadiazolidine 1,1-dioxide (3a): Yield: 96%. R_f = 0.62 (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). M.p.: 104-106 °C. [α]_D²⁰ = +23° (c = 1, EtOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3331, 3314, 3252 ν(NH), 1345 and 1165 ν(SO₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.40 (m, 5H, ArH), 4.88 (s, 1H, NH), 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.40 (m, 3H, *CH and CH₂), 2.8 (m, 1H, CH *i*Pr), 0.90 and 1.00 (2d, J = 6.7 Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 139.2, 128.3, 129.4, 12.5, 51.2, 50.6, 32.3, 23.5, 19.4, 18.2. MS (ESI+, 30 eV, m/z, (I rel, %)): 255 [M+H]⁺ (72), 91 [Bn]⁺ (80). Anal. calcd. for C₁₂H₁₈N₂O₂S: C, 56.69; H, 7.08; N, 11.02. Found: C, 56.67; H, 7.14; N, 10.95%.

N⁵-Benzyl-4-isobutyl 1, 2, 5-thiadiazolidine 1,1-dioxide (4a): Yield: 92%. R_f = 0.60 (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). M.p.: 117-119 °C. [α]_D²⁰ = +3° (c = 1, EtOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3327, 3242, 3273 ν(NH), 1332, 1161 ν(SO₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.35 (m, 5H, ArH), 4.45 (d, 1H, J = 7.4 Hz, NH), 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.10 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.80 (m, 1H, CH_{asy}), 2.90 (dd, J = J' = 6.9 Hz, 1H, CH₂), 2.35 (dd, J = J' = 6.9 Hz, 1H, CH₂), 1.60 (m, 1H, CH-*i*Bu), 1.45 (m, 2H, CH₂), 0.90 and 0.95 (2d, J = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 138.7, 127.5, 127.4, 125.5, 54.3, 52.3, 42.2, 23.5, 19.2, 17.4. MS (ESI+, 30 eV, m/z, (I rel, %)): 269 [M+H]⁺ (76), 91 [Bn]⁺ (56). Anal. calcd. for C₁₃H₂₀N₂O₂S: C, 58.21; H, 7.46; N, 10.45. Found: C, 58.31; H, 7.53; N, 10.41%.

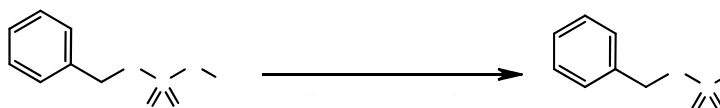
N⁵-3-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide (5a): Yield: 93.2%. R_f = 0.52 (CH₂Cl₂). M.p.: 97-98 °C. [α]_D²⁰ = -23° (c = 1, EtOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3269 ν(NH), 1338, 1172 ν(SO₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.52 (m, 10H, ArH), 4.90 (t, J = 9.6 Hz, 1H, NH), 4.40 (m, 1H, CH_{asy}), 4.10 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 2.90 (m, 2H, CH₂), 3.50 and 3.20 (2dd, J = 18.3, J' = 4.7 and J'' = 7.3 Hz, 2H, CH₂-Ph). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 138.7, 137.3, 129.2, 128.3, 127.5, 127.1, 125.5, 124.5, 57.3, 54.2, 52.1, 42.7. MS (ESI+, 30 eV, m/z, (I rel, %)): 303 [M+H]⁺ (100), 91 [Bn]⁺ (67). Anal. calcd. for C₁₆H₁₈N₂O₂S: C, 63.57; H, 5.96; N, 9.27. Found: C, 63.51; H, 5.92; N, 9.29%.

2.1.3. N-*tert*-butyloxycarbonyl, N'-benzylsulfamide (6)

The synthesis of the compound 6, starting from CSI, *tert*-butyl alcohol and benzylamine with a reaction of carbamoylation-sulfamoylation affording N-Boc-benzyl sulfamide, that has been previously reported [19].

2.1.4. Synthesis of N'-Benzylsulfamide (6a)

N-Boc, N'-benzylsulfamide (1 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂, 10% of heteropolyacid catalyst was added and the mixture was stirred at room temperature for a few minutes. The suspension was filtered, the solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, and the crude product was subjected to column



Scheme 2

chromatography (DCM:MeOH, 9:1). *N'*-Benzylsulfamide **6a** was obtained in 92% yield. The heteropolyacid was recuperated by filtration and used again (Scheme 2).

N'-Benzylsulfamide (**6a**): Yield: 92%. $R_f = 0.43$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 86-88 °C. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3335, 3298, 3265 ν(NH), 1354, 1142 ν(SO₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.32 (m, 5H, Ar-H), 6.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, NH), 5.80 (s, 2H, NH₂), 4.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂-Ph). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 52.5, 127.7, 129.8, 129.9, 138.2. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 187 [M+H]⁺ (100). Anal. calcd. for C₇H₁₀N₂O₂S: C, 45.16; H, 5.37; N, 15.05. Found: C, 45.12; H, 5.40; N, 15.12%.

2.1.5. Methyl esters of [(*N*-(*N*-Boc)-sulfamoyl] amino acids (7-11)

The synthesis of the compounds, starting from CSI *tert*-butyl alcohol and methyl esters of amino acids (Glycine, L-alanine, L-leucine, and L-phenylalanine) has been previously reported [20,21].

2.1.6. Synthesis of compounds (7a-11a)

N-Boc linear sulfamides (7-11) (1 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂, 10% of heteropolyacid catalyst was added and the mixture was stirred at room temperature for a few minutes. The suspension was filtered, the solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, and the crude product was subjected to column chromatography (DCM:MeOH, 9:1). Deprotected compounds (7a-11a) were obtained in 92-95% yield. The heteropolyacid was recuperated by filtration and used again (Scheme 3).

Methyl [*N*-sulfamoyl]-glycinate (**7a**): Yield: 95%. $R_f = 0.56$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 61-62 °C. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 1738 ν(C=O), 1351, 1139 ν(SO₂), 3320, 3265 ν(NH). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.62 (s, 2H, NH₂), 6.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 4.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 52.8, 58.0, 160.2. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 191 [M+Na]⁺ (100%). Anal. calcd. for C₃H₈N₂O₄S: C, 21.43; H, 4.76; N, 16.66. Found: C, 21.38; H, 4.79; N, 16.64%.

[(*S*)(-)] Methyl [*N*-sulfamoyl]-alaninate (**8a**): Yield: 92%. $R_f = 0.46$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 67-68 °C. $[\alpha]_D = -18^\circ$ (c = 1, EtOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3290, 3372 ν(NH), 1746 ν(C=O), 1341, 1149 ν(SO₂), 3330, 3270, 3250 ν(NH). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 5.40 (s, 2H, NH₂), 4.20 (m, 1H, C*H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 19.3, 51.3, 53.2, 171.2. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 183 [M+H]⁺ (80), 365 [2M+H]⁺ (20). Anal. calcd. for C₄H₁₀N₂O₄S: C, 26.37; H, 5.49; N, 15.38. Found: C, 26.42; H, 5.44; N, 15.43%.

[(*S*)(+)] Methyl [*N*-sulfamoyl]-valinate (**9a**): Yield: 92%. $R_f = 0.49$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 52-54 °C. $[\alpha]_D = +9.5^\circ$ (c = 1, EtOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 1748 ν(C=O), 1352, 1158 ν(SO₂), 3332, 3258, 3274 ν(NH). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.04 (s, 2H, NH₂), 3.90 and 3.95 (dd, $J = 4.8$ and $J' = 4.8$ Hz, 1H, C*H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (m, 1H, CH_β), 0.9 and 1.1 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 19.7, 20.0, 30.3, 56.7, 62.2, 175.6. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 211 [M+H]⁺ (100). Anal.

calcd. for C₆H₁₄N₂O₂S: C, 34.28; H, 6.66; N, 13.33. Found: C, 34.42; H, 6.71; N, 13.12%.

[(*S*)(-)] Methyl [*N*-sulfamoyl]-leucinate (**10a**): Yield: 95%. $R_f = 0.47$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 58-60 °C. $[\alpha]_D = -21.5^\circ$ (c = 1, MeOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 1751 ν(C=O), 1348, 1154 ν(SO₂), 3310, 3251, 3282 ν(NH). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5.20 (s, 1H, NH exch), 5.20 (s, 2H, NH₂), 4.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, C*H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 1.85 (m, 1H, iPr), 1.55 (m, 2H, CH_{2β}), 0.93 and 0.75 (2d, $J = 2.9$ Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 21.05, 22.50, 23.50, 41.90, 52.20, 57.4, 172.28. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 225 [M+H]⁺ (100). Anal. calcd. for C₇H₁₆N₂O₂S: C, 37.50; H, 7.14; N, 12.50. Found: C, 37.46; H, 7.13; N, 12.54%.

[(*S*)(+)] Methyl [*N*-sulfamoyl]-phenylalaninate (**11a**): Yield: 92%. $R_f = 0.53$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 64-65 °C. $[\alpha]_D = +45^\circ$ (c = 1, MeOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 1745 ν(C=O), 1338 and 1152 ν(SO₂), 3312, 3245, 3482 ν(NH). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.60 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH₂), 4.40 (dt, $J = 5.5$ Hz and $J' = 8.8$ Hz, 1H, C*H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.00-3.20 (2dd, (ABX system), $J_1 = 5.7$, $J_2 = 7.00$ and $J_{gem} = 13.8$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 39.5, 52.5, 58.6, 127.7, 129.8, 129.9, 137.3, 173.5. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 259 [M+H]⁺ (100). Anal. calcd. for C₁₀H₁₄N₂O₂S: C, 46.51; H, 5.42; N, 10.85. Found: C, 46.49; H, 5.39; N, 10.80%.

2.1.7. General procedure of the deprotection of *N*-Boc amines (12-16)

To a mixture of *N*-Boc amine (12-16) (1 mmol) and H₆P₂W₁₈O₆₂.H₂O (10 % mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ was stirred at room temperature for 20 min. The catalyst was removed by filtration and was washed with toluene (1 mL). The solution was concentrated and the residue was generally subjected to column chromatography on silica to give the corresponding amine. The products **12a** triethylamine, **13a** aniline, **14a** benzylamine, **15a** morpholine are commercially available and were identified by comparison of analytical data (TLC and IR) with those reported or with authentic samples prepared by the conventional method (Scheme 4).

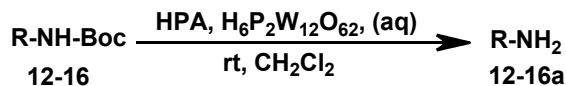
[(*2S*)(*3S*)(+)]2-amino-3-(benzyloxy)butanoic acid (**16a**): Yield: 90%. $R_f = 0.58$ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1). M.p.: 94-95 °C. $[\alpha]_D = +32^\circ$ (c = 1, MeOH). FT-IR (KBr, cm⁻¹): 1708 ν(C=O), 3308, 3241, 3479 ν(NH). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 11.10 (s, 1H, OH), 7.25-7.40 (m, 5H, Ar-H), 5.10 (s, 2H, NH₂), 4.60 (s, 2H, OCH₂), 3.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH), 3.57 (m, 1H, CH), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 17.8, 60.9, 72.6, 85.3, 127.7, 128.2, 128.9, 137.3, 174.5. MS (ESI+, 30 eV, m/z , (I rel, %)): 210 [M+H]⁺ (100). Anal. calcd. for C₁₁H₁₅NO₃: C, 63.15; H, 7.18; N, 6.70. Found: C, 63.09; H, 7.18; N, 6.80%.

3. Results and discussion

In recent years, there has been great interest in the reactions performed under heterogeneous catalysis, because of the possibility of recovering and recycling the acid catalyst, largely reducing the environmental impact.



Scheme 3



R = see Table 1

Scheme 4

Table 1. Dawsonheteropolyacid catalysed cleavage of *N*-Boc amines.

Entry	Substrat	Product	This study		Literature [25]	
			Time (min)	Yield (%)	Time (h)	Yield (%)
12			8	88	-	-
13			10	92	4	86
14			12	92	4	86
15			4	85	-	-
16			10	94	-	-

The structure of Wells-Dawson (W.D.) heteropolyacid $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$ consists of a close-packed framework of octahedral WO_6 surrounding a central P atom, two identical 'half unit' PW_9 are linked through the oxygen atom. These properties make them suitable catalytic materials in homogeneous and heterogeneous liquid-phase reaction replacing the conventional liquid-acid. For reasons of the relative solubility in organic solvents, we are especially interested to the acid form of heteropolyacid ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{12}\text{Mo}_6\text{O}_{62}$) (HPA) was prepared starting from an aqueous solution of $\alpha\text{-K}_6\text{P}_2\text{W}_{12}\text{Mo}_6\text{O}_{62}$ salt, which was treated with diethyl ether and a concentrated HCl solution (37%) [22].

The preparation of cyclosulfamides (**1-5**) with orthogonal protecting group was performed in four steps starting from amino acids (Glycine, alanine, valine, leucine and phenyl alanine) and chlorosulfonylisocyanate as previously described [23,24]. The deprotection reaction was studied using compounds **1-5** as substrates. When *N*-Boc-cyclosulfamides (**1-5**) were treated with heteropolyacid (10%, w:w) in DCM at room temperature for 15-30 minutes, the deprotected cyclosulfamides were obtained in quantitative yield. The reaction was monitored by LC-MS.

As outlined in Scheme 2, the deprotection was envisioned in first reaction sequence starting from *N*-benzyl-*tert*-butyloxycarbonylsulfamide **6**. In a typical experimental procedure, heteropolyacid was added to a solution of reaction substrate in an organic solvent. The mixture was stirred at room temperature until reaction was complete (monitored by HPLC, typically 15 min). This requisite substrate was

prepared by sulfamoylation of benzyl amine as previously described [19].

Chemoselective deprotection of compound **6** was carried out in heterogeneous system using heteropolyacid in dichloromethane to afford deprotected compound **6a** in good yield. In our previous studies [18], we described a convenient access to a series of sulfamides *N,N'*-disubstituted, (**7-11**) starting from amino acids and chlorosulfonylisocyanate in two steps (carbamoylation-sulfamoylation). The deprotection protocol giving linear sulfamides (**7a-11a**) is outlined in Scheme 3. Deprotection of compounds **7-11** was performed using the standardized reaction conditions, giving yields better than 92 %.

The reaction carried out with *N*-Boc amines **12-16** shown in Table 1 affords the corresponding commercially available amines using standard conditions. Carbamates **12-16** were deprotected cleanly to provide the corresponding amines with quantitative yields, all results summarized in Table 1.

Wang *et al.* [25] report the *N*-Boc deprotection of a variety of aromatic amines and amino ester under catalyst-free conditions in subcritical water with high pressure. The both removed of acid-sensitive groups (methyl ester and Boc), the prolonged reaction time, that the disadvantage of chemoselectivity.

The corresponding amines were obtained in excellent yields. The substrate examined in these studies and the results obtained are summarized in Table 1. The reaction preserves stereochemical integrity of *N*-Boc amino acids (**16**) and regioselectivity of compounds (**15-16**) containing two orthogonal protecting groups (Bn and Boc) (Bn = benzyl). The generally accepted mechanism for the Boc removal group

under acid conditions involves the formation of carbon dioxide and *tert*-butyl cation, which after losing a proton gives isobutene.

Concerning a possible reaction mechanism, we assume that the heteropolyacid-catalyzed proceed with exchange of protons with the product. However the relative insolubility of the heteropolyacid catalyst in dichloromethane allows for easy separation of the product by simple filtration, heteropolyacid was reused with only a gradual decrease in its activity observed.

The structures of all the compounds were unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods. For the final derivatives, the different NMR spectra showed a signal of NH proton and disappearance of signal corresponding to the *tert*-butyl protons. These compounds exhibited characteristic absorption in the IR spectrum and disappearance of the absorption at 1702-1712 cm⁻¹ (C=O).

3. Conclusion

In conclusion, the Wells-Dawson heteropolyacid can be used as an alternative reagent for the deprotection of *N*-Boc group under heterogeneous catalysis conditions. The reaction conditions are mild, and offer good selectivity among other acid/base sensitive groups including Benzyl and methylester. Advantages of this methodology are operational simplicity, no corrosive and reusable. We are exploring other organic synthesis applications for heteropolyacid catalyst, and will report the finding in due course.

Acknowledgements

This work was generously supported by the Direction Generale de la Recherche Scientifique et du Development Technologique, DGRS-DT, Algerian Ministry of Scientific Research (FNR), National Fund of Research and CMEP 08 MDU 729. Fruitful discussions with Dr. Irwan Guenin are greatly appreciated.

References

- [1]. Greene, T. W.; Wuts, P. G. Protective Group in Organic Synthesis, 4rd Edition, John Wiley, New York, 2007.
- [2]. Kocienski, P. J. In Protecting Group, Georges Thieme Verlag, Stuttgart, 2004.
- [3]. Hassa, I.; Marnelli, E. R.; Lin, L. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157-162.
- [4]. Rawal, R. J.; Jones, M. P.; Cava, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 19-24.
- [5]. Wasserman, H. H.; Berger, G. D.; Cho, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 465-468.
- [6]. Slaikh, N. S.; Gajare, A. S.; Deshpande, V. H.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 385-387.
- [7]. Apelqvist, T.; Wensbo, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1471-1472.
- [8]. Klai, N.; Berredjem, M.; Khettache, N.; Belghit, M. Y.; Regainia, Z.; Aouf, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 57-60.
- [9]. Kozhevnikov, I. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *305*, 1-2, 104-111.
- [10]. Day W.; Klemperer, W. G. *Science.* **1985**, *228*, 533-538.
- [11]. Keita, B.; Abdeldjalil, E.; Nadjou, L.; Avisse, B.; Contant, R.; Canny, J.; Richet, M. *Electrochem. Comm.* **2000**, *2*, 145-149.
- [12]. Romanelli, G. T.; Autino, J. C.; Baronetti, G.; Thomas, H. J. *Molecules* **2001**, *6*, 1006-1011.
- [13]. Romanelli, G.; Autino, J. C.; Baronetti, G.; Thomas, H. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7589-7591.
- [14]. Romanelli, G.; Thomas, H. J.; Querini, C. A. *Appl. Catal.* **2001**, *217*, 131-141.
- [15]. Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F. F.; Tehrani, M. H. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 465-467.
- [16]. Kishore, P. S.; Viswanathan, B.; Varadarajan, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 429-431.
- [17]. Romaneli, G. P.; Bennardi, D. O.; Autino, J. C.; Baronetti, G.; Thomas, G. T. *E-Journal of Chemistry.* **2008**, *5*, 641-647.
- [18]. Heydari, A.; Shiroodi, R. K.; Hamadi, H.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5865-5868.
- [19]. Dewynter, G.; Aouf, N.; Criton, M.; Montero, J. L. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 65-76.
- [20]. Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6545-6546.
- [21]. Dewynter, G.; Aouf, N.; Regainia, Z.; Montero, J. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 993-1004.
- [22]. Baronetti, G.-T.; Briand, L.; Sedran, U.; Thomas, H. *Appl. Catal. A.* **1998**, *172*, 265-272.
- [23]. Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 381-387.
- [24]. Bendjeddou, A.; Berredjem, M.; Hattab, Z.; Regainia, Z.; Aouf, N. *Phosphorus Sulfur.* **2006**, *181*, 1351-1356.
- [25]. Wang, G.; Li, C.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1438-1440.

Graphical Abstract

Roubila Belghiche E-mail: r_belghiche@gmail.com
Zinelaabine Cheraiet E-mail: zineelabidine_12000@yahoo.fr
Malika Berredjem E-mail: mberredjem@yahoo.fr
Mostefa Abbessi E-mail: m-aabbessi@gmail.com
Nour-Eddine Aouf E-mail: noureddineaouf@yahoo.fr

A Simple and Efficient Green Method for the Deprotection of *N*-Boc in Various Structurally Diverse Amines under Water-mediated Catalyst-free Conditions

Cheraiet Zinelaabidine¹, Ouarna Souad¹, Jamel Zoubir¹, Berredjem Malika¹ & Aouf Nour-Eddine¹

¹ LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University, Algeria

Correspondence: Aouf Nour-Eddine, LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University, BP 12, 23000, Algeria. Tel: 213-3887-2789. E-mail: noureddineaouf@yahoo.fr

Received: February 8, 2012

Accepted: February 27, 2012

Published: May 27, 2012

doi:10.5539/ijc.v4n3p73

URL: <http://dx.doi.org/10.5539/ijc.v4n3p73>

This work was generously supported by the (Direction Generale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT), Algerian Ministry of Scientific Research, (FNR), and fruitful discussions with Dr. Malika Ibrahim-Ouali, Université d'Aix Marseille III, France were greatly appreciated

Abstract

A simple, efficient and eco-friendly protocol has been developed for the deprotection of *N*-Boc on structurally diverse amines. Selective removal of *N*-Boc groups was achieved with excellent yields using water around reflux temperatures. In the absence of any additional reagents, this method represents a reasonable alternative to previously reported deprotection procedures.

Keywords: boc, deprotection, water, green chemistry, amines, cyclosulfamides

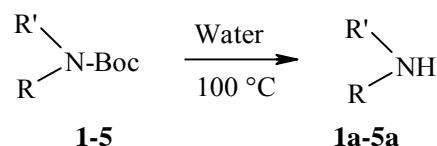
1. Introduction

The development of a simple and effective method, using an environmentally friendly approach as well as an economical process is in great demand in protective group chemistry. The introduction and removal of protecting groups has great significance in organic synthesis (Wuts & Greene, 2007). The development of protecting groups and the study of its consequent deprotection is a field of interest, often unavoidable need in the synthesis of complex molecular structures. The *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) is still one of the most widely used in organic chemistry, used to protect primary or secondary amines as well as amino acids in peptides chemistry (Bodansky & Bodansky, 1994). The stability of *N*-Boc to catalytic hydrogenation and its resistance towards basic and nucleophilic attacks make Boc and other protecting groups (Bn, Fmoc and CBz) ideal orthogonal partners for the protection of amines during the synthesis of multifunctional targets (Agami et al., 2002; Lutz et al., 1998). Traditional methods for Boc-protection involve the reaction of amines with di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc)₂O in the presence of 4-(*N,N*-dimethylamino) pyridine (DMAP) (Basel et al., 2000) or inorganic bases (Handy et al., 2004). In the point of view, several strategies for the *N*-Boc deprotection have been developed these past years. A variety of reagents have been employed to effect this transformation, including strong acids, Lewis acids, and neutral conditions assisted by microwave. *N*-Boc deprotection has been successful using mild acidic conditions (Wuts & Greene, 2007) such as trifluoacetic acid (TFA) in CH₂Cl₂, HCl in EtOAc, H₂SO₄ in *t*-BuOAc, TsOH and MsOH in *t*-BuOAc-CH₂Cl₂, aqueous phosphoric acid in THF (Li et al., 2003), or with Lewis acids such as BF₃·OEt₂, TMSI, TMSOTf, TiCl₄, SnCl₄, AlCl₃, Sn(OTf)₂ and ZnBr₂ (Wuts & Greene, 2007; Bose et al., 2003). Montmorillonite K10 clay catalyst (Shaikh et al., 2000) and silica gel (under low pressure) (Applquist et al., 1996) or thermolytic conditions at high temperature (150 °C) (Rawal et al., 1987; Klai et al., 2004) have also shown to work. Cleavage of the Boc group can also be achieved in some cases under basic conditions, where the amine is highly activated, such as a pyrrole (Hasan et al., 1981; El Kazouli et al., 2006; Tom et al., 2004). Recently, microwave-assisted *N*-Boc deprotection under mild basic conditions using K₃PO₄·H₂O in CH₃OH has been reported (Dandepally et al., 2009). However, many of these methods present disadvantages such as high acidity, the use of expensive reagents and more excessive amounts of catalysts and organic solvents, low

chemoselectivity as well as high temperatures. In addition, some of these catalysts cannot be recovered and used again. In recent years, organic reactions in water have received considerable attention. Compared to conventional solvents, water is preferred for organic reactions because of its unique properties. Moreover, it is cheap, non-toxic, non-explosive, and environmentally acceptable. Thus, the use of water over organic solvents in deprotection reactions has gained much importance in the area of sustainable development chemistry (Crieco, 1998; Li & Chang, 1997). However, reports for using of water as catalyst to promote organic reactions are very limited. Wang et al. (2009) reported special and efficient “green”, catalyst-free, *N*-Boc deprotection in subcritical water, under pressure. Both aromatic and aliphatic *N*-Boc amines can be converted to the corresponding amines in high yields. The experiments were carried out with various time intervals (1-6 h), using distilled, deionized water (20 mL/mmol) at 150 °C. More recently, Thajudeen et al. (2010) described l-proline-based cyclic dipeptides from *N*-Boc-protected methyl esters under catalyst free conditions using water as a solvent. One-pot deprotection followed by cyclization has been used as the key steps. Based on these works, we've explored the deprotection of the Boc group using a catalyst-free water-mediator in the absence of any additional reagent under normal pressure, predicting chemoselectivity toward acid labile protecting group as methyl ester.

2. Results and Discussion

For the initial study of the deprotection, we chose aromatic and aliphatic *N*-Boc amine derivatives since many of these substrates are either commercially available or easily accessible. A series of *N*-Boc amines were subject to the deprotection conditions in water at 100 °C (Scheme 1). The results are established in Table 1. *N*-Boc deprotection was achieved in one single step by using deionized water under argon atmosphere.

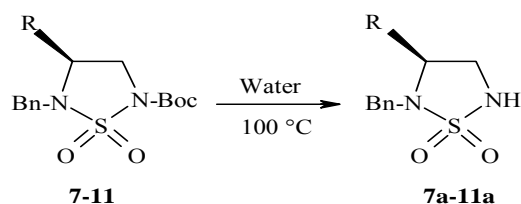


Scheme 1. Deprotection of the Boc group in diverse amines

As seen by the results from Table 1, the isolated yields of 1a-6a are in between 90 and 97 % and the reactions completed after within 12 minutes. A comparative observation can be made with Wang et al. (2009) who heated to a temperature of 150 °C under pressure for the deprotection of *N*-Boc amines, whereas only 100 °C was needed for our approach and delivering excellent yields. We noticed that the Benzyl orthogonal group was conserved in the case of 6a.

Table 1. Deprotection of *N*-Boc amines^a

Encouraged by these excellent preliminary results, we attempted the deprotection with a series of cyclosulfamides containing two orthogonal protecting groups a Benzyl and a Boc.

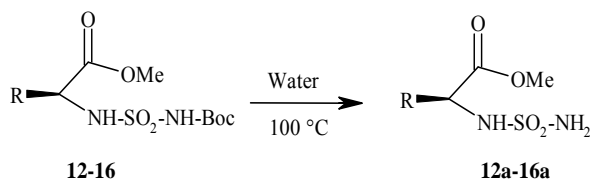


Scheme 2. Deprotection of the Boc group in *N*-Boc, *N'*-Bn- cyclosulfamides

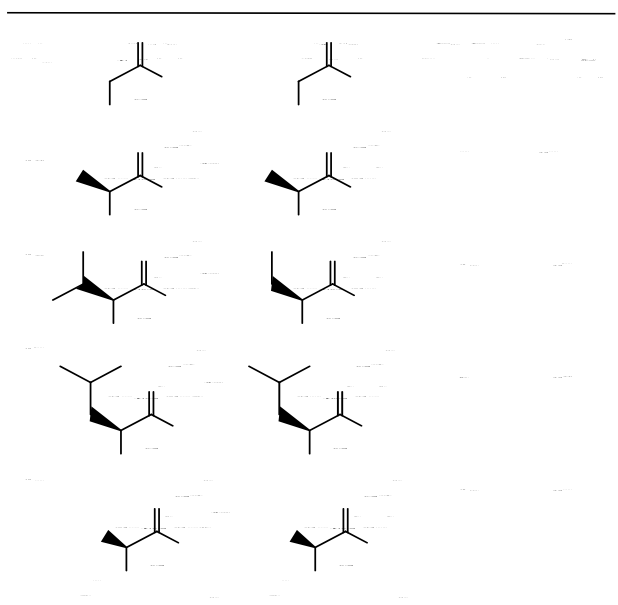
Using a typical procedure, *N*-Boc, *N'*-Bn cyclosulfamides (7-11) were dissolved in water and treated by increasing the temperature until reaching boiling point. Reaction progress was monitored by TLC, which showed complete transformations of 7-11 within 12 min at 100 °C, giving the corresponding deprotected *N*-H, *N'*-Bn cyclosulfamides 7a-11a in yields ranging from 90 % to 96 % (Scheme 2, Table 2). In every experiment, the benzyl group was preserved. The *N*-Boc, *N'*-Bn cyclosulfamides 7-11 syntheses were achieved starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI), *tert*-butanol and natural amino acids (Gly, Ala, Val, Leu, Phe), following the general procedure previously described (Régainia et al., 2000; Berredjem et al., 2003).

Table 2. Deprotection of *N*-Boc cyclosulfamides^a

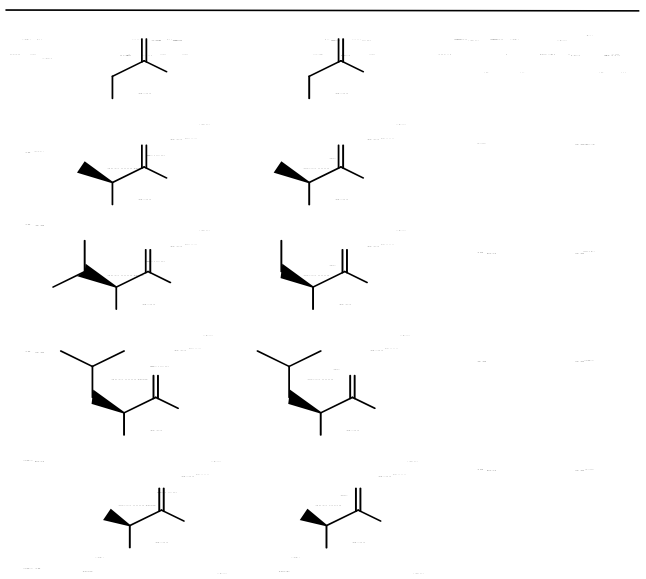
To scope the limitations of this reaction, we extended our study to the Boc-deprotection of various linear *N*-Boc carboxylsulfamides amino acid derivatives (Scheme 3). All *N*-protected compounds (12-16) were prepared by our team starting from amino acids and CSI as described previously (Aouf et al., 1991). The results of these experiments are summarized in Table 3, and show that the Boc cleavage was successful for all of the substrates giving the corresponding *N*-deprotected carboxylsulfamides in high yields ranging from 92 to 96 % within 10 minutes. Surprisingly, we did not observe the deprotection of the ester group, and the selectivity of the deprotection was confirmed by ¹H NMR, by the presence of a methyl ester group signal at 3.70 ppm. This could be considered advancement over the reported methods (Wang & Li., 2009; Wang et al., 2009) for *N*-Boc deprotection and can be avoid predicting that water molecule act as dual acid/base catalyst in height temperature.



Scheme 3. Deprotection of the Boc group in carboxysulfamides

Table 3. Deprotection of *N*-Boc carboxysulfamides^a

The reaction preserves stereochemical integrity of *N*-Boc amino ester derivatives (Table 4, entry 17-21), and the selectivity of this method can be valuable in organic chemistry applications, particularly in the synthesis of peptides.

Table 4. Deprotection of *N*-Boc aminoesters^a

The generally accepted mechanism for the cleavage of the Boc group under acidic conditions involves the formation of carbonyl dioxide and a *tert*-butyl cation. We noticed a theory on water catalysis based on the study of molecular dynamics from Houk's et al. (2008) predicting that methyl ester hydrolyzed in water, which could act as a dual acid/base catalyst. When the temperature rises, the self-ionization of water is enhanced, where subcritical water can boast higher H⁺ and OH⁻ concentration.

To demonstrate acting of water molecule on *N*-Boc deprotection, we have carrying out the reaction in deionized water under argon atmosphere with depressurized system, avoiding the dissolution of CO₂ released, which we think that decreasing of pH to 6.2 at 100 °C on bidistilled water effect the reaction. Furthermore, reaction was carried out on deionized water where pH decreases for 6.9 at rt to 6.6 at 100 °C. For these reasons, we found that water molecule could bear hydrogen-bonding with carbamate moiety than an acid (Wang & Li., 2009) or dual acid/base (Wang et al., 2009) catalyst advised.

Most of *N*-Boc amine derivatives are insoluble in water at room temperature, but become miscible when the temperature above 60 °C, which proves that substrate-water hydrogen-bonding occurs. Starting from 90 °C, the release of CO₂ is observed. The carbamate is firstly activated (electrophilic activation on carbonyl and nucleophilic activation on azotes atom), and then the hydroxide ion serves as a base which attacks the carboxyl, providing a tetrahedral intermediate. The geminal diol gives the deprotected amine, carbon dioxide and *t*-BuOH. The mechanism proposed by Qu et al. (2009) has been confirmed by our study.

3. Conclusions

In this work, we have developed a method for selective deprotection of the Boc group for various aliphatic, aromatic and heterocyclic amines, as well as cyclo sulfamides and carboxylsulfamides. Based on our interesting results, we believe that the present study is a more eco-friendly approach compared to previous methods used. We are currently investigating the limitations of this technique and applying it to various structurally diverse *N*-Boc amines containing different orthogonal protecting groups. Relating results will be reported in our next communication.

References

- Agami, C., & Couty, F. (2002). The reactivity of the *N*-Boc protecting group: an underrated feature. *Tetrahedron*, 58, 2701-2724. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00131-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00131-X)
- Aouf, N., Dewynter, G., & Montero, J. L. (1991). Synthèse et cyclisation de carboxylsulfamides derives d'aminoacides. *Tetrahedron Lett*, 32, 6545-6546. [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80216-S](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(91)80216-S)
- Applquist, T., & Wensbo, D. (1996). Selective removal of the *N*-Boc protective group using silica gel at low pressure. *Tetrahedron Lett.*, 37, 1471-1472. [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02398-4](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(95)02398-4)
- Basel, Y., & Hassner, A. (2000). Di-*tert*-butyl Dicarboxylate and 4-(Dimethylamino) pyridine Revisited. Their Reactions with Amines and Alcohols. *J. Org. Chem.*, 65, 6368-6380. <http://dx.doi.org/10.1021/jo000257f>
- Berredjem, M., Djebbar, H., Regainia, Z., Aouf, N., Winum, J-Y, Dewynter, G., & Montero, J-L. (2003). Synthèse et N-Acylation Régiospécifique de 1,2,5-Thiadiazolidines 1,1-Dioxydes Chirales. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 178, 693-705. <http://dx.doi.org/10.1080/10426500307811>
- Bodansky, M., & Bodansky, A. (1994). *The practice of peptides synthesis*, 2nd Ed.; Stringler - Verlag: Berlin, Germany. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-85055-4>
- Bose, D. S., Kumar, K. K., & Narsimha Reddy, A. V. (2003). A New Protocol for Selective Deprotection of *N*-*tert*-Butoxycarbonyl Protective Group (*tert*-Boc) with Sn(OTf)₂. *Synth. Commun.*, 33, 445-450. <http://dx.doi.org/10.1081/SCC-120015775>
- Crieco, P. A. (1998). *Organic synthesis in water*, Ed.; Blackie Academic and Professional: London (b) Li C. J., Chang T. H. (1997). *Organic reaction in aqueous media*. New York: Wiley.
- Dandepally, S. R., & Williams, A. L. (2009). Microwave-assisted *N*-Boc deprotection under mild basic conditions using K₃PO₄·H₂O in MeOH. *Tetrahedron Lett.*, 50, 1071-1074. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.12.074>
- El Kazouli, S., Koubachi, J., Berteinan-Raboin, S., Mouaddib, A., & Guillaumet, G. (2006). A mild and selective method for the *N*-Boc deprotection by sodium carbonate. *Tetrahedron Lett.*, 47, 8575-8577. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.09.129>
- Gunaydin, H., & Houk, K. N. (2008). Molecular Dynamics Simulation of the HOONO Decomposition and the HO•/NO₂• Caged Radical Pair in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 10036-10037.

<http://dx.doi.org/10.1021/ja711365e>

- Handy, S. T., Sabatini, J. J., Zhang, Y., & Vulfora, L. (2004). Protection of poorly nucleophilic pyrroles. *Tetrahedron Lett.*, *45*, 5057-5060. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.04.178>
- Hasan, I., Marnelli, E. R., Lin, L. C., Fowler, F. W., & Levy, A. B. (1981). Synthesis and reactions of N-protected 2-lithiated pyrroles and indoles. The *tert*-butoxycarbonyl substituent as a protecting group. *J. Org. Chem.*, *46*, 157-164. <http://dx.doi.org/10.1021/jo00314a034>
- Klai, N., Berredjem, M., Khettache, N., Belghit, M. Y., Regainia, Z., & Aouf, N. (2004). Simple and efficient cleavage reaction of the boc group in heterocyclic compounds. *J. Heterocycl. Chem.*, *41*, 57-60. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570410109>
- Li, B., Bemish, R., Buzon, R. A., Chiu, C. K. F., Colgan, S. T., Kissel, W., Le, T., Leeman, K. R., Newell, L., & Roth, J. (2003). Aqueous phosphoric acid as a mild reagent for deprotection of the *t*-butoxycarbonyl group. *Tetrahedron Lett.*, *44*, 8113-8115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.040>
- Lutz, C., Lutz, V., & Knochel, P. (1998). Enantioselective synthesis of 1,2-, 1,3- and 1,4- aminoalcohols by the addition of dialkylzincs to 1,2-, 1,3- and 1,4- aminoaldehydes. *Tetrahedron*, *54*, 6385-6402. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00297-X)
- Rawal, R. J., Jones, M. P., & Cava, K. (1987). Photocyclization strategy for the synthesis of antitumor agent CC-1065: synthesis of dideoxy PDE-I and PDE-II. Synthesis of thiophene and furan analogs of dideoxy PDE-I and PDE-II. *J. Org. Chem.*, *52*, 19-28. <http://dx.doi.org/10.1021/jo00377a004>
- Régainia, Z., Abdaoui, M., Aouf, N., Dewynter, G., & Montero, J. L. (2000). Synthesis of 1,2,5-Thiadiazolidines 1,1-dioxides (Cyclosulfamides) Starting from Amino Acids and Chlorosulfonyl Isocyanate. *Tetrahedron*, *56*, 381-387. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)01025-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(99)01025-X)
- Shaikh, N. S., Gajare, A. S., Deshpande, V. H., & Bedekar, A. V. (2000). A mild procedure for the clay catalyzed selective removal of the *tert*-butoxycarbonyl protecting group from aromatic amines. *Tetrahedron Lett.*, *41*, 385-387. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02028-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02028-6)
- Thajudeen, H., Park K., Moon, S-S, & Hong, I. S. (2010). An efficient green synthesis of proline-based cyclic dipeptides under water-mediated catalyst-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, *51*, 1303-1305. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.134>
- Tom, N. J., Simon, W. M., Frost, S. H., & Ewing, M. (2004). Deprotection of a primary Boc group under basic conditions. *Tetrahedron Lett.*, *45*, 905-906. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.11.108>
- Wang, G., Li, C., & Jia, X. (2009). Catalyst-free water-mediated *N*-Boc deprotection. *Tetrahedron Lett.*, *50*, 1438-1440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.056>
- Wang, J., Liang, Y-L, & Qu, J. (2009). Boiling water-catalyzed neutral and selective *N*-Boc deprotection. *Chem. Commun.*, 5144-5146. <http://dx.doi.org/10.1039/b910239f>
- Wuts, P. G. M., & Greene, T. W. (2007). *Greene's protective group in organic synthesis* (4th Ed.). New York: John Wiley & Sons.
- York, Kocienski, P. J. (2000). *Protecting Groups*, 3rd Ed.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (c).
- Jarowski K, & Kocienski P. (2001). *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2109.
- Zhang, Z-Y, & Houk, K. N. (2005). Acid/Base Catalysis by Pure Water: The Aldol Reaction. *J. Org. Chem.*, *70*, 9712-9716. <http://dx.doi.org/10.1021/jo0509455>

Appendix

General Procedure for the *N*-Boc Deprotection

(1 mmol) *N*-Boc amine, kept in a round-bottomed flask, is dissolved in (1 mL) water and stirred for the appropriate amount of time (Table). Progress of the different reactions is monitored by TLC and after periods no longer than 12 minutes at temperatures between 90-100 °C, the transformations are complete. Each reaction is then cooled to room temperature. Dichloromethane (5 mL) is added to the stirring mixture. The organic extract is dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give desired product after purification by silica gel column chromatography. ¹H and ¹³C NMR were consistent with the predicted structures and were compared with those reported in literature. In all cases, products obtained after the usual work up gave satisfactory spectral data.

Experimental Section

All commercial chemicals and solvents were without further purification. All reactions were carried out under inert argon atmosphere. Melting points were determined in open capillary tubes on a Büchi apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in a 250 MHz Brücker spectrometer. Microanalysis was performed in the microanalysis laboratory of ENSCM (Montpellier). Chemical shifts are reported in δ units (ppm) with TMS as reference. All coupling constants J are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) and combination of these signals. Electron Ionisation mass spectra (30 eV) were recorded in positive or negative mode on a Water MicroMass ZQ. High-resolution mass spectra were measured on a Jeol SX102 mass spectrometer and recorded in FAB positive mode. All reactions were monitored by TLC on silica Merck 60 F₂₅₄ precoated aluminium plates and were developed by spraying with ninhydrin solution. Optical rotations were measured on a JUSCO DIP-370 digital polarimeter. Columns chromatographies were performed on Merck silica gel (230-400 mesh).

[(S) (+)] Methyl [N-sulfamoyl]-phenylalaninate 16a

(Yield 92%); $R_f = 0.53$ (CH_2Cl_2 -MeOH, 9.1), (mp 64-65 °C), $[\alpha]_D = +45$ ($c = 1$, MeOH), IR (KBr, ν cm^{-1}): 1745 (C=O), 1338 and 1152 (SO_2); 3312, 3245, 3482, (NH). ^1H NMR spectrum (250 MHz, CDCl_3): δ , ppm (J , Hz): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.60 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH_2), 4.40 (dt, $J = 5.5$ Hz and $J' = 8.8$ Hz, 1H, C*H); 3.65 (s, 3H, OCH_3); 3.00 and 3.20 (dd, (ABX system) $^1J = 5.7$, $^2J = 7.00$ and $J_{gem} = 13.8$, 2H, CH_2). ^{13}C NMR spectrum (125 MHz, CDCl_3): δ , ppm (J , Hz): 39.50, 52.50, 58.60, 127.70, 129.80, 129.90, 137.30, 173.50. Mass Spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$; C, 46.51; H, 5.42; N, 10.85. Found; C, 46.49; H, 5.39; N, 10.80.

N⁵-Benzyl-1, 2, 5-thiadiazolidine 1,1-dioxide 7a

(Yield 92 %); $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2 -MeOH, 95-5); (mp 98-100 °C). IR (KBr) ν , cm^{-1} : 3267, 3335, 3298 (NH); 1325 and 1141 (SO_2). ^1H NMR spectrum, (250 MHz, CDCl_3): δ , ppm (J , Hz): 7.40 (m, 5H, ArH), 4.75 (t, $J = 9.6$, 1H, NH); 4.20 (s, 2H, PhCH_2), 3.84 (t, $J = 6.4$, 2H, CH_2); 3.62 (m, 2H, CH_2). ^{13}C NMR spectrum (125 MHz, CDCl_3): δ , ppm (J , Hz): 134, 129.5, 128.8, 127.3, 51.2, 43.3, 42.5. Mass spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 91 $[\text{Bn}]^+$ (77). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$; C, 50.94; H, 5.66; N, 13.20. Found; C, 50.90; H, 5.71; N, 13.28.

Research Article

***N*-tert-Butoxycarbonylation of Structurally Diverse Amines and Sulfamides under Water-Mediated Catalyst-Free Conditions**

**Zinelaabine Cheraïet, Souad Ouarna, Sihem Hessainia,
Malika Berredjem, and Nour-Eddine Aouf**

LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Chemistry Department, Sciences Faculty, Badji Mokhtar-Annaba University,
P.O. Box. 12, 23000 Annaba, Algeria

Correspondence should be addressed to Nour-Eddine Aouf, noureddineaouf@yahoo.fr

Received 24 January 2012; Accepted 22 February 2012

Academic Editors: B. Das, G. Li, and P. Sanchez-Andrada

Copyright © 2012 Zinelaabine Cheraïet et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

A simple, efficient, and eco-friendly protocol for the *N*-Boc protection of the amine moiety in a variety of compounds with di-*tert*-butyl dicarbonate under water-acetone catalyst-free conditions is described. The corresponding monocarbamate is obtained in excellent yields on short reaction times. No competitive side reactions such as isocyanate urea and O-Boc were observed. This method represents a reasonable alternative to the previous reported protection procedures.

1. Introduction

The protection of a functional group can be essential in the chemistry of poly functionalised molecules, when a reaction has to be carried out in a part of the compounds without the rest perturbing of the molecule. The development of simple and eco-friendly methods for the protection and deprotection of functional group continues to be a significant tool in synthetic chemistry of polyfunctional molecules [1, 2].

Nitrogen protection continues to attract a great deal of attention in a wide range of chemical fields, such as peptides, nucleosides, heterocyclic compounds, and other natural products. The protection of amines with *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group is a widely used reaction in organic synthesis because of its inertness toward catalytic hydrogenolysis and resistance toward hydrolysis under most basic conditions and nucleophilic reagents [3]. *N*-Boc deprotection is generally achieved under mild acidic conditions such as trifluoroacetic acid (TFA), aqueous phosphoric acid in THF [4], or Lewis acid [5]. The deprotection can be carried out with montmorillonite K.10 clay [6], silica gel at low pressure [7], and by thermolytic cleavage although at high temperature [8, 9].

The *tert*-butoxycarbonyl (Boc) is easily introduced using commercially available di-*tert*-butyldicarbonate (*tert*-BuOCO)₂O under standard basic conditions. Various reagents and methods have been developed in the last years for the *N*-*tert*-butoxycarbonylation of amines. Most are carried out in the presence of an organic or inorganic base. Amines are converted to *N*-*tert*-Boc derivatives by reaction with di-*tert*-butyldicarbonate (Boc)₂O in the presence of: 4-(dimethylamino)-1-*tert*-butylcarbonylpyridinium DMAP [10], 4-(dimethylamino)-1-*tert*-butylcarbonyl pyridinium chloride [11] or tetrafluoroborate in aq NaOH [12], *tert*-butyl-2-pyridyl carbonate in the presence of K₂CO₃ in H₂O-DMF [13] or *tert*-butyl 1-chloroethyl carbonate in presence of K₂CO₃ in H₂O-THF [14], 2-*tert*-butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetone nitrile in the presence of Et₃N in H₂O-dioxane [15]. However, these protocols have various drawbacks as long times, preparation of *tert*-butoxycarbonylation reagents, and requirement of auxiliary substances.

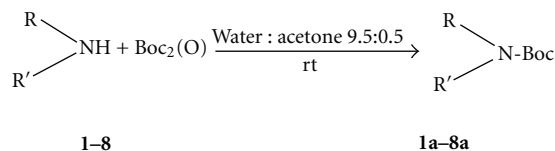
The base-catalyzed reactions are often associated with the formation of isocyanate [16], urea [10], and *N*, *N*-di-Boc derivatives [17]. Moreover, the high toxicity of DMAP and reagents derived from it limits their use [18].

TABLE 1: *N*-Boc protection of amines derivative^a.

Entry	Substrate	Product	Time (min)	Yield* (%)
1			5	93
2			7	94
3			10	90
4			8	95
5			8	97
6			12	90
7			8	92
8			5	95

* All reactions conducted with 1 mmol of substrate in 1 mL of water : acetone 9.5 : 0.5.

*Isolation yield after purification.



SCHEME 1

The protection can also be affected with mild acidic conditions. There are examples of other modified methods for *tert*-butoxycarbonylation of amines with $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ [19], Amberlyst 15 [20], Guanidine hydrochloride [21], $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [22], ZrCl_4 [23], LiClO_4 [24], $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ [25], sulfonic acid functionalized silica [26], and $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ [27].

More recently, Akbari et al. reported an efficient protocol for the *N*-protection of various structurally amines using protic 1, 2, 3, 3-*tetra*-methylguanidinium acetate as recyclable catalyst under solvent free condition at room temperature [28]. Many of these methods suffer from disadvantages such high acidity, expensive reagents, and using more excess. Excessive amounts of catalysts, high temperature and slow rate reaction. Chankeshwara and Chakraborti [29] reported the catalyst-free chemoselective *N-tert*-butyloxycarbonylation of amines in water. This method is not reproducible because the limited solubility of $(\text{Boc})_2\text{O}$ in water under ambient conditions.

In recent years, much attention has been focused on searching greener or environmentally friendly chemical process. Water is the main solvent for life processes, and there is growing interest in using it as green solvent for organic transformations [30, 31]. However, reports about using water as a catalyst to promote organic reactions are very limited. Compared to conventional solvents water is preferred for organic reaction because it displays unparalleled and unique properties. Moreover, it is cheap, nontoxic, non-explosive, and environmentally acceptable [32, 33]. Thus, the

use of water instead of organic solvents has gained much importance in the development of sustainable protection in generally chemistry.

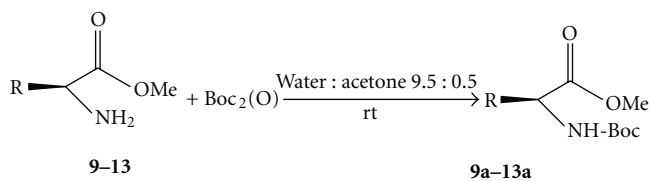
In this paper, we report efficient and eco-friendly protocol for chemoselective *N-tert*-butyloxycarbonylation of various structurally amines in water-related system under ambient conditions in the absence of any acid/base-catalyst.

2. Results and Discussion

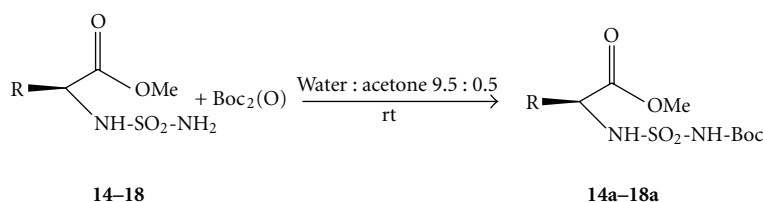
In our quest of a “greener” approach toward *N*-Boc protection, we have carried out a series of experiments using commercially available di-*tert*-butyldicarbonate (*tert*-BuOCO)₂O and various structurally amines and water as solvent (Scheme 1). The *N-tert*-butyloxycarbonylation of various amines (Table 1) was carried out in distilled water with a minimum of acetone at room temperature and atmospheric pressure in the absence of any catalyst (Scheme 1).

The reactions were completed after 8–12 min, affording Boc protected amines in good and excellent yields (Table 1) and short time. In each case, only the mono *N*-Boc protected product was found. No isocyanate or urea formation was detected (by NMR of crude products).

The critical amount of water required was found to be 1 mL/mmol of amine and the minimum of the acetone for the solubility of $(\text{Boc})_2\text{O}$. The products were isolated by filtration (for solid products) or extraction with CH_2Cl_2 (for liquid products).



SCHEME 2



SCHEME 3

The chemoselectivity was further demonstrated in the case of *p*-aminophenol (entry 5) that did not form oxazolidinone.

To explore the scope and limitations of this reaction and view of the importance of peptide synthesis, we investigated the Boc-protection of various aminoesters derivatives of (Leu, Ala, Val, Leu, and Phe) (Table 2, entries 9–13).

All *N*-Boc-protected aminoesters were prepared from the corresponding starting from aminoacids after esterification and protection by reacting with (Boc)₂O in water at room temperature (Scheme 2).

As can be seen (Table 2, entries 9–13), the *N*-Boc protection process was quite satisfactory because it could be quantitatively converted to its *N*-Boc esters of α -amino acids.

It was quite interesting to observe the *N*-Boc protection of many of the substrates gave optically pure *N*-Boc derivatives (as determined by optical rotation and comparison with literature values).

As can be seen from results in Table 2, the isolated yield of 9a–13a were in the range of 92–96%, the reaction could be completed in 5 min and 12 min.

Encouraged by these experimental results, we extended our studies to series carboxylsulfamides aminoester derivatives (Scheme 3, Table 3).

The preparation of sulfamides amino-esters derivatives (14–19) was performed in four steps starting from amino acids (Gly, Ala, Val, Leu, and Phe) and chlorosulfonyl isocyanate (CSI) and *tert*-butanol after four steps: esterification-sulfamoylation, carbamoylation, and deprotection previously described [34].

The *N*-Boc protection reaction was studied using compounds 14–18 as substrates in the same conditions. 1.0 mmol was treated with (Boc)₂O 260 mg, 1 mmol in water : acetone at room temperature (Table 3, entries 14–18). The reaction was monitored by TLC. In most of cases, the desired product was obtained in good at excellent yields (Scheme 3).

The reaction preserves stereochemical integrity of amino esters derivatives. The reactions were rapid with most of

the sulfamides studied (5–10 min) and were compatible with diverse sulfamides.

The propriety of this method can be formative of the application in the organic synthesis and particularly in peptide synthesis.

To explore the scope and limitations of this reaction, we extended our study the *N*-protection of cyclosulfamides (Scheme 4).

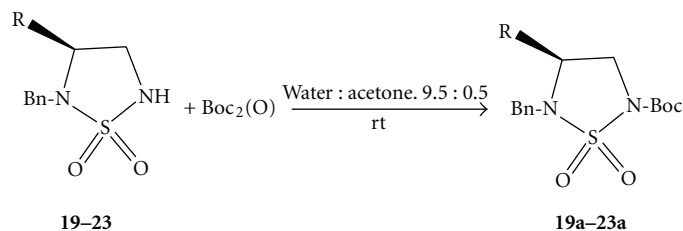
The synthesis of the cyclosulfamides (entries 19–23) was achieved starting from CSI, and amino acids (Gly, Ala, Val, Leu, and Phe) according a general procedure previously described [34]. The derivatization of amino acids allowed the introduction of an alkyl group on C-4 well-defined configuration.

The cyclosulfamides (Table 4, entries 19–23) were tested under the same conditions of present protocol. The reaction is monitored by TLC, which indicates complete disappearance of (19–23) within 8 min at room temperature and atmospheric pressure, to afford the corresponding *N*-protected cyclosulfamides (19a–23a) with excellent yields.

N-Boc chiral cyclosulfamides entry (19–23) gave optically *N*-*t*-Boc derivatives (as determined by optical rotation and HPLC). In all cases, the *N*-protected cyclosulfamides (19a–23a) were less polar than his precursor (TLC).

To explore the mechanism of these processes, we assume that hydrogen bond formation between water and the carbonyl oxygen atom of (Boc)₂O causes electrophilic activation of the carbonyl group which make more susceptible to nucleophilic attack. Intramolecular nucleophilic attack by the nitrogen atom on the carbonyl carbon activated followed by release of CO₂, *t*-BuOH, H₂O and forms the carbamate (Scheme 5).

The structures of all the compounds were unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods. For the final derivatives, the different NMR spectra showed a signal of NH proton and appearance of signal corresponding to the *tert*-butyl protons. These compounds exhibited characteristic absorption in the IR spectrum with the absorption at 1702–1712 cm⁻¹ (C=O).



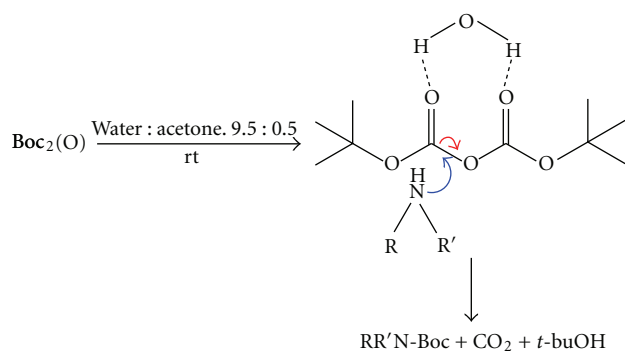
SCHEME 4

TABLE 2: *N*-Boc protection of aminoesters^a.

Entry	Substrate	Product	Time (min)	Yield* (%)
9			5	96
10			10	94
11			8	92
12			10	95
13			5	95

^a All reactions conducted with 1 mmol of substrate in 1 mL of water: acetone 95:5.

* Isolation yield after purification.



SCHEME 5: Electrophilic activation of $\text{Boc}_2(\text{O})$ during water-mediated catalyzed the *N*-Boc formation from amines.

3. Conclusions

In summary, we have developed a novel and efficient route for water-mediated *N*-*tert*-butoxycarbonylation of amines at room temperature. The absence of acid/base and the use of water makes present procedure environmentally friendly. We are exploring the protection of various diverse amines

with other protecting groups applications and will report the finding in due course.

4. Experimental Section

All commercial chemicals and solvents were without further purification. All reactions were carried out under inert argon atmosphere. Melting points were determined in open capillary tubes on a Büchi apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in a 250 MHz Brücker spectrometer. Microanalysis was performed in the microanalysis laboratory of ENSCM (Montpellier). Chemical shifts are reported in δ units (ppm) with TMS as reference. All coupling constants *J* are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), and combination of these signals. Electron Ionisation mass spectra (30 eV) were recorded in positive or negative mode on a Water MicroMass ZQ. High-resolution mass spectra were measured on a Jeol SX102 mass spectrometer and recorded in FAB positive mode. All reactions were monitored by TLC on silica Merck 60 F254 precoated aluminium plates and were developed by spraying with ninhydrin solution. Optical rotations were measured on a JUSCO DIP-370 digital polarimeter. Columns

TABLE 3: *N*-Boc protection of linear carboxylsulfamides^a.

Entry	Substrate	Product	Time (min)	Yield* (%)
14			5	56
15			10	94
16			10	90
17			15	97
18			6	92

^a All reactions conducted with 1 mmol of substrate in 10 mL of water : acetone 9.5 : 0.5.

* Isolated yield after purification.

TABLE 4: *N*-Boc protection of cyclo sulfamides^a.

Entry	Substrate	Product	time (min)	Yield* (%)
19			3	90
20			5	96
21			9	95
22			8	93
23			6	90

^a All reactions conducted with 1 mmol of substrate in 10 mL of Water : acetone 9.5 : 0.5.

* Isolated yield after purification.

chromatographies were performed on Merck silica gel (230–400 mesh). Compounds 1–9 are available commercially N2-Boc-4-alkyle-N5-benzyl-1,2,5thiadiazolidine 1,1-dioxide (1–5).

The synthesis of the compounds, starting from (CSI) chlorosulfonyl isocyanate *tert*-butyl alcohol and methyl esters of amino acids (glycine, L-alanine, L-leucine, and L-phenylalanine) has been previously reported [34].

N-Boc Protection: *General Procedure*. In a 50 mL round flask with 9.5 mL of distilled water and 0.5 mL acetone, 1 mmol of amine was added, the mixture was stirred at room temperature for the few minutes.

Dichloromethane was added (5 mL), and the mixture was stirred. Progress of the reaction is monitored by TLC, which indicates complete disappearance of precursors amines. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) to afford the *N*-Boc amines derivatives in high yields.

The synthesis of the compounds 14–23 has been previously reported for our research group [35, 36].

(*S*)-Methyl 2-((*N*-(*Tert*-Butoxycarbonyl)Sulfamoyl)Amino)-3-Methylbutanoate **16a**. (Yield 92%); $R_f = 0.72$ (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1), (mp 89–90°C), $[\alpha]_D = +2.5$ ($c = 1$, EtOH), (KBr) ν , cm⁻¹: 1752 and 1697 (C=O), 1352 and 1158 (SO₂); 3332, 3258 and 3274 (NH), 2964 (CH). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.20 (s, H, NH-Boc), 5.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 3.90 and 3.95 (dd, $J = 4.8$ and $J' = 4.8$ Hz, 1H, C*H); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 2.20 (m, 1H, 3H, CH *i*Pr); 0.90 and 1.10 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C NMR spectrum (125 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 19.70, 20.00, 27.56, 30.30, 56.70, 62.20, 84.34, 153.56, 175.60.

Mass Spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 311 [M+H]⁺ (100). Found, %: C, 34.42; H, 6.71; N, 13.12. C₆H₁₄N₂O₂S. Calculated, %: C, 34.28; H, 6.66; N, 13.33.

(*S*)-Methyl 2-((*N*-(*Tert*-Butoxycarbonyl)Sulfamoyl)Amino)-4-Methylpentanoate **17a**. (Yield 95%); $R_f = 0.67$ (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1), (mp 67–68°C), $[\alpha]_D = -14.5$ ($c = 1$, MeOH), (KBr) ν , cm⁻¹: 1751 and 1698 (C=O), 1358 and 1162 (SO₂); 3310 and 3251 (NH), 2987 (CH). ¹H NMR spectrum (250 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 7.25 (s, H, NH-Boc), 5.20 (s, 1H, NH exch), 4.25 (t, $J = 7.4$, 1H, C*H); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 1.85 (m, 1H, *i*Pr), 1.55 (m, 2H, CH₂ β); 1.48 (s, 9H, *t*-Bu), 0.93 and 0.75 (2d, $J = 2.9$, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR spectrum (125 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 21.32, 22.73, 24.38, 27.52, 41.40, 52.77, 54.74, 84.54, 152, 20, 174.79.

Mass Spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 325 [M+H]⁺, (100).

Found, %: C, 37.46; H, 7.13; N, 12.54. C₇H₁₆N₂O₂S. Calculated, %: 37.50; H, 7.14; N, 12.50.

(*S*)-Methyl 2-((*N*-(*Tert*-Butoxycarbonyl)Sulfamoyl)Amino)-3-Phenylpropanoate **18a**. (Yield 95%); $R_f = 0.68$ (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1), (mp 131–132°C), $[\alpha]_D = +12$ ($c = 1$, MeOH), IR (KBr, ν cm⁻¹): 1745 and 1702 (C=O), 1338 and 1152 (SO₂);

3312, 3245, 3482, (NH). ¹H NMR spectrum (250 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 7.25 (s, H, NH-Boc), 7.25 (m, 5H, Ar-H), 7.10 (s, H, NH-Boc), 5.60 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH₂), 4.40 (dt, $J = 5.5$ Hz and $J' = 8.8$ Hz, 1H, C*H); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 3.00 and 3.20 (2dd, (ABX system) ¹ $J = 5.7$, ² $J = 7.00$ and $J_{gem} = 13.8$, 2H, CH₂), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C NMR spectrum (125 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 27.45, 39.50, 52.50, 58.60, 84, 67, 127.70, 129.80, 129.90, 137.30, 150.00, 173.50. Mass Spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 359 [M+H]⁺ (100). Anal. Calcd for C₁₀H₁₄N₂O₂S; C, 46.51; H, 5.42; N, 10.85. Found; C, 46.49; H, 5.39; N, 10.80.

(*R*)-*Tert*-Butyl 5-Benzyl-4-Isopropyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-Carboxylate 1,1-Dioxide **21a**. (Yield 96%); $R_f = 0.72$ (CH₂Cl₂-MeOH, 95-5); (mp 82–84°C), $[\alpha]_D = +5$ ($c = 1$, EtOH). (KBr) ν , cm⁻¹: 3331 and 3314 (NH); 1345 and 1165 (SO₂), 1708 (CO). ¹H NMR spectrum (250 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 7.40 (m, 5H, ArH); 4.35 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH₂-Ph); 3.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH₂-Ph); 3.40 (m, 3H, *CH and CH₂); 2.8 (m, 1H, CH *i*Pr); 1.58 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 and 1.00 (2d, $J = 6.7$ Hz, 6 H, 2CH₃). ¹³C NMR spectrum (125 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 166.65, 139.2, 128.3, 129.4, 12.5, 84, 52, 51.2, 50.6, 32.3, 27, 42, 23.5, 19.4, 18.2.

Mass Spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 355. [M+H]⁺ (72), 91 [Bn]⁺ (80).

Anal. For C₁₂H₁₈N₂O₂S Calcd: C, 56.69; H, 7.08; N, 11.02. found: C, 56.67; H, 7.14; N, 10.95.

(*R*)-*Tert*-Butyl 4,5-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-Carboxylate 1,1-Dioxide **23a**. (Yield = 93%); $R_f = 0.52$ (CH₂Cl₂); (mp 97–98°C), $[\alpha]_D = -23^\circ$ ($c = 1$, EtOH). (KBr) ν , cm⁻¹: 3269 (NH); 1338 and 1172 (SO₂). ¹H NMR spectrum (250 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 7.52 (m, 10H, ArH); 4.40 (m, 1H, CH_{asy}); 4.10 (d, $J = 13.6$, 1H, CH₂-Ph); 4.35 (d, $J = 13.6$, 1H, CH₂-Ph); 2.90 (m, 2H, CH₂); 3.50 and 3.20 (2dd, $J = 18.3$, ¹ $J = 4.7$ and ² $J = 7.3$, Hz, 2H, CH₂-Ph), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C NMR spectrum (125 MHz, CDCl₃): δ , ppm (J , Hz): 138.7, 137.3, 129.2, 128.3, 127.5, 127.1, 125.5, 124.5, 57.3, 54.2, 52.1, 42.7.

Mass Spectrum (ESI⁺, 30 eV), m/z (I_{rel} , %): 303 [M+H]⁺ (100), 91 [Bn]⁺ (67).

Found, %: C, 63.51; H, 5.92; N, 09.29. C₁₆H₁₈N₂O₂S. Calculated, %: C, 63.57; H, 5.96; N, 09.27.

Acknowledgments

This paper was generously supported by the (*Direction Generale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT*), Algerian Ministry of Scientific Research. (FNR), National Fund of Research. Fruitful discussions with Dr. Ibrahim-Ouali Malika, Université d'Aix Marseille, France, are greatly appreciated.

References

- [1] T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley, New York, NY, USA, 4rd edition, 2007.

- [2] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, George Thieme, Stuttgart, Germany, 3rd edition, 2004.
- [3] C. Agami and F. Couty, "The reactivity of the n-boc protecting group: an underrated feature," *Tetrahedron*, vol. 58, no. 14, pp. 2701–2724, 2002.
- [4] B. Li, R. Bemish, R. A. Buzon et al., "Aqueous phosphoric acid as a mild reagent for deprotection of the t-butoxycarbonyl group," *Tetrahedron Letters*, vol. 44, no. 44, pp. 8113–8115, 2003.
- [5] D. S. Bose, K. K. Kumar, and A. V.N. Reddy, "A new protocol for selective deprotection of *N*-tert-butoxycarbonyl protective group (*t*-Boc) with $\text{Sn}(\text{OTf})_2$," *Synthetic Communications*, vol. 33, no. 3, pp. 445–450, 2003.
- [6] N. S. Shaikh, A. S. Gajare, V. H. Deshpande, and A. V. Bedekar, "A mild procedure for the clay catalyzed selective removal of the tert-butoxycarbonyl protecting group from aromatic amines," *Tetrahedron Letters*, vol. 41, no. 3, pp. 385–387, 2000.
- [7] T. Apelqvist and D. Wensbo, "Selective removal of the n-boc protective group using silica gel at low pressure," *Tetrahedron Letters*, vol. 37, no. 9, pp. 1471–1472, 1996.
- [8] V. H. Rawal, R. J. Jones, and M. P. Cava, "Photocyclization strategy for the synthesis of antitumor agent CC-1065: synthesis of dideoxy PDE-I and PDE-II. Synthesis of thiophene and furan analogues of dideoxy PDE-I and PDE-II," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 52, no. 1, pp. 19–28, 1987.
- [9] K. Nadia, B. Malika, K. Nawel, B. MedYazid, R. Zine, and N.-E. Aouf, "Simple and efficient cleavage reaction of the Boc Group in heterocyclic compounds," *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 41, no. 1, pp. 57–60, 2004.
- [10] Y. Basel and A. Hassner, "Di-tert-butyl dicarbonate and 4-(dimethylamino)pyridine revisited. their reactions with amines and alcohols," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, no. 20, pp. 6368–6380, 2000.
- [11] E. Guibé-Jampel and M. Wakselman, "A water-soluble agent for the t-butoxycarbonylation of amines," *Journal of the Chemical Society D*, no. 6, p. 267, 1971.
- [12] G. Le Corre, E. Guibé-Jampel, and M. Wakselman, "Groupements protecteurs benzyloxycarboxyles substitues alcalinolabiles," *Tetrahedron*, vol. 34, no. 20, pp. 3105–3112, 1978.
- [13] S. Kim and J. Lee, "T-butyl 2-pyridyl carbonate: a useful reagent for T-butoxycarbonylation of amino acids," *Chemistry Letters*, vol. 13, no. 2, pp. 237–238, 1984.
- [14] G. Sennyey, G. Barcelo, and J. P. Senet, "Synthesis and use of dibenzylpyrocarbonate: preparation of dipeptide free n-benzyloxycarbonyl glycine," *Tetrahedron Letters*, vol. 27, no. 44, pp. 5375–5376, 1986.
- [15] M. Itoh, D. Hagiwara, and T. Kamiya, "A new tert-butyloxycarbonylating reagent, 2-tert-butyloxycarbonyloxymino-2-phenylacetone trile," *Tetrahedron Letters*, vol. 16, no. 49, pp. 4393–4394, 1975.
- [16] H. J. Knölker and T. Braxmeier, "Isocyanates—part 3. synthesis of carbamates by dmap-catalyzed reaction of amines with di-tert-butylidicarbonate and alcohols," *Tetrahedron Letters*, vol. 37, no. 33, pp. 5861–5864, 1996.
- [17] S. Darnbrough, M. Mervic, S. M. Condon, and C. J. Burns, "An improved synthesis of N-Boc protected aryl amines," *Synthetic Communications*, vol. 31, no. 21, pp. 3273–3280, 2001.
- [18] D. V. Sweet, *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1985-86*, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, USA, 1988.
- [19] A. Heydari, R. K. Shiroodi, H. Hamadi, M. Esfandyari, and M. Pourayoubi, "*N*-tert-butoxycarbonylation of amines using $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ as an efficient heterogeneous and recyclable catalyst," *Tetrahedron Letters*, vol. 48, no. 33, pp. 5865–5868, 2007.
- [20] K. Shiva Kumar, J. Iqbal, and M. Pal, "Amberlyst-15: a mild, efficient and reusable heterogeneous catalyst for *N*-tert-butoxycarbonylation of amines," *Tetrahedron Letters*, vol. 44, no. 8113–8115, pp. 385–387, 2003.
- [21] F. Jahani, M. Tajbakhsh, H. Golchoubian, and S. Khaksar, "Guanidine hydrochloride as an organocatalyst for *N*-Boc protection of amino groups," *Tetrahedron Letters*, vol. 52, no. 12, pp. 1260–1264, 2011.
- [22] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, M. Locatelli, P. Melchiorre, and L. Sambri, "Asymmetric catalytic synthesis of enantiopure *N*-protected 1,2-amino alcohols," *Organic Letters*, vol. 6, no. 22, pp. 3973–3975, 2004.
- [23] G. V. M. Sharma, J. Janardhan Reddy, P. Sree Lakshmi, and P. Radha Krishna, "Rapid and facile lewis acid catalysed boc protection of amines," *Tetrahedron Letters*, vol. 45, no. 37, pp. 6963–6965, 2004.
- [24] A. Heydari and S. E. Hosseini, "Lithium perchlorate-catalyzed boc protection of amines and amine derivatives," *Advanced Synthesis and Catalysis*, vol. 347, no. 15, pp. 1929–1932, 2005.
- [25] S. V. Chankeshwara and A. K. Chakraborti, "Copper(ii) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for *N*-tert-butoxycarbonylation of amines under solvent-free conditions at room temperature," *Tetrahedron Letters*, vol. 47, no. 7, pp. 1087–1091, 2006.
- [26] B. Das, K. Venkateswarlu, M. Krishnaiah, and H. Holla, "A highly chemoselective boc protection of amines using sulfonic-acid-functionalized silica as an efficient heterogeneous recyclable catalyst," *Tetrahedron Letters*, vol. 47, no. 43, pp. 7551–7556, 2006.
- [27] A. K. Chakraborti and S. V. Chankeshwara, " $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ as a new, highly efficient, inexpensive and reusable catalyst for *N*-tert-butoxycarbonylation of amines," *Organic and Biomolecular Chemistry*, vol. 4, no. 14, pp. 2769–2771, 2006.
- [28] J. Akbari, A. Heydari, L. Ma'mani, and S. Hassan Hosseini, "Protic ionic liquid [TMG][Ac] as an efficient, homogeneous and recyclable catalyst for BOC protection of amines," *Comptes Rendus Chimie*, vol. 13, no. 5, pp. 544–547, 2010.
- [29] S. V. Chankeshwara and A. K. Chakraborti, "Catalyst-free chemoselective *N*-tert-butyloxycarbonylation of amines in water," *Organic Letters*, vol. 8, no. 15, pp. 3259–3262, 2006.
- [30] P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie Academic and Professional, London, UK, 1998.
- [31] C.J. Li and T. H. Chang, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, NY, USA, 1997.
- [32] A. R. Katritzky, S. M. Allin, and M. Siskin, "Aquaethermolysis: reactions of organic compounds with superheated water," *Accounts of Chemical Research*, vol. 29, no. 8, pp. 399–406, 1996.
- [33] J. Fraga-Dubreuil and M. Poliakoff, "Organic reactions in high-temperature and supercritical water," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 78, no. 11, pp. 1971–1982, 2006.
- [34] N. Aouf, G. Dewynter, and J. L. Montero, "Synthesis and cyclization of carboxylsulfamides of aminoacid derivatives," *Tetrahedron Letters*, vol. 32, no. 45, pp. 6545–6546, 1991.
- [35] Z. Regaïnia, M. Abdaoui, N. E. Aouf, G. Dewynter, and J. L. Montero, "Synthesis of 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxides (cyclosulfamides) starting from amino acids and chlorosulfonyl isocyanate," *Tetrahedron*, vol. 56, no. 3, pp. 381–387, 2000.

- [36] M. Berredjem, H. Djebbar, Z. Regainia et al., "Regiospecific synthesis and N-acylation of chiral 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxides," *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, vol. 178, no. 4, pp. 693–705, 2003.